

Dr Audrey BAUR CHAUBERT
Spéc.. FMH Pathologie
ARGOT Lab
Lausanne

HISTOPATHOLOGIE DES HEMOPATHIES MALIGNES

HEMOPATHIES MALIGNES

1^{ère} PARTIE

- ⊙ Définitions
- ⊙ Tissus et techniques en hématopathologie
- ⊙ Principes de classification des lymphomes

2^{ème} PARTIE

- ⊙ Exemples de cas

1^{ère} PARTIE

- Définitions

HEMOPATHIES MALIGNES

1. Néoplasies **lymphoïdes**
2. Néoplasies **myéloïdes**

BLOOD

fat cell

endothelium

fibroblast

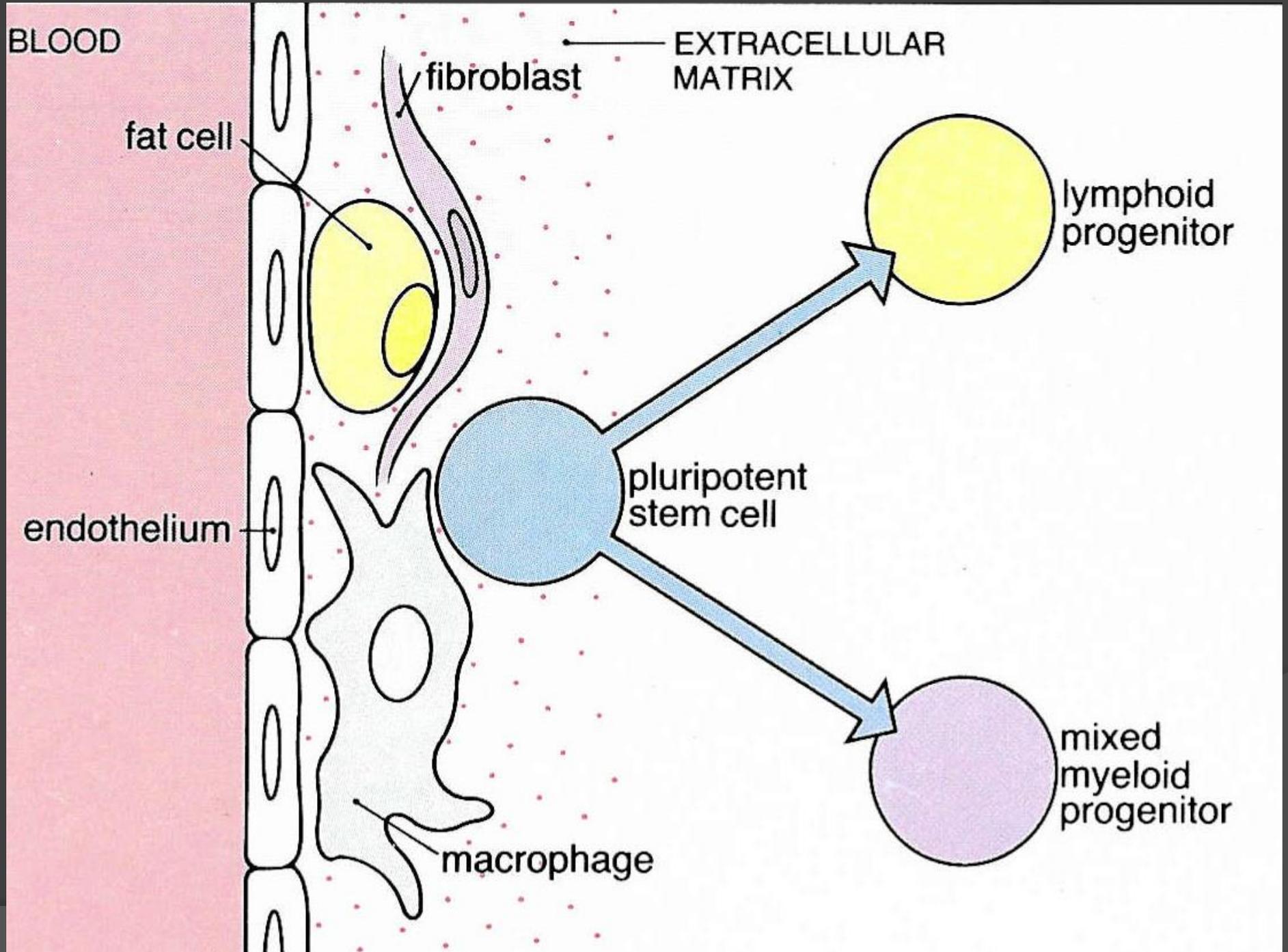
EXTRACELLULAR
MATRIX

pluripotent
stem cell

lymphoid
progenitor

macrophage

mixed
myeloid
progenitor



HEMOPATHIES MALIGNES

1. Néoplasies lymphoïdes

- concerne les cellules descendant de la **cellule souche lymphoïde commune**
- syndromes lymphoprolifératifs / lymphomes

HEMOPATHIES MALIGNES

2. Néoplasies myéloïdes

- concerne la majorité des cellules descendant de la **cellule souche myéloïde commune**
 - cellules des lignées granulocytaire, érythroïde et mégacaryocytaire, mastocytes
- néoplasies myéloprolifératives chroniques
- syndromes myélodysplasiques
- leucémies myéloïdes aiguës
- mastocytoses

HEMOPATHIES MALIGNES

3. Néoplasies histiocytaires et à cellules dendritiques

- concerne une partie des cellules descendant de la **cellule souche myéloïde commune**
 - une partie des cellules de la lignée monocytaire (histiocytes) et les cellules dendritiques
- Histiocytose à cellules de Langerhans (histiocytose X), sarcome à cellules dendritiques interdigitées, etc

NEOPLASIES LYMPHOIDES

Définition

Proliférations clonales malignes de
cellules lymphoïdes

cellules lymphoïdes = ?

prolifération de cellules = ?

clonal = ?

malin = ?

NEOPLASIES LYMPHOIDES

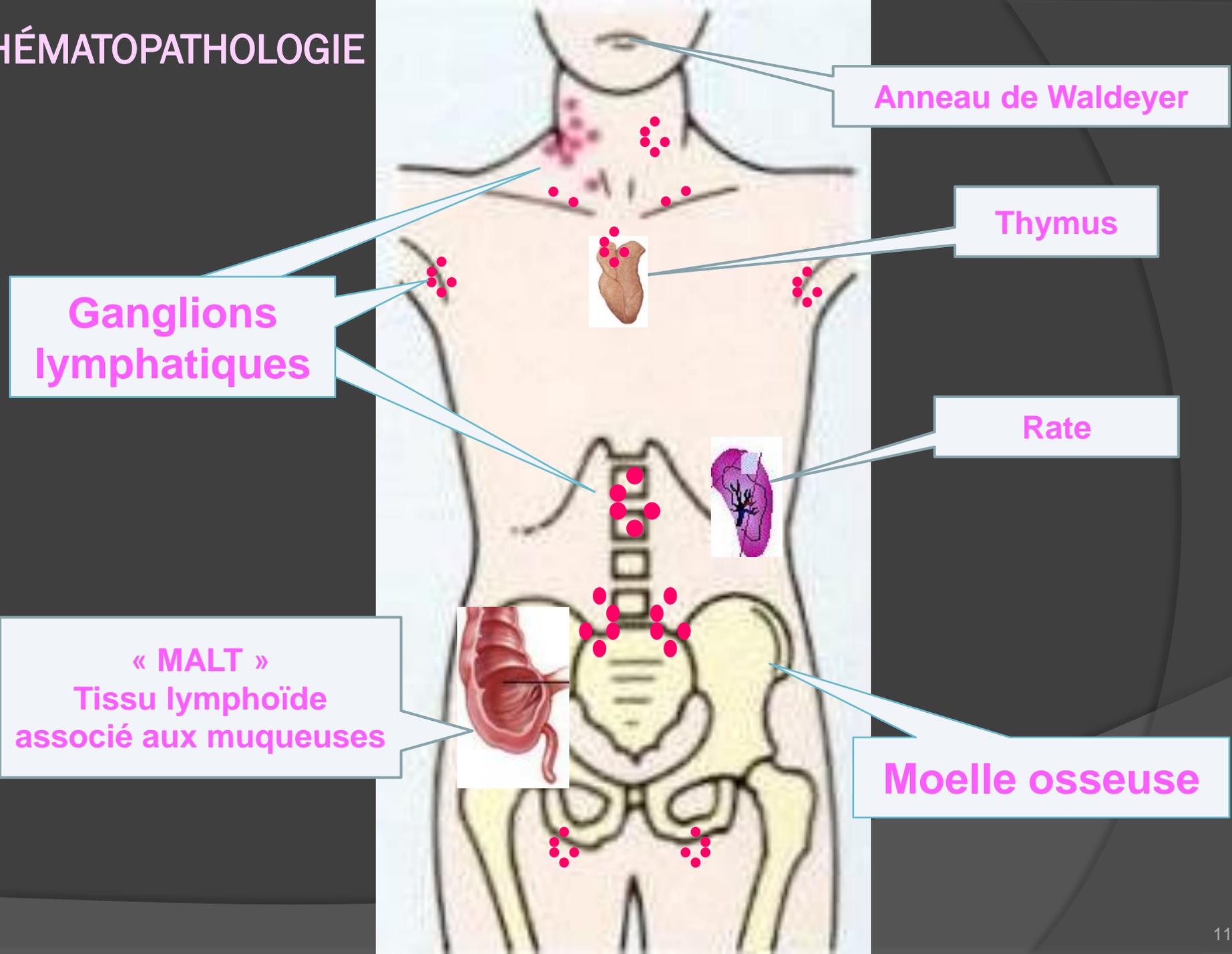
Définition

Proliférations clonales malignes de cellules lymphoïdes

Synonymes

- Syndromes lymphoprolifératifs
- Néoplasies lymphoïdes
- Néoplasies du système immunitaire B ou T

HÉMATOPATHOLOGIE



"Leucémie" et "Lymphome"

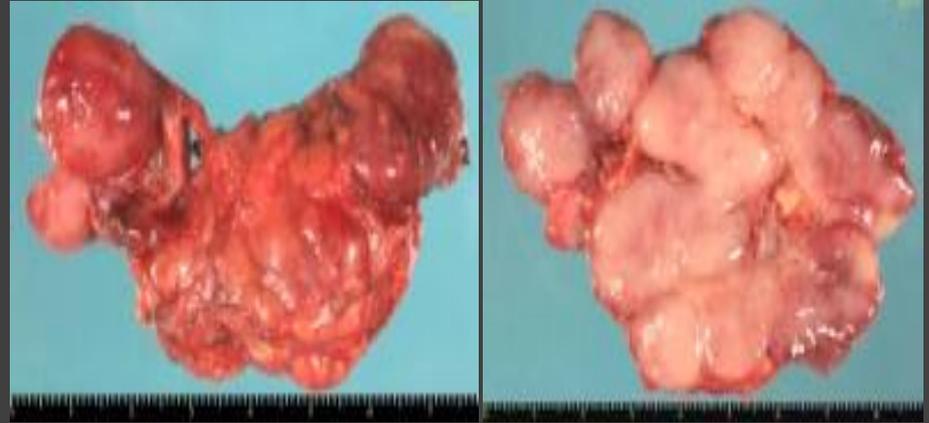
- ⦿ Racines grecques du mot leucémie: "leukos"(blanc) et "haima"(sang)
- ⦿ Lorsque des cellules lymphomateuses se trouvent en excès dans le sang, à la suite le plus souvent d'un envahissement médullaire, **le lymphome est leucémique**
- ⦿ **N'importe quel lymphome peut être leucémique**, à la présentation ou à un moment donné de l'évolution (exception: lymphome de Hodgkin)

"Nodal and extra-nodal lymphomas"

- anglais: "node" = ganglion
nodal lymphoma = L des ganglions lymphatiques
 - sont assimilés aux L nodaux: L de la rate, de l'anneau de Waldeyer, du thymus
- sites lymphoïdes accessoires peuvent donner naissance à des L "**extra-nodaux**" ou extra-ganglionnaires (en principe non hodgkiniens)
 - exemple classique de L extra-nodal :
L du tube digestif

Modes de présentation des lymphomes

Masse tumorale
d'origine **ganglionnaire**



ou dans un

autre organe lymphoïde :
anneau de Waldeyer,
thymus, **rate**

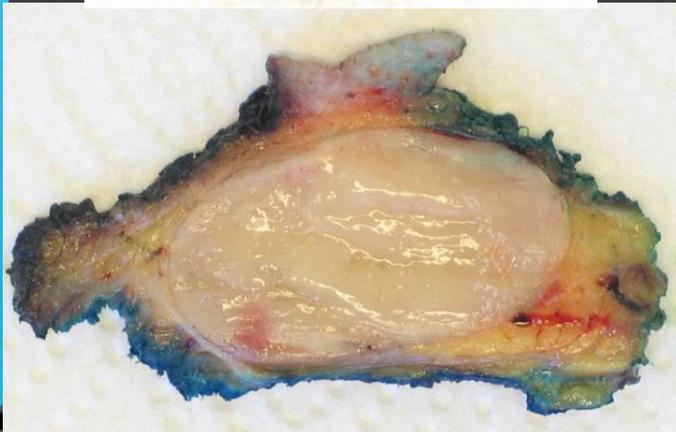


Modes de présentation des lymphomes

Masse tumorale

◎ dans un **organe non lymphoïde**

- Lymphomes "**extra-nodaux**" ou extra-ganglionnaires siégeant dans le tube digestif, la peau, le testicule, l'ovaire, le SNC, ...

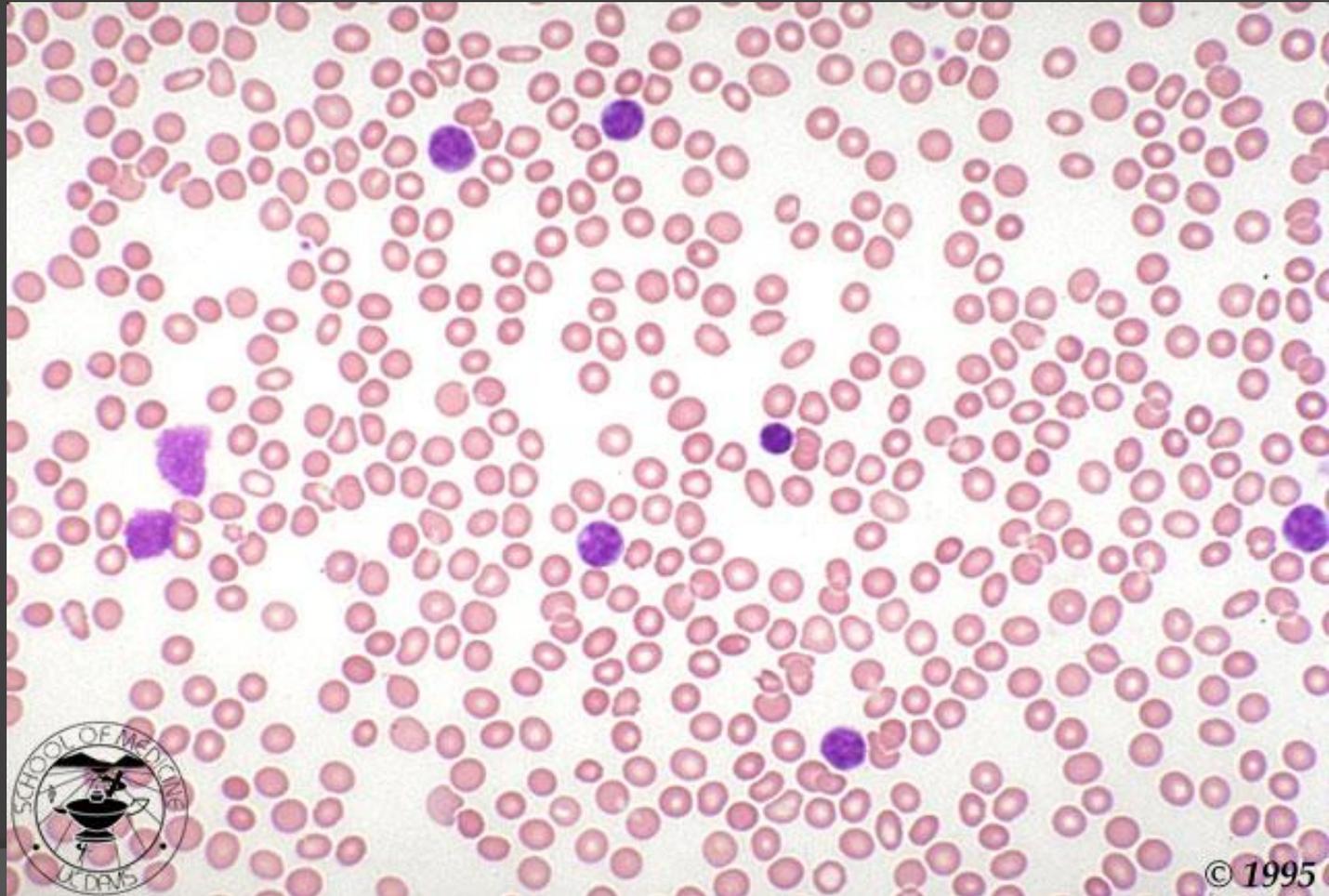


Modes de présentation des lymphomes

Présentation leucémique

⦿ Lymphocytose

Leucémie
lymphoïde
chronique
(LLC)



1^{ère} PARTIE (suite)

- Tissus et techniques en hématopathologie

MATERIELS pour histologie

◎ Excision

- Lymphadénectomie (adénopathie)
- Tumorectomie
- Splénectomie

◎ Biopsie

- chirurgicale
- endoscopique
- à l'aiguille (avec ou sans guidage US/CT)

Excision adénopathie



Tranche d'une adénopathie
à l'état natif (tissu frais)



Tranche de l'adénopathie,
après fixation en formol

Excision adénopathie



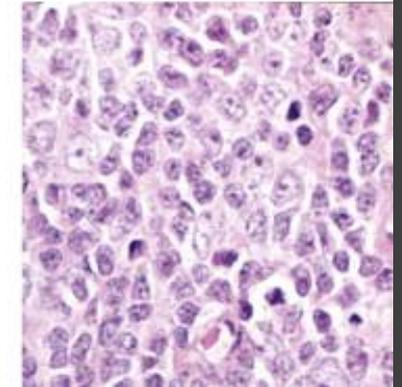
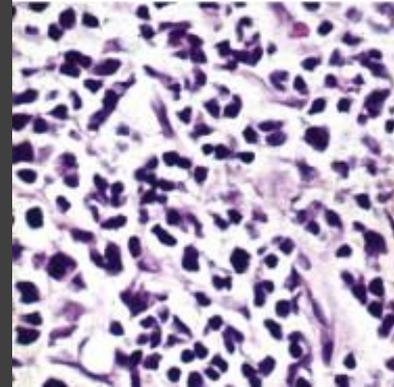
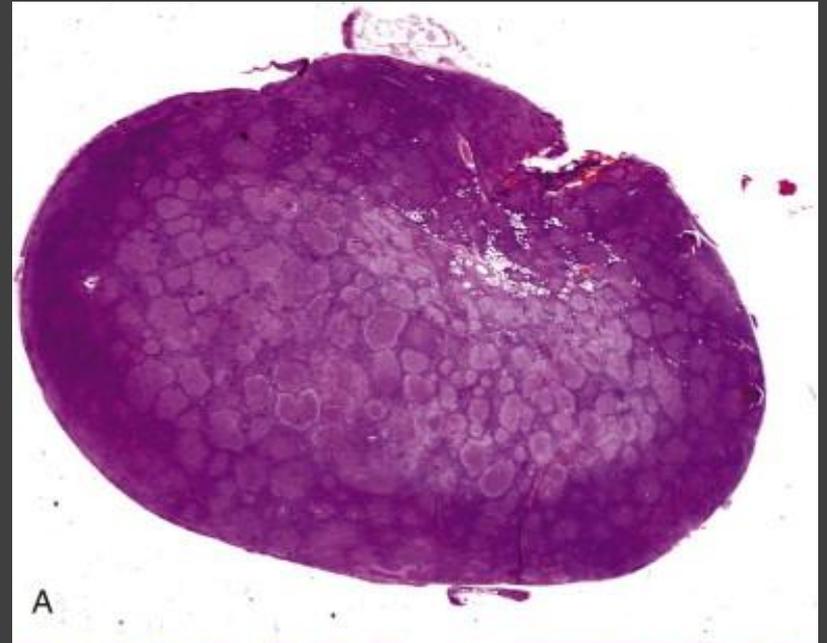
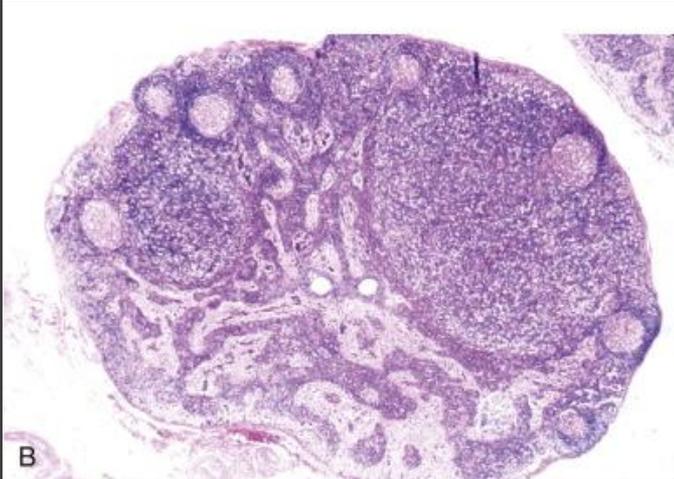
Préparation d'une tranche de ganglion lymphatique :

- moins de 3 mm d'épaisseur
- inciser la capsule ou couper la tranche en 2
→ permet que la tranche reste plane durant la fixation



Excision adénopathie

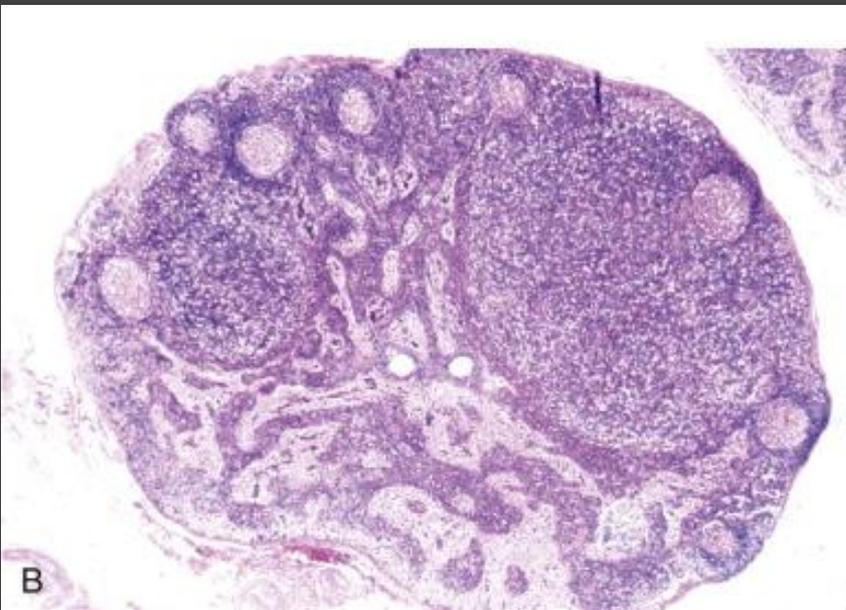
Mauvaise fixation au centre du ganglion



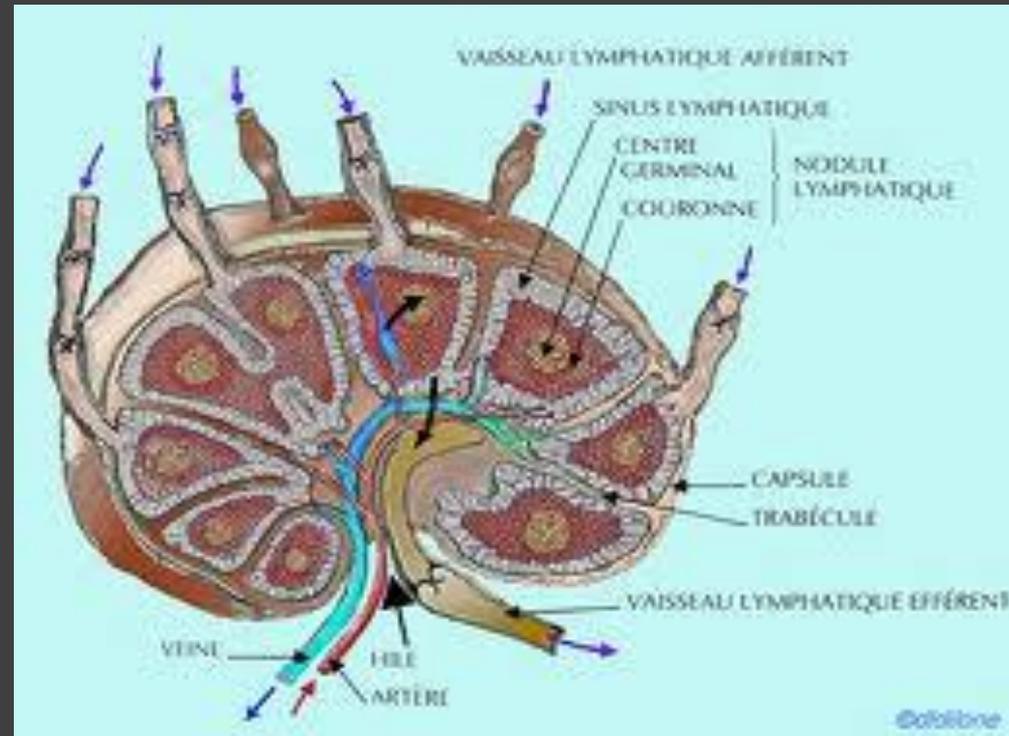
Cellules mal préservées →
ou faiblement colorables

Excision adénopathie

Coupe d'une tranche
d'un ganglion lymphatique

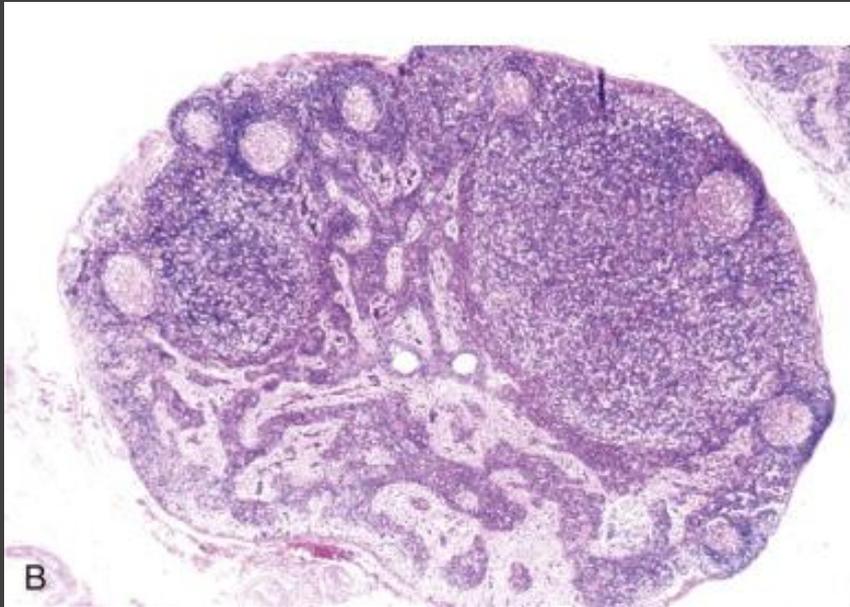


Structure normale d'un
ganglion lymphatique



Excision adénopathie

**Ganglion réactionnel
avec structure normale**

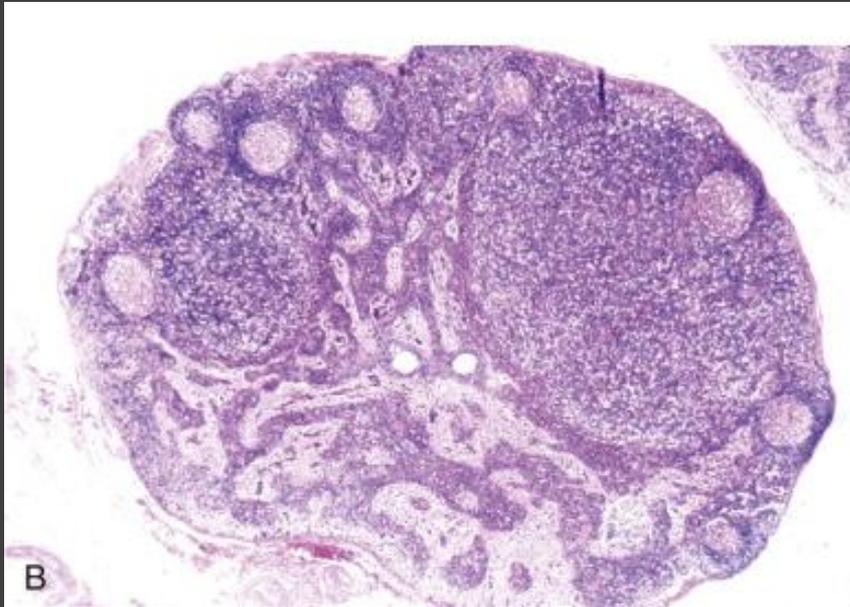


**Ganglion avec
effacement de la structure**

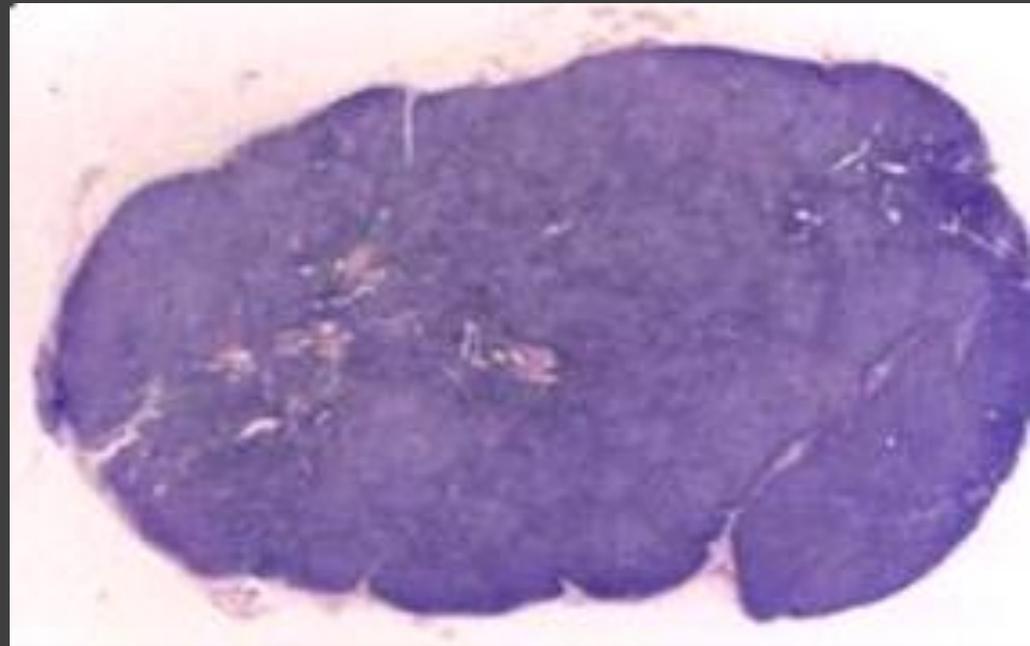


Excision adénopathie

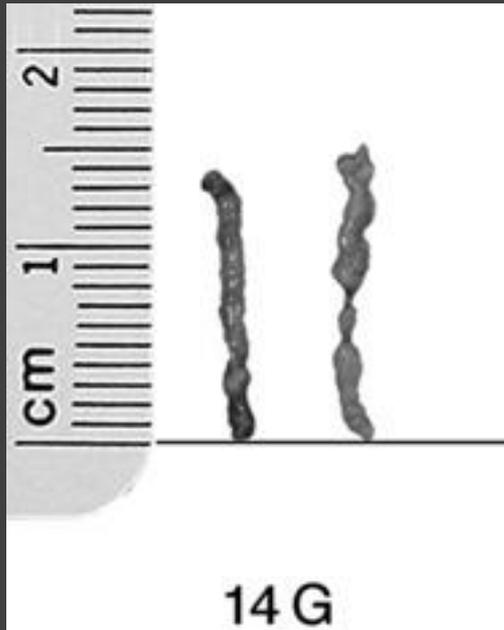
**Ganglion réactionnel
avec structure normale**



**2^{ème} exemple de
ganglion avec
effacement de la structure**



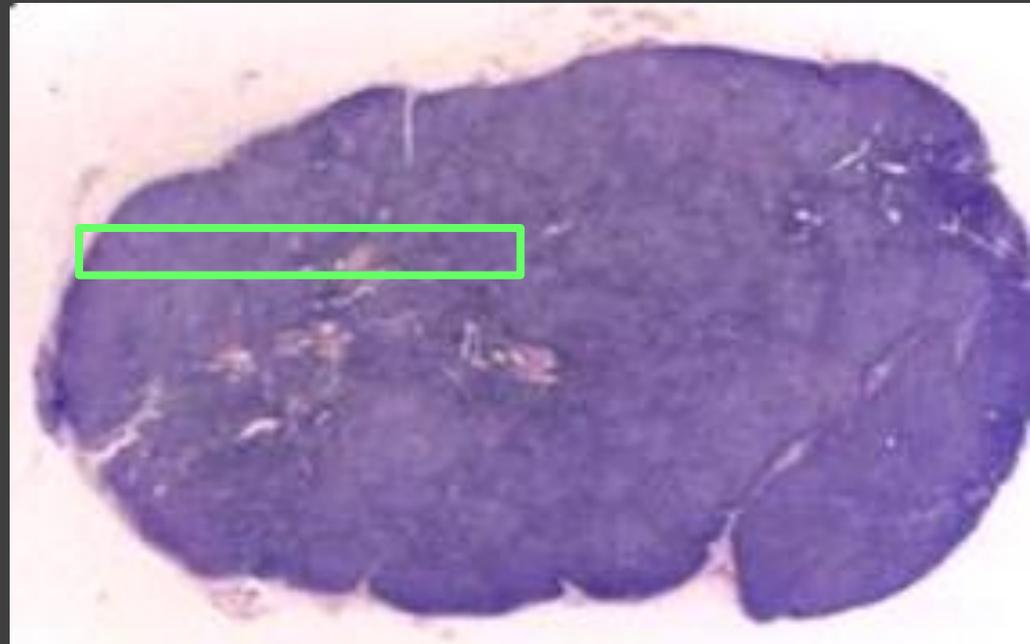
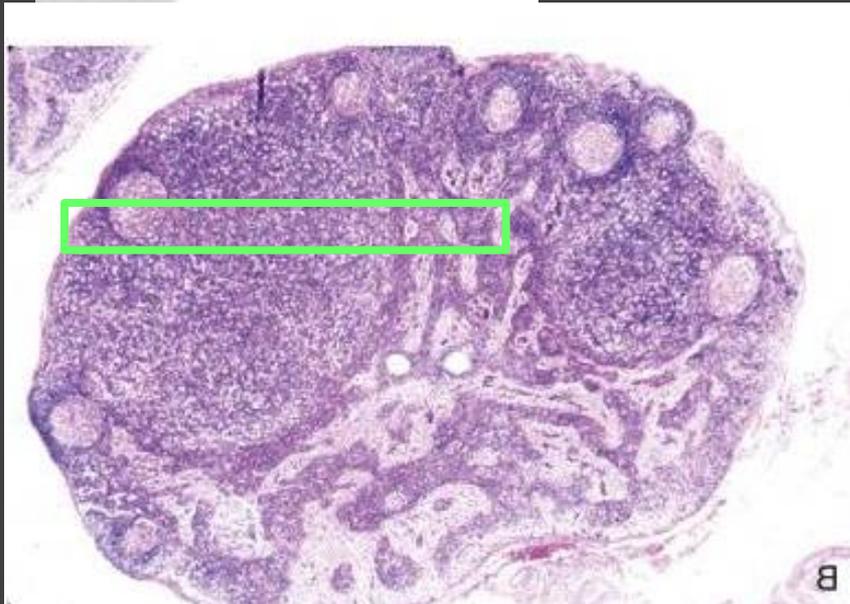
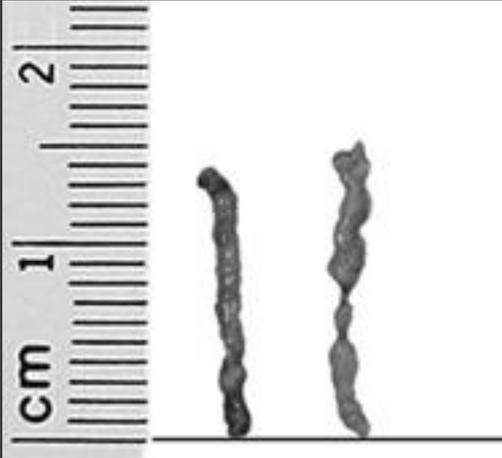
Biopsie à l'aiguille



- Calibre :
 - 14 G plus grand que 16 G
 - 16 G plus grand que 18 G
 - le plus souvent 18 G ou 16 G
- Petite taille de l'échantillon :
 - nécessite prise en charge technique particulière lors de la préparation du bloc et de la confection des coupes
 - empêche souvent de vérifier la préservation de la structure ganglionnaire

Biopsie à l'aiguille

- Petite taille de l'échantillon :
 - empêche souvent de vérifier la préservation de la structure ganglionnaire



Biopsie à l'aiguille



- Petite taille de l'échantillon :
 - empêche souvent de vérifier la préservation de la structure ganglionnaire



Biopsie à l'aiguille

- Petite taille de l'échantillon

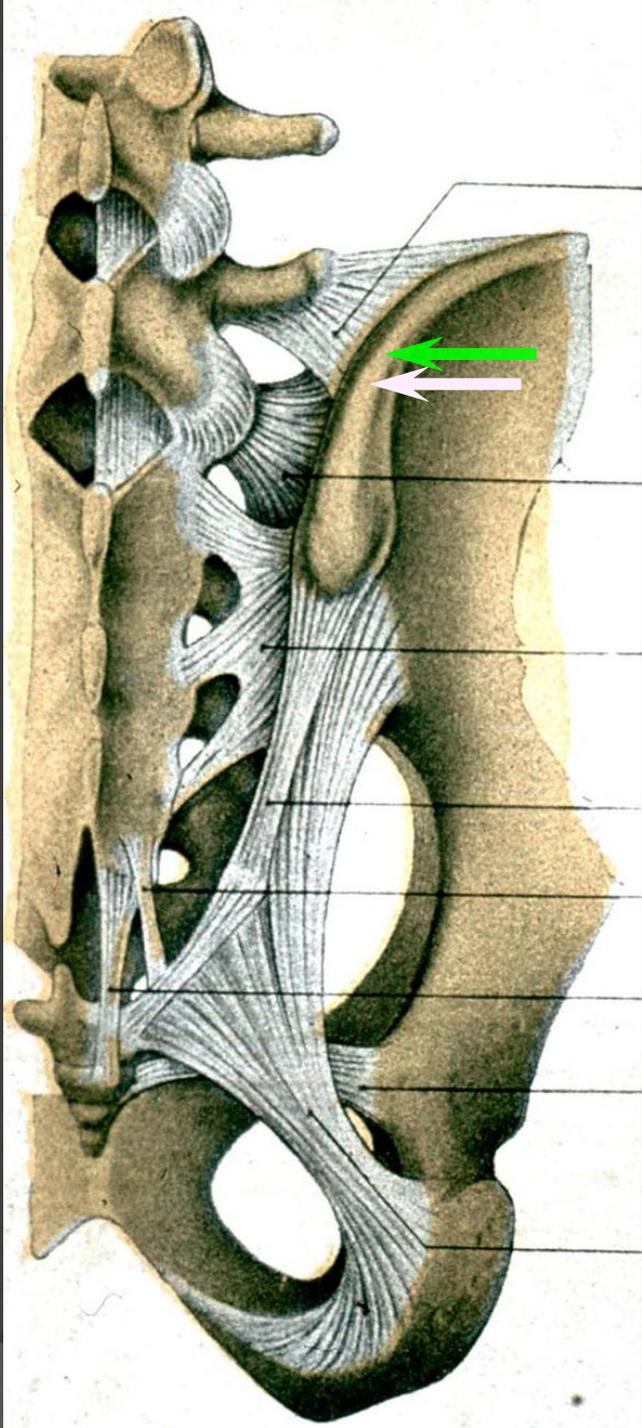


Examen de la moelle osseuse

On prélève la moelle osseuse à la crête iliaque postéro-supérieure (bassin).

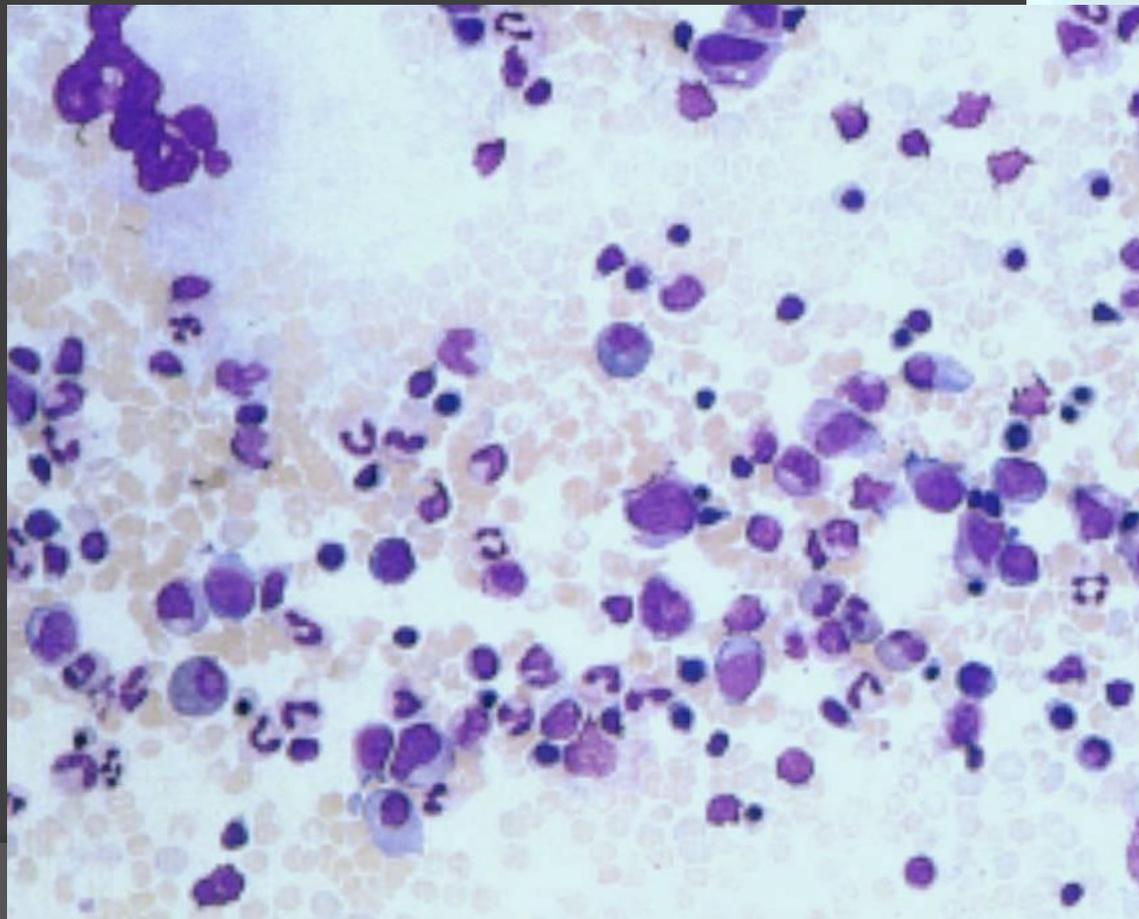
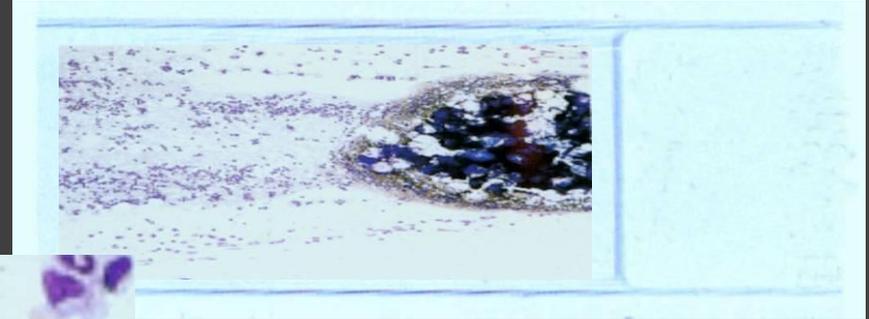
← **Aspiration**

← **Biopsie tissulaire**



Examen de la moelle osseuse

Aspiration de moelle



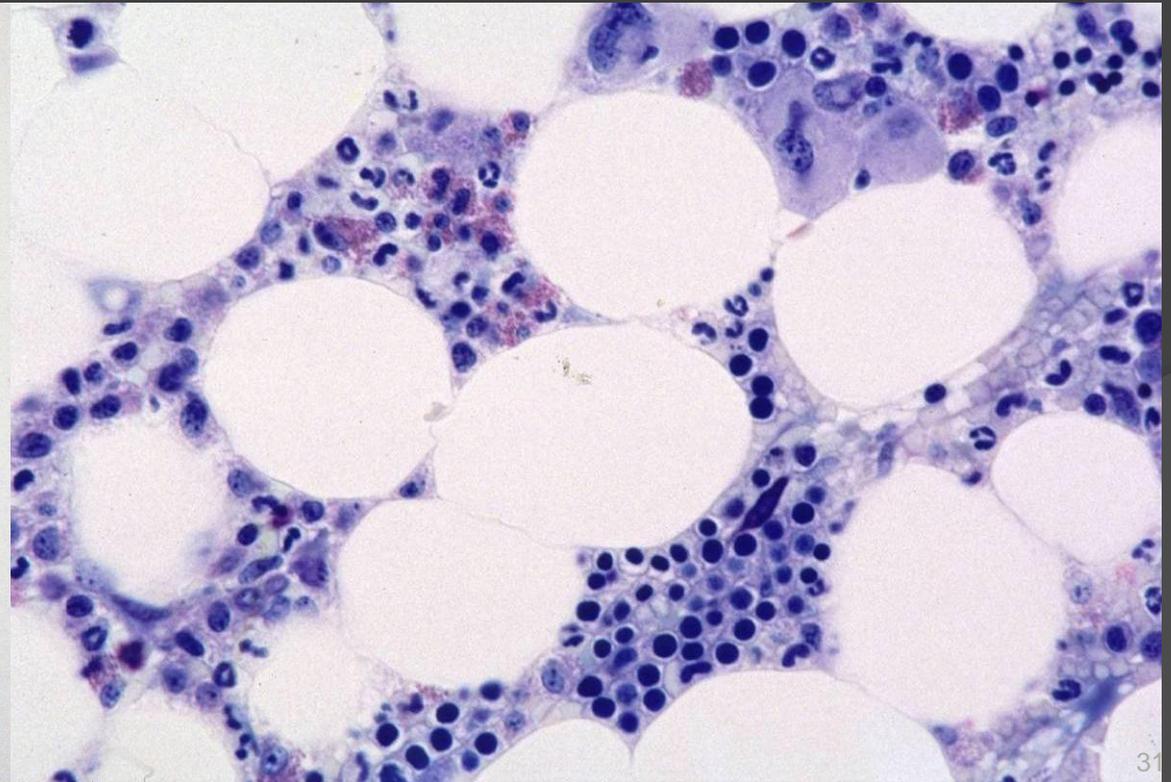
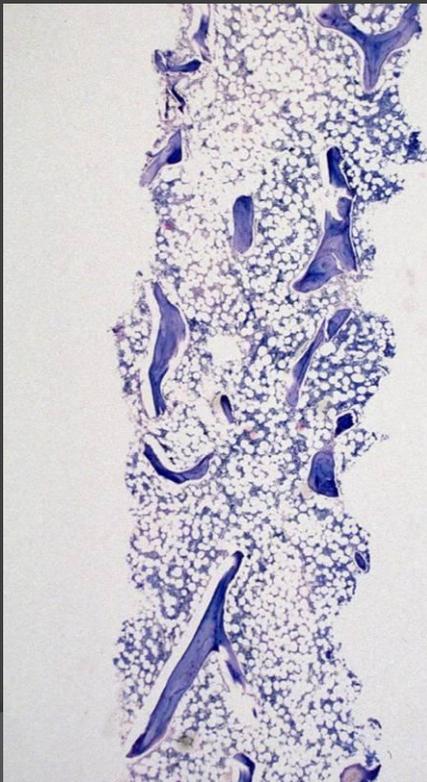
Cellules étalées
sur des lames
(frottis)

Examen de la moelle osseuse

Biopsie de moelle

Cylindre tissulaire

→ coupes histologiques

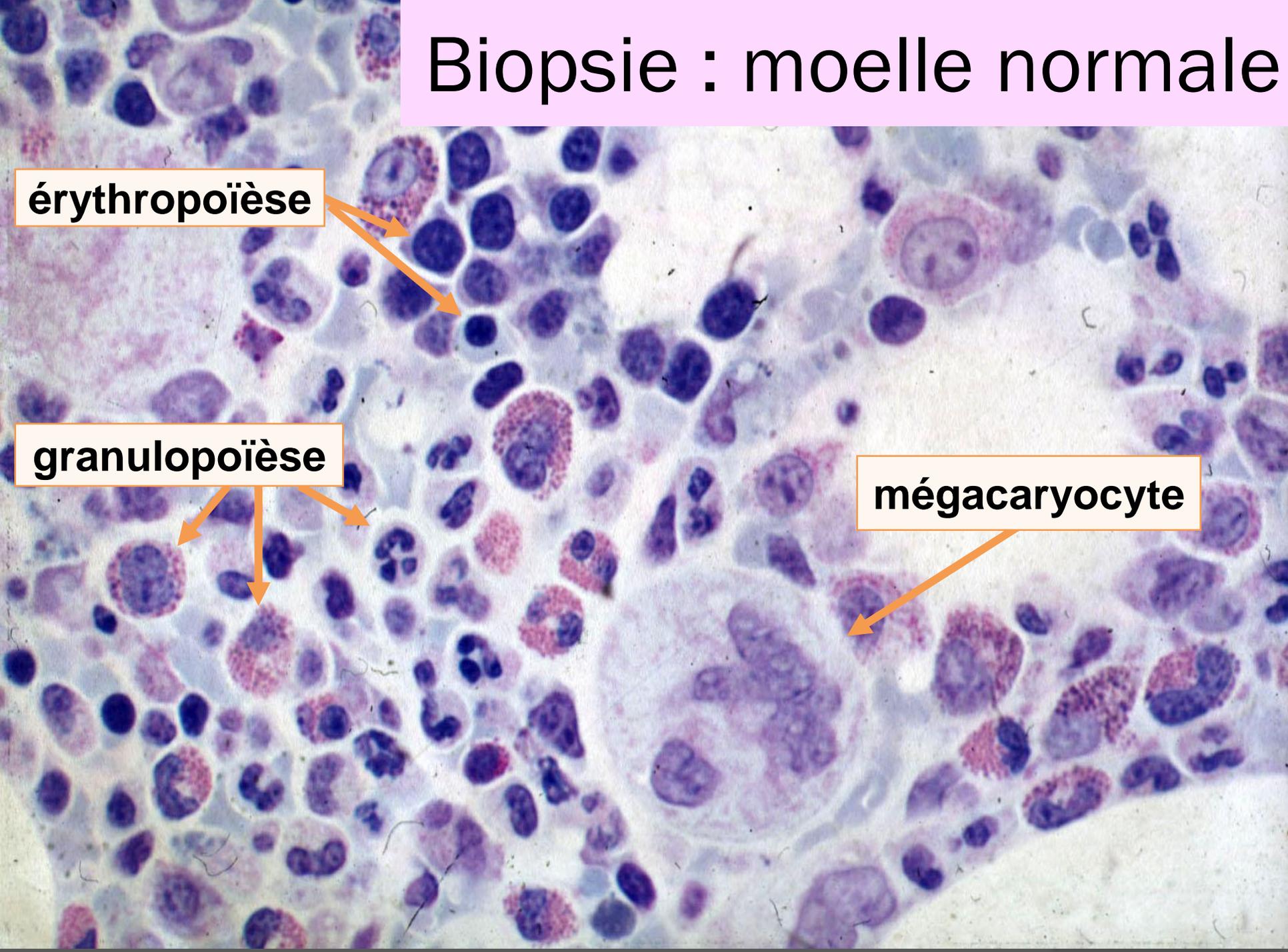


Biopsie : moelle normale

érythropoïèse

granulopoïèse

mégacaryocyte



Techniques en hématopathologie



Examen histologique de base : TOUJOURS
coupe fine colorée à l'hématoxyline-éosine (HE)

+ colorations spéciales : trame, spécificités
nucléo-cytoplasmiques, fer, germes, amyloïde

+/- examen immunohistochimique : bénin vs
malin, typisation d'un lymphome ou d'une autre
néoplasie, quantification d'un infiltrat

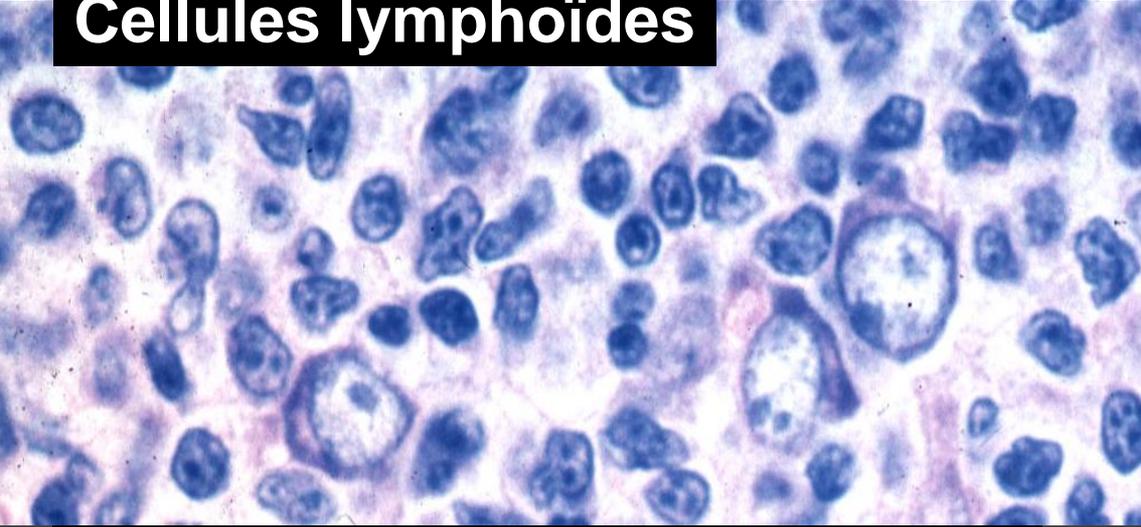
+/- hybridation in situ: recherche d'une anomalie
cytogénétique

Colorations spéciales

- **Giemsa** : l'équivalent en hématopathologie du MGG (May-Grünwald-Giemsa) en hématologie
- **Gömori – Réticuline** : montre la trame des tissus
- **Fer** : montre les dépôts de fer
- **PAS, Grocott, Ziehl, Twört** : recherche de germes
- **Rouge Congo** : recherche de dépôts d'amyloïde

Coloration de Giemsa

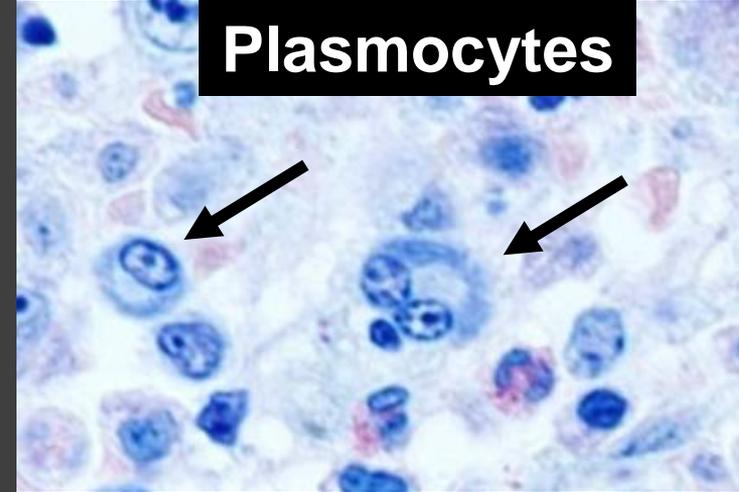
Cellules lymphoïdes



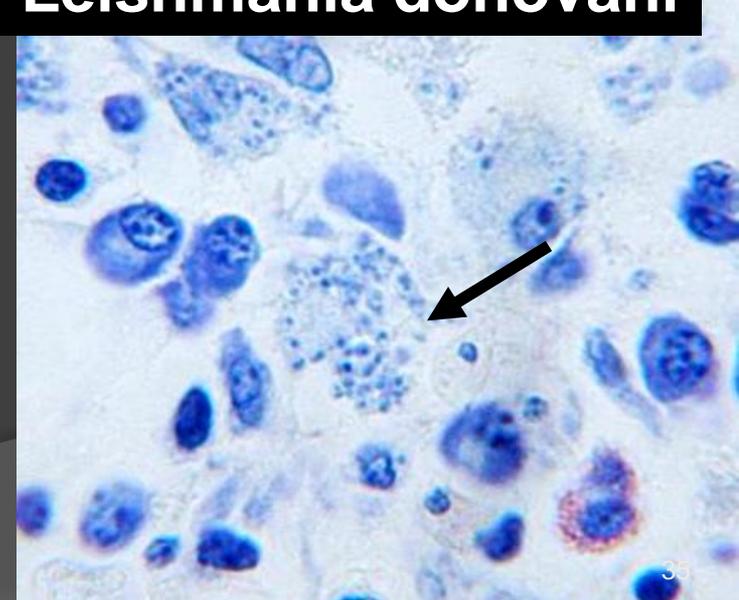
3 séries hématopoïétiques



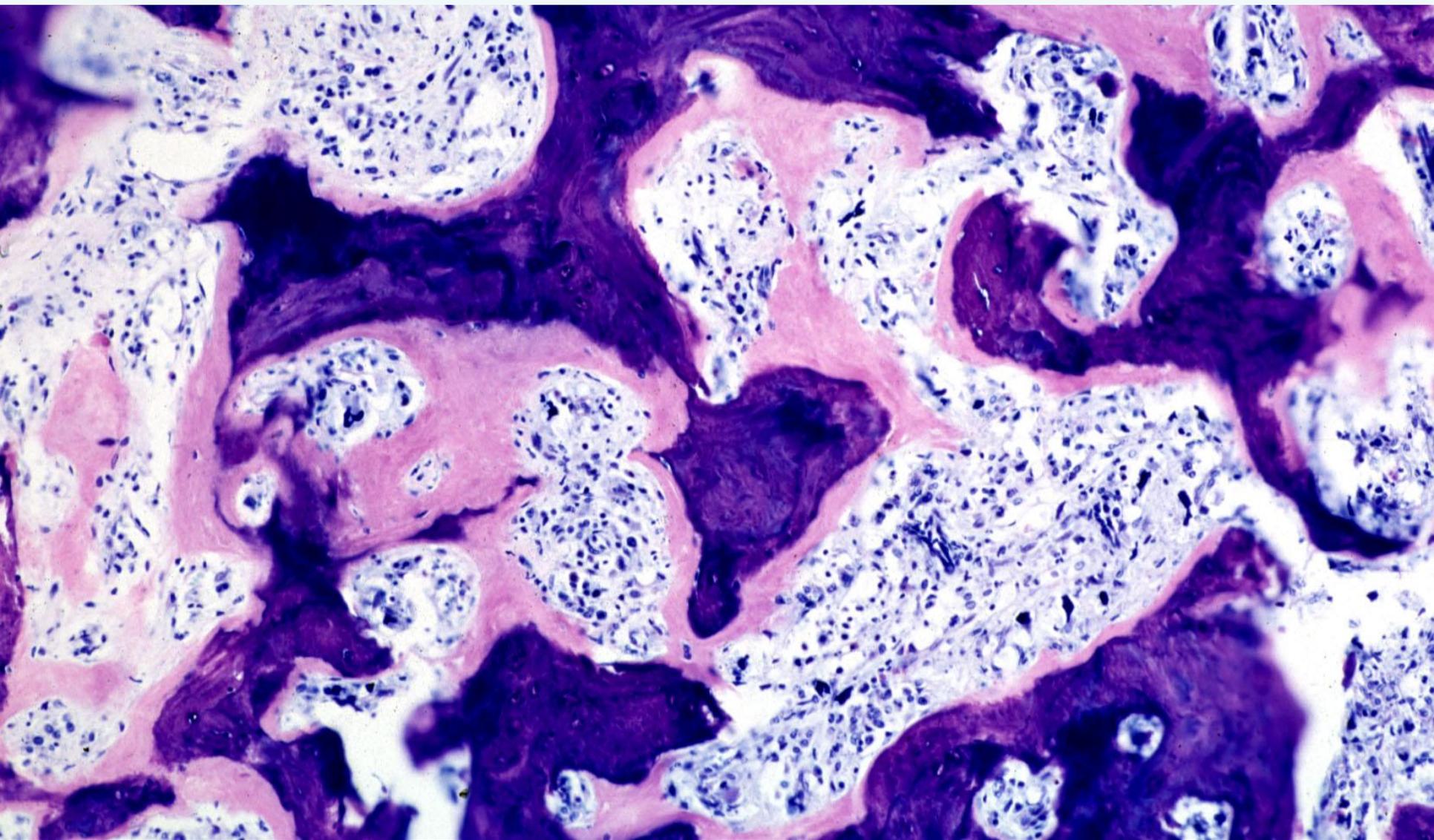
Plasmocytes



Leishmania donovani

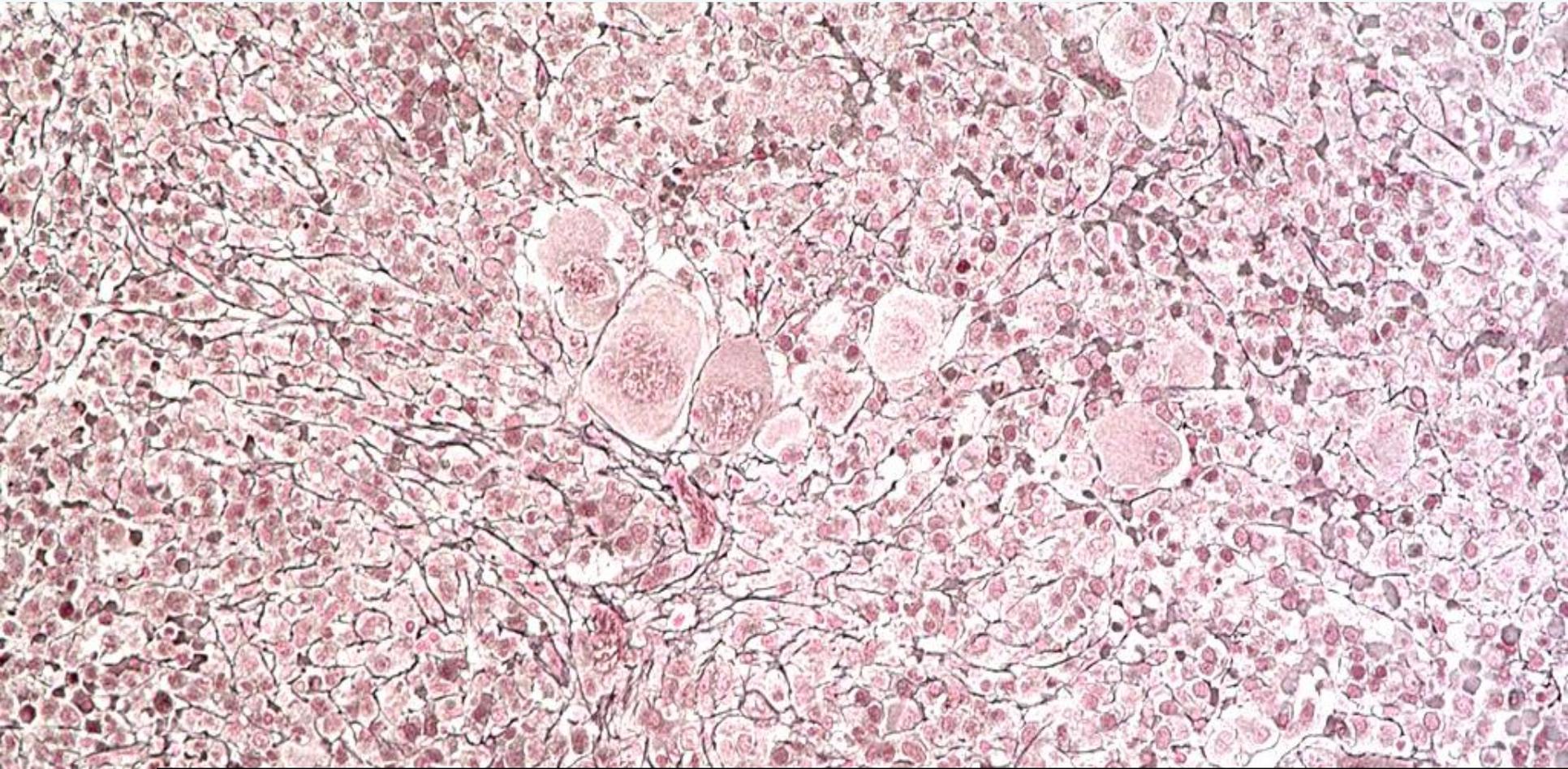


Coloration de Giemsa



Ostéosclérose (myélofibrose en phase avancée)

Coloration de la réticuline

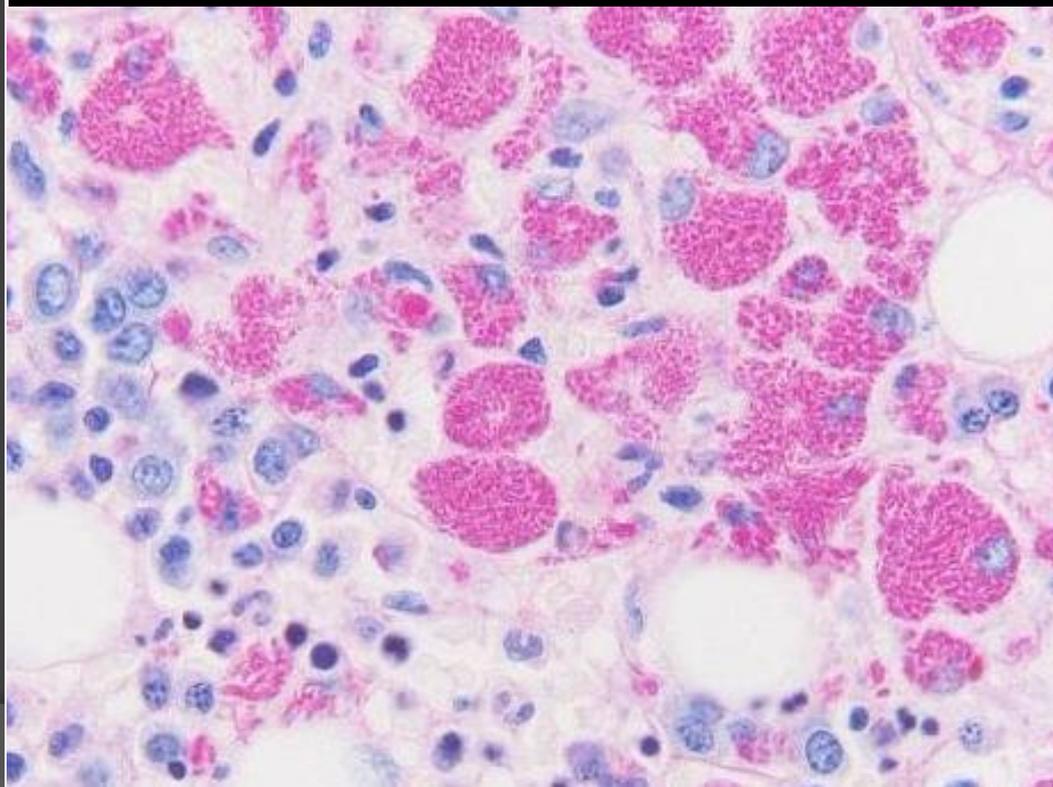


Fibrose de type réticulinique (argentation)

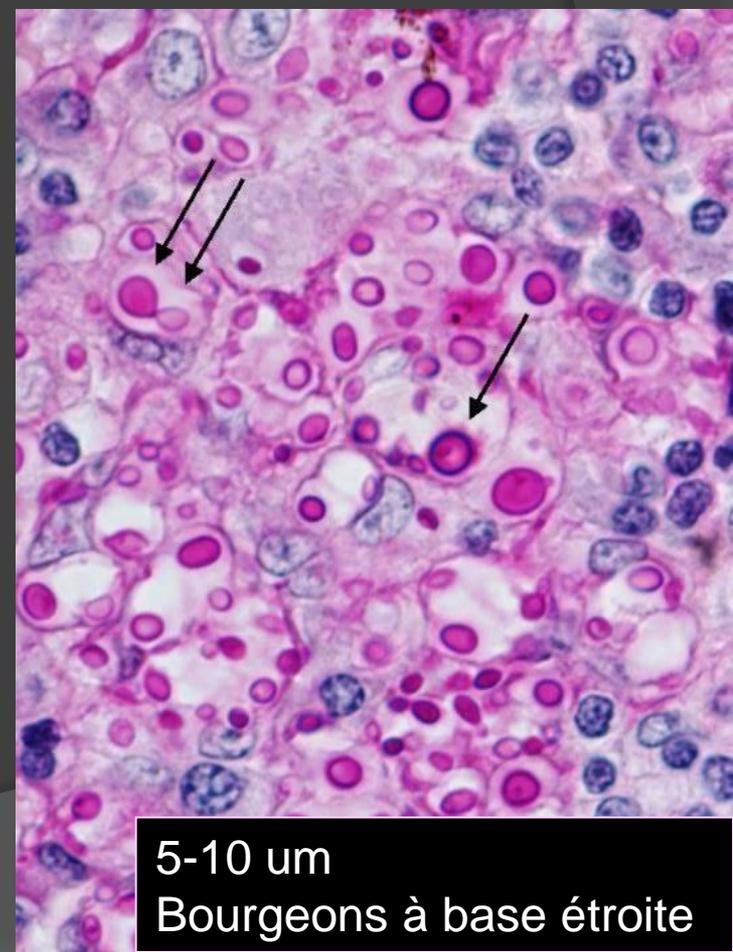
Coloration de PAS

Bonne visualisation des mégacaryocytes, des polynucléaires, des plasmocytes, des histiocytes, etc

Infection à Mycobactéries atypiques



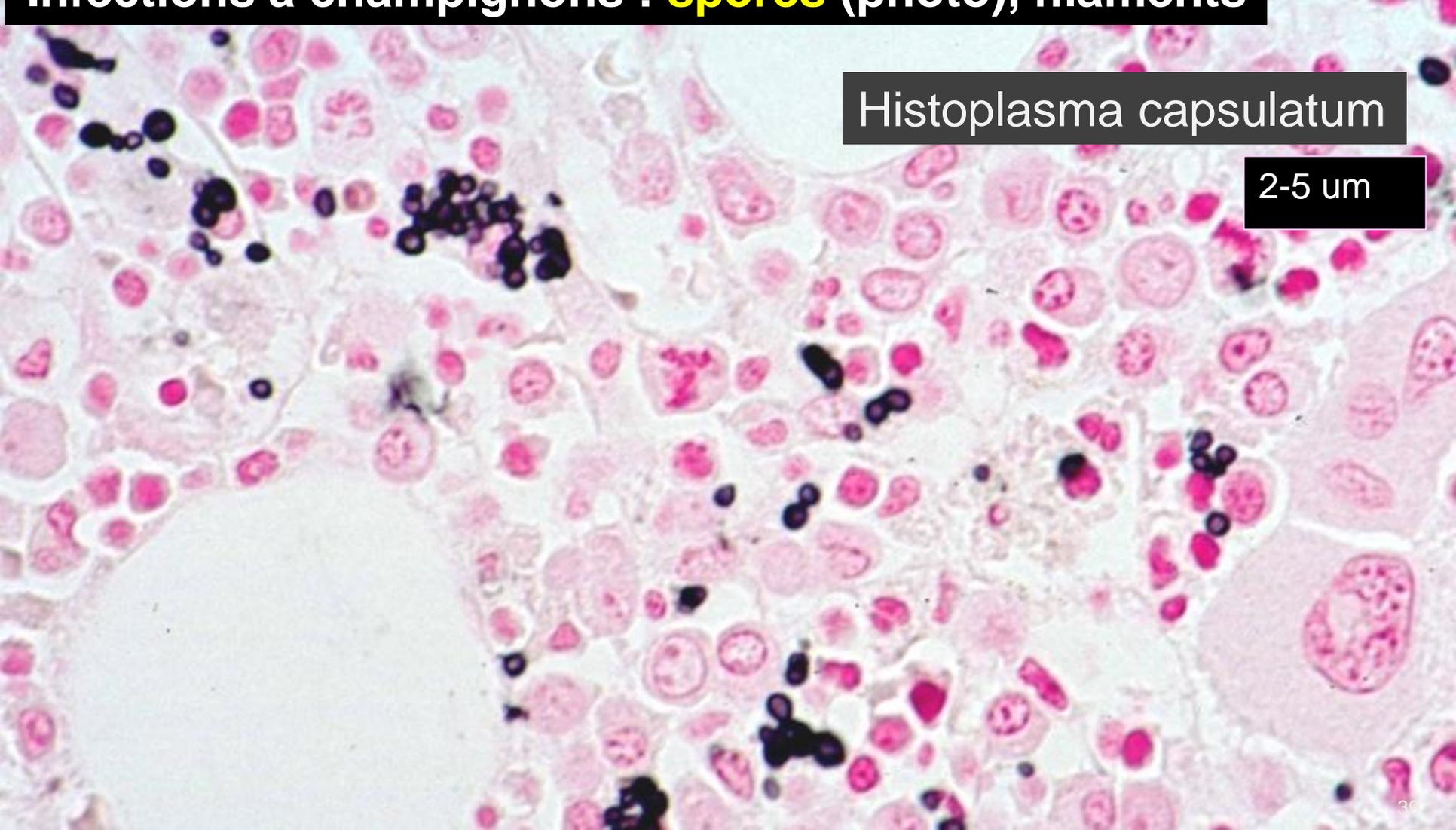
Infection à champignons : *Cryptococcus neoformans*



5-10 um
Bourgeons à base étroite

Coloration de GROCOTT

Infections à champignons : **spores** (photo), filaments



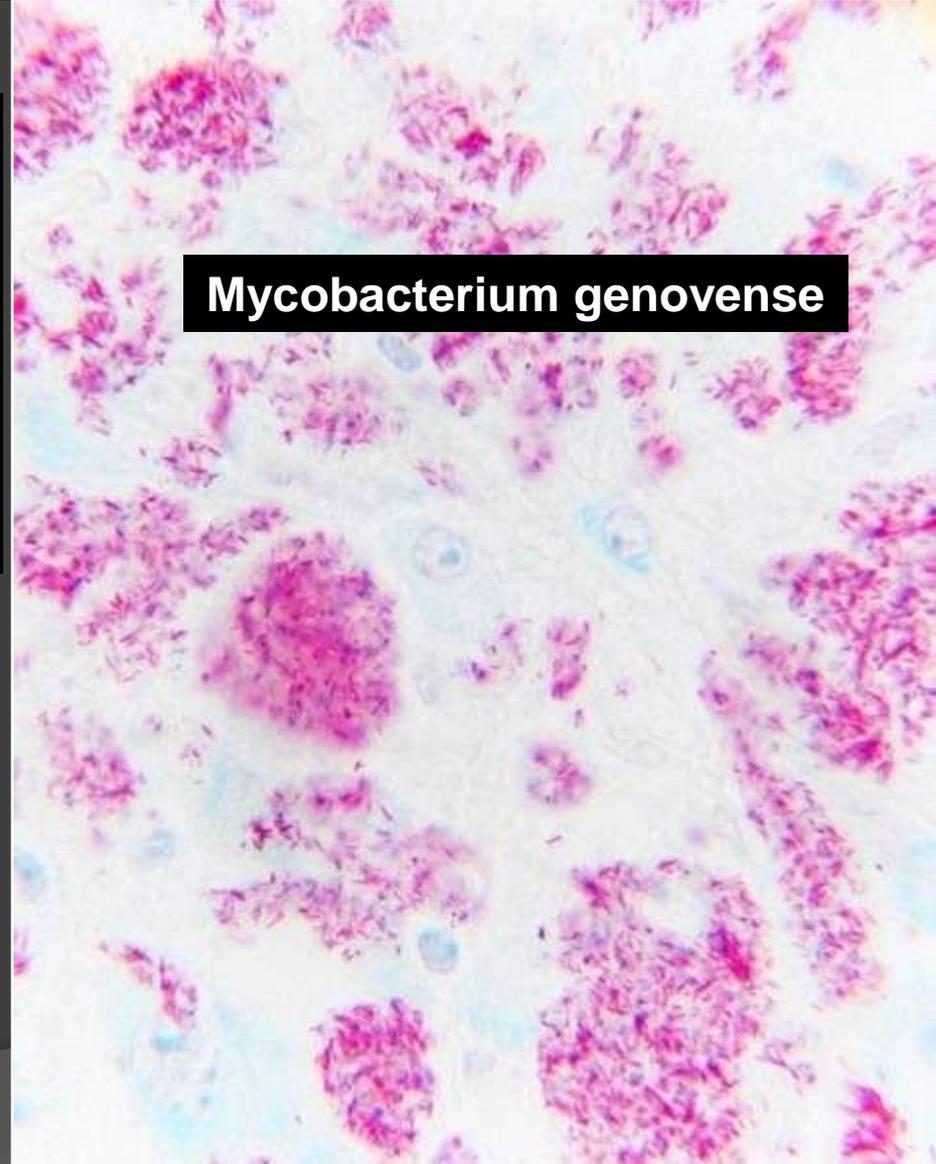
Histoplasma capsulatum

2-5 um

Colorations de Ziehl

Infections à « BAAR » :

- **Mycobacterium tuberculosis**
- **Mycobactéries atypiques**
- **Bacille de la lèpre**



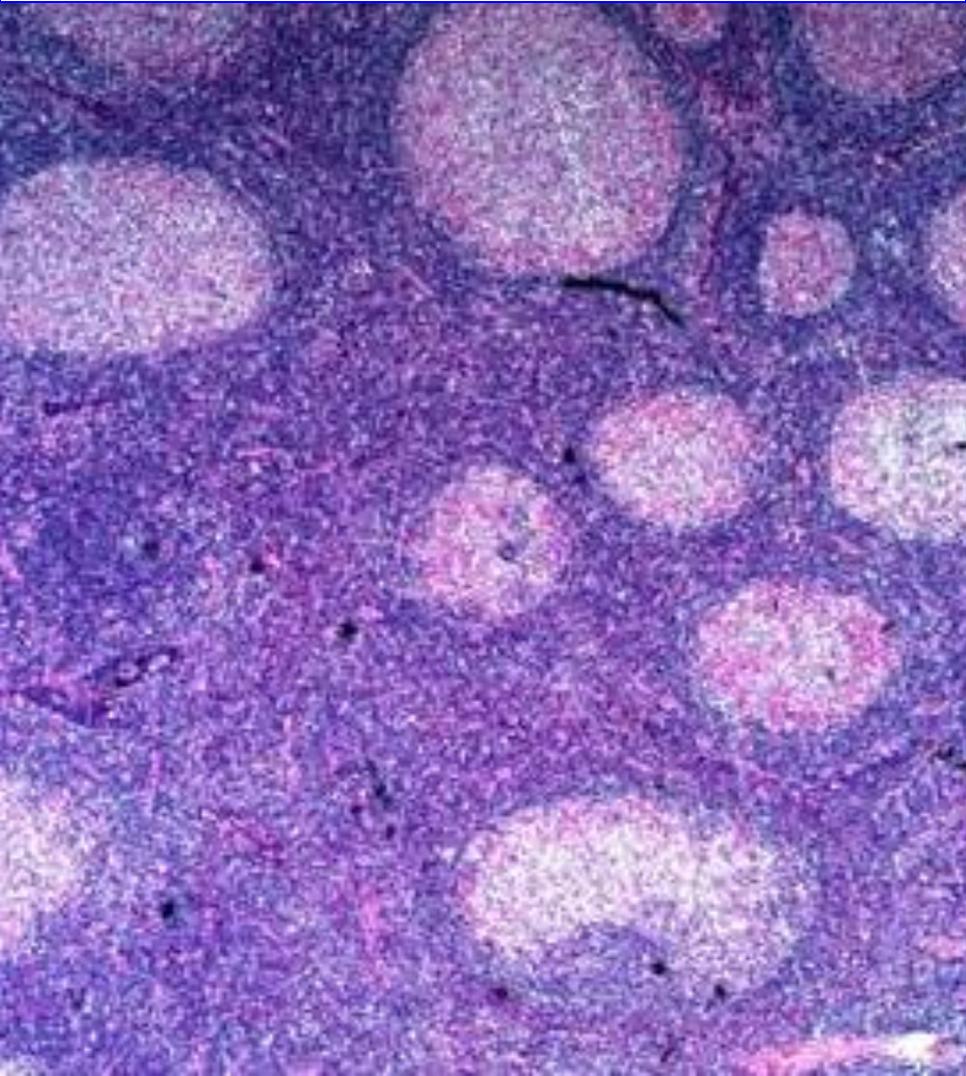
Mycobacterium genovense

Apport de l'immunohistochimie (en hématopathologie)

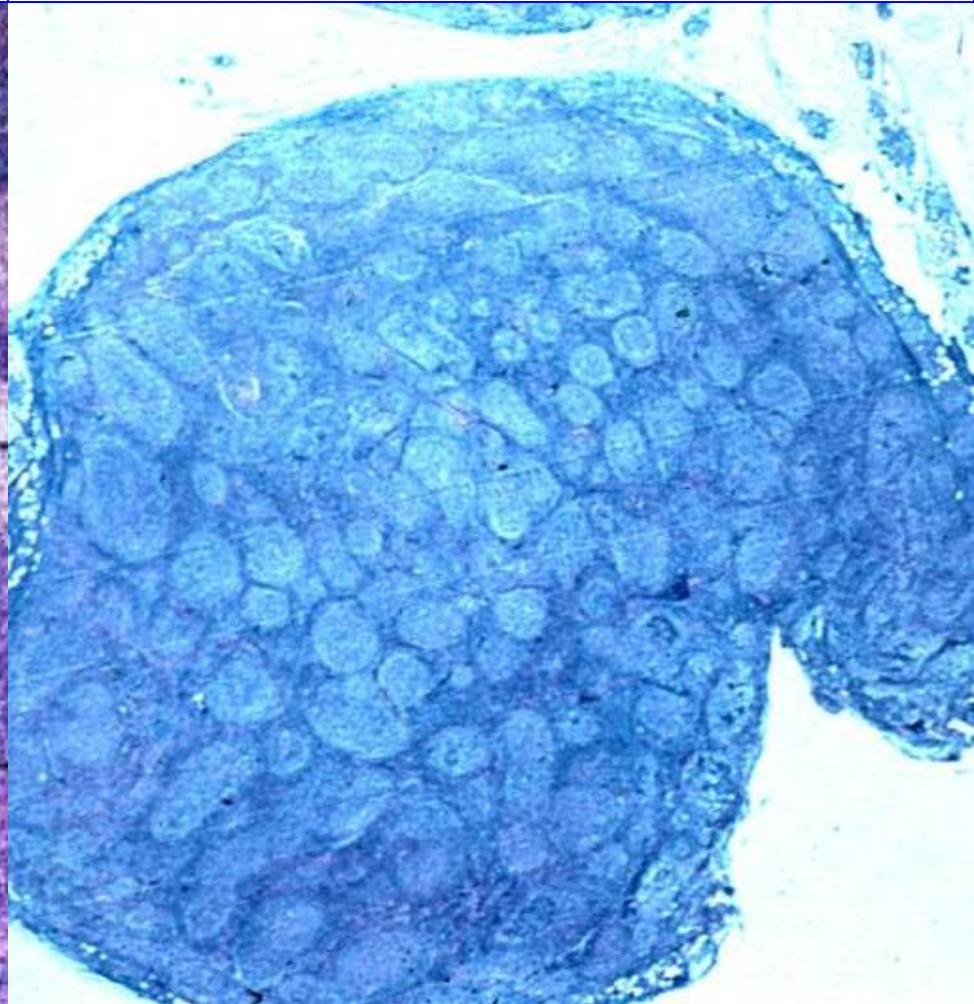
- a) Tissu lymphoïde réactionnel ou lymphome ?
- b) Nature des cellules : lymphoïde? Autre ?
- c) Typisation des néoplasies lymphoïdes
(lymphomes, myélome, ...)
- d) Quantification de blastes ou autres infiltrats
tumoraux

a) Hyperplasie folliculaire versus Lymphome folliculaire

Hyperplasie réactionnelle



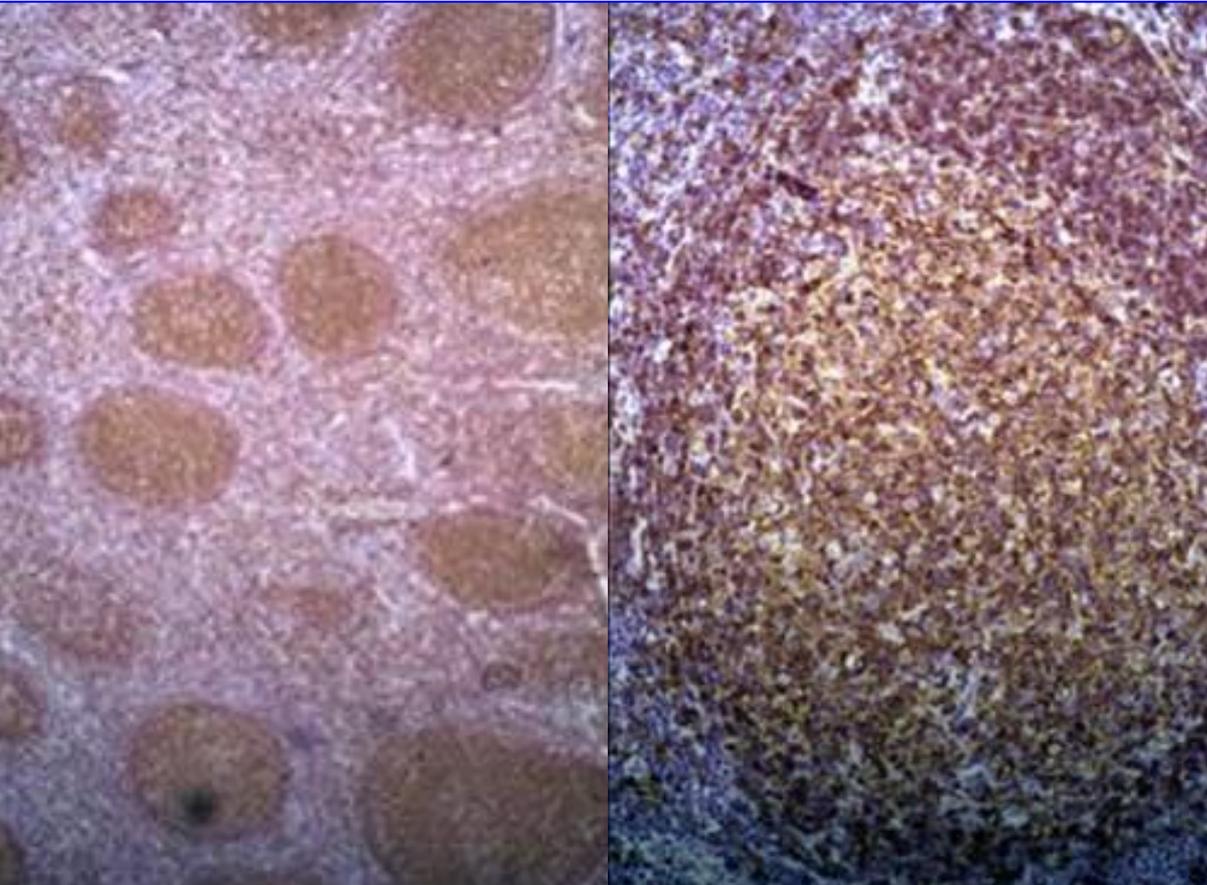
Lymphome folliculaire



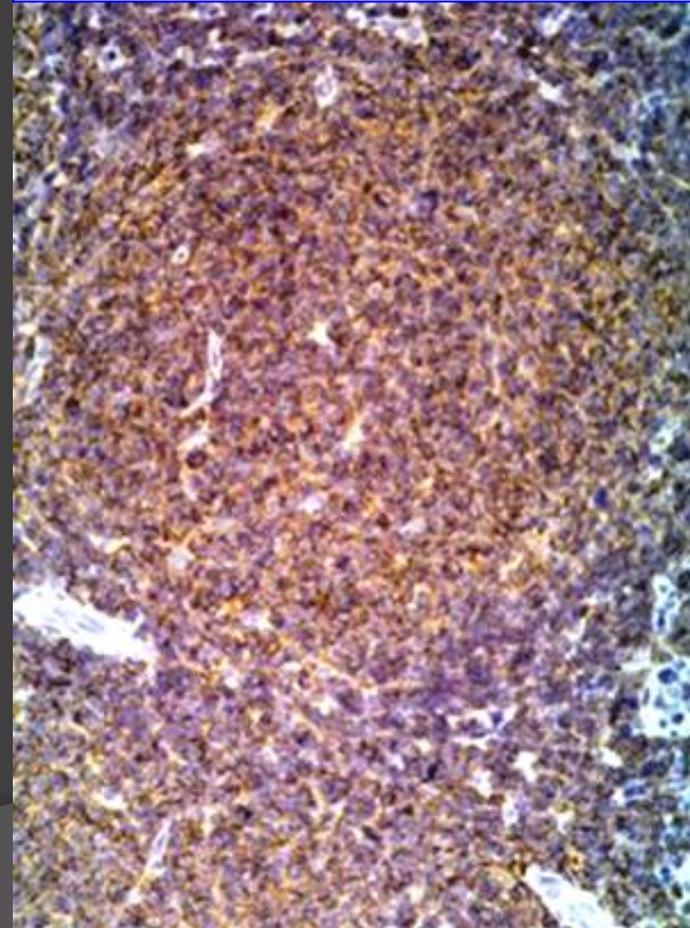
a) Hyperplasie folliculaire versus Lymphome folliculaire

Expression de CD20

Hyperplasie réactionnelle



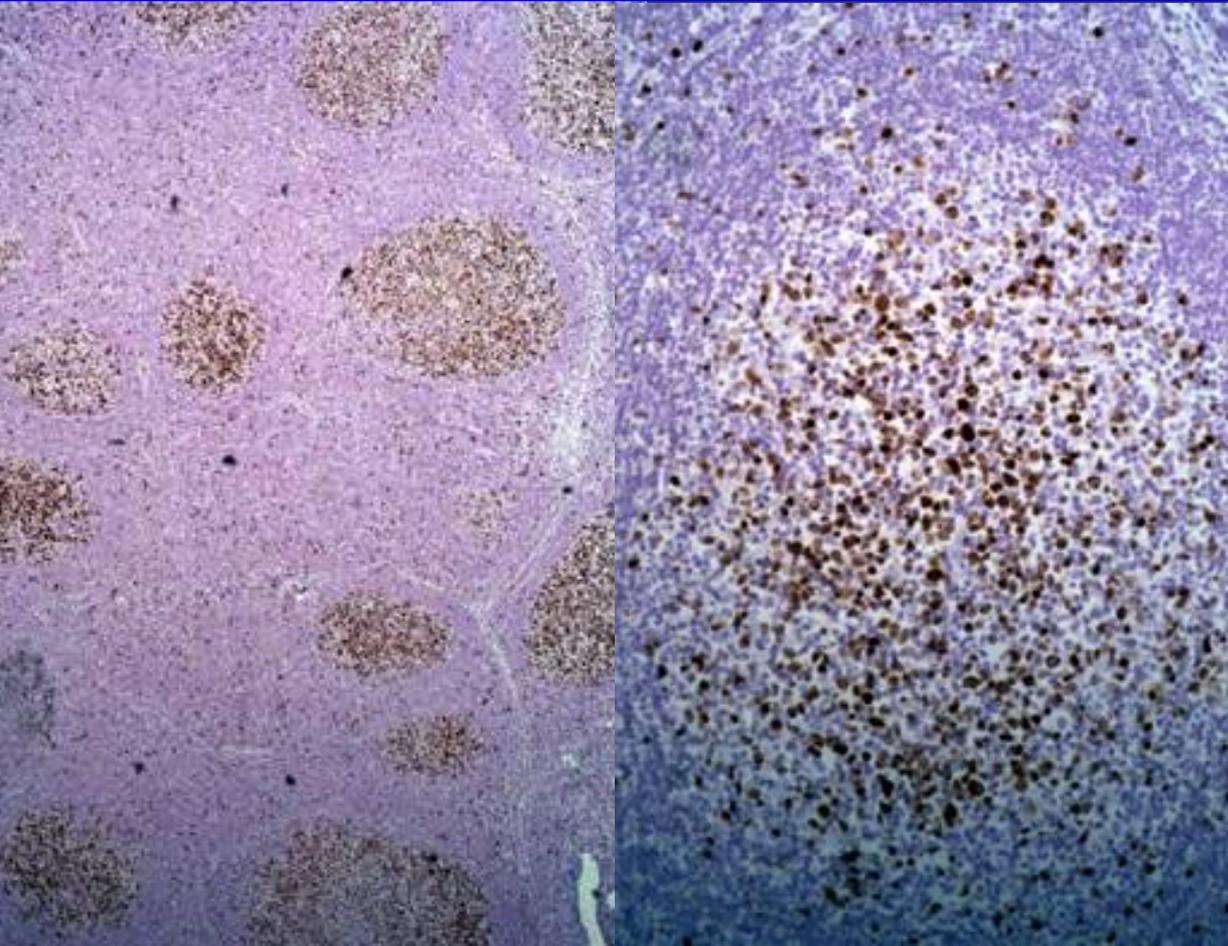
Lymphome folliculaire



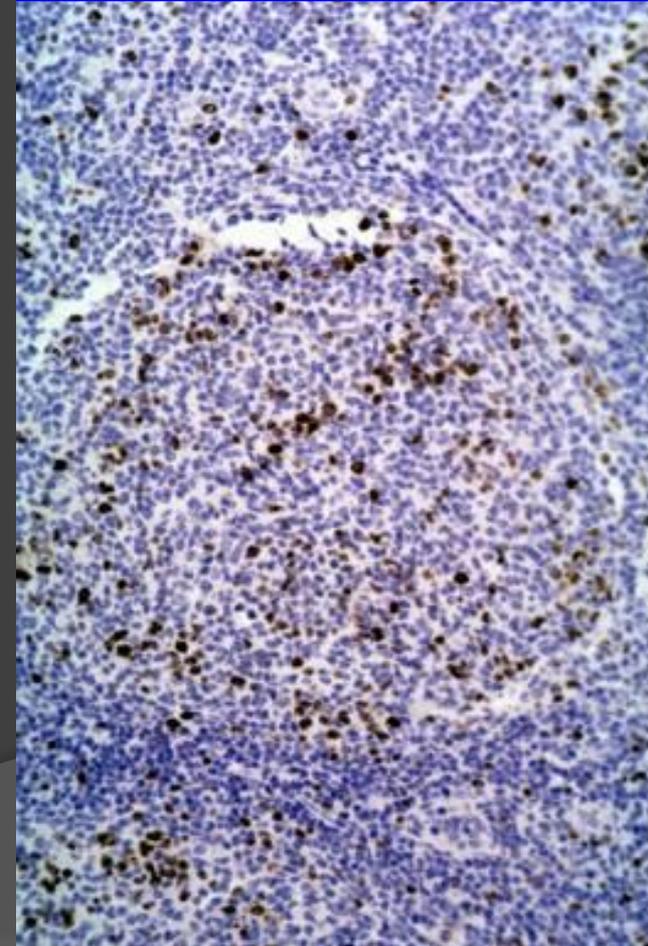
a) Hyperplasie folliculaire versus Lymphome folliculaire

Expression du marqueur de prolifération MIB-1

Hyperplasie réactionnelle



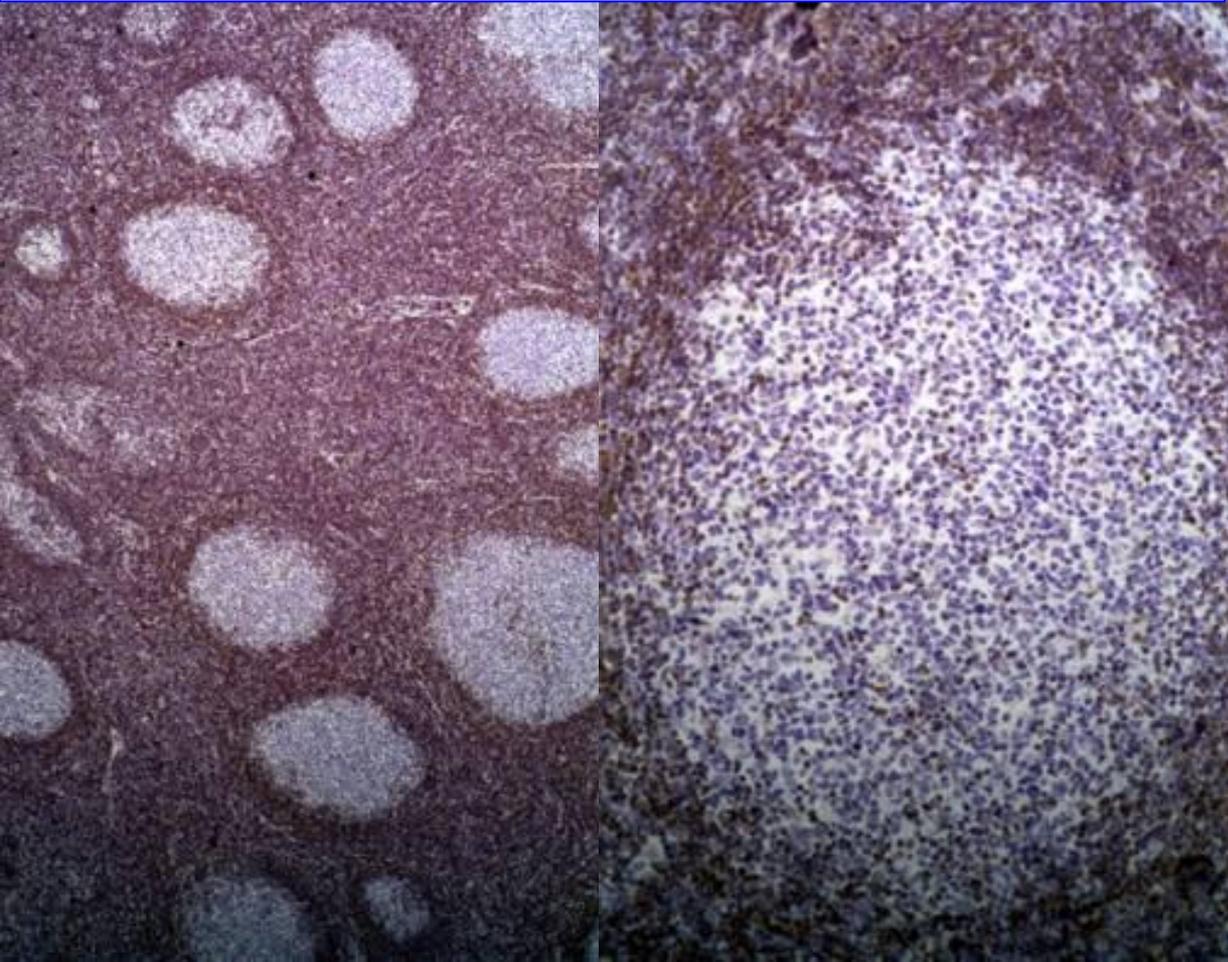
Lymphome folliculaire



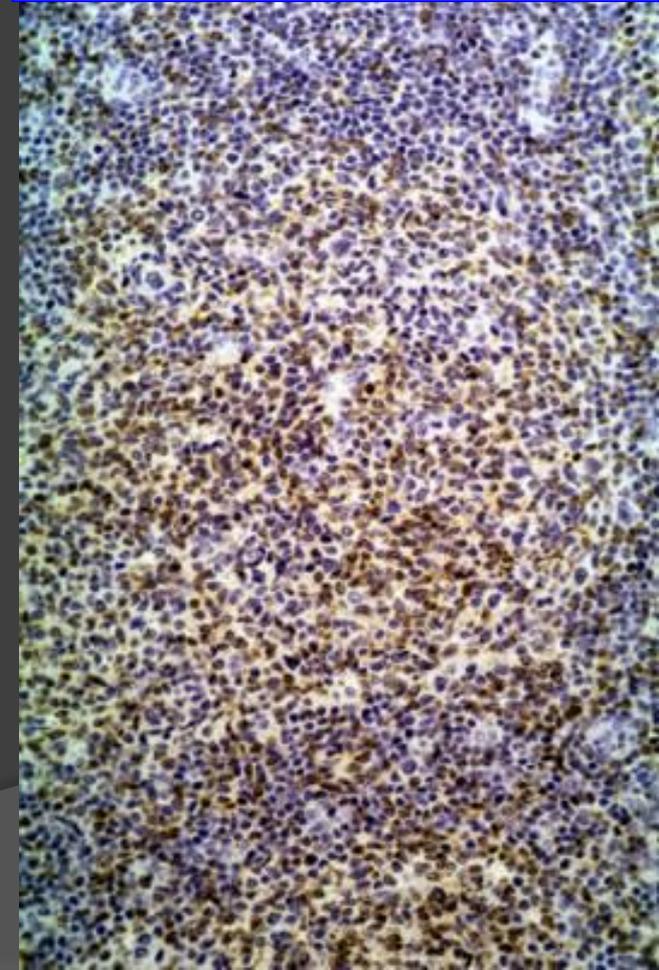
a) Hyperplasie folliculaire versus Lymphome folliculaire

Expression de la protéine bcl-2

Hyperplasie folliculaire réactionnelle

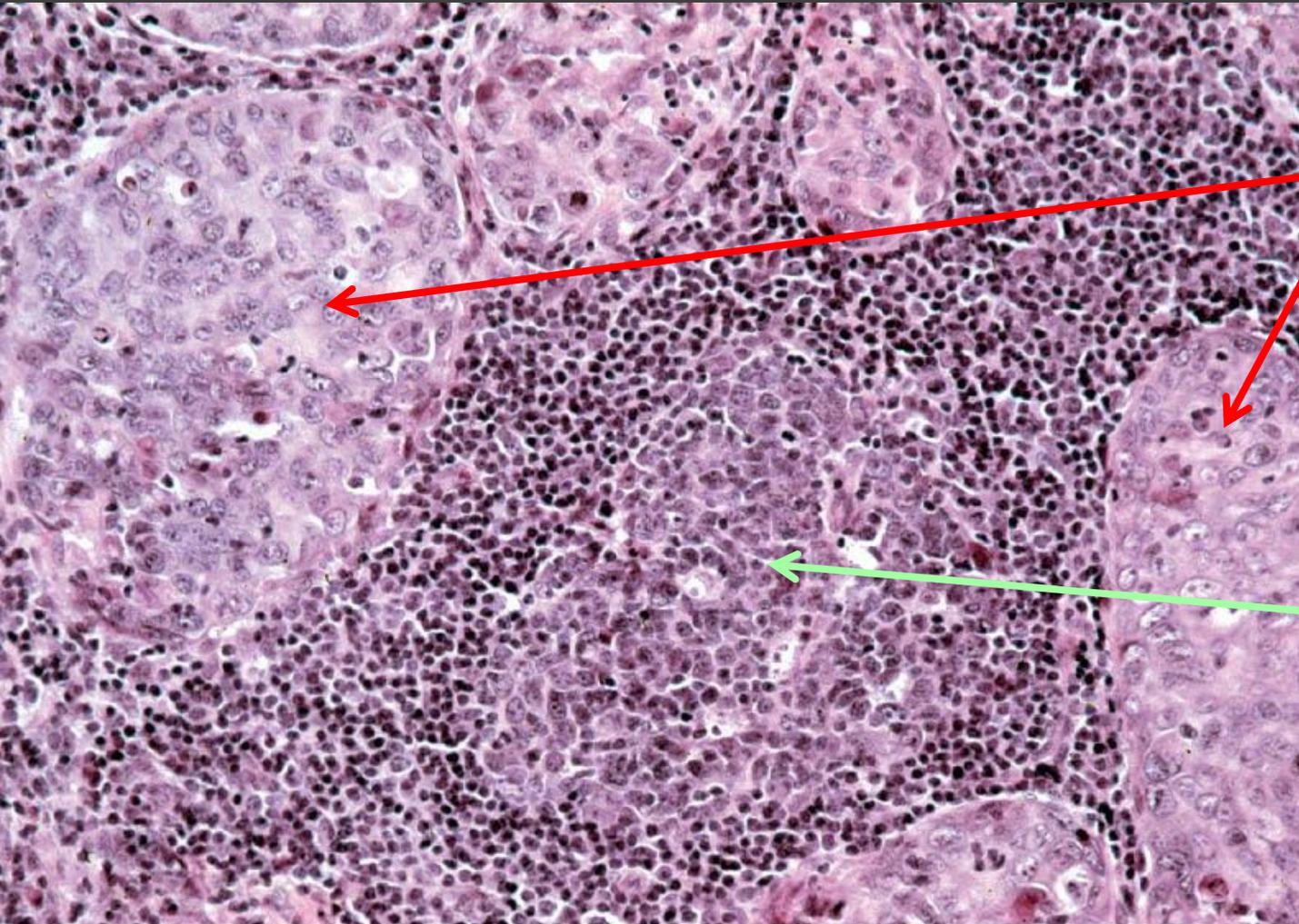


Lymphome folliculaire



b) IHC pour déterminer
la nature des cellules

Métastase ganglionnaire d'un carcinome

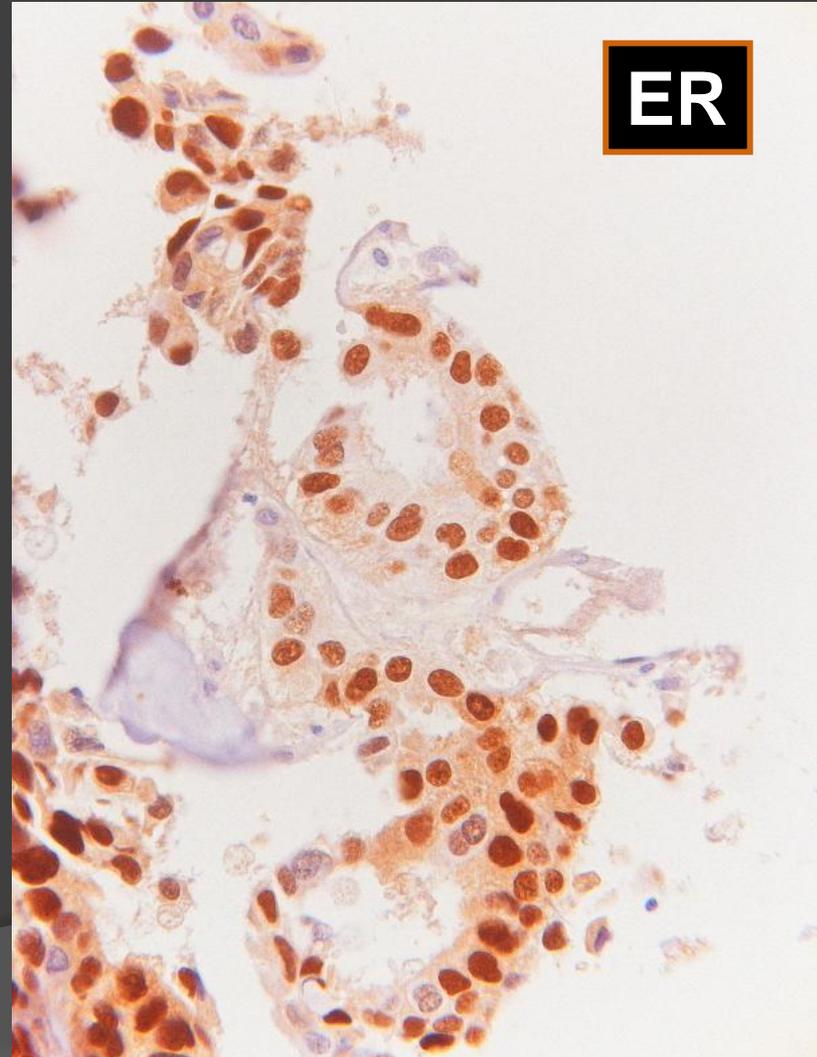
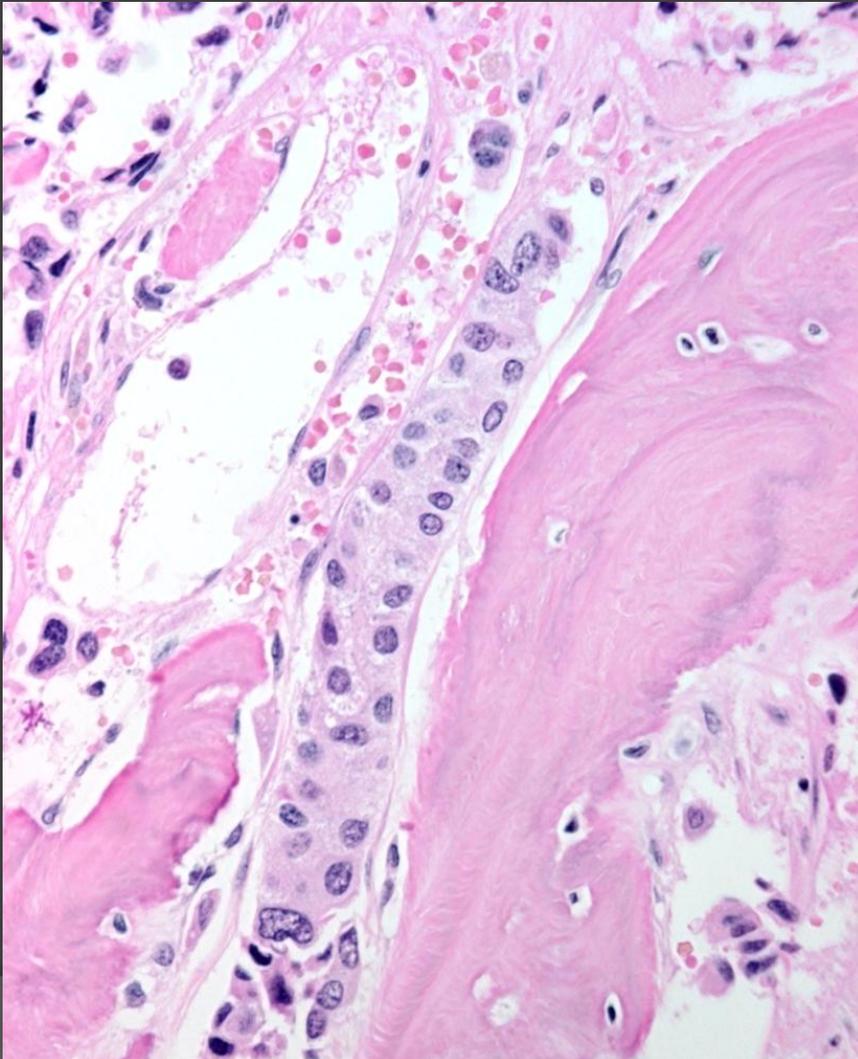


Carcinome

Follicule
lymphoïde

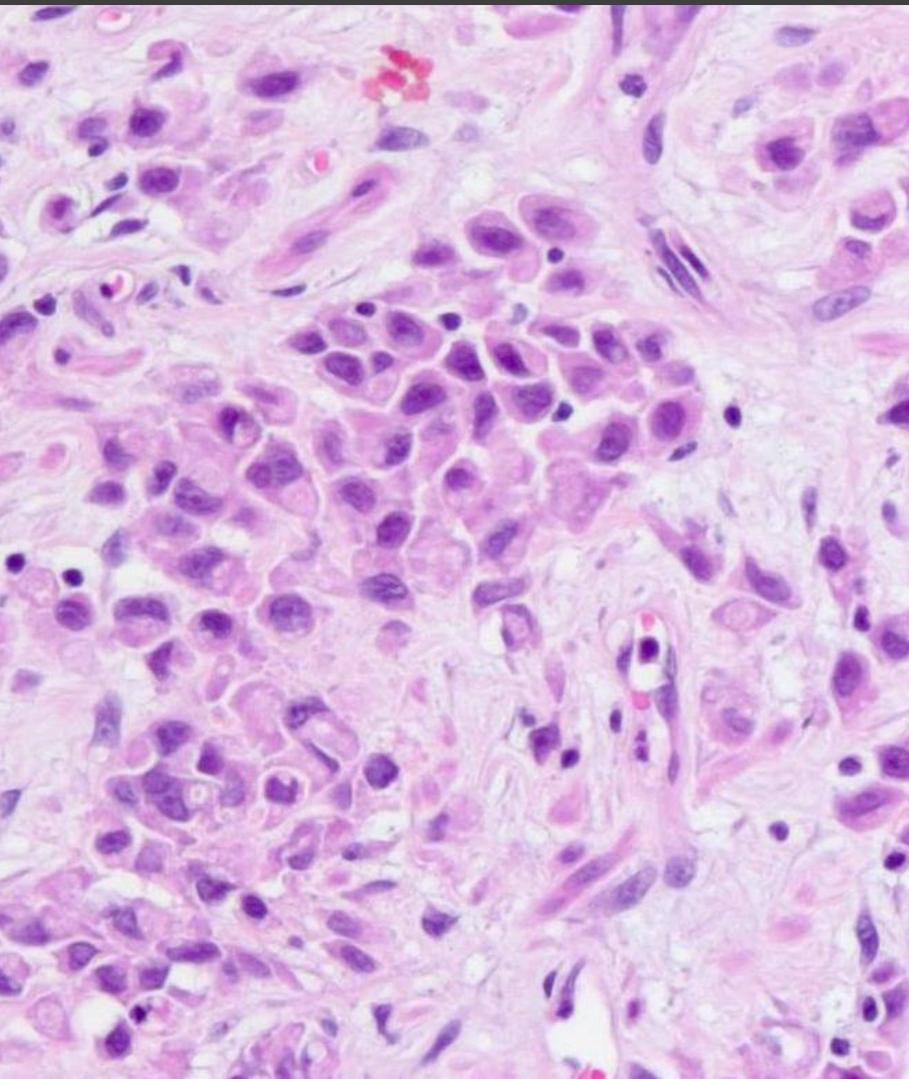
b) IHC pour déterminer
la nature des cellules

Métastase médullaire d'un carcinome du sein

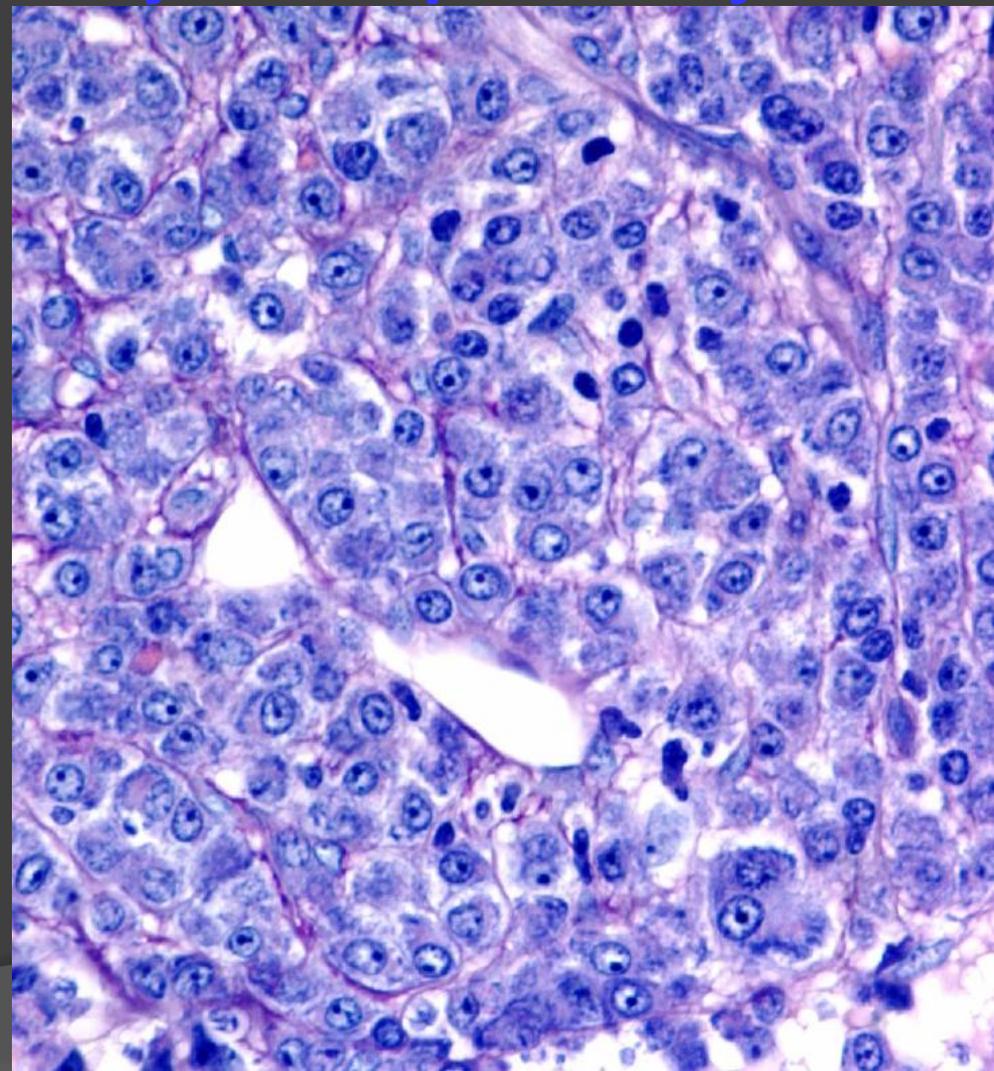


b) IHC pour déterminer
la nature des cellules

Carcinome

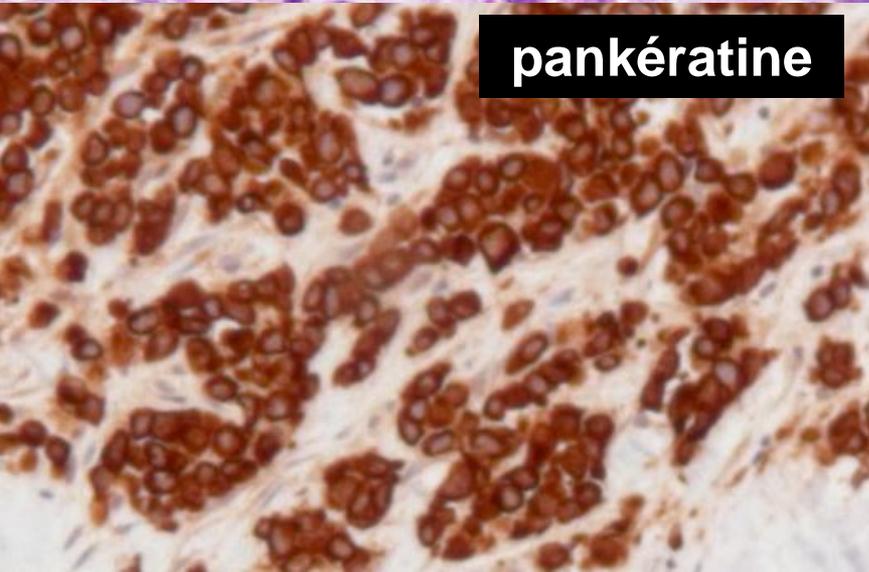
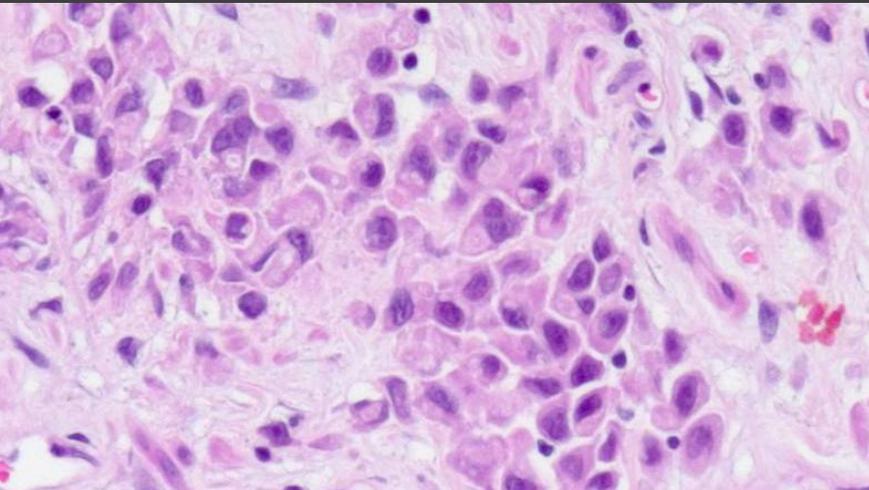


Myélome plasmocytaire

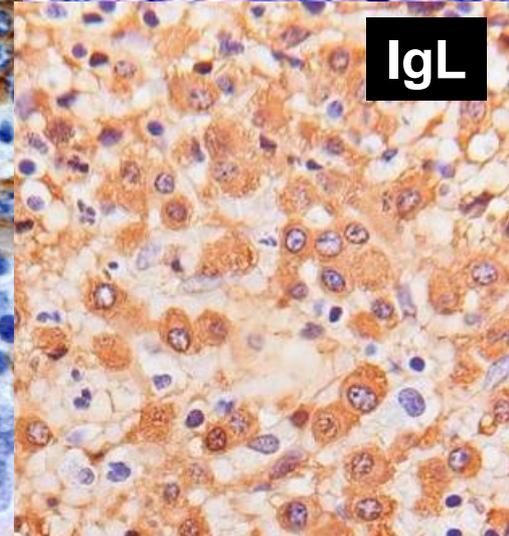
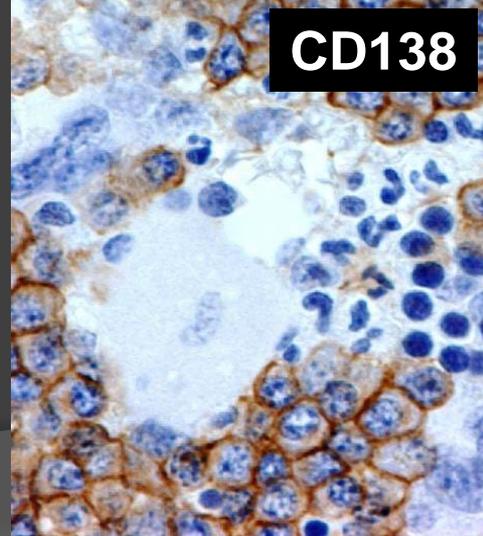
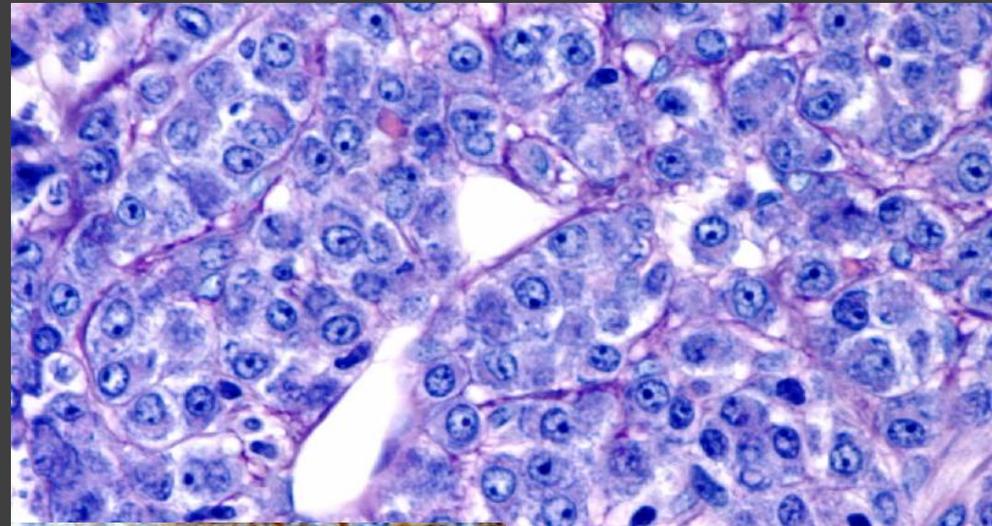


b) IHC pour déterminer la nature des cellules

Carcinome

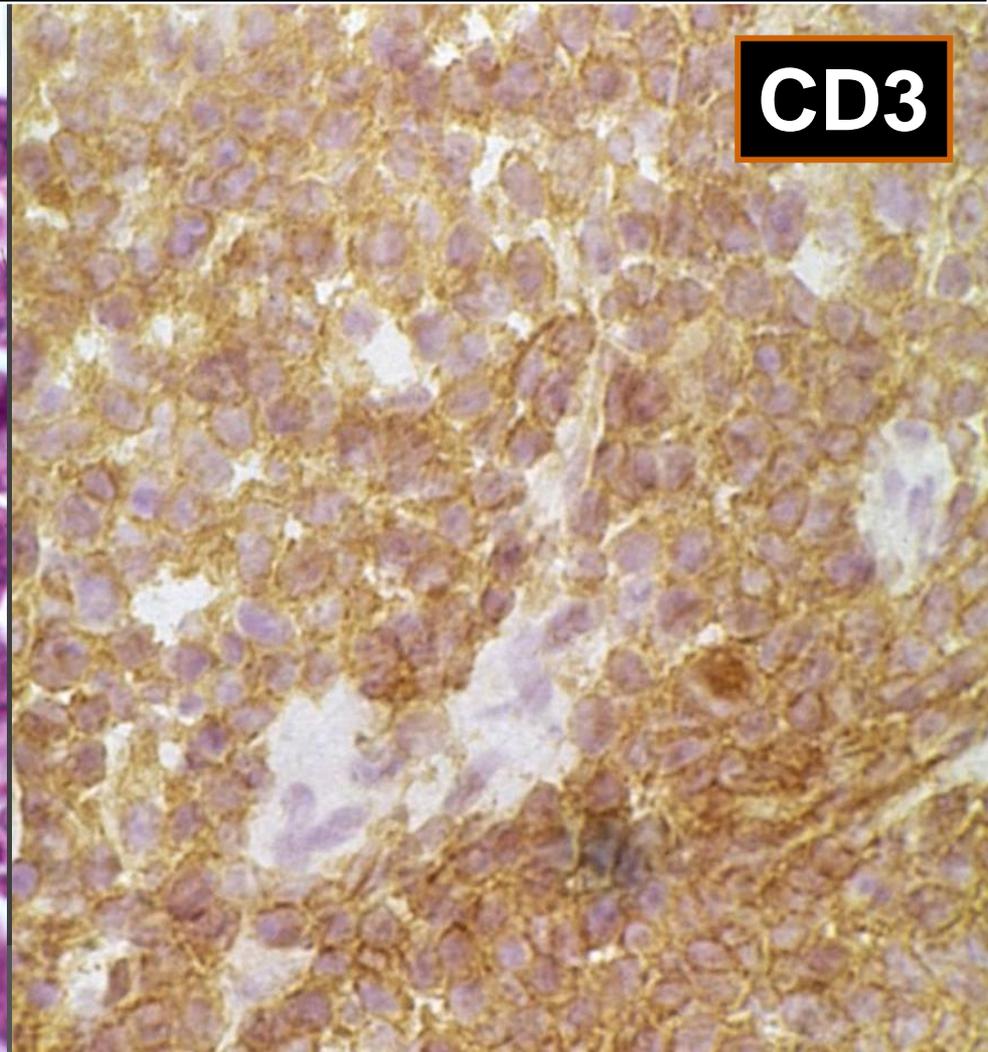
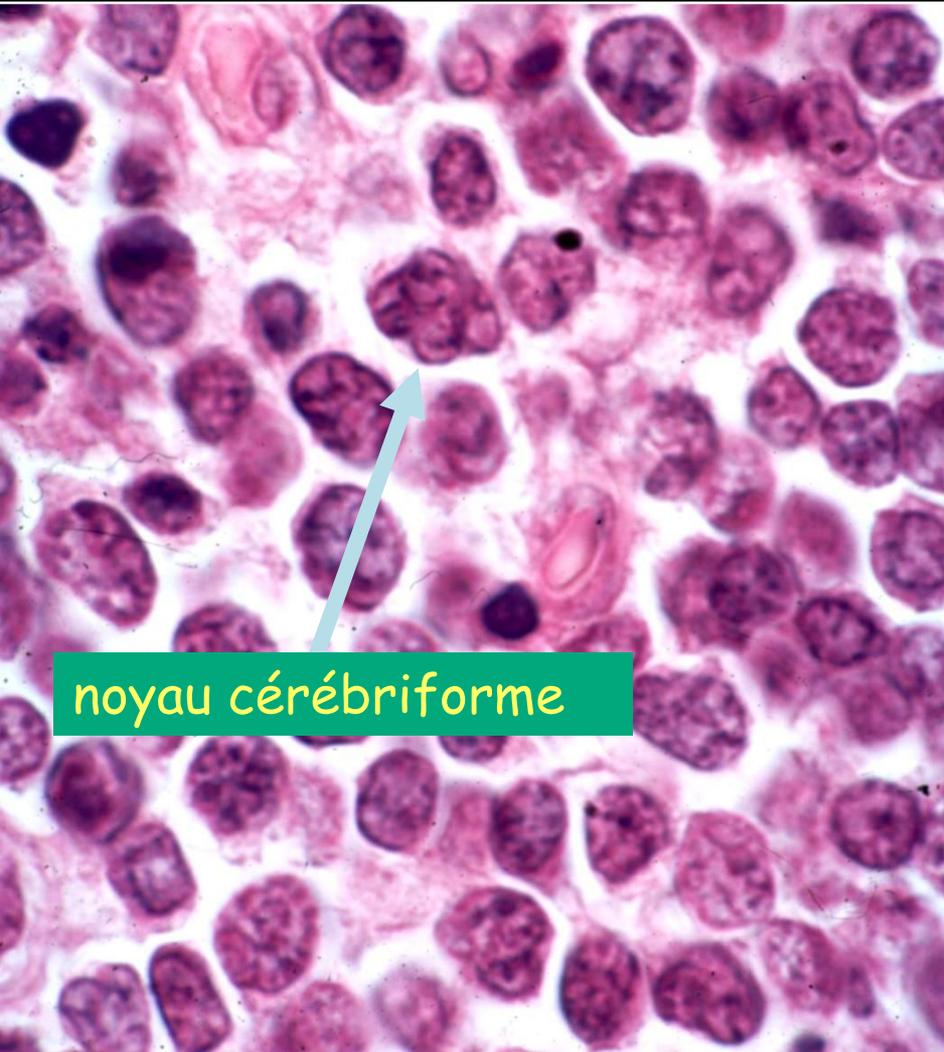


Myélome plasmocytaire



c) IHC pour la
typisation des néoplasies lymphoïdes

Lymphome lymphoblastique T

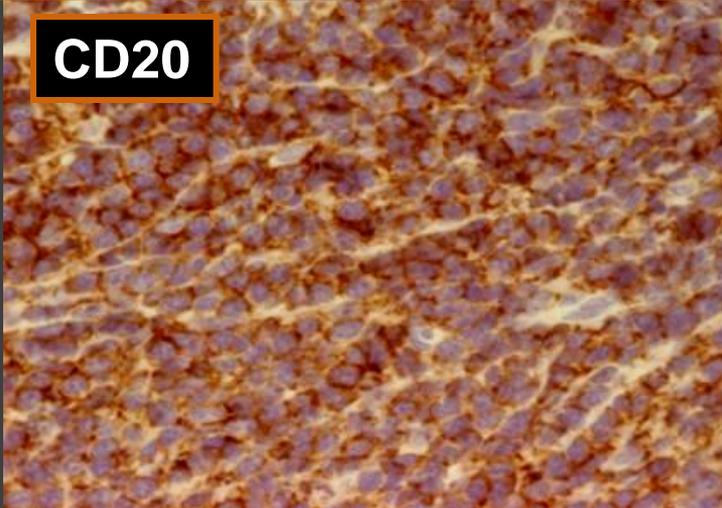


c) IHC pour la typisation des néoplasies lymphoïdes

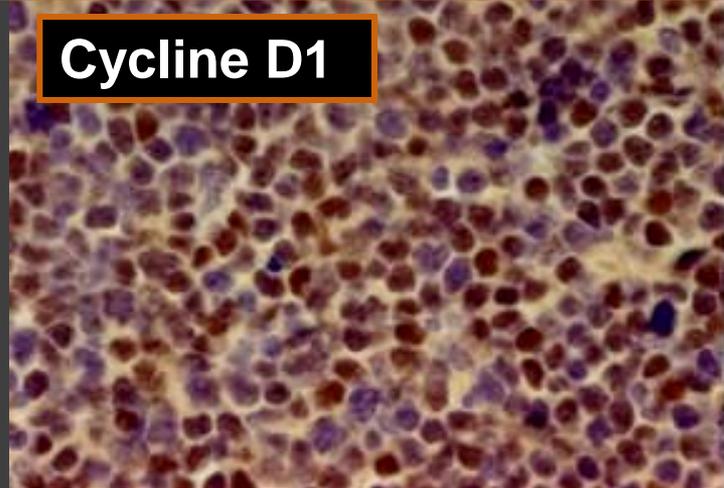
51

Lymphome B du manteau

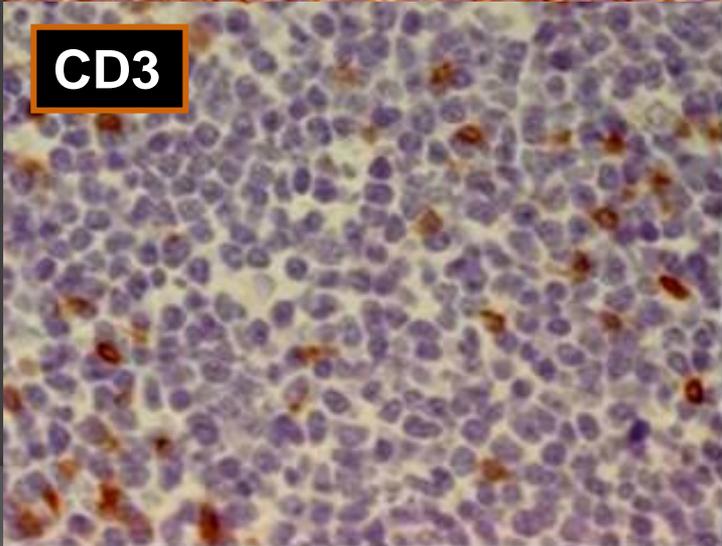
CD20



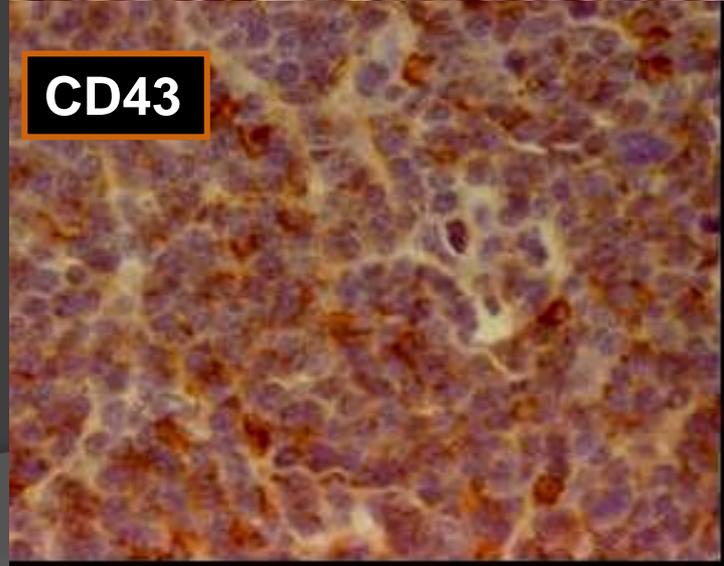
Cycline D1



CD3

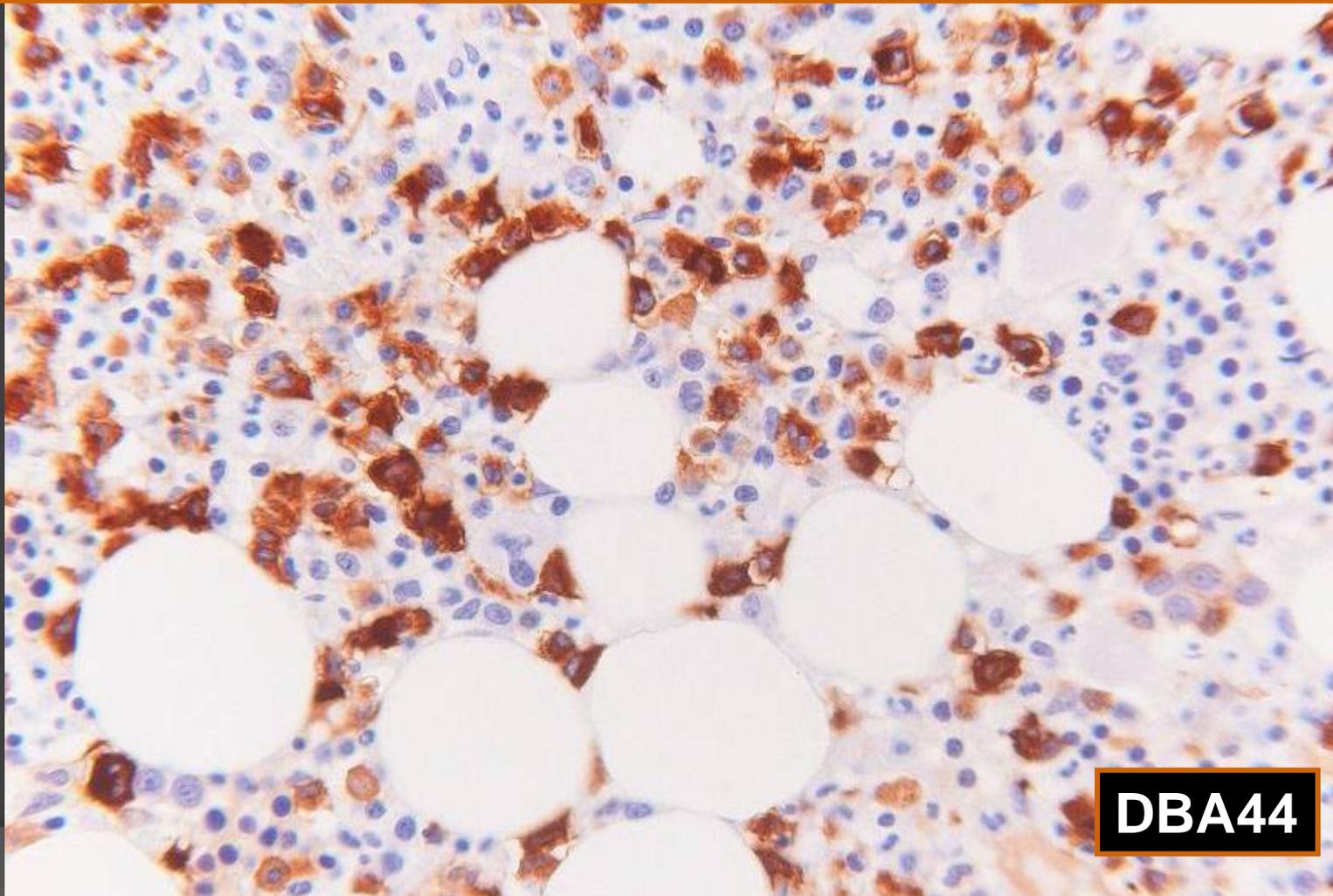


CD43



d) IHC pour quantifier infiltrats tumoraux

Infiltration médullaire par une
leucémie à tricholeucocytes



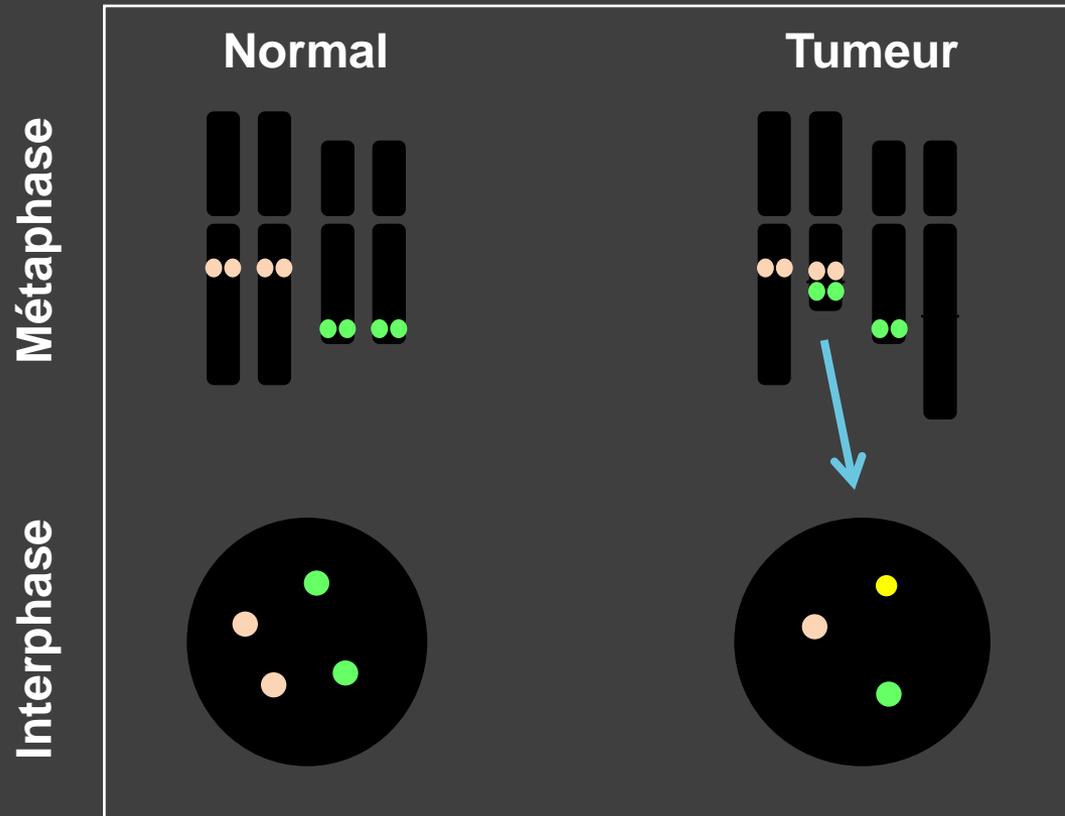
DBA44

Hybridation in situ

- **FISH** : fluorescente, nécessite travail dans obscurité, avec microscope à fluorescence
- **CISH** : chromogénique, examen de la lame histologique au microscope optique

Recherche de translocation par hybridation in situ

FISH

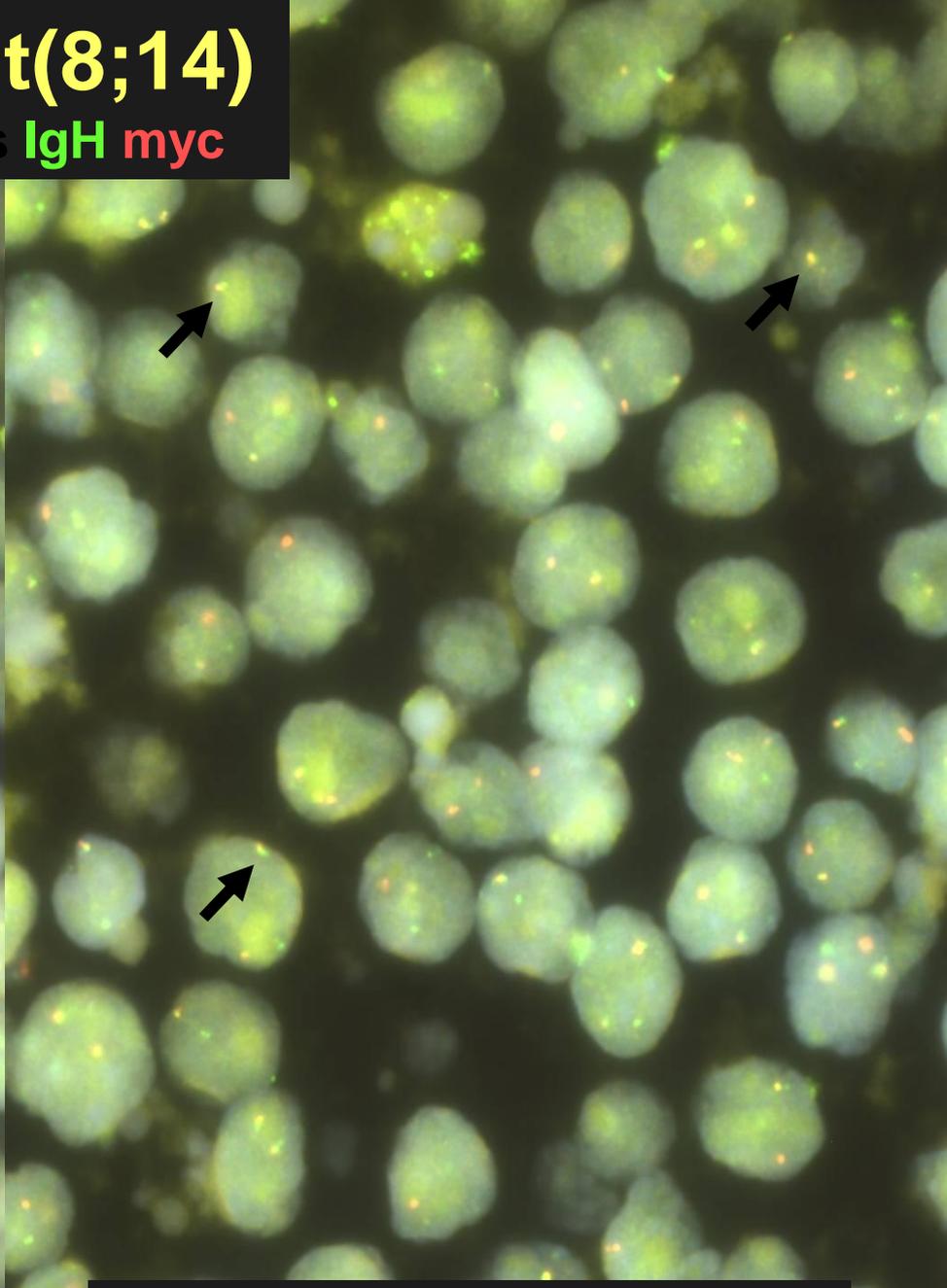
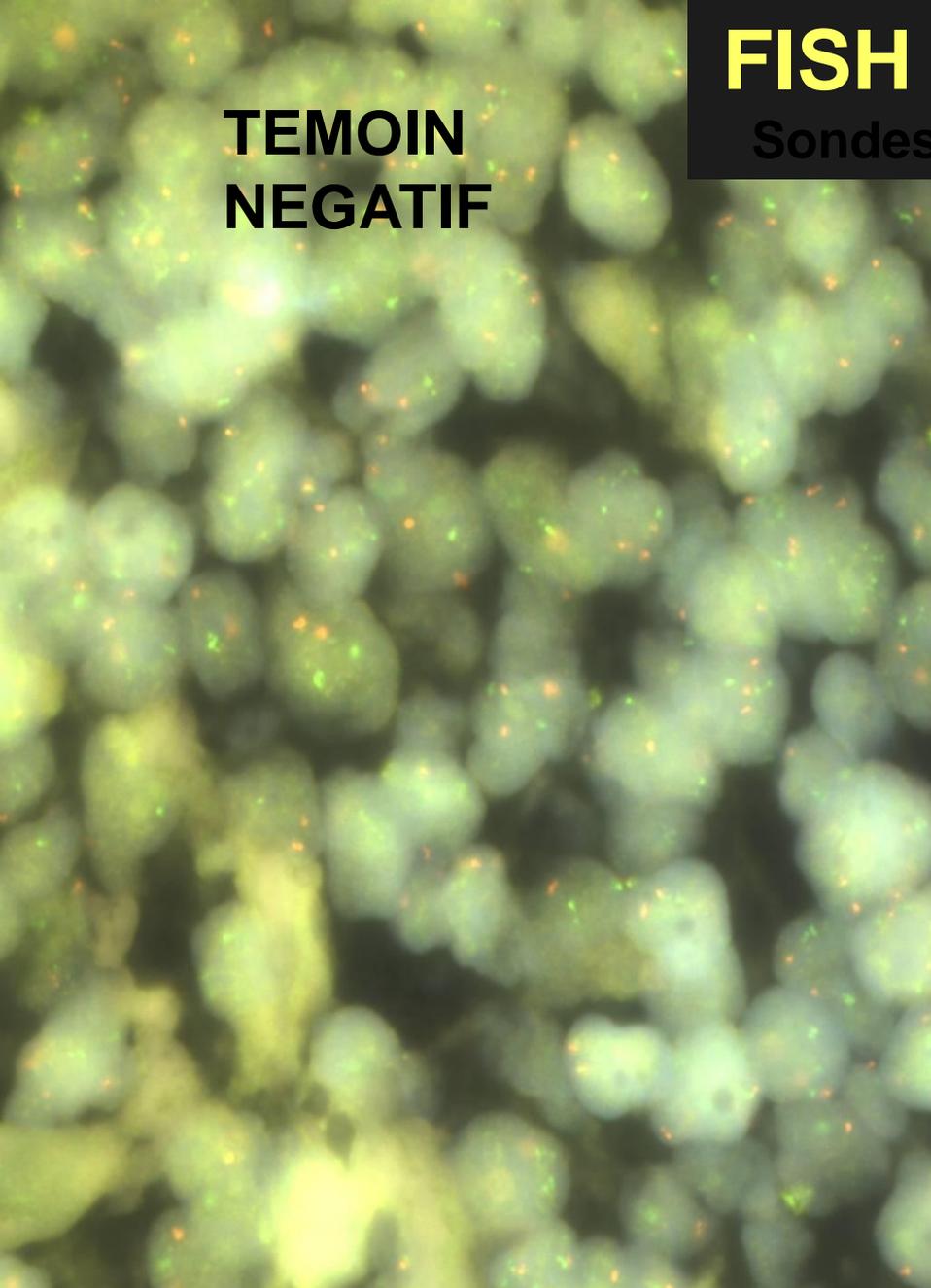


Fusion-signal FISH : 2 sondes de part et d'autre du point de fusion

FISH t(8;14)

Sondes **IgH** **myc**

TEMOIN
NEGATIF

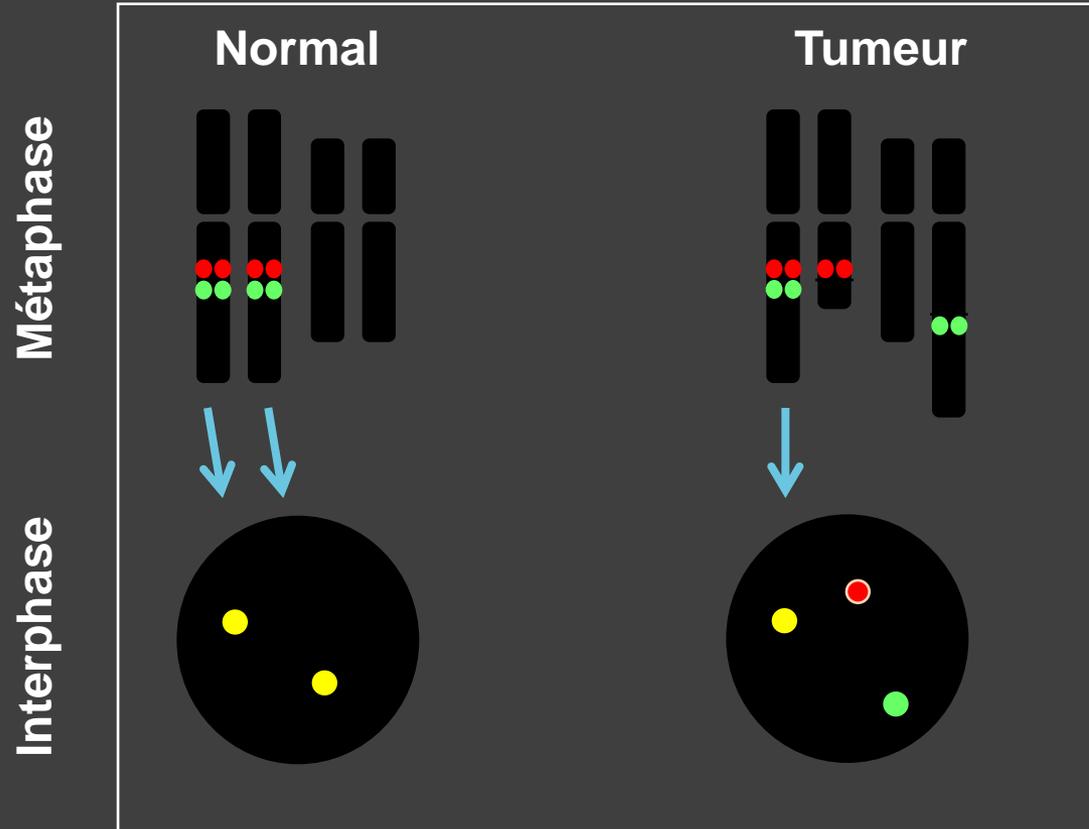


lymphome folliculaire

lymphome de Burkitt

Recherche de translocation par hybridation in situ en FISH

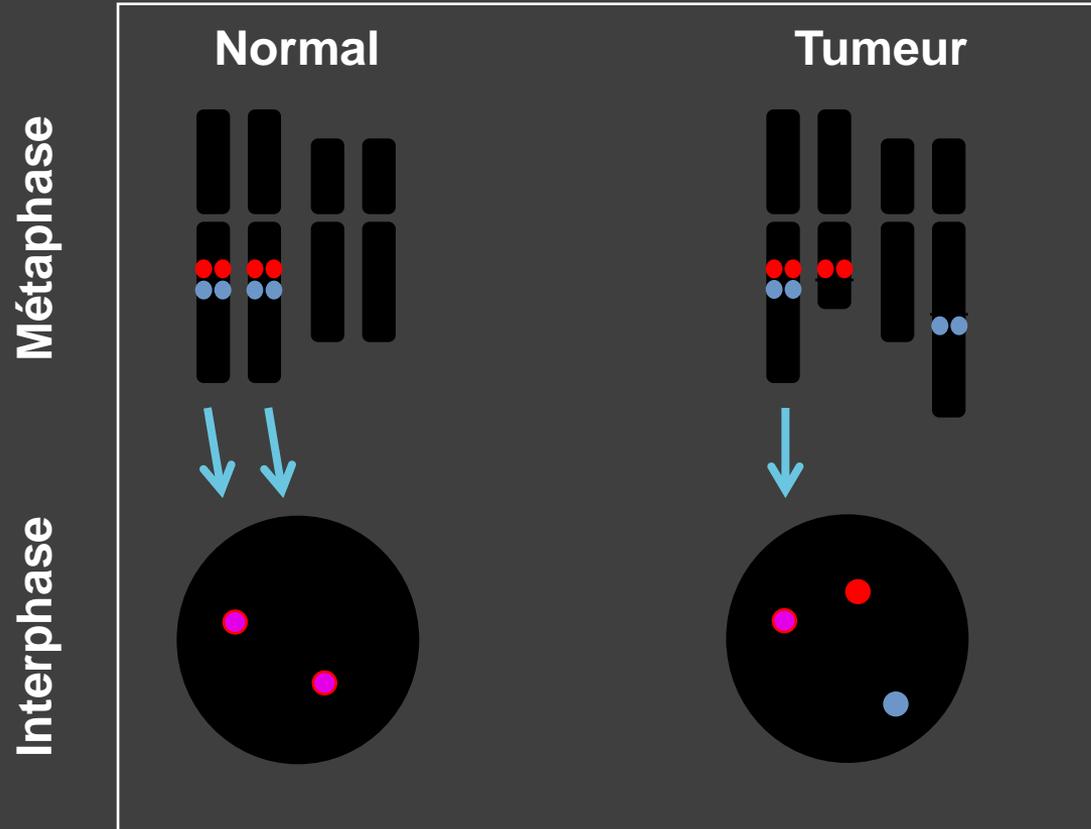
FISH



Split-signal FISH : 2 sondes de part et d'autre d'un point de cassure (principe du "breakapart")

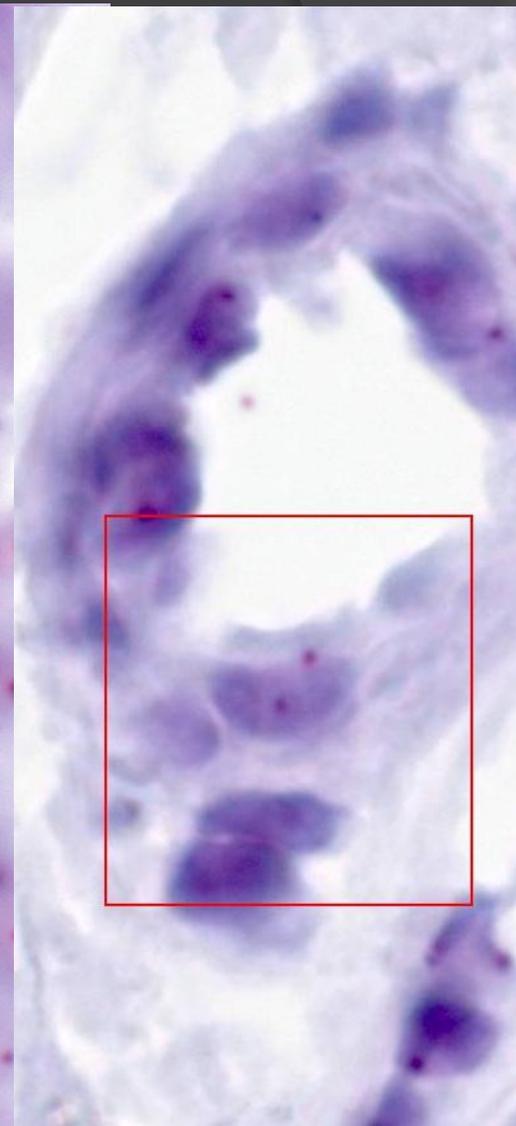
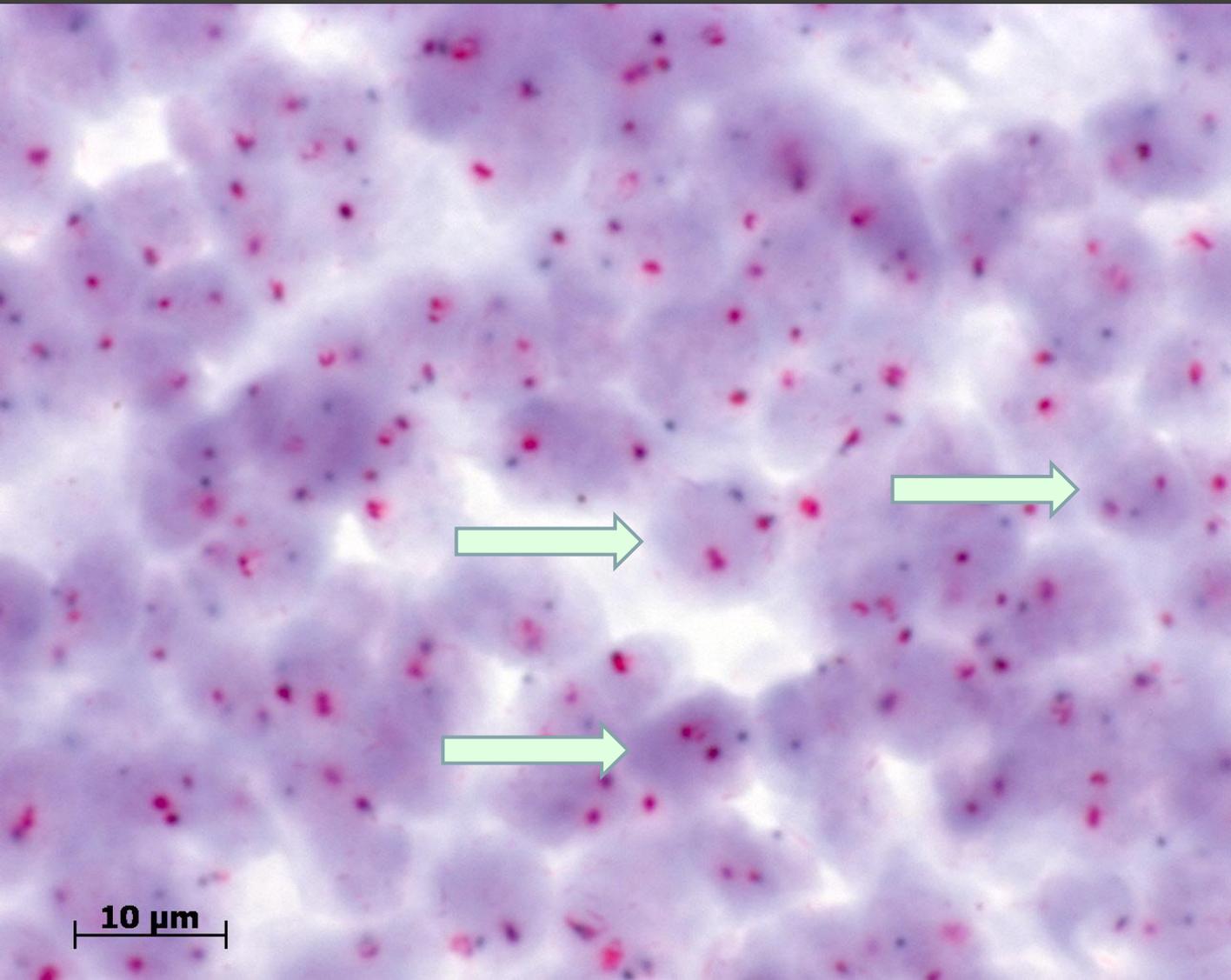
Recherche de translocation par hybridation in situ **CISH**

CISH



Split-signal CISH : 2 sondes de part et d'autre d'un point de cassure (principe du "breakapart")

CISH : translocation c-myc dans un lymphome de Burkitt



1^{ère} PARTIE (suite)

- **Principes de classification des lymphomes**

NEOPLASIES LYMPHOÏDES

Principes de classification

Il existe un parallèle entre la **différenciation lymphocytaire** et la classification des lymphomes

Maturation des lymphocytes

Cellules souches lymphoïdes

Moelle
osseuse

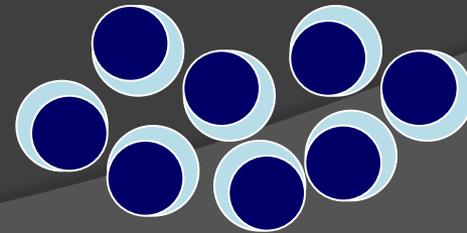
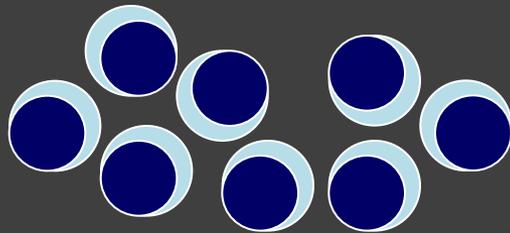
= **B**one
marrow

Moelle
osseuse

Thymus

Cellules **B** matures

Cellules **T** matures



Maturation des lymphocytes

B

Dans la MOELLE OSSEUSE :

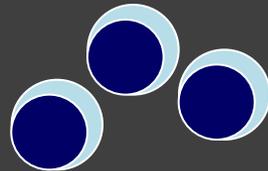
Cellules souches lymphoïdes CD34+



réarrangement des gènes des immunoglobulines (Ig)



Cellules B matures

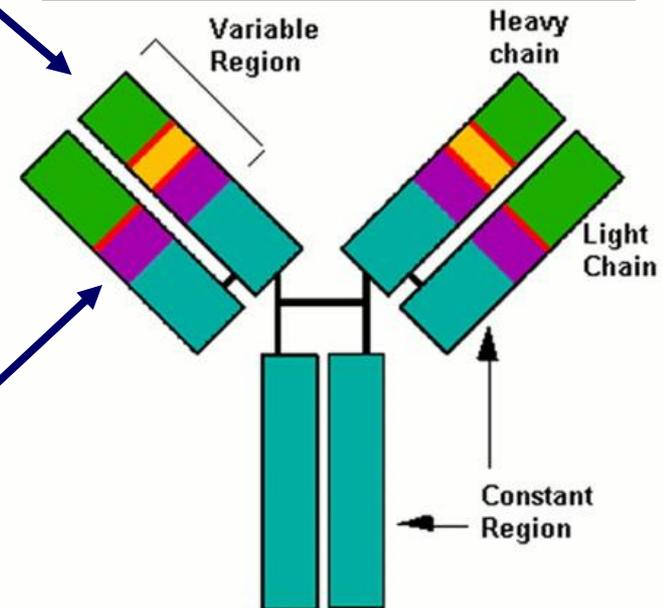


Immunoglobulines

Chaîne **lourde** d'immunoglobuline

Chaîne **légère** d'immunoglobuline

Immunoglobuline

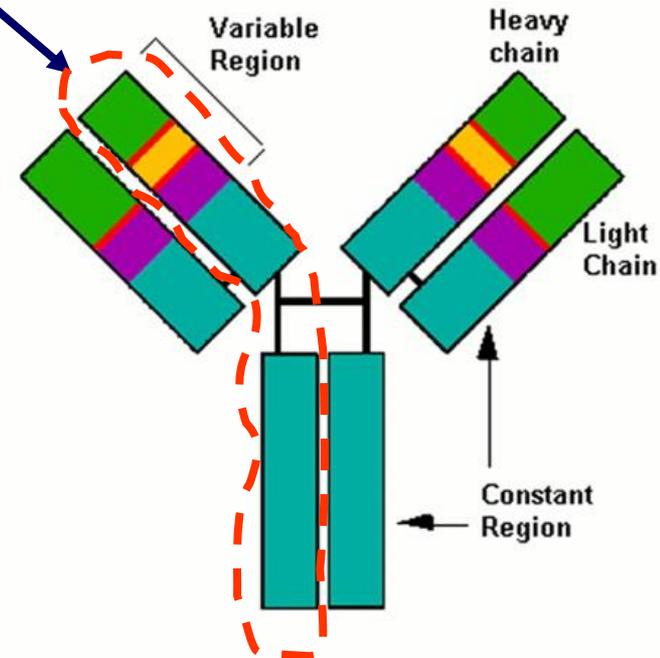


Gènes d'immunoglobulines

Chaîne lourde d'immunoglobuline

Le **gène de la chaîne lourde** des immunoglobulines est situé sur le chromosome 14

Immunoglobuline

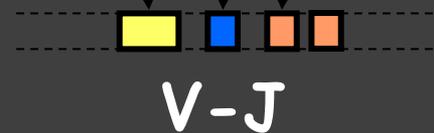


Réarrangement V-J du gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline IgH

Domaines du
gène sur
le chr. 14
à l'état
germinal :



Le même gène IgH
après réarrangement V-J :



→ grande diversité de lymphocytes B

Réarrangement V-J du gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline IgH

Chr 14

• état germinal



• après réarrangement V-J



		Nb segments utilisés	combinaisons
IgH	Vh	66	10'692 V-J différents
	Dh	27	
	Jh	6	
Ig-Kappa	Vκ	76	380 κ différents
	Jκ	5	
Ig-Lambda	Vλ	76	304 λ différents
	Jλ	4	

→ grande diversité de lymphocytes B :
7.3 Mio possibilités !!!

NEOPLASIES LYMPHOIDES

- ⦿ Les cellules tumorales sont **clonales** ("monoclonalité"):
 - mêmes déterminants antigéniques et moléculaires pour toutes les cellules tumorales
 - Dans un clone de cellules B matures : réarrangement du gène IgH identique dans toutes les cellules

B

T

Cellule souche

Lymphoblaste B

Lymphoblaste T

Lymphocyte B

Lymphocyte T

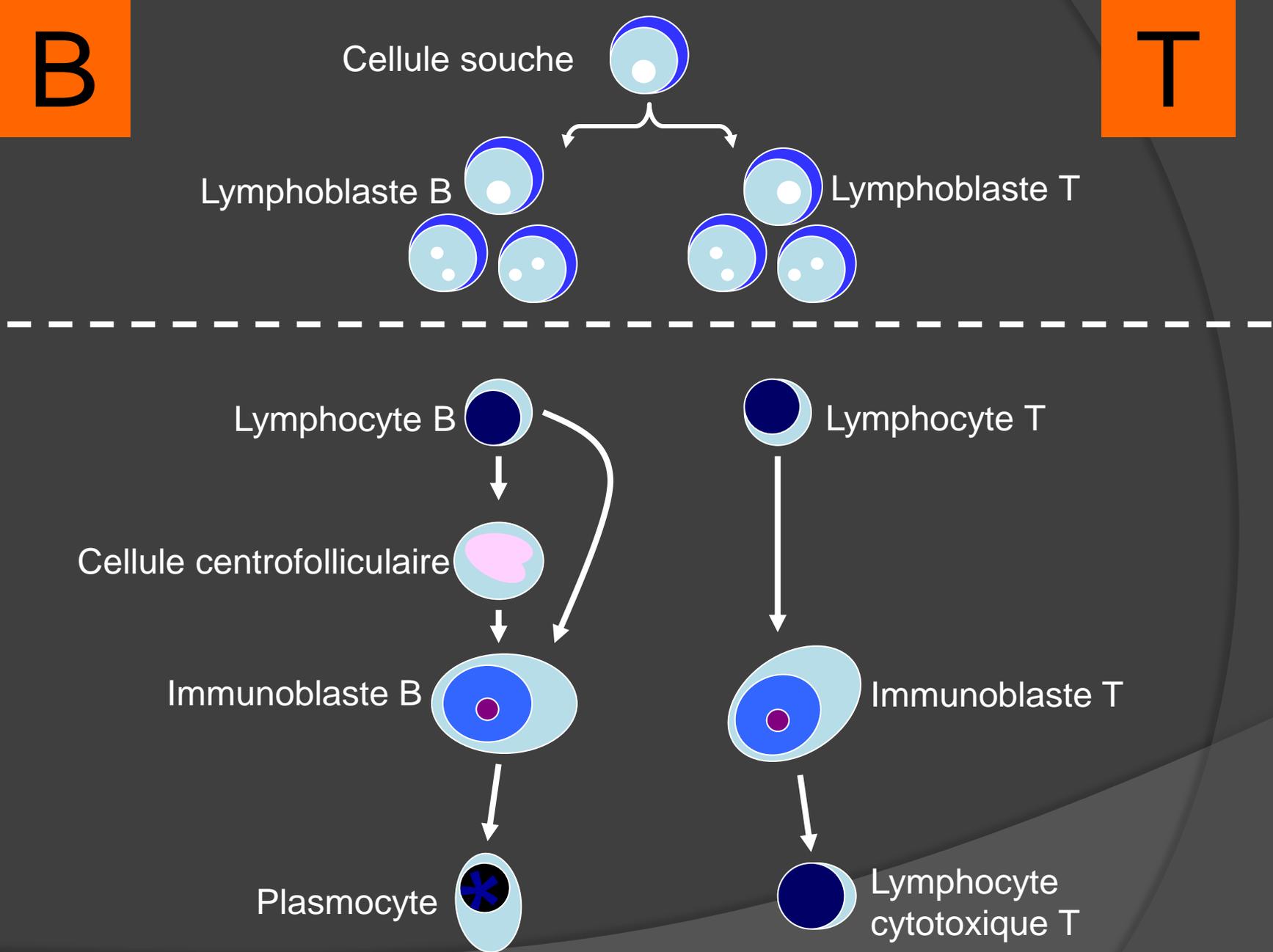
Cellule centrofolliculaire

Immunoblaste B

Immunoblaste T

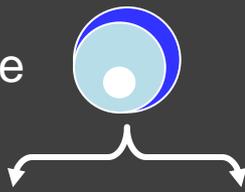
Plasmocyte

Lymphocyte
cytotoxique T

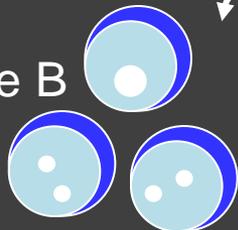


B**T**

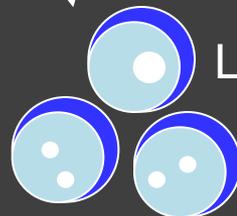
Cellule souche



Lymphoblaste B



Lymphoblaste T

CD34
TdT
CD10CD19
IgMs

Lymphocyte B



Lymphocyte T

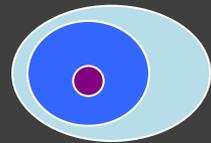
CD19
CD20

Cellule centrofolliculaire

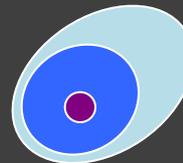
BCL-6



Immunoblaste B

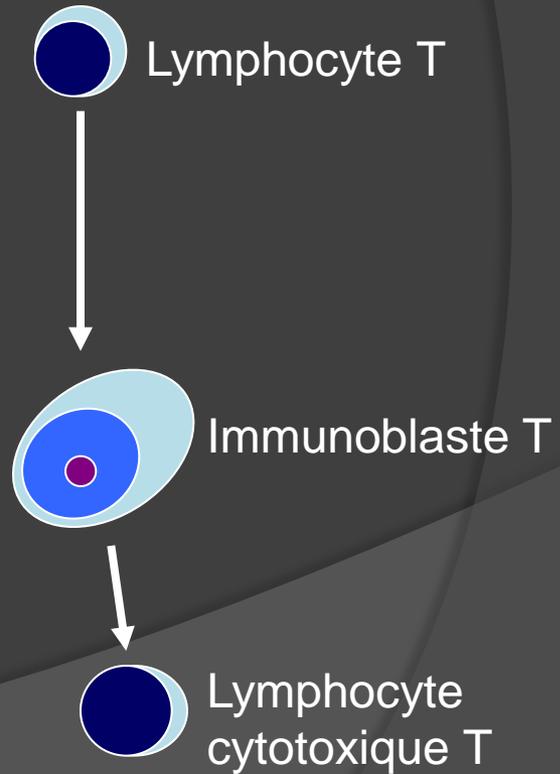
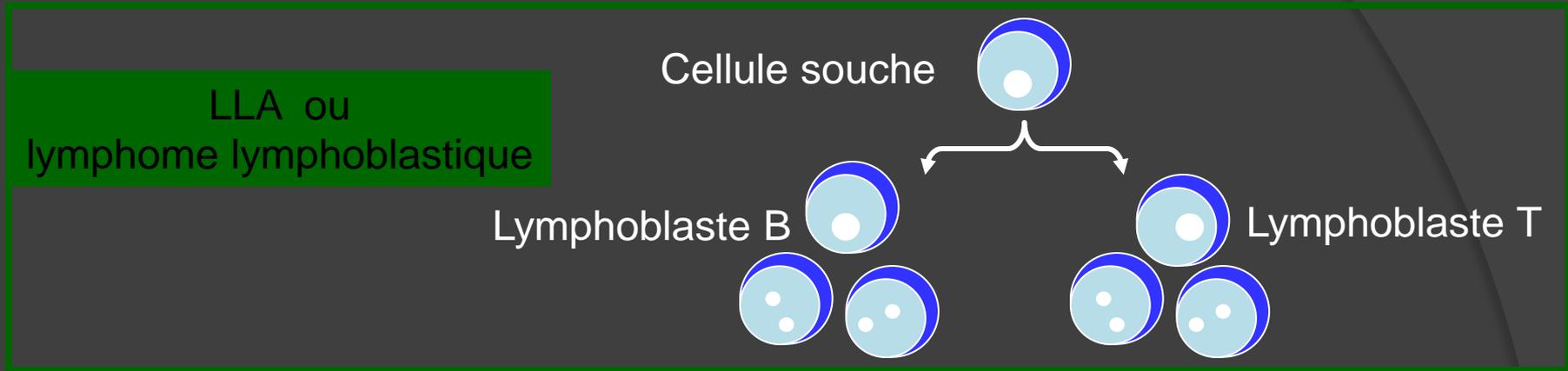


Immunoblaste T

CD138
Ig cyt

Plasmocyte

Lymphocyte
cytotoxique T



LLC

Lymphome du manteau

Clinique: symptômes généraux
+/- adénopathies,
lymphocytose périphérique
splénomégalie, hépatomégalie
problèmes infectieux
problèmes auto-immuns

symptômes généraux
-+/- adénopathies
lymphocytose périphérique
atteinte digestive (polypose
intestinale)
cours plus agressif que LLC

Morphologie au microscope :

Frottis: petits ly, ombres de Gumprecht
Biopsies: effacement de la structure,
nappes de lymphocytes

petits ly, noyaux encochés
effacement de la structure,
diffus ou nodulaire

Marqueurs: IgM de surface +, CD19/CD20+
CD5+, **CD23+** , **cycline D1 -**

IgM de surface +, CD19/CD20+
CD5+, **CD23-** , **cycline D1 +**

Cytogénétique et biologie moléculaire:

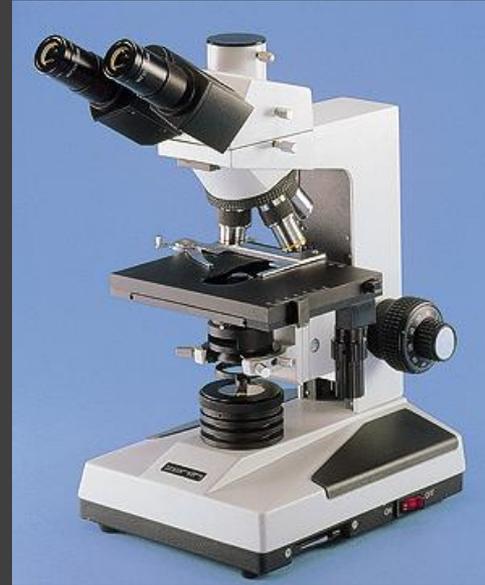
anomalies chromos. multiples
réarr clonal gène IgH

t(11;14) (gènes bcl-1 et IgH)
réarr clonal gène IgH

NEOPLASIES LYMPHOÏDES :

Classification OMS 2008

Le diagnostic du type de lymphome est basé sur l'aspect morphologique au **microscope**



Des techniques d'appoint sont souvent nécessaires:

- **examen immunohistochimique**
- analyse de marqueurs par cytométrie en flux
- biologie moléculaire (PCR, hybridation in situ)

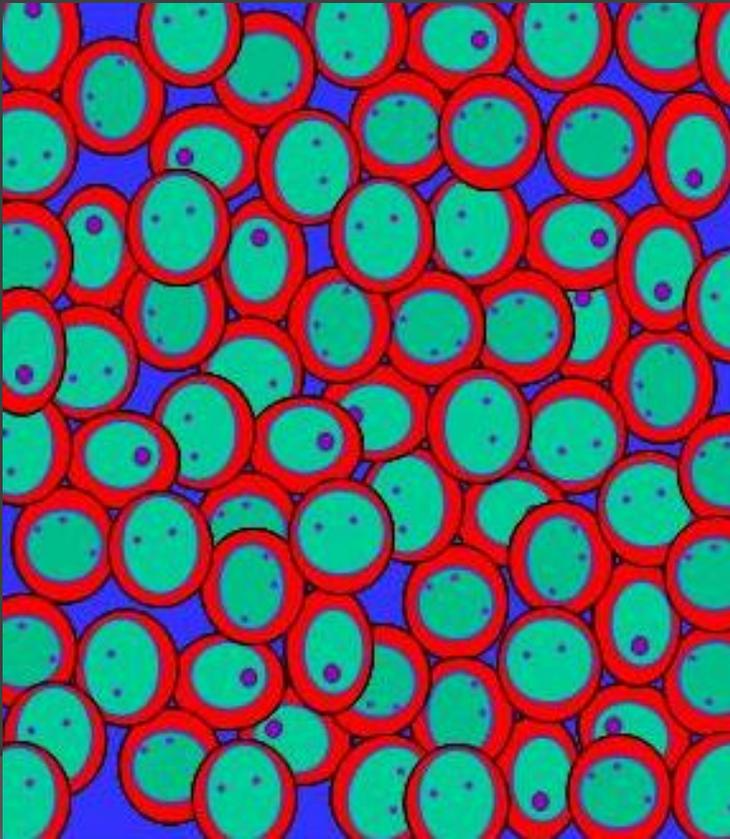


On distingue 3 catégories parmi les néoplasies lymphoïdes :

Néoplasies B	<ul style="list-style-type: none">➤ à cellules B précurseurs (lymphoblastes B)➤ à cellules B matures
Lymphome de Hodgkin	<ul style="list-style-type: none">➤ L de Hodgkin à prédominance lymphocytaire <i>(les cellules néoplasiques expriment les marqueurs B)</i>➤ L de Hodgkin classiques <i>(les cellules néoplasiques expriment CD30)</i>
Néoplasies T et NK (NK = <u>n</u> atural <u>k</u> iller)	<ul style="list-style-type: none">➤ à cellules T précurseurs (lymphoblastes T)➤ à cellules T et NK matures

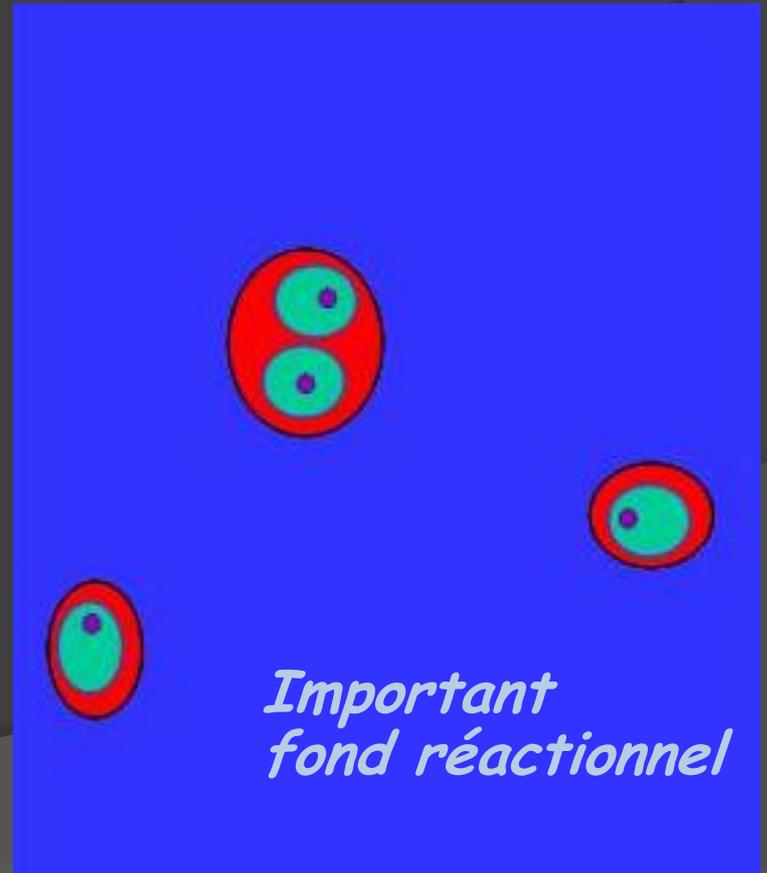
Lymphomes B et T habituels

Plage diffuse de
cellules tumorales

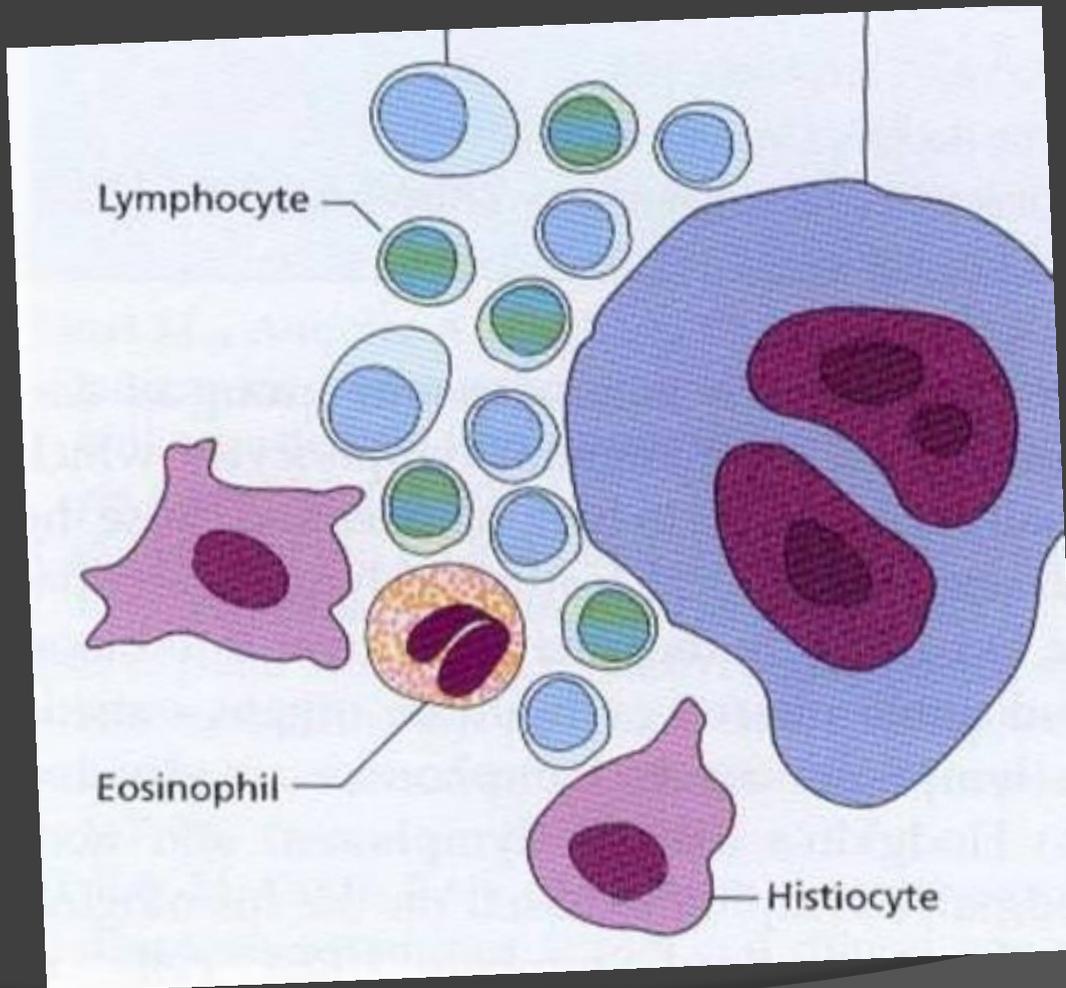


Lymphomes de Hodgkin

Cellules tumorales éparses



Lymphome de Hodgkin



**Cellule de
Reed-Sternberg**

**CD30+
CD15+
PAX5+**

Négativité pour :
CD45, CD20, CD3

Fin de la 1^{ère} partie