

## Lymphomes B de haut grade selon la classification OMS 2017 des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes

S. Myit, P.-Y. Lovey, Ch. Girardet, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

### Introduction

Autant dans la classification REAL des lymphomes que dans la classification OMS 2008, la définition et la classification des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) comprenaient des entités encore trop hétérogènes en terme de présentation clinique, de mécanisme génétique, de réponse thérapeutique et de pronostic. De plus, une catégorie provisoire avait aussi été créée, celle des lymphomes B inclassables avec des caractéristiques intermédiaires entre un lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome de Burkitt ("grey zone lymphoma").

Un problème avait été clairement identifié par les cliniciens : des patients étaient réfractaires à la thérapie standard, ce qui correspondait à des lymphomes plus agressifs.

### Classification OMS 2017

La classification OMS 2017 [1] distingue, sur la base de marqueurs immunophénotypiques et moléculaires, un nouveau groupe de lymphomes : les lymphomes B agressifs (high grade B cell lymphoma).

Ce nouveau groupe de lymphomes comprend :

1. les lymphomes B de haut grade avec réarrangement du gène c-Myc et le réarrangement du gène bcl2 et/ou du gène bcl6, lymphome dit à double ou triple translocation (high grade B, DH).
2. les lymphomes de haut grade sans spécification (high grade B, NOS), incluant les lymphomes intermédiaires sur le plan morphologique entre le lymphome de Burkitt et le lymphome diffus à grandes cellules B classique, qui ne présentent pas de réarrangement des gènes c-Myc ou bcl2 (high grade B, NOS).

Sur le plan clinique, ces lymphomes B de haut grade, représentant 10 à 15 % des DLBCL, ont une évolution clinique agressive avec souvent une atteinte extra-ganglionnaire et sont en général réfractaires au traitement des DLBCL (R-CHOP).

### Approche diagnostique en 2017

Il faut séparer les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules B, des lymphomes nouvellement nommés de haut grade.

- La morphologie reste primordiale (fig. 1).

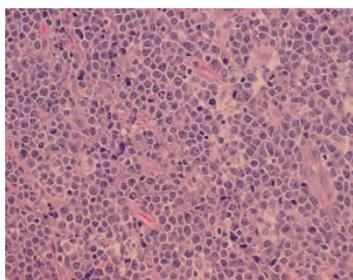


Fig. 1: Lymphome de haut grade (HE 40x)

- Le phénotype : l'analyse immunohistochimique est une étape clé (CD20, CD79a, CD5, CD10, bcl1, bcl2, bcl6, MUM1 et indice de prolifération avec le marqueur Mib1) (fig. 2).

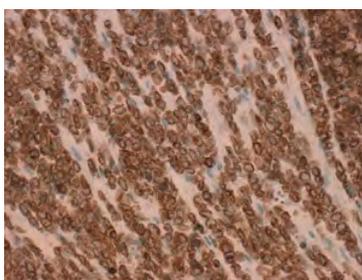


Fig. 2: Immunomarquage avec Pan B CD79a (HE 20x)

- Le génotype : l'analyse moléculaire par FISH des gènes c-Myc, bcl2, bcl6 (fig. 3 et fig. 4).



Fig. 3 : Translocation du gène bcl2

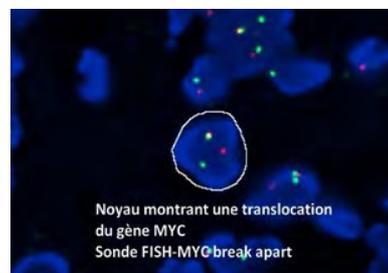


Fig. 4 : Translocation du gène Myc

Ces analyses se font de routine dans les laboratoires d'immunohistochimie et de biologie moléculaire du service de pathologie et prennent environ cinq à huit jours.

### Approche thérapeutique

Malgré l'hétérogénéité des DLBCL dans leurs caractéristiques pathologiques, biologiques et cliniques, le régime R-CHOP (Rituximab et cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) est resté le "gold standard" pour les différents sous-types, durant ces quinze dernières années.

Le besoin d'améliorer le régime d'induction est particulièrement important pour le groupe des lymphomes B de haut grade avec les réarrangements du c-Myc et du bcl2 et/ou du bcl6, qui a une survie sans progression à 5 ans de 48 %, comparée à 70 % en l'absence de ces réarrangements.

Des régimes plus intensifs que R-CHOP, tels que R-DA-EPOCH (Rituximab, dose ajustée étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine), R-HyperCVAD/MA (Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone/méthotrexate, cytarabine et R-CODOX-M/IVAC (Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, méthotrexate, ifosfamide, étoposide, cytarabine), s'avèrent tous supérieurs en terme de taux de réponse complète et de survie sans progression mais non pour la survie globale, cependant dans des études rétrospectives.

La survie n'est pas non plus améliorée par une intensification avec transplantation en première ligne [2], y compris chez les patients en rémission complète après le régime d'induction. Pour les patients réfractaires au traitement de première ligne ou récidivant après celui-ci, le pronostic de survie est médiocre, de 28 % à 4 ans, en comparaison de 57 % pour ceux qui n'ont pas le double réarrangement et qui peuvent bénéficier d'une intensification avec transplantation autologue.

### Références

- 1] WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4<sup>th</sup> edition). IARC : Lyon 2017.
- 2] A. Dawies. Tailoring front-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma : who should we treat differently ? ASH 2017. Education program: 295-297.

### Personnes de contact

Dr Samir Myit  
Dr Pierre-Yves Lovey  
Dr Christophe Girardet

samir.myit@hopitalvs.ch  
pyves.lovey@hopitalvs.ch  
christophe.girardet@hopitalvs.ch