

Lymphomes de l'immunodéprimé

Lymphomas in immunocompromised patients

Florent Plasse¹
Anthony Bonnin²
Julien Labrousse³
Philippe Mottaz²
François Carrère³
Pierre-Frédéric Augereau³
Philippe Aucher³
Guillaume Vignon³
Franck Lellouche^{2,3}

¹ Service de néphrologie,
Centre hospitalier de Saintonge,
Saintes, France

² Service de médecine interne,
Centre hospitalier de Royan,
Vaux-sur-mer, France

³ Groupement de coopération
sanitaire de Saintonge,
Laboratoire inter-hospitalier de biologie
médicale (centres hospitaliers
de Saint Jean d'Angély, Saintes,
Jonzac et Royan), Saint Jean d'Angély,
France

Article reçu le 03 novembre 2019,
accepté le 24 décembre 2019

Résumé. L'immunodépression est, par elle-même, un facteur de risque net pour le développement des pathologies lymphoïdes. La classification de ces néoplasies est de plus en plus précise et complexe, certaines particularités étant communes à tous les patients immunodéprimés, en premier lieu l'influence importante du virus d'Epstein-Barr. Quelle que soit l'origine de l'immunodépression, ces proliférations lymphoïdes sont très hétérogènes, constituant un large éventail entre aspects polymorphes d'allure réactionnelle et morphologies nettement lymphomateuses non distinguables de celles observées chez les sujets immunocompétents. Il est important de savoir détecter précisément ces différentes catégories de proliférations au sein de chaque groupe d'immunosuppression, permettant de mieux individualiser le pronostic et la prise en charge des patients.

Mots clés : *lymphome, immunodépression, transplantation, infection virus de l'immunodéficience humaine, déficit immunitaire primitif*

Abstract. Immunosuppression is a well known risk factor for the development of lymphoid pathologies. The classification of these neoplasias is becoming more precise and complex, some features being common to all immunocompromised patients, primarily the important influence of Epstein-Barr virus. Whatever the origin of the immunodepression, these lymphoid proliferations are very heterogeneous, constituting a wide range between polymorphic aspects and clearly lymphomatous morphologies indistinguishable from those observed in immunocompetent subjects. It is important to detect precisely these different categories of proliferation within each group of immunosuppression, to better individualize the prognosis and the management of patients.

Key words: *lymphoma, immunodepression, transplantation, HIV infection, primary immunodeficiency*

L'immunodépression, qu'elle soit acquise ou constitutive, est, par différents mécanismes, un facteur de risque net pour le développement des pathologies lymphoïdes. Il a été montré par exemple que, chez les patients traités pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) diffus à grandes cellules B (LDGCB) passe de 15 à 253 pour 10 000 patients-année quand le taux de lymphocytes T CD4+ baisse de 0,35 G/L à 0,05 G/L [1]. L'objectif de cet article est de faire le point sur les particularités cliniques et biologiques des néoplasies lymphoïdes atteignant

les patients immunodéprimés, en se basant sur la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2017 qui individualise clairement les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (LPT), les lymphomes associés à l'infection par le VIH, les lymphoproliférations de patients atteints de déficit immunitaire constitutionnel et les formes liées à une immunodépression médicamenteuse (tableau 1) [2].

Désordres lympho-prolifératifs post-transplantation

Ce sont des proliférations lymphoïdes ou plasmocytaires hétérogènes qui se développent après immunosuppression

Correspondance : F. Lellouche
<franck.lellouche@ch-royan.fr>

Tableau 1. Classification des lymphomes de l'immunodéprimé.

Groupe	Sous-groupe 1	Sous-groupe 2	Virus impliqué	Cytologie	Phénotype	Anomalies moléculaires
LPT	LPT-ND		EBV+ (100%)	Polymorphe non spécifique/architecture conservée	Polyclonal	non
	LPT-P		EBV+ (100%)	Polymorphe non spécifique/architecture normale effacée	Polyclonal/micro-clones B focalisés possibles	Non
	LPT-M (70% des LPT)	Cellules B (90%) LNH haut grade +++	EBV+ ou - (selon le type de LNH)	Monomorphe de type LDGCB ou Burkitt	Clone B / phénotype variable selon le LNH	Fréquentes
		Cellules T/NK	EBV- (70%)	Monomorphe, LNH T NOS ou autre	Clone T	Fréquentes
	LPT-LHC		EBV+ (100%)	Type LHC avec cellules de Sternberg	CD30+ CD15+	Variable
Lymphomes associés au VIH	LDGCB (40%)		EBV+ ou -	LDGCB type centroblastique ou immunoblastique	Clone B type GCB	Fréquentes
	Burkitt (20%-30%)		EBV+ ou -	Type Burkitt, souvent à différenciation plasmocytoïde	Clone B CD10+ BCL6+ CD38+ CD34-	Réarrangement MYC-IG
	LHC (25%)		EBV+	Type LHC	CD30+ CD15+	Variable
	LPS		HHV8+ et EBV+ (80%-100%)	LDGCB de type immunoblastique/plasmablastique	Pan B-, CD30+	OUI
	LDGCB NOS HHV8+		HHV8+ EBV-	LDGCB de type plasmablastique	Clone B	Variable
Lymphomes associés aux DIP	LNH plasmablastique		HHV8- EBV+ (70%)	immunoblastique/plasmablastique	Pan B- CD30+	Caryotype complexe
	DICV		EBV-	Lymphoprolifération non spécifique	Clone B	Non spécifique
	WA		EBV+	Identique LPT	Clone B	Non spécifique
	ALPS		Non spécifique	Identique LPT	Clone B	Non spécifique
	AT		Non spécifique	Identique LPT	Clone T surtout	Non spécifique
Médicaments	Nijmegen		Non spécifique	Identique LPT	Clone T ou B	Non spécifique
	DICS		EBV+	Identique LPT	Clone B	Non spécifique
	Syndrome hyper IgM		EBV+	Identique LPT	Clone T ou B	Non spécifique
	XLP-1		EBV+	Burkitt (50%)	Clone B	Réarrangement MYC-IG
	Méthotrexate . . .		EBV variable	Identique LPT	variable	Non spécifique

LPT : lymphome post transplantation, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, DIP : déficits immunitaires primitifs, LPT-ND : LPT non destructeurs, LPT-P : LPT polymorphes, LPT-M : LPT monomorphes, LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B, LHC : lymphome de Hodgkin classique, LPS : lymphome primitif des séreuses, NOS : non spécifié par ailleurs, DICV : déficit immunitaire commun variable, WA : syndrome de Wiskott-Aldrich, ALPS : syndrome lymphoprolifératif auto-immun, AT : ataxie-télangiectasie, DICS : déficit immunitaire combiné sévère, XLP-1 : syndrome lymphoprolifératif lié à X de type 1, EBV : virus d'Epstein-Barr, HHV8 : herpesvirus humain 8, LNH : lymphome non hodgkinien, GCB : cellules B des centres germinatifs, IG : immunoglobulines

pour greffe d'organe et qui se répartissent, selon l'OMS, en différentes entités constituant un large éventail entre la prolifération polyclonale induite par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les LNH agressifs essentiellement B non distinguables des LNH observés chez les sujets immuno-compétents. L'augmentation de l'incidence des cancers, particulièrement des lymphomes, après greffe d'organe est un phénomène connu depuis la fin des années 1960. Le LPT est le cancer le plus fréquemment retrouvé après transplantation, avec une incidence multipliée par 7,5 par rapport au sujet immunocompétent. Globalement 60 % à 80 % des LPT sont associés au virus EBV, dans un contexte d'immunodépression plus ou moins profonde en lymphocytes T. Toutefois, la responsabilité d'EBV, qui était proche de 100 % dans les premiers cas répertoriés, est actuellement en retrait, certaines publications n'en rapportant que 40 %-45 %. La liaison à ce virus est démontrée en pratique courante par hybridation in situ (technique EBER pour *EBV-encoded small RNA*), l'immunomarquage par LMP1 (*latent membrane protein-1*) étant moins sensible. La séronégativité EBV pré-greffe est un facteur de risque net pour la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation puisqu'un patient séronégatif présentera dans 95 % des cas rapidement une primo-infection (le plus souvent la première année, transmise par le donneur), suivie du développement d'un LPT dans 25 % des cas, ce dernier survenant, généralement, en moins de 1 an. Dans les proliférations viro-induites la charge virale circulante augmente, prédictive de la survenue d'un LPT dès qu'elle se positive chez les patients séronégatifs et quand elle atteint 10 000 à 100 000 copies/mL chez les patients EBV positifs. Les LPT EBV négatifs, estimés globalement à 20 %-40 % des cas mais actuellement en augmentation, sont plus fréquents chez l'adulte, surviennent plus tard après transplantation (jusqu'à plus de 10 ans) et sont essentiellement monomorphes. En dehors des LPT médullaires où la maladie provient du greffon, plus de 90 % des LPT se développent aux dépens des organes de l'hôte. En raison de la richesse tissulaire en lymphocytes et des protocoles d'immunosuppression plus ou moins déplétants en cellules T la fréquence des LPT varie selon l'organe transplanté. Selon les études les chiffres varient un peu mais globalement les LPT ont une incidence assez faible après greffe rénale ou médullaire (1 %-2 %), moyenne après greffe hépatique ou cardiaque (1 %-5 %), et élevée après greffe pulmonaire, cardio-pulmonaire ou intestinale (> 5 %). De plus, les incidences sont nettement plus élevées chez les enfants, atteignant par exemple 10 % et 7 % après, respectivement, greffes rénales ou hépatiques, le délai de survenue du lymphome étant habituellement sur ce terrain d'environ 1 an et en rapport avec une primo-infection par EBV. Il existe également un pic d'incidence après

60 ans, en rapport avec une réactivation virale probablement liée à un certain degré d'immuno-sénescence. Les modes de présentation de la maladie sont hétérogènes, souvent peu spécifiques, associant des signes généraux mal identifiés à des symptômes de dysfonction d'organe et à des localisations tumorales variables, le plus souvent amygdaliennes, ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires ou digestives. Le diagnostic différentiel d'avec une infection ou un rejet de greffon est parfois difficile et, en pratique, un LPT doit être systématiquement évoqué quand apparaissent chez tout transplanté adénopathies ou masse tissulaire, fièvre, douleurs ou amaigrissement inexpliqués. Traitement et pronostic varient selon le type de LPT, ces derniers étant répartis en 4 groupes et plusieurs sous-groupes (*figure 1*). La prise en charge est toutefois particulière, différente de celle proposée aux patients immunocompétents. Le réflexe est de diminuer systématiquement l'immunosuppression, cette seule mesure pouvant guérir le LPT dans 10 % des cas, essentiellement les formes non destructrices (cf. infra). En cas de forme évolutive ou d'échec de réponse après 4 semaines d'immunosuppression moins intense, une immunothérapie par rituximab associée, suivant les cas, à une polychimiothérapie le plus souvent de type CHOP (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone), doit être proposée. Les traitements préventifs par antiviraux type acyclovir ou ganciclovir et les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes classiques n'ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique courante [3-14].

LPT non destructeurs (LPT-ND)

Ces lymphoproliférations, historiquement décrites comme précoces mais pouvant se voir plus tardivement, sont de localisation essentiellement amygdalienne et/ou ganglionnaire et atteignent enfants ou adultes jeunes n'ayant jamais été en contact avec EBV. Le pronostic est bon, avec régression spontanée fréquente quand l'immunosuppression est réduite. Ce sont des proliférations lymphoïdes avec architecture tissulaire conservée, persistance de follicules réactionnels, sans argument en faveur d'un lymphome. La cytologie est habituellement polymorphe, avec prédominance de cellules plasmocytoïdes (formes avec hyperplasie plasmocytaire), d'immunoblastes (formes de type mononucléose infectieuse (MNI)) ou avec hyperplasie folliculaire sans argument en faveur d'une MNI (formes avec hyperplasie folliculaire floride) (*figure 2*). L'aspect étant cytologiquement peu spécifique, masse tumorale et virus EBV en quantités significatives sont nécessaires pour pouvoir évoquer ce diagnostic. Le phénotype montre un mélange de cellules T et B polyclonales sans aberration phénotypique [3-14].

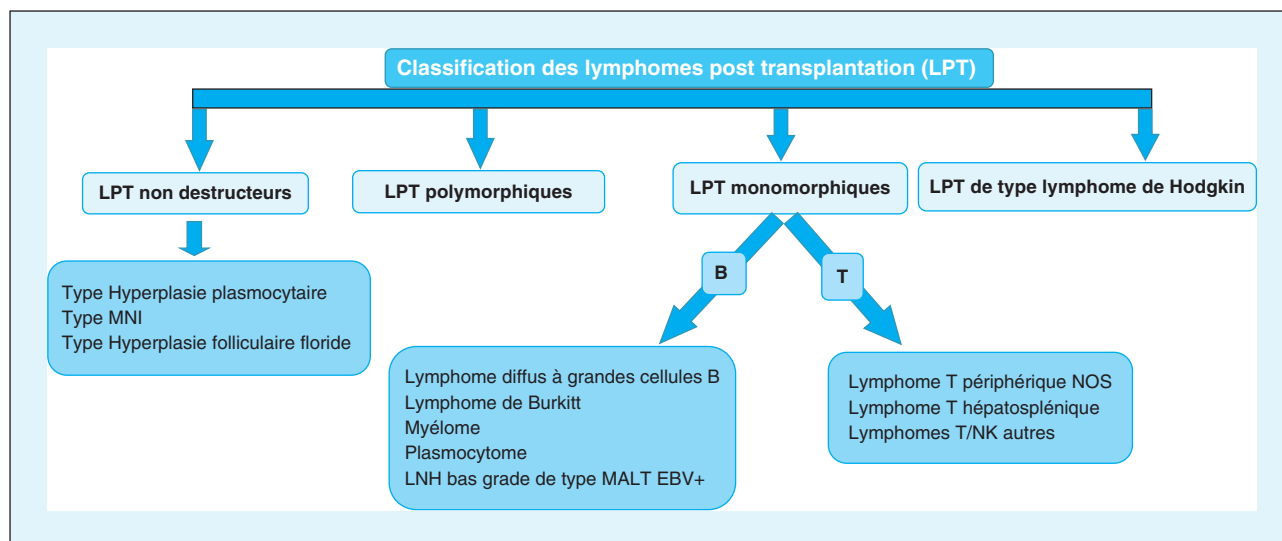


Figure 1. Classification OMS 2017 des lymphomes post transplantation (LPT). EBV : virus d'Epstein-Barr ; MNI : mononucléose infectieuse ; LNH : lymphome non hodgkinien ; NOS : non spécifié par ailleurs (*not other specified*) ; MALT : lymphome de la zone marginale associé aux muqueuses.

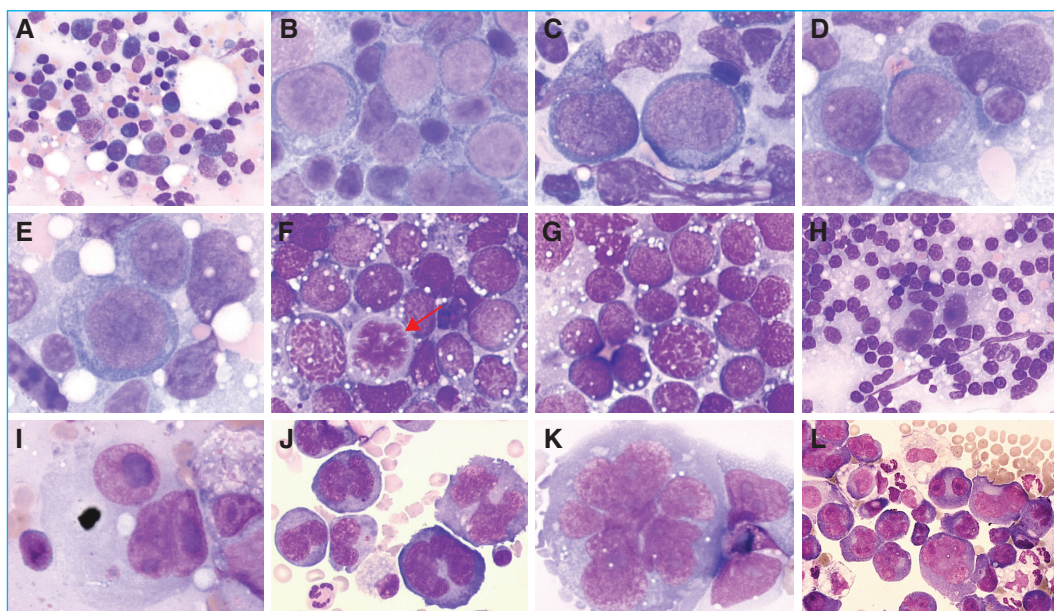


Figure 2. Cytologie de ganglion ou de masse tumorale, coloration de May Grünwald Giemsa (grossissement x 1 000 sauf image A). **A** : aspect polymorphe fait de petits lymphocytes, plasmocytes, avec quelques grandes cellules lymphoïdes (grossissement x 500). **B-E** : lymphome diffus à grandes cellules **B** : forme centroblastique avec nucléole périphérique (B,C) ; forme immunoblastique avec nucléole central (D,E). **F-G** : forme typique de lymphome de Burkitt avec t (8;14). Noter l'homogénéité des cellules, la basophilie cytoplasmique, les vacuoles et la présence d'une cellule en mitose (flèche). **H-I** : cellules de type Sternberg avec noyaux en « miroir » et nucléoles très basophiles. **J-K** : cellules d'aspect anaplasique d'un lymphome primitif pleural. **L** : cellules de lymphome plasmablastique.

LPT polymorphiques (LPT-P)

Ce sont des proliférations lymphoïdes rares EBV+, plus fréquentes chez les enfants, survenant habituellement quelques mois après transplantation sur un terrain EBV

négatif. Le diagnostic repose sur la présence d'une morphologie très polymorphe (associant lymphocytes matures de toutes tailles, plasmocytes, immunoblastes en quantités variables et parfois, cellules de type Hodgkin ou Sternberg), d'un effacement de l'architecture normale du

tissu envahi et de l'impossibilité de classement dans une des catégories de LNH de l'immunocompétent (*figure 2*). En l'absence de critères chiffrés permettant d'affirmer la prédominance significative de tel ou tel type cellulaire le diagnostic différentiel entre LPT-P et LPT monomorphe (LPT-M) est parfois difficile, laissé à l'appréciation du pathologiste. En cas d'aspect relativement polymorphe avec présence d'arguments en faveur d'un LNH diffus à grandes cellules B EBV+, il est préférable de classer la pathologie en LPT-M puisque cette entité est reconnue chez le patient immunocompétent. Les cellules T sont en quantité variable, les cellules B sont CD30+ et présentent une restriction généralement focalisée des chaînes légères des immunoglobulines. Si la restriction clonale est généralisée, le patient est reclassé en LPT-M de type B diffus à grandes cellules. Les cellules pseudo-Sternberg sont CD30+ CD20+ CD15- [3-14].

LPT monomorphiques (LPT-M)

Ils représentent 60 % à 80 % des LPT, sont d'origine B dans 90 % des cas, et constituent des infiltrats lymphomateux monomorphes similaires à ceux retrouvés chez les patients immunocompétents. Bien que l'aspect monomorphe soit un critère de définition, il n'est pas rare d'observer un certain degré de polymorphisme avec présence parfois de cellules pseudo-Sternberg (*figure 2*) [3-14].

LPT-M à cellules B

Ce sont essentiellement des LNH de haut grade, l'incidence des lymphomes de bas grade étant peu ou pas majorée par la transplantation. Parmi ces derniers, l'OMS ne reconnaît actuellement comme LPT que le LNH de la zone marginale associé aux muqueuses (MALT) EBV+, les autres types devant être classés sans tenir compte de l'immunodépression, même en présence de quelques cellules EBV+. Selon leur aspect morphologique ils sont classés en LDGCB-LPT, en lymphomes de Burkitt (LB)-LPT ou en néoplasies à plasmocytes-LPT se présentant le plus souvent sous la forme d'un plasmocytome extra-osseux et rarement d'un myélome. Les LDGCB-LPT sont le plus souvent pan B+ CD30+, de type ABC (*activated B cell*) CD10- BCL6+ IRF4/MUM1+, EBV+, avec présence d'anomalies cytogénétiques fréquentes, d'un réarrangement clonal constant des gènes des immunoglobulines et d'une monoclonalité kappa ou lambda dans 50 % des cas. Parfois il existe également un réarrangement clonal des gènes du récepteur T (TCR), ne devant pas faire classer en LNH T. Les LDGCB-LPT EBV négatif ont un phénotype germinatif CD10+ BCL6+ IRF4/MUM1-. Les LB-LPT sont CD10+, très fréquemment EBV+, avec présence d'une translocation MYC-IG définissant la maladie. Certaines formes EBV- présentent l'anomalie télomérique

11q répertoriée comme entité provisoire par la dernière classification de l'OMS [3-14].

LPT-M à cellules T/NK

Ces formes plus rares sont EBV négatif dans 70 % des cas, ont un aspect monomorphe identique aux LNH T de l'immunocompétent, toutes les formes étant possibles, les plus représentées étant le LNH T périphérique NOS et le LNH T hépatosplénique. Le phénotypage présente les particularités des LNH de l'immunocompétent, les anomalies cytogénétiques sont fréquentes et un réarrangement clonal des gènes du récepteur T pour l'antigène (TCR) est retrouvé [3-14].

LPT de type lymphome de Hodgkin classique (LPT-LHC)

Ces proliférations sont toujours EBV+, ont une morphologie habituelle de lymphome de Hodgkin classique (LHC), le plus souvent de type cellulaire mixte (*figure 2*). Les cellules d'aspect pseudo-Sternberg pouvant se voir également dans les autres types de LPT, le diagnostic différentiel n'est pas toujours simple, devant se faire sur la morphologie globale et sur les immunomarquages, notamment l'association CD30+ CD15+ [3-14].

Lymphomes associés à l'infection VIH

Les lymphoproliférations sont les cancers les plus nombreux chez le patient porteur du VIH, l'incidence étant de 3 pour 1 000 patients-année. Ce sont des complications hétérogènes importantes, l'incidence étant majorée de 60 à 200 fois par rapport à la population témoin, avec présence d'une co-infection fréquente par EBV et/ou par l'herpès virus humain 8 (HHV8). En dehors des lymphomes de Hodgkin et du lymphome de Burkitt, dont la fréquence reste stable, l'introduction des combinaisons de thérapies antirétrovirales (CART) permettant la remontée rapide des lymphocytes T CD4+, a fait baisser l'incidence d'environ 50 %. À l'exception du LHC, ce sont des lymphomes B agressifs, touchant très préférentiellement les hommes, parfois assez spécifiques du contexte VIH, comme les lymphomes liés à la présence d'HHV8 et les lymphomes plasmablastiques, et parfois non spécifiques comme les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules B (*figure 2*). Les hémopathies B de bas grade et les proliférations T, bien que décrites chez ces patients, ne semblent pas liées au VIH de façon nette. Rarement la prolifération peut avoir un aspect polymorphe semblable à celui observé dans les lymphomes du transplanté décrit dans le paragraphe précédent. La maladie de Castleman, prolifération lymphoïde histologiquement bénigne fortement liée au VIH, ne sera pas évoquée ici. La

localisation est extra-nodale dans la moitié des cas, notamment digestive, hépatique et médullaire. Les localisations neuro-méningées, fortement associées à la déplétion en lymphocytes T CD4+, sont moins fréquentes depuis l'introduction des trithérapies. Concernant les lymphomes de Hodgkin classiques, l'incidence reste stable, environ 10 fois supérieure à celle de la population générale [15-23].

Lymphome diffus à grandes cellules B

Il représente environ 40 % des lymphomes liés au VIH. Les localisations extra-ganglionnaires sont majoritaires, la maladie est souvent détectée au stade disséminé III ou IV, les sites les plus fréquemment envahis étant neuro-méningés, digestifs, médullaires et hépatiques. La morphologie habituelle est centroblastique (nucléole périphérique), en dehors des formes neuroméningées, le plus souvent immunoblastiques avec gros nucléole central (*figure 2*). Dans tous les cas il existe une activité proliférative avec présence de mitoses et de macrophages. La présence d'EBV est détectée dans 30 % des cas, 80 % si la morphologie est immunoblastique et 80 %-100 % en cas de localisation neuro-méningée. Les marqueurs pan B sont habituellement présents, le CD10 est positif dans 30 %-50 % des cas, BCL6 dans 60 %-90 %, IRF4/MUM1 dans 35 %-65 %, avec un profil phénotypique le plus souvent de type GCB (cellules B des centres germinatifs, germinal center B-cells) CD10+ ou CD10- BCL6+ IRF4/MUM1- [15-23].

Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt, qui représente 20 %-30 % des lymphomes associés au VIH, peut se développer malgré un nombre de lymphocytes T CD4+ supérieur au seuil de 0,25 G/L. C'est un LNH agressif de forte masse tumorale, d'évolution rapide, se présentant souvent sous une forme non ganglionnaire, le plus fréquemment digestive et/ou leucémique, avec localisations inhabituelles et/ou neuroméningées fréquentes. Les cellules tumorales sont de taille moyenne, monomorphes, à chromatine fine (nombreux nucléoles en histologie), assez cohésives, à cytoplasme très basophile et souvent vacuolé (vacuoles lipidiques) avec présence de nombreuses mitoses, des cellules en apoptose et de nombreux macrophages à corps tingibles donnant un aspect en « ciel étoilé » (*figure 2*). Dans le cadre du VIH ces cellules ont très fréquemment une différenciation plasmacytoïde. Le phénotype retrouve une clonalité kappa ou lambda, une positivité des marqueurs pan B, MYC CD10 BCL6 et CD38 mais le marqueur d'immaturité CD34 est négatif. L'index de prolifération Ki67 est très élevé, proche de 100 %. Le marqueur essentiel de la maladie est la présence d'un réarrangement MYC-IGH (80 %), équivalent de la $t(8;14)(q24;q32)$, ou MYC-IGK (15 %), équivalent de la $t(2;8)(p12,q24)$ ou MYC-IGL (5 %), équivalent de

la $t(8;22)(q24;q11)$. La recherche d'EBV par technique EBER est positive dans 30 %-50 % des cas alors qu'elle est habituellement négative en immunohistochimie quand on utilise LMP1 [15-23].

Lymphome de Hodgkin classique

Le LHC, dont l'incidence n'a pas été modifiée par l'introduction des trithérapies, représente 25 % des lymphoproliférations liées au VIH. Alors qu'auparavant l'histologie était essentiellement cellulaire mixte et/ou avec déplétion lymphocytaire, 50 % des cas sont scléronodulaires depuis l'introduction des protocoles CART. La présentation peut être inhabituelle avec localisations médullaire et hépatique. Les cellules de Sternberg sont EBV+ (technique EBER) dans 80 %-100 % des cas [15-23].

Lymphomes liés à la présence du virus HHV8

Lymphome primitif des séreuses

Ce sont des LDGCB de pronostic péjoratif, se présentant sous forme d'une atteinte primitive des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine), sans adénopathie, sans masse tumorale détectable par ailleurs, survenant fréquemment chez des hommes jeunes infectés par le VIH. La morphologie est immunoblastique, plasmablastique ou anaplasique, les marqueurs pan B sont négatifs, CD45, CD30, CD38 et CD138 sont positifs (*figure 2*). La présence d'EBV est mise en évidence dans 80 %-100 % des cas par technique EBER (LMP1 le plus souvent négatif) et les cellules lymphomateuses sont toujours infectées par HHV8 (positivité nucléaire de la protéine LANA1, *latency-associated nuclear antigen 1*). Sur les plans chromosomique et moléculaire il existe un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines, le caryotype est souvent complexe sans anomalie récurrente et le génome de HHV8 est présent de façon constante dans les cellules tumorales. Il a également été décrit des formes exceptionnelles de LNH HHV8+, se présentant sous la forme de tumeurs solides, non distinguables du LNH primitif des séreuses et dénommé lymphome primitif des séreuses extra-cavitaire [15-23].

LDGCB NOS HHV8+

Ce type de LDGCB très agressif, de morphologie plasmablastique, résulte habituellement de la transformation d'une maladie de Castleman multicentrique et se manifeste essentiellement par des adénopathies et une splénomégalie massive. Les cellules tumorales expriment fortement dans leur cytoplasme les chaînes μ et λ (IgM λ), et sont fortement positives pour LANA1, protéine nucléaire témoin de la présence d'HHV8. Les cellules sont CD20+ CD79a- CD138- CD38+, et la recherche d'EBV est négative aussi bien avec la technique immunohistochimique qu'en hybridation in situ [15-23].

Lymphome plasmablastique

Très proches du LDGCB HHV8+, ces proliférations, indépendantes du virus HHV8, représentent 2 % des LNH liés au VIH et ont une localisation initiale le plus souvent buccale ou digestive. Elles sont très agressives, diffuses, faites de grandes cellules d'aspect immunoblastique et/ou plasmablastique, dont le phénotype est plasmocytaire CD45- CD19- CD20- CD138+ CD38+, souvent CD30+, avec un index de prolifération Ki67 très élevé, supérieur à 90 %. EBV est positif dans 60 %-70 % des cas, uniquement par technique EBER, la technique immunohistochimique utilisant LMP1 étant négative (*figure 2*). Le caryotype est souvent complexe, avec présence d'un réarrangement de MYC dans 50 %-60 % des cas [15-23].

Maladies lympho-prolifératives associées aux déficits immunitaires primitifs (DIP)

Devant la découverte d'un lymphome du sujet jeune, aux antécédents infectieux importants, la mise en évidence d'une immunodépression constitutionnelle sous-jacente est importante car pouvant influencer la prise en charge de la maladie. Ce sont des lymphoproliférations hétérogènes, de mécanisme variable suivant l'étiologie, souvent liées à EBV en rapport avec un déficit immunitaire T, touchant préférentiellement les enfants de sexe masculin en raison du mode fréquent de transmission lié à X. Le tableau clinique est souvent non ganglionnaire, digestif, neurologique ou pulmonaire, avec présence fréquente d'une asthénie et d'un fébricule. La morphologie est variable, identique à celle des proliférations post-transplantation, allant d'un aspect polymorphe jusqu'au monomorphisme observé typiquement dans les lymphomes (*figure 2*). Les immunodéficiences constitutionnelles les plus fréquemment en cause sont l'ataxie-télangiectasie (AT), le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), le déficit immunitaire commun variable (DICV), le déficit immunitaire combiné sévère (SCID), le syndrome lymphoprolifératif lié à X (XLP), le syndrome Hyper IgM, le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) et le syndrome de Nijmegen. Les DIP détaillés ci-dessous ne sont pas exhaustifs, tout déficit immunitaire constitutionnel pouvant s'accompagner d'une lymphoprolifération [24-26].

Déficit immunitaire commun variable

Il constitue, avec le déficit en IgA, le plus fréquent des déficits immunitaires héréditaires, estimé à une naissance sur 30 000. La pathologie est habituellement évoquée chez le petit enfant ou, plus souvent, chez l'adulte jeune entre 20 et

30 ans. Il s'agit d'un groupe très hétérogène de maladies qui ont en commun la présence d'une hypogammaglobulinémie. Ce déficit immunitaire se manifeste par des infections respiratoires et ORL récidivantes et peut être associé à des manifestations auto-immunes, une maladie granulomateuse, des troubles digestifs et à des lymphoproliférations essentiellement B le plus souvent EBV négatives survenant dans environ 8 % des cas. La classification immunologique EURO class de 2008 répartit les patients en plusieurs groupes, l'anomalie la plus évocatrice étant la lymphopénie des cellules B mémoires switchées. Il existe également une baisse des lymphocytes T CD4+ dans 10 % des cas et, parfois, une majoration des cellules B transitionnelles CD24+ CD38+ CD10+ CD5+ DR+ IgM+. Des particularités génétiques sur TACI, ICOS, CD19 ou BAFF-R sont très inconstamment retrouvées [27-29].

Syndrome de Wiskott-Aldrich

C'est une maladie grave très rare liée à X en rapport avec une anomalie du gène WAS (en X p11) responsable d'une anomalie de la protéine WASP qui joue un rôle dans l'organisation du cytosquelette (polymérisation des filaments d'actine). La symptomatologie survient dès la naissance et associe des infections à répétition (en rapport avec un déficit de l'immunité cellulaire et humorale), un eczéma et une thrombopénie à petites plaquettes, parfois sévère avec manifestations hémorragiques. L'association à des pathologies auto-immunes et/ou à la survenue d'un LNH souvent EBV+ est retrouvée dans, respectivement, 40 % et 9 % des cas. Il existe une forme modérée de cette maladie appelée thrombopénie liée à X (XLT). Cette pathologie, moins sévère que la forme classique, est caractérisée par une thrombopénie microcytaire chronique, l'absence de déficit immunitaire et un eczéma inconstant et d'expression modeste. Cette maladie serait secondaire plus souvent à une diminution de synthèse de la protéine WASP par mutations faux sens (75 % des cas) [30-32].

Syndrome lymphoprolifératif auto-immun ALPS

Il s'agit d'une lymphoprolifération bénigne, pouvant parfois être découverte à l'adolescence ou chez l'adulte jeune devant la présence d'une splénomégalie, d'adénopathies ou de cytopénies auto-immunes. Le bilan biologique retrouve une hypergammaglobulinémie polyclonale, une hyper-vitaminémie B₁₂ et des taux plasmatiques élevés de protéine FAS- ligand et d'interleukine 10. Le phénotypage des lymphocytes circulants est important pour le diagnostic, mettant en évidence la présence de plus de 3 % de cellules T CD45 RA+ CD4- CD8- TCR alpha-bêta +. Le risque de transformation en lymphome est estimé entre 5 % et 10 %. L'origine est liée le plus souvent à la survenue de mutations sur les gènes TNFRSF6 codant pour la protéine FAS,

et plus rarement sur les gènes codants pour les protéines FAS ligand ou caspases 8 ou 10 [33-35].

Ataxie-télangiectasie

Ce déficit immunitaire rare, en rapport avec des mutations du gène ATM responsables de défauts de réparation de l'ADN, est de transmission autosomique récessive. Le diagnostic est évoqué chez le petit enfant devant des anomalies de pigmentation cutanée, une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies et des infections récurrentes. La biologie montre une lymphopénie T surtout CD4 et une alpha foeto-protéine très élevée. Le risque de lymphome, essentiellement T, est majoré de façon très importante (X 500 fois par rapport à la population générale) [36, 37].

Syndrome de Nijmegen

Il est retrouvé ici également des anomalies des réparases de l'ADN, liées à des mutations sur le gène NBS1. Les patients se présentent avec une microcéphalie importante, des tâches « café au lait », une lymphopénie T, une hypogammaglobulinémie et, environ la moitié de ces enfants développeront un LNH T ou B [38].

Déficit immunitaire combiné sévère

Cette pathologie rare, en rapport avec des déficits combinés en cellules T et B, associe infections récurrentes opportunistes dès les 1^{res} semaines de vie et immunoglobulines sériques habituellement abaissées. Les gènes potentiellement impliqués sont multiples, avec présence d'un risque majeur de survenue de lésions lymphoïdes liées à EBV, particulièrement une mononucléose infectieuse fatale [25, 26, 39].

Syndrome Hyper IgM

Ce déficit immunitaire, en rapport avec des mutations sur les gènes du CD40 ou du CD40 ligand responsables d'anomalies de la différenciation des cellules B en plasmocytes, est associé à des infections opportunistes et à des cytopénies. La concentration des IgM sériques est normale ou majorée alors que IgG et IgA ont des valeurs effondrées et que les lymphocytes B sont en nombre normal. La survenue d'un LNH lié à EBV peut compliquer cette pathologie rare [25, 40].

Syndrome lymphoprolifératif lié à X de type 1 (XLP-1) (synonymes : syndrome de Purtillo, maladie de Duncan)

C'est une hypersensibilité à EBV touchant les garçons, en rapport avec des mutations du gène SH2D1A codant pour la protéine SAP (*SLAM-associated protein*), responsables de

l'absence de cellules T/NK et d'une hypogammaglobulinémie. Les patients sont habituellement peu symptomatiques avant le contact avec le virus EBV. La contamination EBV est dans ce contexte gravissime avec survenue dans 50 % des cas d'un syndrome d'activation macrophagique d'évolution souvent fatale et dans 30 % des cas d'un LNH B le plus souvent EBV positif et de type Burkitt dans 50 % des cas [41].

Désordres lympho-prolifératifs associés aux immunodéficiences médicamenteuses

Ces proliférations sont en rapport avec les traitements immunosuppresseurs utilisés chez les patients atteints de maladie auto-immune (MAI), le produit le mieux étudié étant le méthotrexate prescrit dans le cadre des polyarthrites rhumatoïdes (PR). L'imputabilité de la prolifération lymphoïde au seul médicament est souvent difficile puisque, en dehors de toute prise médicamenteuse, les patients avec MAI ont un risque majoré pour le développement des LNH et LHC. Le spectre de la prolifération est large, identique à celui observé chez les patients immunodéprimés après transplantation d'organe. La présence d'EBV est variable, plus fréquente si la cytologie est polymorphique ou de type LHC. La pathologie peut régresser au moins partiellement à l'arrêt du traitement immunosuppresseur [42, 43].

Conclusion

La classification des lymphomes est de plus en plus précise et complexe, certaines particularités étant communes à tous les patients immunodéprimés, en premier lieu l'influence importante des virus EBV et/ou HHV8. Quelle que soit l'origine de l'immunodépression, ce sont des proliférations lymphoïdes hétérogènes qui se répartissent en différentes entités constituant un spectre très large entre les aspects polymorphes d'allure réactionnelle avec ou sans conservation de l'architecture tissulaire et les LNH agressifs essentiellement B (rarement T ou NK) non distinguables des LNH observés chez les sujets immunocompétents. Il est important de savoir individualiser précisément ces différentes entités au sein de chaque groupe d'immunosuppression puisque pronostic et prise en charge varient suivant le type de la lymphoprolifération et suivant le terrain où elles se développent.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Lim ST, Karim R, Tulpule A, Nathwani BN, Levine M. Prognostic factors in HIV-related diffuse-large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8477-82.
2. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. In Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, eds. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017 : p 443-464.
3. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer* 2013 ; 119 : 2300-8.
4. Choquet S. Lymphoproliférations après transplantation. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2013 ; 8 : 131-7.
5. Swerlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, eds. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017 : p 453-62.
6. Curtis RE, Travis LB, Rowling PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, *et al.* Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999 ; 94 : 2208-16.
7. Shapiro R, Nalesnik M, Mc Cauley J, Fedorek S, Jordan ML, Scantlebury VP, *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorders in adult and pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 1999 ; 68 : 1851-4.
8. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, *et al.* Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicenter phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 196-206.
9. Webber SA, Naftel DC, Fricker FJ, Olesnevich P, Blume ED, Addonizio L, *et al.* Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet* 2006 ; 367 : 233-9.
10. Evens AM, Roy R, Sterrenberg D, Moll MZ, Chadburn A, Gordon LI. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: diagnosis, prognosis, and current approaches to therapy. *Curr Oncol Rep* 2010 ; 12 : 383-94.
11. Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transpl* 2003 ; 31 : 145-55.
12. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005 ; 56 : 29-44.
13. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malign Rep* 2013 ; 8 : 173-83.
14. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ; 56 : 155-67.
15. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood* 2012 ; 119 : 3245-55.
16. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-associated Hodgkin's lymphoma: prognosis and therapy in the era of cART. *Adv Hematol* 2012, article ID 507257:1-8.
17. Michot JM, Lambotte O. Epidémiologie et prise en charge des lymphomes associés au VIH. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2013 ; 8 : 120-4.
18. Said J, Cesarman E, Rosenwald A, Harris NL. Lymphomas associated with HIV infection. In Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, eds. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017 : p 449-52.
19. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007 ; 60 : 1365-72.
20. Re A, Cattaneo C, Rossi G. HIV and lymphoma: from epidemiology to clinical management. *Mediterr J Hematol Infec Dis* 2019 ; 11 : e2019004:1-17.
21. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1991 ; 337 : 805-9.
22. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranet J *et al.* The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011 ; 129:467-75.
23. Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005 ; 130 : 662-70.
24. Touzot F. Quels déficits immunitaires faut-il rechercher lors du diagnostic de lymphome chez un adulte jeune. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2013 ; 8 : 125-30.
25. Van Krieken JH, Onciu M, Elenitoba-Johnson KSJ, Jaffe ES. Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders. In Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, eds. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017 : p 444-48.
26. Duchamp M, Picard C. Comment explorer et diagnostiquer un déficit immunitaire héréditaire. *Feuillets de Biologie* 2013 ; LIV : 25-35.
27. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012 : 301-5.
28. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, *et al.* The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008 ; 111 : 77-85.
29. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012 ; 119 : 1650-7.
30. Latger-Cannard V, Proust A, Devignes J, Salignac S, Bensoussan D, Salmon A, *et al.* Syndrome de Wiskott-Aldrich chez un enfant révélé par l'examen morphologique attentif des plaquettes. *Hématologie* 2008 ; 14 : 387-91.
31. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, Hollenbaugh D, Blaese RM, Kanter SB, *et al.* Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia : WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood* 1997 ; 90 : 2680-9.
32. Trasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009 : 132-8.
33. Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Loffredo MS, Neven B, Schaffner C, Ducrot N, *et al.* FAS-L, and double negative CD4- CD8- TCR $\alpha\beta$ + T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss function. *Blood* 2009 ; 113 : 3027-30.
34. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, *et al.* Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH international Workshop. *Blood* 2010 ; 116 : e35-40.

35. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, Arkwright PD, Selz F, Prieur AM, *et al.* Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1409-18.
36. Taylor AM, Mercalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996 ; 87 : 423-38.
37. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 2004 ; 3 : 1187-96.
38. Dembowska-Baginska B, Perek D, Brozyna A, Wakulinska A, Olczak-Kowalczyk D, Gładkowska-Dura M, Grajkowska W, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 52 : 186-90.
39. Parvaneh N, Filipovich AH, Borkhardt A. Primary immunodeficiencies predisposed to Epstein-Barr virus-driven haematological diseases. *Br J Haematol* 2013 ; 162 : 573-86.
40. Inwald DP, Peters MJ, Walshe D, Jones A, Davies EG, Klein J. Absence of platelet CD40L identifies patients with X-linked hyper IgM syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000 ; 120 : 499-502.
41. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, chapel H, *et al.* X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011 ; 117 : 53-62.
42. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, *et al.* Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1943-9.
43. Gaulard P, Swerlow SH, Harris NL, Sundström C, Jaffe ES. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. In Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, eds. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. Lyon, France: International.