

Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures

J. BRUNEAU¹, D. CANIONI¹, T. MOLINA¹

RÉSUMÉ

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, en 2016, une révision de la classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique établie en 2008. Elle prend en compte l'impact des données de la recherche fondamentale et translationnelle en hématologie ainsi que l'avancée des techniques moléculaires, tout en soulignant l'importance du diagnostic multidisciplinaire, notamment la présentation clinique, permettant de mieux caractériser et individualiser les différents sous-types de lymphomes. Cette revue met l'accent, dans une première partie, sur l'importance des données moléculaires « -omiques » dans cette nouvelle classification, issues des études d'expression protéique et génique, de déséquilibre génomique, de séquençage d'ADN à haut débit et de profils de méthylation du génome, en détaillant l'impact de ces données pour trois des sous-types de lymphomes les plus fréquents : le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau. Dans une seconde partie, sont rappelées les principales modifications concernant les autres variétés de lymphome.

MOTS-CLÉS : lymphomes, classification OMS, transcriptome, immunohistochimie, FISH, génomique, mutations.

I. - INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiera prochainement une révision de la classification des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde (1, 2). Les néoplasies lymphoïdes comportent de nombreuses entités dont les critères diagnostiques cliniques, histologiques, biologiques et moléculaires sont en constante évolution. Grâce aux résultats de la recherche fondamentale et translationnelle en hématologie ainsi qu'aux efforts conjoints des cliniciens, pathologistes et biologistes, les données moléculaires sont aujourd'hui mises en exergue dans la classification des néoplasies lymphoïdes. Parmi l'ensemble des lymphomes, le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome folliculaire sont les plus fréquents et leur caractérisation a été largement modifiée par l'OMS en 2016. Par ailleurs, de nouvelles entités sont apparues dans cette nouvelle édition, provisoires ou définitives, et certaines entités provisoires sont devenues définitives. Cette revue a pour objectif, dans une première partie, de montrer comment les nouvelles données molé-

culaires sont prises en compte dans la classification actualisée de trois des lymphomes les plus fréquents, et d'autre part, de souligner l'ensemble des modifications touchant les autres entités.

II. - LES LYMPHOMES DIFFUS À GRANDES CELLULES B

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (*Diffuse Large B cell Lymphoma*, DLBCL) représentent la variété la plus fréquente des lymphomes de l'adulte, soit près de 40 % des lymphomes B non hodgkiniens. Ils sont définis par deux critères histopathologiques : d'une part, l'architecture diffuse de la population tumorale et d'autre part la grande taille des cellules tumorales qui sont des cellules

¹ Service de Pathologie, Hôpital Necker-Enfants Malades (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) & Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

Tableau I - Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016).

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale *
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM *
Maladie des chaînes lourdes μ
Maladie des chaînes lourdes γ
Maladie des chaînes lourdes α
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (<i>Monoclonal Gammopathy Unkown Signifaction</i>) IgG/IgA *
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *
Lymphome folliculaire de type duodéal *
Lymphome folliculaire de type pédiatrique *
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *</i>
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre Germinatif *
de type Activé B *
Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL primitif du système nerveux central
DLBCL primitif cutané, de type jambe
DLBCL EBV ⁺ , NOS *
<i>Ulcère cutané-muqueux EBV⁺ *</i>
DLBCL associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B,
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B, ALK ⁺
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
<i>DLBCL HHV8⁺, sans autre spécificité *</i>
Lymphome de Burkitt
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *</i>
Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> *
Lymphome B de haut grade, NOS *
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie pro-lymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T EBV ⁺ systémique de l'enfance *
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like *
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal *
<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fungoïdes
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 ⁺ cutanés primitifs
Papulose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, primitif, cutané
Lymphome T $\gamma\delta$ primitif cutané
<i>Lymphome T CD8⁺ cytotoxique agressif épidermotrope primitif cutané</i>
<i>Lymphome T CD8⁺ acral primitif cutané *</i>
<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4⁺ à cellules petites et moyennes, primitif cutané *</i>
Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T angioimmunoblastique
<i>Lymphome T folliculaire *</i>
<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH *</i>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁺
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁻ *
<i>Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *</i>
Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
scléro-nodulaire
riche en lymphocytes
à cellularité mixte
en déplétion lymphoïde
Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
de type hyperplasie plasmocytaire
de type mononucléose infectieuse
de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *
de type polymorphe
de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
de type lymphome de Hodgkin classique

Les entités provisoires figurent en italique et les modifications par rapport à l'édition 2008 sont indiquées par un astérisque.

lymphoïdes matures de phénotype B. Le critère « à grandes cellules B » repose sur la taille du noyau cellulaire qui est plus grand que celui d'un macrophage ou plus de deux fois celui d'un lymphocyte normal. Le groupe des DLBCL comporte de nombreuses entités qui, pour certaines, ont été supprimées, modifiées ou renommées dans la classification révisée par l'OMS en 2016 (Tableau I).

A) Lymphomagenèse

1) Introduction

Ces lymphomes sont soit secondaires à un autre type de lymphome, soit *de novo*, c'est-à-dire diagnostiqués sans antécédent connu de lymphome ou d'association à un autre lymphome. Dans les formes secondaires, la biopsie peut révéler dans le même territoire biopsié un autre type de lymphome, le plus souvent un lymphome B « à petites cellules » ; il en est de même pour une biopsie ostéo-médullaire réalisée lors du bilan d'extension. L'exemple classique est celui du diagnostic de DLBCL établi à partir d'une biopsie ganglionnaire, associé à celui de lymphome folliculaire, posé à partir d'une biopsie ostéo-médullaire, au regard de nids paratrabéculaires de cellules lymphoïdes de petite taille d'allure centrocytique. Les DLBCL secondaires et les composantes indolentes découvertes de façon concomitante à des DLBCL apparemment *de novo* sont habituellement liés sur le plan moléculaire à la progression moléculaire du lymphome indolent. La physiopathologie de ces lymphomes secondaires doit considérer la lymphomagenèse initiale des entités considérées. Les plus fréquentes entités se transformant en DLBCL sont : les lymphomes lymphocytiques / leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), les lymphomes folliculaires, les lymphomes lymphoplasmocytaires, les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes de Hodgkin nodulaires à prédominance lymphocytaire. Par ailleurs, les DLBCL sont classés selon leur localisation primitive (système nerveux central, cutanée, médiastinale, intra-vasculaire), ou leur association à un virus oncogène (*Herpesviridae* EBV et HHV8), à une pathologie inflammatoire chronique, etc.

Les différents sous-types de DLBCL correspondent le plus souvent à une activation de voies oncogéniques différentes. L'immunohistochimie, l'hybridation fluorescente *in situ* (*Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH) sur coupes tissulaires, le profil d'expression de gènes ciblés (par *Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*, RT-MLPA, ou NanoString) ou non (transcriptome), l'hybridation génomique comparative (*Comparative Genomic Hybridization*, CGH) et le séquençage d'ADN à haut débit (*Next Generation Sequencing*, NGS) permettent aujourd'hui de mieux préciser ces sous-groupes de DLBCL ainsi que les principales voies oncogéniques impliquées pour un patient donné, avec pour perspective dans un futur proche, de proposer une thérapeutique ciblée et spécifique. Prendre en compte cette hétérogénéité dans l'approche diagnostique et thérapeutique et évaluer son bénéfice par rapport aux approches thérapeutiques classiques constituent l'enjeu de ces prochaines années.

Depuis plus de 10 ans (3, 4), les études d'expression génique ont mis en évidence trois profils transcriptionnels principaux selon la cellule putative d'origine : les profils GC (*Germinal-Center B cell-like*), ABC (*Activated B Cell-like*), et PMBL (*Primary Mediastinal B-cell Lymphoma*). Toutefois, 15 à 30 % des DLBCL restent inclassables et sont rassemblés dans la catégorie sans spécificité NOS (*Not Otherwise Specified*), anciennement de type 3.

Les DLBCL présentent un haut degré de complexité génomique identifié par CGH et NGS et ont 50 à 100 lésions par cas, avec une grande variabilité selon les patients. Ces anomalies sont des mutations ponctuelles, des amplifications ou des délétions de gènes et des translocations chromosomiques. Certaines anomalies sont observées dans plusieurs sous-types de profil d'expression génique alors que d'autres sont spécifiques. Les grandes voies oncogéniques impliquées sont l'échappement immunitaire, les modifications de la chromatine/histones, la dérégulation du répresseur oncogénique BCL6, de la prolifération ou de l'apoptose, l'activation constitutive du récepteur des lymphocytes B (*B cell receptor*, BCR) et de la voie NFκB (5). Par exemple, les mutations inactivatrices et délétions des gènes codant les histones acétyl-transférases (*CREBPP/EBP300*) et l'histone méthyl-transférase (*MLL2*) sont les anomalies les plus fréquentes, pouvant favoriser l'oncogenèse par reprogrammation épigénétique ; elles pourraient être ciblées par les inhibiteurs des histones déacétylases afin de restaurer les niveaux physiologiques d'acétylation. Une multitude de lésions génétiques peuvent également déréguler l'activité de BCL6, soit directement (mutations des séquences régulatrices ou translocation impliquant le locus *BCL6*), soit indirectement en stimulant l'activité de son régulateur positif MEF2B par acétylation (mutations/délétions de *CREBBP/EP300* empêchant l'inactivation de sa fonction) ou sa dégradation par mutation/délétion de *FBXO11*. Par ailleurs, les DLBCL échappent à l'immunosurveillance des cellules cytotoxiques (par délétion du gène de la bêta-2-microglobuline ou de *HLA-I*) et des cellules NK (par inactivation de *CD58L*).

Ainsi, la plupart des patients atteints de DLBCL ont, comme résultat d'une fonction aberrante du phénomène physiologique d'hypermuation somatique, de multiples gènes mutés dont les conséquences sont de promouvoir l'instabilité génomique, les translocations chromosomiques et cassures de l'ADN, et la dérégulation des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

2) Les DLBCL-GCB

Le profil centro-germinatif (*Germinal Centre B cell-like*, GCB) ressemble à celui des cellules B du centre germinatif et présente des hypermutations somatiques des gènes codant pour les immunoglobulines avec mutations en cours (*ongoing*). Surexprimé lors des DLBCL-GCB (6), BCL6 est un répresseur transcriptionnel qui favorise la prolifération des cellules B dans le centre germinatif en modulant la transcription des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, de la prolifération, de l'activation, de la

commutation isotypique (*switch*) et de la différenciation. La stimulation du récepteur B (BCR) conduit à la phosphorylation de BCL6 par une MAP-kinase, favorisant sa dégradation par le protéasome. L'acétylation de BCL6, induite par l'histone acétyl-transférase P300, inhibe la fonction autorégulatrice de la transcription. La répression transcriptionnelle induite par la surexpression de BCL6 est plus nette dans les DLBCL-GCB que dans les DLBCL-ABC ou PMBL. Ces données suggèrent que la répression des transcrits induits par BCL6 dépend du contexte cellulaire et peut-être également du microenvironnement et de sa capacité à activer la voie NF- κ B. Enfin, les gènes partenaires « non immunoglobuline » de la translocation impliquant *BCL6* sont souvent surexprimés, comme *IL21R*, *CD71*, et peuvent contribuer à la lymphomagenèse. Le rôle important de BCL6 dans celle-ci est confirmé par le développement d'un lymphome dont la morphologie est similaire à celle des DLBCL dans un modèle murin *knock-in* pour la translocation *IGH-BCL6*. Ces souris développent vers 13 mois un lymphome B mature ressemblant dans 75 % des cas à un DLBCL (7). De plus, des coopérations entre le réarrangement de *BCL6* et des mutations/délétions de *TRAF3* régulant la voie alterne de NF- κ B semblent faciliter le développement et la croissance des DLBCL d'après des données obtenues dans des modèles animaux. Des mutations tronquées de *TNFRSF14* et de *GNA13* (protéine G impliquée dans la signalisation des Rho GTPases) sont constatées dans les DLBCL-GCB.

3) Les DLBCL-ABC

Le profil lymphocyte B activé (*Activated B cell*, ABC) est celui correspondant à des lymphocytes B activés via leur BCR, induisant une différenciation plasmoblastique MUM1/IRF4⁺. Les voies de signalisation de BCR et NF- κ B sont particulièrement impliquées et le programme spécifique du centre germinatif est réprimé. La différenciation plasmoblastique anormale est liée notamment à la dérégulation de *BCL6* et à l'inactivation de *BLIMP1/PRDM1*. Il n'y a pas d'hypermuation somatique en cours (*ongoing*) des gènes d'immunoglobulines. L'activation de la voie classique de NF- κ B est associée aux sous-types ABC et PMBL mais pas GC (8, 9). Les cibles de NF- κ B (*BCL2*, *BCL-XL*, *cFLIP*, *cIAP1/2*) sont surexprimées dans les DLBCL-ABC. Des mutations somatiques de gènes dont les produits sont des régulateurs négatifs (A20) ou positifs (CARD11) de la voie classique de NF- κ B sont décrits dans plus de 50 % des cas : ainsi, une inactivation bi-allélique de *A20* est observée dans 30 % des DLBCL-ABC. Des délétions et/ou des mutations des domaines ITAM de *CD79A* et *CD79B* ont été également décrites, induisant une activité persistante des signaux transduits par le BCR. Surtout, une modulation de la voie NF- κ B par des antagonistes déclenche une mort cellulaire *in vitro*, démontrant ainsi l'intérêt du ciblage thérapeutique de cette voie. Des thérapies ciblées visant une inhibition de BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*) ont montré *ex vivo* une réponse préférentiellement sur des lignées ABC, notamment lorsqu'il y avait une mutation de *CD79A*, ou de *CD79A* associée à celle de

MYD88. Cependant, la mutation isolée de *MYD88* ne permet pas d'obtenir de réponse préférentielle aux inhibiteurs de BTK. Des essais cliniques sont en cours avec ces composés dans les DLBCL non GCB, définis par immunohistochimie. Par ailleurs des inhibiteurs de PI3K δ / α induisent une régression tumorale de lignées ABC dont le gène *MYD88* est muté, résistantes à l'ibrutinib, suggérant une un effet synergique des inhibiteurs des voies PI3K et BTK. Enfin, des molécules ciblant les cIAP (*cellular Inhibitor of Apoptosis*), comme les SMAC-mimétiques qui favorisent l'auto-ubiquitination des cIAPs, bloquent la voie cano- nique de NF- κ B et la croissance tumorale de lignées ABC.

Plusieurs groupes ont montré que les patients traités par R-CHOP (rituximab-cyclophosphamide-hydroxydaunorubicine-Oncovin® [vincristine]-prednisone) avaient une moins bonne survie lorsque les DLBCL présentaient un profil transcriptionnel ABC plutôt que GCB. Par rapport à une chimiothérapie classique (de type R-CHOP), il a été également constaté que certaines chimiothérapies intensives, comme celle par le R-ACVBP (rituximab-adriamycine [hydroxydaunorubicine]-cyclophosphamide-vindésine-bléomycine-prednisone) bénéficiaient plutôt aux patients ayant un DLBCL-ABC, alors que cela n'était pas le cas dans les DLBCL-GCB (10).

4) Les DLBCL-PMBL

Le profil transcriptionnel des PMBL (*Primary Mediastinal B cell Lymphoma*) est proche de celui des lymphomes de Hodgkin. La cellule d'origine du PMBL est le lymphocyte B d'origine médullaire thymique. Il combine le profil d'expression des lymphomes de Hodgkin classiques (voie JAK/STAT activée, CD30) et celui des DLBCL (4, 11). Il est caractérisé par une faible expression des gènes impliqués dans les voies de signalisation du BCR, une signature immune inflammatoire cytokinique impliquant l'IL4, l'IL13 et leurs effecteurs JAK2, STAT1, IL3. La signature transcriptionnelle PMBL implique une activation de la voie NF- κ B (comme pour les DLBCL-ABC) et des gènes d'inhibition des réponses lymphocytaires T, *PD-L1* et *PD-L2* gènes situés en 9p24.1, ainsi qu'une translocation concernant *CIITA* (*Class II MHC TransActivator*). Il existe une amplification de *JMJD2C*, qui encode une H3K9 déméthylase favorisant la dérégulation épigénétique et la transcription de nombreux gènes dont *MYC*. Dans les DLBCL-PMBL, des délétions au locus de *A20* sont observées dans 30 % des cas et sont une des explications de l'activation de NF- κ B dans ce groupe de lymphome. Enfin l'amplification de *cREL*, une des protéines du complexe NF- κ B, observée également dans les DLBCL-GCB, n'est pas corrélée à une activation de NF- κ B et sa conséquence est inconnue.

Sur le plan chromosomique, les translocations t(14;18), *IGH-BCL2*, sont constatées dans 10 à 20 % des DLBCL « primitifs » et préférentiellement ceux du sous-type GCB. Les translocations impliquant le locus de *BCL6* (3q27) sont observées dans 20 à 30 % des sous-types ABC ou PMBL et seulement dans 10 % des cas du troisième sous-

type transcriptionnel (12). Il n'y a pas de corrélation entre l'existence de translocation au point de cassure majeur et l'expression de l'ARNm ou de la protéine BCL6, sauf dans le groupe des DLBCL-ABC où l'existence d'une translocation impliquant le locus de *BCL6* est associée à une surexpression de l'ARNm de BCL6. Enfin, un gain en 3q27 est observé plus fréquemment dans les DLBCL-ABC (40 %) que dans les DLBCL-GC (6 %), sans corrélation avec les niveaux d'expression de BCL6 (ARNm ou protéine). Le plus souvent, les DLBCL-ABC sont associés à une trisomie 3, des gains en 3q, 18q21-22, et à des pertes en 6q21-22, les DLBCL-GC, à des gains en 12q12, et les DLBCL-PMBL à des gains en 9p21 et 2p14-p16. Les altérations chromosomiques de type gain ou amplification sont souvent associées à une surexpression des gènes de la région considérée.

Cependant, certains gènes sont exprimés différemment en fonction du profil DLBCL-GCB ou -ABC. Ainsi, certains gènes sont surexprimés dans les DLBCL possédant un gain de la région 2p14-p16 quel que soit le type DLBCL-ABC ou -GC, et d'autres gènes de cette même région, comme *REL*, ne sont surexprimés que dans DLBCL-GC (8). Similairement, certains gènes sont surexprimés dans les sous-types ABC et GCB présentant un gain en 18q21 mais la surexpression de BCL2 est plutôt restreinte au premier sous-type. Des délétions du locus de *CDKN2A* (P16) sont observées dans 30 % des DLBCL-ABC.

5) Les profils mutationnels des DLBCL

Chaque sous-type transcriptionnel est aussi associé à un profil mutationnel quasi exclusif. Le sous-type ABC est associé à des mutations plus fréquentes des gènes régulant l'activation de la voie NF-κB (*CD79A/B*, *CARD11* et *MYD88*, notamment). Elles sont impliquées dans les résistances aux nouvelles thérapies ciblées. Par exemple, la mutation de *CARD11* (régulateur positif de la voie NFκB) est liée à la résistance à l'ibrutinib (alors que l'alliance des mutations de *CD79B* et *MYD88* confère une sensibilité accrue à cet inhibiteur de l'enzyme BTK) et celles de *TNFAIP3* (A20, régulateur négatif de la voie NFκB) et de *GNA13* à une résistance au traitement RCHOP. Le profil GCB est associé plus souvent à des mutations impliquant les protéines du cycle cellulaire ou de la régulation des mécanismes épigénétiques (*CREBBP*, *EZH2*, *MLL2* et *EP300*). Ici encore, la thérapie ciblée anti-EZH2 semble efficace quel que soit le statut mutationnel d'EZH2 (13-17). Ainsi, la détection (par NGS) de l'ensemble de ces mutations permettrait de proposer, pour chaque patient, un traitement ciblé et spécifique.

La prise en compte des voies oncogéniques modifiées apparaît de plus en plus importante pour pronostiquer l'évolution du lymphome. Ainsi, les données combinées de séquençage d'ADN à haut débit (NGS) et de déséquilibre génomique ont permis d'établir que celle-ci est défavorable lorsque les voies Notch et suppresseur de tumeur (p16, p53) sont altérées.

B) Classification et pratique diagnostique quotidienne

Les DLBCL NOS (sans spécificité) sont classés selon leur phénotype centro-germinatif (GC) ou non (non GC) d'après l'algorithme de Hans, défini à partir de l'expression différentielle de CD10, BCL6, MUM-1 (18). La classification selon la cellule d'origine par immunohistochimie est considérée comme acceptable dans la mesure où les classifications moléculaires ne sont pas accessibles à tous les laboratoires. Mais les techniques immunohistochimiques, non optimisées, posent des problèmes de discordance avec les approches moléculaires et de reproductibilité. Pour rappel, les études rapportant les signatures transcriptionnelles établies à partir d'un tissu congelé s'accordent pour retrouver une valeur pronostique favorable de la signature GCB (chez les patients traités par immunothérapie anti-CD20 en plus de la chimiothérapie) (19, 20). Le développement de signatures d'expressions ciblées, sur tissu fixé en formol tamponné et inclus en paraffine (techniques NanoString, RT-MLPA), ayant une très bonne corrélation avec le transcriptome, est très prometteur et sera sans doute l'approche de choix dans l'avenir (21, 22).

Une des modifications à souligner de la nouvelle classification, comparée à la précédente, est la suppression du « lymphome à grandes cellules B inclassable et de forme intermédiaire avec un lymphome de Burkitt ». À sa place, ont été créées deux nouvelles entités nommées « lymphome B de haut grade », dépendantes de la présence ou de l'absence des réarrangements aux loci de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*. Le pathologiste doit pouvoir identifier ces entités anatomo-cliniques bien définies de la classification de l'OMS révisée en 2016. Toutefois, la prise en compte pour certaines de ces entités, du phénotype de la cellule d'origine, de l'association à un virus oncogène, ou encore d'un remaniement chromosomique impliquant les gènes *MYC*, *BCL2* ou *BCL6*, nécessite une connaissance approfondie de leur lymphomagenèse, et surtout l'accès aux technologies sus-citées. Ainsi, parmi les nouveautés à considérer dans la nouvelle classification, il faut retenir l'étude de l'expression de *MYC* et la recherche d'un remaniement au locus du gène *MYC*, de nombreuses publications, parfois contradictoires, étant parues à ce sujet. Il faut, d'une part, retenir le phénotype « double expresseur » *MYC*⁺ *BCL2*⁺, détecté par immunohistochimie, ce phénotype doit être isolé dans la mesure où de nombreuses études, mais pas toutes, suggèrent son importance pronostique (23). Cependant, ce phénotype doit être signalé mais ne doit pas faire considérer le lymphome comme une catégorie séparée. L'expression de *MYC* est observée dans 30 à 50 % des cas et est concomitante avec celle de *BCL2* dans 20 à 35 % des cas (le seuil pour *MYC* est à 40 % et celui recommandé pour *BCL2* est à 50 %). Dans la plupart des cas, les gènes *MYC* et *BCL2* ne sont pas réarrangés.

D'autre part, concernant le remaniement au locus de *MYC*, la nouvelle classification comprend deux nouvelles entités : (a) le lymphome B de haut grade avec réarrangement de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*, appelé « double ou

triple hit », de très mauvais pronostic et ne répondant pas au traitement classique des DLBCL. Sa cytologie est variable et doit être précisée en complément : cytologie de lymphome diffus à grandes cellules, cytologie blastoïde, cytologie intermédiaire entre lymphome de Burkitt et DLBCL. Par convention, les lymphomes folliculaires et les lymphomes lymphoblastiques B sont exclus de cette entité ; (b) Le lymphome B de haut grade, NOS, ne présente pas de réarrangement de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*, et la cytologie est intermédiaire ou blastoïde. L'étude de l'expression de la *Terminal deoxynucleotidyl Transferase* (TdT) et de la cycline D1 est impérative afin d'éliminer un lymphome lymphoblastique B ou la variante blastoïde du lymphome à cellules du manteau. Ces entités soulèvent la question de la pratique de l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) en routine pour détecter les réarrangements de *MYC*, *BCL2* et *BCL6* pour laquelle il n'y a pas de consensus. Pour certains, elle doit être systématique alors que d'autres la limitent à des cas de DLBCL de profil GC et/ou de morphologie de haut grade, et/ou à des cas pour lesquels le pourcentage d'expression de *MYC* est > 40 %. Enfin, l'évaluation de l'expression de CD30 semble également intéressante dans les DLBCL, NOS dans un objectif pronostique et ce d'autant qu'elle représente une cible thérapeutique. La détection dans certains cas de la présence du virus EBV permet également aujourd'hui de poser clairement le diagnostic de lymphome à grandes cellules B EBV⁺, sans autre spécificité (DLBCL EBV⁺, NOS), qui remplace l'entité provisoire lymphome diffus à grandes cellules B EBV⁺ du sujet âgé. Il intègre le lymphome à grandes cellules B EBV⁺ du sujet jeune, dont l'histologie peut être pléomorphe, associant des cellules de Reed-Sternberg, et d'un pronostic meilleur que chez le sujet âgé. Cette entité pose clairement le problème de la recherche systématique de la présence de l'EBV par la sonde EBER (*Epstein-Barr virus Early Rna*) dans les cellules tumorales.

III. - LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

A) Introduction

Les lymphomes folliculaires sont les lymphomes B non hodgkiniens de l'adulte les plus fréquents (près de 30 %) après les lymphomes diffus à grandes cellules B. Leur évolution est marquée par de nombreuses rechutes, sous forme de lymphome folliculaire ou de transformation en lymphome plus agressif, plus fréquemment en lymphome diffus à grandes cellules B, plus rarement en lymphome de Hodgkin classique associé au virus EBV. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération d'architecture nodulaire, constituée de follicules tumoraux homogénéisés par une population lymphoïde de morphologie centrocytique, avec perte de l'aspect polarisé du centre germinatif et disparition de la zone du manteau. Le compte de cellules d'aspect centroblastique au fort grandissement (x 40) permet de déterminer le grade : \leq ou $>$ 15 par follicule, sur 10 follicules tumoraux définissent, respectivement, les grades 1-2 et 3a. La présence de centroblastes sans centro-

cytes dans les follicules caractérise le grade 3b : les cellules sont de phénotype centro-germinatif, elles co-expriment CD20, CD10 et/ou *BCL6* ; la plus grande majorité des lymphomes folliculaires expriment *BCL2*.

B) Lymphomagenèse

L'événement oncogénique primitif et précoce est la translocation t(14;18)(q32;q21), qui survient chez 85 à 90 % des patients. Le locus de *BCL2* est placé sous le contrôle d'*IGH*, entraînant une surexpression de la protéine *BCL2* et de son effet oncogénique anti-apoptotique. À lui seul, cet événement primitif n'est pas suffisant pour induire la survie et la prolifération d'un clone tumoral. En effet, d'après les études menées sur de nombreux sujets sains, notamment par l'équipe marseillaise de Bertrand Nadel (23, 24), la translocation t(14;18) est observée chez 1/1 000 000 lymphocytes sanguins pour plus de 70 % d'entre eux. Cinq à 10 % des sujets sont porteurs de cette translocation à un niveau plus élevé (1/10 000 lymphocytes sanguins) et c'est parmi eux que, plusieurs années après la détection des cellules « pré-lymphomateuses » circulantes, émerge un authentique lymphome folliculaire. Ainsi, la survenue d'évènements secondaires est nécessaire à la survie et à la prolifération du clone tumoral et à son évolution en néoplasie lymphoïde de type lymphome folliculaire. Il a aussi été démontré que certaines mutations sont également décelées plusieurs années avant l'apparition du lymphome, non seulement dans les lymphocytes B circulants mais aussi dans les précurseurs hématopoïétiques plus immatures CD34⁺. Enfin, les études de séquençage d'ADN à haut débit (NGS) ont révélé que le panel de mutations somatiques au cours du lymphome folliculaire transformé n'est pas toujours similaire à celui du lymphome folliculaire, mais ressemble plutôt à celui des cellules « pré-lymphomateuses ». Ainsi, le lymphome folliculaire et le lymphome folliculaire transformé descendent d'un même précurseur ayant eu une évolution divergente. Les modifications épigénétiques et les gènes anti-apoptotiques (*FAS*, *BCL2*) sont mutés dans le précurseur commun. La délétion bi-allélique de *CDKN2A* et la dérégulation de *MYC* sont plus spécifiques du lymphome folliculaire transformé. Ce dernier présente un profil génomique en partie similaire à celui du DLBCL-GCB, avec toutefois une fréquence des mutations de *STAT6* et *FAS* qui est augmentée (25). Les gènes régulant les mécanismes épigénétiques sont particulièrement impliqués.

D'un point de vue fonctionnel et physiopathologique, le lymphocyte B du centre germinatif « pré-lymphomateux » évolue de la zone sombre à la zone claire, au contact de cellules présentatrices d'antigènes, avec activation de la voie du BCR. Le lymphocyte B ainsi activé et sélectionné est alors susceptible de réintégrer la zone sombre pour une nouvelle série d'hypermutations somatiques. Ces événements de « ré-entrée » du centre germinatif favorisent l'accumulation de mutations somatiques des cellules « pré-lymphomateuses », conduisant au développement de la néoplasie folliculaire *in situ*, pouvant évoluer secondairement vers un lymphome folliculaire (26, 27).

Les gènes impliqués dans la régulation épigénétique qui sont mutés sont principalement ceux codant des histones méthyltransférases (*MLL2*, 90 % des cas ; *EZH2*, 25 % des cas) et histone acétyltransférases (*CREBBP*, 30 à 60 % des cas ; *EP300*, 9 % des cas). Ces mutations inactivatrices (sauf pour *EZH2*) modifient les résidus lysine des histones H3K4 (pour *KMT2D/MLL2*) et H3K27 (pour les autres gènes cités). Elles sont par ailleurs associées au pronostic du lymphome et sont actuellement recherchées lors du diagnostic dans certains centres sous le terme de m7-FLIPI qui allie le statut mutationnel de 7 gènes (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* et *CARD11*) et les critères clinico-biologiques définissant l'index FLIPI (28).

C) Classification et pratique quotidienne

La classification des lymphomes folliculaires de grade 1-2, 3a ou 3b n'est pas modifiée et deux variantes sont reconnues : la néoplasie folliculaire *in situ* et le lymphome folliculaire de type duodénal. La classification révisée met en avant l'intérêt de la recherche moléculaire, notamment pour les profils mutationnels et la détection des facteurs prédictifs de transformation des lymphomes folliculaires en lymphomes diffus à grandes cellules B.

Le lymphome folliculaire d'architecture diffuse avec délétion Ip36 – celle-ci n'étant pas spécifique – se manifeste souvent sous forme de larges masses inguinales et l'absence de réarrangement de *BCL2*. L'hybridation génomique comparative (CGH) ciblée sur le chromosome 1 (dont l'extrémité du bras court est perdue) permet de confirmer ce diagnostic.

Le lymphome folliculaire pédiatrique est une entité définitive, et non plus provisoire dans la classification révisée 2016, renommée lymphome folliculaire de type pédiatrique car il peut survenir chez l'adulte. Il s'agit d'une entité rare, le plus souvent de forme localisée, caractérisée par l'absence de réarrangement des gènes *BCL2*, *MYC* et *BCL6*. Des pertes d'hétérozygotie ou des mutations du gène *TNFRSF14* (1p36) peuvent être retrouvées, ces anomalies étant présentes dans d'autres variants de lymphome folliculaire de l'adulte (le lymphome folliculaire d'architecture diffuse avec del1p36) avec ou sans réarrangement du gène *BCL2* et des mutations de la voie MAPKinase (29, 30). La quasi-totalité des cas publiés de lymphome folliculaire de type pédiatrique sont de stade localisé et l'exérèse chirurgicale associée à l'approche « wait and watch » sont recommandées. Certaines études considèrent la possibilité que cette entité soit une prolifération clonale bénigne de cellules lymphoïdes du centre germinatif, de faible grade de malignité. Cependant, chez l'adulte jeune, il faut être prudent et ne pas faire ce diagnostic par excès, le diagnostic différentiel de lymphome folliculaire de grade 3a doit être discuté. Cette entité doit également exclure les cas avec des aires diffuses cohésives de grandes cellules évocatrices d'une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B.

La classification propose une nouvelle entité provisoire : le lymphome à grandes cellules avec réarrangement

d'*IRF4*. Comme le lymphome folliculaire de type pédiatrique, il survient plus fréquemment chez l'enfant et l'adulte jeune, et est localisé principalement à la tête et au cou (anneau de Waldeyer et région cervicale). L'architecture folliculaire est détruite par une importante prolifération (folliculaire et/ou diffuse) de lymphocytes B CD20⁺ de grande taille co-exprimant MUM1 et BCL6, avec un taux de prolifération élevé. L'aspect d'ensemble évoque le diagnostic de lymphome folliculaire de grade 3b et/ou de lymphome diffus à grandes cellules B. BCL2 et CD10 sont exprimés dans plus de 50 % des cas, et dans de rares cas CD20 et CD5 sont co-exprimés. Des réarrangements associés au locus de *BCL6* ont été décrits, mais jamais à celui de *BCL2*. De rares cas semblant appartenir à cette catégorie n'ont pas de réarrangement identifiable de *IRF4* mais présentent une co-expression de BCL6 et MUM-1. Ce lymphome est considéré comme plus agressif que le lymphome folliculaire de type pédiatrique, mais son évolution sous traitement est favorable.

IV. - LES LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU

A) Introduction

Les lymphomes à cellules du manteau (*Mantle Cell Lymphoma*, MCL) représentent environ 5 % des lymphomes non hodgkiniens. Classés parmi les lymphomes B à petites cellules considérés comme indolents, leur évolution est agressive et de mauvais pronostic. Ces dernières années, de nouveaux schémas thérapeutiques associés à des traitements ciblés ont permis d'obtenir une amélioration de la survie des malades. Deux formes principales de lymphomes à cellules du manteau sont individualisées : les lymphomes à cellules du manteau de morphologie classique ou de variante morphologique agressive, avec une atteinte préférentiellement ganglionnaire, et les lymphomes du manteau indolents, caractérisés par une phase leucémique et une splénomégalie.

Histologiquement, la prolifération tumorale (nodulaire, plus rarement diffuse) est composée de cellules de taille moyenne, au noyau à contours irréguliers et à chromatine mature. Les variantes cytologiques agressives pléomorphe ou blastoïde sont importantes à reconnaître car leur pronostic est défavorable. Le premier facteur pronostic est l'index de prolifération, mesuré par immunohistochimie sur le prélèvement tumoral : au-delà de 30 %, il est péjoratif. Le phénotype des cellules tumorales est caractérisé par l'expression de CD20, CD5 et de la cycline D1 (dans 95 % des cas), mais pas de CD23, CD10, *BCL6* ni de CD200 (évalué en cytométrie de flux).

B) Lymphomagenèse

La translocation t(11;14)(q13;q32) survient dans la majorité des lymphomes à cellules du manteau. Il place le gène codant pour la cycline D1 (*CCND1*) sous le contrôle d'*IGH* et la très forte expression de la cycline D1 dérégule positivement le cycle cellulaire. Toutefois, la translocation

n'est pas suffisante en soi et des anomalies génétiques et chromosomiques secondaires, partiellement contrôlées par la dérégulation du cycle cellulaire, sont nécessaires au développement du clone tumoral. Il convient de noter que les cas ne surexprimant pas la cycline D1 sont associés à des remaniements aux locus de *CCND2* ou *CCND3*. Cet événement survient précocement dans la maturation lymphoïde B, au stade de lymphocytes pré-B d'origine médullaire.

Les études de profil d'expression génique des lymphomes à cellules du manteau comparant les présentations cliniques indolentes et agressives ont permis de mettre au jour deux voies de lymphomagenèse de ce lymphome B dérivé de cellules naïves. Les voies de signalisation *INK4/CDK4/RB1* et *ARF/MDM2/TP53* sont fréquemment impliquées, mais il semble surtout que ce soit avant tout deux programmes oncogéniques bien identifiés (cf ci-après) qui soient responsables des deux principales formes de lymphomes à cellules du manteau, la forme classique, plus agressive, et la forme indolente.

Le lymphome à cellules du manteau de morphologie classique, ganglionnaire et extra-ganglionnaire, ainsi que les formes de morphologie agressive (blastoïde ou pléomorphe) résultent de lymphocytes B naïfs n'ayant pas accédé au centre germinatif, sans ou peu de mutations du domaine variable du gène *IGH*, et exprimant *SOX11*. Ces cellules sont génétiquement instables, proliférantes, et accumulent de nombreuses anomalies dérégulant notamment le cycle cellulaire. Les lymphomes à cellules du manteau de forme leucémique, médullaire et splénique, non ganglionnaire, moins fréquents et cliniquement indolents, sont issus de lymphocytes B post-centre germinatif, portent de nombreuses mutations du domaine variable du gène *IGH*, et *SOX11* est peu ou le plus souvent pas exprimé. Ces cellules sont génétiquement plus stables. Cependant, des anomalies secondaires peuvent survenir impliquant souvent *TP53* et conduisant à une évolution plus agressive.

SOX11 est un facteur de transcription exprimé également dans les formes « cycline D1 négative ». Il n'est pas exprimé dans la plupart des autres néoplasies lymphoïdes B matures. Il a notamment pour cible *PAX5* et *PDGFA*, inhibant respectivement la différenciation cellulaire vers le plasmocyte (rôle de blocage de maturation) et favorisant la néo-angiogenèse tumorale.

Les études de profil moléculaire ont permis de découvrir un panel de mutations somatiques ayant un impact pronostique. Les principales mutations somatiques surviennent dans des gènes mis en jeu dans la réparation de l'ADN (*ATM*, *CCND1* et *TP53*), mais aussi dans la régulation épigénétique (*MLL2*, *RB1*, *CREBBP*, *POT1*), ou encore dans l'oncogène *BCL2*. Certaines mutations sont associées à un pronostic péjoratif avec résistance primaire à l'ibrutinib ou secondaire à cet inhibiteur de l'enzyme BTK (*BTK-C481S*) (31). Ainsi, des mutations de gènes régulateurs de la voie alterne de NF-κB comme *TRAF2* ou

BIRC3 ont été identifiées chez des patients résistant à l'ibrutinib. Les mutations de *NOTCH1/2* sont aussi associées à une évolution agressive du lymphome des cellules du manteau. Les délétions de *CDKN2A* et *TP53* sont liées à une moins bonne survie des malades ; l'expression forte de *SOX11* et *p53* (par immunohistochimie), mais aussi un caryotype complexe au moment du diagnostic sont également corrélés à une évolution péjorative. Enfin, les profils de méthylation des cellules tumorales des lymphomes à cellules du manteau issus de lymphocytes B centro-germinatifs ou post centro-germinatifs présentent des similitudes avec celui des lymphocytes B ayant rencontré un antigène (32). De plus, les profils de méthylation « non mutés et mutés *IGVH* » sont comparables à ceux des lymphocytes B naïfs ou du centre germinatif, ou des lymphocytes B post centro-germinatifs. Ces deux profils de méthylation (de type lymphomes à cellules du manteau issus de lymphocytes B centro-germinatifs ou de type post centro-germinatifs) sont distincts et spécifiques des formes classique ou indolente (33-36).

C) Classification et pratique diagnostique quotidienne

Aujourd'hui, le diagnostic de lymphome à cellules du manteau est le plus souvent histologique et l'étude de l'expression de la cycline D1 est primordiale. Pour les formes indolentes et leucémiques, le diagnostic repose sur la cytométrie de flux. Cependant, l'utilisation des thérapeutiques ciblées et la mise en évidence de résistance (primaire ou secondaire) consécutives à des mutations somatiques doit conduire à la détection de celles-ci par séquençage (NGS). Par ailleurs, le suivi moléculaire des patients atteints de lymphome à cellules du manteau est aujourd'hui soumis à un protocole et réalisé dans des centres spécialisés.

V. - CONCLUSION

La connaissance, par le pathologiste et le biologiste, de la diversité des présentations cliniques, morphologiques, phénotypiques et moléculaires, est capitale pour un diagnostic précis d'un lymphome parmi les variétés actuellement identifiées et qui relèvent souvent d'une lymphomagenèse différente. La combinaison des données génomiques, des signatures transcriptionnelles ou mutationnelles de la tumeur, des voies oncogéniques activées, du type de microenvironnement tumoral, ou encore du statut immunitaire du malade permet une meilleure caractérisation et appréhension du pronostic du lymphome et de sa réponse au traitement. De nombreuses techniques moléculaires sont aujourd'hui validées sur des tissus fixés par le formol et inclus en paraffine, et leurs applications sont cruciales pour affiner la sous-classification et établir le pronostic des lymphomes, et ainsi permettre une prise en charge thérapeutique *ad hoc* des malades.

Conflit d'intérêt : aucun.

Tableau II - Résumé des principales modifications de la classification des lymphomes révisée par l'OMS en 2016.

Entités	Modifications
Lymphome lymphocytaire / Leucémie lymphoïde chronique (LLC) Lymphocytose B monoclonale * (MBL)	Le diagnostic de LLC ne peut pas être établi en l'absence de maladie extramédullaire si la lymphocytose sanguine est $< 5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$ même s'il existe des cytopénies ou des symptômes liés à cette maladie. La classification révisée différencie une MBL à « faible taux » ($< 0,5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$) risquant peu de progresser vers la LLC, d'une MBL à « taux élevé » nécessitant un suivi médical annuel.
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome folliculaire <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression vers un lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Survient chez l'enfant et l'adulte jeune, le plus souvent de stade localisé avec une approche thérapeutique de type « wait and watch » et un pronostic excellent.
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *	Nouvelle entité provisoire, se distinguant du lymphome folliculaire de type pédiatrique et des DLBCL NOS, de forme localisée et de bon pronostic.
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome à cellules du manteau <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression et le bon pronostic.
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS) GCB et DLBCL NOS ABC	Au minimum, l'immunohistochimie par l'algorithme de Hans doit être mise en œuvre pour distinguer les DLBCL de phénotype GCB et ABC (non GCB). Une technique d'expression ciblée associée est souhaitable.
Lymphome <i>Burkitt-like</i> avec aberration 11q *	Nouvelle entité provisoire de morphologie proche d'un lymphome de Burkitt, sans réarrangement au locus de <i>MYC</i> .
Lymphome B de haut grade, NOS *	Nouvelle entité remplaçant le lymphome diffus à grandes cellules B de diagnostic difficile avec un lymphome de Burkitt (2008). Elle inclut les formes blastoïde ou intermédiaire sans réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> *	Il s'agit des lymphomes à grandes cellules B appelés « double-triple hit » du fait d'un réarrangement aux loci de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
DLBCL EBV ⁺ , NOS *	Nouvelle dénomination du lymphome diffus à grandes cellules B du sujet âgé (2008) car ce lymphome peut survenir chez les sujets jeunes.
Ulcère cutanéomuqueux EBV ⁺ *	Nouvelle entité anatomo-clinique survenant dans un contexte d'immunosuppression ou chez le sujet âgé.
Lymphome T EBV ⁺ systémique de l'enfance	Anciennement lymphoprolifération (2008), le terme de lymphome reflète l'agressivité de la pathologie, il s'agit de le distinguer d'une infection chronique et active par le virus EBV.
Syndrome lymphoprolifératif de type <i>hydroa vacciniforme-like</i> *	Anciennement lymphome (2008), le terme de lymphoprolifération reflète le caractère plus indolent de cette pathologie, se rapprochant de l'infection chronique et active à l'EBV.
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH * (<i>T-cell Follicular Helper</i>)	Un nouveau groupe de lymphomes d'origine TFH incluant le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T folliculaire et les lymphomes T périphériques de phénotype TFH.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁻ *	Cette entité provisoire (2008) est maintenant acceptée comme définitive, un réarrangement au locus de <i>IRF4/DUSP22</i> est notamment retrouvé dans cette entité dont les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK ⁺ .
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *	Nouvelle entité provisoire à distinguer des lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK1 négatif, de forme localisée dans la majorité des cas et de bon pronostic.
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *	Nouvelle entité de PTLD associée au virus EBV, se présentant sous la forme d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire floride avec présence de nombreuses cellules EBV ⁺ au sein des centres germinatifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. IARC Press, Lyon ; 2008.
- (2) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; **127** (20) : 2375-90.
- (3) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald, *et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000 ; **403** (6769) : 503-11.
- (4) Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003 ; **198** (6) : 851-62.
- (5) Pasqualucci L, Dalla-Favera R. SnapShot: diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2014 ; **25** (1) : 132-e1.
- (6) Jardin F, Ruminy P, Bastard C, Tilly H. The *BCL6* proto-oncogene: a leading role during germinal center development and lymphomagenesis. *Pathol Biol (Paris)* 2007 ; **55** (1) : 73-83.
- (7) Cattoretti G, Pasqualucci L, Ballon G, Tam W, Nandula SV, Shen Q, *et al.* Deregulated *BCL6* expression recapitulates the pathogenesis of human diffuse large B cell lymphomas in mice. *Cancer Cell* 2005 ; **7** (5) : 445-55.
- (8) Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, Chen W, LaCasce AS, Cattoretti G, *et al.* NF- κ B activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2005 ; **106** (4) : 1392-9.
- (9) Jost PJ, Ruland J. Aberrant NF- κ B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 2007 ; **109** (7) : 2700-7.
- (10) Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, *et al.* Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014 ; **32** (35) : 3996-4003.
- (11) Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberger D, De Leval L, *et al.* The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003 ; **102** (12) : 3871-9.
- (12) Iqbal J, Greiner TC, Patel K, Dave BJ, Smith L, Ji J, *et al.* Distinctive patterns of *BCL6* molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007 ; **21** (11) : 2332-43.
- (13) Dubois S, Viailly PJ, Mareschal S, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, *et al.* Next-generation sequencing in diffuse large B-cell lymphoma highlights molecular divergence and therapeutic opportunities: a LYSA study. *Clin Cancer Res* 2016 ; **22** (12) : 2919-28.
- (14) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, *et al.* Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015 ; **21** (8) : 922-6.
- (15) McCabe MT, Ott HM, Ganji G, Korenchuk S, Thompson C, Van Aller GS, *et al.* EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012 ; **492** (7427) : 108-12.
- (16) Béguelin W, Popovic R, Teater M, Jiang Y, Bunting KL, Rosen M, *et al.* EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell* 2013 ; **23** (5) : 677-92.
- (17) Ribrag V, Soria JC, Michot JM, Schmitt A, Postel-Vinay S, Bignon F, *et al.* Phase 1 study of tazemetostat (EPZ-6438), an inhibitor of enhancer of Zeste-Homolog 2 (EZH2): preliminary safety and activity in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. *Blood* 2015 ; **126** (23) : 473.
- (18) Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004 ; **103** (1) : 275-82.
- (19) Jais JP, Haioun C, Molina TJ, Rickman D, de Reynies A, Berger F, *et al.* The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. *Leukemia* 2008 ; **22** (10) : 1917-24.
- (20) Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, *et al.* Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008 ; **359** (22) : 2313-23.
- (21) Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, *et al.* Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014 ; **123** (8) : 1214-7.
- (22) Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, *et al.* Accurate classification of germinal center B-cell-like/activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma using a simple and rapid reverse transcriptase-multiplex ligation-dependent probe amplification assay: a CALYM study. *J Mol Diagn* 2015 ; **17** (3) : 273-83.
- (23) Bretherick KL, Bu R, Gascoyne RD, Connors JM, Spinelli JJ, Brooks-Wilson AR. Elevated circulating t(14;18) translocation levels prior to diagnosis of follicular lymphoma. *Blood* 2010 ; **116** (26) : 6146-47.
- (24) Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Céligny P, Colombat P, *et al.* t(14;18) translocation: a predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2014 ; **32** (13) : 1347-55.
- (25) Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vaisishtha M, Messina M, Holmes AB, *et al.* Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 2014 ; **6** (1) : 130-40.
- (26) Sungalee S, Mamessier E, Morgado E, Grégoire E, Brohawn PZ, Morehouse CA, *et al.* Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression. *J Clin Invest* 2014 ; **124** (12) : 5337-51.
- (27) Muppidi JR, Schmitz R, Green JA, Xiao W, Larsen AB, Braun SE, *et al.* Loss of signalling via G α 13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature* 2014 ; **516** (7530) : 254-8.
- (28) Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, *et al.* Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015 ; **16** (9) : 1111-22.
- (29) Schmidt J, Gong S, Marafioti T, Mankel B, Gonzalez-Farre B, Balagué O, *et al.* Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of *TNFRSF14* gene. *Blood* 2016 ; **128** (8) : 1101-11.
- (30) Louissaint A Jr, Schafernak KT, Geyer JT, Kovach AE, Ghandi M, Gratzinger D, *et al.* Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016 ; **128** (8) : 1093-100.
- (31) Rahal R, Frick M, Romero R, Korn JM, Kridel R, Chan FC, *et al.* Pharmacological and genomic profiling identifies NF- κ B-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nat Med* 2014 ; **20** (1) : 87-92.
- (32) Queirós AC, Beekman R, Vilarrasa-Blasi R, Duran-Ferrer M, Clot G, Merkel A, *et al.* Decoding the DNA methylome of mantle cell lymphoma in the light of the entire B cell lineage. *Cancer Cell* 2016 ; **30** (5) : 806-21.
- (33) Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016 ; **34** (11) : 1256-69.
- (34) Ribera-Cortada I, Martínez D, Amador V, Royo C, Navarro A, Beà S, *et al.* Plasma cell and terminal B-cell differentiation in mantle cell lymphoma mainly occur in the SOX11-negative subtype. *Mod Pathol* 2015 ; **28** (11) : 1435-47.
- (35) Xochelli A, Sutton LA, Agathangelidis A, Stalika E, Karypidou M, Marantidou F, *et al.* Molecular evidence for antigen drive in the natural history of mantle cell lymphoma. *Am J Pathol* 2015 ; **185** (6) : 1740-8.
- (36) Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood* 2015 ; **125** (1) : 48-55.