

Ganglions lymphatiques

Introduction

Les considérations suivantes se limitent aux hémopathies et maladies lymphatiques impliquant les ganglions lymphatiques (GL), à savoir essentiellement aux lymphomes et aux leucémies, en prenant en compte les lymphadénopathies réactives. Cependant, les métastases ganglionnaires sont ici explicitement exclues et abordées pour chaque organe au paragraphe traitant des ganglions lymphatiques sentinelles (cf. carcinome du sein, mélanome malin). D'autre part, les lignes directrices énoncées ci-après s'appliquent dans une large mesure aux proliférations hémato-lymphatiques extranodales primaires.

Données cliniques

Le tableau clinique de la maladie fait partie intégrante de l'évaluation globale des troubles hémato-lymphatiques. Pour un diagnostic optimal, le pathologiste doit être informé des résultats cliniques pertinents. Les informations essentielles sont les suivantes :

- Données de base sur le patient (nom, âge, sexe)
- Diagnostic(s) clinique(s) de suspicion
- État clinique (lymphadénopathie – avec des données topographiques si isolée – ou généralisée, hépatosplénomégalie, symptômes systémiques, de A à Z du patient)
- Résultats hématologiques (hémogramme périphérique et diagnostic médullaire, si disponibles)
- Valeurs biologiques (CRP, LDH, β 2-microglobuline, sérologies d'infection p. ex. VIH, EBV, Borrelia, hépatite, etc.)
- Mention d'autres maladies pertinentes (maladies auto-immunes, autres néoplasies) et de traitements en cours ou antérieurs (état post-transplantation, traitements immunosuppresseurs, radiothérapie /chimiothérapie ou médicaments)

Prélèvement de tissus (clinicien) et traitement des échantillons de tissus (pathologiste)

La **biopsie des ganglions lymphatiques (GL)** doit être réalisée par un chirurgien expérimenté et les GL doivent être enlevés en utilisant une méthode épargnant les organes. Les fragments traumatiques de GL perdent énormément de leur valeur pathologique et diagnostique. Le plus grand GL d'un groupement affecté n'est pas toujours forcément le plus approprié (nécroses de la veine cave). Dans la mesure du possible, choisir des GL chirurgicalement accessibles, de préférence les GL du col de l'utérus. Les GL inguinaux sont souvent atteints de fibrose, et les GL axillaires de lipomatose et d'atrophie (épiphénomènes non spécifiques dus à la topographie).

La **biopsie à l'aiguille de type True cut** est réservée aux **cas exceptionnels**, lorsque les sites sont difficilement accessibles (rétropéritonéal, médiastinal, intra-abdominal), car la biopsie au poinçon destinée au diagnostic ne permet de prélever qu'une très faible quantité de tissu (souvent insuffisante pour tout examen complémentaire nécessaire), et l'expérience a montré que ce tissu présente également souvent des artefacts considérables liés au prélèvement, qui restreignent encore son évaluation. Ainsi, la biopsie à l'aiguille entraîne souvent de faux résultats négatifs, et, en général, des retards de diagnostic.

La **ponction à l'aiguille fine (PAF)** avec évaluation cytologique de l'aspirat fournit, dans la plupart des cas, une première orientation de diagnostic différentiel et évite au patient sujet à des changements réactifs une biopsie invasive. Cependant, le diagnostic cytologique du lymphome doit généralement être vérifié par des examens moléculaires complémentaires (analyses de clonalité et/ou détection de translocations spécifiques) ou, mieux encore, par l'examen histologique d'une biopsie. En cas de suspicion clinique justifiée de lymphome, une biopsie des GL doit d'abord être pratiquée.

Aujourd'hui, même pour le diagnostic principal, l'utilisation de **matériel fraîchement prélevé** n'est plus une nécessité. Cependant, le frottis d'empreinte a par exemple conservé toute son importance diagnostique dans le diagnostic différentiel du lymphome de Burkitt (cytoplasme vacuolisé). Le frottis d'empreinte fournit également un prélèvement optimal à analyser pour différents examens complémentaires, tels que la cytométrie statique (par analyse d'images cellulaires), les analyses FISH de cellules entières, les analyses FACS et la cytogénétique conventionnelle. La technique d'hybridation Southern Blot, qui nécessite de grandes quantités de matériel fraîchement prélevé, a considérablement perdu de son importance dans le scénario diagnostique actuel. Les banques de tumeurs sont également de plus en plus utiles aux recherches, principalement pour les études basées sur l'expression et les signatures d'expression génique. Par conséquent, en cas de suspicion clinique de lymphome, il convient d'extirper complètement le ganglion lymphatique en l'épargnant, puis d'envoyer sa moitié non fixée comme matériel fraîchement prélevé et de fixer l'autre moitié dans du formol tamponné. Toutefois, il convient avant tout de s'assurer qu'une quantité suffisante de tissus représentatifs pourront être examinés à des fins diagnostiques.

Lors de l'envoi de **matériel fraîchement prélevé**, il est impératif de faire attention au fait que le tissu doit de préférence être envoyé réfrigéré, enveloppé dans une gaze imbibée de NaCl à 0,9 % dans une petite chambre humide, pour être traité par le service de pathologie **au plus tard une heure** après son prélèvement.

Le matériel fraîchement prélevé pour la détection d'agents pathogènes doit être traité dans des conditions stériles, en coopération avec l'institut de microbiologie ou avec des laboratoires spéciaux (veine cave : milieu approprié).

Le fixatif de premier choix pour les tissus héмато-lymphatiques est le

formaldéhyde tamponné à 3,8 % (la solution de Schaeffer est également obsolète). Pour ce faire, des morceaux de tissu d'une taille maximale de 1,5 x 1,5 cm et d'une épaisseur maximale de 0,3 cm doivent être coupés et inclus.

Pour la détection des métastases, on accorde de l'importance à l'**examen de la coupe rapide** du GL ; en cas d'hémopathie et de syndrome lymphoprolifératif, la coupe rapide n'a qu'un caractère indicatif, par exemple pour clarifier si le tissu prélevé est suffisant pour un diagnostic définitif après fixation dans du formol et inclusion en paraffine. La coupe rapide ne convient pas pour le diagnostic principal des lymphomes. En cas d'hépatite, d'infection connue par le VIH ou la tuberculose, la coupe rapide est même contre-indiquée pour des raisons d'hygiène et doit être rejetée par le pathologiste.

La **conservation des tissus frais** intervient après surcongélation dans de l'azote liquide à -80 °C.

Diagnostic et établissement du compte-rendu

La première évaluation morphologique est réalisée sur la **coupe à la paraffine**. Il convient de créer un bloc par centimètre de ganglion lymphatique ou de tissu tumoral. Des coupes ultra-minces de 2 µm max. sont une *condition sine qua non* pour une évaluation optimale de la morphologie (HE, Giemsa, argenture selon Gomori et PAS) ainsi que de l'immunocoloration. Elles sont de préférence coupées et colorées dans un laboratoire distinct (laboratoire immunitaire), en dehors des opérations de routine. Contrairement aux examens anatomopathologiques et de biologie moléculaire complémentaires, l'immunophénotypage des hémopathies et maladies lymphatiques, qui fait partie des normes de diagnostic généralement admises, est réalisé de façon systématique et entièrement automatisée pour la plupart des pathologies.

Les **examens anatomopathologiques et de biologie moléculaire complémentaires** courants, tels que la réaction en chaîne par polymérase (amplification par PCR) avec analyse des fragments (pour détecter la clonalité des lymphocytes B et T), le séquençage direct de l'ADN (pour détecter les hypermutations somatiques d'IGVH), les analyses FISH (pour la détection des translocations chromosomiques) ou les analyses NGS (Next Generation Sequencing) (pour le dépistage des mutations), peuvent désormais être réalisés sur quasiment tout le matériel inclus en paraffine fixé au formol. À des fins de stratification thérapeutique, les cliniciens exigent de plus en plus des résultats d'examens anatomopathologiques et de biologie moléculaire complémentaires, qui ont une valeur pronostique et surtout prédictive, même si l'expérience a démontré qu'ils ne sont utiles au diagnostic différentiel que pour environ 10 à 20 % des échantillons d'hémopathies et de maladies lymphatiques envoyés. En outre, il est indéniable que les données moléculaires complémentaires ne peuvent être évaluées de façon constructive que dans le cadre d'une évaluation du profil morphologique et immunophénotypique.

Les lymphomes et les leucémies sont répartis en différents sous-types selon la **classification de l'OMS 2017** actuellement en vigueur. Le diagnostic

repose sur le principe des 4 piliers : morphologie, immunophénotype, génotype et tableau clinique. Il en résulte également l'élaboration d'un rapport avec un diagnostic et des commentaires structurés. Les descriptions microscopiques ne sont pas obligatoires.

Dans certains cas, la différenciation des changements ganglionnaires réactifs des néoplasies hémato-lymphatiques constitue pour les pathologistes un défi en matière de diagnostic différentiel, qui nécessite généralement des examens immunohistologiques complémentaires et parfois également des examens de génétique moléculaire : notamment pour faire la distinction entre lymphome folliculaire et hyperplasie folliculaire, entre lymphome T angio-immunoblastique et réponse hyperimmune réactive, entre lymphome diffus à grandes cellules (immunoblastique) et mononucléose, ou lymphome de Hodgkin classique avec infiltration interfolliculaire partielle des ganglions lymphatiques et adénopathie réactive. Du côté

des changements réactifs dans les ganglions lymphatiques, il est important de faire la distinction entre la lymphadénite mésentérique non spécifique (concomitante) et les **tableaux cliniques spécifiques** habituels, tels que les granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec ou sans nécrose caséuse, la lymphadénite réticulocytaire abcédante, la lymphadénite de Pringer Kuchinka, la lymphadénite de Kikuchi ou la lymphadénopathie dermatopathique. Selon la constellation de critères histopathologiques et le problème clinique, il convient alors d'effectuer des colorations spécifiques (p. ex. de Ziehl-Neelsen, Warthin-Starry, Grocott, etc.) ou des analyses anatomopathologiques et de biologie moléculaire pour détecter l'agent pathogène.

En bref :

- En principe, il ne faut poser un diagnostic initial que sur de la paraffine fixée au formol
- Un bon diagnostic nécessite une bonne qualité de coupe (2 µm)
- Procéder à des analyses immunohistochimiques pour vérifier les diagnostics morphologiques (hypothèses de travail) et, si nécessaire, les confirmer par des tests de génétique moléculaire
- Les analyses de génétique moléculaire sont pratiquement sans exception également possibles sur les blocs de paraffine
- Les paramètres moléculaires ne peuvent être interprétés que dans un contexte clinique global et en fonction de la morphologie et de l'immunophénotype
- Classification des lymphomes et des leucémies selon l'OMS en 2017 (4^e édition révisée)
- Dans le premier diagnostic différentiel, il est important de faire la distinction entre les changements néoplasiques et réactifs
- Dans le deuxième diagnostic différentiel, il est important de faire la distinction entre les réactions spécifiques et non spécifiques

Le diagnostic du lymphome est très complexe. Il doit donc être posé de manière constructive dans des instituts spécialement équipés qui ont une fonction centrale.

Références

Steven H Swerdlow, Elias Campo, Nancy L Harris, Eliane S Jaffe, Stefano A Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A Arber, Robert P Hasserjian, Michelle M Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th Edition).
International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017.

Jaffe E et al., Hematopathology, Elsevier, 2nd Edition, 2017

Tzankov A and Dirnhofer S. A pattern-based approach to reactive lymphadenopathies. *Semin Diagn Pathol.* 2018 35(1):4-19

Auteurs :
S.B. Cogliatti, S. Dirnhofer
Octobre 2018