

**SYNDROMES**

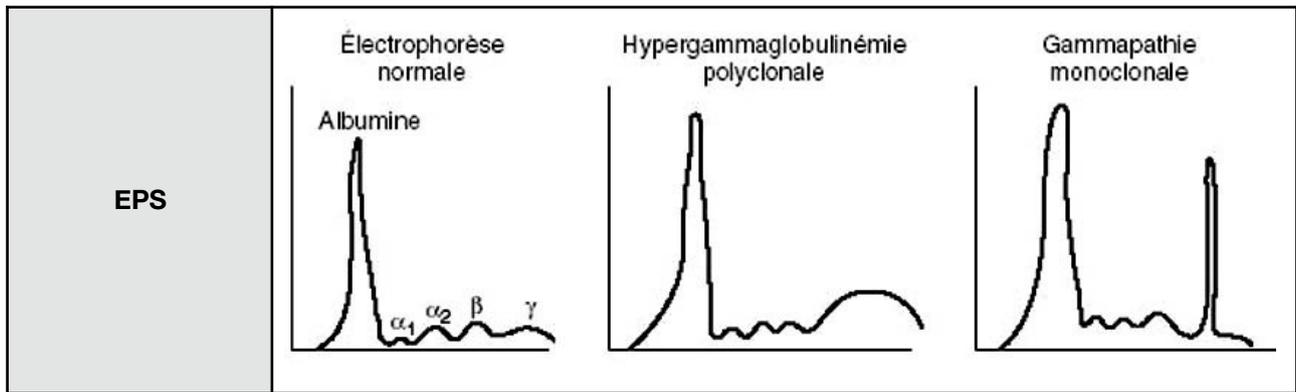
**LYMPHOPROLIFÉRATIFS**

(P.AUCOUTURIER)

Définitions	
<b>Définitions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hémopathies malignes</u> : cancers du tissu lymphoïde en lien avec des proliférations cellulaires monoclonales.</li> <li>- <u>Syndromes lymphoprolifératifs</u> : hémopathies malignes d'origine lymphoïde (le plus souvent lignée B).</li> </ul>
<b>Syndromes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relativement fréquents (25 000 nouveaux cas par an en France).</li> <li>- Représentent environ 7% des cancers.</li> <li>- Concerne des sujets plutôt âgés (plus de la moitié débutent après 60 ans).</li> <li>- La <u>fréquence</u> des syndromes lymphoprolifératifs malins peut être expliquée par au moins 2 raisons :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'<b>importance des phénomènes prolifération</b> dans les lignées lymphoïdes (B et T)</li> <li>• L'expression, dans les lignées B et T d'activités « <b>recombinases</b> »                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Réarrangements des Ig : chaînes lourdes (IGH), et chaînes légères (IGL/IGK).</li> <li>▸ Réarrangement du TCR.</li> <li>▸ Peuvent être à l'origine de réarrangements anormaux.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Pour décrire un syndrome lymphoprolifératif, il est nécessaire de prendre en compte ses caractéristiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'<b>identité</b> et le <b>degré de maturité</b> du clone qui prolifère.</li> <li>• Les <b>potentialités de maturation</b> des cellules proliférantes.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Physiopathologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Deux types d'événements successifs</u> sont mis en jeu :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Processus prolifératif</b>, qui peut en particulier être du à des stimulations antigéniques.</li> <li>2. Des <b>réarrangements oncogènes</b> au cours de la prolifération, impliquant des sites promoteurs très actifs activés dans ces lignées, comme les gènes des Ig.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ <i>Réarrangement du gène de la cycline D1 dans le lymphome du manteau (maladie du lymphocyte B naïf).</i></li> <li>▸ <i>Activation du gène BCL2, le plus souvent dans le lymphome folliculaire.</i></li> </ul> </li> </ol> </li> </ul>

Rappel sur la différenciation lymphoïde	
<b>Schéma</b>	
<b>À partir des cellules souches hématopoïétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont par définition <b>pluripotentes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutes les cellules immunitaires et sanguines en dérivent.</li> </ul> </li> <li>- Les CSH sont à l'origine de 2 sous-types de cellules souches :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Les cellules souches myéloïdes</u> : donnent les cellules de l'immunité innée (polynucléaires, macrophages et cellules dendritiques).</li> <li>• <u>Les cellules souches lymphoïdes</u> : <b>lymphocytes B et T</b>, cellules NK.</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>Lignée T</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À la sortie de la moelle osseuse, des pré-thymocytes migrent vers le thymus.</li> <li>- <u>Dans le thymus</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multiplication</b> intense.</li> <li>• <b>Maturation</b> et <b>différenciation</b> des Lc T avec réarrangement des gènes du TcR et acquisition des marqueurs de cellules matures (CD2, CD3, CD4, CD8)</li> <li>• <b>Double sélection</b> des lymphocytes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Positive : survie des lymphocytes qui reconnaissent le CMH.</li> <li>▸ Négative : destruction des thymocytes qui reconnaissent trop fortement le soi (ou différenciation en Lc T régulateurs).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes sous la forme de <b>peptides antigéniques</b> capturés par les CPA.</li> </ul>
<p><b>Lignée B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans la moelle osseuse, le <b>réarrangement du gène IGH</b> (codant pour les chaînes lourdes des Ig) oriente les cellules souches lymphoïdes vers la lignée B.</li> <li>- Puis réarrangement des gènes IGK ou IGL.</li> <li>- Après avoir reçu un certains nombres de signaux et subit une sélection, le lymphocyte B <i>mature naïf</i> sort de la MO et migre dans les organes lymphoïdes secondaires. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec, à sa membrane, des <b>IgM</b> et <b>IgD</b>.</li> </ul> </li> <li>- Quand il <u>rencontre l'Ag</u> (et éventuellement interagit avec une cellule T), le lymphocyte B désormais <i>mature</i> perd l'expression des <b>IgD</b>.</li> <li>- Il va pouvoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subir une <b>commutation isotypique</b> pour exprimer autre chose que des IgM.</li> <li>• Subir un phénomène de <b>maturation d'affinité</b>.</li> <li>• Se différencier en <b>plasmocyte</b> et sécréter des immunoglobulines (réponse primaire), <i>ou se différencier en lymphocytes B mémoire</i>.</li> <li>• La majorité des cellules B rejoignent la moelle osseuse.</li> </ul> </li> <li>- Donc, la reconnaissance d'un Ag spécifique par un Lc B mature naïf va provoquer une prolifération monoclonale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Et donc l'<b>expansion monoclonale</b> (d'un clone) de plasmocyte, qui va sécréter une <b>Ig monoclonale</b>, très homogène.</li> </ul> </li> <li>- Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes sous leur <b>forme native</b>.</li> </ul>
<p><b>Notion d'Ig monoclonale</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La technique d'électrophorèse des protéines sériques (<b>EPS</b>) permet d'analyser la nature des protéines leur quantité dans le sérum.</li> <li>- Les immunoglobulines « normales » dites polyclonales sont issues de la réponse d'une importante diversité des cellules B physiologiques à des pathogènes divers (virus bactéries..)</li> <li>- Une Ig monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération d'un clone unique de lymphocytes B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe.</li> <li>• Sa présence n'est nullement synonyme de malignité.</li> <li>• Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité de charge par EPS et d'isotypie par immuno-électrophorèse.</li> <li>• On parle de gammopathie monoclonale.</li> </ul> </li> <li>- Elles sont retrouvées dans certains des syndromes immunoprolifératifs, les néoplasies plasmocytaires avec au premier rang le <b>myélome</b> multiple, ou maladie de Kahler, et les pathologies qui lui sont reliées, la macroglobulinémie de Waldenström, les maladies des chaînes lourdes et l'amylose. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cependant le contexte le plus fréquent de gammopathie monoclonale est une forme asymptomatique, non maligne, dite « de signification indéterminée » (ou <b>MGUS</b>), rencontrée chez plus de 3% des sujets sains après l'âge de 50 ans.</li> <li>• Les MGUS sont le plus souvent des IgG monoclonales, plus rarement des IgA et des IgM.</li> <li>• Leur fréquence augmente avec l'âge.</li> </ul> </li> </ul>



Oncogénèse lymphoïde	
Facteurs associés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Des lymphomes aux stades initiaux dépendent fortement de <b>stimulations antigéniques</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigènes polymicrobiens : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Lymphome du tissu lymphoïde muqueux (MALT) gastrique : Helicobacter pylori.</li> <li>▸ Lymphome du MALT de l'intestin grêle (IPSID) : Campylobacter pylori.</li> </ul> </li> <li>• Auto-antigènes (MAI) : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Syndrome de Sjögren =&gt; lymphomes de la zone marginale</li> <li>▸ Thyroïdite de Hashimoto =&gt; lymphomes thyroïdiens.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Des maladies lymphoprolifératives sont fortement <b>associées à certains virus</b> (=&gt; expression d'<b>oncogènes viraux</b> dans les cellules infectées). <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECV, VHC, HTLV1, HHV8...</li> </ul> </li> <li>- L'<b>immunosuppression</b> peut jouer un rôle majeur dans la survenue de certains lymphomes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitements (greffes, anti-TNF...), infection par le VIH...</li> </ul> </li> </ul>
Rôle des virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Virus d'Epstein Barr (EBV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus lymphotrope B.</li> <li>• L'infection par EBV, via la molécule <b>CD21</b> présente à la surface des Lc B, est très fréquente dans la population normale et donne une syndrome bénin de « mononucléose infectieuse ».</li> <li>• CD21 est aussi un récepteur pour la fraction C3 du complément (CR2).</li> <li>• Certaines protéines de ce virus favorisent la prolifération et la survie des Lc B.</li> <li>• Seulement, parfois, en fonction de l'<b>environnement cellulaire</b> (déficits immunitaires, co-infections comme paludisme), l'EBV peut être à l'origine d'hémopathies malignes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ <b>Lymphome de Burkitt</b> (translocation t(8;14) impliquant l'oncogène c-myc)</li> <li>▸ <b>Lymphome de Hodgkin</b> (rôles d'oncogènes viraux LMP1 et LMP2, prolifération et anti-apoptotiques.</li> <li>▸ <b>Lymphome B diffus à grandes cellules</b>, chez les immunodéprimés (greffe..)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <b>Virus de l'hépatite C (VHC)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induit une activation polyclonale de lymphocytes B pour sa liaison à <b>CD81</b> et au <b>BCR</b>,</li> <li>• Cette prolifération devient oligoclonale puis monoclonale, à l'origine de la production d'une <b>IgM monoclonale anti-IgG</b> qui forme des complexes immunes circulants précipitants au <b>froid</b> (=cryoglobuline).</li> <li>• La transformation maligne de ces clones conduit à des lymphomes, souvent (mais pas seulement) de la zone marginale de la rate (exemple ici, « à lymphocytes villeux »).</li> <li>• Le traitement antiviral à un stade précoce est souvent suffisant pour obtenir une rémission de ces lymphomes.</li> </ul> </li> </ul>

## Syndromes lymphoprolifératifs B

<p><b>Classement</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Lymphomes malins non Hodgkiniens</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lymphomes agressifs</u> (à grandes cellules)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Lymphome B diffus à grandes cellules (35% des lymphomes).</li> <li>→ Lymphome de Burkitt (rare chez l'adulte).</li> </ul> </li> <li>• <u>Lymphomes indolents</u> (à petites cellules)                 <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Lymphomes folliculaires (25%)</li> <li>→ Lymphomes de la zone marginale (10%), dont les lymphomes du MALT</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <b>Maladie de Hodgkin</b> (cellules de Sternberg).</li> <li>- <b>Leucémie lymphoïde chronique</b></li> <li>- <b>Maladie de Waldenström</b> (maladie lymphoplasmocytaire qui sécrète une Ig monoclonale type IgM)</li> <li>- <b>Myélome</b> et plasmocytome (dyscrasies plasmocytaires).</li> </ul>
<p><b>Schéma</b></p>	<p>Le schéma illustre le développement des cellules B en deux environnements : la moelle osseuse et les follicules lymphoïdes. Dans la moelle osseuse, le processus commence avec un précurseur lymphoïde qui subit un réarrangement IGH pour devenir une cellule pré-B, puis un réarrangement IGK ou IGL pour devenir un lymphocyte B immature. Ces deux stades sont regroupés sous le terme de 'formes immatures'. Dans les follicules lymphoïdes, un lymphocyte B naïf subit un réarrangement IGH et IGL pour devenir un lymphocyte B mature, qui peut être un lymphocyte B mémoire ou un plasmocyte. Les formes matures sont regroupées sous le terme de 'formes matures'. Des flèches indiquent que les formes immatures sont associées aux Leucémies aiguës (LAL) et aux Dyscrasies plasmocytaires (myélome, plasmocytome, ...). Les formes matures sont associées aux Lymphomes malins, LLC. Les plasmocytes sont associés aux Dyscrasies plasmocytaires (myélome, plasmocytome, ...).</p>
<p><b>Différents stades sont touchés</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chaque stade du développement des cellules B peut être sujet à des anomalies menant à des maladies lymphoprolifératives.</li> <li>- On peut caractériser les syndromes lymphoprolifératifs en fonction de l'identité du clone et de son <b>degré de maturité</b> :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les hémopathies touchant les formes lymphocytaires les plus <b>immatures</b> sont essentiellement des <b>leucémies aiguës (LAL)</b>.</li> <li>• Parmi les hémopathies touchant les formes lymphocytaires <b>matures</b>, on retrouve les <b>lymphomes malins</b>, la <b>leucémie lymphoïde chronique...</b></li> <li>• Enfin, certaines lymphoproliférations concernent les <b>plasmocytes</b>, qui se situent très majoritairement dans la moelle osseuse et vont sécréter une Ig monoclonale =&gt; <b>myélomes, plasmocytomes...</b></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Exemples de réarrangements oncigènes</b></p>	<p><b>Réarrangement <i>Bcl2</i> – IGH et lymphome folliculaire:</b></p> <p>t(14;18) : accident de réarrangement survenant aux stades immatures (moelle osseuse)          → activation de l'expression d'un facteur anti-apoptotique, BCL2 → avantage de survie          → favorise la survenue d'évènements génétiques oncogènes dans les follicules secondaires</p> <p><b>Lymphome B diffus à grandes cellules:</b></p> <p>Translocation impliquant <i>Bcl2</i> : dans environ un quart des cas</p> <p>Translocation impliquant <i>Bcl6</i> : dans environ un tiers des cas          → rôle de répression de facteurs protecteurs tels que <i>p53</i>          → accidents génétiques et blocage de la différenciation</p>

<p><b>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquente (1% des cancers).</li> <li>- Touche essentiellement les sujets âgés</li> <li>- Clone malin peu prolifératif rendant l'évolution parfois très lente.</li> <li>- Production d'une Ig monoclonale (due à la diff plasmocytaire) dans 10% des cas.</li> <li>- La population tumorale est abondamment présents dans le <b>sang</b> mais envahit aussi la <b>moelle osseuse</b> et les <b>tissus lymphoïdes secondaires</b>.</li> <li>- Lymphocytose sanguine B <b>CD5+</b> CD23+ (&gt;5000/mcl)</li> <li>- Stade de différenciation <b>post-folliculaire</b> : follicule 2ndaire / lymphocyte B mémoire.</li> </ul>
<p><b>Myélomes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myélome multiple ou maladie de Kahler.</li> <li>- Assez fréquent.</li> <li>- Toujours précédé d'un stade « bénin » (MGUS) dont seulement 1% par an évolue vers un myélome.</li> <li>- Prolifération <b>plasmocytaire médullaire diffuse</b>.</li> <li>- Production d'une Ig monoclonale IgG ou IgA (gammopathie monoclonale à l'EPS).</li> <li>- En lien avec certaines translocations chromosomiques des régions switch du locus IGH (<i>ex : t(11;14) et la cyclise D1</i>).</li> <li>- La prolifération médullaire et extra-médullaire du clone plasmocytaire malin a des conséquences pathologiques diverses : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ostéolyse</b> d'allure caractéristique, liée à une activation des ostéoclastes (IL-1, MIP-1a, RANK-L), avec une hypercalcémie.</li> <li>• Une <b>anémie</b> et un <b>déficit immunitaire secondaire</b> par atteinte des autres lignées hématopoïétiques (toxicité pour les précurseurs érythroïdes, production de TGF-bêta et IL-10).</li> <li>• Des pathologies en lien avec la gammopathie monoclonale : <b>atteinte rénale</b> (plus de 50% des cas), <b>syndrome d'hyperviscosité</b>...</li> </ul> </li> </ul>

<b>Syndromes lymphoprolifératifs T</b>	
<p><b>Epidémiologie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 fois moins fréquentes que les hémopathies B.</li> <li>- Représentent 10% des hémopathies lymphoïdes.</li> <li>- Parmi eux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leucémies à virus HTLV-1.</b></li> <li>• <b>Lymphomes T cutanées</b> : syndrome de Sézary, mycosis fungoïde <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Epidermotrope, prolifération des CD4+</li> </ul> </li> <li>• <b>Lymphomes T angio-immunoblastique</b> : cellules T des centres germinatifs (<b>Tfh</b>). <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ Désorganisation des structures lymphoïdes avec hyperplasie des centres germinatifs et activation de la maturation lympho-plasmocytaire.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Leucémie T de l'adulte</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Due au rétrovirus <b>HTLV-1</b>.</li> <li>- Fréquente en Asie du sud-est (Japon) mais aussi en Afrique subsaharienne et en Amérique du sud.</li> <li>- Touche les Lc T <b>CD4+</b>.</li> <li>- Seule une faible proportion des sujets touchés développent un syndrome lymphoprolifératif malin : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Par une oncoprotéine Tax qui se lie au R de l'IL-2 et active la prolifération cellulaire =&gt; subvention d'accidents génétiques oncogènes.</li> </ul> </li> </ul>