

MALADIES IMMUNOPROLIFÉRATIVES

I. Introduction - Définitions

Prolifération non contrôlée d'un clone par activation de la prolifération ou blocage de l'apoptose par acquisition d'anomalies génétiques (conditionnant le caractère main)

Hémopathies malignes : cancers du tissu hématopoïétique = proliférations cellulaires monoclonales (Même si au cours de l'évolution du processus prolifératif peuvent apparaître des sous-clones + accidents génétiques qui surviennent lors de la prolifération)

Sd prolifératifs : hémopathies malignes d'origine lymphoïde

Maladies fréquentes parmi les K (environ 7% des K), surtout chez les sujets âgés (> 50% à plus de 60 ans)

Pourquoi les sd prolifératifs sont-ils fréquents ?

- Importance des processus prolifératifs des lignées B et T (1 évènement déclenche ou accélère la prolifération)
- Activation des systèmes moléculaires de réarrangement somatique (survenue de recombinaison mettant en jeu des oncogènes)

II. Principes physiopathologiques

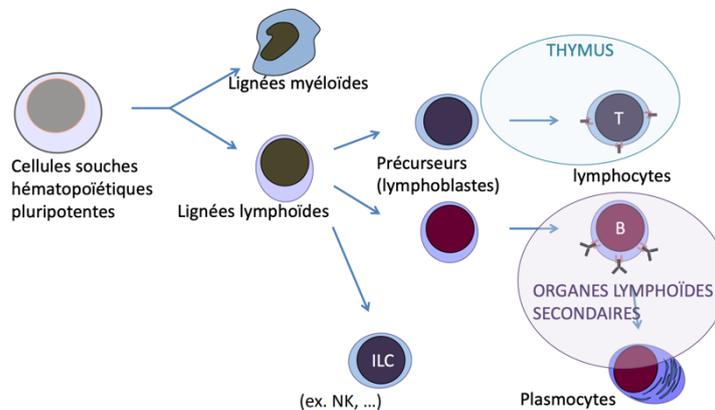
Une des manières de décrire les syndromes lymphoprolifératifs est de considérer deux de leurs caractéristiques :

- L'identité et le degré de maturité du clone qui prolifère
- Les potentialités de maturation des cellules proliférantes

Au départ, la prolifération d'un clone donne naissance à une quantité énorme de cellules (à peu près) identiques.

L'acquisition d'anomalies génétiques conditionnent le caractère malin :

- Cycle cellulaire (ex : réarrangement du gène de la cycline D1 dans le lymphome du manteau / IGH)
- Mort cellulaire (ex : BCL2 / IGH)
- Homing et adhérence cellulaire



Dans le thymus a lieu la différenciation T à partir de précurseurs qui viennent de la moelle et dans les OLS se produit la plus importante prolifération des stades matures du LB. Enfin certains plasmocytes retournent dans la MO.

Notion d'immunoglobuline monoclonale

Dans certaines hémopathies lymphoïdes on observe la production d'une immunoglobuline « monoclonale », de structure homogène car sécrétée par un clone unique. La détection et l'analyse d'une immunoglobuline monoclonale est, dans ces cas, un élément important du diagnostic et du suivi évolutif.

Les cellules B polyclonales sécrètent à l'issue des stades de maturation terminale des immunoglobulines extrêmement diverses qui correspondent au territoire général d'Ac.

À l'électrophorèse, les Ig polyclonales migrent dans une zone appelée les gamma-globuline, d'aspect diffus.

Lors d'une prolifération avec une maturation terminale aboutissant à la sécrétion d'une Ig, celle-ci est homogène en structure. Elle a donc une charge homogène. Elle va donc migrer à un endroit bien particulier sur l'électrophorèse et former un pic : celui-ci fait pratiquement le diagnostic d'une immunoglobuline monoclonale. Les gammopathies monoclonales les plus nombreuses sont des formes bénignes (appelées gammopathies monoclonales de signification indéterminée), rencontrées chez plus de 3% des sujets sains après l'âge de 50 ans. IgG monoclonale > IgG > IgM

Quelques concepts d'ordre général sur l'oncogenèse lymphoïde

Certains lymphomes aux stades initiaux dépendent fortement de stimulations antigéniques

Ex : Ag microbiens (lymphomes gastriques provoqués par *Helicobacter pylori*, lymphomes de l'intestin grêle par *Campylobacter jejuni*)

Auto-ag (maladies IM) : syndrome de Sjögren (lymphome de la zone marginale), thyroïdite de Hashimoto (lymphomes thyroïdiens)

D'autres sont fortement associées à des virus

Ex : EBV, VHC, HTLV1

Rôle de l'immunosuppression dans la survenue de certains lymphomes

Ex : TTT (greffes, anti-TNF), infections par VIH

Rôles des virus, exemples

1. Virus d'Epstein Barr : Virus lymphotrope B (récepteur CD21, R du complément)

Reconnu par une molécule qui est aussi un récepteur du complément.

- Association au lymphome de Burkitt (translocation t(8 ;14), impliquant l'oncogène C-myc). Provoqués par des facteurs environnementaux (paludisme, immunosuppression)
- Association aux lymphomes des immunodéprimés (allogreffes)

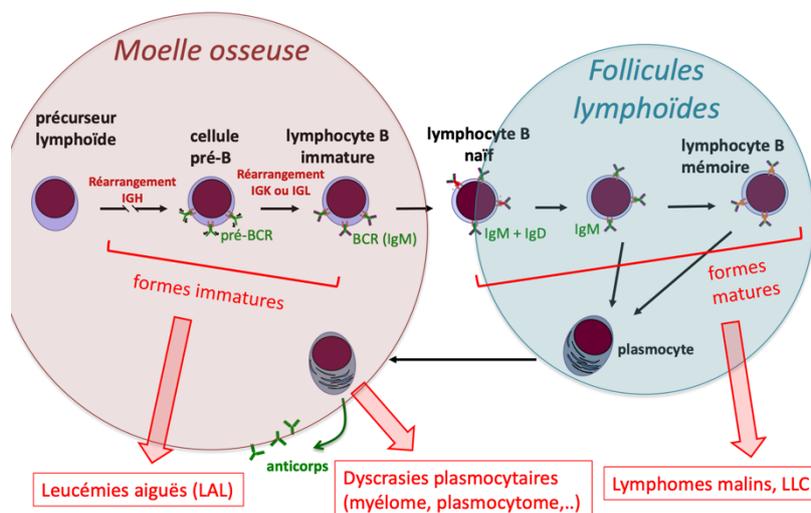
2. Virus de l'hépatite C

Stimule via une molécule de surface présente sur les LB, la CD81, certains clones de cellules B qui expriment un BCR particulier. Celui-ci a une activité rhumatoïde : reconnaît les IgG de l'individu. La prolifération induite via le VHC via le BCR du CD81 induit la maturation terminale de ces cellules qui se mettent à sécréter des IgM (polyclonales au départ) ayant une activité anti-IgG. Vont se coupler aux IgG pour former une cryoglobuline (complexes immuns qui précipitent à froid). Cette prolifération peut devenir monoclonale et être responsable d'autres complications.

Les transformations malignes dues à l'hépatite C les plus fréquentes sont les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Ces lymphomes sont **réversibles** par traitement antiviral.

III. Syndromes immunoprolifératifs B

Les maladies lymphoprolifératives sont, chacune, caractéristiques d'une étape du développement B.
Les syndromes correspondant aux formes lymphocytaires les plus immatures sont essentiellement les leucémies aiguës.
Les formes suivantes correspondent aux formes lymphocytaires matures.



1. Lymphomes malins non Hodgkiniens

Lymphomes agressifs (à grandes cellules)

Lymphome B diffus à grandes cellules (35% des lymphomes)

Lymphome de Burkitt (rare chez l'adulte)

Lymphomes indolents (à petites cellules)

Lymphome folliculaire (25%), réarrangement du gène qui code BCL2 (anti-apoptotique) au niveau de la MO

Lymphome de la zone marginale (10%), incluant les lymphomes du MALT

2. Maladie de Hodgkin

3. Leucémie lymphoïde chronique

Maladie fréquente (1% des K), sujets âgés

Relativement indolente au début

Lymphocytes B un peu particuliers qui expriment CD5 et CD23 (> 5000 /mcl)

Stade de différenciation : follicule secondaire / lymphocyte B mémoire (mais surtout IgM de membrane)

4. Maladie de Waldenström (IgM monoclonale)

5. Myélome (et plasmocytomes)

« Dyscrasies plasmocytaires »

Myélome multiple (maladie de Kahler). A son siège dans la MO mais prolifère de façon diffuse

Production d'une Ig monoclonale (IgG ou IgA) ou de chaînes légères seules (10% des cas).

L'Ig monoclonale est abondante, les polyclonales résiduelles sont diminuées (atteinte médullaire avec inhibition des autres lignées B)

Le myélome est toujours précédé d'un stade « bénin » (MGUS) (attention, tout MGUS ne devient pas un myélome, seulement 1%). Ces patients MGUS sont donc surveillés régulièrement.

Translocations chromosomiques impliquant des régions « switch » des locus IGH

Proliférations à l'origine de :

- atteinte osseuse ostéolytique par production de cytokines (IL1, IL6) activant les ostéoclastes (souvent les patients consultent pour des douleurs osseuses ou des fractures spontanées)
 - atteinte et déficit immunitaire secondaire : envahissement médullaire, toxicité pour les précurseurs érythroïdes, production de TGF-beta et IL10 → sensibilité aux germes pyogènes)
 - pathologies des Ig monoclonales : atteintes rénales (essentiellement à cause des chaînes légères isolées), syndrome d'hyperviscosité
- Existence de formes localisées : plasmocytomes osseux ou extra-osseux

Rôles de réarrangements oncogéniques

Certains accidents sont déterminants dans le processus oncogénique :

- Le lymphome folliculaire est constitué de LB matures ; cependant il survient par la transformation maligne d'une cellule ayant, à un stade antérieur dans la MO, subi une translocation Bcl2 avec le gène IGH
- Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (près d'1/3 des lymphomes), 2 réarrangements principaux peuvent être observés, le plus souvent avec un gène d'Ig. L'activation de la transcription de Bcl2 favorise la survie du clone, celle de Bcl6 réprime p53 (qui protège des dommages de l'ADN).

IV. Hémopathies lymphocytaires T

10x moins fréquentes que les lymphomes B

1. Leucémies à virus HTLV1 (Adult T cell Leukemia) (Asie du Sud-Est, Afrique Subsaharienne, Amérique du Sud). Le virus infecte des LTCD4 et seule une faible proportion des sujets touchés développe un sd lymphoprolifératif malin lié à l'activation, par une oncoprotéine (Tax), du récepteur IL-2 (active la prolifération et la survenue d'accidents génétiques oncogènes)
2. Lymphomes T cutanés : sd de Sézary, mycosis fungoïde. Proliférations LTCD4
3. Lymphomes T angio-immunoblastiques (cellules T des centres germinatifs, T follicular helper qui activent la prolifération terminale B)
La lymphadénopathie angio-immunoblastique est un lymphome touchant un clone lymphocytaire Tfh. On a longtemps cru qu'il s'agissait d'une maladie des lymphocytes B, qui en réalité sont activés par les cellules tumorales entraînant une désorganisation des structures lymphoïdes avec hyperplasie des centres germinatifs et une activation de la maturation lympho-plasmocytaire.