

Onco-hématologie : les hémopathies malignes

Licence Sciences Pour la Santé

UE Physiologie et pathologie des grandes fonctions – S5

Octobre 2023

Sarah Huet

MCU-PH

Service d'hématologie biologique

Centre de Biologie Sud, Hospices Civils de Lyon

Département des Sciences Biomédicales A

Hématologie et Cytologie

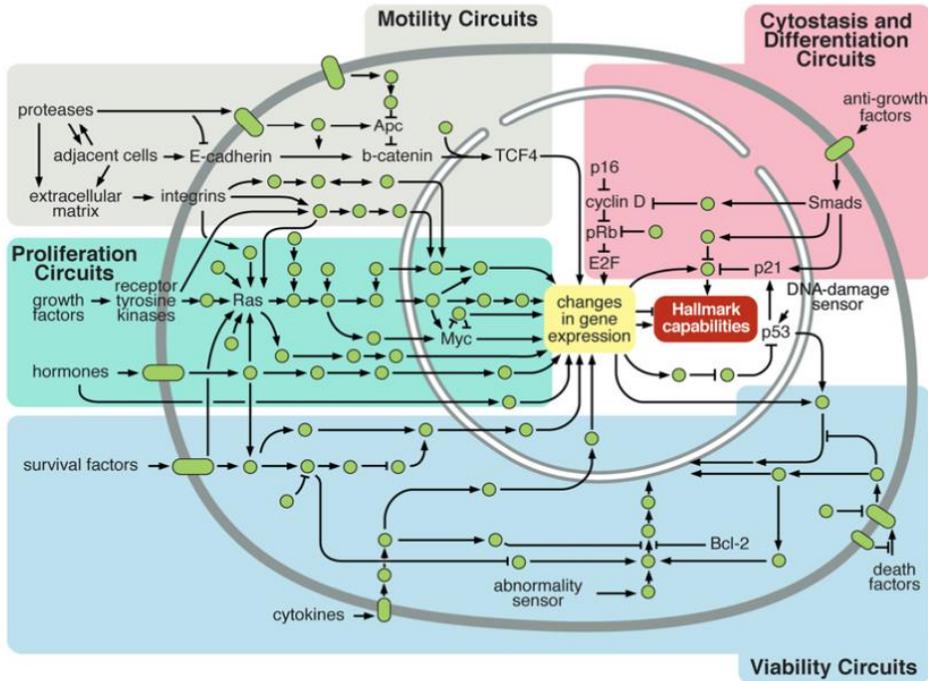
Faculté de Pharmacie, UCBL



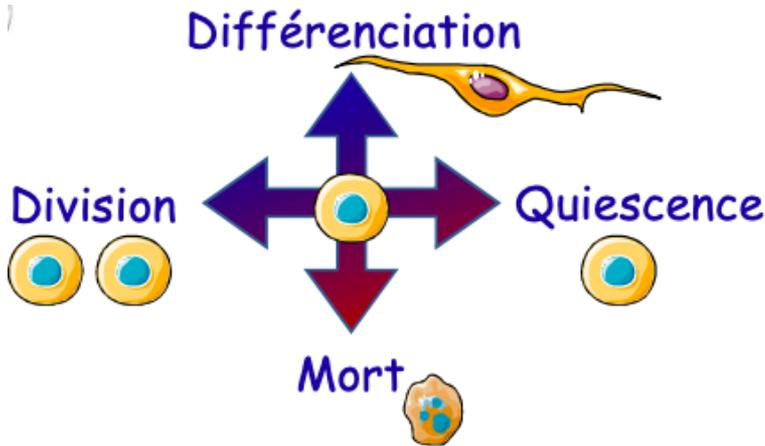
Hospices Civils de Lyon



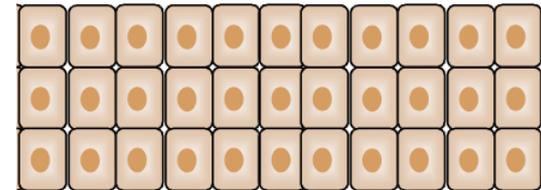
Introduction : Qu'est-ce qu'un cancer ?

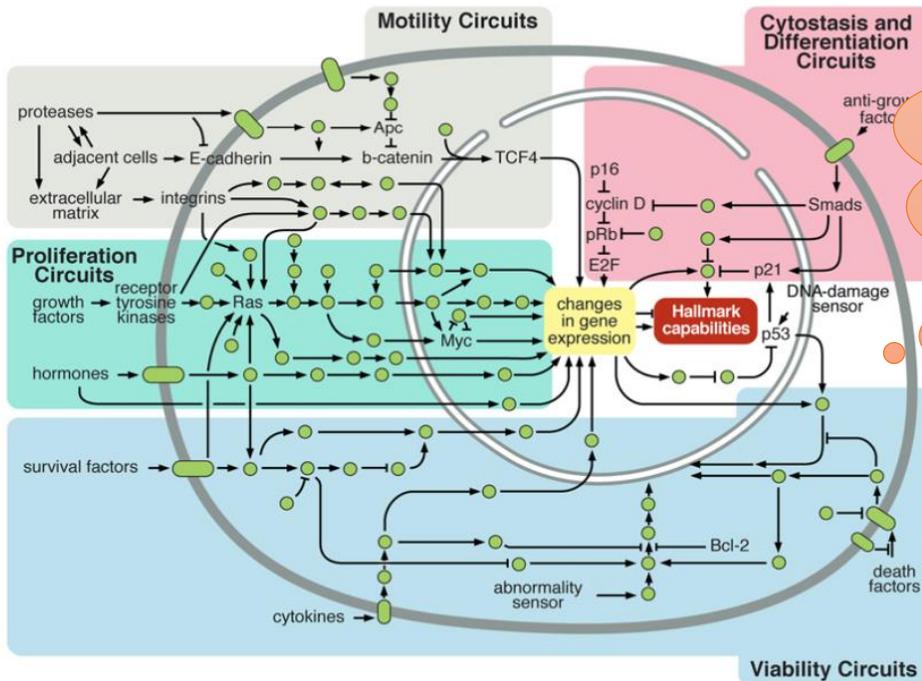


J'obéis aux ordres

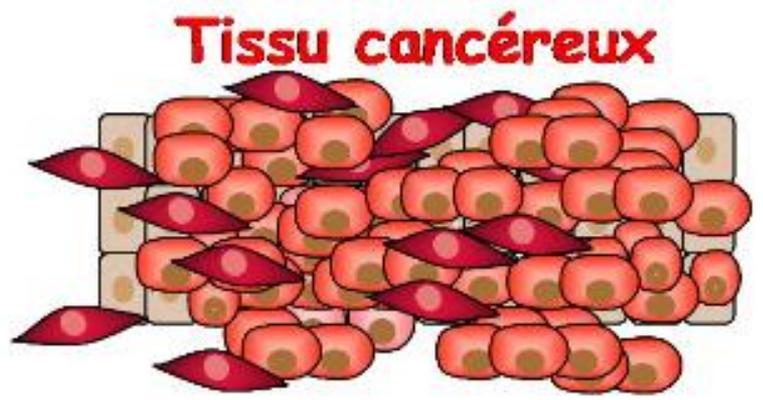
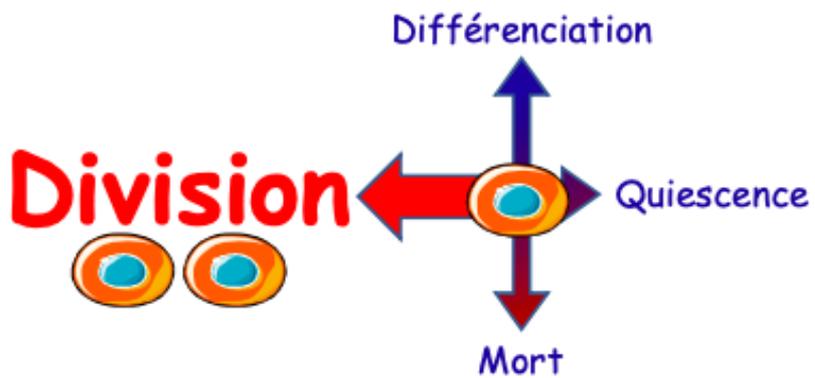


Tissu normal





Je fais ce que je veux, et j'échappe aux défenses de l'organisme



Cancer = une pathologie **multi-étapes** complexe et évolutive

Accumulation d'anomalies génomiques **acquises** (= somatiques)

→ Permettent aux cellules d'acquérir de nouvelles capacités

Cancer = une pathologie **multi-étapes** complexe et évolutive

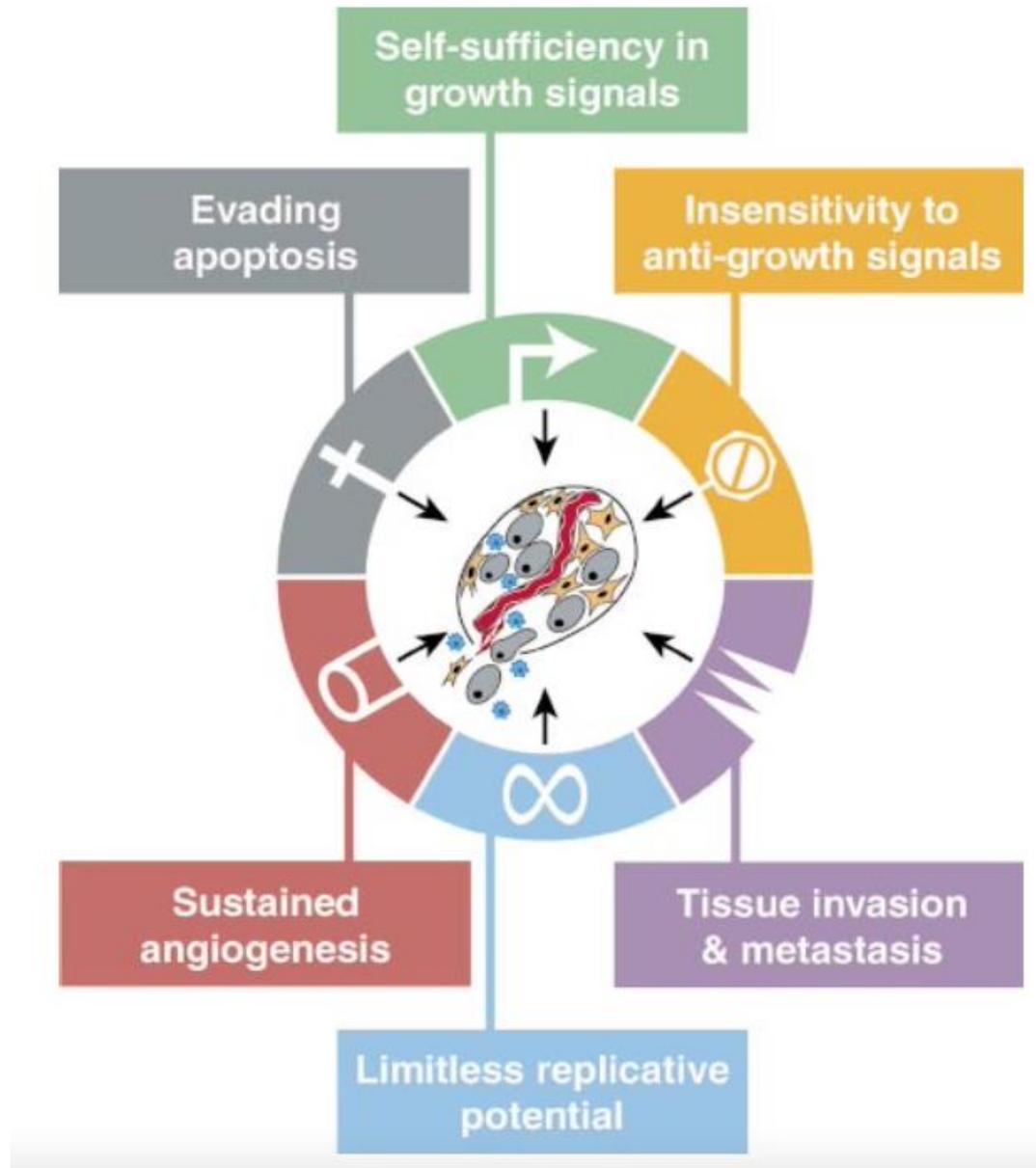
Accumulation d'anomalies génomiques **acquises** (= somatiques)

→ Permettent aux cellules d'acquérir de nouvelles capacités

2 grandes catégories de gènes altérés :

- **Oncogènes** : des mutations activatrices permettent une action exacerbée/non régulée de la protéine
- **Gènes suppresseurs de tumeur** : des mutations inactivatrices induisent une absence de protéine ou une protéine incapable d'exercer son action normale

→ Stimulent la **transformation et la progression tumorale**



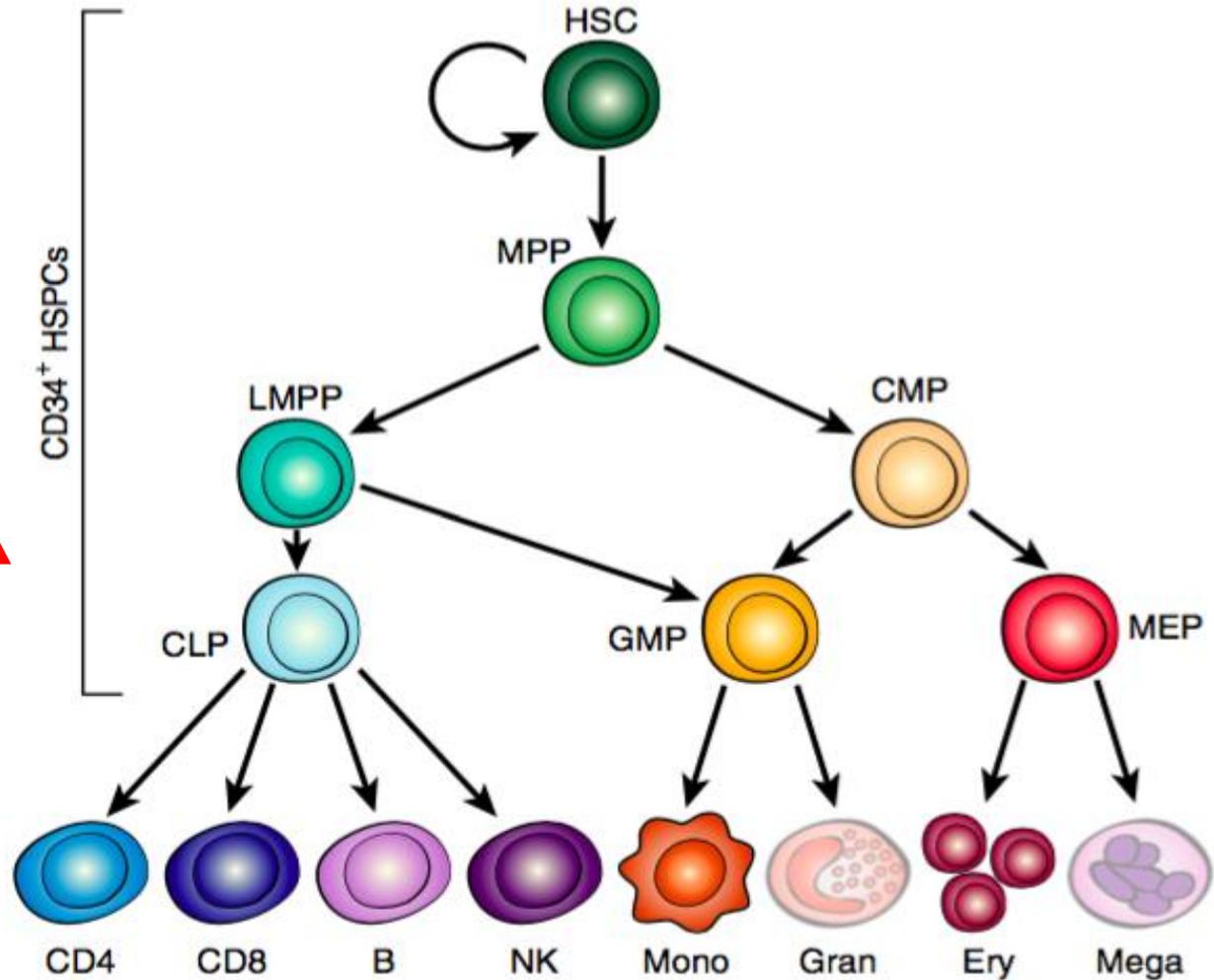
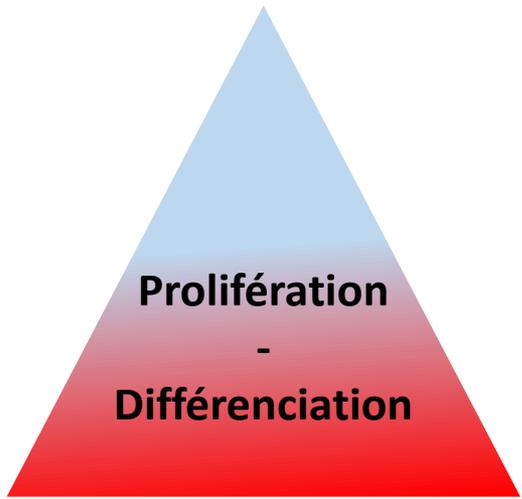
Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne?

- Hémopathie maligne = cancer des cellules hématopoïétiques

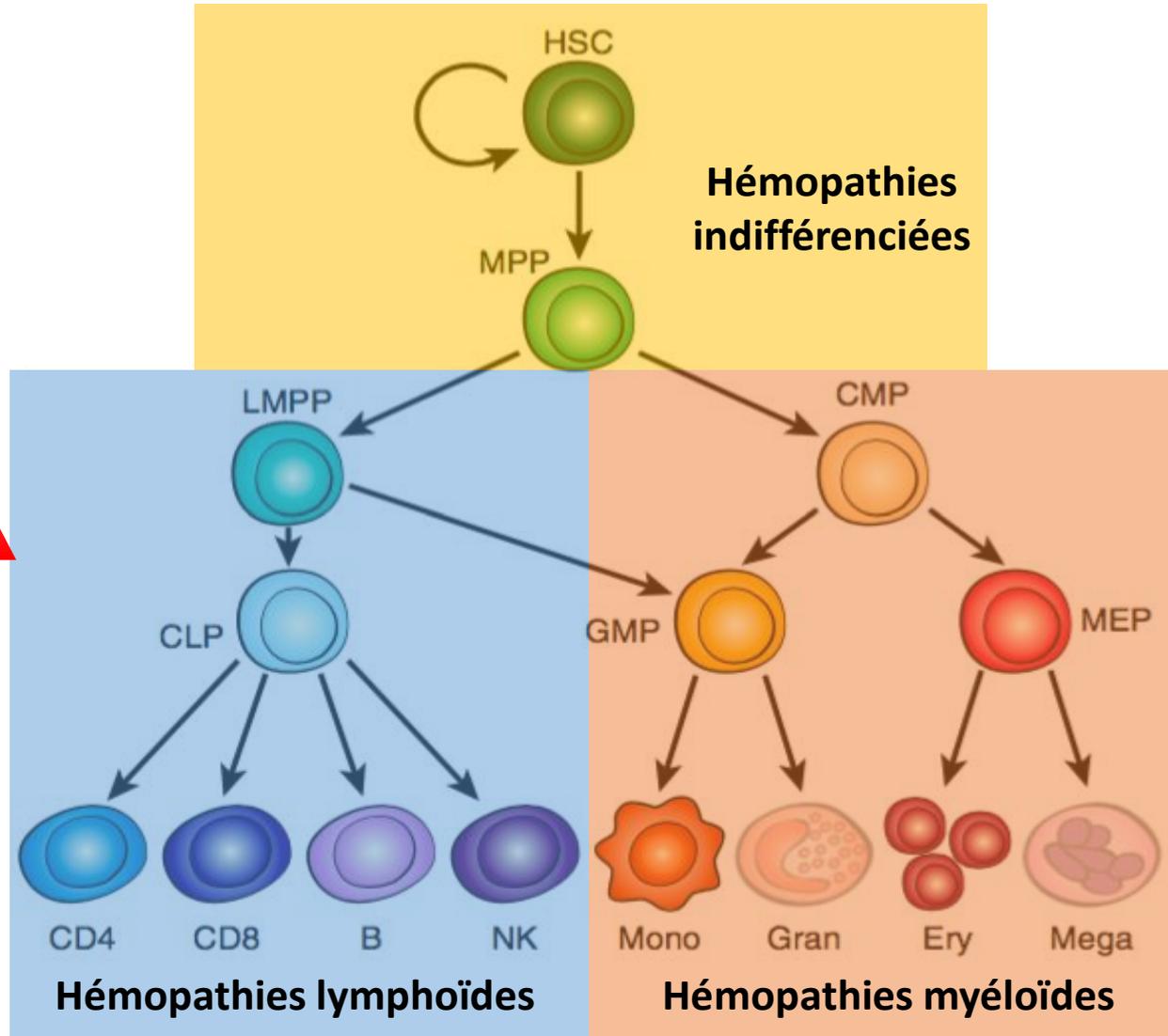
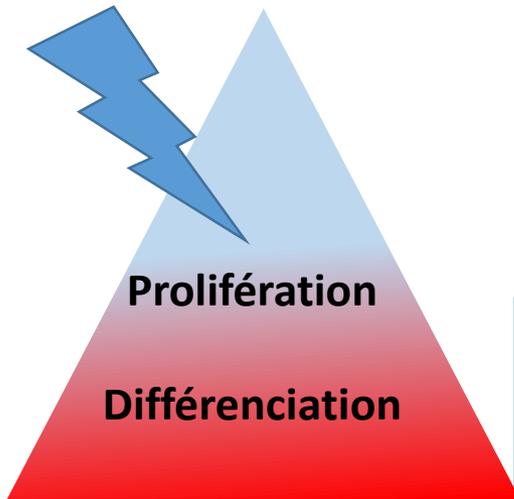
→ Touche :

- Soit les **précurseurs** des cellules sanguines
 - Soit les cellules sanguines **matures**
-
- Groupe d'entités **hétérogènes**
 - Physiopathologie :
 - Lignée lymphoïde ou myéloïde
 - Aigu ou chronique
 - Traitement
 - Pronostic
 - ...

Hématopoïèse normale (rappels L2)

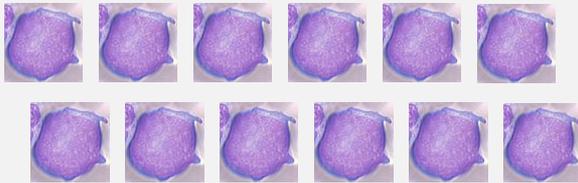


Hématopoïèse pathologique

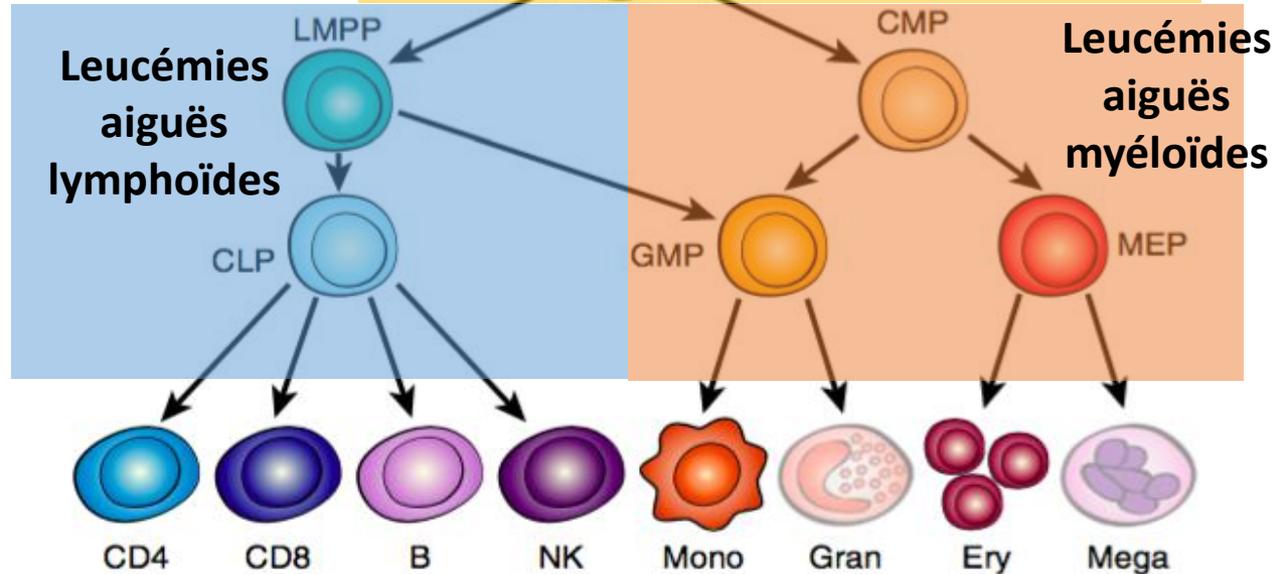
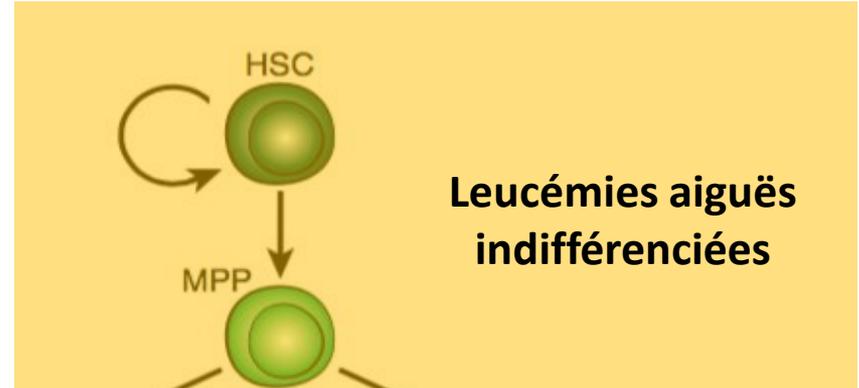


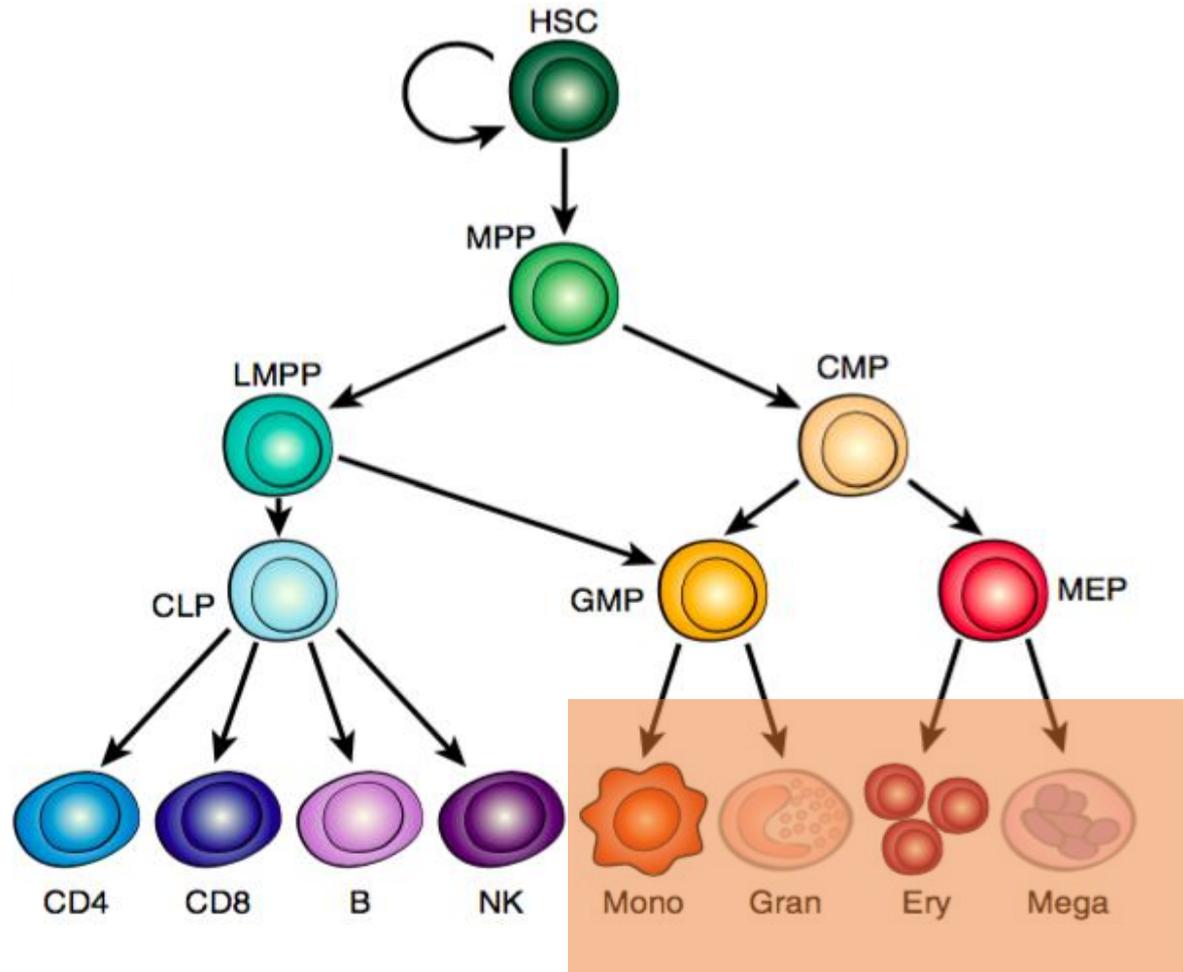
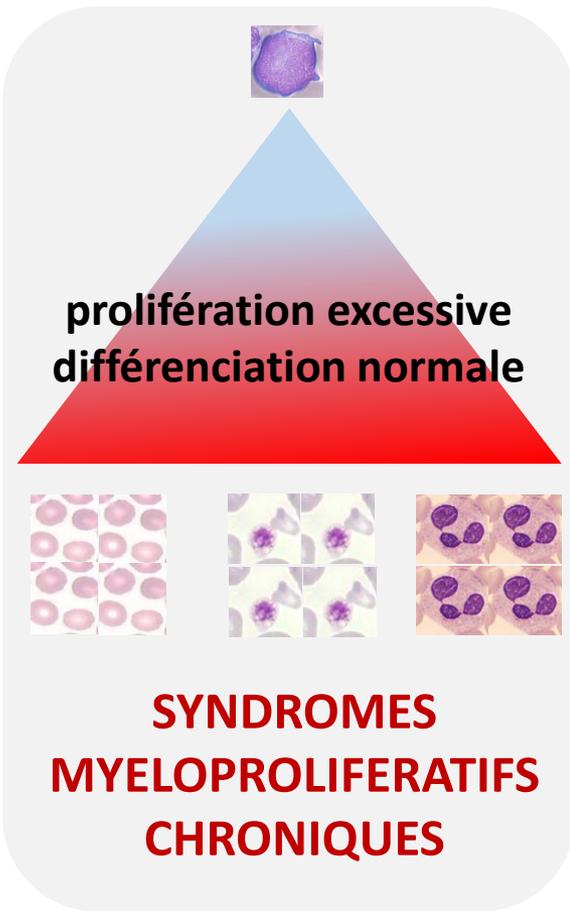


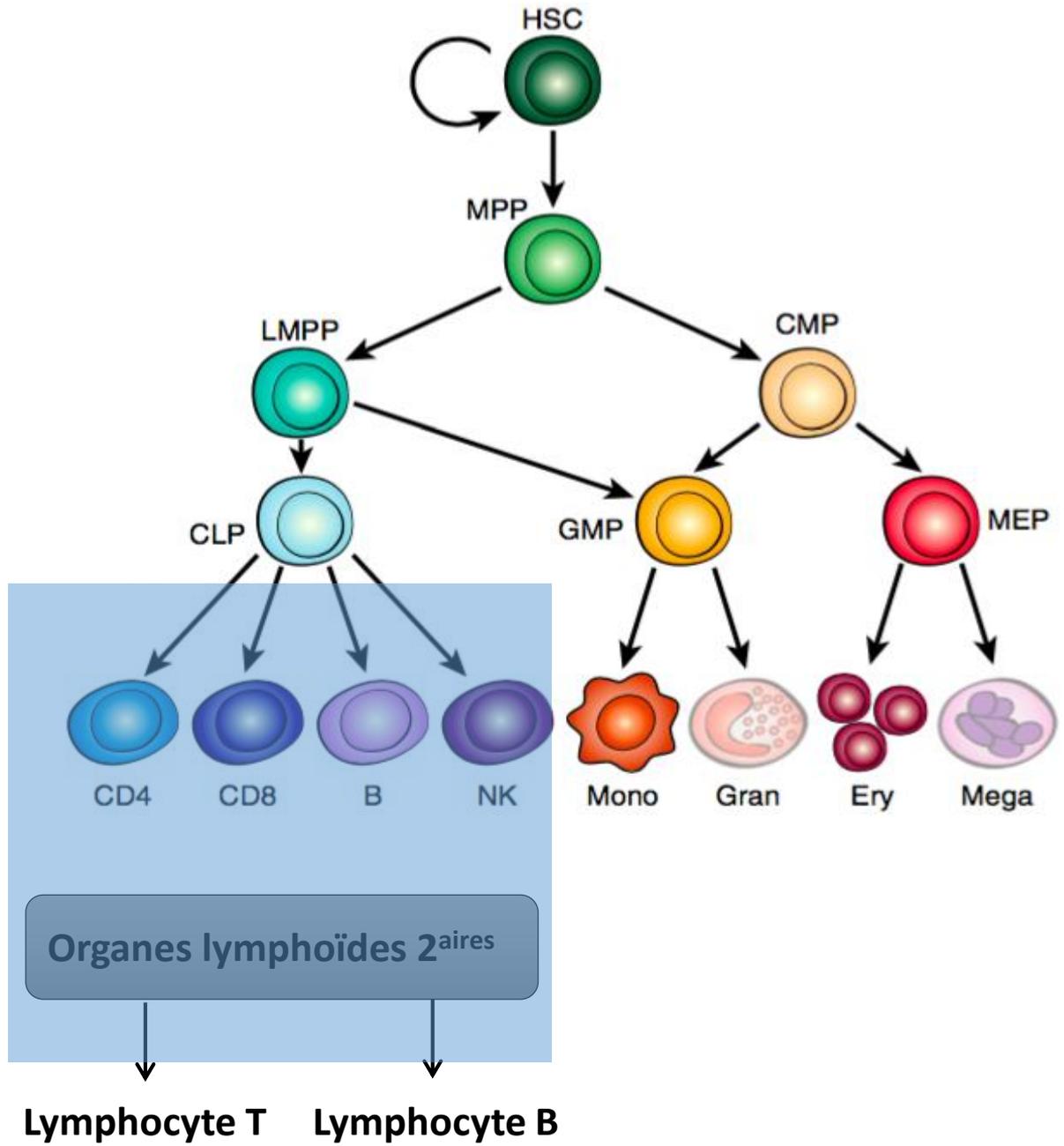
prolifération excessive
différenciation anormale



LEUCEMIES AIGUES







Blocage lors des dernières étapes de maturation

SYNDROMES LYMPHOLIFÉRATIFS CHRONIQUES



Leucémies aiguës



Définition

- Leucémie aiguë = Prolifération **clonale** de précurseurs hématopoïétiques **incapables d'achever leur maturation** (= blastes)
 - Accumulation dans la moelle osseuse, puis sang et tissus
 - Altération de l'hématopoïèse normale
- 2 grands types selon la lignée atteinte par le blocage de maturation :

Leucémies aiguës **myéloïdes**
(LAM)

80% des LA de l'adulte
20% des LA de l'enfant

Leucémies aiguës **lymphoïdes**
(LAL)

20% des LA de l'adulte
80% des LA de l'enfant

- Pathologie agressive, **urgence** diagnostique et thérapeutique

Epidémiologie

- 4000 cas/an en France
 - Age médian au diagnostic : 70 ans **MAIS touche tous les âges !**
 - **LAL : 1er cancer de l'enfant**
 - Facteurs étiologiques :
 - Idiopathique +++
 - Exposition benzène, radiations ionisantes...
 - LAM :
 - ✓ Chimiothérapies
 - ✓ Autre hémopathie pré-existante
 - ✓ Congénitaux : Trisomie 21
 - LAL :
 - ✓ Facteurs immunologiques
 - ✓ Virus (EBV, HTLV1/2)
- « LA secondaires »

Clinique

- Début souvent **brutal**
- **Syndrome d'insuffisance médullaire**
 - **Syndrome anémique (Anémie)**
 - Asthénie, pâleur, dyspnée...
 - Scotomes, acouphènes, vertiges,...
 - **Syndrome infectieux (Neutropénie)**
 - Angine ulcéronécrotique, pneumopathies, abcès, cellulaire, choc septique,...
 - **Syndrome hémorragique (Thrombopénie)**
 - Purpura pétéchial
 - Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies
 - Hémorragies profondes, graves : oculaires, cérébrales, pulmonaires, digestives,...

➤ **Syndrome infectieux :**



Angine ulcéronécrotique

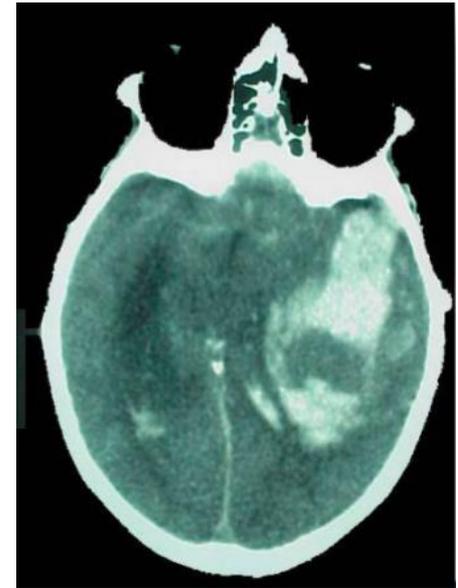
➤ **Syndrome hémorragique:**



Purpura pétéchiol



Hémorragie oculaire



Hémorragie cérébrale

Clinique

- **Syndrome tumoral :**

- Hypertrophie des organes hématopoïétiques :

- ✓ **Adénopathies (LAL)**
- ✓ **Splénomégalie**
- ✓ Hépatomégalie (+ rare)

- Localisations particulières :

- ✓ **Neuroméningées**
(envahissement du LCR par les cellules blastiques)
 - ❖ Méningites leucémiques, paralysie des nerfs crâniens
- ✓ **Osseuses** → Douleurs
 - ❖ Symptôme majeur chez l'enfant
- ✓ **Cutanées** (leucémides)
- ✓ **Hypertrophie gingivale**
- ✓ **Envahissement testiculaire** (LAL)



Leucémides



Hypertrophie gingivale

Diagnostic biologique

- **Hémogramme**

- **Anémie**

- Normochrome, normocytaire ou discrètement macrocytaire, arégénérative

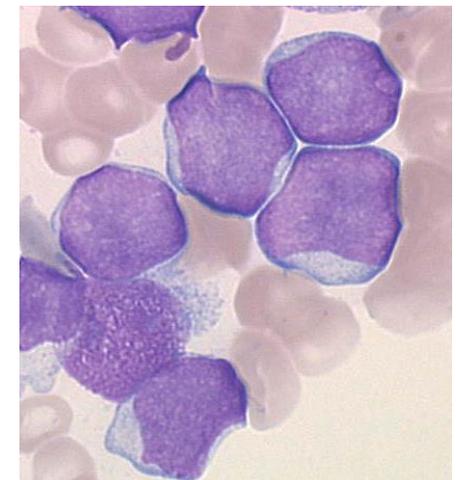
- **Thrombopénie**

- **Neutropénie** fréquente

Pancytopénie

- Leucocytes variables : ↑ N ↓
- Présence de **blast**es circulants possible

➔ **Suspicion**

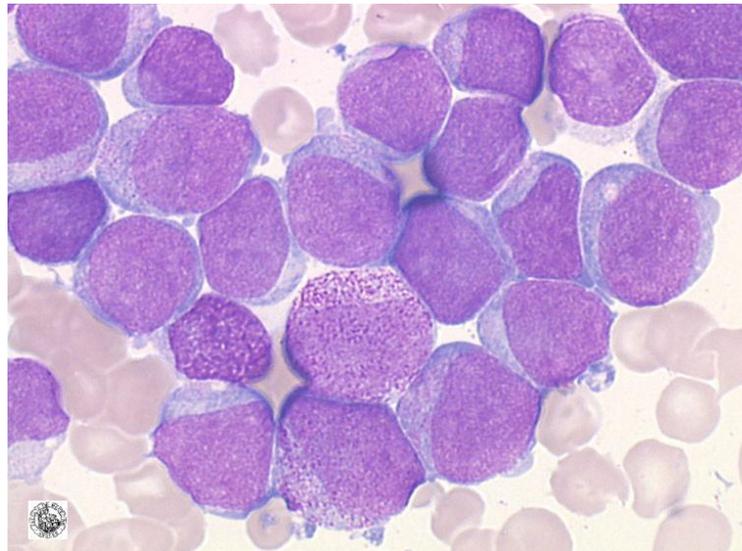


Diagnostic biologique

- **Myélogramme**

Affirme le diagnostic de LA : > **20% de blastes dans la moelle**

MO riche, massivement **envahie par des blastes** (cellules immatures)



Blaste :

Cellule hématopoïétique immature (cellule souche, progéniteur ou précurseur) bloquée dans sa différenciation

Diagnostic biologique

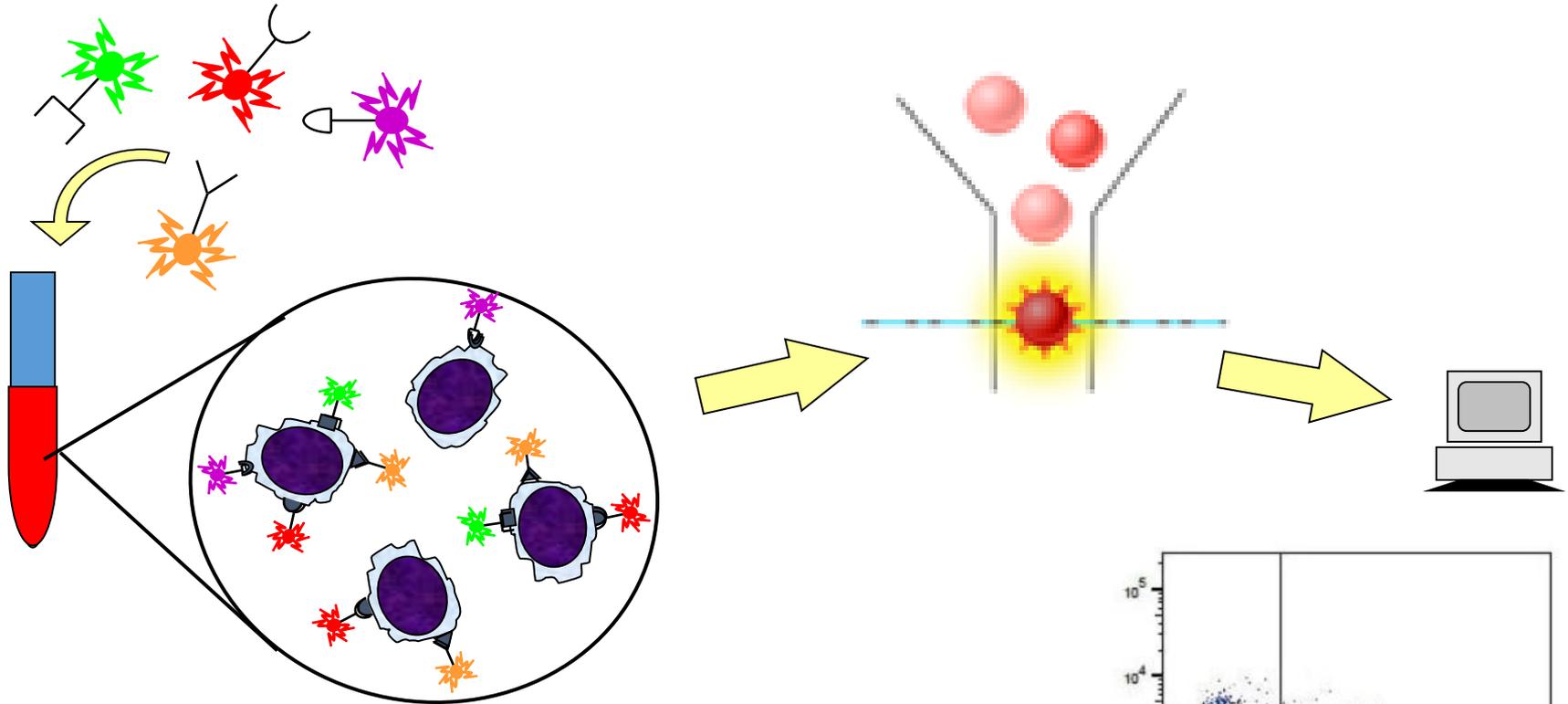
- **Immunophénotypage**

= Etude des antigènes membranaires et cytoplasmiques

→ **Affirme la nature myéloïde ou lymphoïde** des blastes et précise le sous-type de LA

	LAM	LAL B	LAL-T
Marqueurs	MPO	CD19	CD2
	CD13	CD22	CD3
	CD33	CD10	CD5
	CD117	Ig	...
	

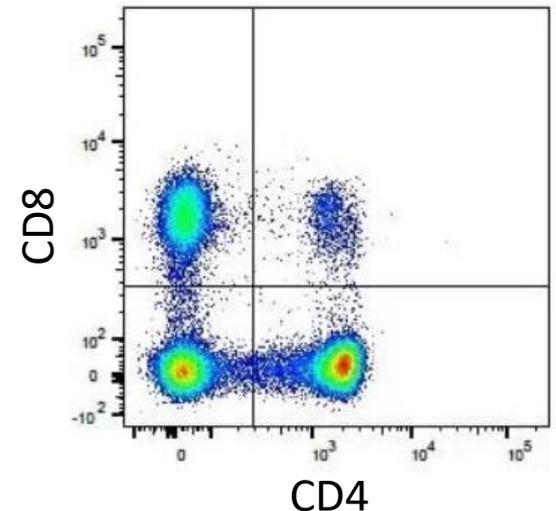
Immunophénotypage



Utilisation d'anticorps couplés à un fluorochrome

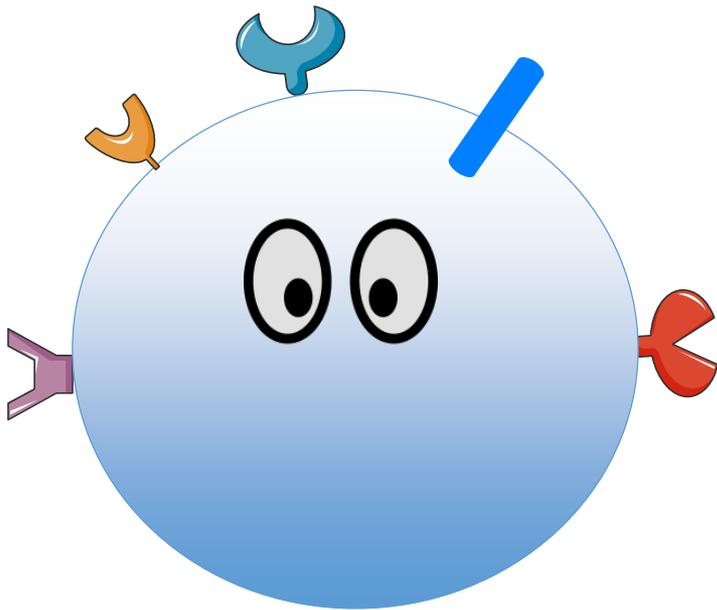
➔ **Marquage des cellules**

➔ **Détection par cytométrie en flux**

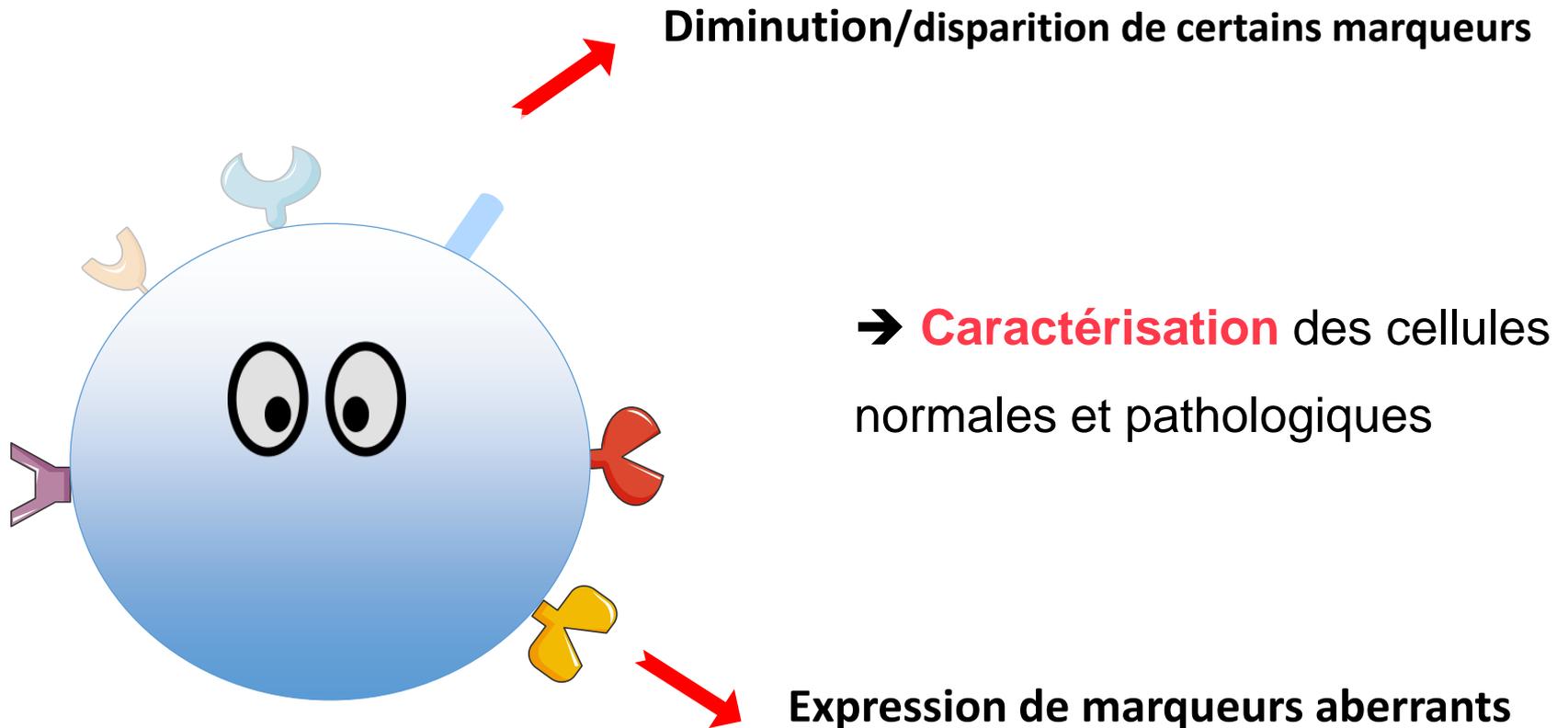


Immunophénotypage

= Analyse l'**expression** par les cellules de **marqueurs** (=protéines, récepteurs, ...) situés à la surface cellulaire ou dans le cytoplasme



Immunophénotypage



Diagnostic biologique

- **Génétique**

- Cytogénétique = Caryotype +/- FISH
- Biologie moléculaire : recherche de mutations récurrentes ou de transcrits de fusion

→ Précise le **sous-type de LA** en cas d'anomalie récurrente : permet la **classification**

→ Indication du **pronostic**

→ Indication **théranostique**

Classification OMS

LAM

- Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
 - AML with recurrent genetic abnormalities
 - AML with t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
 - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
 - APL with *PML-RARA*
 - AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
 - AML with t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
 - AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
 - AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
 - Provisional entity: AML with *BCR-ABL1*
 - AML with mutated *NPM1*
 - AML with biallelic mutations of *CEBPA*
 - Provisional entity: AML with mutated *RUNX1*
 - AML with myelodysplasia-related changes
 - Therapy-related myeloid neoplasms
 - AML, NOS
 - AML with minimal differentiation
 - AML without maturation
 - AML with maturation
 - Acute myelomonocytic leukemia
 - Acute monoblastic/monocytic leukemia
 - Pure erythroid leukemia
 - Acute megakaryoblastic leukemia
 - Acute basophilic leukemia
 - Acute panmyelosis with myelofibrosis



Classification selon **les anomalies génétiques récurrentes**



Anomalies chromosomiques

Mutations



Classification **cytologique**

Classification

LAL

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

LAL-B : Classification selon
**les anomalies génétiques
récurrentes**

LAL-T

Traitement

- **Conduite**
 - Hospitalisation en service spécialisé d'hématologie
 - En urgence
- **Principe** : **polychimiothérapie** intensive +/- **allogreffe** de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
- **Objectifs** :
 - Obtenir une **rémission complète**
 - Prévenir la **rechute**
 - Prévenir et traiter les **complications** (ttt adjuvants)

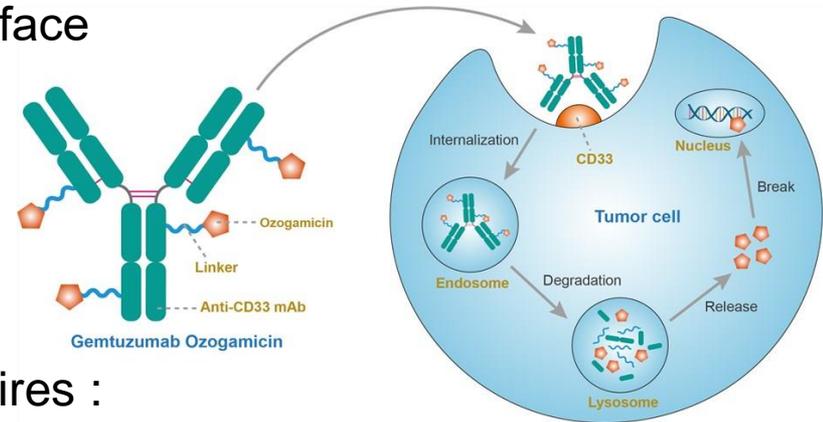
Greffe de CSH

- **Greffe de CSH** = **transplantation** de cellules souches médullaires ou sanguines (sans rétablissement de la vascularisation)
= technique de **thérapie cellulaire**
- **Objectif** : **détruire** le système hématopoïétique/immunitaire du receveur (=patient) et le **remplacer** par celui du donneur
- **Principe** : utiliser la capacité de **multipotence des CSH** pour engendrer un système hématopoïétique complet et fonctionnel
- **Allogreffe** (ou greffe allogénique) : greffe entre 2 individus de la même espèce
 - Prélèvement de CSH sur un individu donneur
 - Injection à l'individu receveur (patient)

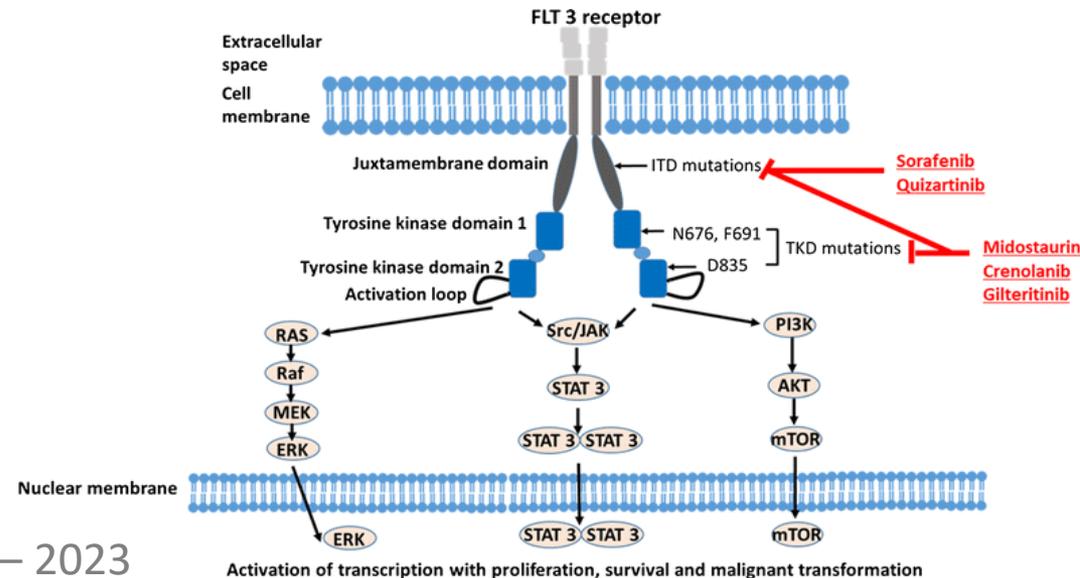
Traitement

- **Développement de thérapies ciblées**

- Reconnaissance d'un antigène de surface
 - Anti-CD33 + drogue cytotoxique



- Ciblage selon les anomalies moléculaires :
 - Anti-FLT3
 - Anti-IDH1/IDH2



Pronostic

- Dépend des anomalies génétiques, de l'âge du patient, de la réponse à la chimiothérapie
- LAL-B
 - Survie à 3 ans : 80% enfant / 50% adulte
- LAM
 - Groupe très hétérogène...
 - Survie à 3 ans : env. 40% (0-80% selon les types de LAM et l'âge du patient)



Syndromes myéloprolifératifs chroniques



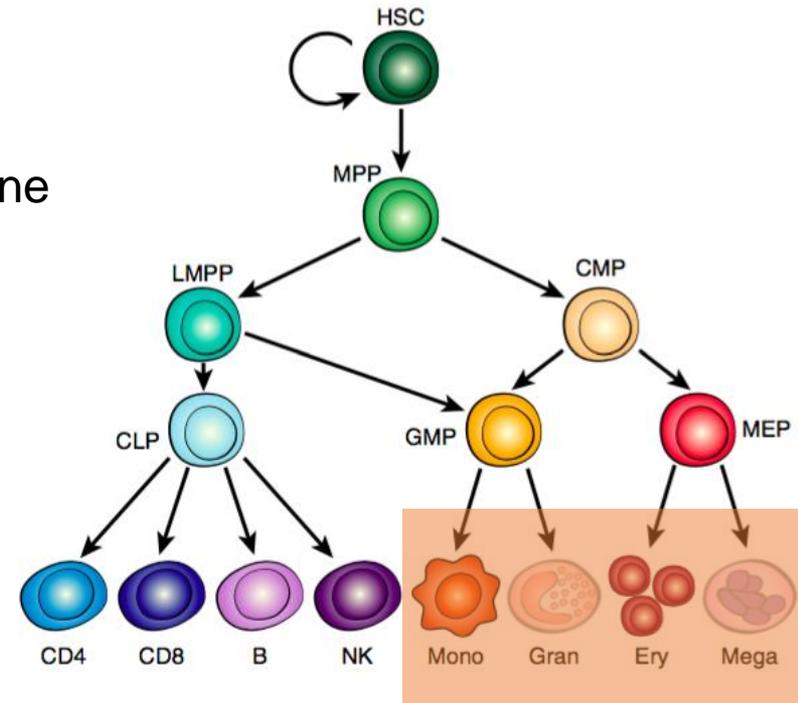
Définition

- Proliférations **clonales** d'une cellule souche hématopoïétique myéloïde multipotente avec une **maturation préservée**

→ Hyperproduction de cellules matures

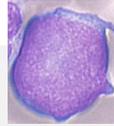
- **Altération génétique fondatrice**

→ marqueur cytogénétique ou moléculaire

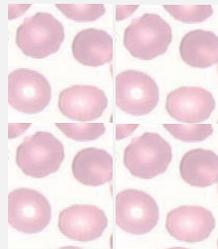


- Début souvent insidieux, peut être détecté de façon fortuite
- Evolution **chronique** avec risque de transformation en leucémie aiguë
- 4500 nouveaux cas/an en France

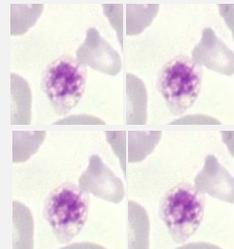
Définition



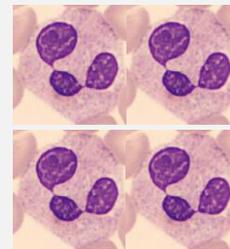
prolifération excessive
différenciation normale



Polyglobulie
de Vaquez



Thrombocytémie
essentielle

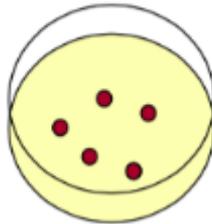
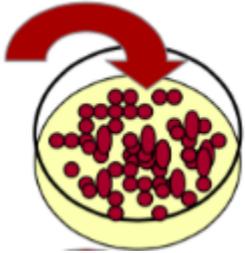


Leucémie
Myéloïde
Chronique

Définition

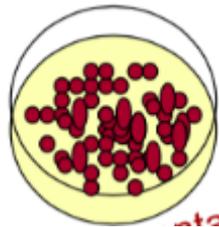
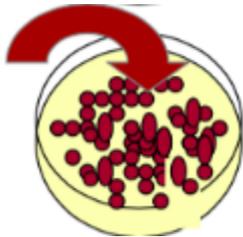
- Pousse spontanée des progéniteurs

+Fact. croissance



Situation normale :
Absence de pousse en
absence du facteur de
croissance

+Fact. croissance



Situation pathologique :
Pousse spontanée en
absence du facteur de
croissance

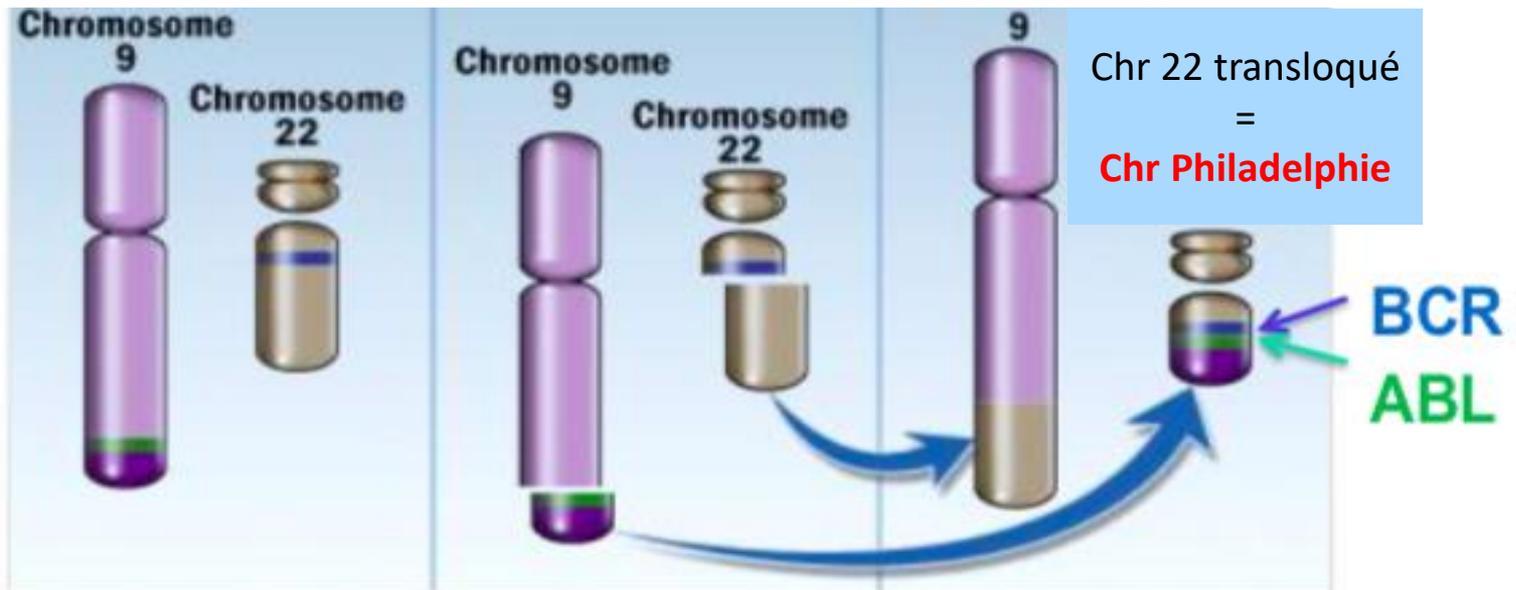
Syndromes myéloprolifératifs chroniques

Exemple de la **Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)**

Physiopathologie

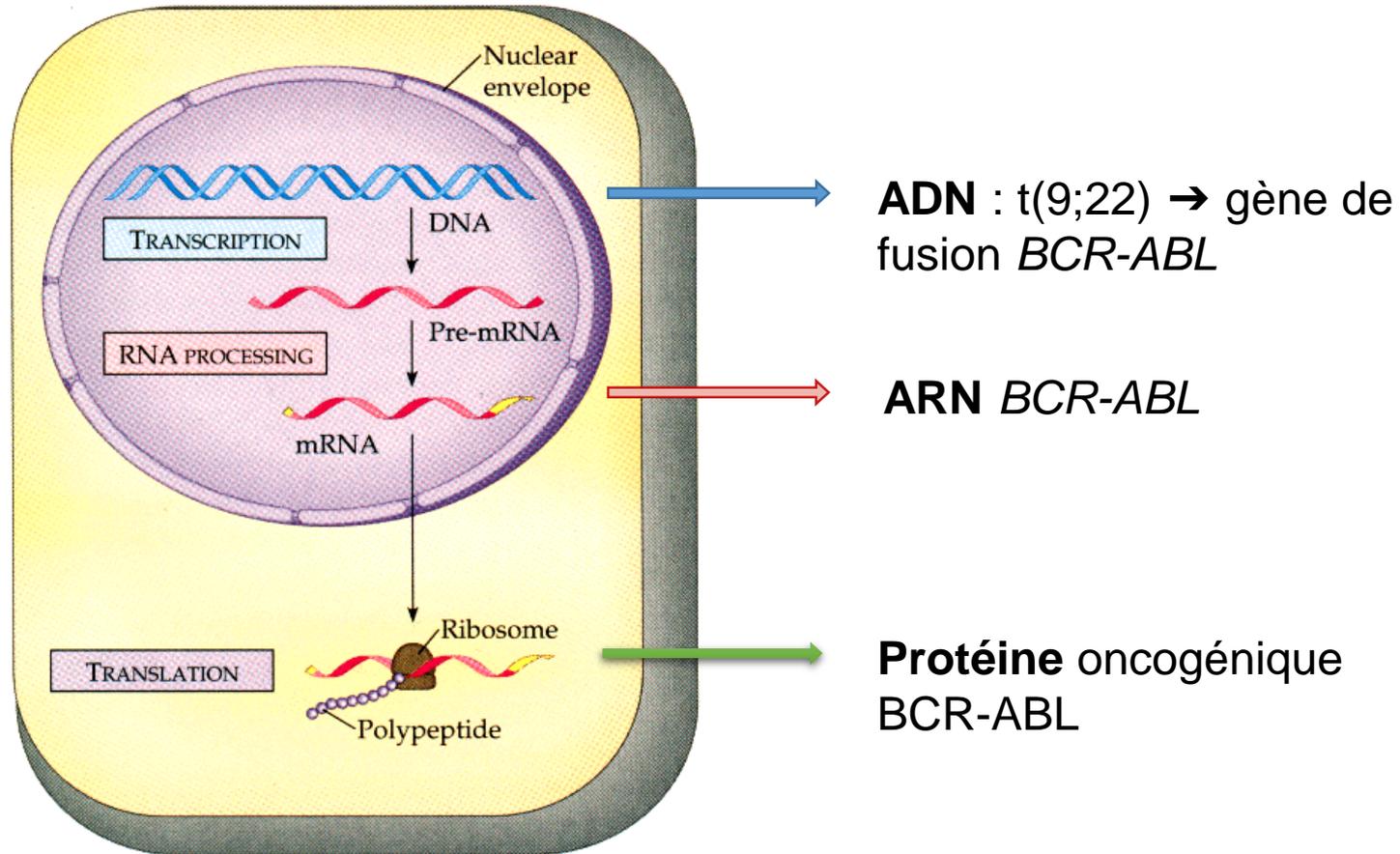
- Causée par une anomalie génétique unique : la translocation réciproque **t(9;22)**
- Survient dans la cellule souche hématopoïétique pluripotente
- Anomalie acquise et clonale (présente dans toutes les CSH)

- Chromosome 22 remanié = **chromosome de Philadelphie**
- Porte le **gène de fusion *BCR-ABL***



Physiopathologie

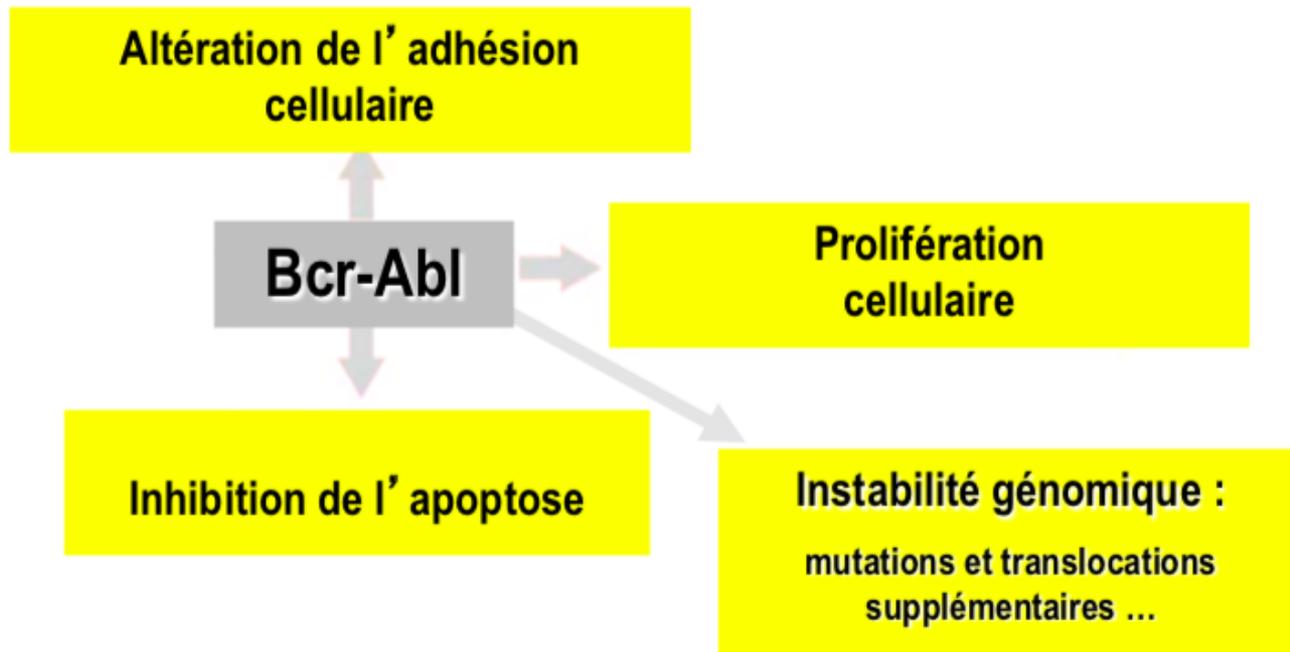
La t(9;22) engendre une **protéine chimérique** BCR-ABL



Physiopathologie

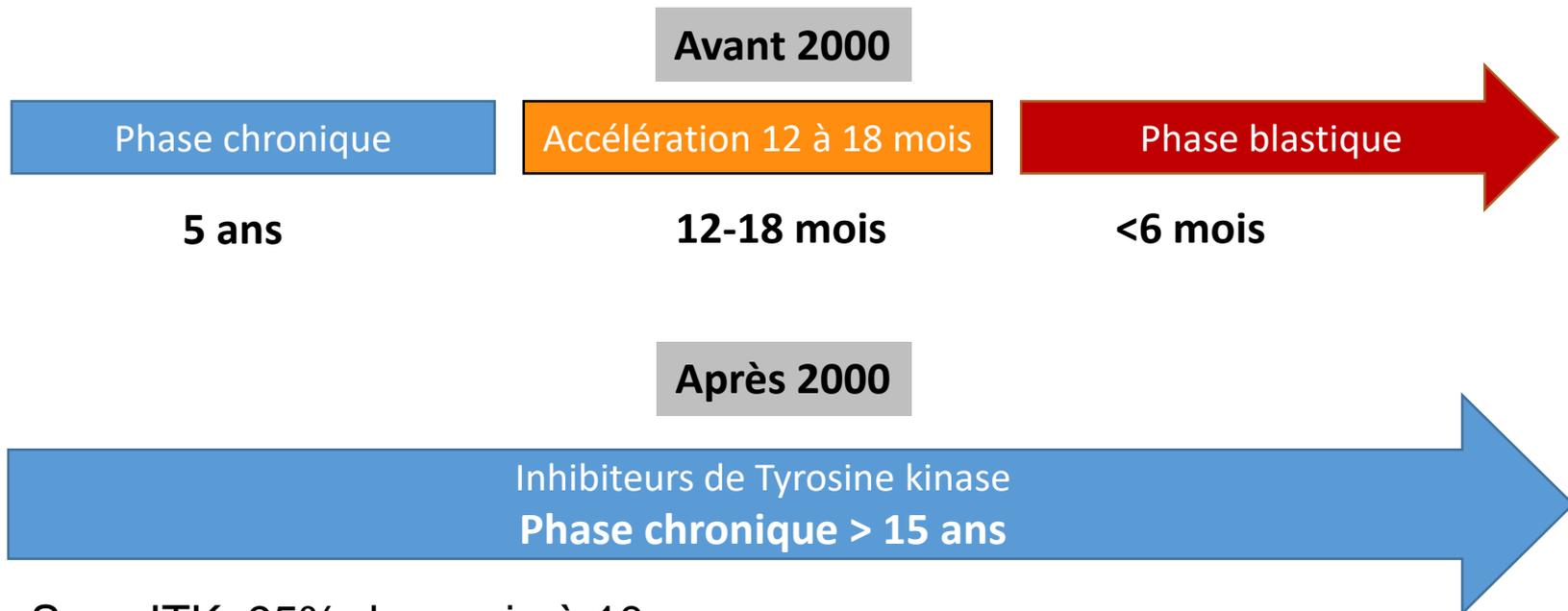
La t(9;22) engendre une **protéine chimérique** BCR-ABL

- Protéine oncogénique à activité Tyrosine Kinase
- Activation constitutive
- Stimulation de la prolifération myéloïde



Evolution naturelle

- Evolution modifiée par une thérapie spécifique : les ITK

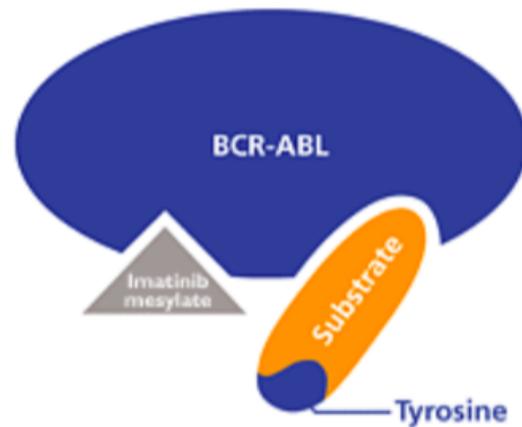
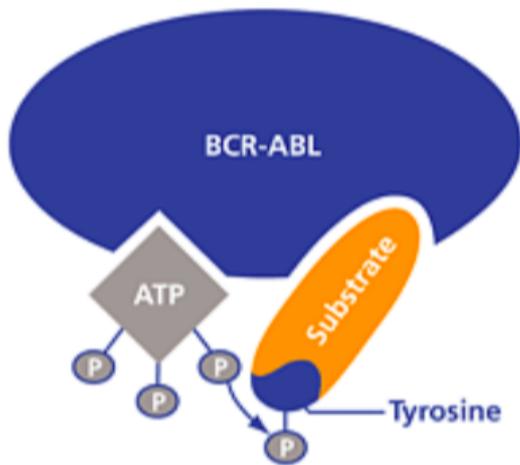


Sous ITK: 95% de survie à 10 ans

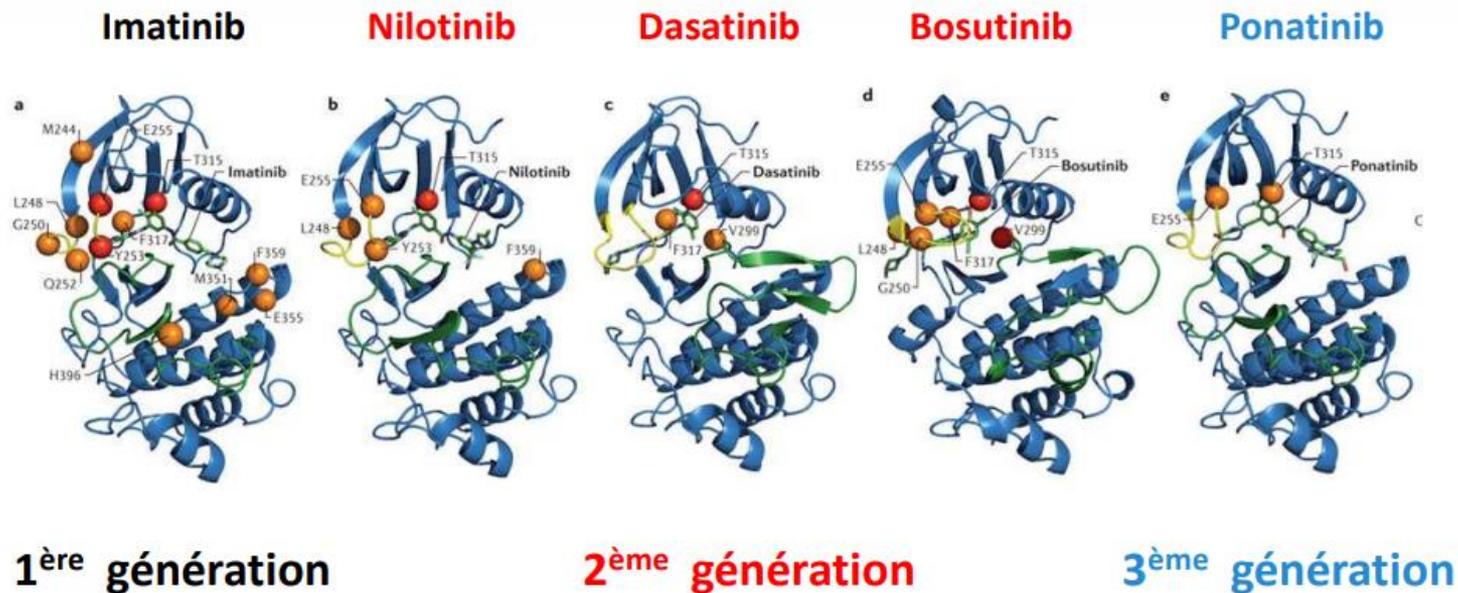
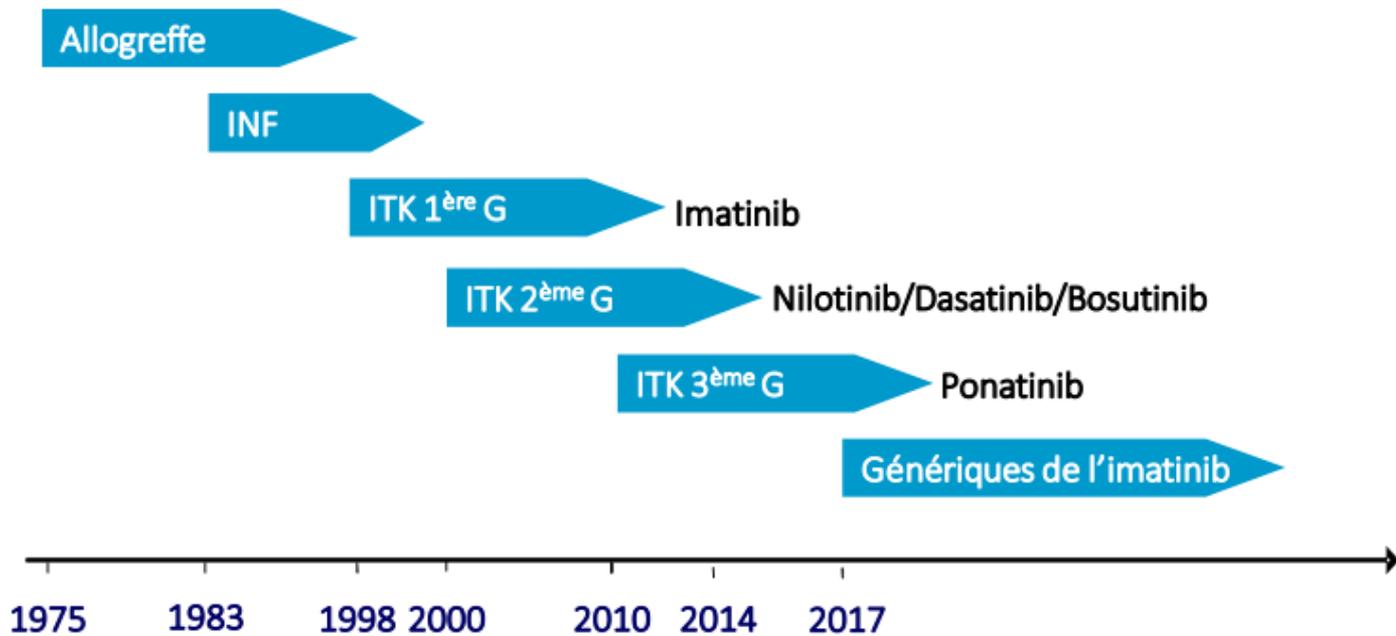
Accélération/Transformation très rares, sauf si diagnostic tardif

Prise en charge thérapeutique

- Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)



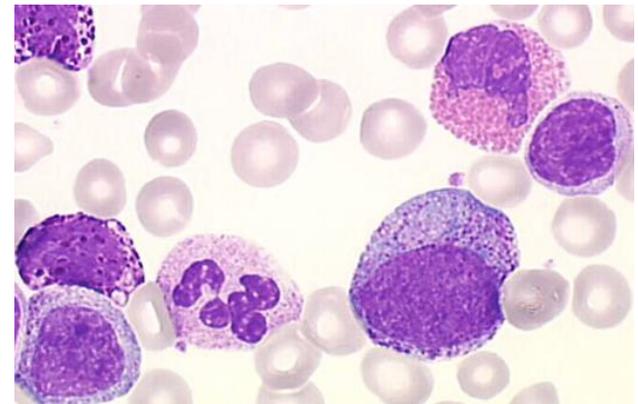
Mai 2001

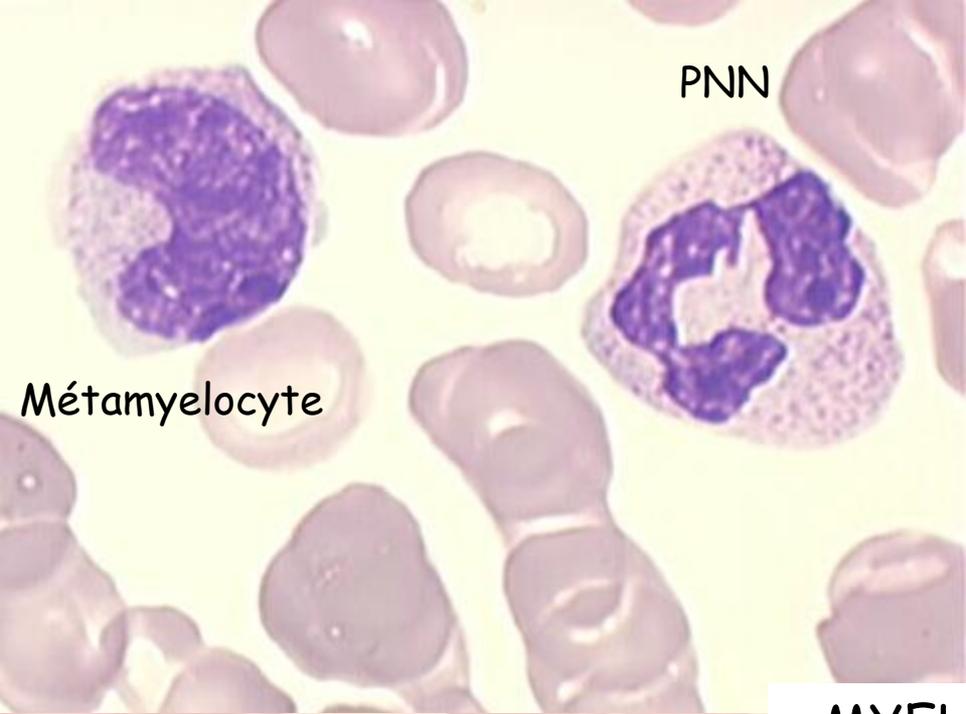


Diagnostic biologique

1. Hémogramme : caractéristique ++

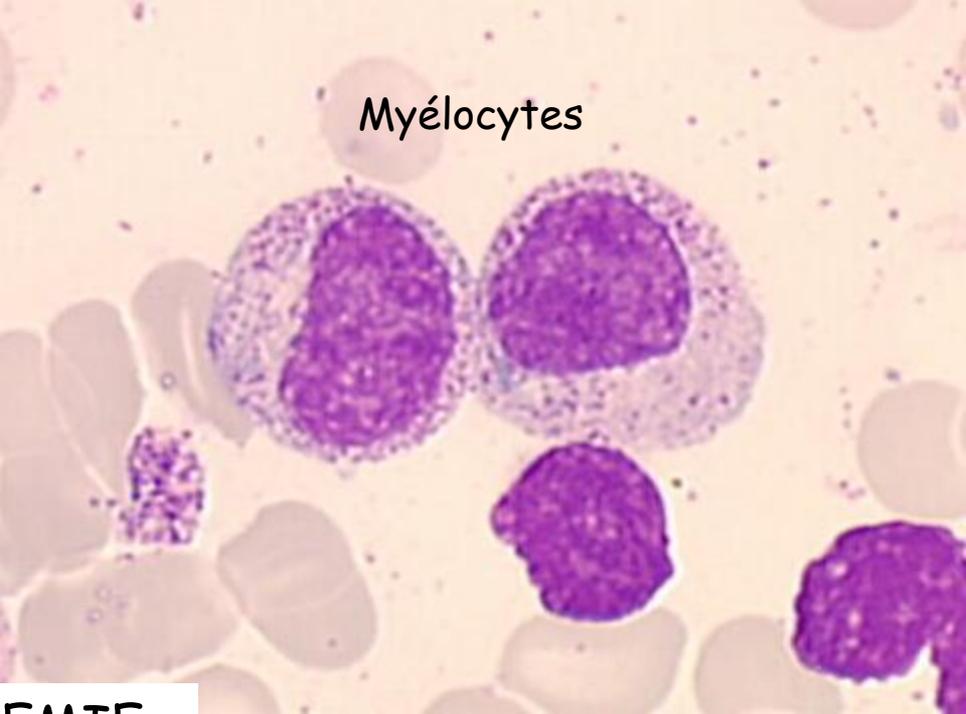
- Hyperleucocytose > 50 G/L
 - Polynucléose neutrophile +++
 - Hyperéosinophilie
 - Excès de PN Basophiles
 - Myélémie = présence dans le sang des précurseurs des polynucléaires à tous les stades de maturation





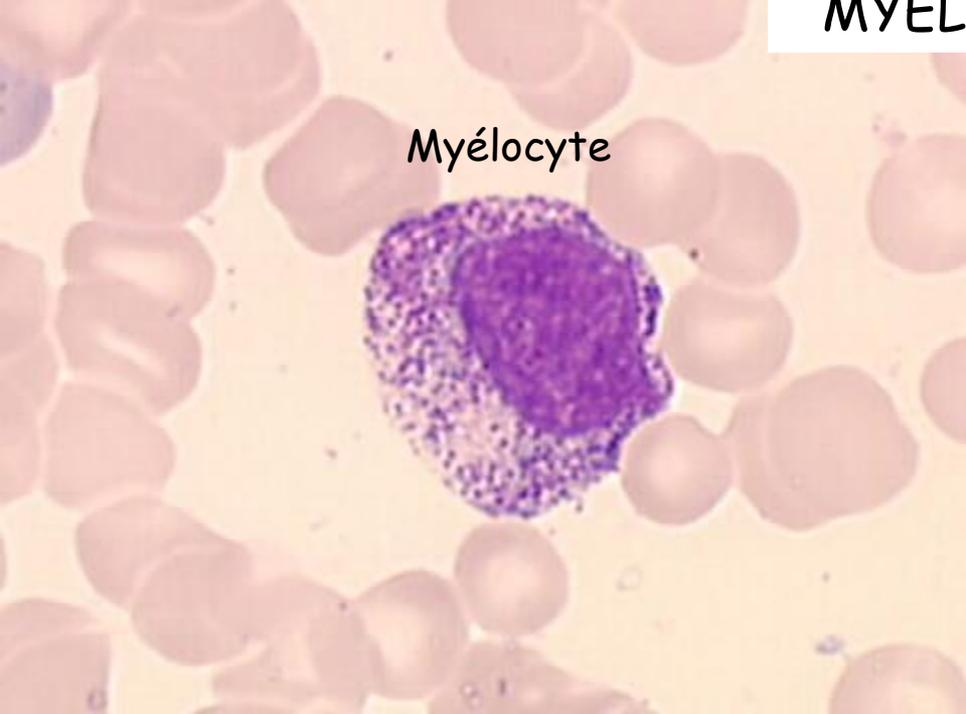
PNN

Myélocytes

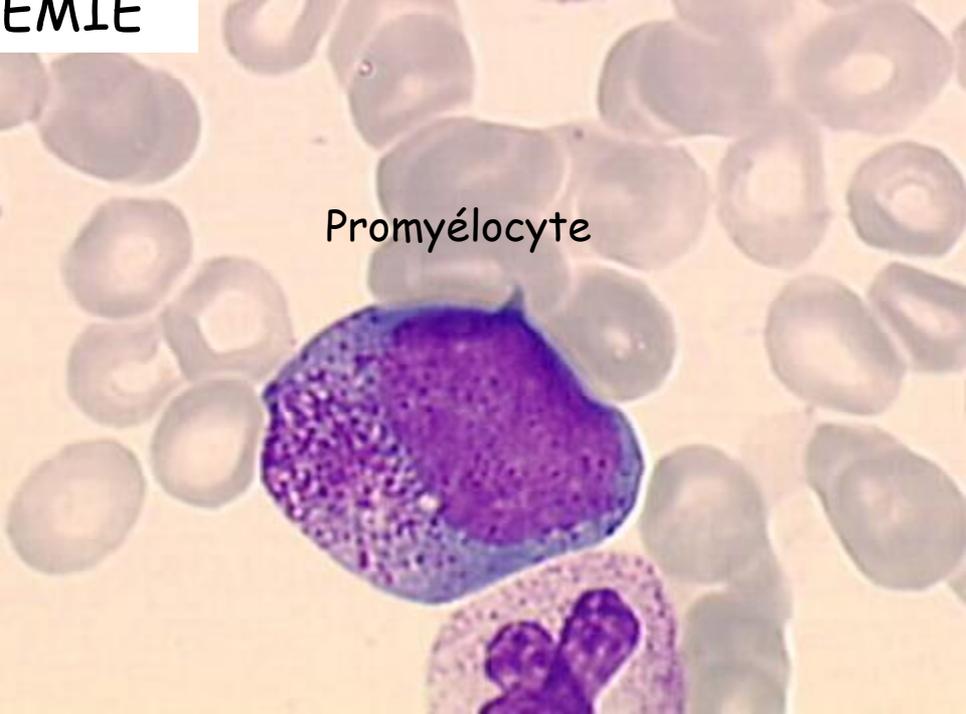


Métamyelocyte

MYELEMIE



Myélocyte

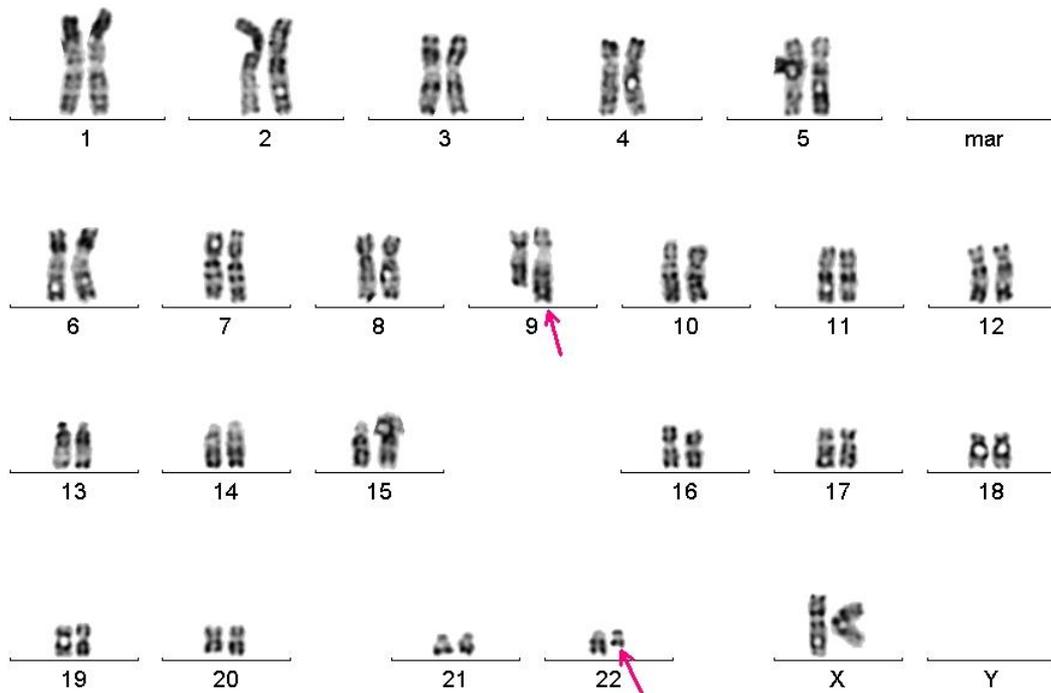


Promyélocyte

Diagnostic biologique

2. Cytogénétique :

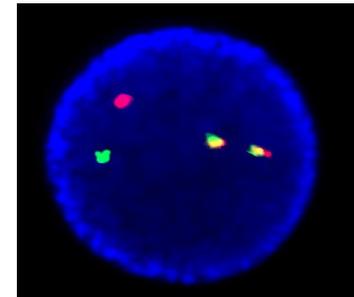
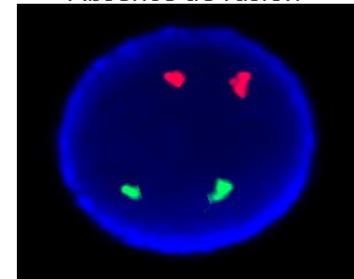
- Pour confirmer le diagnostic = **Détection de la t(9;22)**



Sonde ABL

Sonde BCR

Absence de fusion

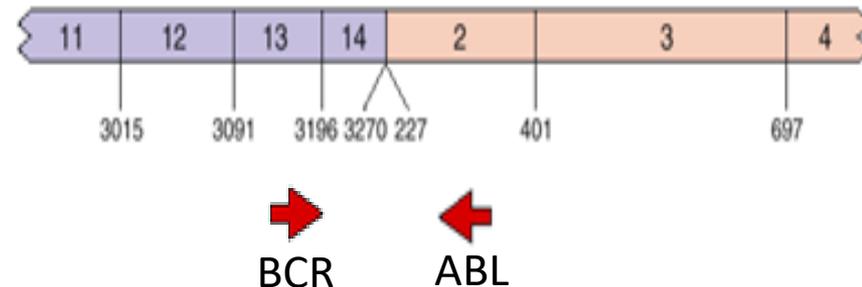


Fusion BCR-ABL
et ABL-BCR

Diagnostic biologique

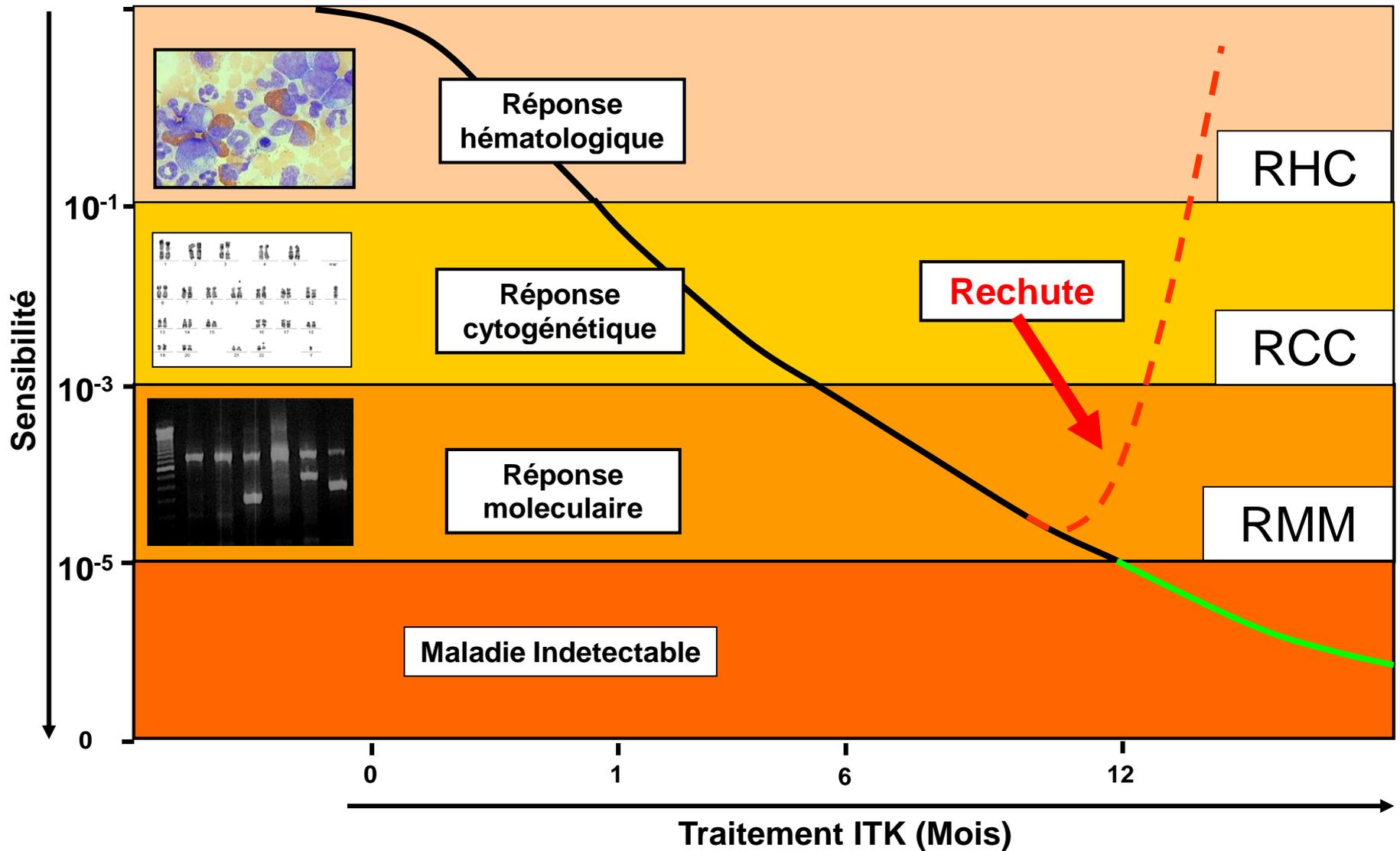
3. Biologie moléculaire

- Recherche du transcrit BCR-ABL
 - Prélèvement de sang périphérique
 - Extraction ARN
 - RT-PCR avec amorces spécifiques



- Quantification → **suivi de la maladie résiduelle**

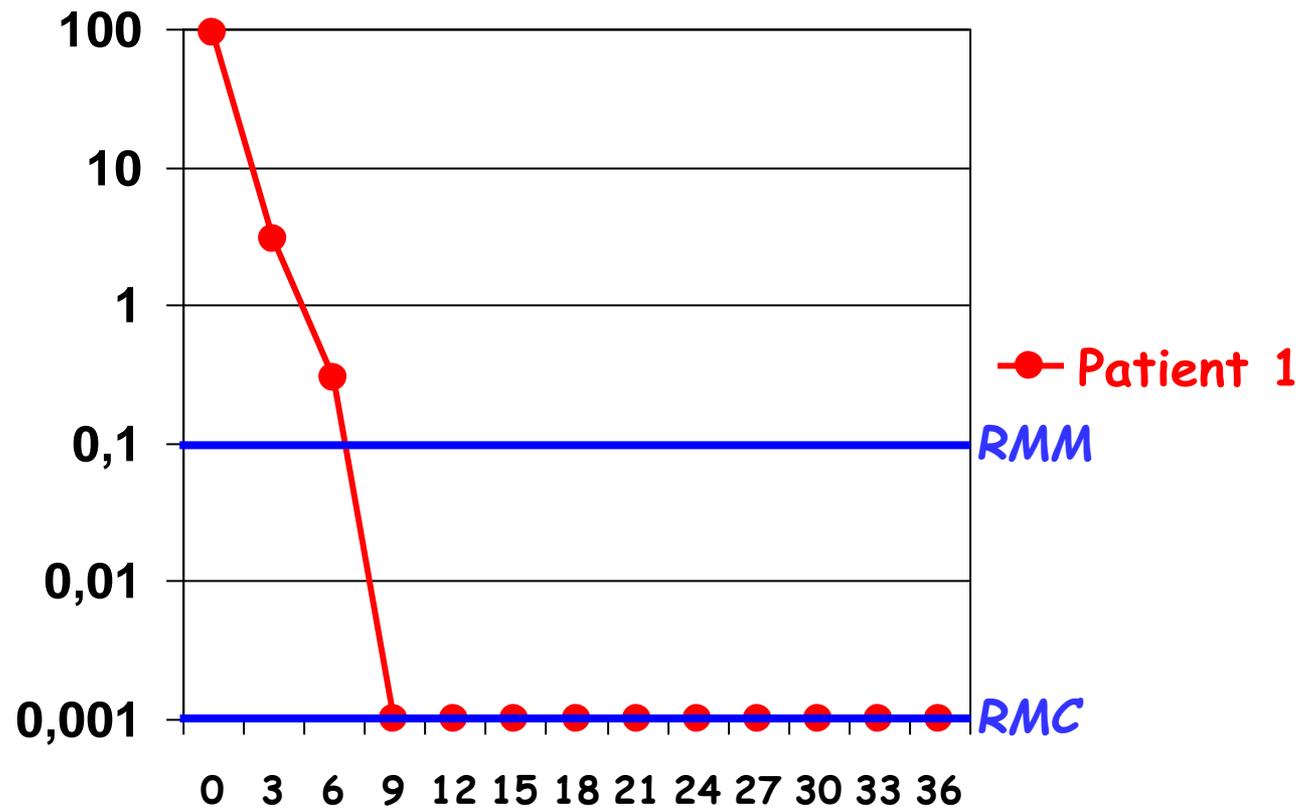
Sensibilité des techniques



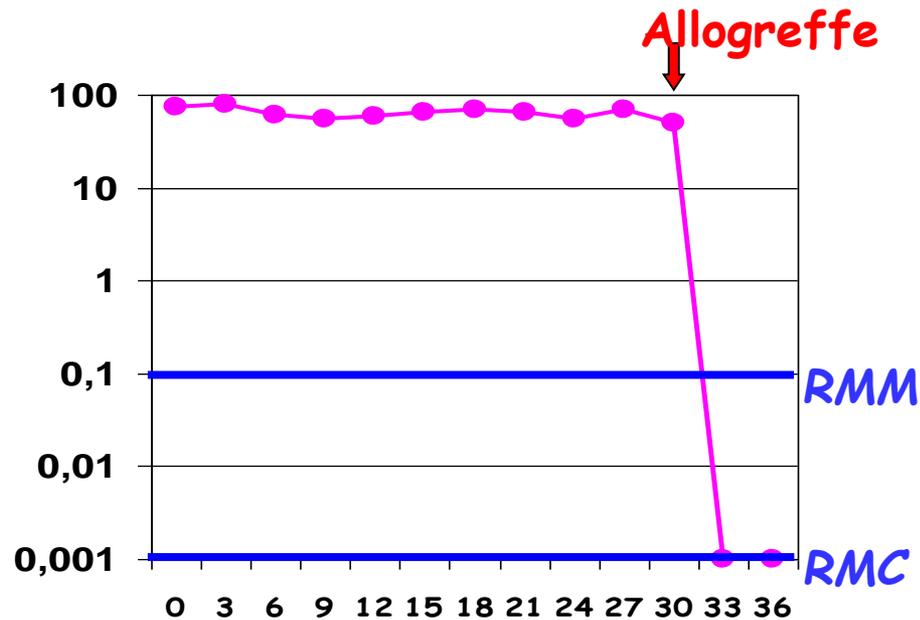
Suivi MRD

- Maladie résiduelle (MRD : Monitoring Residual Disease)
 - Mesure la quantité de **cellules tumorales résiduelles**
 - Corrélée à l'évolution de la pathologie
 - Le suivi de la maladie résiduelle permet :
 - 1) De suivre la **réponse au traitement** : diminution du taux de transcrits BCR-ABL
 - 2) De détecter précocement une **rechute** (ré-ascension du taux)
 - 3) D'évaluer le **pronostic** (risque de rechute ultérieur) : cinétique d'évolution de ce taux de transcrits
 - Profondeur de la réponse
 - Temps nécessaire pour atteindre cette réponse

Cas n°1 : bon répondeur

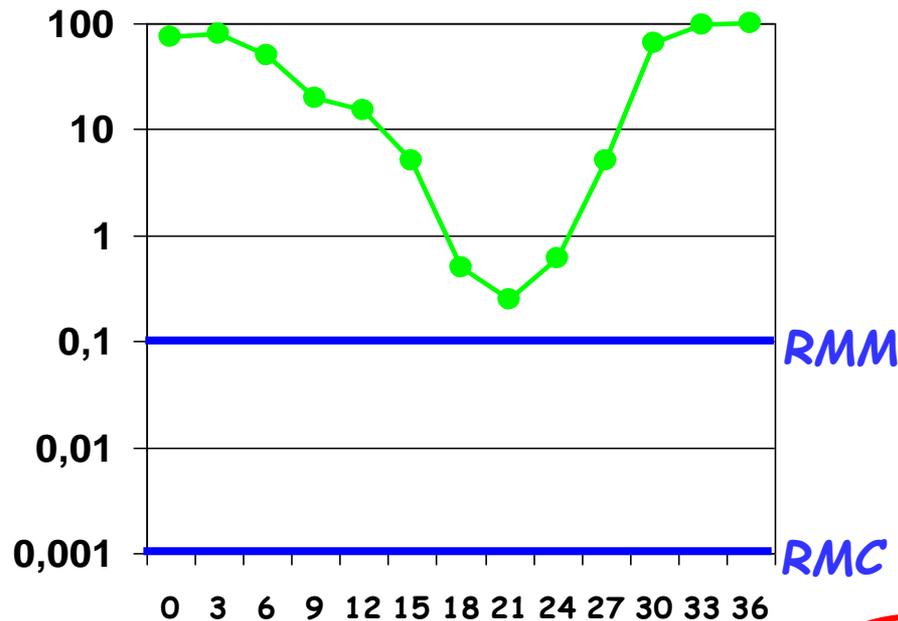


Cas n°2 : Résistance primaire (réfractaire)



	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ if confirmed within 1–3 months
6 months	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$	$> 1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$, loss of $\leq 0.1\%$ (MMR) ^a	$> 1\%$, resistance mutations, high-risk ACA

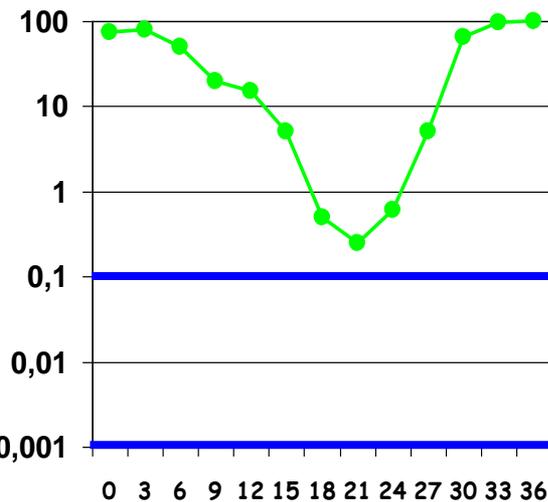
Cas n°3 : résistance secondaire / échappement moléculaire



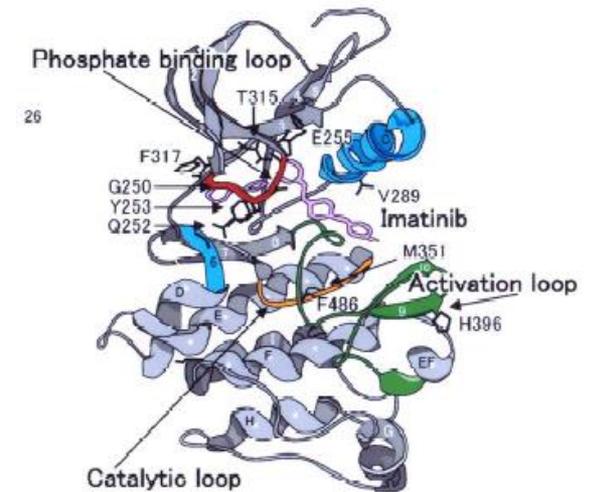
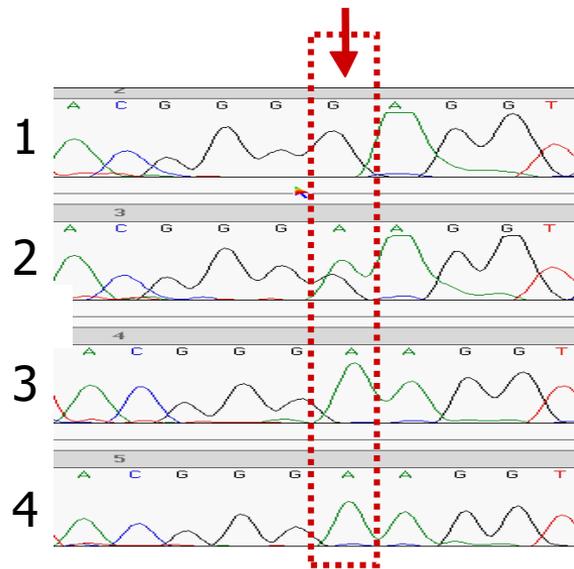
	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) ^a	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

Détection de mutations de résistance

- **Mutations dans le domaine TK d'ABL** : mécanisme le plus fréquent responsable de résistances aux ITK
 - Sélectionnées par les ITK
 - Responsables de **progression**
- Recherche indispensable avant tout switch thérapeutique



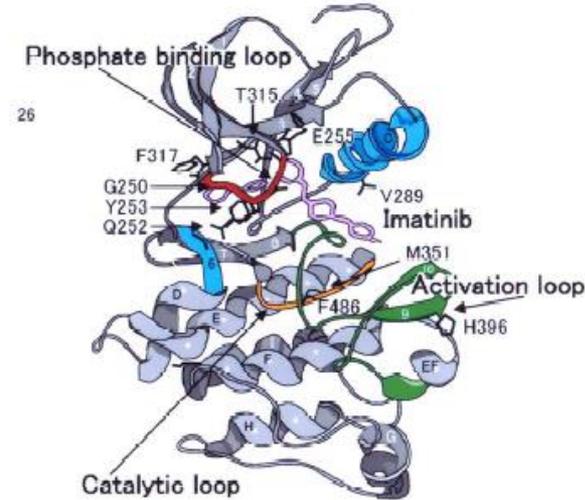
RMM



Shah NP et al. Cancer Cell 2002; 2: 117
Druker BJ. Sem Hematol 2003; 40: 50

Détection de mutations de résistance

- Choix du relais ITK en fonction du profil de sensibilité des mutations



Shah NP et al. Cancer Cell 2002; 2: 117
 Druker BJ, Sem Hematol 2003; 40: 50

Location of Mutation	Mutation	IC ₅₀ -fold increase (WT = 1)				
		Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
	Parental	10.8	38.3	568.3	38.4	570.0
	WT	1	1	1	1	1
P-loop	M244V	0.9	0.9	2.0	1.2	3.2
	L248R	14.6	22.9	12.5	30.2	6.2
	L248V	3.5	3.5	5.1	2.8	3.4
	Q250E	6.9	4.3	4.4	4.6	6.0
	Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6	6.1
	Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2	3.7
	Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8	2.6
	E255K	6.0	9.5	5.6	6.7	8.4
	E255V	17.0	5.5	3.4	10.3	12.9
	C-helix	D276G	2.2	0.6	1.4	2.0
E279K		3.6	1.0	1.6	2.0	3.0
E292L		0.7	1.1	1.3	1.8	2.0
ATP binding region	V299L	1.5	26.1	8.7	1.3	0.6
	T315A	1.7	6.0	58.9	2.7	0.4
SH2-contact	T315I	17.5	45.4	75.0	39.4	3.0
	T315V	12.2	29.3	738.8	57.0	2.1
	F317L	2.6	2.4	4.5	2.2	0.7
	F317R	2.3	33.5	114.8	2.3	4.9
	F317V	0.4	11.5	21.3	0.5	2.3
	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8	0.9
Substrate binding region	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4	1.2
	F359I	6.0	2.9	3.0	16.3	2.9
A-loop	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2	4.4
	L384M	1.3	0.5	2.2	2.3	2.2
	H396P	2.4	0.4	1.1	2.4	1.4
	H396R	3.9	0.8	1.6	3.1	5.9
C-terminal lobe	F486S	8.1	2.3	3.0	1.9	2.1
	L248R 1 F359I	11.7	39.3	13.7	96.2	17.7
Sensitive	≤2					
Moderately resistant	2.1–10					
Highly resistant	>10					

Eiring et al. Genome Biology (2014)

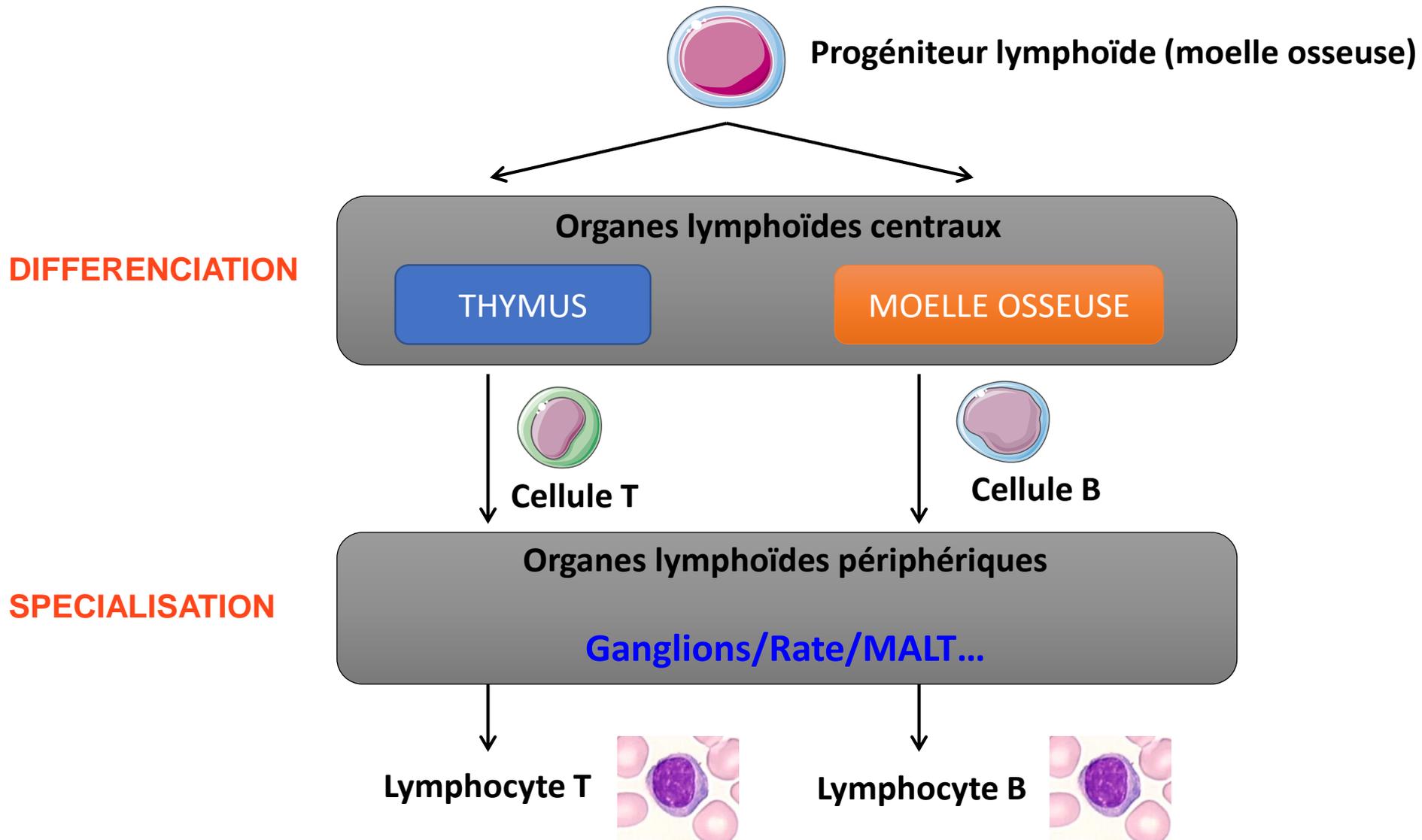
Conclusion

- La détection de la t(9;22) et le transcrit BCR-ABL permettent:
 - la confirmation du **diagnostic**
 - la mise en place d'un **traitement spécifique** (ITK)
 - une évaluation **pronostique** (cinétique d'évolution du taux de transcrits prédit le risque de rechute)
 - le suivi de la **réponse au traitement** : diminution du taux de transcrits BCR-ABL
 - le suivi de la **maladie résiduelle** (détection d'une rechute)
- La recherche de mutations par séquençage permet l'**adaptation thérapeutique**

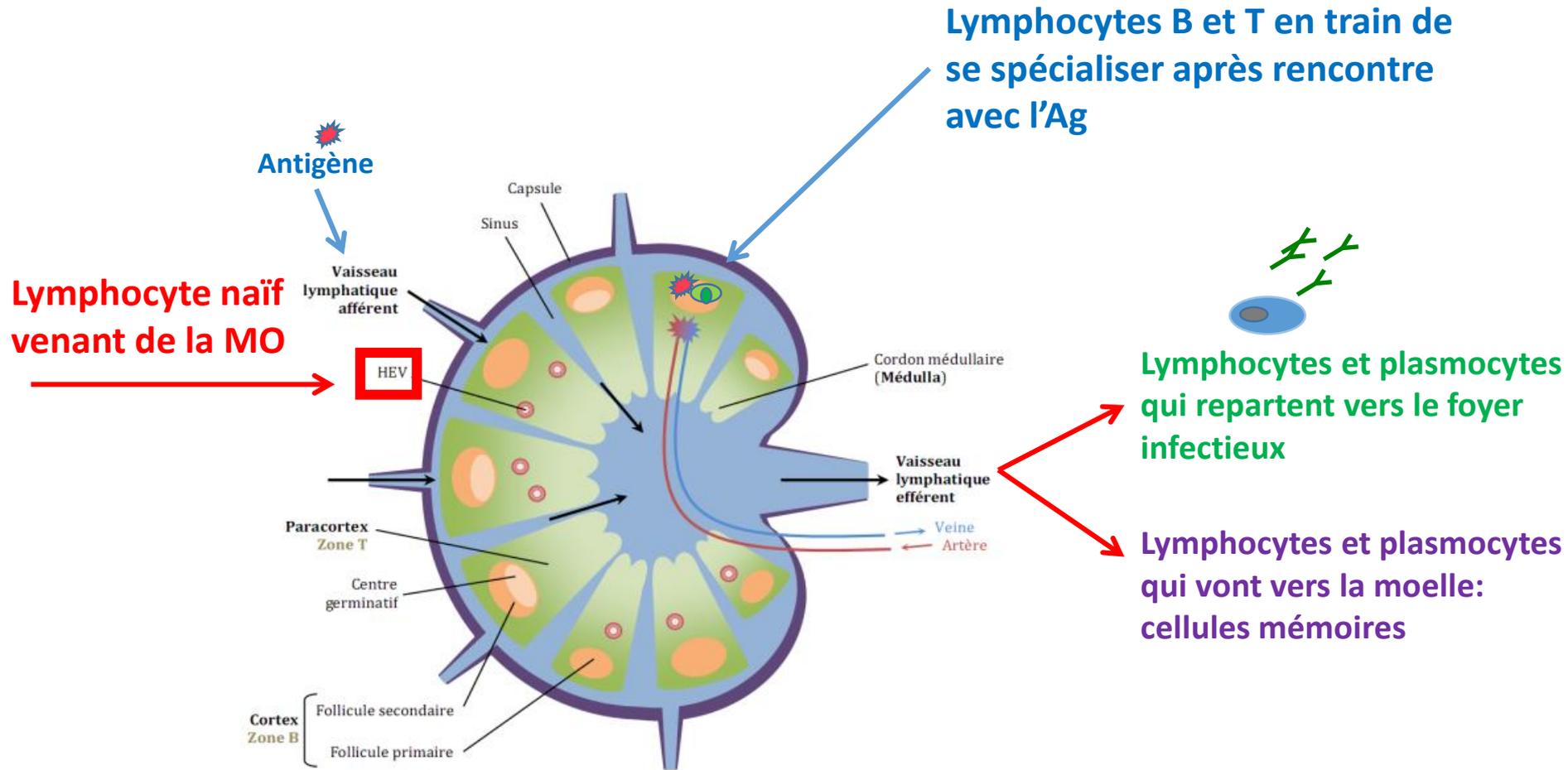
Les syndromes lymphoprolifératifs

1. Rappels

Lymphopoïèse

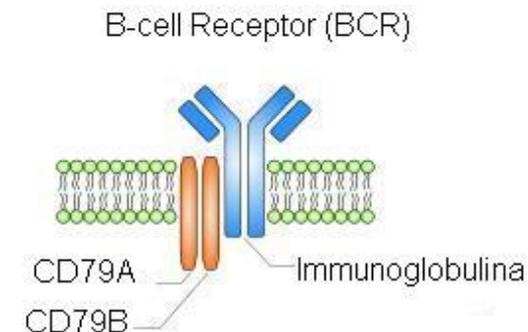
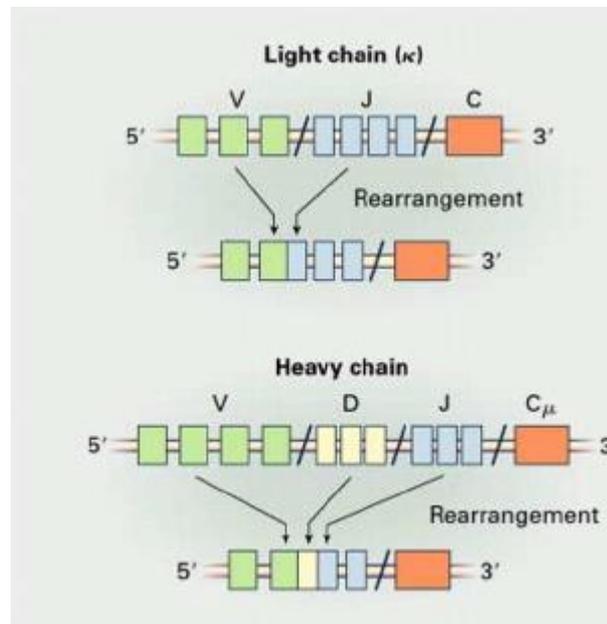
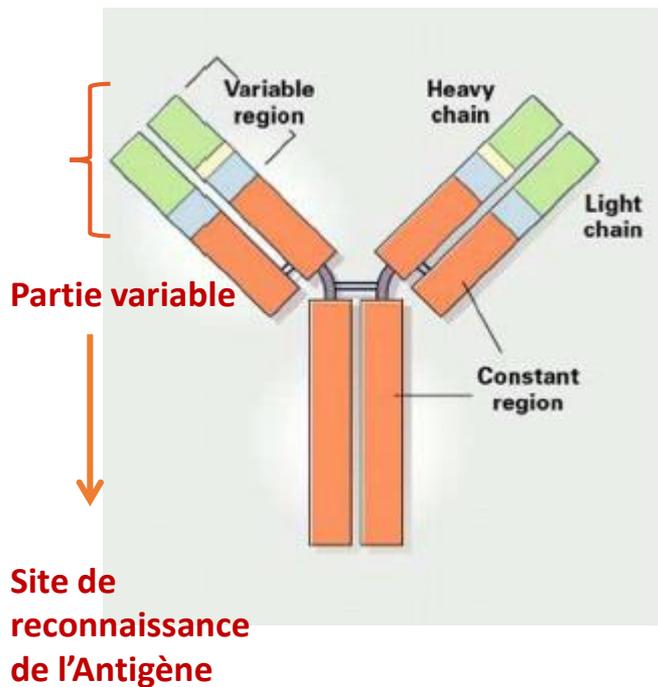


Spécialisation dans les organes lymphoïdes secondaires



Rappels sur la structure du récepteur B

- Dans chaque précurseur lymphoïde B a lieu une recombinaison entre les gènes V, D et J → Génération d'un **répertoire d'Ig** (moelle osseuse)



Chaque lymphocyte reconnaît un **antigène particulier**, grâce à son immunoglobuline de surface = anticorps (spécifique de l'antigène)

Rappels sur la structure du récepteur B

- Les gènes IGH sont organisés en 4 clusters sur le chromosome 14 : V-D-J-C

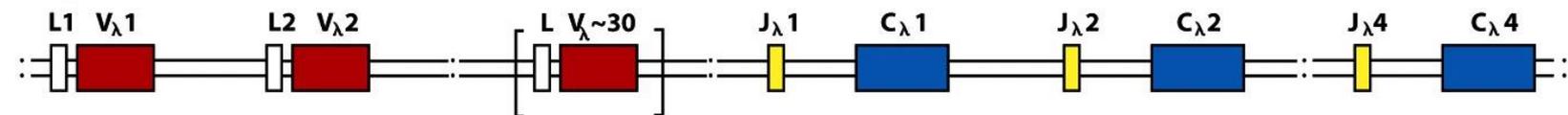
Heavy-chain locus



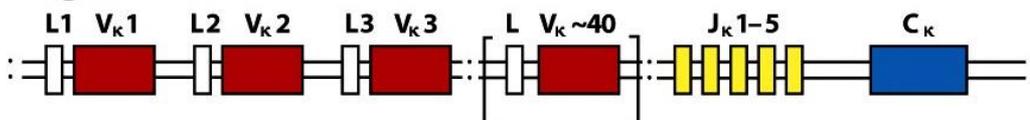
39-46 IGHV x 23 IGHD x 6 IGJ -> **6300 combinaisons**

- Chaines légères: même principe, avec seulement 2 domaines: V et J

λ light-chain locus



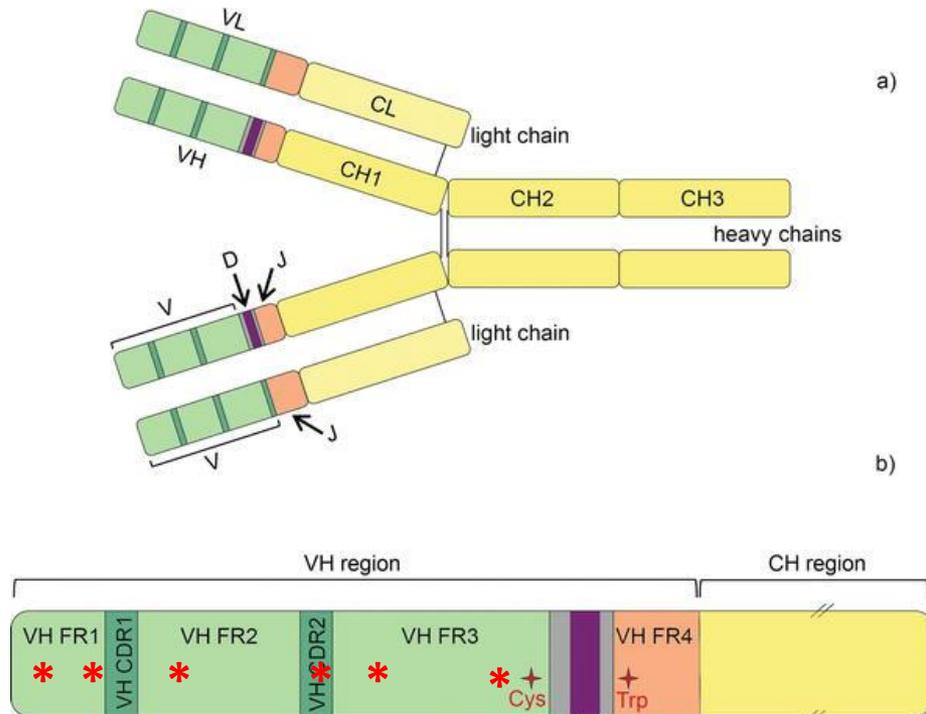
κ light-chain locus



33-37 IGKV x 5 IGKJ / 30-33 IGLV x 5 IGLJ -> **185 + 165 combinaisons**

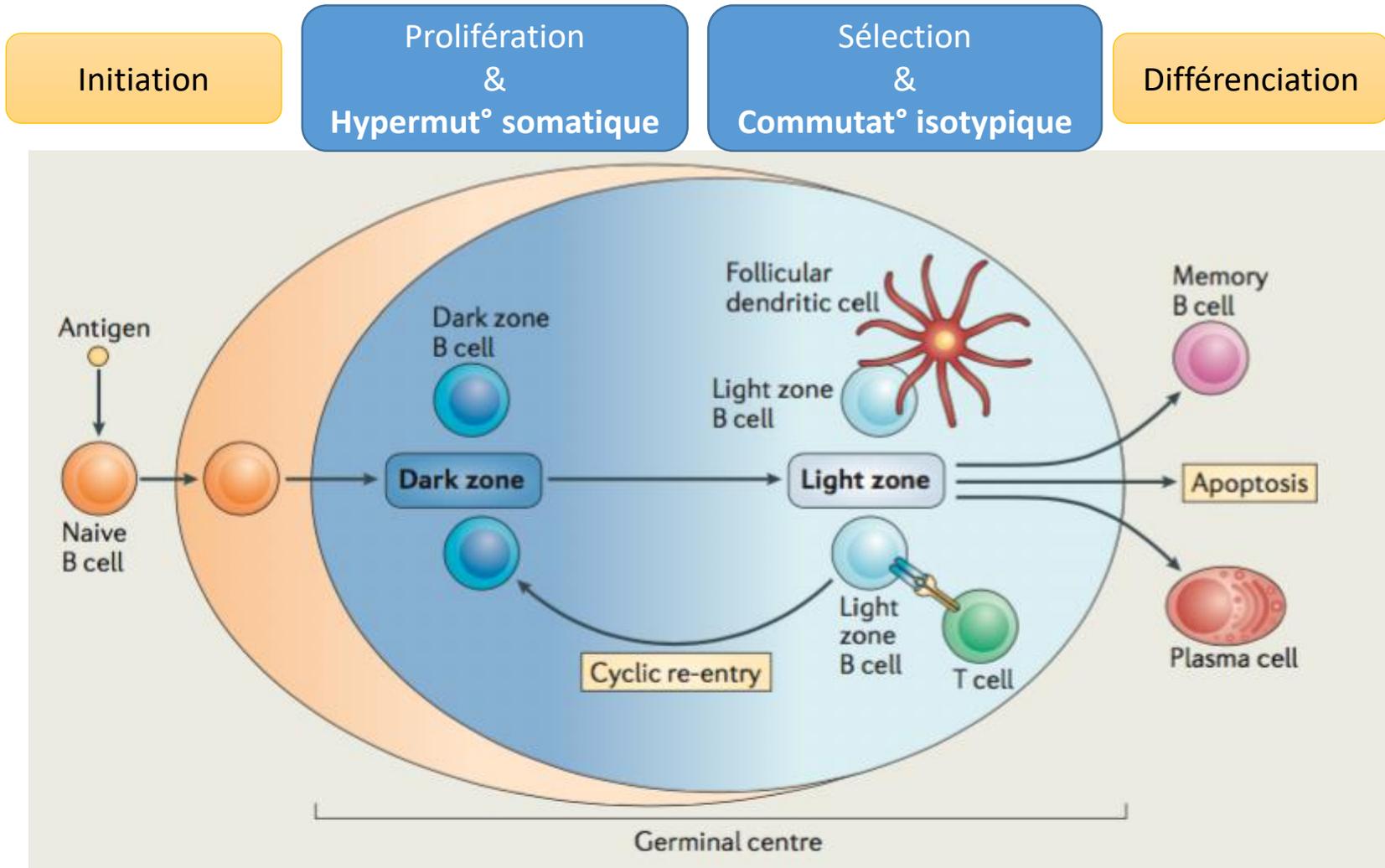
→ **Probabilité pour 2 cellules B de porter la même Ig : 0,000000000001% (10⁻¹²)**

Rappels sur la structure du récepteur B



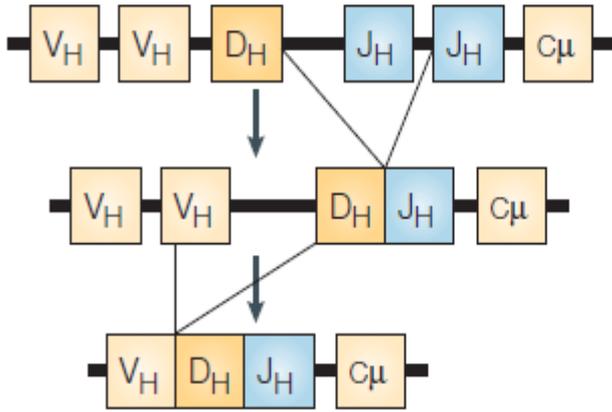
- Mutations introduites dans la séquences VDJ → Spécificité Ag
= **Hypermutation somatique** (ganglion)
- Switch de chaîne lourde
= **Commutation isotypique** (ganglion)

Spécialisation dans les organes lymphoïdes secondaires (lymphocytes B)



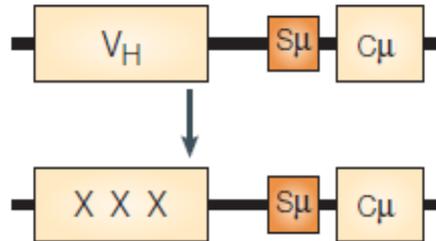
3 évènements clés dans la production d'une Ig

A. Réarrangement VDJ

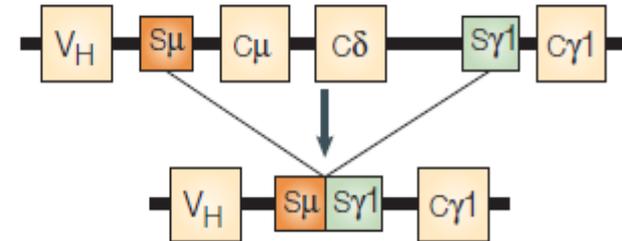


Moelle

B. Hypermutation somatique



C. Switch isotypique



Ganglion

➡ Remaniement génomique = DANGER !

Hémopathies lymphoïdes

Prolifération **clonale** maligne de cellules lymphoïdes, bloquées à un stade de développement précis :

- ✓ Cellule immature B/T → **LAL (Leucémie Aiguë Lymphoblastique) B / T**
- ✓ Cellule B « mature » → **LLC (Leucémie lymphoïde chronique),**
→ **Lymphomes B,**
→ **Myélome multiple**
- ✓ Cellule T mature → **Lymphomes T**
- *Différentes **entités** en fonction de la lignée B/T et du stade d'arrêt de la différenciation*

Hémopathies lymphoïdes B

MYELOME

Cellule souche

Cellule pro-B

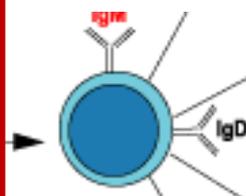
Cellule pré-B

Cellule B
immature



MOELLE OSSEUSE

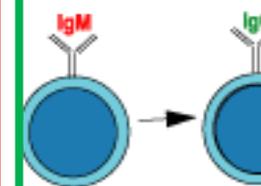
LAL-B



Cellule B
mature naïve

SANG

LLC



Centroblaste/
Centrocyte

GANGLION LYMPHATIQUE

LYMPHOMES

SANG/MOELLE/TISSUS

Plasmocyte

Cellule B
mémoire

Les syndromes lymphoprolifératifs

1. Rappels
- 2. Les lymphomes**

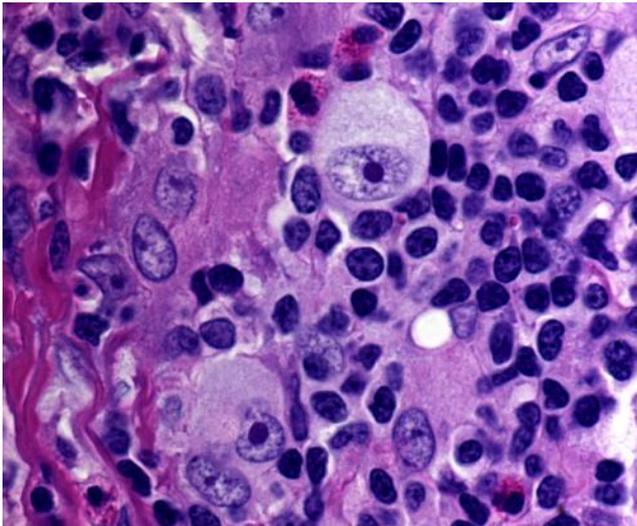
Epidémiologie

- Hémopathie **la plus fréquente**
 - 20 000 nouveaux cas /an en France
 - 6^{ème} rang des cancers
 - **1^{ère} cause de cancer chez les adolescents et jeunes adultes**
- Prédominance masculine
- Augmentation avec l'âge
 - Médiane au diagnostic : 55-60 ans
- Incidence en augmentation constante...

Classification (simplifiée) des lymphomes

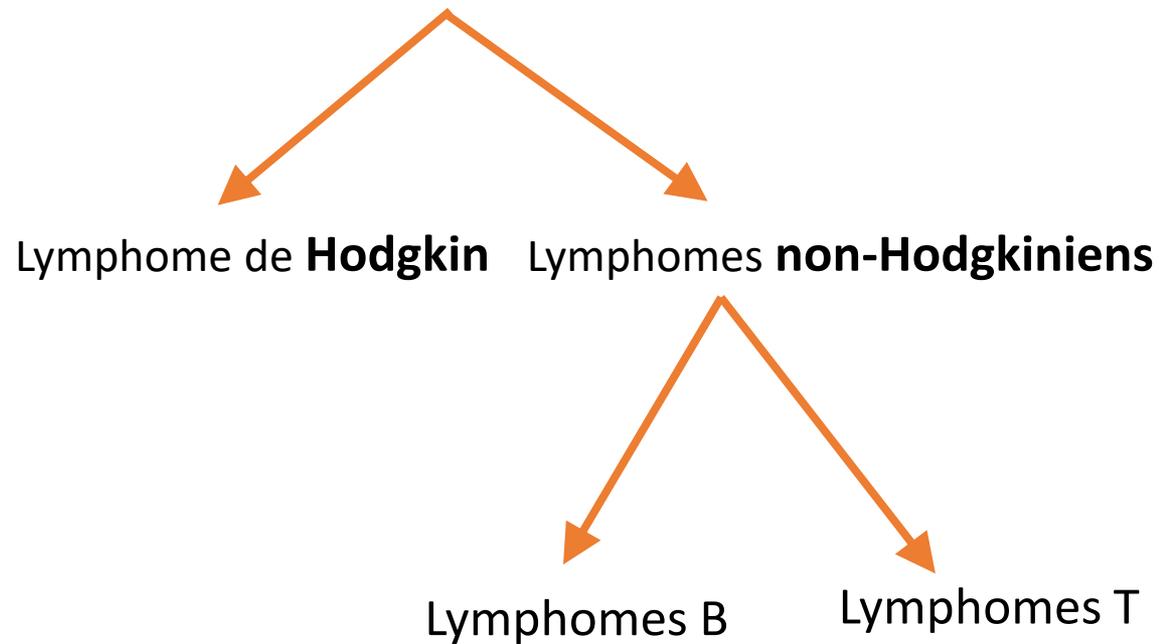
- Historiquement :

Maladie de Hodgkin (1872)



Cellules tumorales de **Reed-Sternberg**

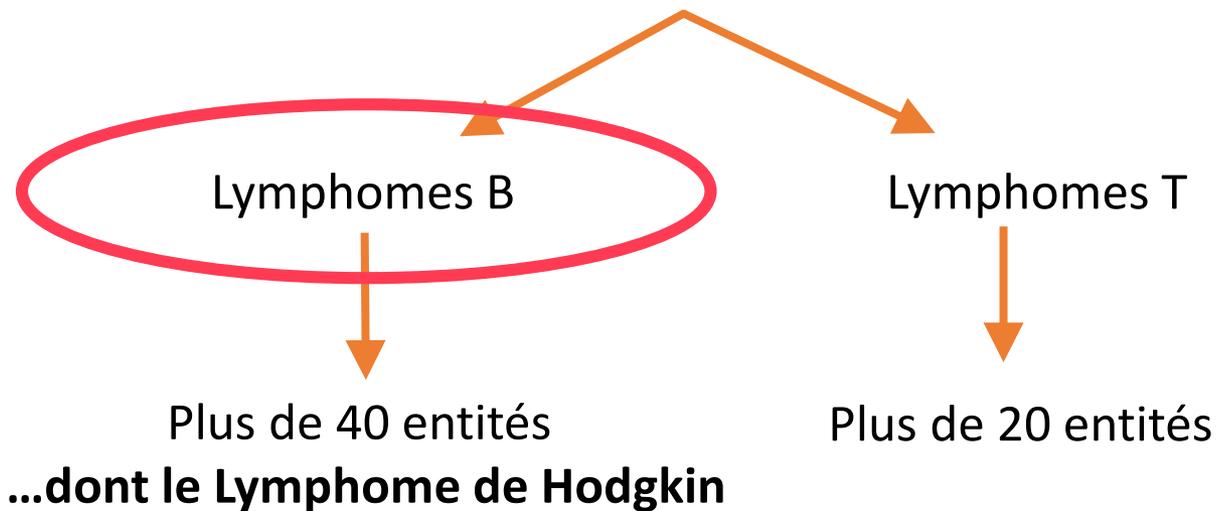
Description morphologique



Classification (simplifiée) des lymphomes

- Actuellement :

Description immunophénotypique/fonctionnelle/par cellule d'origine

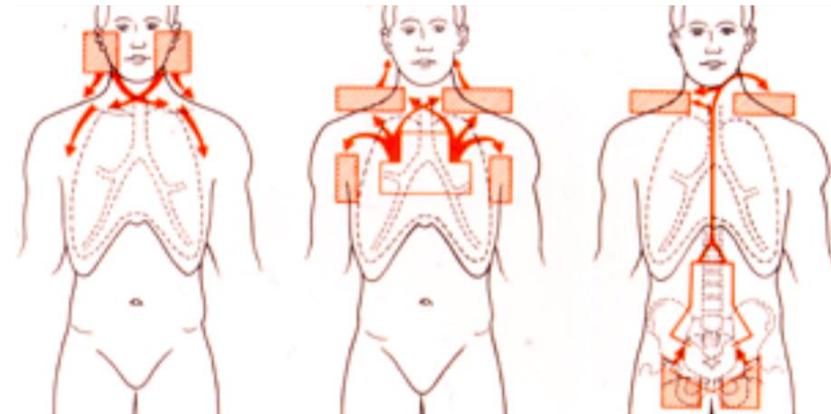


Les plus fréquents +++

Physiopathologie

- Transformation tumorale d'une cellule lymphoïde B/T par accumulation d'**altérations génomiques**

- **Dissémination** des cellules tumorales
 - Par contiguïté au sein du ganglion
 - Par voie lymphatique
 - Par voie hématogène



- Envahissement de tous les compartiments « hématopoïétiques » : ganglions, foie, rate, sang, moelle osseuse

Hémopathies lymphoïdes B

Cellule souche

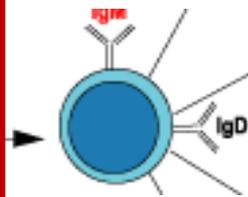
Cellule pro-B

Cellule pré-B

Cellule B
immature

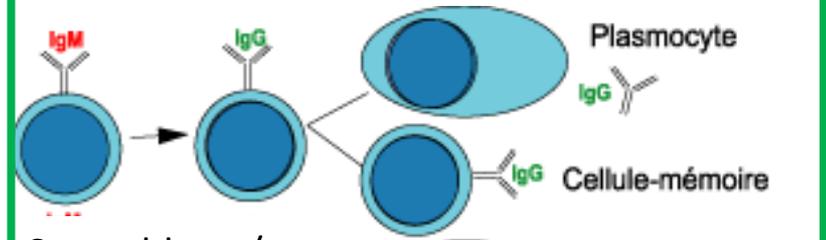


MOELLE OSSEUSE



Cellule B
mature naïve

SANG



Centroblaste/
Centrocyte

GANGLION LYMPHATIQUE

LYMPHOMES

Etiologies

- Agents infectieux
 - Virus : EBV, VIH, VHC, HTLV1, HHV8,...
 - Helicobacter pylori (lymphome gastrique)
- Maladies auto-immunes
- Déficits immunitaires, immunosuppression acquise
- Toxiques
 - Solvants industriels, pesticides
- Radiations ionisantes
- Inconnue +++



Rôle de la stimulation antigénique chronique

Tableau clinique

- **Adénopathies**
- **Splénomégalie, hépatomégalie**
- **Fièvre**
 - $>38^{\circ}\text{C}$ sans cause infectieuse depuis >3 semaines
 - Fluctuante, vespérale
- **Sueurs** nocturnes abondantes
- **Amaigrissement**
 - $>10\%$ en 6 mois
- **Prurit** inexpliqué, **signes cutanés**

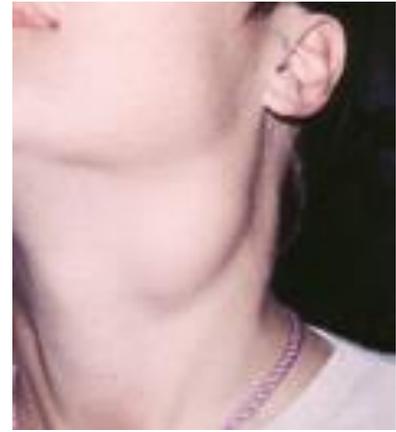
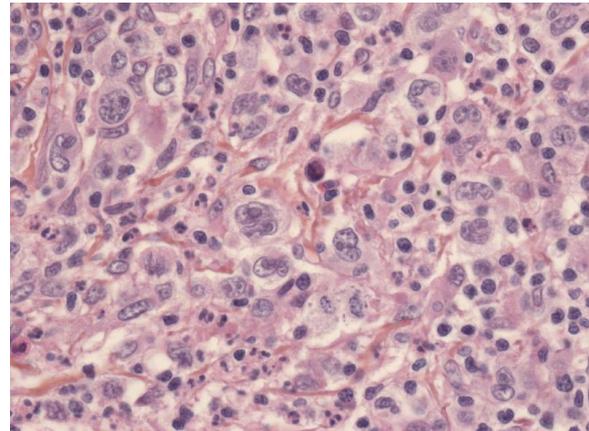
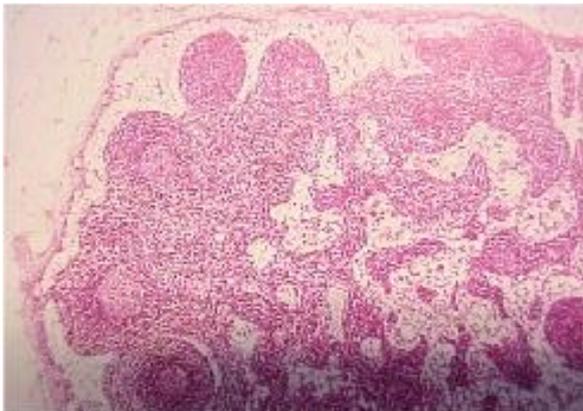


Tableau clinique

- **Localisations extra-ganglionnaires : fréquentes (≈ 30%)**
 - ORL
 - Digestives
 - Cutanées
 - Cérébrales
 - Osseuses
 - Pulmonaires ...
- **Tableaux d'urgence :**
 - Syndrome cave supérieur
 - Masse abdominale
 - Syndrome neurologique de compression médullaire

Diagnostic

- **Biopsie ganglionnaire** = examen de référence
 - Exérèse = Intervention chirurgicale
 - Montre l'architecture ganglionnaire
 - Couplé à des marquages par IHC
 - Affirme le diagnostic



Diagnostic

- **Phénotypage immunologique**
 - Par immunohistochimie sur tissus (biopsie)
 - Par CMF sur suspension cellulaire (sang, moelle, suspension ganglionnaire)
 - Précise l'**entité** du lymphome grâce à des **marqueurs spécifiques**
- **Cytogénétique** : recherche de **translocations récurrentes**
 - Caryotype
 - FISH (analyse ciblée)
- **Biologie moléculaire**
 - **Clonalité B/T**
 - Identification des réarrangements chromosomiques par PCR

Diagnostic

- Translocations récurrentes des lymphomes B :

translocation	Gène touché	Entités
t(14;18)	BCL2 Régulateur de l'apoptose	Ly. folliculaire
t(8;14)	MYC Oncogène, régulation du cycle cellulaire	Ly. de Burkitt
t(11;14)	CCND1 (Cycline D1) régulation du cycle cellulaire	Ly. du manteau
t(3;14)	BCL6 Différenciation cellulaire	Ly. B diffus à grandes cellules



Translocations impliquant le **gène IGH** (situé sur le chr 14) lors de l'une des étapes de remaniement du locus Ig

Pronostic des lymphomes

Indolents

Apparition insidieuse

Lentement progressif mais incurable

Cellules de petite taille

Succession de phases de traitement et de phases de rémission

Possible transformation en lymphome à grandes cellules

Ex :

Lymphome folliculaire

Lymphome de la zone marginale

Agressifs

Apparition brutale

Rapidement progressif mais curable

Cellules de grande taille (sauf LCM)

Thérapeutiques intensives à visée curative

Ex :

Lymphome B diffus à grandes cellules

Lymphome à cellules du manteau (LCM)

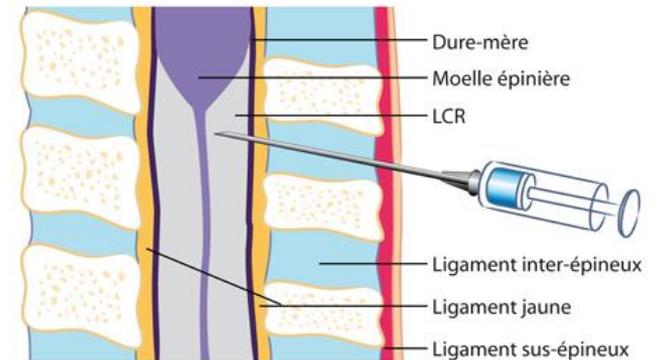
Lymphome de Burkitt

Traitements

- Abstention thérapeutique
- Chimiothérapies
- Immunothérapies (anti-CD20+++)
- Injections intrathécales de MTX en cas d'envahissement méningé
- Radiothérapie
- Autogreffe
- Thérapies ciblées :
 - Ibrutinib, Idelalisib (voie du BCR)
 - Vénétoclax (anti-BCL2)
- CAR-T cells
- Nombreux essais cliniques en cours

Immuno-chimiothérapie : R-CHOP

- Rituximab
- Cyclophosphamide
- Hydroxydaunorubicine = Doxorubicine
- Oncovin = Vincristine
- Prednisone



Injections intrathécales

Greffe de CSH



Autogreffe : le patient est son **propre donneur**

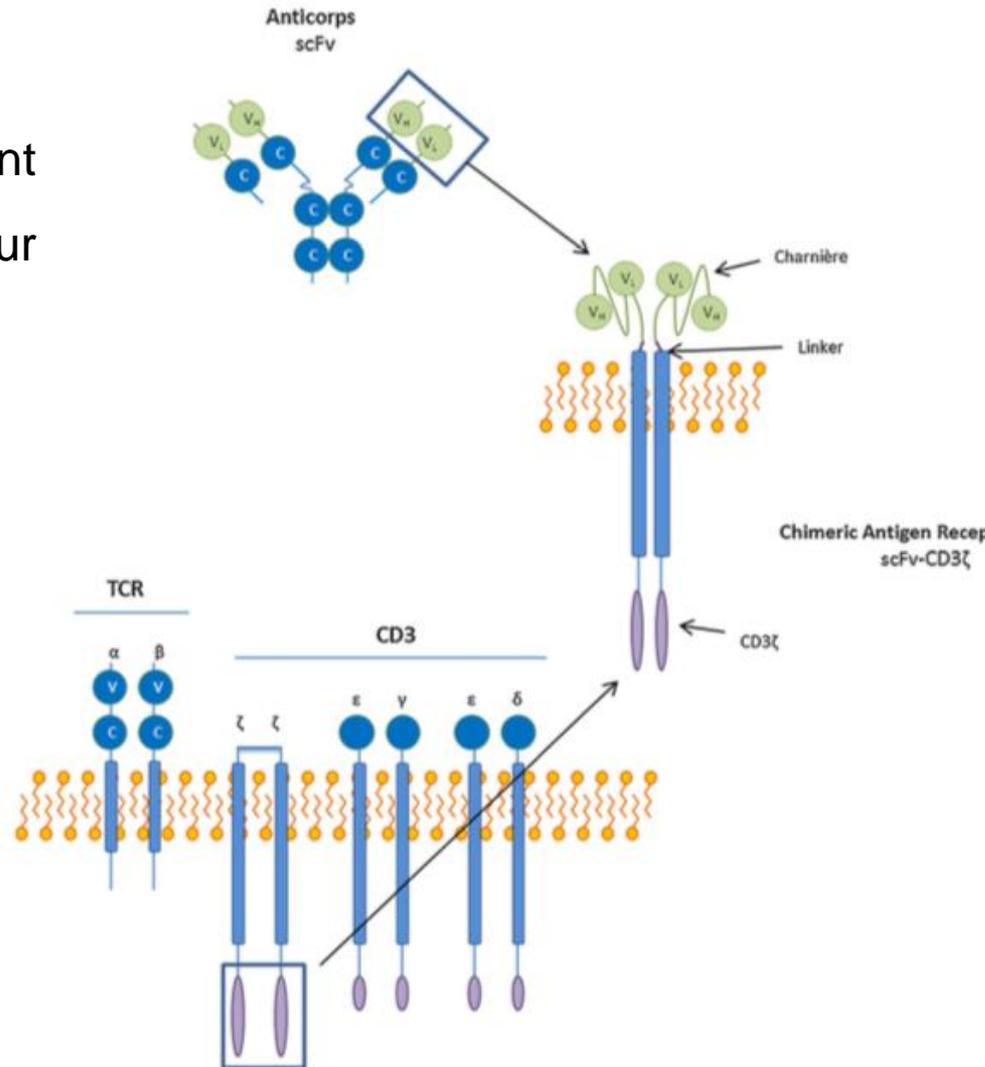
- 1) Mobilisation des CSH CD34+
- 2) Prélèvement et congélation des CSH (cytaphérèse)
- 3) Chimiothérapie
- 4) Ré-injection des CSH au patient

→ Reconstitution de l'hématopoïèse en 15 jours

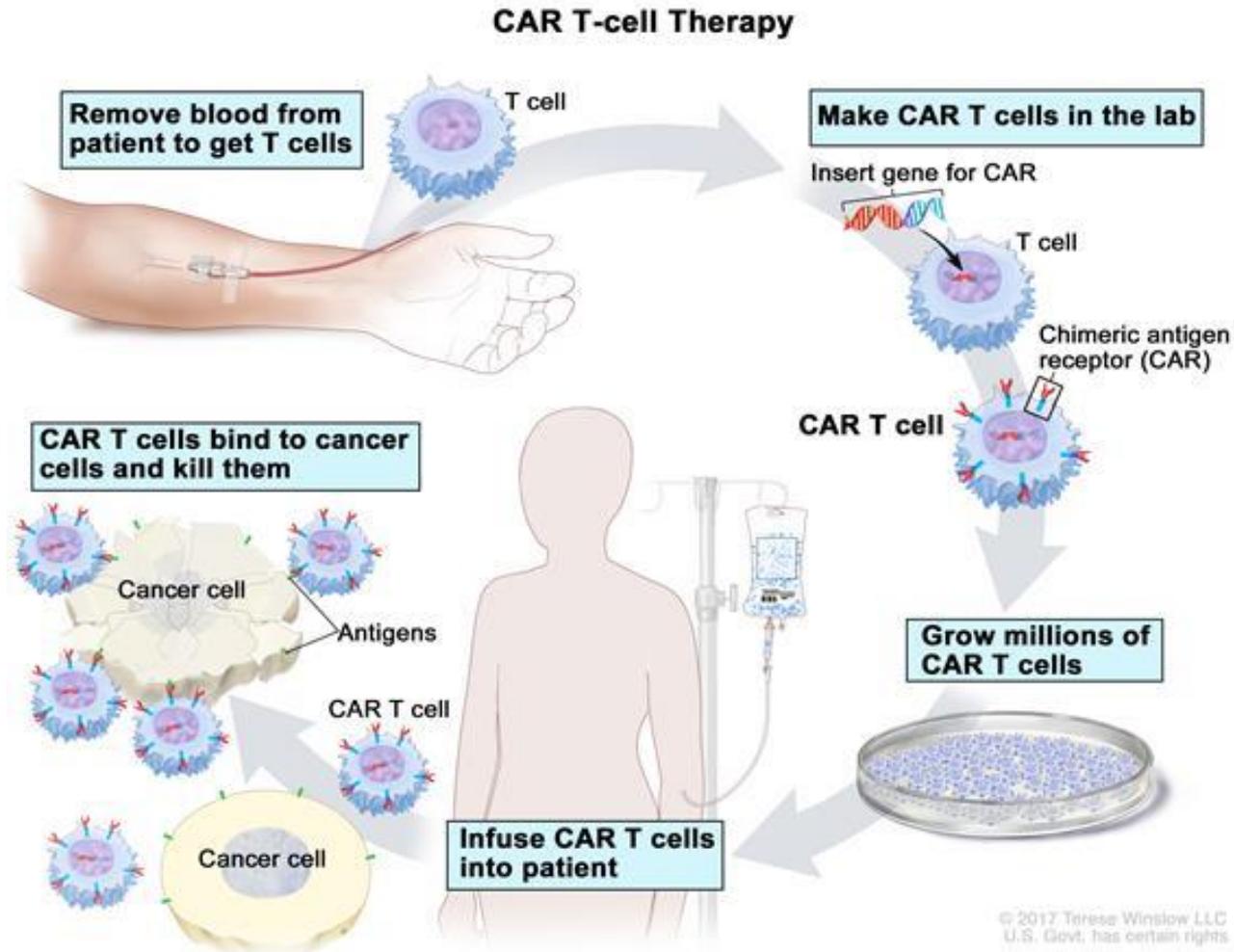


CAR-T cells

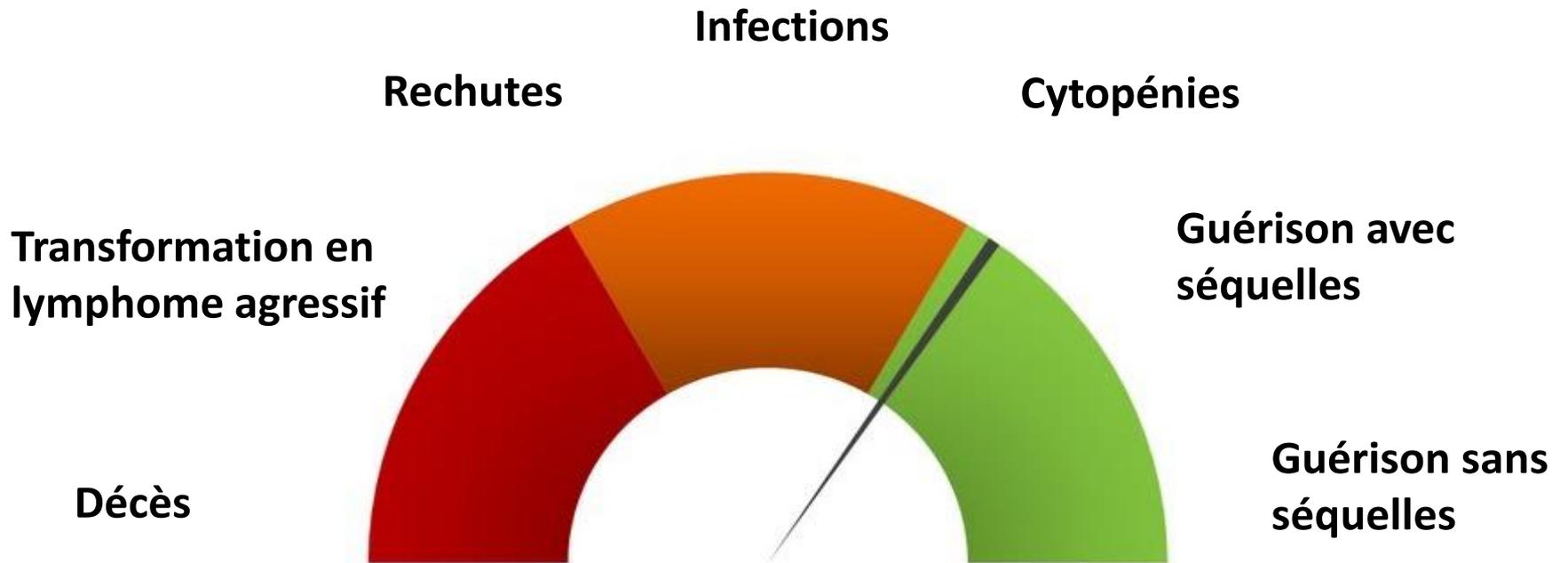
Chimeric Antigen Receptor T cells
= cellules T du patient génétiquement
modifiées pour exprimer un récepteur
(CAR) reconnaissant un Ag des
cellules tumorales



CAR-T cells



Evolution(s)



Conclusion

Conclusion

- Anomalies génétiques « driver » fréquemment retrouvées
- Symptômes cliniques et pronostic variables
 - Hémopathies aiguës vs chroniques
 - SMP >15 ans → LA <3 ans
- Thérapies innovantes : CAR-T cells, thérapies ciblées, immunothérapies,...
 - Ont révolutionné la prise en charge de certaines hémopathies
 - Néanmoins insuffisantes pour guérir certaines entités

Abréviations

- LA : leucémie aiguë
 - LAL : leucémie aiguë lymphoïde
 - LAM : leucémie aiguë myéloïde
- SMP : syndrome myéloprolifératif
 - LMC : leucémie myéloïde chronique
- SLP : syndrome lymphoprolifératif
 - LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
 - LNH : Lymphome Non-Hodgkinien
- AEG : altération de l'état général
- ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
- CSH : cellule souche hématopoïétique