Onco-hématologie : les hémopathies malignes

Sébastien STORCK

Sarah HUET

sebastien.storck@univ-lyon1.fr

Licence Sciences Pour la Santé

UE Physiologie et pathologie (avancé) – S5

09 septembre 2026

Lyon 1 Université ISPB Faculté de Pharmacie

ciri Centre International de Recherche en Infectiologie

Plan des cours d'hématologie

- **Semestre 3 : Physiologie**
  - ❑ Cours 1 : Hémostase – C. Vinciguerra
  - ❑ Cours 2 : Hématologie cellulaire → CM +ED

    Physiologie des cellules sanguines & interprétation des examens biologiques
- **Semestre 4 : Pathologie**
  - ❑ Pathologies de l'hémostase
  - ❑ Pathologies en hématologie cellulaire
  - ❑ Principes de transfusion sanguine et pathologie en immuno-hématologie
- **Semestre 5 (L3) : Onco-hématologie**

Objectifs du cours

- ❑ connaître les **grandes catégories d'hémopathies malignes** (cancers d'origine hématopoïétique)
  - physiopathologie, cellule d'origine
  - clinique, épidémiologie
  - diagnostic, anomalies génétiques
  - traitement
- ❑ comprendre comment la connaissance de la cellule d'origine oriente le pronostic et le traitement
- ❑ comprendre le fonctionnement de certains traitements innovants (CAR-T, anticorps bi-spécifiques) et le rationnel derrière leur découverte et leur mécanisme d'action

Plan du cours

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?

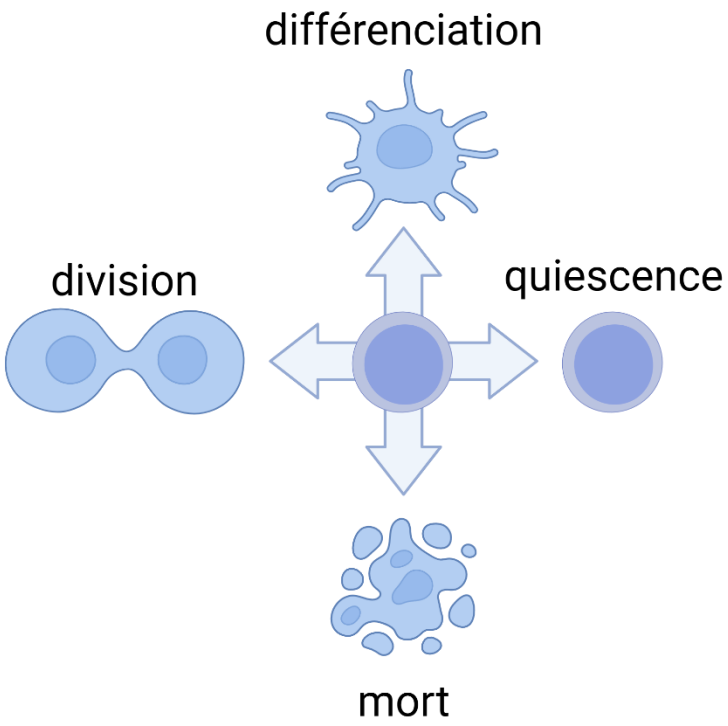
3. Les leucémies aiguës

4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques

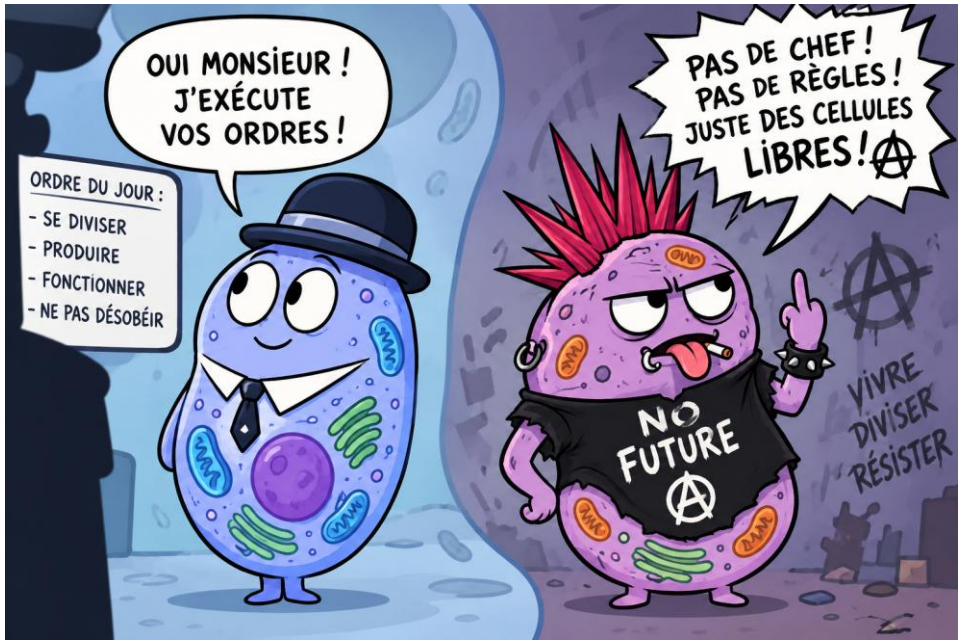
5. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

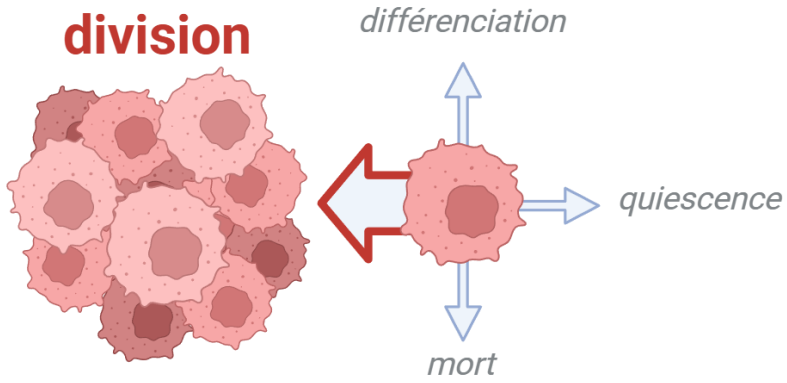
6. Conclusions

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

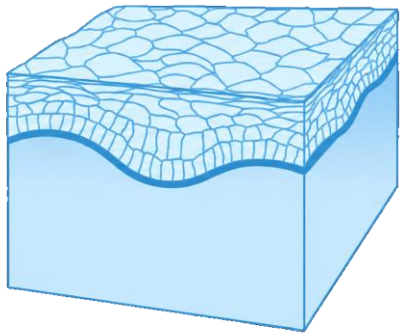


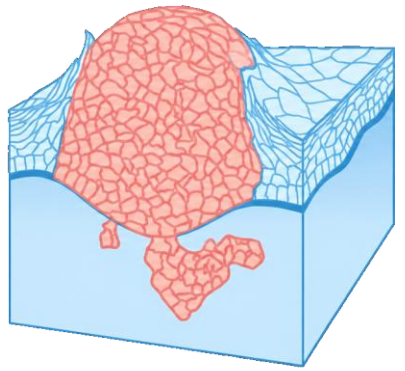






tissu normal





tissu cancéreux

1. Les caractéristiques du cancer - *"Hallmarks of cancer"*

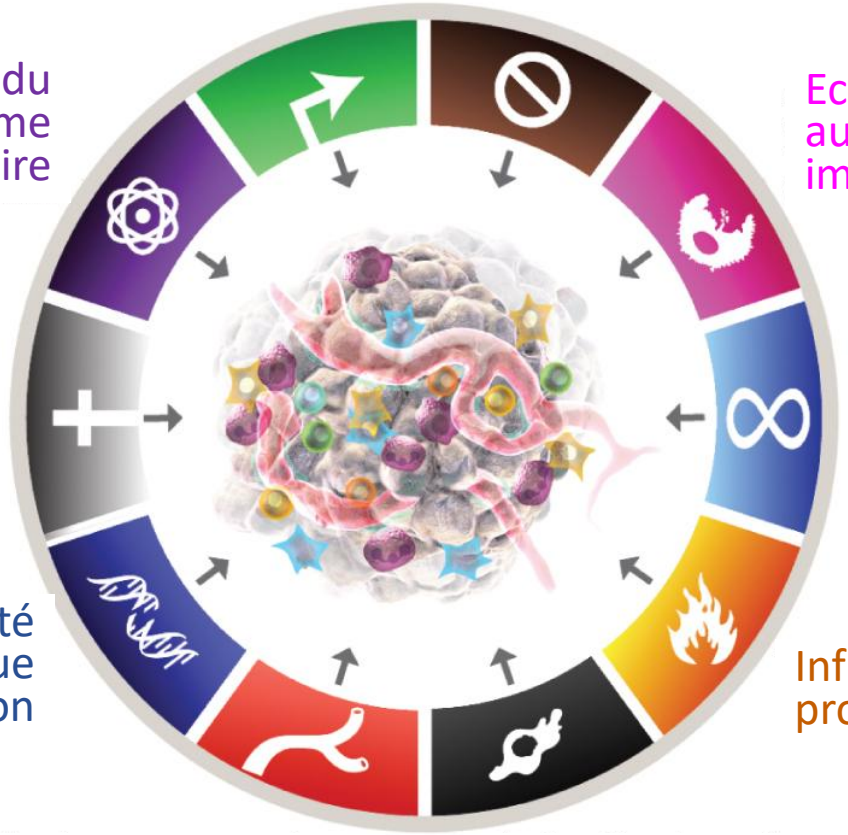
À RETENIR!

Maintien des signaux de polifération

Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance

Dérégulation du métabolisme cellulaire

Echappement au système immunitaire



Résister à la mort cellulaire

Immortalité réplicative

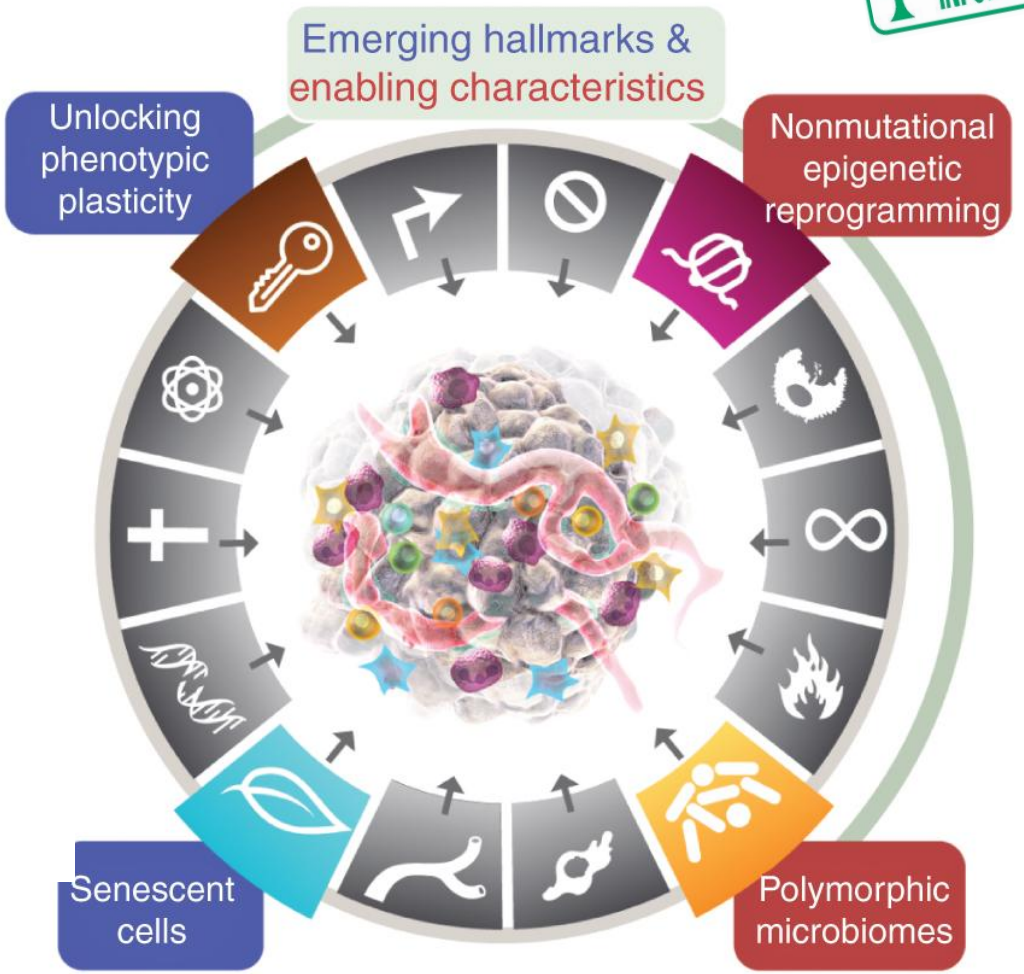
Instabilité génomique et mutation

Inflammation pro-tumorale

Néo-angiogenèse

Invasion et métastases

POUR INFORMATION



Cancer Discov (2022) 12 (1)

1. Comment une cellule devient cancéreuse (= transformation)

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

À RETENIR!

- **Accumulation d'anomalies génomiques acquises (= somatiques)** qui confèrent de **nouvelles capacités** aux cellules ("hallmarks of cancer")
- **Sélection** des cellules ayant acquis ces nouvelles capacités

} émergence d'une population de **cellules clonales transformées**

❒ 2 grandes catégories de gènes altérés :

- **Proto-oncogènes** : des mutations **activatrices** permettent une action exacerbée/non régulée de la protéine
  ➔ convertis en **oncogènes**

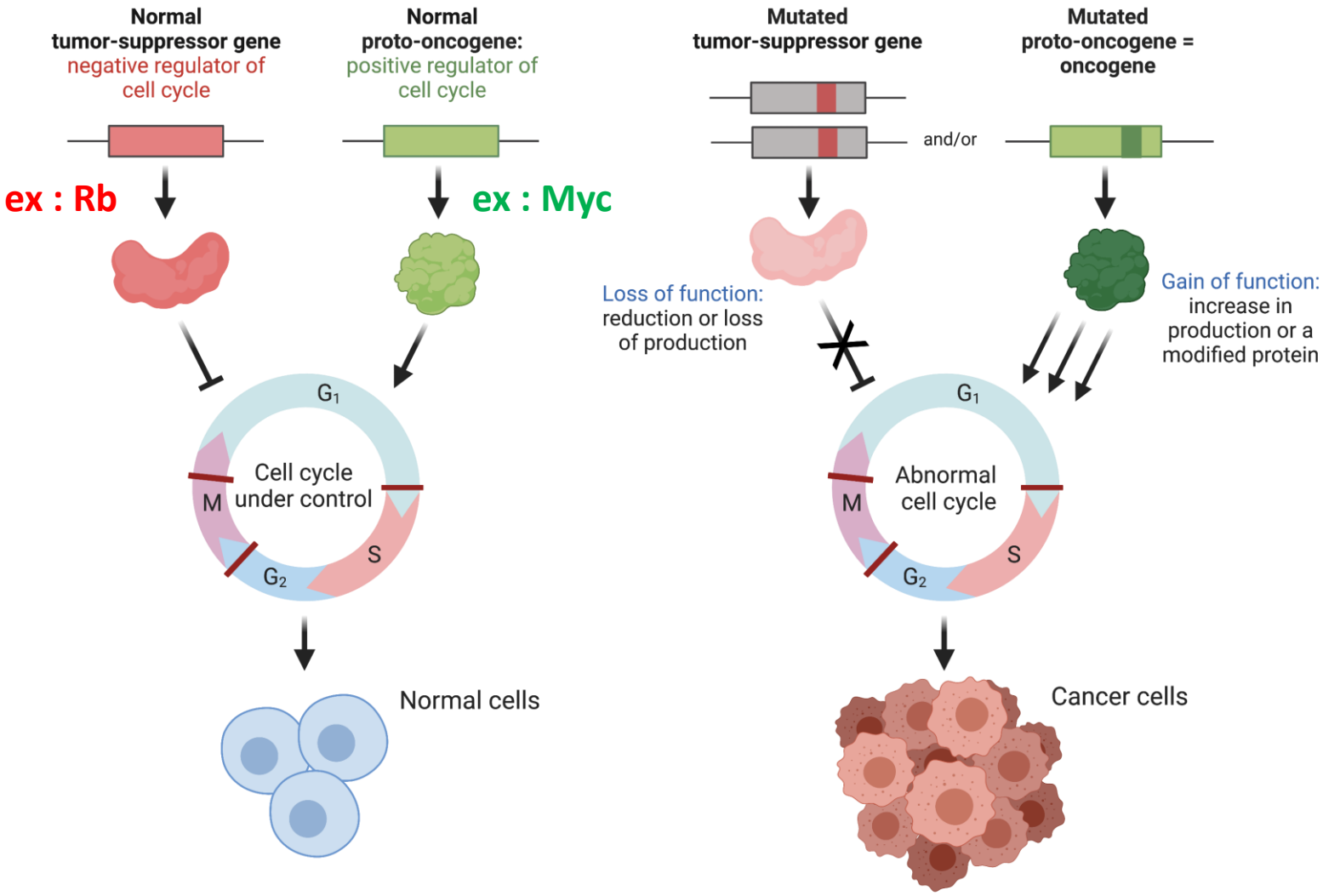
- **Gènes suppresseurs de tumeur** : des mutations **inactivatrices** induisent une absence de protéine ou une protéine incapable d'exercer son action normale

→ ces altérations stimulent la **transformation et la progression tumorale**

1. Oncogènes et suppresseurs de tumeur

À RETENIR!

Exemples pour
le cycle cellulaire



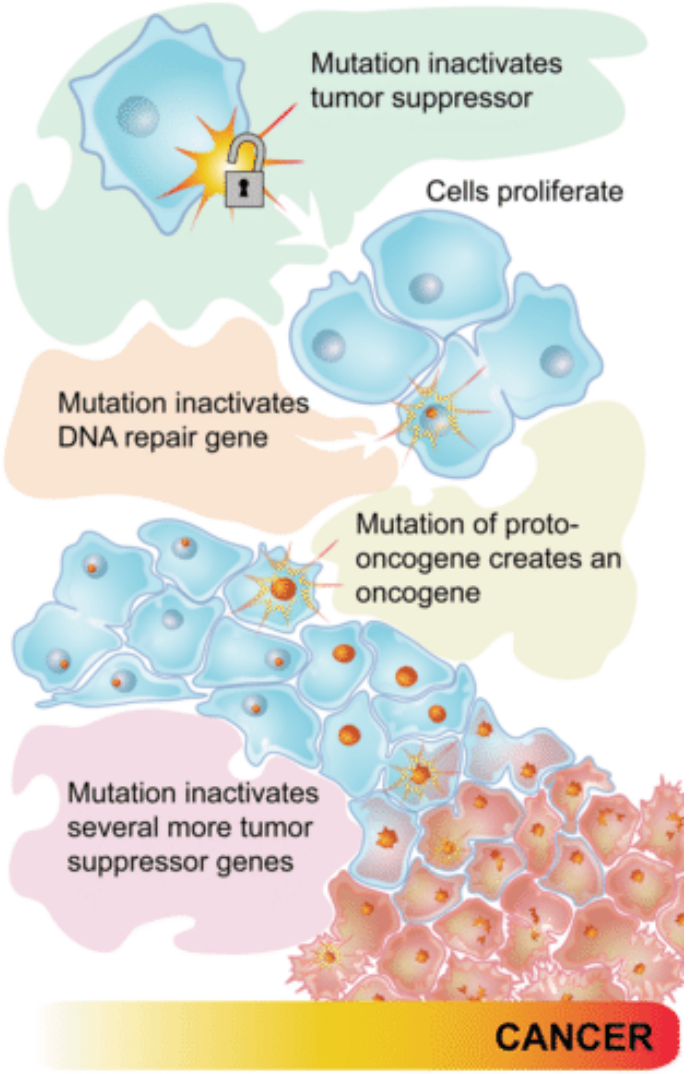
Mêmes concepts
pour l'apoptose,
la réparation de l'ADN

https://slcc.pressbooks.pub/collegebiology1/chapter/cancer-and-the-cell-cycle/

1. Comment une cellule devient cancéreuse (= transformation)

À RETENIR!

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



https://flexbooks.ck12.org/

"**First hit oncogénique**" *ex : p53*

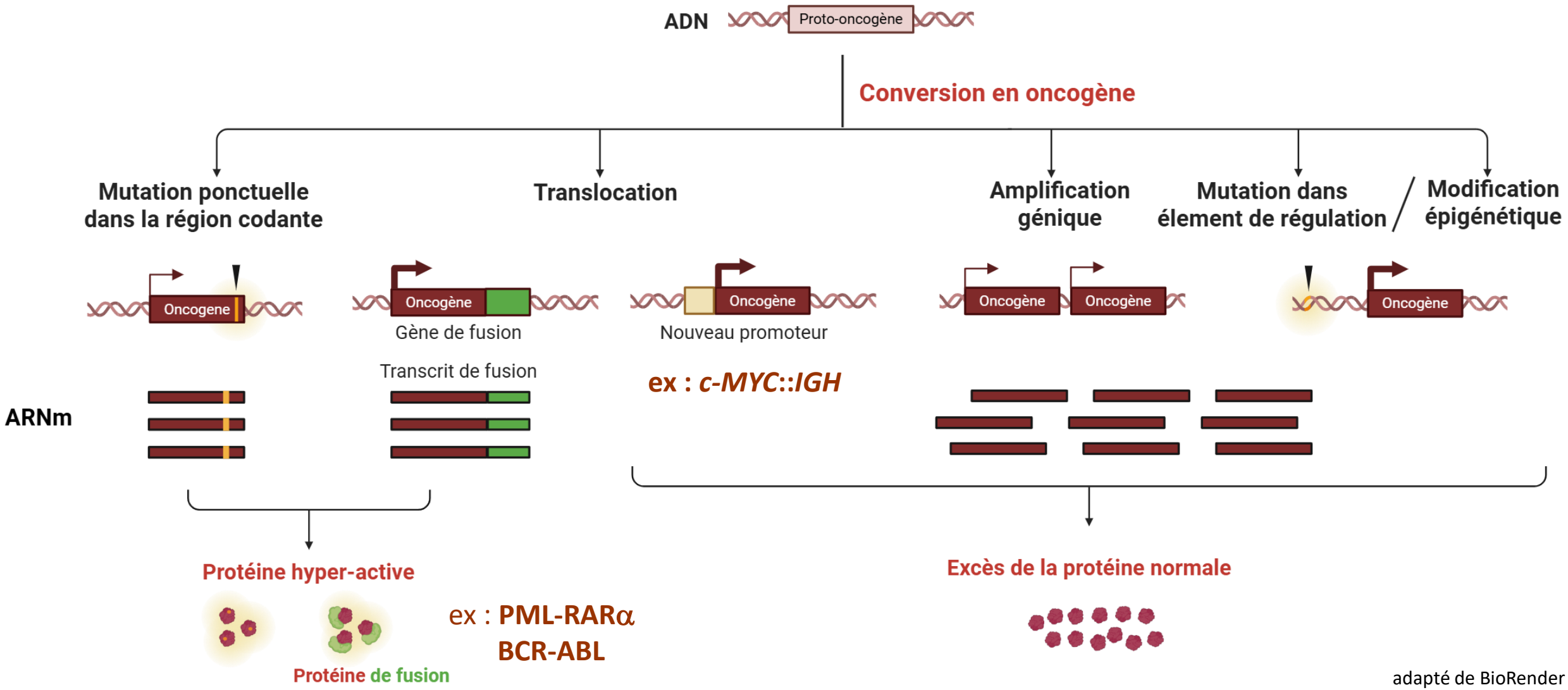
"Second hit oncogénique"

" … "

" … "

1. Mécanismes moléculaires des mutations

À RETENIR!



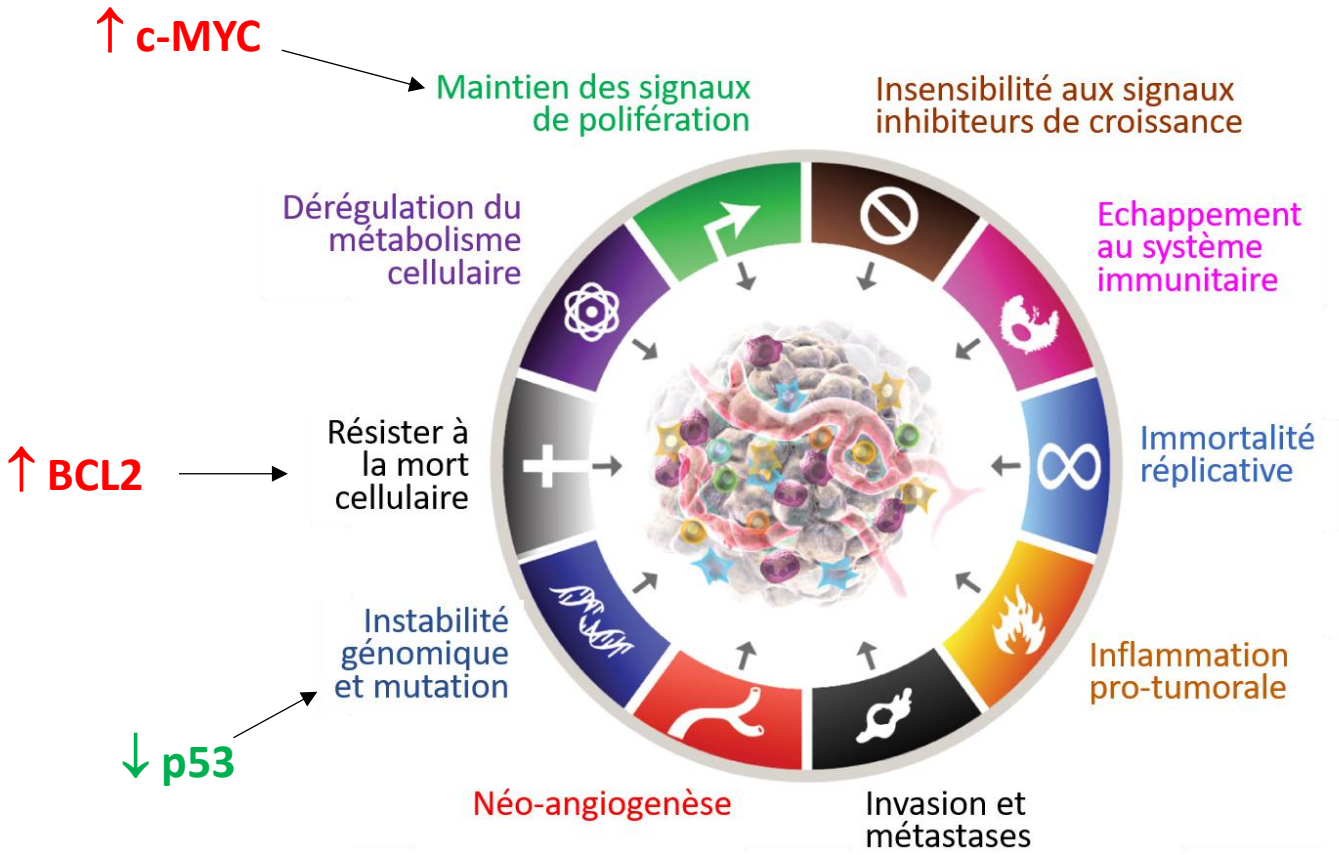
adapté de BioRender

→ *pour suppresseur de tumeur : mêmes mécanismes, sauf que perte de copie au lieu de gain de copie*

1. Bilan - généralités sur le cancer

À RETENIR!

- Propriétés des cellules cancéreuses "***Hallmarks of cancer***" **acquises** grâce à l'acquisition séquentielle de **plusieurs modifications génétiques (mutations, translocations ...) somatiques** de **proto-oncogènes (gain de fonction)** et de **suppresseurs de tumeurs (perte de fonction)**



Plan du cours

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?

3. Les leucémies aiguës

4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques

5. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

6. Conclusions

2. 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**

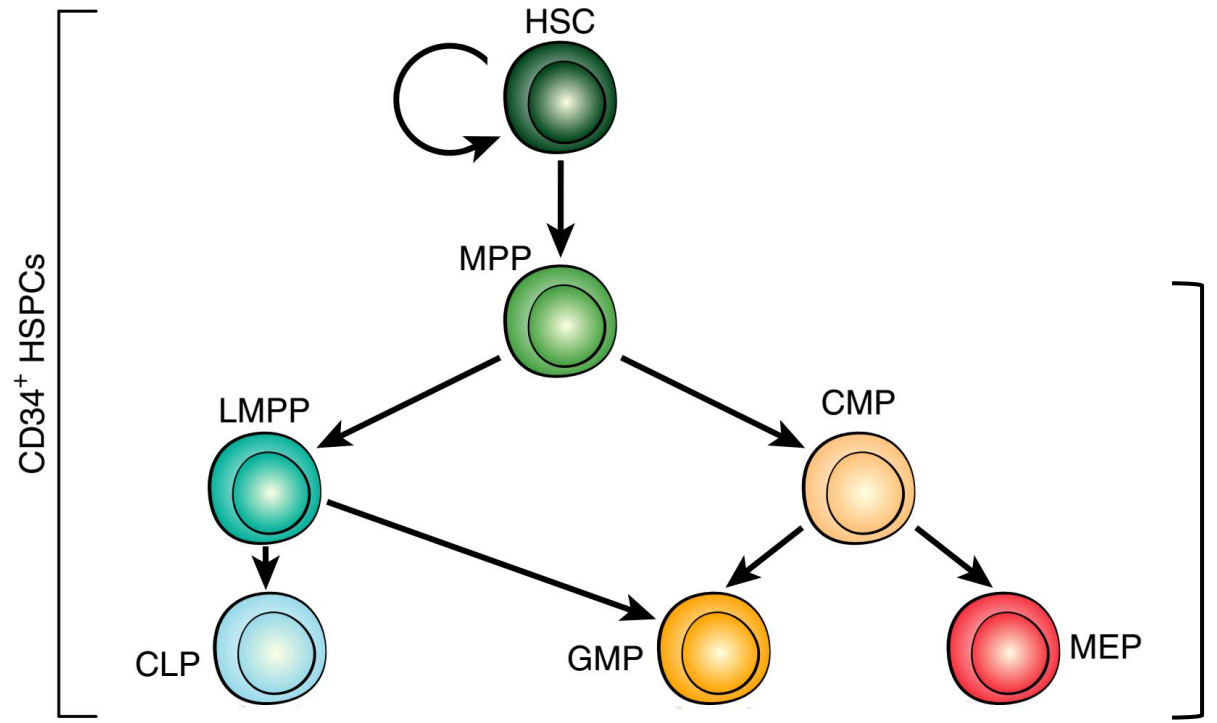
  - Grade de malignité : **indolent** vs. **agressif**
  - Traitement
  - Pronostic
  - …

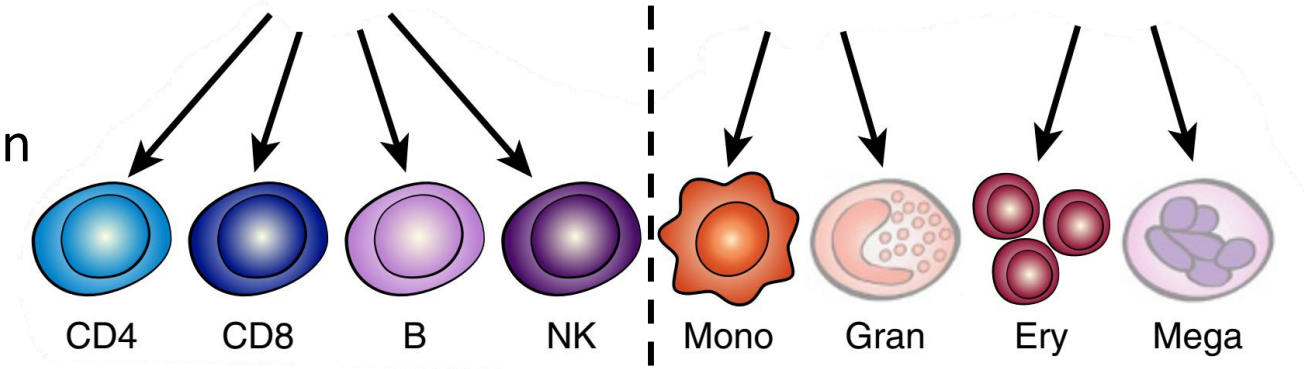
2. Rappels L2 - l'hématopoïèse

multipotence

différenciation

fréquence





lignée lymphoïde

lignée myéloïde

CSH

progéniteurs

morphologie indistincte

précurseurs

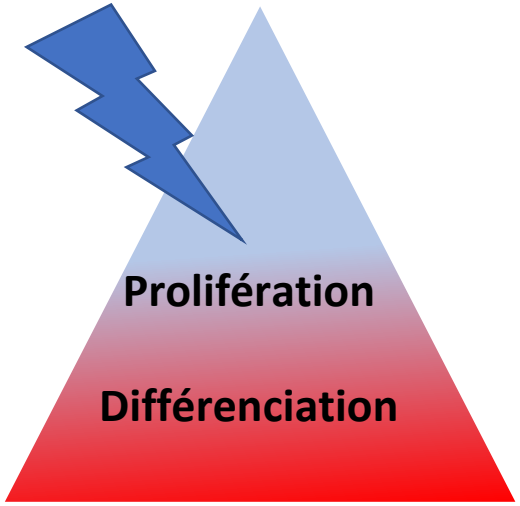
matures

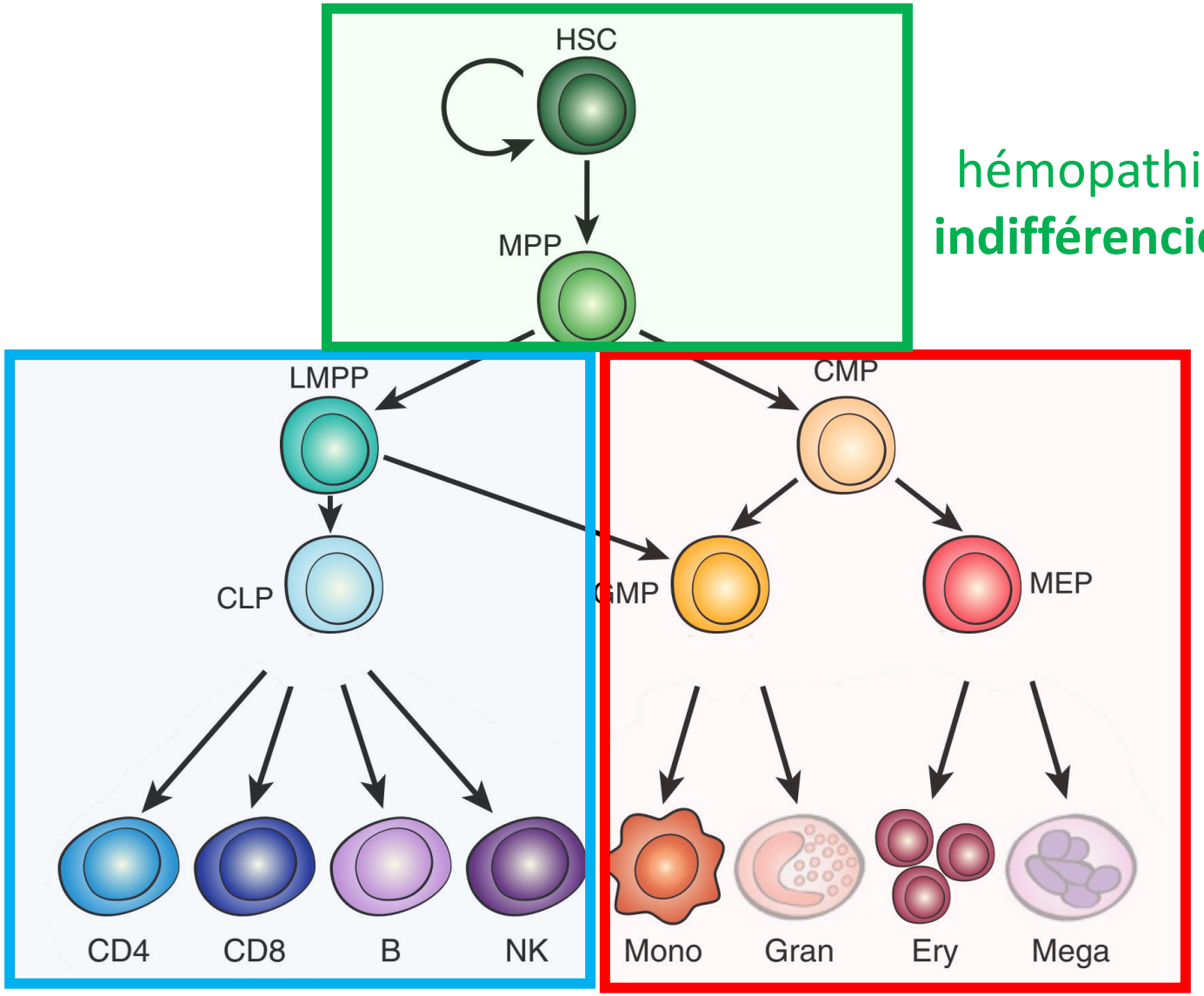
morphologie identifiable

Corces et al., Nat. Genetics 2016

2. Hématopoïèse pathologique : lignages affectés

À RETENIR!





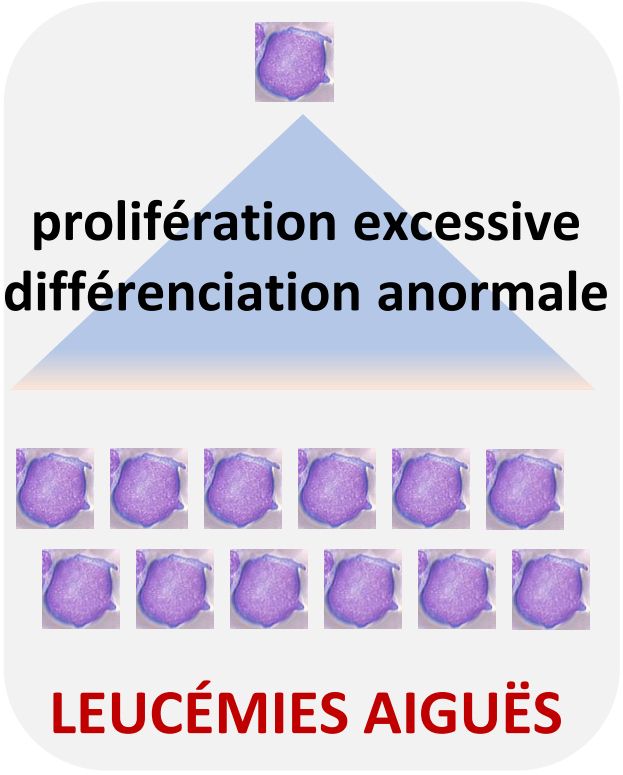
hémopathies **indifférenciées**

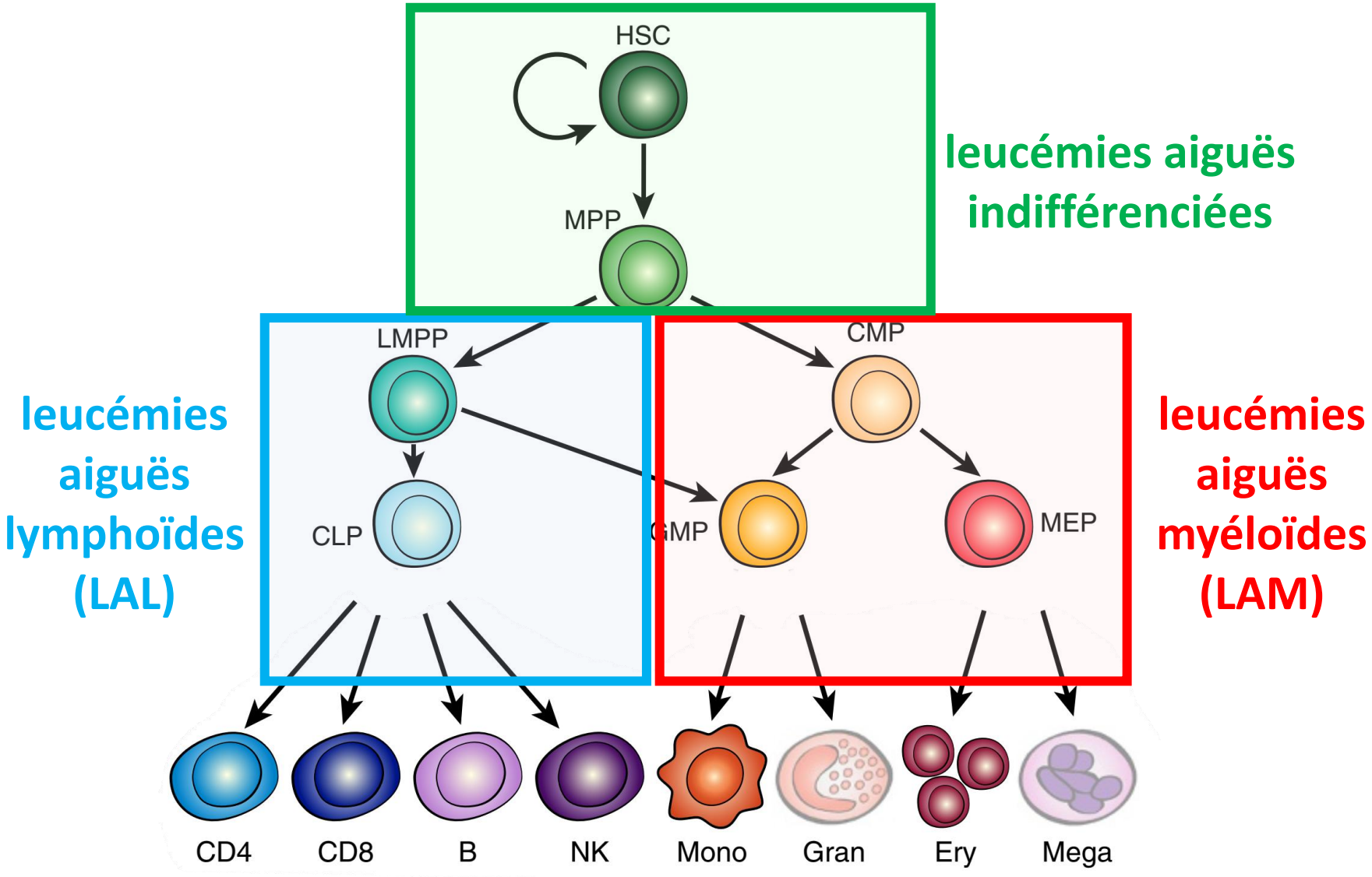
hémopathies **lymphoïdes**

hémopathies **myéloïdes**

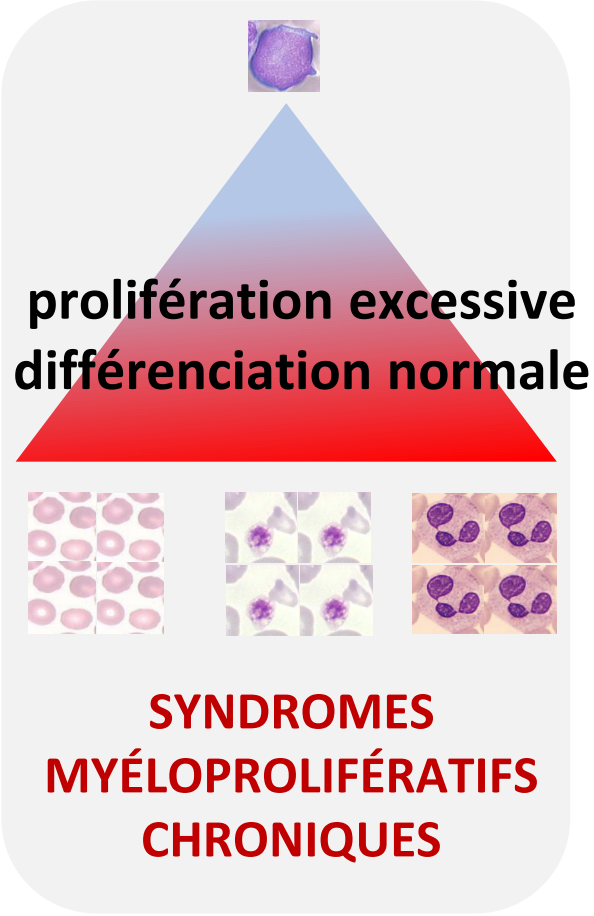
2. Hématopoïèse pathologique : leucémies aiguës

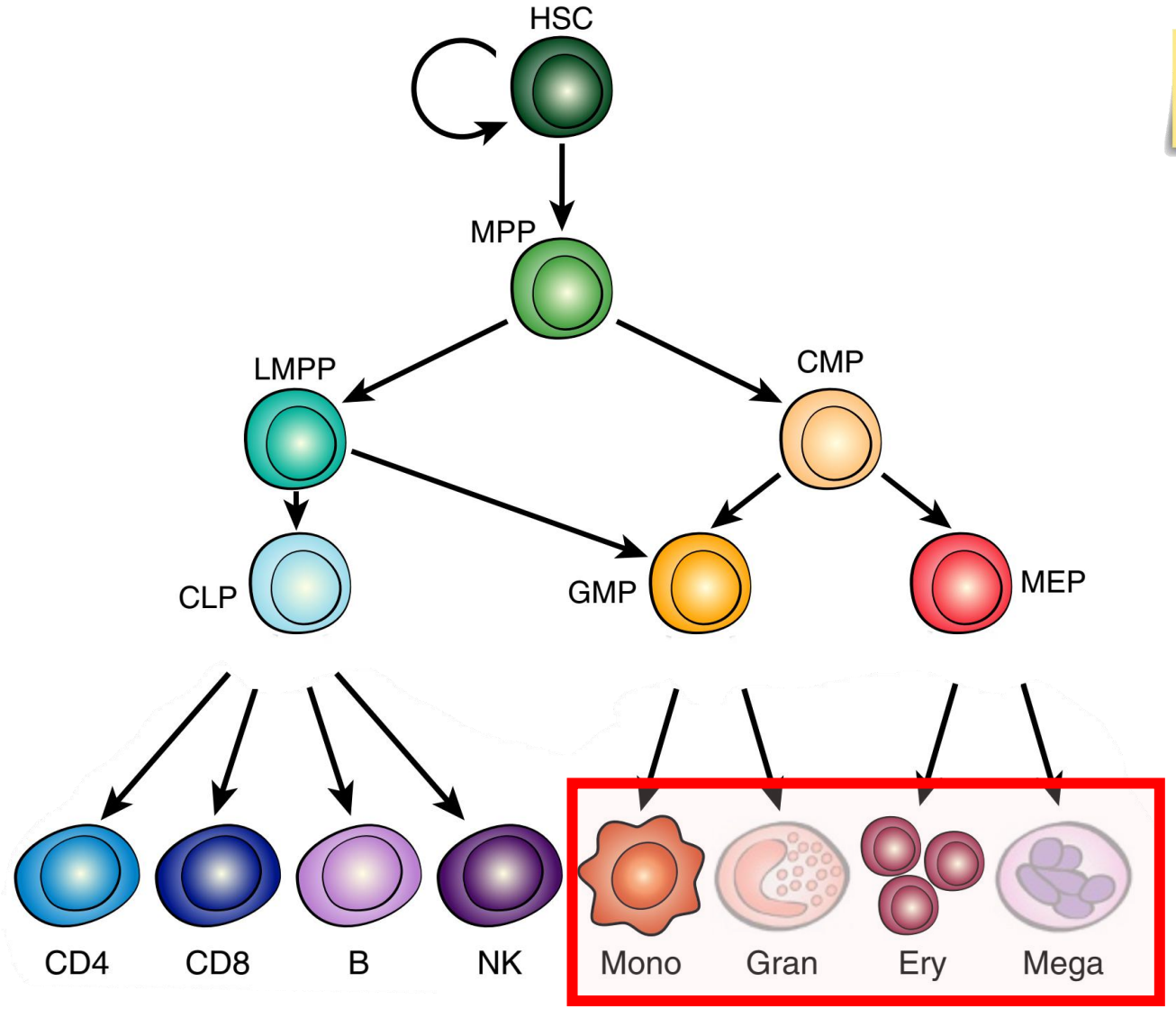
À RETENIR!





2. H. pathologique : syndromes myéloprolifératifs chroniques





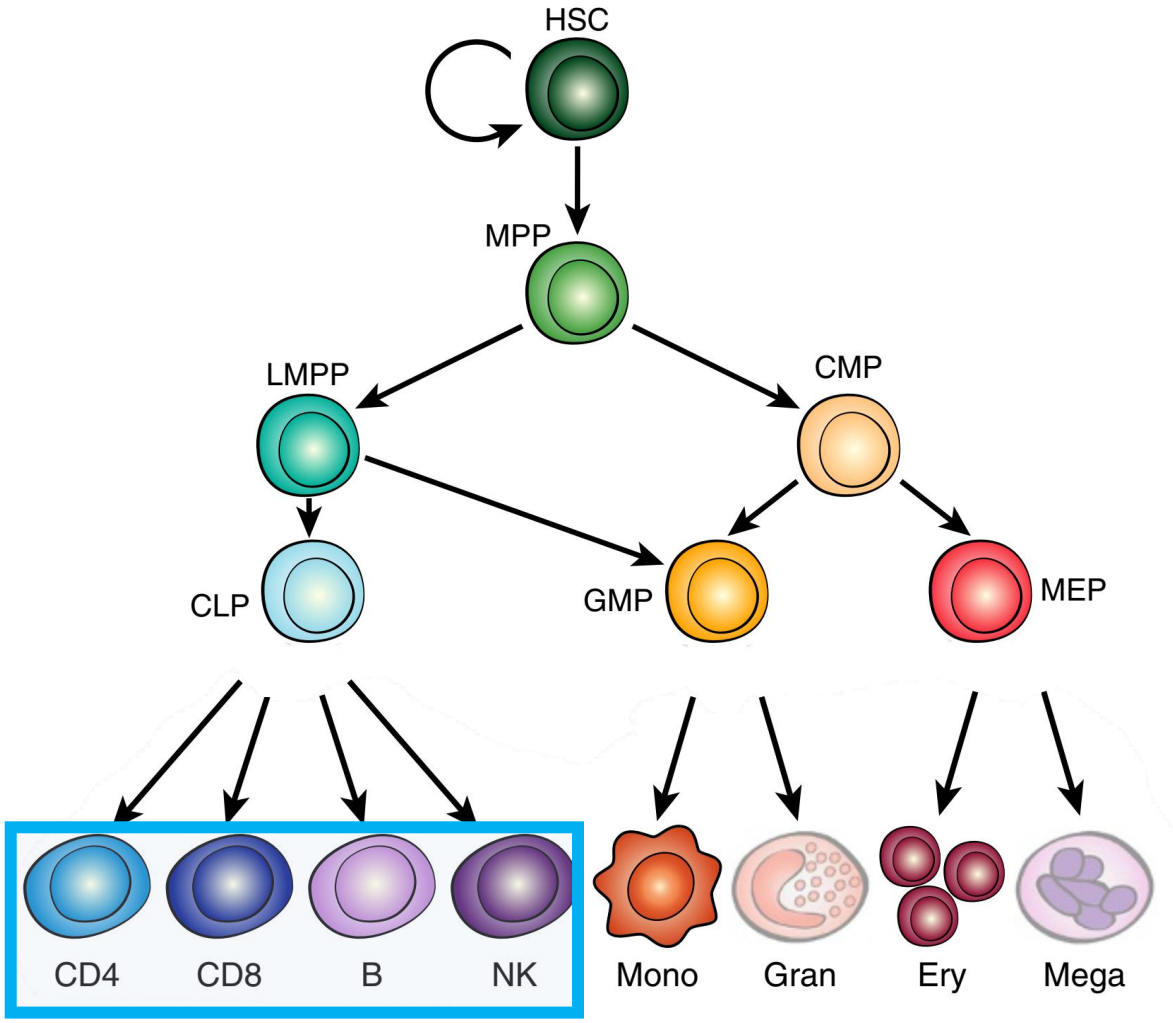
À RETENIR!

2. H. pathologique : syndromes lymphoprolifératifs chroniques

À RETENIR!

Prolifération excessive de lymphocytes matures

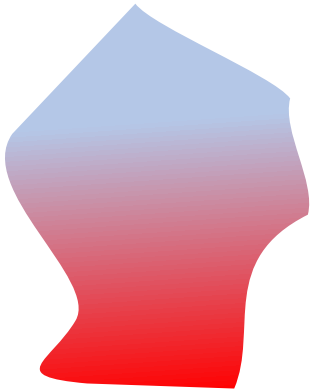
SYNDROMES LYMPHOLIFÉRATIFS CHRONIQUES



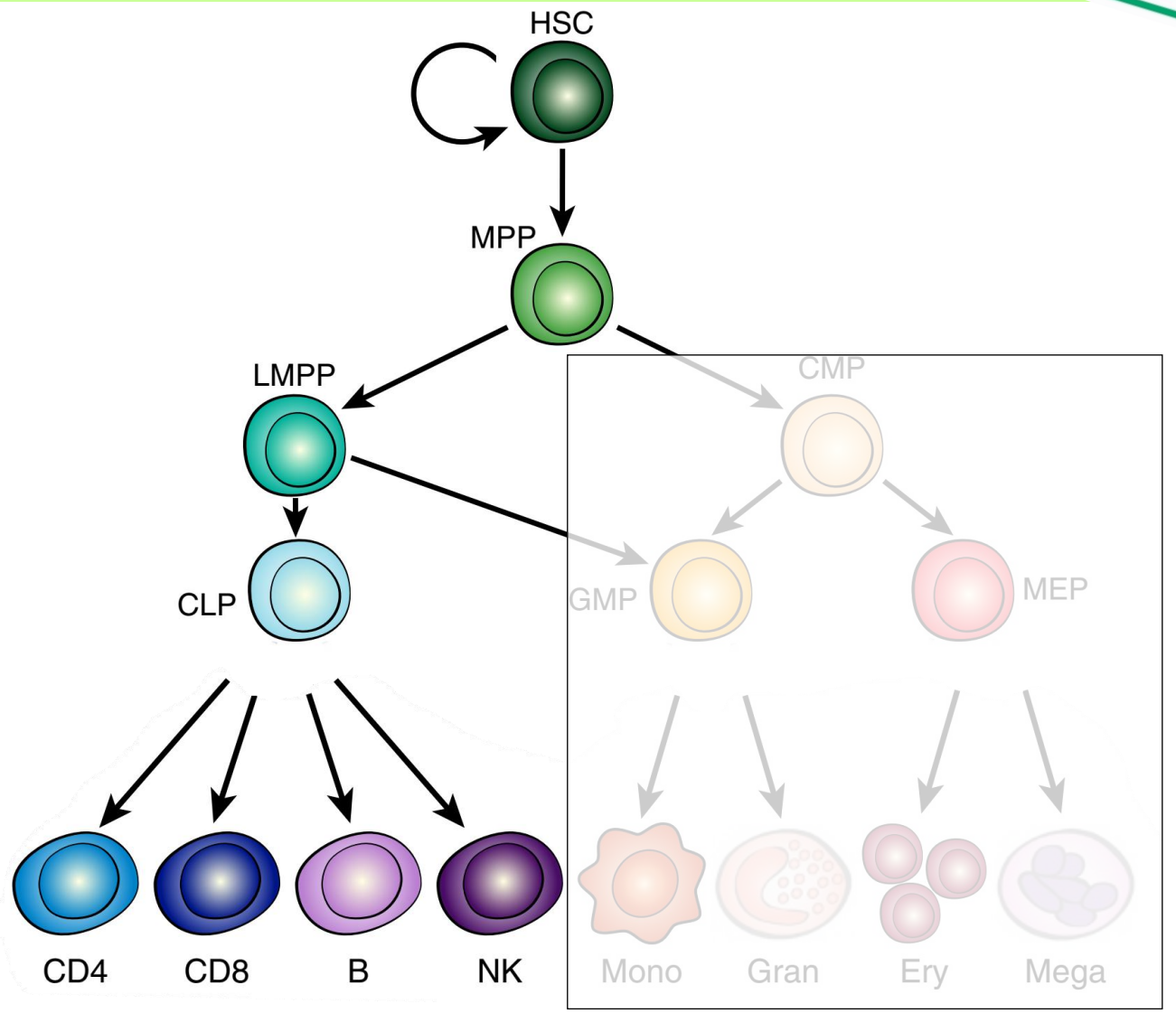
Organes lymphoïdes secondaires : Lymphomes T / lymphomes B

Moelle osseuse : myélome (plasmocytes)

2. H. pathologique : syndromes myélodysplasiques

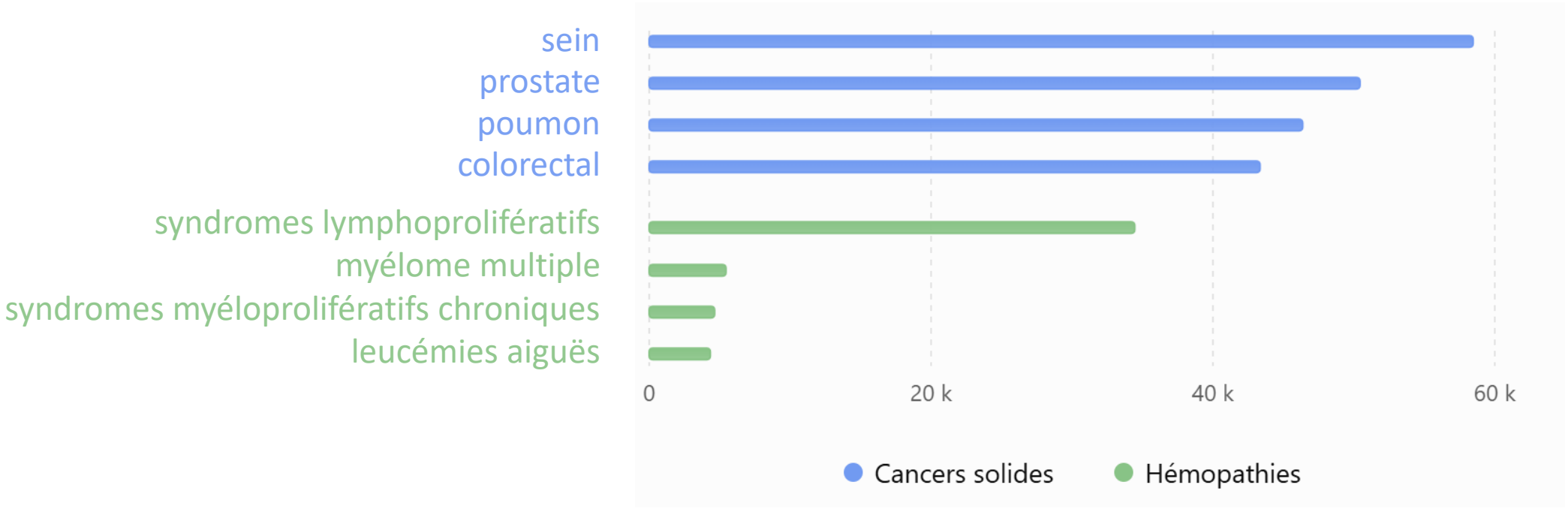


Prolifération clonale
Différenciation anormale
⇩
production insuffisante de cellules myéloïdes matures



2. Épidémiologie des hémopathies malignes en France

Incidence des certains cancers en France (2018) - nouveaux cas par an



source : https://www.santepubliquefrance.fr/sites/default/files/rdd/document/174140_spf00001173.pdf

≈ 12% des cancers nouvellement diagnostiqués en France

... mais 30% des cancers pédiatriques et de l'adolescent

2. Bilan - généralités sur les hémopathies malignes

À RETENIR!

- **Classification suivant le lignage affecté**

  - ❑ hémopathie indifférenciée
  - ❑ hémopathie lymphoïde
  - ❑ hémopathie myéloïde

- **Classification en entités suivant la phsyiopathologie**

  - ❑ leucémies aiguës : **excès de prolifération**, **blocage de la différenciation** au stade progéniteur/précurseur
  - ❑ syndromes myéloprolifératifs chroniques : **excès de prolifération** **sans blocage** de la différenciation en cellules **myéloïdes matures**
  - ❑ syndromes lymphoprolifératifs chroniques : **excès de prolifération** **sans blocage** de la différenciation en cellules **lymphoïdes matures**
  - ❑ syndromes myélodysplasiques : **prolifération clonale avec différenciation anormale** ➔ **production insuffisante de cellules matures**

≈ 12% des cancers nouvellement diagnostiqués en France ... mais 30% des cancers pédiatriques et de l'adolescent

Plan du cours

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?

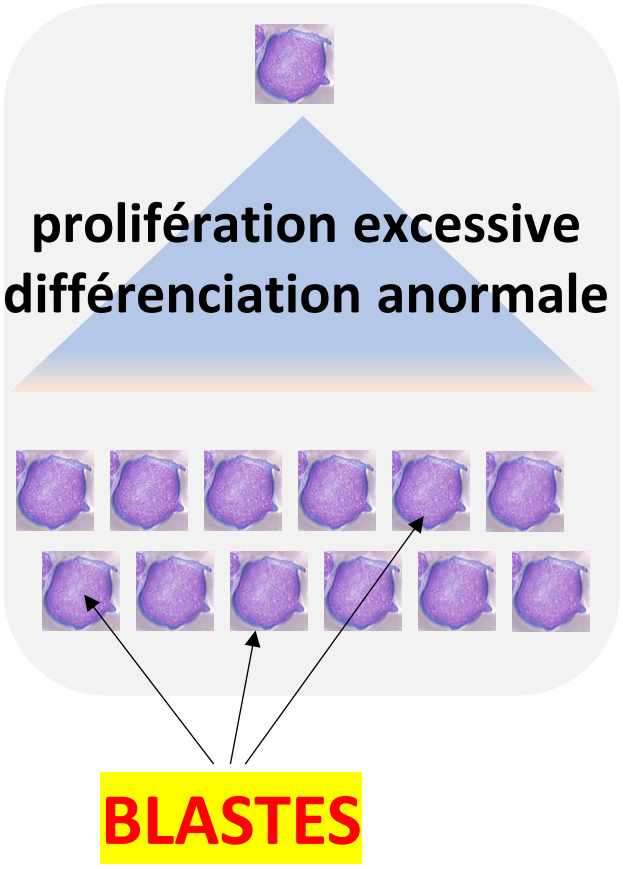
3. Les leucémies aiguës

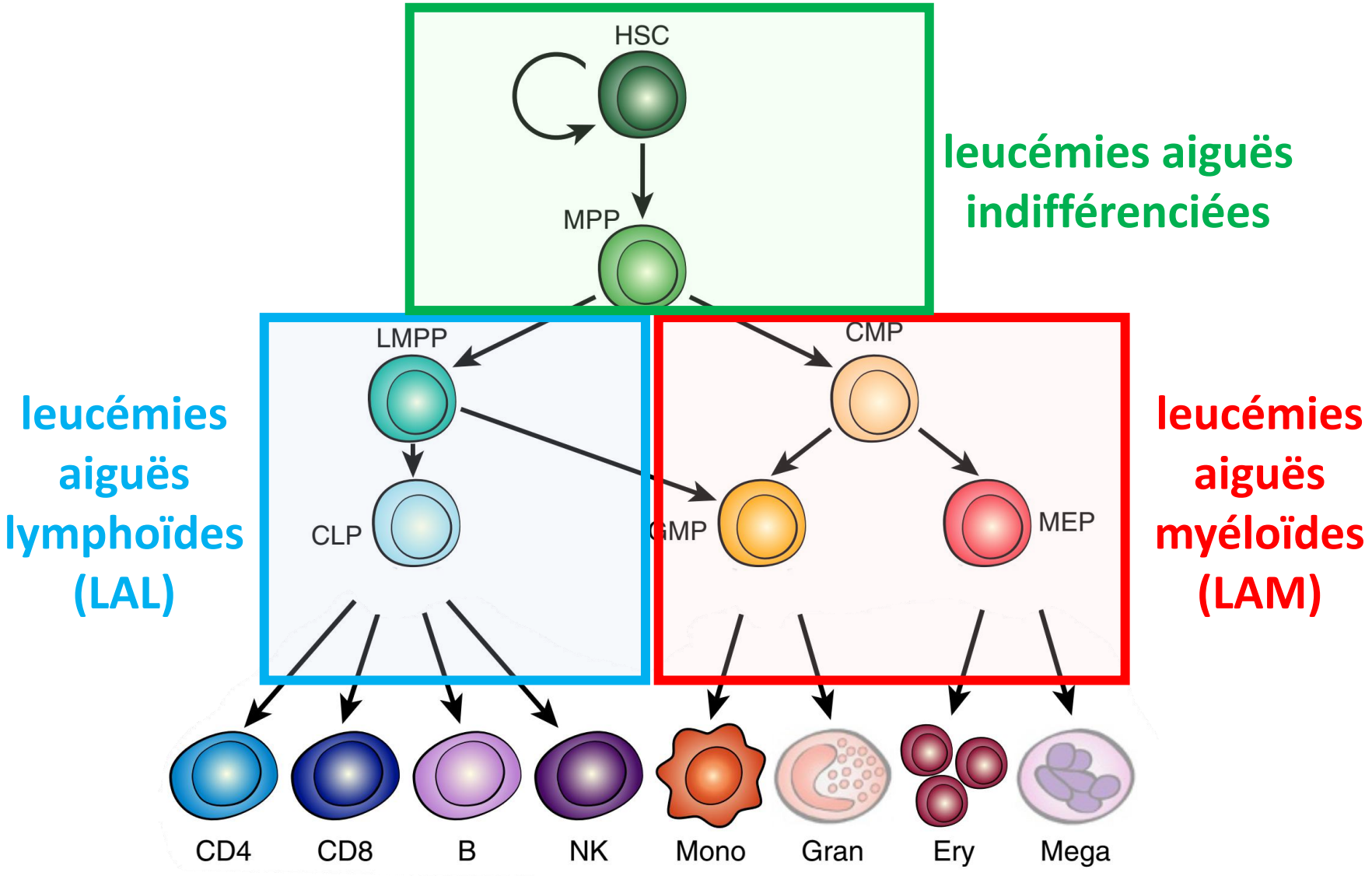
4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques

5. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

6. Conclusions

3. Leucémies aiguës





3. Leucémies aiguës : définition

À RETENIR!

❑ Leucémie aiguë = prolifération **clonale** de progéniteurs/précurseurs hématopoïétiques **incapables d'achever leur maturation = blastes**

➔ **accumulation de blastes dans la moelle osseuse**, puis sang et tissus

➔ ↓↓ **de l'hématopoïèse normale** (occupation des niches hématopoïétiques normales)

❑ 2 grands types selon la lignée atteinte par le blocage de maturation :

Leucémies aiguës **myéloïdes (LAM)**	Leucémies aiguës **lymphoïdes (LAL)**

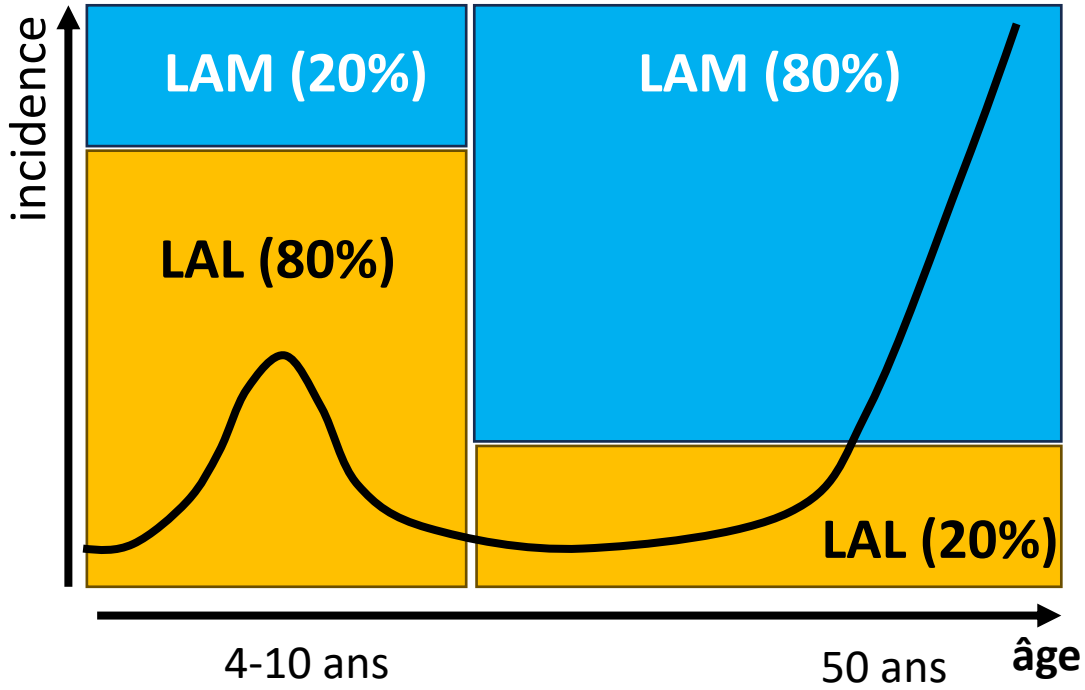
❑ Pathologie agressive, **urgence** diagnostique et thérapeutique

3. Leucémies aiguës : épidémiologie

- 4000 cas/an en France

- Âge médian au diagnostic ≈ 70 ans
  ... mais **touche tous les âges** !

➔ **LAL : 1er cancer de l'enfant**



À RETENIR!

- Facteurs étiologiques :

POUR INFORMATION

  - Idiopathique +++
  - Exposition benzène, radiations ionisantes…
  - LAM : - chimiothérapies
    - autre hémopathie pré-existante
    - congénitaux : Trisomie 21
  - LAL : - facteurs immunologiques
    - virus (EBV, HTLV1/2)

3. Leucémies aiguës : clinique ?

À RETENIR!

❑ Leucémie aiguë = prolifération **clonale** de progéniteurs/précurseurs hématopoïétiques **incapables d'achever leur maturation = blastes**

➔ **accumulation de blastes dans la moelle osseuse**, puis sang et tissus

➔ ↓↓ **de l'hématopoïèse normale** (occupation des niches hématopoïétiques normales)

❑ 2 grands types selon la lignée atteinte par le blocage de maturation :

Leucémies aiguës **myéloïdes (LAM)**	Leucémies aiguës **lymphoïdes (LAL)**

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

3. Leucémies aiguës : clinique

❒ Syndrome d'insuffisance médullaire (début souvent brutal)

➔ **envahissement** de la moelle osseuse par les **blastes** ⇨ **PANCYTOPÉNIE**

- **Syndrome anémique : ↓↓ hémoglobine (anémie)**

  asthénie, pâleur cutanéo-muqueuse, dyspnée, vertiges ...

Angine ulcéronécrotique

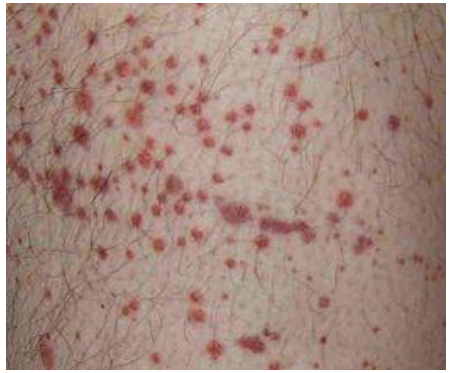


- **Syndrome infectieux : ↓↓ neutrophiles (neutropénie)**

  pneumopathies, abcès, cellulaire, choc septique, angine ulcéronécrotique ...

- **Syndrome hémorragique : ↓↓ plaquettes (thrombopénie)**

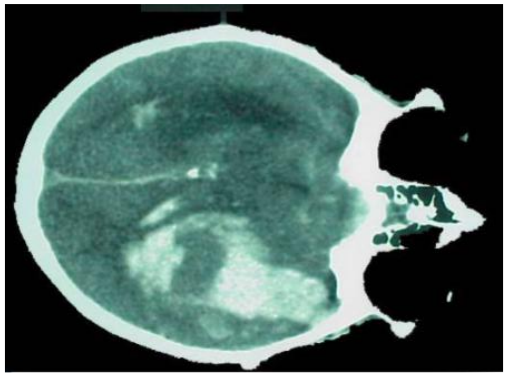
purpura pétéchial



hémorragie muqueuse



hémorragies profondes graves (oculaire, cérébrale ...)



3. Leucémies aiguës : clinique

❒ Syndrome tumoral

- **Hypertrophie des organes hématopoïétiques**



  - **splénomégalie (rate)** *et hépatomégalie (foie, plus rare)*
  - **adénopathies (ganglions)** : LAL

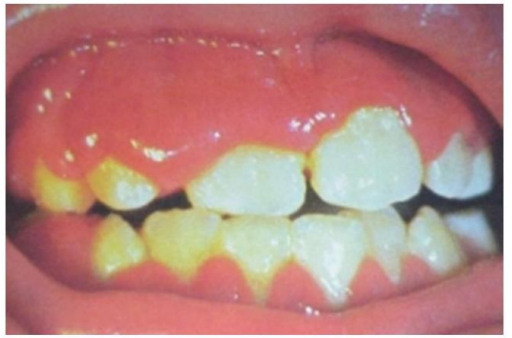
- **Localisations particulières**



  - **neuroméningées** : envahissement du liquide céphalo-rachidien ⇨ *méningite, paralysie des nerfs crâniens*
  - **osseuses ⇨ douleurs**, symptôme majeur chez l'enfant
  - cutanées
  - gingivale
  - testiculaire (LAL)



leucémides



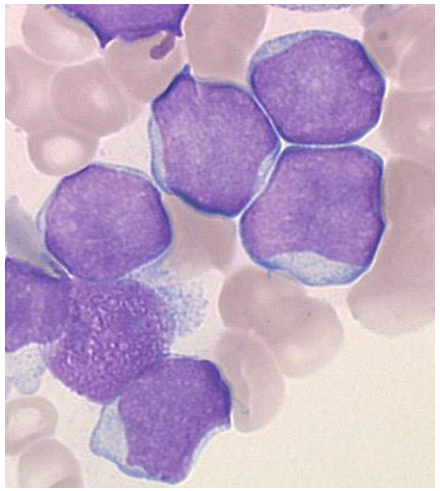
hypertrophie gingivale

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (1)

À RETENIR!

❒ Hémogramme et frottis sanguin (cf. L2)

- **Pancytopénie**
  - **anémie** (normochrome, normocytaire ou légèrement macrocytaire, **arégénérative**)
  - **thrombopénie**
  - **neutropénie**
- **Leucocytes**
  - variables : ↑ ou N ou ↓
  - présence **possible** de **blastes** circulants



www.hematocell.fr

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

⇨ SUSPISCION de leucémie aiguë

Rappel L2 - l'hémogramme : principe

= Analyse **quantitative** et **qualitative** des cellules sanguines

- Examen médical le plus prescrit en France :
  - surveillance (grossesse), bilan pré-opératoire, altération de l'état général
  - suspicion d'anomalie sanguine en lien avec des signes cliniques (anémie, hémorragie, fièvre résistante aux antibiotiques …)
- Prélèvement de sang veineux au pli du coude
- Examen sur sang total (non centrifugé ; avec EDTA ⊣ Ca^{2+})
- Sur automate + microscope





Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud

+



Rappel L2 - l'hémogramme : principe

2) Analyse qualitative

➔ analyse de la **morphologie** des cellules

➔ nécessite la réalisation d'un **frottis sanguin** et l'observation au **microscope** optique

① Réalisation du frottis

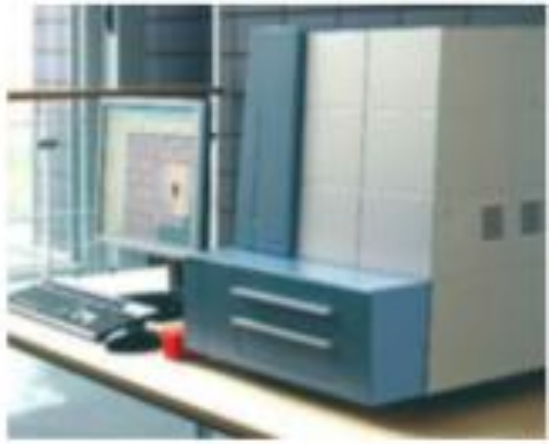


② Coloration MGG = **M**ay-**G**rünwald **G**iemsa

③ Lecture



Microscope optique



Microscope automatisé

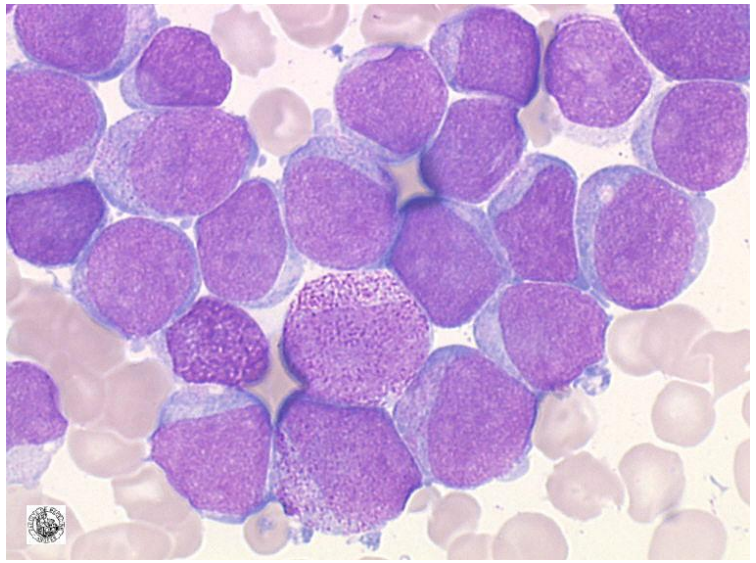
3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (2)

À RETENIR!

❒ **Myélogramme** (cf. L2)

⇨ AFFIRME le diagnostic de **leucémie aiguë** si **> 20% de blastes dans la moelle osseuse**

Moelle osseuse riche, massivement **envahie par des blastes**



www.hematocell.fr

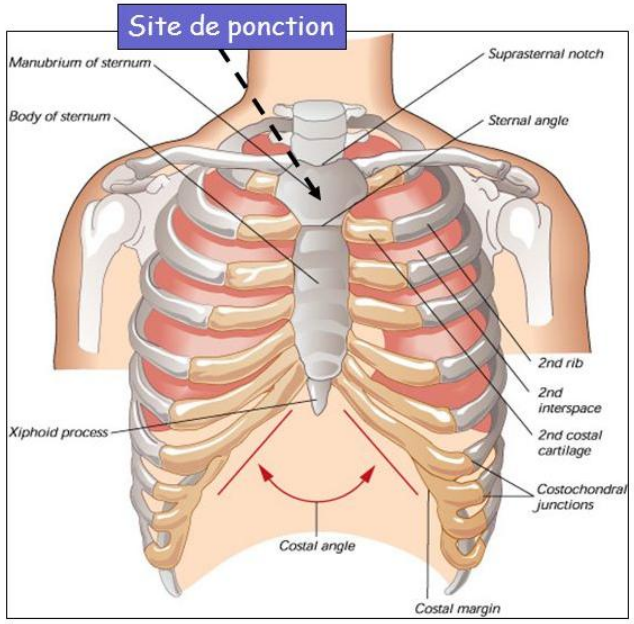
Blaste =

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

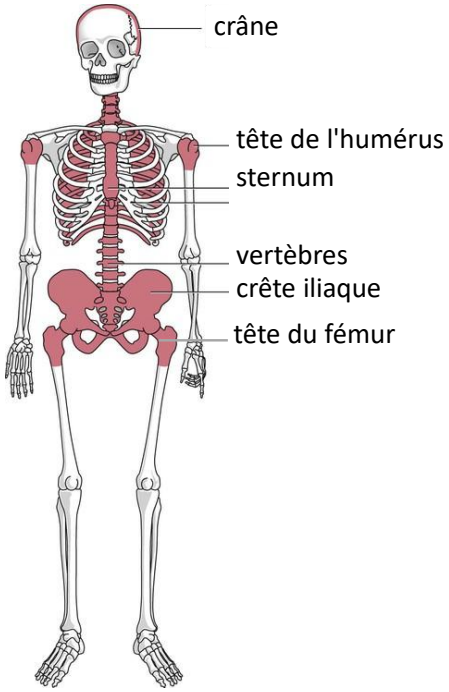
Rappel L2 - le myélogramme

- But : analyser la composition cellulaire de la MO
- Lieu : épines iliaques ou manubrium sternal



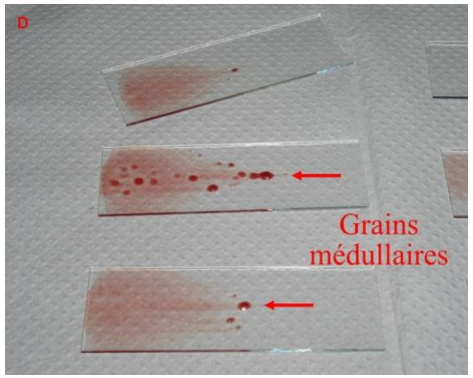


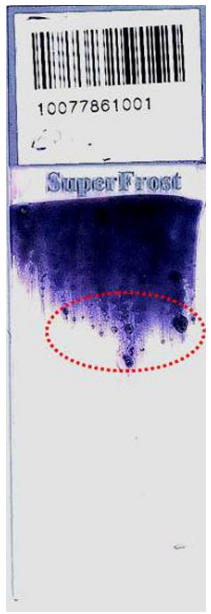


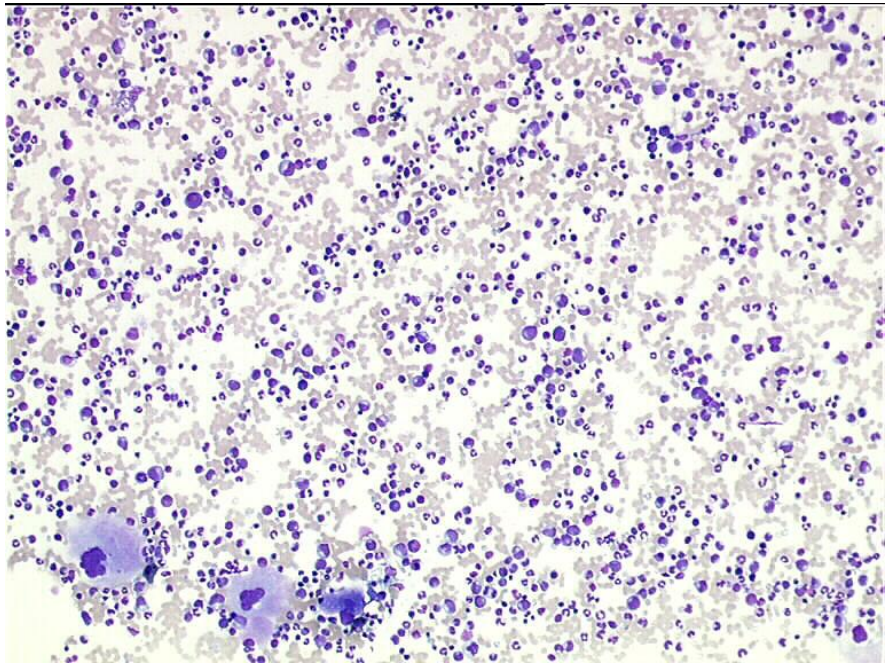


Rappel L2 - le myélogramme

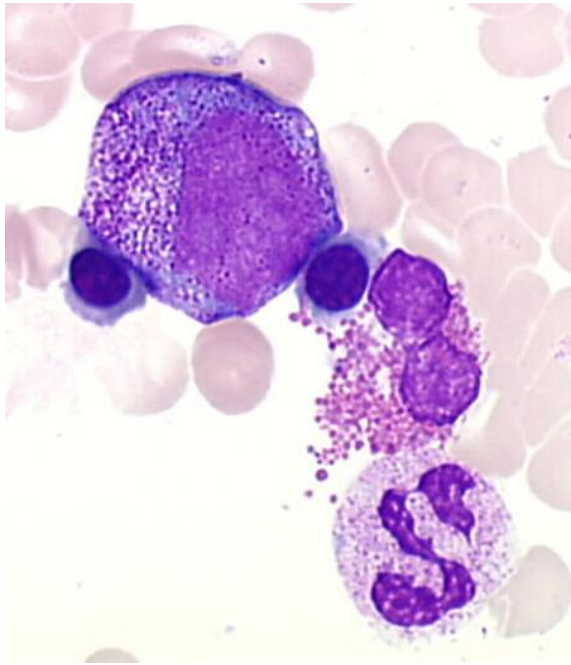
- Ponction de grains médullaires
- tube EDTA
- Coloration au MGG







Objectif x10



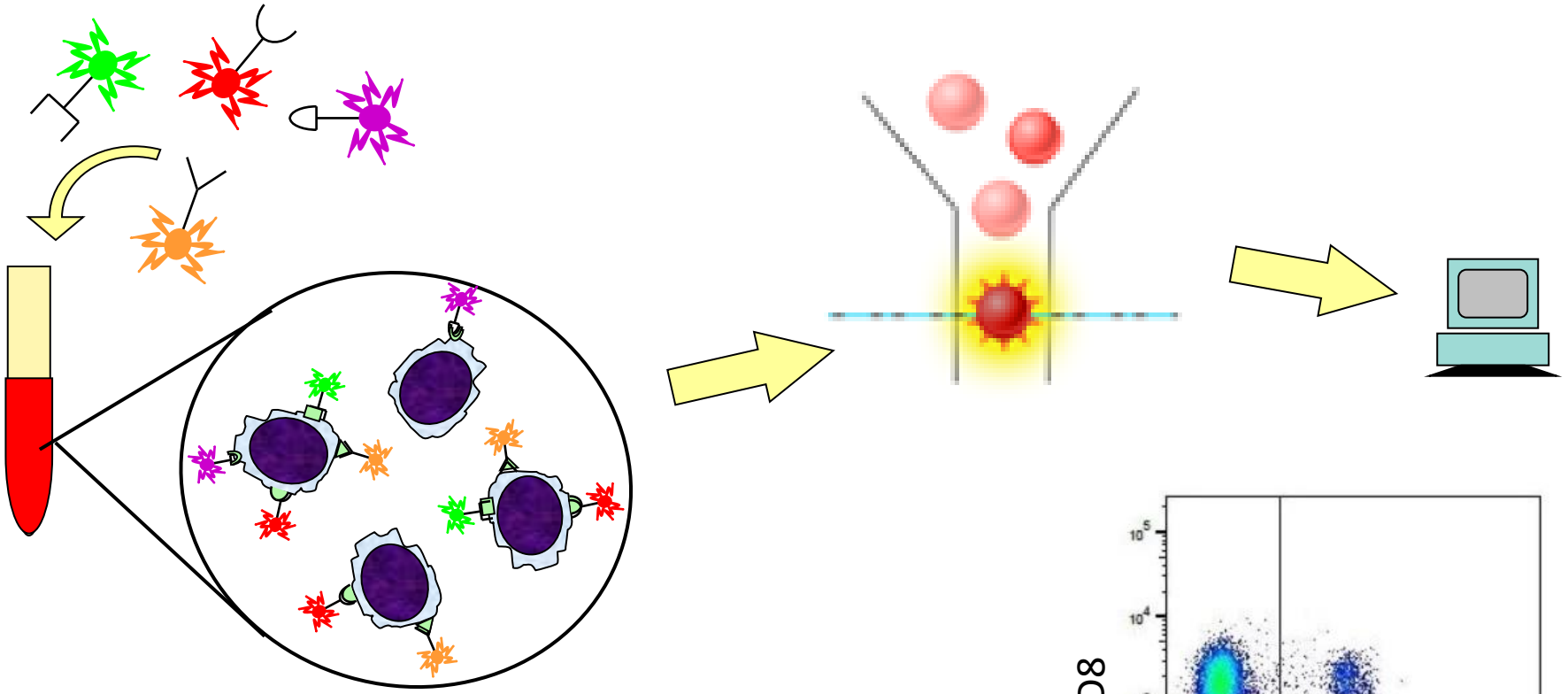
Objectif x100

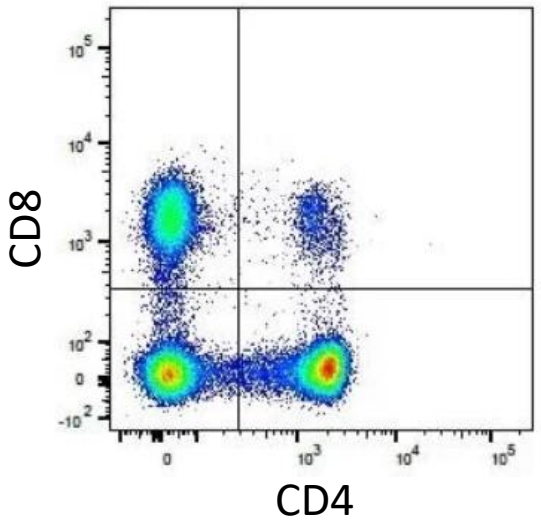
- Richesse de la moelle ? (*aplasie ? envahissement tumoral ?*)
- Anomalies cytologiques ?

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (3)

À RETENIR!

❒ Immunophénotypage par cytométrie de flux





Utilisation d'**anticorps** couplés à un **fluorochrome**

➔ marquage des cellules

➔ détection par cytométrie en flux

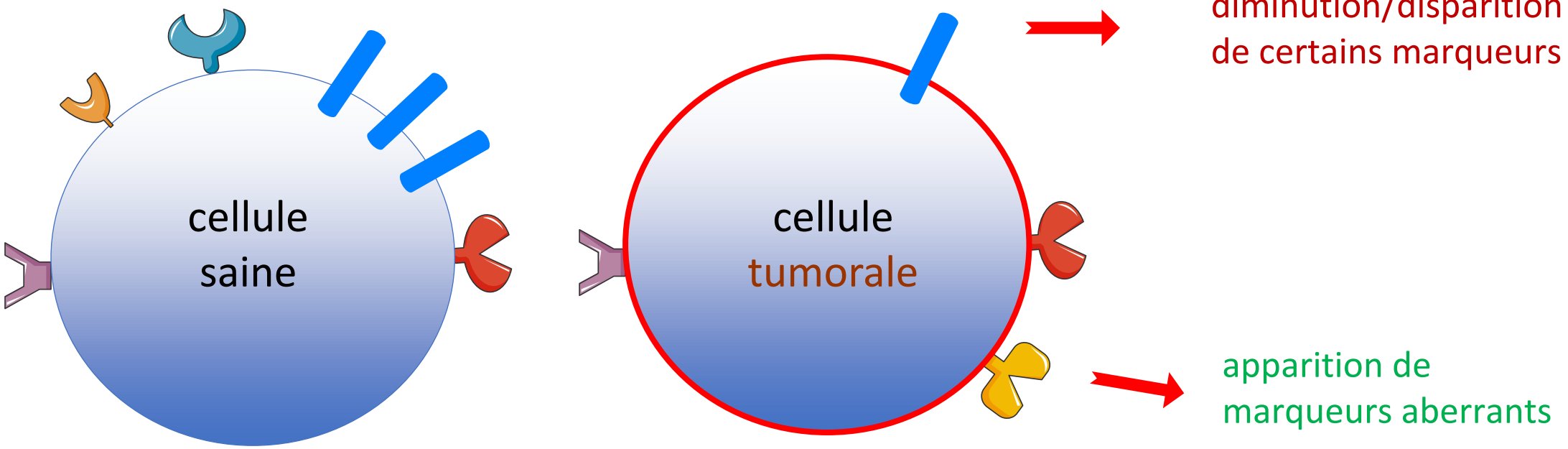
3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (3)

À RETENIR!

❒ Immunophénotypage par cytométrie de flux

➔ analyse l'**expression** par les cellules de **marqueurs** (= récepteurs, enzymes, canaux…)

situés à la surface de la membrane plasmique ou à l'intérieur de la cellule



➔ **caractérisation quantitative et qualitative** des cellules normales et pathologiques

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (3)

À RETENIR!

❒ Immunophénotypage par cytométrie de flux

➔ **affirme la nature myéloïde (LAM) ou lymphoïde (LAL)** des blastes

➔ précise le **sous-type** de leucémie aiguë

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

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

À RETENIR!

❒ Génétique

- **Cytogénétique** : **caryotype ± FISH**
- **Biologie moléculaire** : recherche de **mutations récurrentes** et/ou de **transcrit de fusion**

➔ précise le **sous-type** de leucémie aigüe en cas d'anomalie génétique récurrente

⇨ **classification**

↳ indication pronostique

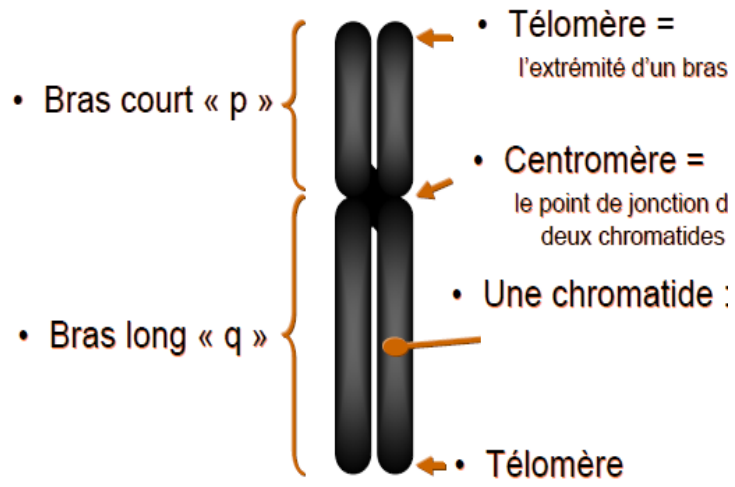
↳ choix du traitement

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

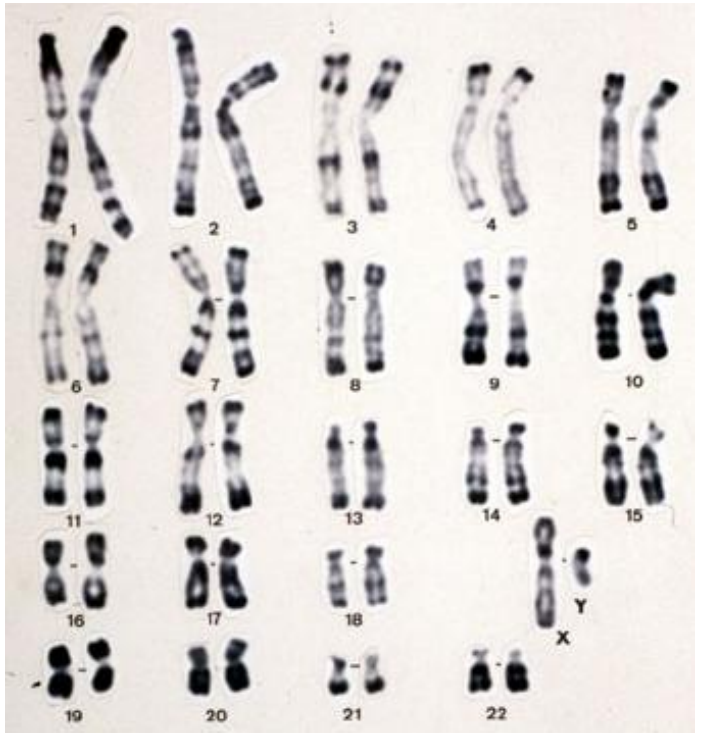
À RETENIR!

❒ Génétique

- **Cytogénétique conventionnelle** : **caryotype**



sang ou
moelle osseuse
⇩
culture et blocage
en métaphase



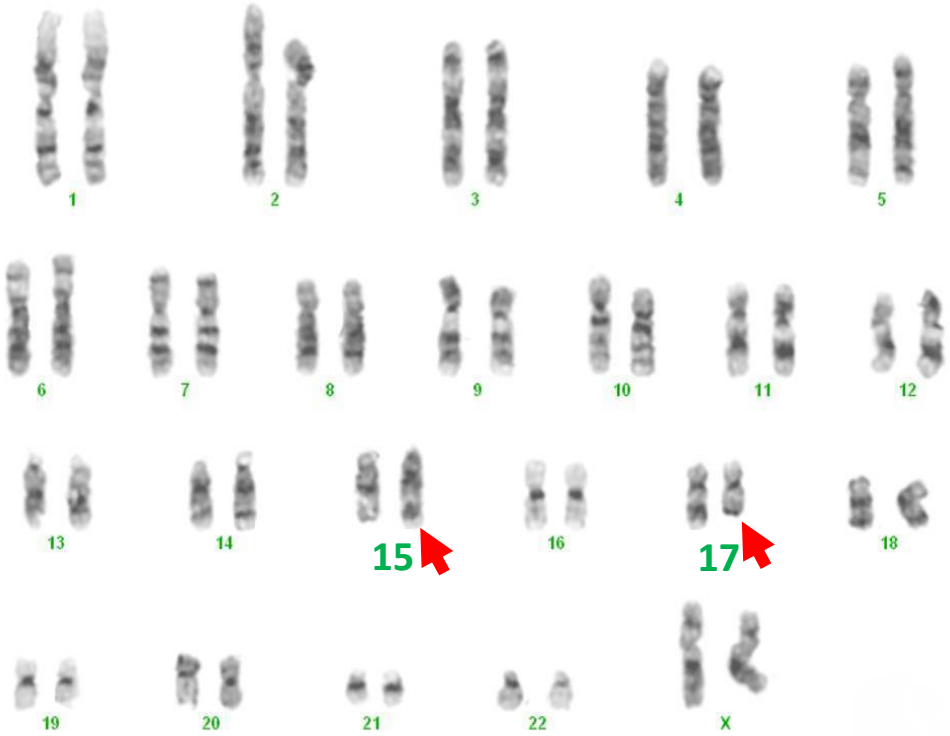
3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

À RETENIR!

❒ Génétique

- **Cytogénétique** : **caryotype**

exemple de **translocation t(15;17)**(q22;q12) d'une **LAM3**



➔ anomalies de **nombre : aneuploïdie**

= perte (monosomie)/**gain** (trisomie ...) de chromosomes

➔ anomalies de **structure** :

- **translocation** = juxtaposition de séquences normalement situées sur des chromosomes différents
- **délétion**, **duplication**, **inversion**

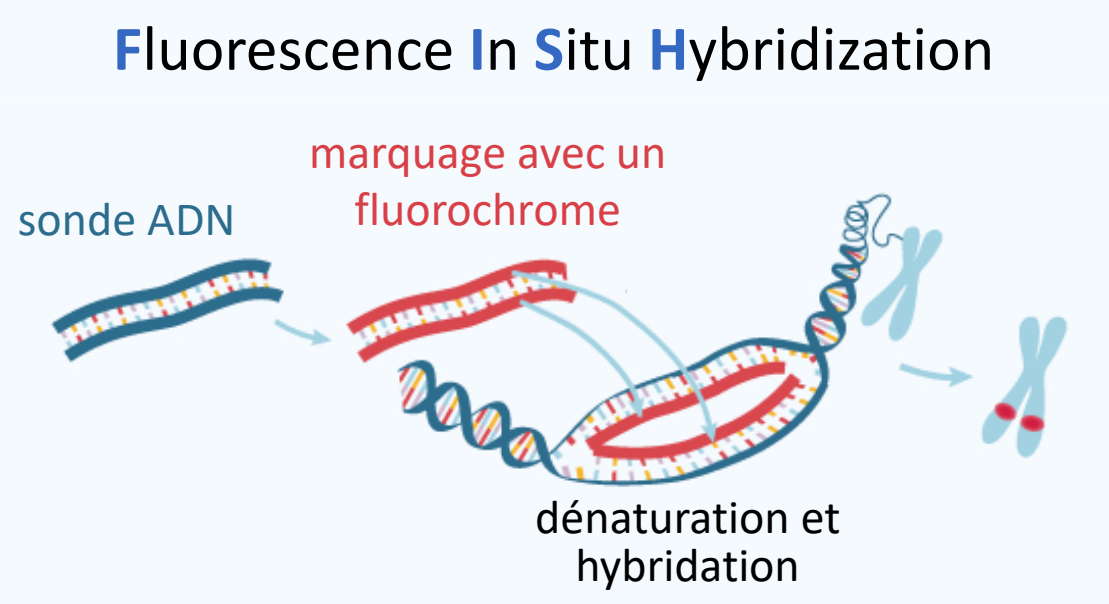
https://imagebank.hematology.org/image/60348/acute-promyelocytic-leukemia-karyotype

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

À RETENIR!

❒ Génétique

- **Cytogénétique** : **FISH**



Utilisation de **sondes ADN spécifiques d'une région d'intérêt** conjuguées à un **fluorochrome**

➔ recherche d'**anomalies chromosomiques précises**

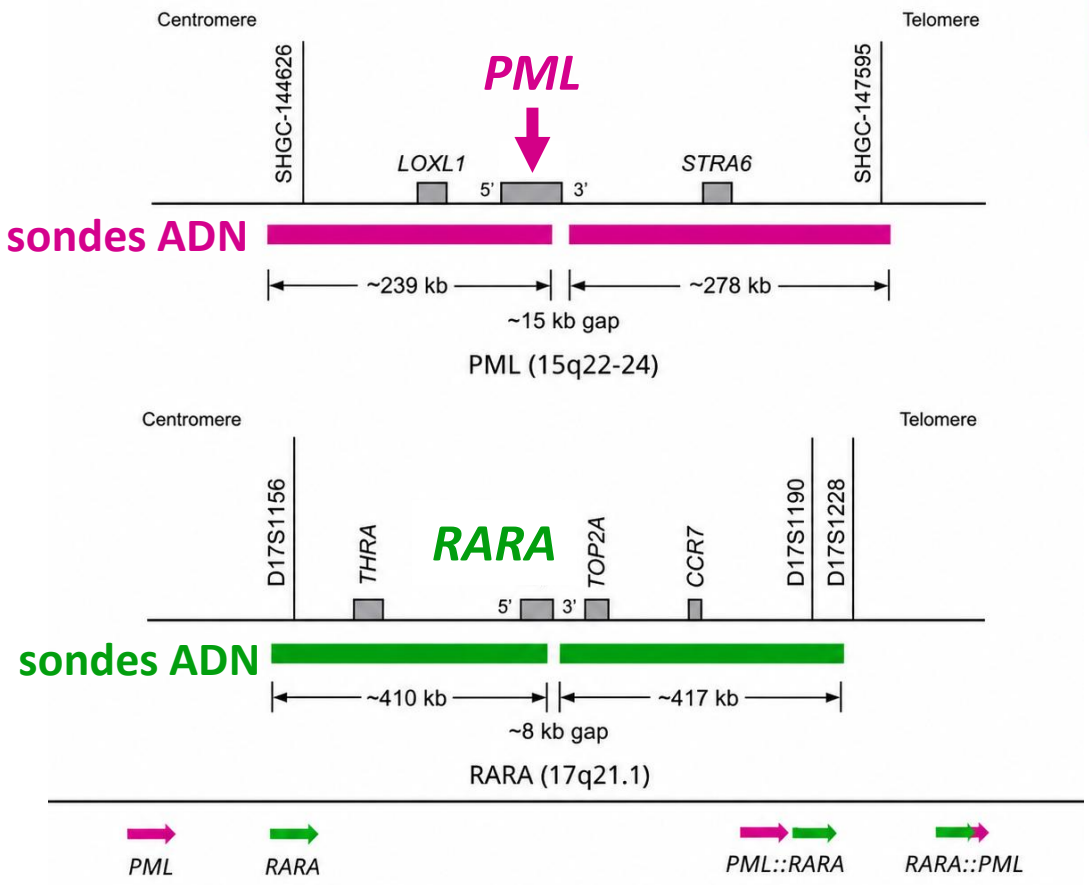
- **translocation** de deux gènes donnés
- **délétion**, **duplication** d'un gène donné

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

À RETENIR!

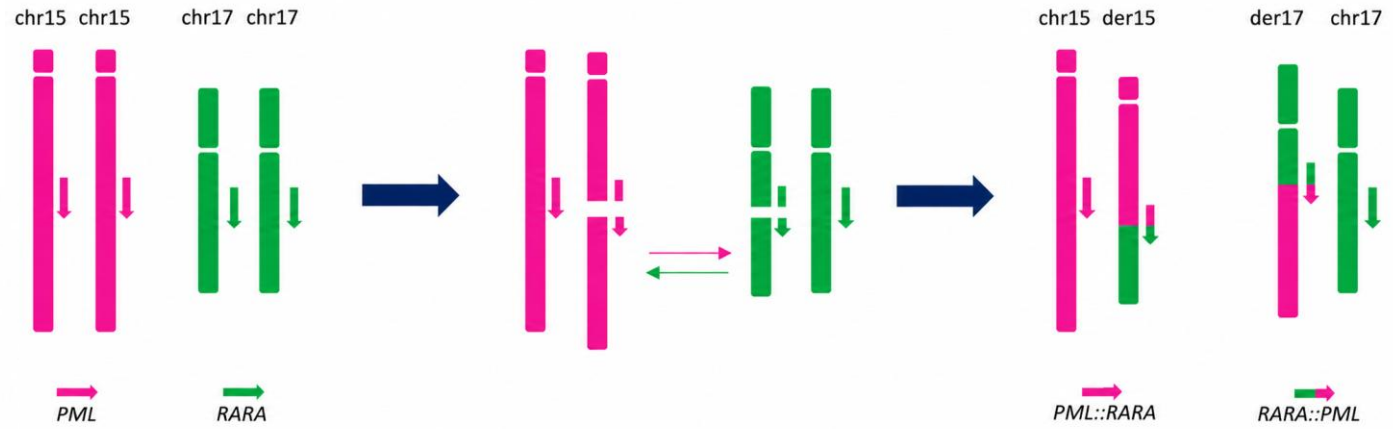
❒ Génétique

- **Cytogénétique** : **FISH**

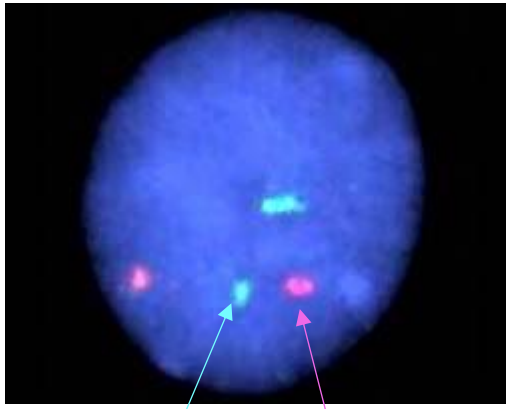


https://cancergeneticslab.ca/hematological/apl/apl-fish-dx/

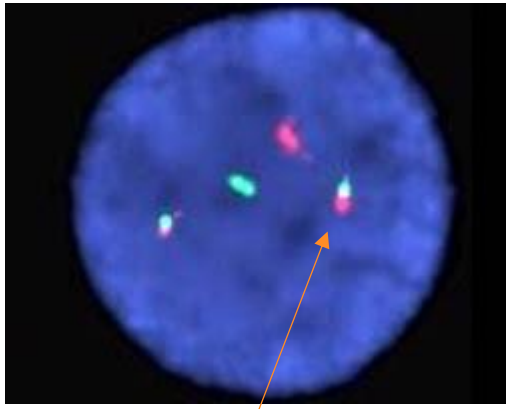
translocation réciproque



cellule normale



cellule **LAM3 t(15;17)**(q22;q21)



RARA ***PML***

gène de fusion ***PML::RARA***

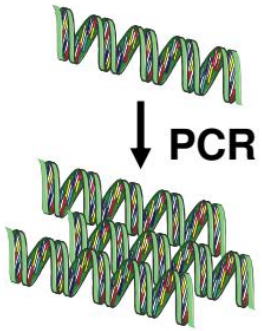
3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

À RETENIR!

❒ Génétique

- **Biologie moléculaire**

Analyses sur ADN

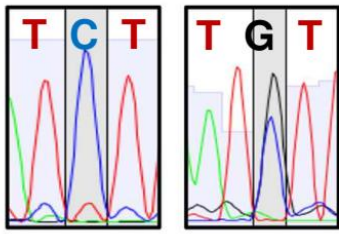


PCR

***Next Generation Sequencing* (NGS)**

Séquençage Sanger

normal **muté**

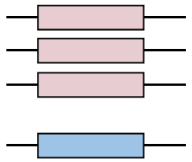


1 exon à la fois
semi-quantitatif

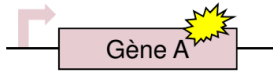




10-100 gènes, quantitatif
Exome, semi-quantitatif



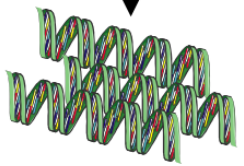
gains ou délétions



Mutation ponctuelle
Insertion / délétion

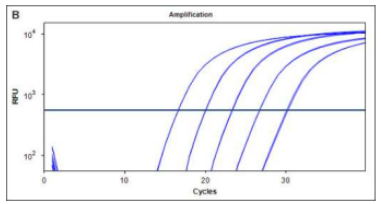
Analyses sur ARN

RT-PCR ± quantitatif





détection transcrits de fusion candidats



quantification d'un transcrit de fusion identifié

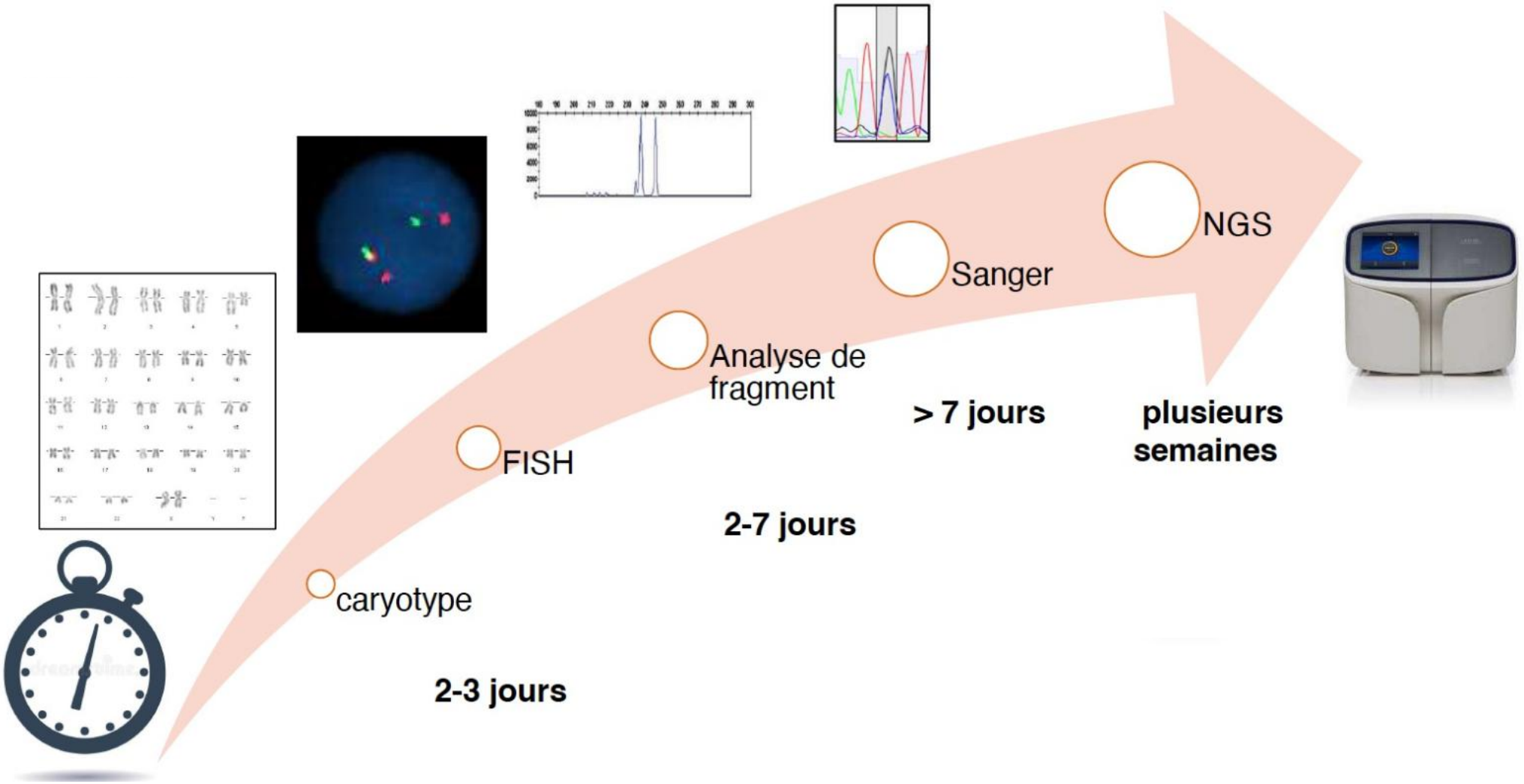
(NGS) RNA-seq



détection transcrits de fusion (y compris nouveaux)

3. Leucémies aiguës : diagnostic biologique (4)

❒ Génétique

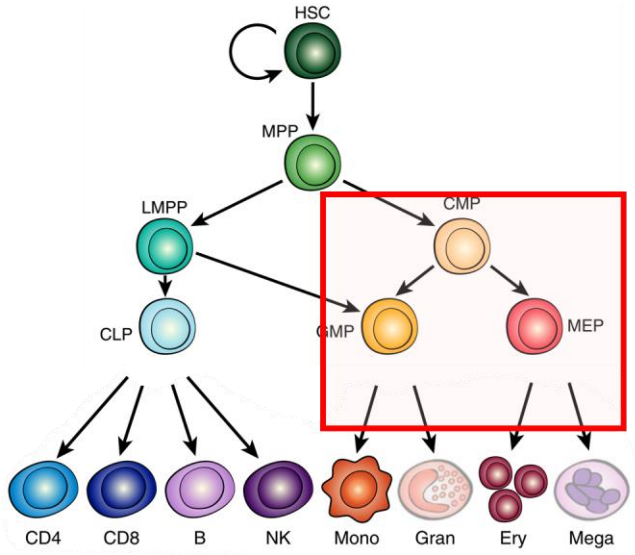


3. Leucémies aiguës : classification

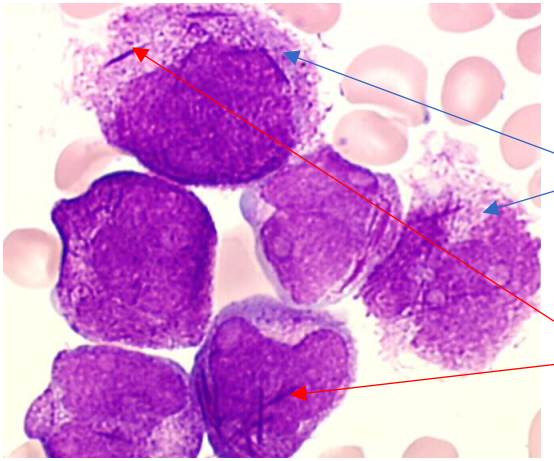
❒ Ancienne classification cytologique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

- Blastes non différenciés : **LAM 0**
- Blastes à différenciation granuleuse : **LAM1 – LAM3**
  - M1 : Blastes sans maturation
  - M2 : Blastes avec maturation partielle
  - **M3 : Promyélocytes**
- Blastes à différenciation monocytaire : **LAM4 – LAM5**
  - M4 : myélo-monocytaire

    (blastes avec diff. granuleuse + blastes avec diff. monocytaire)
  - M5 : monoblastique
- Blastes à différenciation érythroblastique : **LAM6**
- Blastes à différenciation mégacaryocytaire : **LAM7**



À RETENIR!



LAM3

cytoplasme hypergranuleux

corps d'Auer (MPO)

3. Leucémies aiguës : classification

❒ Classification OMS actuelle des 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*
(LAM3) 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

À RETENIR!

anomalies chromosomiques

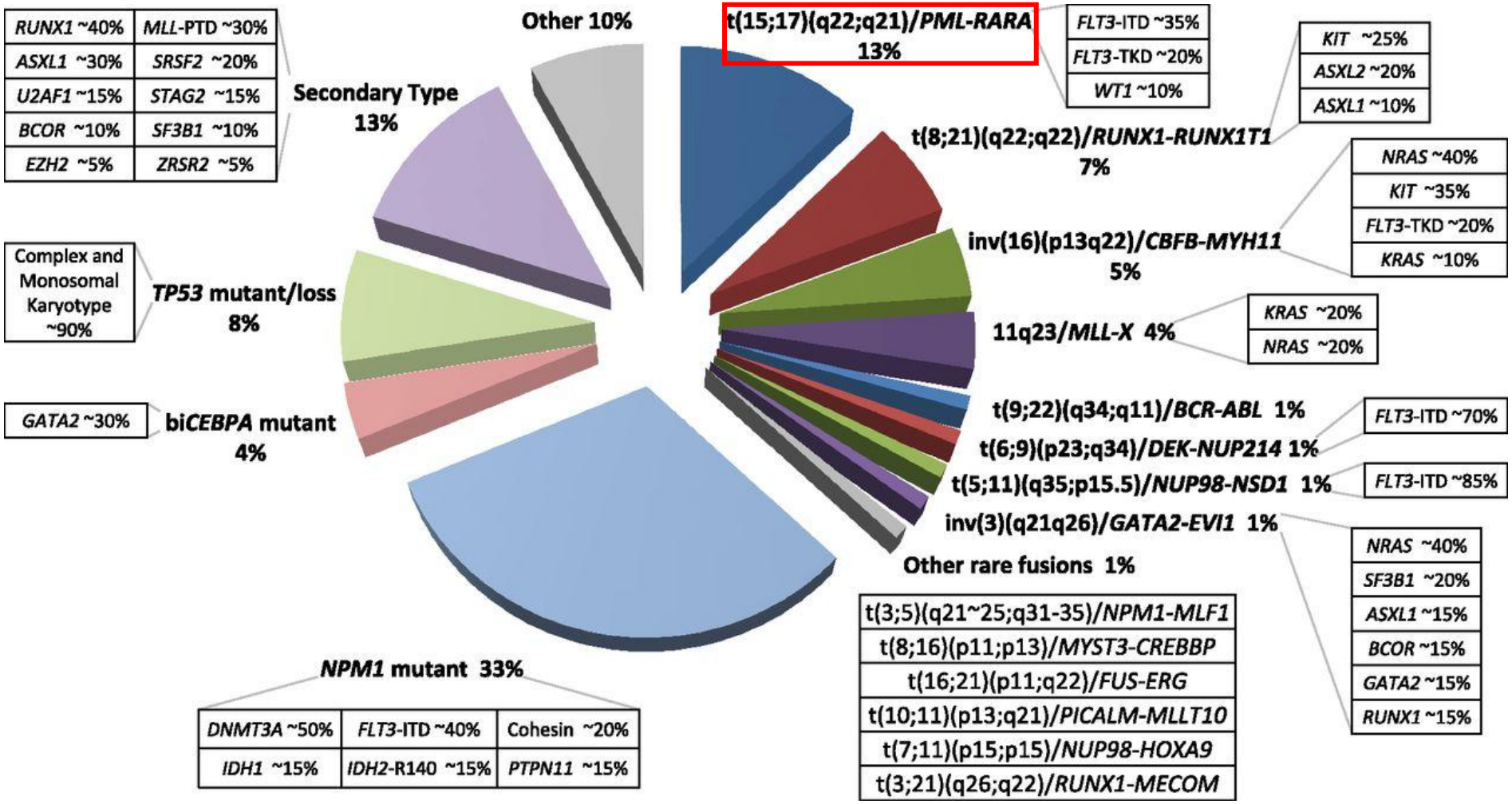
mutations

Classification **cytologique**
(en l'absence d'anomalie génétique récurrente)

Arber *et al.*, Blood 2016

3. Leucémies aiguës : classification

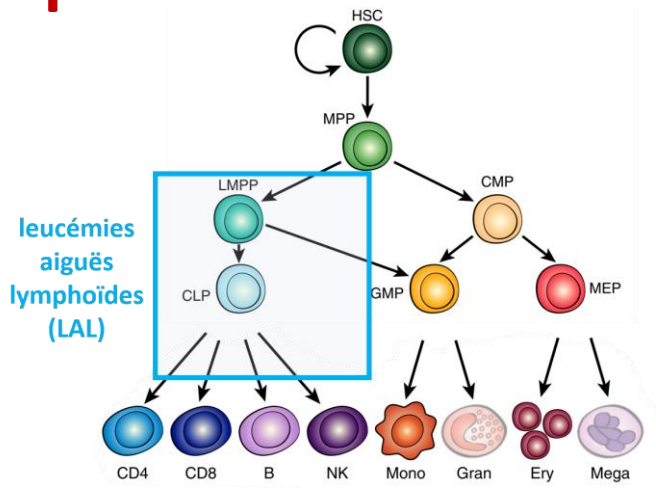
❒ Classification OMS actuelle des LAM



Blood (2016) 127 (1)

3. Leucémies aiguës : classification

❒ Classification OMS actuelle des leucémies aiguës lymphoïdes



À RETENIR! **LAL-B**

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

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

À RETENIR!

À RETENIR! **LAL-T**

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Arber *et al.*, Blood 2016

3. Leucémies aiguës : traitements

À RETENIR!

❒ Généralités sur le traitement des leucémies aiguës

- **Conduite**
  - hospitalisation **en urgence en** service spécialisé d'hématologie

- **Principe**
  - **polychimiothérapie intensive ➔ mise en aplasie médullaire**
  - **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**
  - traitements adjuvants pour prévenir et traiter les complications

- **Objectifs :**
  - obtenir une **rémission complète**
  - prévenir la **rechute**

3. Leucémies aiguës : traitements

À RETENIR!

❒ Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- **Greffe de CSH** = **transplantation** de **cellules souches médullaires ou sanguines**

  ➔ technique de **thérapie cellulaire**

- **Objectif** : **détruire** le système hématopoïétique 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

3. Leucémies aiguës : traitements

À RETENIR!

❒ Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- **Greffe de CSH** = **transplantation** de **cellules souches médullaires ou sanguines**

  ➔ technique de **thérapie cellulaire**

- **Objectif** : **détruire** le système hématopoïétique 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** (= **allogénique**) : greffe entre 2 individus de la même espèce
  - ➢ prélèvement de CSH sur un individu donneur compatible
  - ➢ injection à l'individu receveur (patient)

allogénique ⇩ éviter de réimplanter des blastes résiduels

3. Leucémies aiguës : traitements

❒ Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

➔ recherche de **compatibilité HLA totale**

- dans la fratrie : 1 chance sur 4 entre deux frères/sœurs
- dans les registres internationaux : 1 chance sur un million ...



Vous avez entre 18 et 35 ans ? Rendez-vous ici pour vous inscire

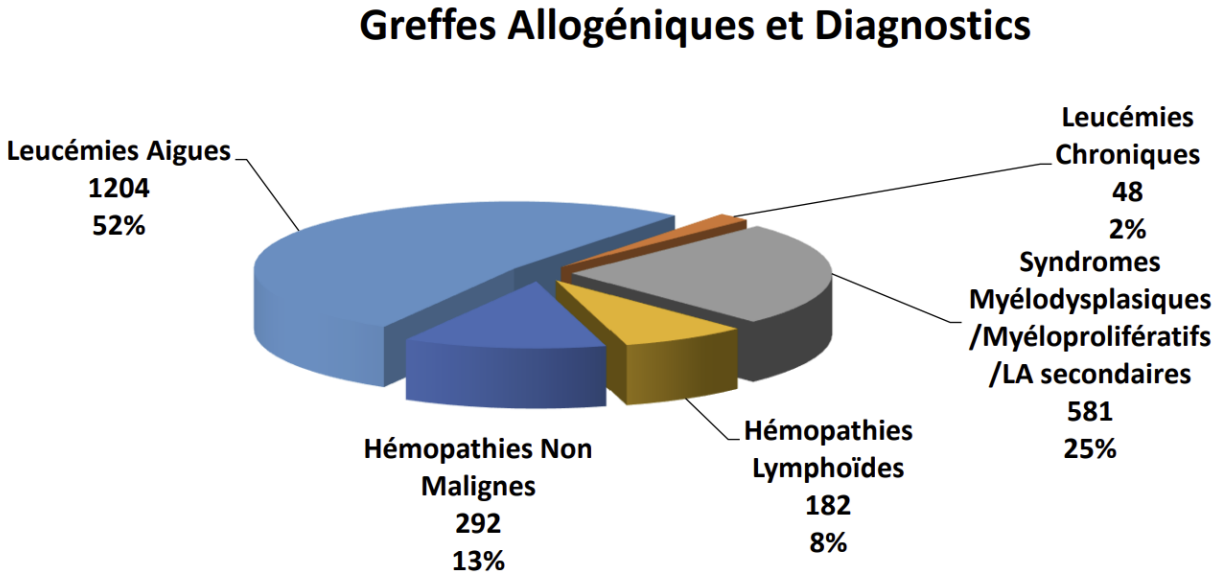
↗ https://www.dondemoelleosseuse.fr/se_preinscrire

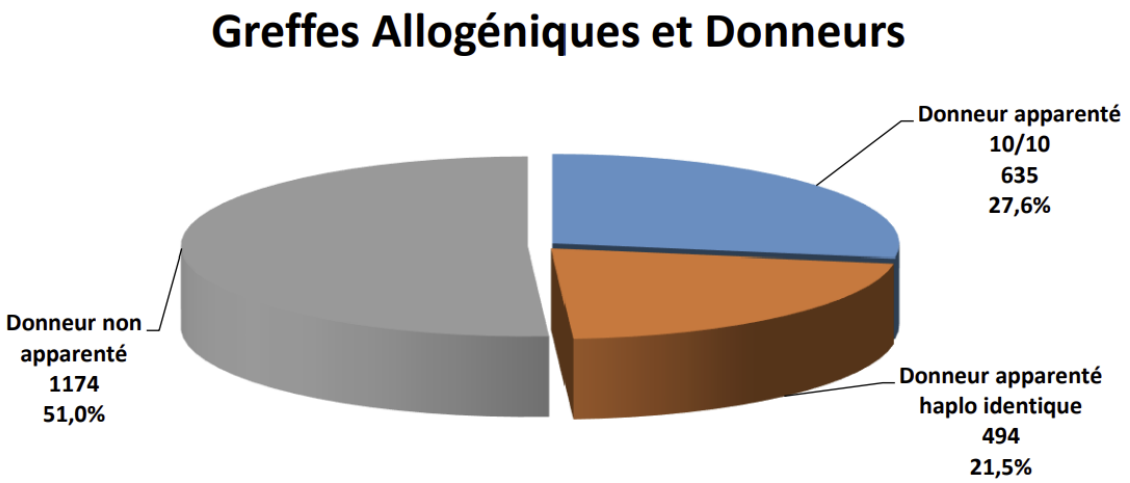
➔ en l'absence de donneur compatible, recours à des donneurs **haplo-compatibles**

3. Leucémies aiguës : traitements

❒ Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Greffes allogéniques en France (2021)

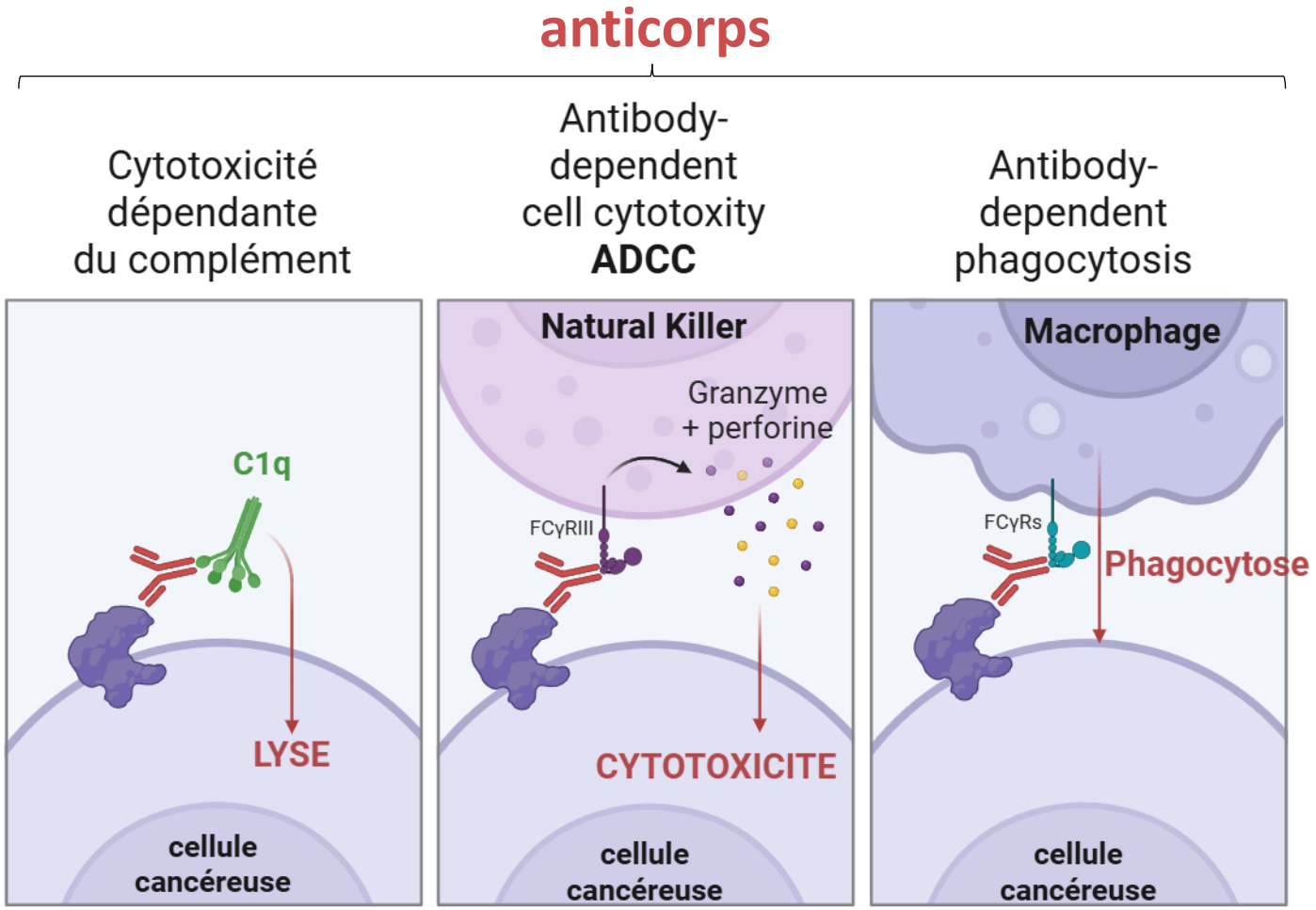


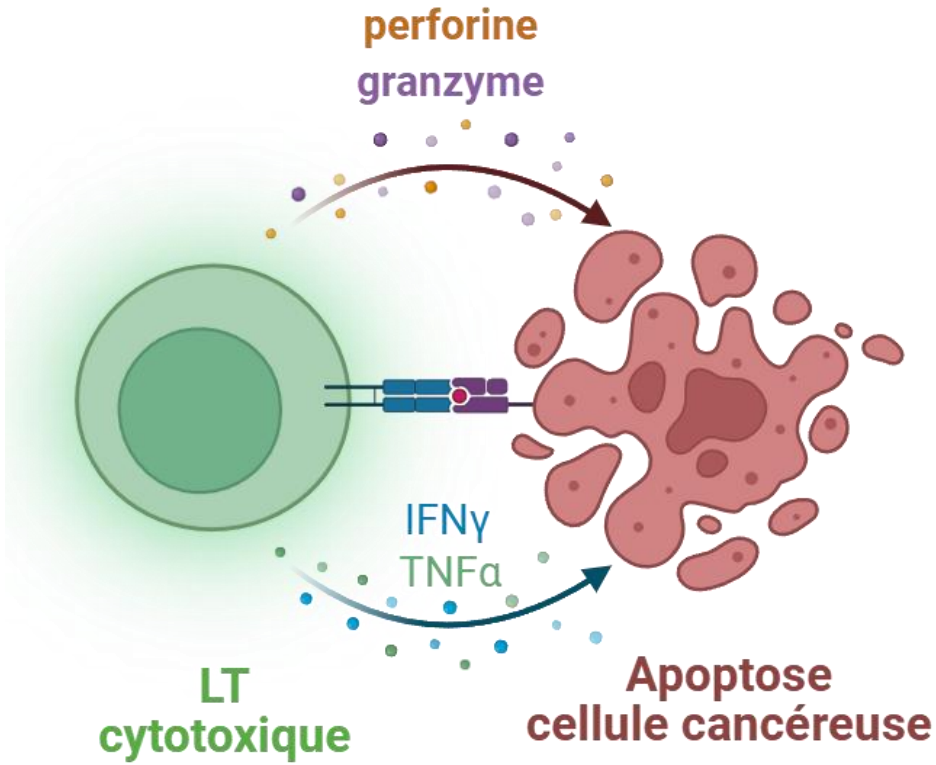


https://www.sfgm-tc.com/images/Bilan_Activit%C3%A9_SFGM-TC_2021.pdf

3. Leucémies aiguës : traitement par immunothérapie

❒ Mécanismes d'action du système immunitaire contre les cellules cancéreuses



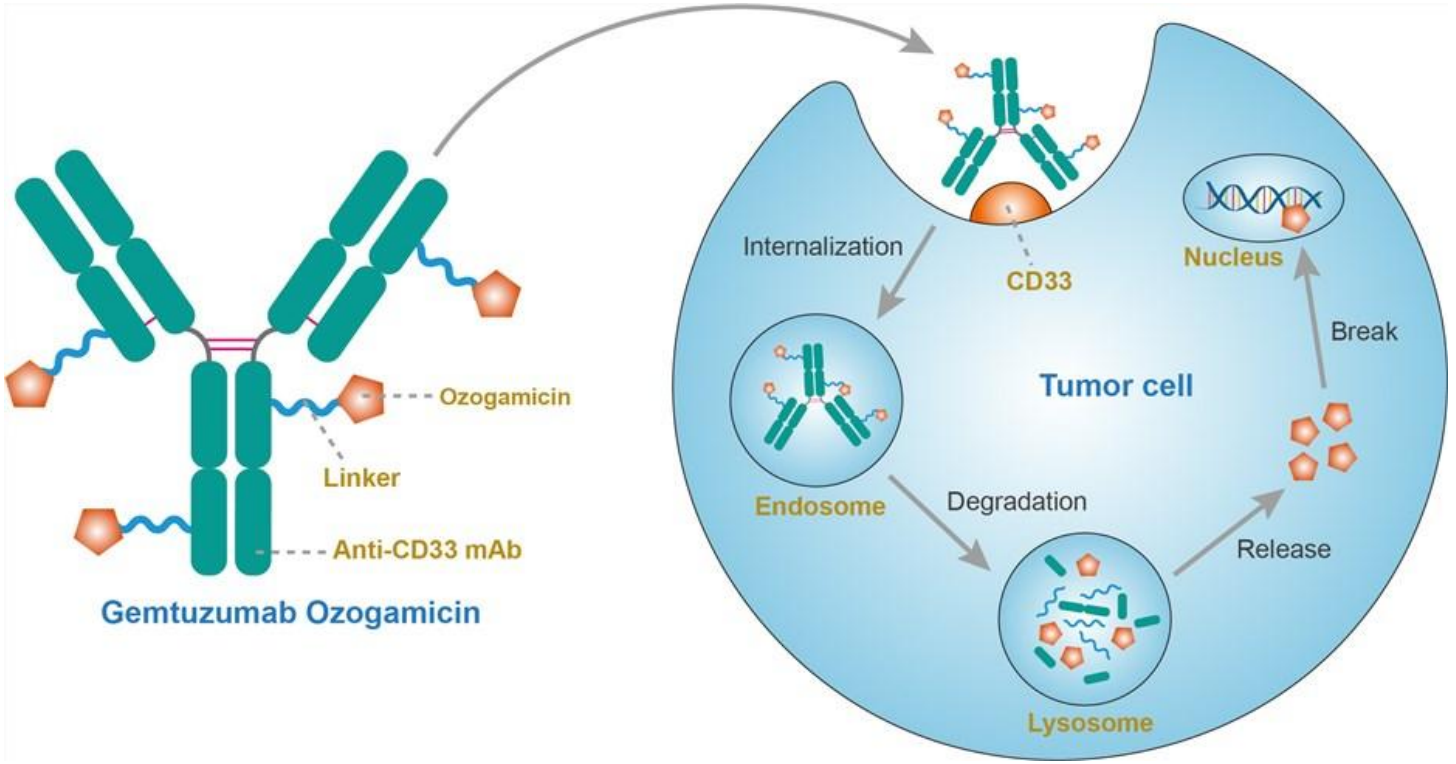


3. Leucémies aiguës : traitement par immunothérapie

À RETENIR!

❒ Exemple d'immunothérapie : anti-CD33 antibody-drug conjugate

➔ **anti-CD33** + calicheamicin = gemtuzumab ozogamicin



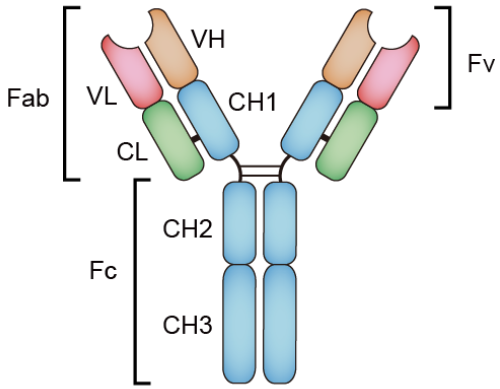
	LAM
Marqueurs	MPO
	CD13
	CD33 ⇦
	CD117
	…

➔ ***concentration*** *au contact des cellules cibles d'une drogue trop toxique pour être administrée à haute dose*

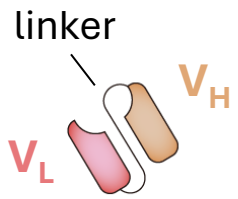
3. Leucémies aiguës : traitement par immunothérapie

À RETENIR!

❒ Exemple d'immunothérapie : CAR-T cells anti-CD19



IgG



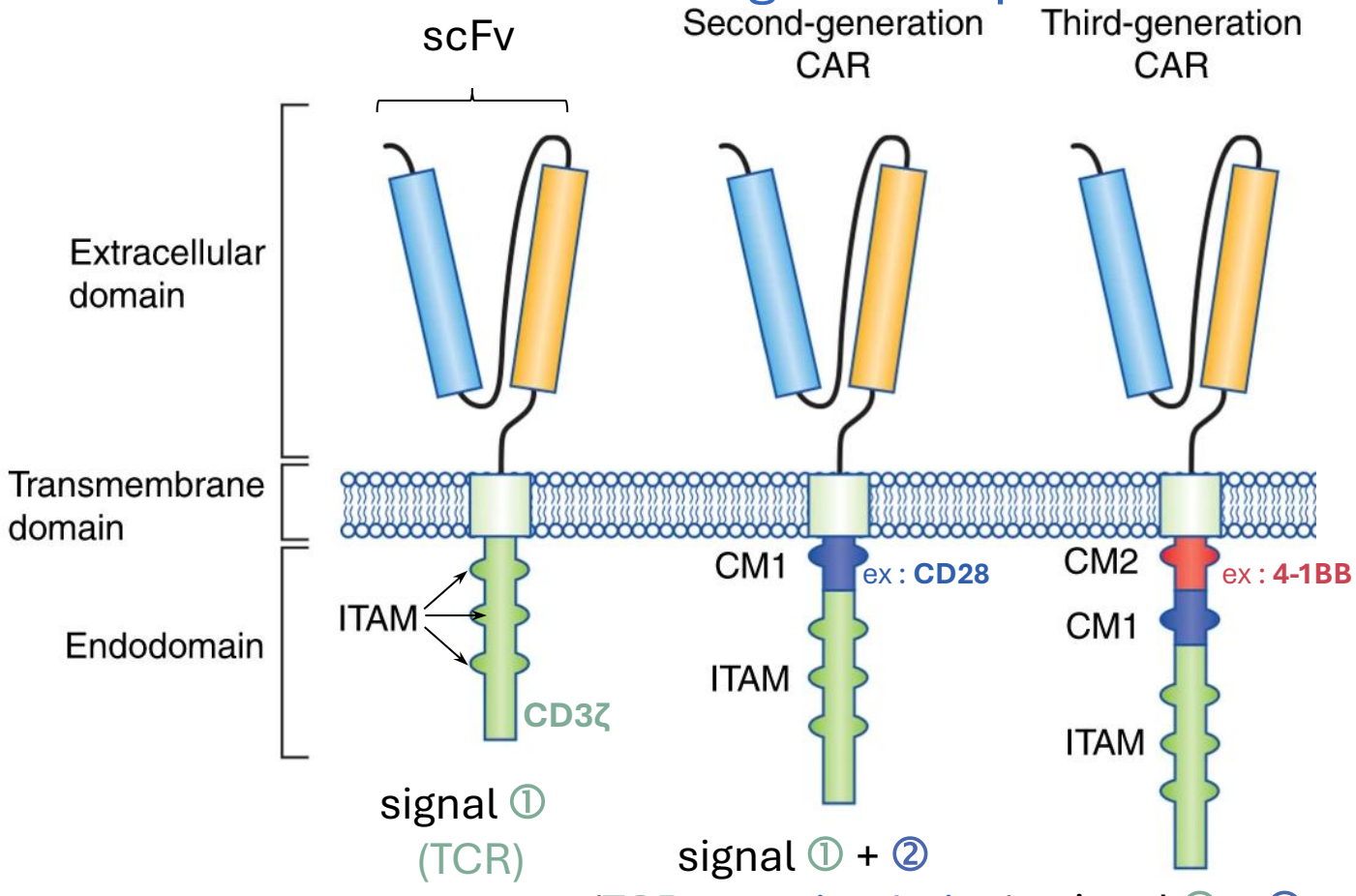
scFv

= single-chain variable Fragment

Leucémies Aiguës Lymphoïdes

Marqueurs	**CD19**
	CD22
	CD10
	Ig
	…

Chimeric Antigen Receptor = CAR

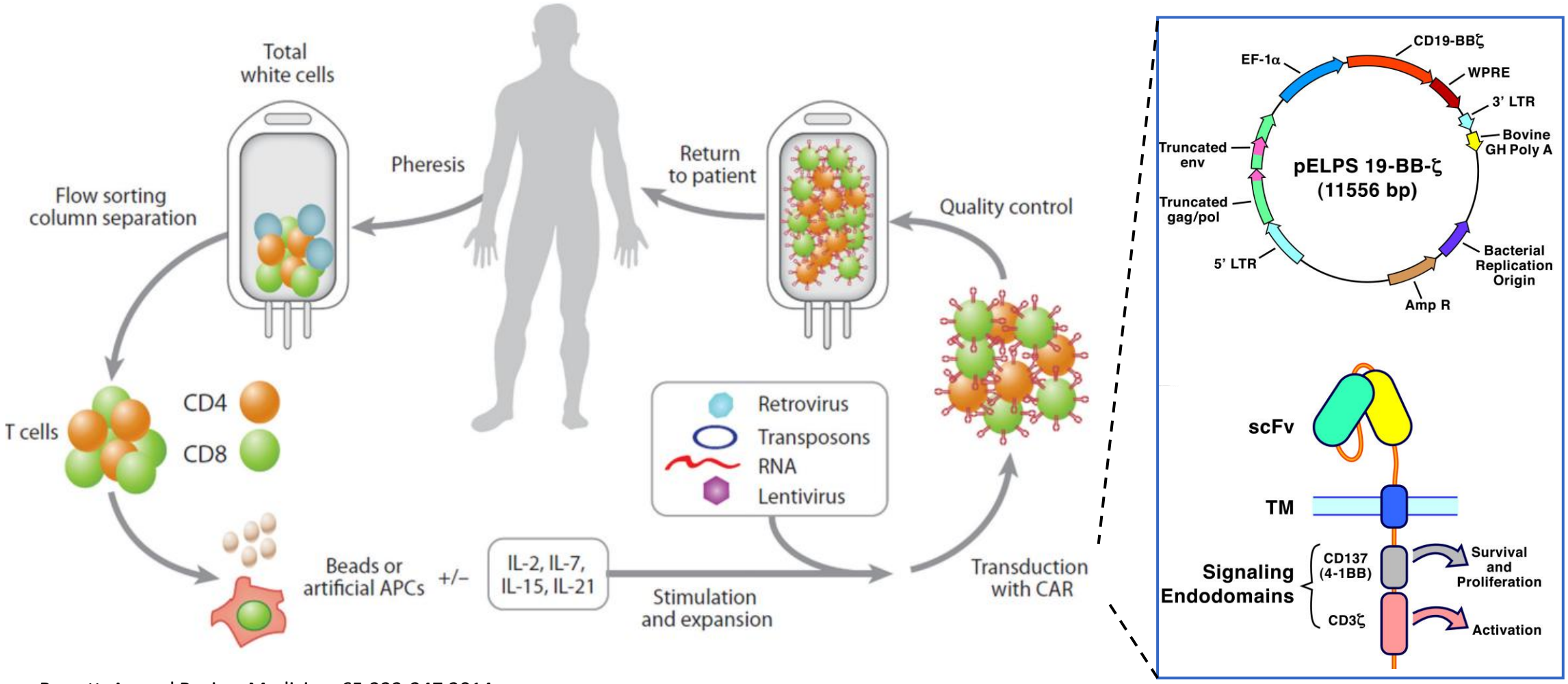


Tokarew, BJC 2018

3. Leucémies aiguës lymphoïdes B : CAR-T cells anti-CD19

À RETENIR!

➔ **C**himeric **A**ntigen **R**eceptor **T** cells : LT du patient **génétiquement modifiés** pour exprimer un récepteur (**CAR**) reconnaissant un antigène des cellules tumorales

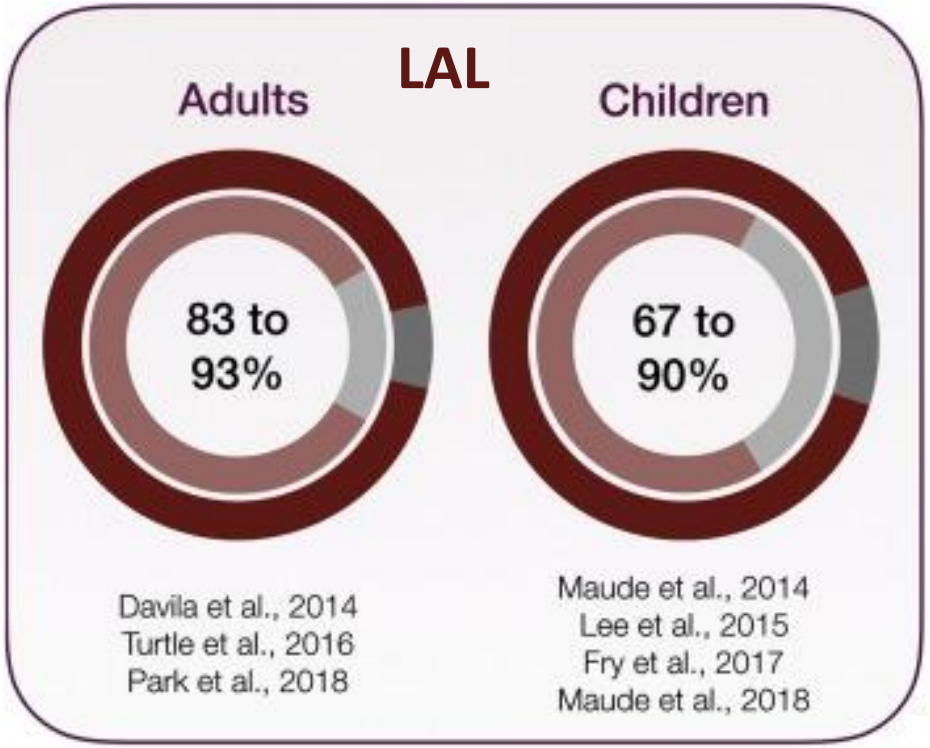


Barrett, Annual Review Medicine. 65:333-347 2014.

3. Leucémies aiguës lymphoïdes B : CAR-T cells anti-CD19

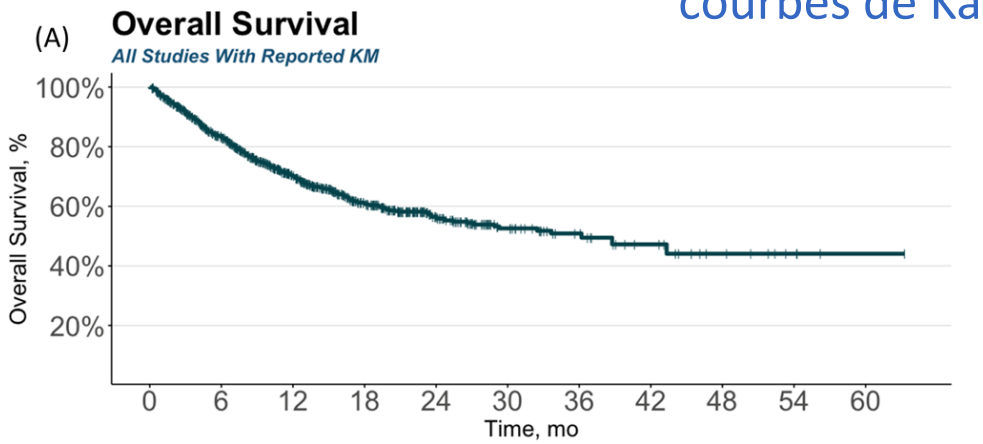
☑ CAR-T cells contre CD19 sont très efficaces contre les LAL-B

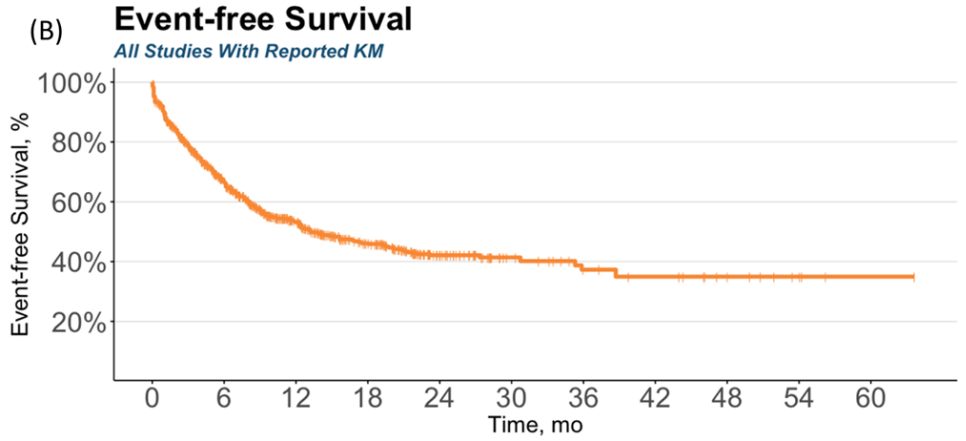
% réponse complète à 6 mois



Lesch, Semin Cancer Biol, 2019

courbes de Kaplan-Meier





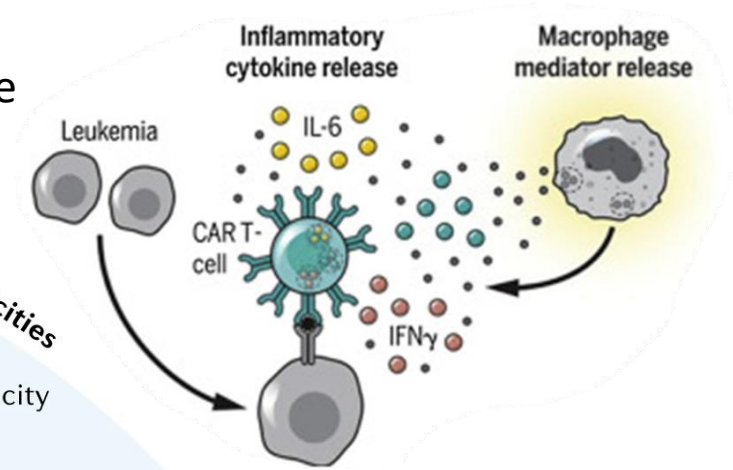
Elsallab, Cancer Gene Therapy, 2023

3. Leucémies aiguës lymphoïdes B : traitement par CAR-T cells

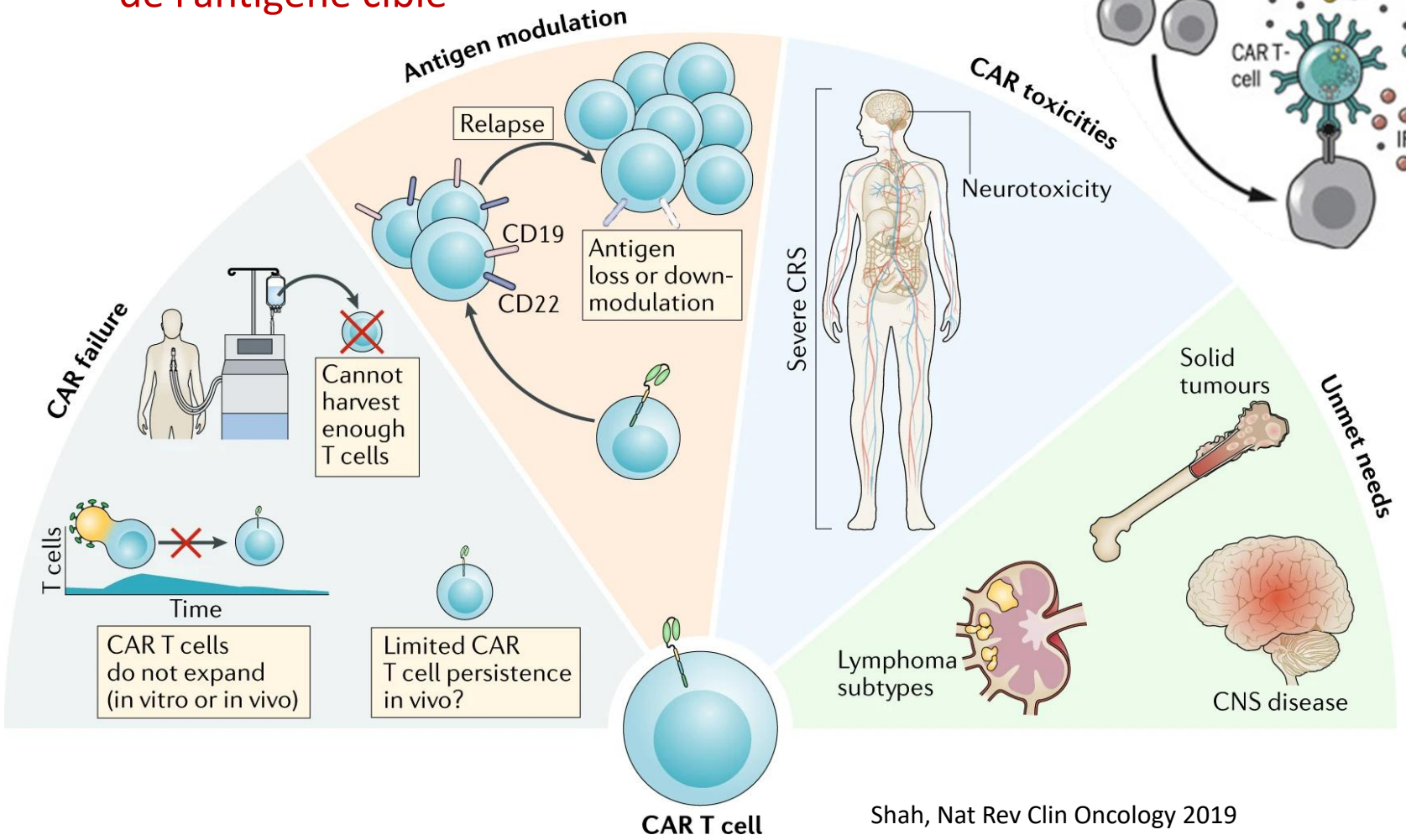
☐ Rechute par perte de l'antigène cible

☐ Toxicité

- syndrome de relargage cytokinique (IL-6^{+++})



- toxicité neurologique



☐ Pas encore actif sur les tumeurs solides

☐ **coût !!! ≈ 300 000 euros**

Shah, Nat Rev Clin Oncology 2019

3. Leucémies aiguës : traitement - cas particulier des LAM3

- ~ 10% des LAM (+ fréquente chez l'adulte jeune)
- Caractéristique clinico-biologique : **coagulopathie ➔ URGENCE thérapeutiques**
  - Relargage de substances pro-coagulantes par les promyélocytes ⇨ **coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)**
  - **Risque hémorragique +++ : cerveau, rétine, muqueuses**
  - +/- thromboses

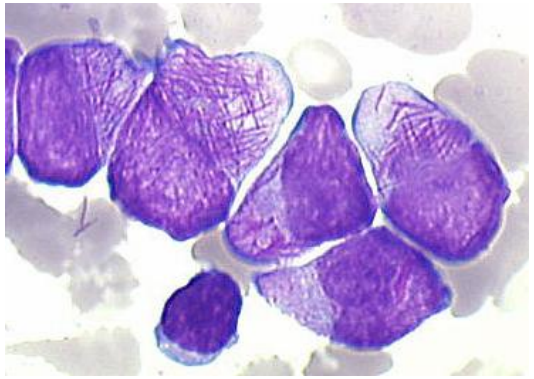




• Myélogramme :

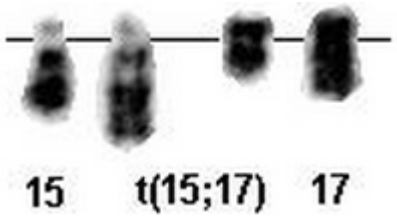
Blastes très granuleux avec **corps d'Auer en fagots**

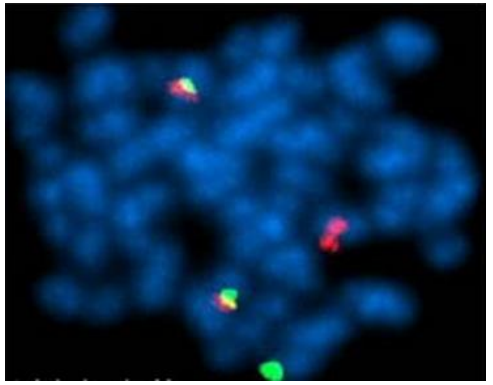
(promyélocytes <u>tumoraux</u>)



• Cytogénétique

- caryotype : t(15;17)(q24;q21)
- détection par FISH



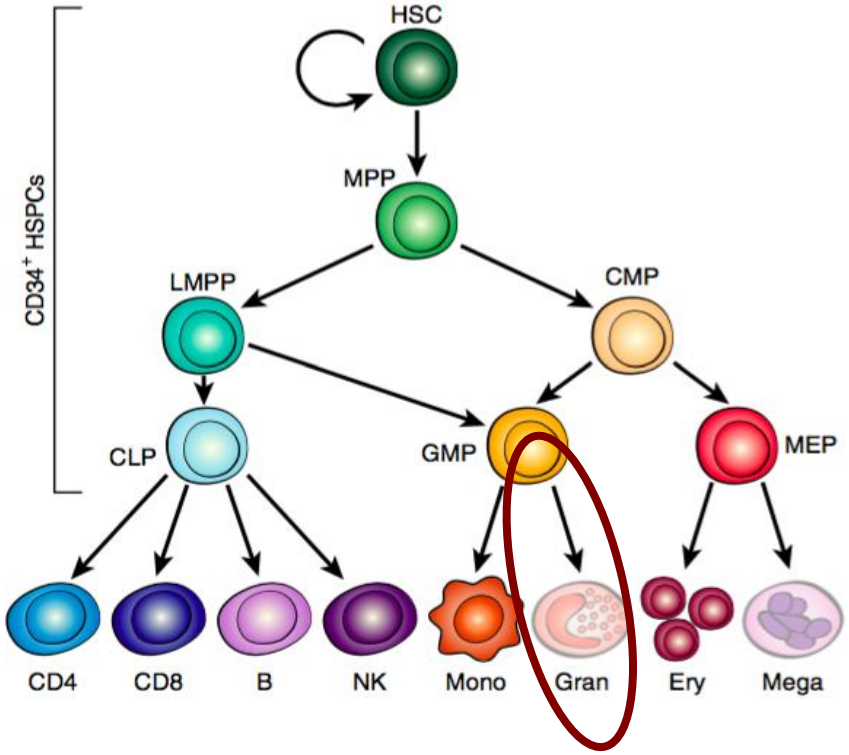


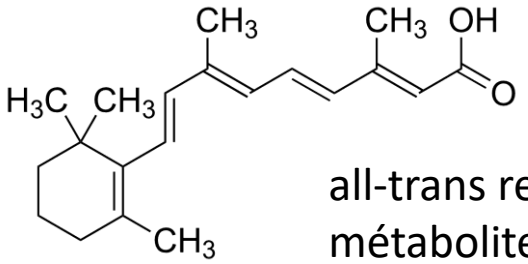
• Biologie moléculaire

- quantification du transcrit *PML::RARA*

3. Leucémies aiguës : traitement particulier des LAM3/APL

❒ Découverte en Chine de l'effet pro-différenciation de l'ATRA (all-trans retinoic acid)

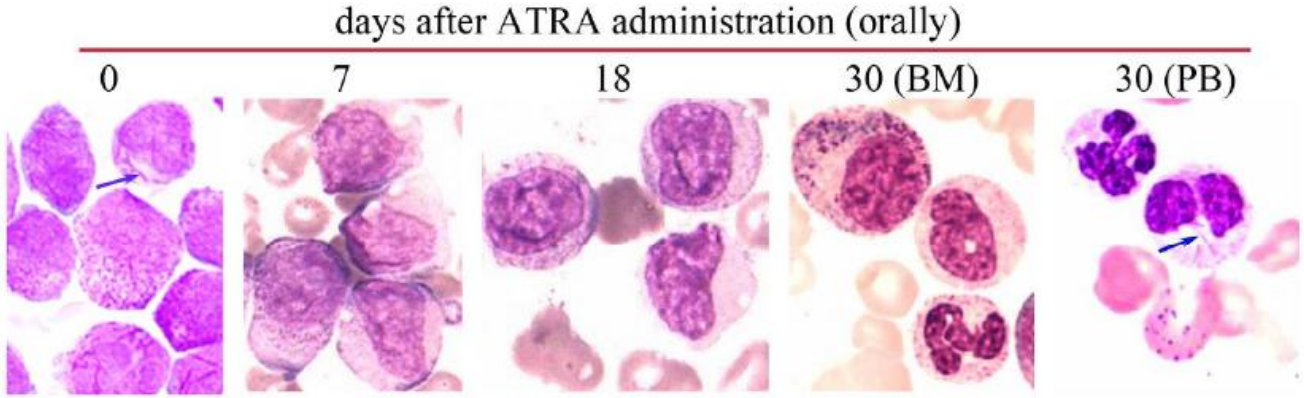




ATRA
all-trans retinoic acid
métabolite de la vitamine A

Our group in the **Shanghai Institute of Hematology** (SIH) has long been interested in **differentiation therapy of human cancers**, as **inspired by the Chinese philosophy that it is better to transform a bad element instead of simply getting rid of it**. After the discovery in the 1970s to early 1980s showing that **some leukemic cells could undergo phenotypic reversion under differentiation inducers** (3, 4), we started to **screen a large number of compounds** and identified, in 1984, ***all-trans* retinoic acid (ATRA)** as a strong differentiation inducer for cell line and fresh cells of promyelocytic leukemia

Shen, PNAS 2004 101 (15)

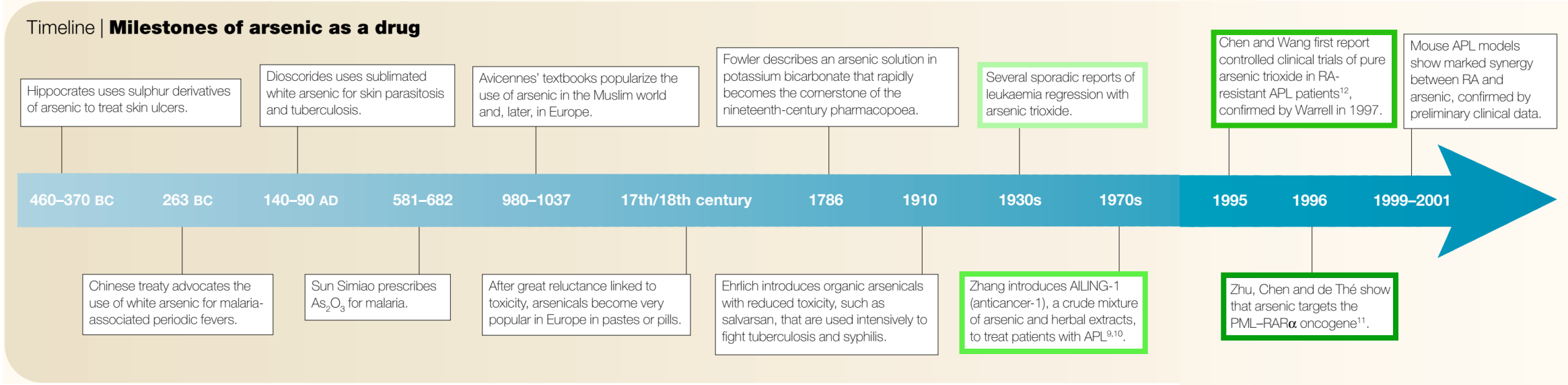


Wang et al, Blood 2008

3. Leucémies aiguës : traitement particulier des LAM3/APL

❒ Découverte en Chine de l'effet curatif du Trioxyde d'Arsenic (As_2O_3)

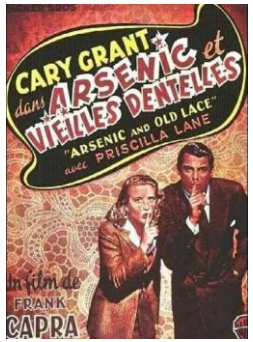
Vieux "remède" chinois et grec et poison très célèbre ... devenu un traitement miracle contre les APL



Nature Reviews Cancer (2) 2002

Borgia





3. Leucémies aiguës : traitement particulier des LAM3/APL

À RETENIR!

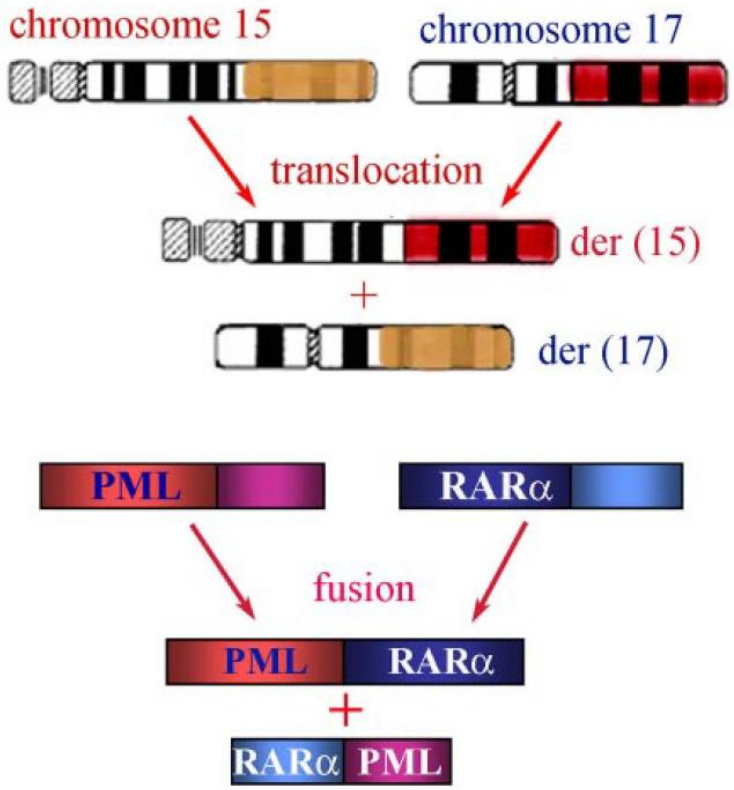
❒ Rôles oncogéniques de la protéine de fusion PML-RARα

- **Translocation** réciproque **t(15;17)**(q24;q21)

- Fusion de 2 gènes :
  - **PML** en 15q24 : « Promyelocytic Leukemia »
    → suppresseur de tumeur
  - **RARA** en 17q21 : **récepteur nucléaire à l'acide rétinoique**
    → différenciation myéloïde

- Conséquence : **transcrit de fusion *PML::RARA***

  ⇨ protéine de fusion oncogène PML-RARα

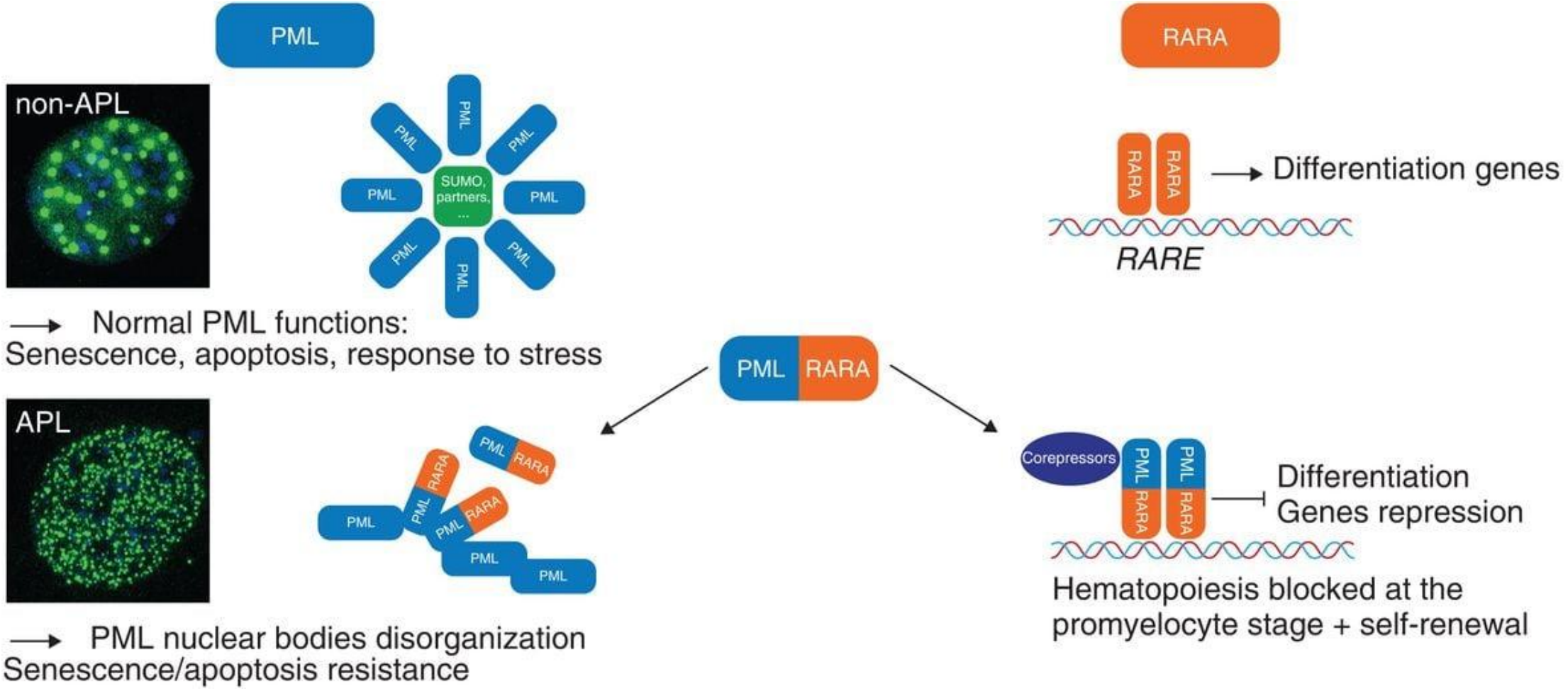


Wang et al, Blood 2008

3. Leucémies aiguës : traitement particulier des LAM3/APL

À RETENIR!

❒ Rôles oncogéniques de la protéine de fusion PML-RARα

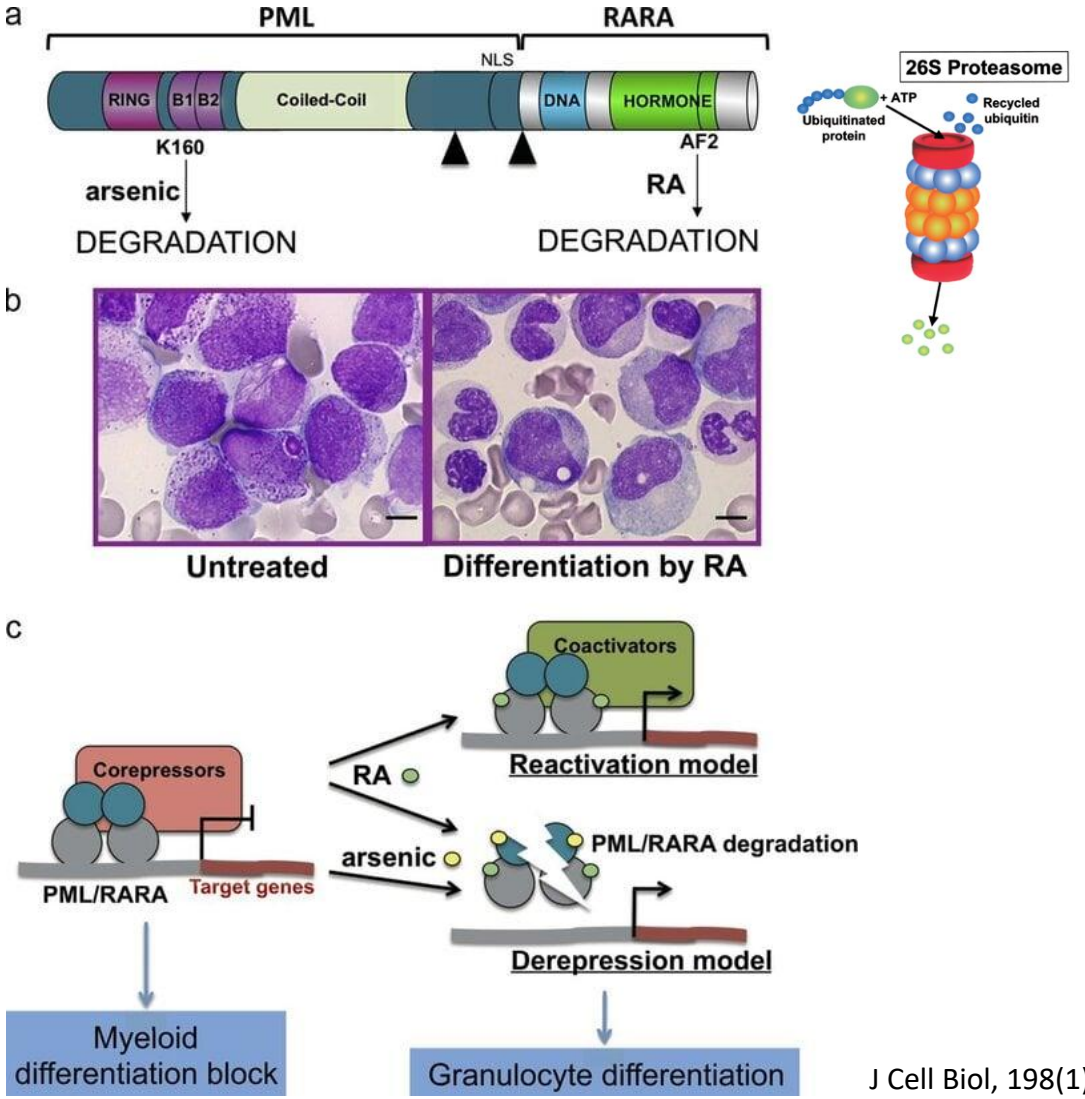


Cold Spring Harb Perspect Med, 2024 14(9)

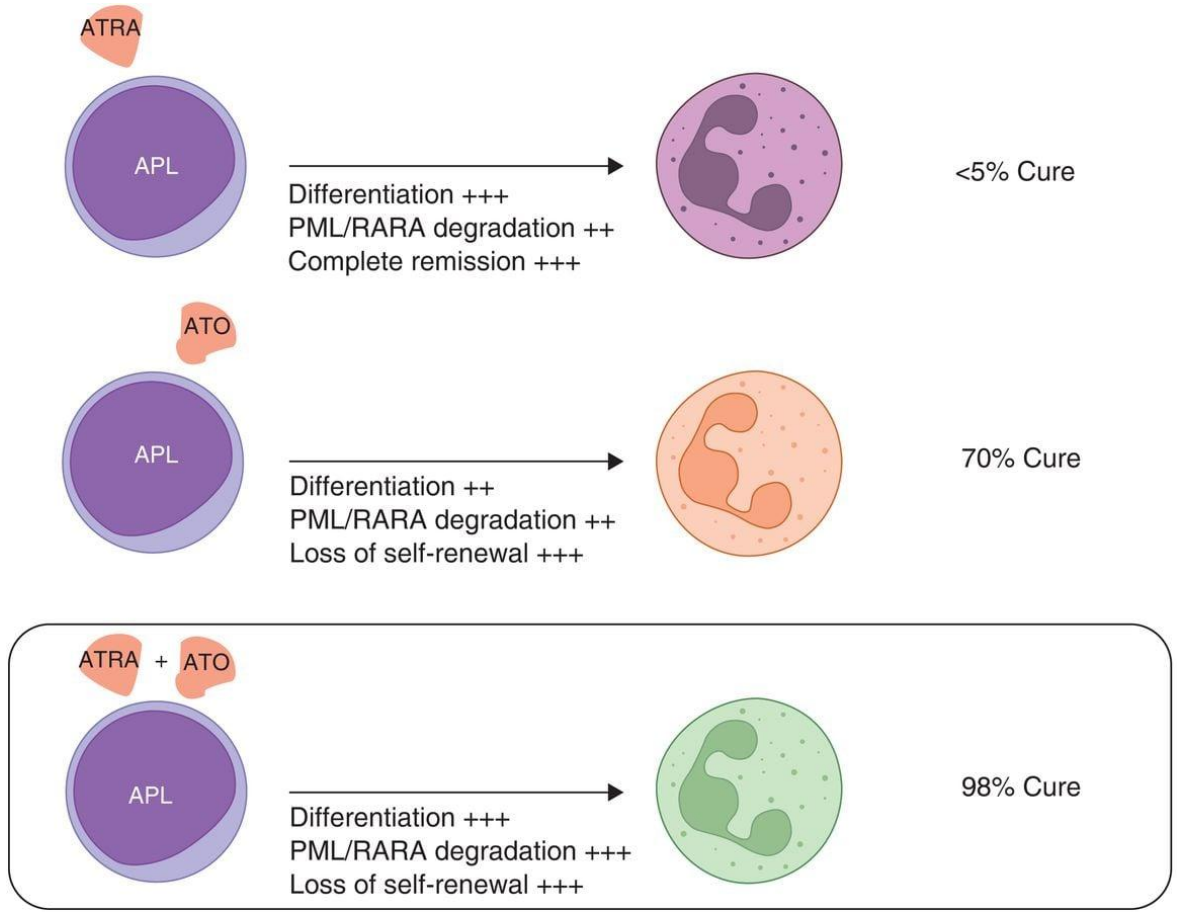
3. Leucémies aiguës : traitement particulier des LAM3/APL

À RETENIR!

❒ Effet synergique de l'ATRA et du trioxyde d'arsenic sur PML-RARα



J Cell Biol, 198(1), 2012



Cold Spring Harb Perspect Med, 2024 14(9)

3. Leucémies aiguës : 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)

3. Bilan - leucémies aiguës (LA)

À RETENIR!

❒ Prolifération excessive dans la moelle osseuse de **BLASTES**
= cellules immatures (progéniteurs, précurseurs) dont la différenciation est bloquée

- **LAL** (**l**ymphoïde, 80% chez l'enfant 5-10 ans) / **LAM** (**m**yéloïde, 80% chez l'adulte > 60 ans)

⇨ **syndrome médullaire** par insuffisance de production de cellules matures :
syndromes **anémique**, **hémorragique** et **infectieux** (urgence vitale)

⇨ syndrome **tumoral** : splénomégalie, adénopathie

❒ Diagnostic biologique

- **Hémogramme** et **frottis sanguin** : pancytopénie ± blastes ⇨ suspicion de LA
- **Myélogramme** (impératif) : confirme si > 20% blastes
- **Immunophénotypage** par cytométrie de flux : LAL ($CD19^+$) ou LAM ($CD33^+$)
- **Génétique** (**caryotype** + **FISH**) : classification suivant translocations et mutations ± cytologie

  ex : LAM3 avec translocation t(15;17) *PML::RARA*

3. Bilan - leucémies aiguës (LA)

À RETENIR!

❒ Traitement

- **chimiothérapie** intensive ⇨ mise en **aplasie médullaire** : éliminer un maximum de blastes
- **greffe allogénique de CSH** : reconstituer l'hématopoïèse sans réintroduire les blastes

- **immunothérapies** - exemples
  - LAM : anticorps anti-CD33 couplé à une drogue cytotoxique
  - LAL : CAR-T anti-CD19

- **cas particulier des LAM3 (t15;17) *PML*::*RARA***
  - **ATRA** + **As_2O_3** agissent de façon **synergique** sur protéine de fusion oncogène **PML-RARα**
  - dégradation PML-RARα / levée de l'inhibition transcriptionnelle causée par PML-RARα

  ⇨ rétablissement de la différenciation des blastes en cellules myéloïdes matures

Plan du cours

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?

3. Les leucémies aiguës

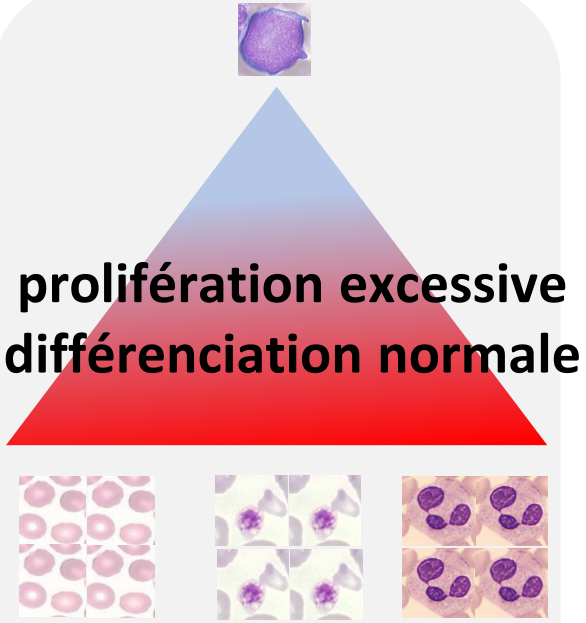
4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques

5. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques

6. Conclusions

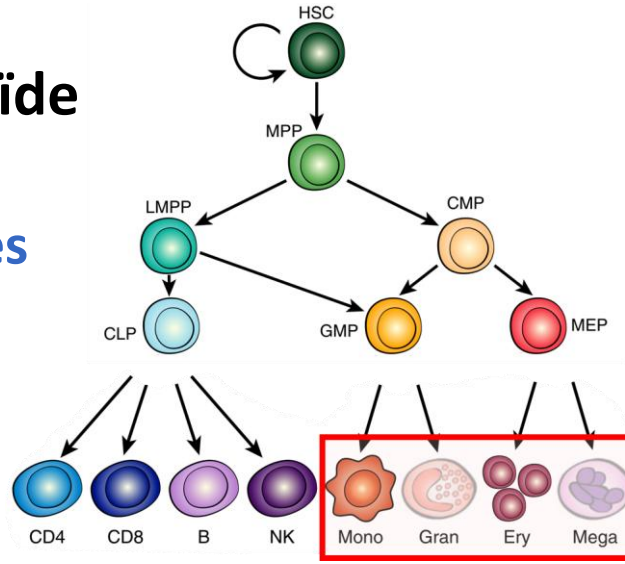
4. Syndromes myéloprolifératifs chroniques : définition

À RETENIR!



SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES

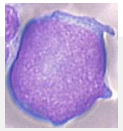
- Prolifération **clonale** d'une **progéniteur myéloïde** avec une **maturation préservée**
  → **hyperproduction de cellules myéloïdes matures**



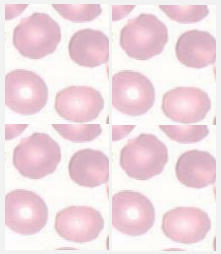
- **Altération génétique fondatrice ("first hit" oncogénique)**
  → marqueur cytogénétique ou moléculaire

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

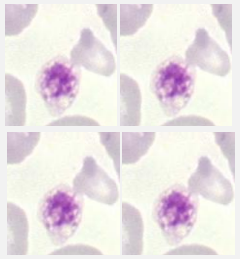
4. Syndromes myéloprolifératifs chroniques : 3 principaux types



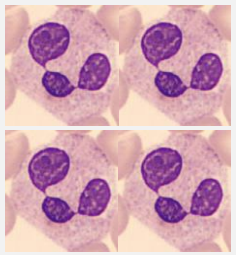
prolifération excessive
différenciation normale



Polyglobulie de Vaquez



Thrombocytémie essentielle



Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

POUR INFORMATION

À RETENIR!

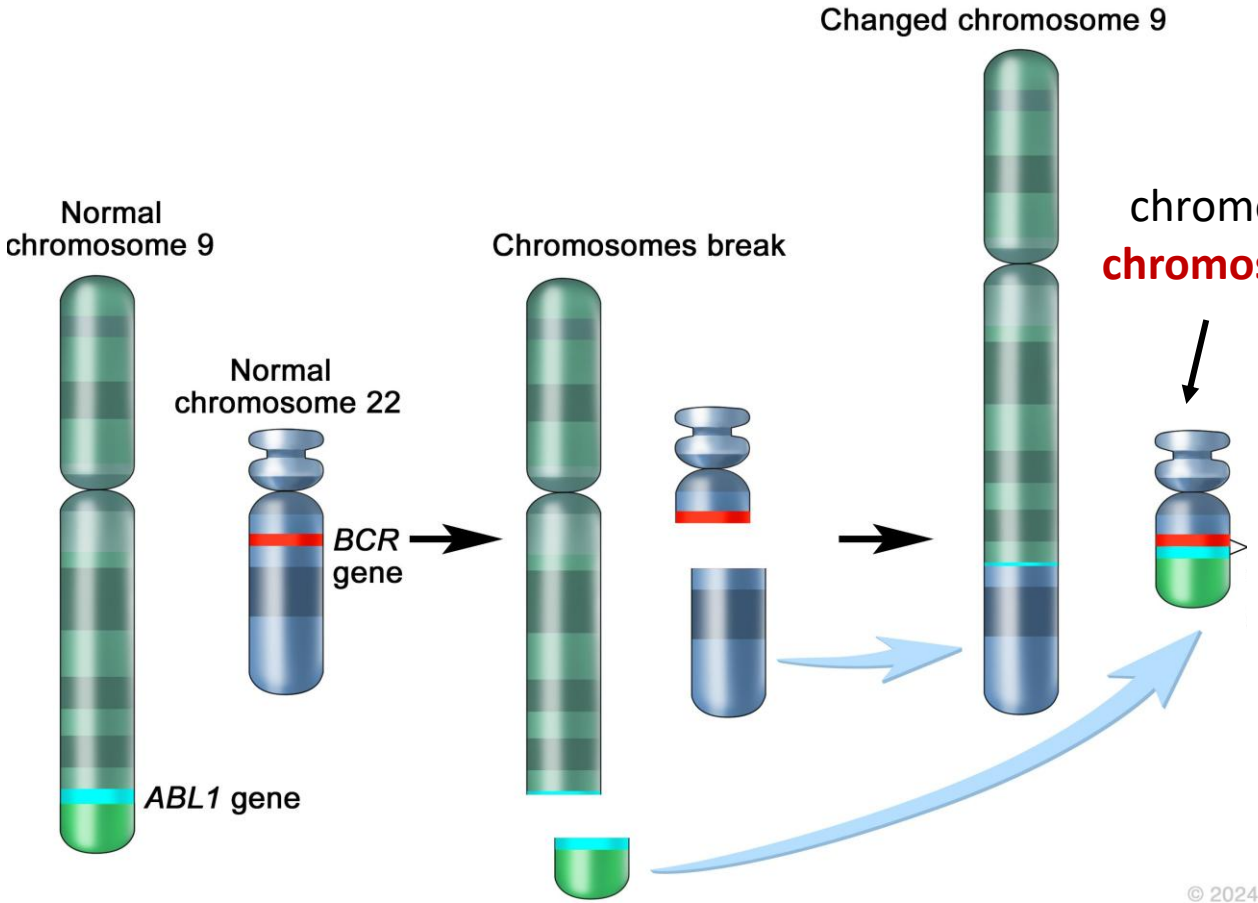
exemple traité dans la suite du cours

4. Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

À RETENIR!

❒ Causée par une **anomalie génétique unique <u>acquise</u>** dans une **cellule souche hématopoïétique,** et **<u>clonale</u>** :

➔ translocation réciproque **t(9;22)** qui crée le **gène de fusion *BCR::ABL***



© 2024 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bcrabl1-fusion-gene

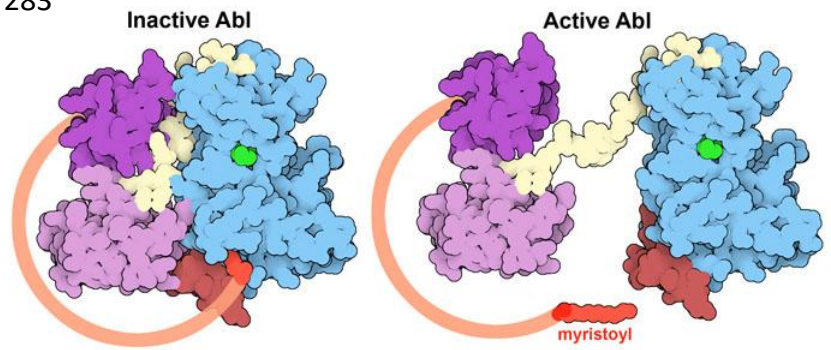
4. Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

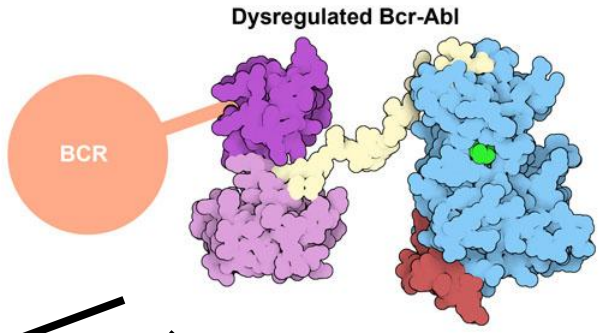
À RETENIR!

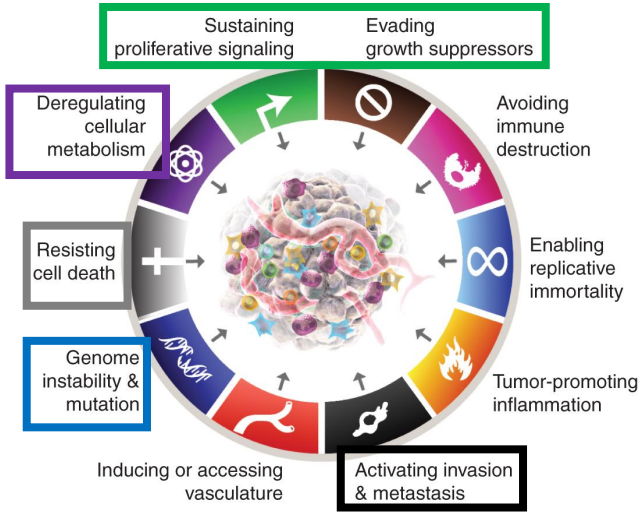
https://pdb101.rcsb.org/motm/283

ABL = tyrosine kinase

BCR-ABL = tyrosine kinase constitutivement active







prolifération myéloïde

apoptose

adhérence cellulaire et motilité

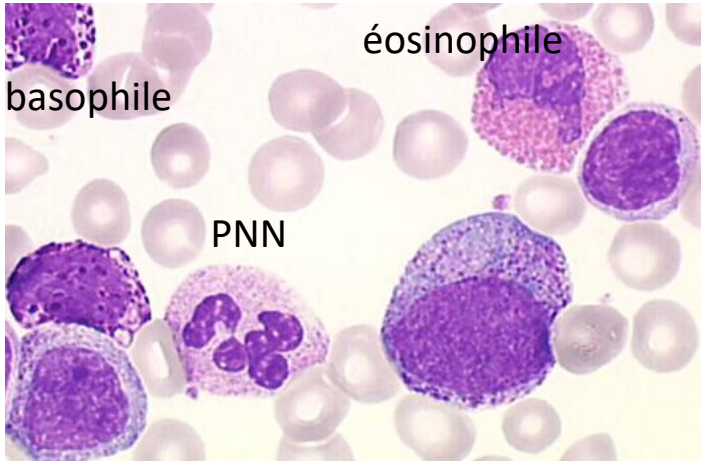
instabilité génomique

glycolyse

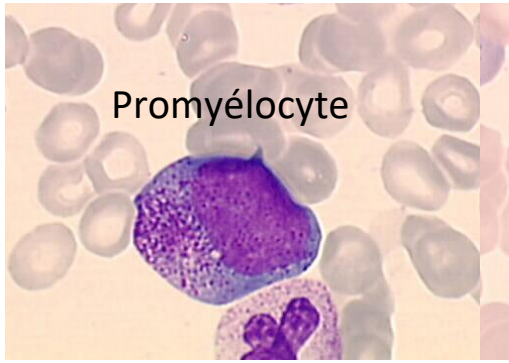
4. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic biologique

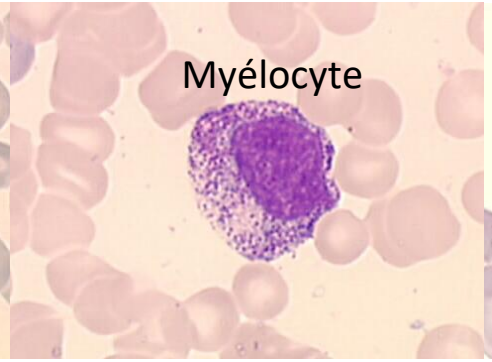
À RETENIR!

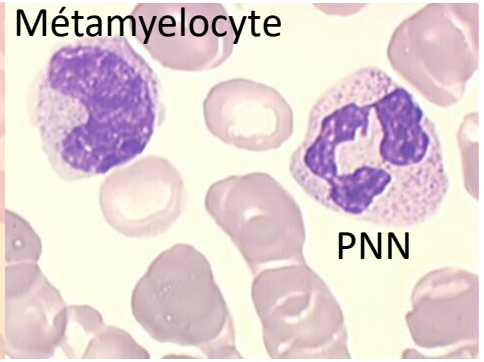
1. Hémogramme : caractéristique ++ (découverte souvent fortuite)



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

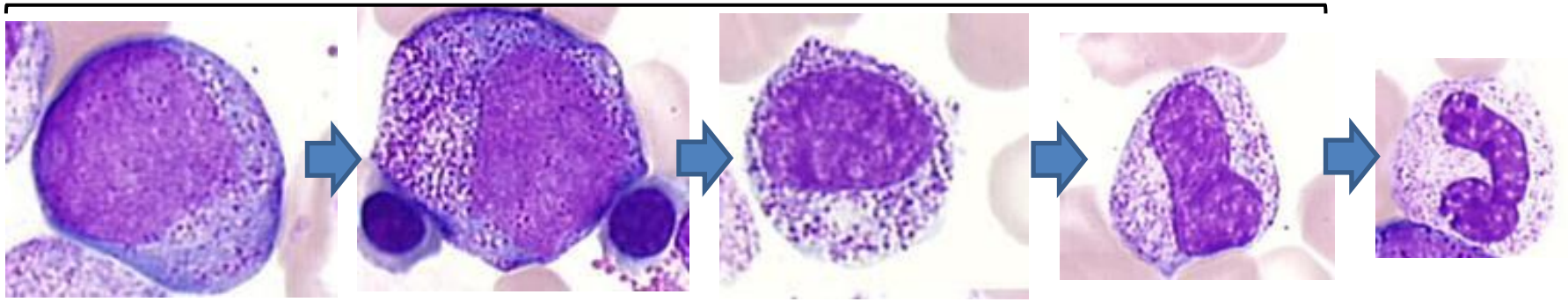






Rappel L2 - Granulopoïèse : précurseurs

dans la moelle osseuse **uniquement** (chez sujet sain)



Myéloblaste **Promyélocyte** **Myélocyte** **Métamyélocyte** **PN**

Taille des cellules

Rapport nucléo-cytoplasmique

Basophilie (ARN)

Segmentation du noyau

Condensation de la chromatine

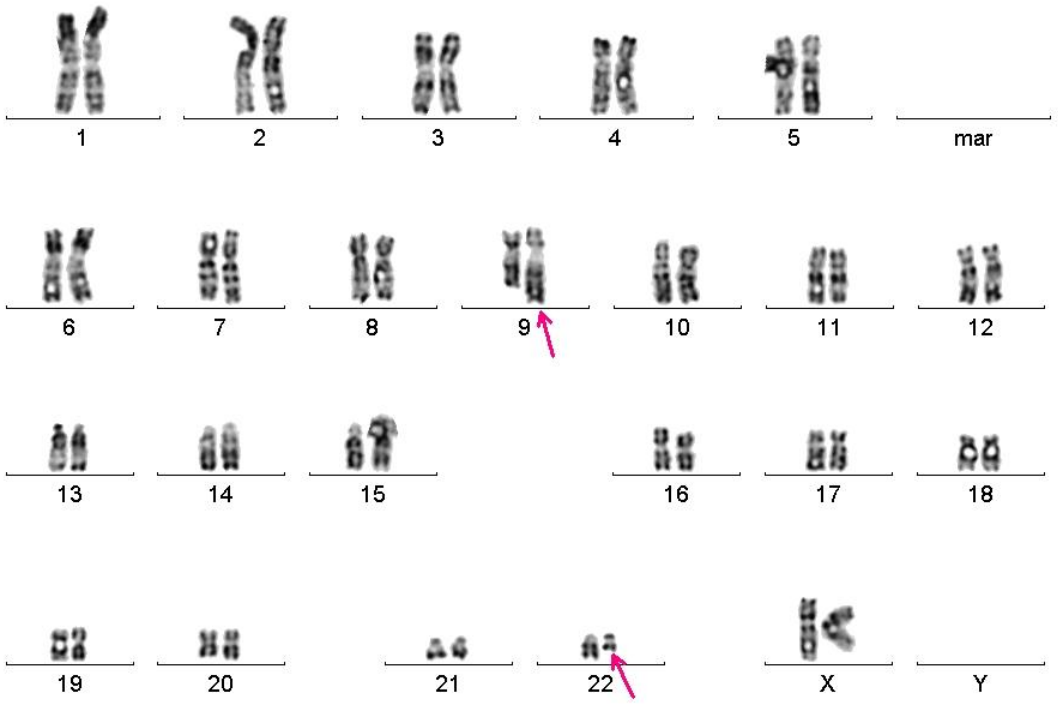
4. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic biologique

À RETENIR!

2. Cytogénétique :

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

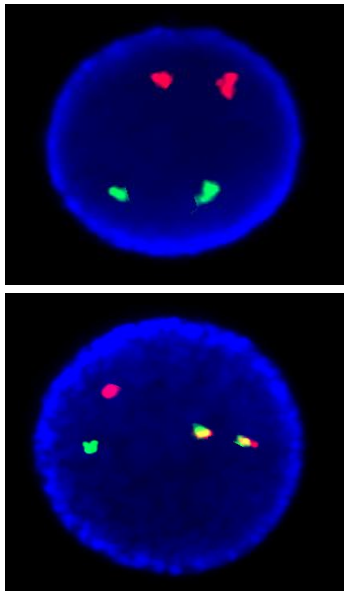
caryotype



FISH

Sonde ABL

Sonde BCR



Absence de fusion

Fusion BCR-ABL

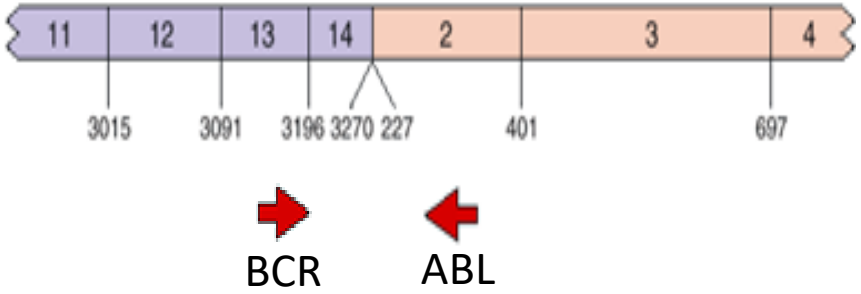
et ABL-BCR

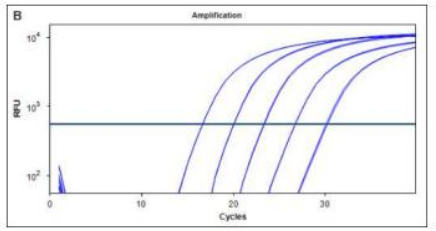
4. Leucémie myéloïde chronique : diagnostic biologique

À RETENIR!

3. Biologie moléculaire

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

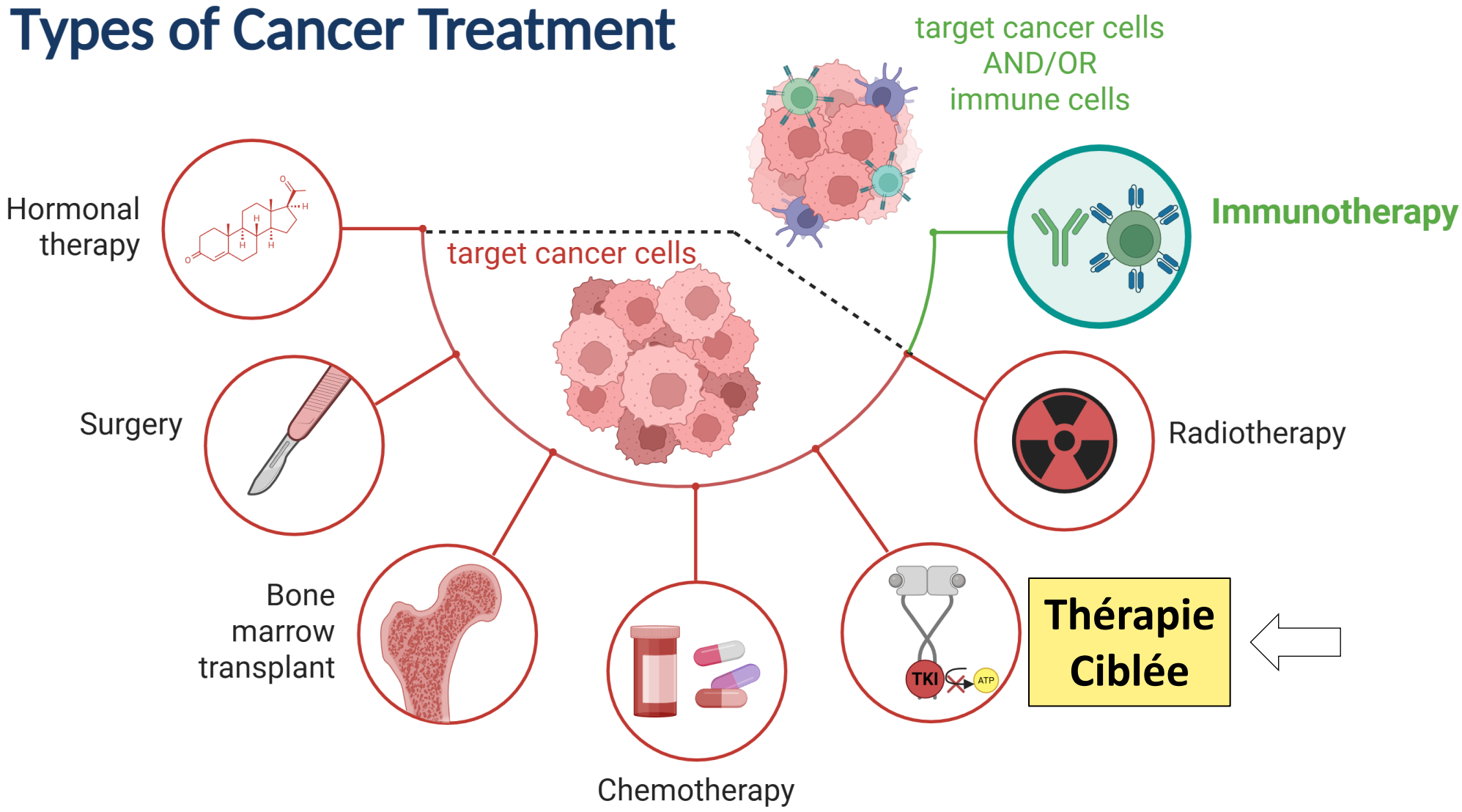




quantification d'un transcrit de fusion identifié

➔ Quantification ⇨ **suivi de la maladie résiduelle**

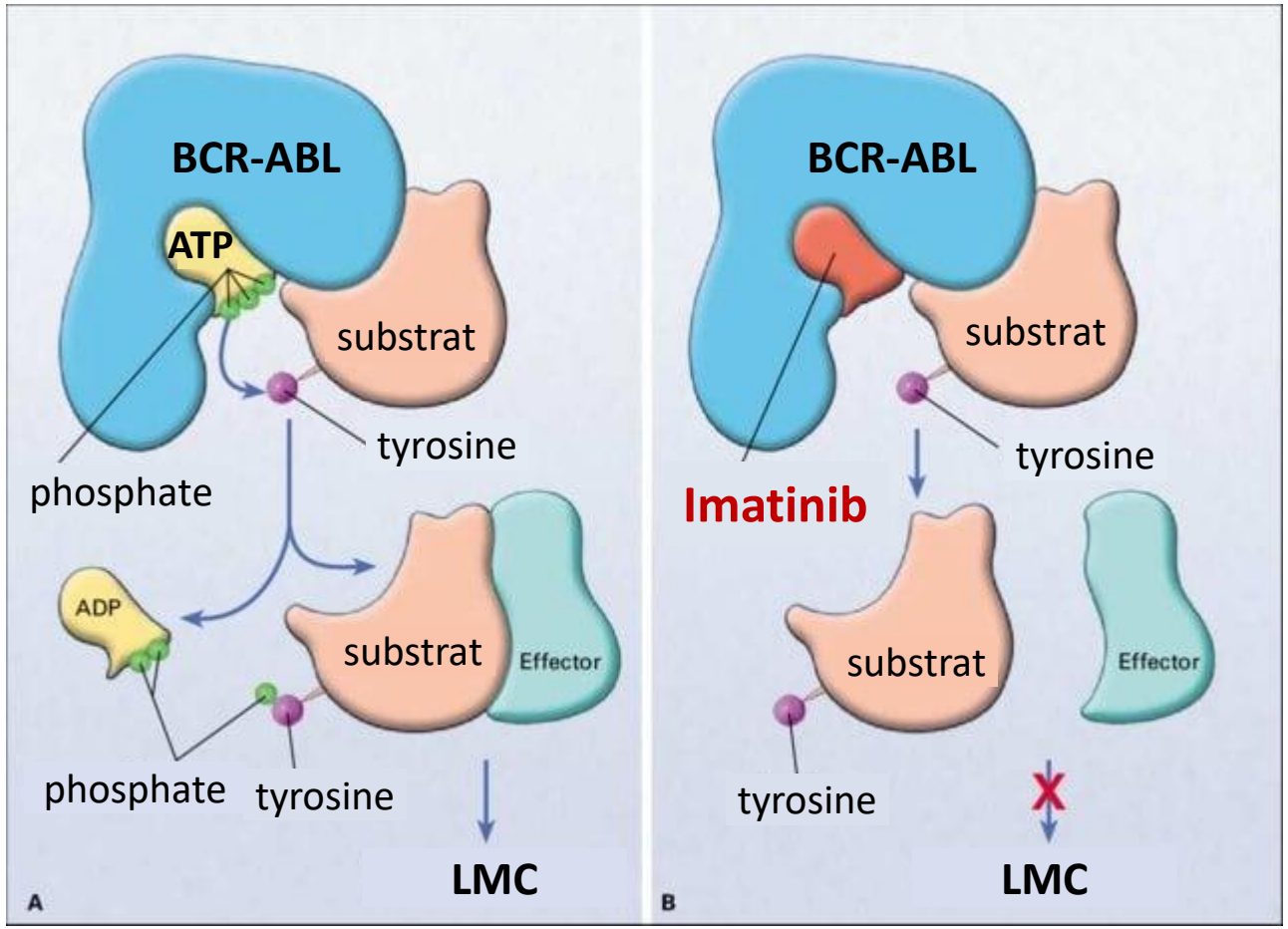
4. Leucémie myéloïde chronique : traitement



4. Leucémie myéloïde chronique : traitement

À RETENIR!

- Imat**inib** (Gleevec/Glivec) : 1er **i**nhibiteur de **t**yrosine **k**inase (ITK)



N Engl J Med, 2002 346(9)

- inhibiteur compétitif de l'ATP
- stabilise la kinase sous forme inactive

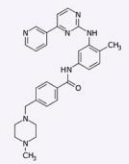
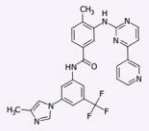
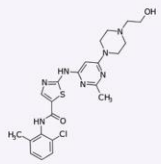
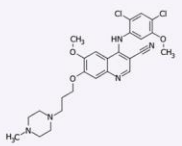
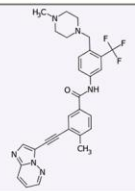
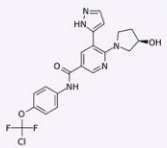
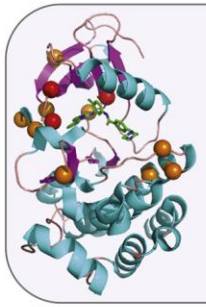
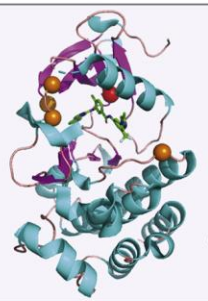
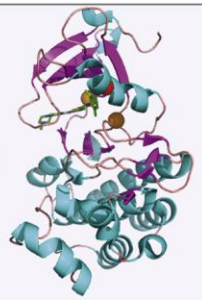
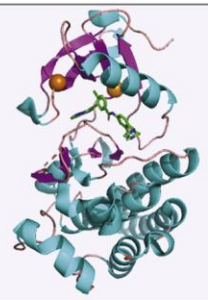
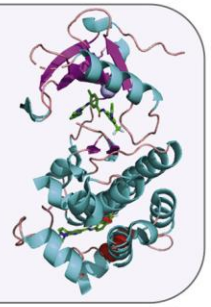
Mai 2001



➔ 1ère thérapie ciblée du cancer

4. Leucémie myéloïde chronique : traitement

2001 → 2025

Génération	1	2	2	2	3	4
Inhibitor	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
Chemical Structure						
Crystal Structure						
Binding Conformation	Inactive	Inactive	Active	Both	Inactive	Myristoyl Pocket
Resistance +++ +	Y253 Q252 E255 F317 T315 M351 M244 M355 L248 F359 G250 H396	T315 L248 Y253 E255 F359	T315 V299 F317	T315 V299 L248 G250 E255 F317	T315 E255	A337 W464 P465 V468 I502
						allostérique

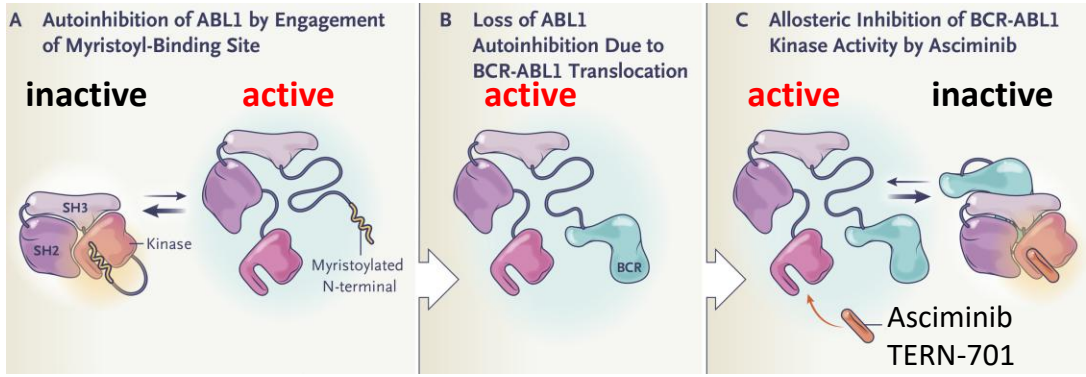
Cancer Cell 37(4), 2020

CNBC

BIOTECH AND PHARMA

Merck to buy Terns Pharmaceuticals for $6.7 billion to boost cancer pipeline

PUBLISHED WED, MAR 25 2026·7:14 AM EDT | UPDATED WED, MAR 25 2026·10:38 AM EDT



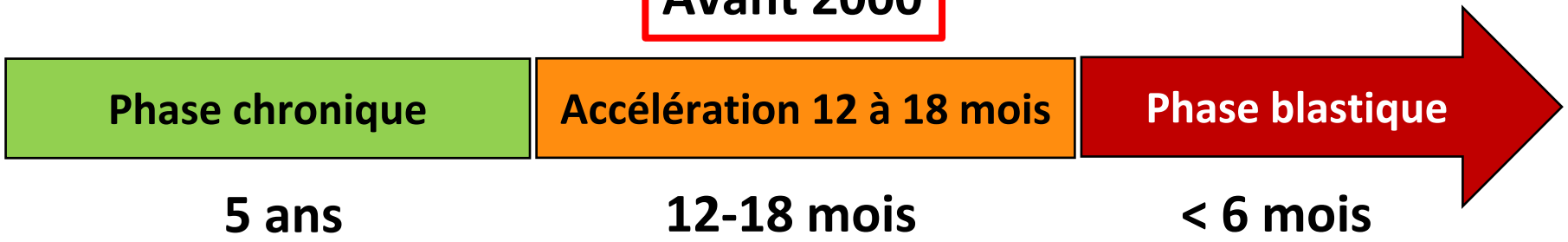
N Engl J Med 2019;381

À RETENIR! *suffixe "tinib" = petit inhibiteur de tyrosine kinase*

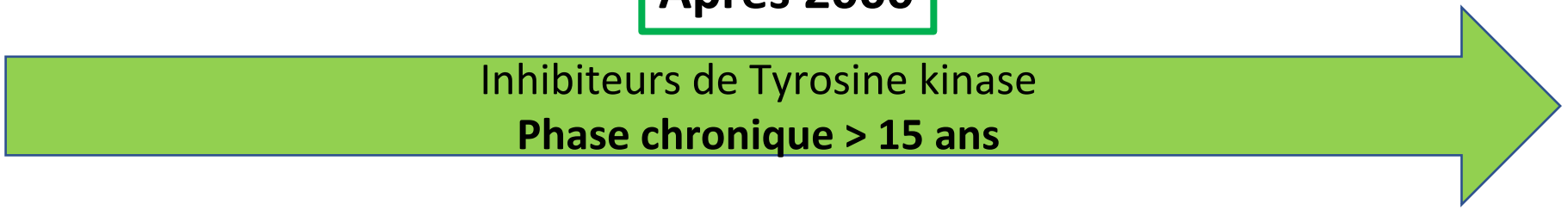
4. Leucémie myéloïde chronique : traitement

À RETENIR!

Avant 2000



Après 2000



Sous ITK : 95% de survie à 10 ans

Accélération/Transformation très rares, sauf si diagnostic tardif

4. LMC : suivi de la maladie résiduelle (MRD)

À RETENIR!

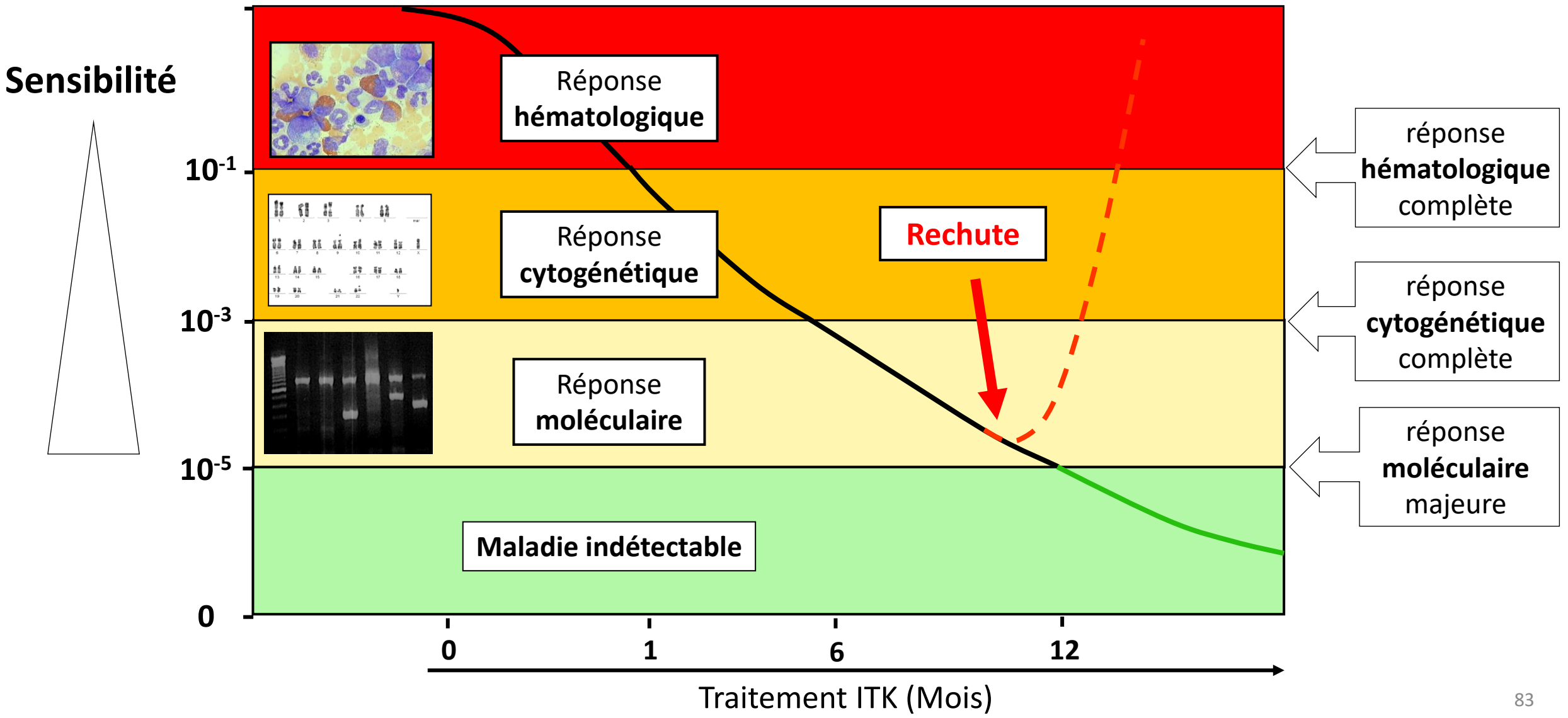
- **Maladie résiduelle (MRD : Minimal Residual Disease)**
  - Mesure la quantité de cellules tumorales résiduelles
  - Corrélée à l'évolution de la pathologie

  - Le suivi de la maladie résiduelle permet de :

1) suivre la **réponse au traitement** : diminution du taux de transcrits BCR-ABL
2) détecter précocement une **rechute** (ré-ascension du taux)
3) 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

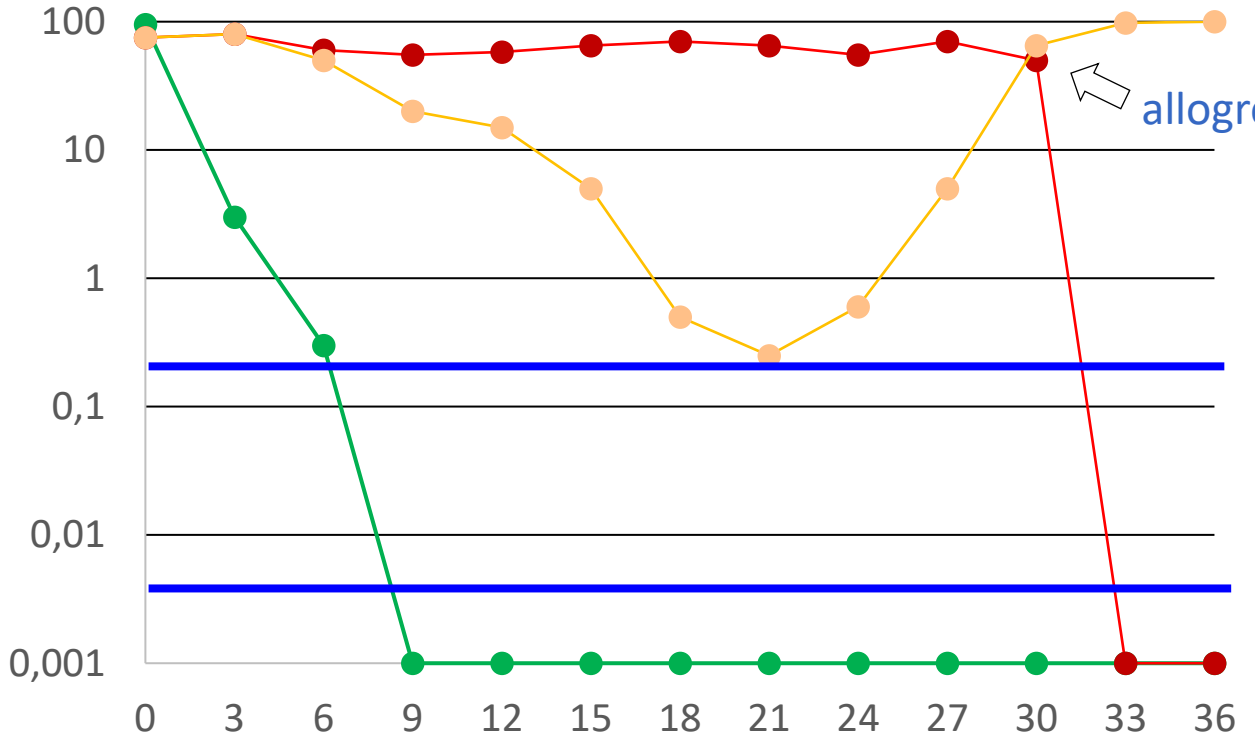
4. LMC : suivi de la maladie résiduelle (MRD)

À RETENIR!



4. LMC : suivi de la maladie résiduelle (MRD)

À RETENIR!



Bon répondeur

Réfractaire : résistance primaire

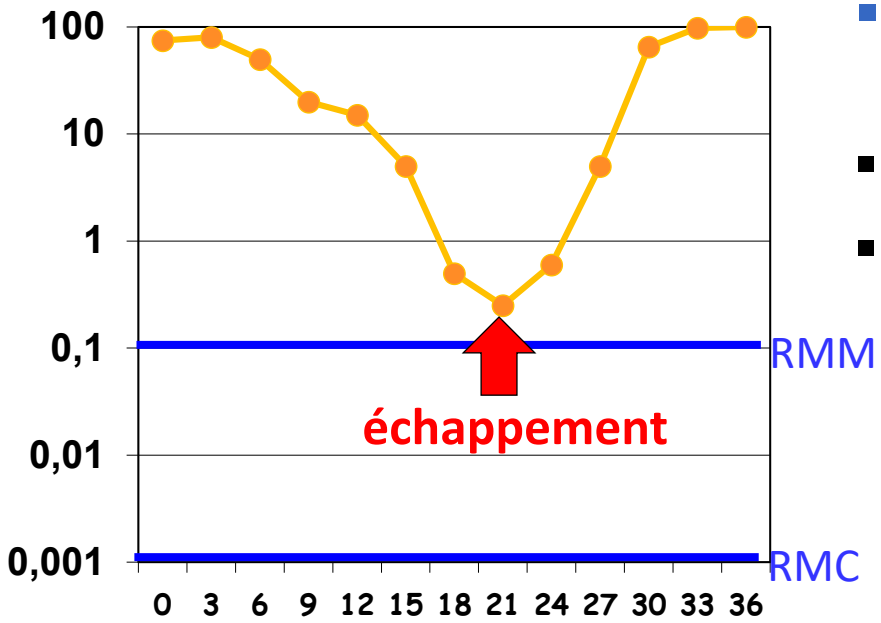
Résistance secondaire : échappement moléculaire

	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

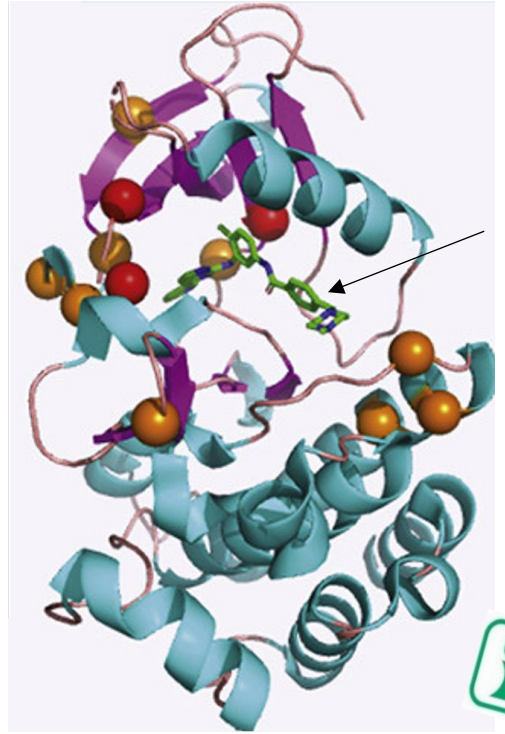
POUR INFORMATION

4. LMC : mécanisme de résistance aux ITK

À RETENIR!

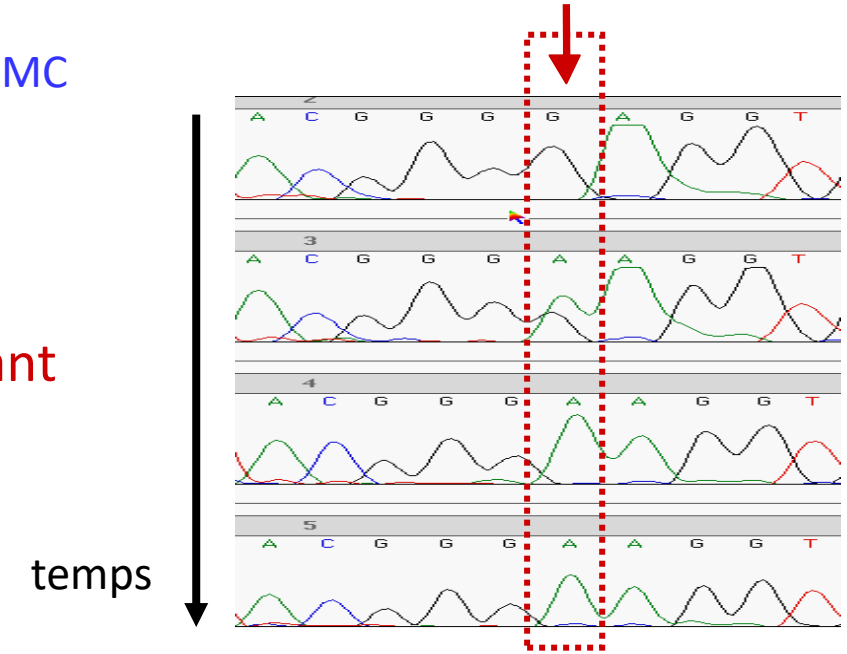


- **Mutations dans le domaine TK d'ABL** = mécanisme le plus fréquent responsable de **résistances aux ITK**
- Sélectionnées par les ITK
- Responsables de **progression**



POUR INFORMATION

→ Recherche indispensable avant tout switch thérapeutique



résistance +++

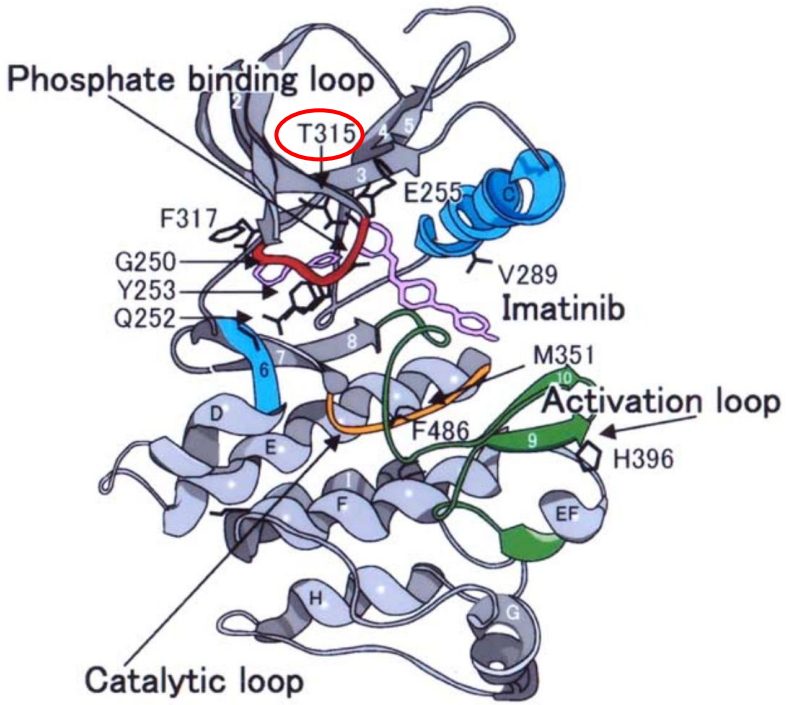
résistance +

Y253 Q252
E255 F317
T315 M351
M244 M355
L248 F359
G250 H396

Cancer Cell 37(4), 2020

4. LMC : adaptation du traitement

➔ choix du relais ITK en fonction du profil de sensibilité des mutations



Leukemia Research 28S1 (2004)

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
	G250E	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	2.1
	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
T315I	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
SH2-contact	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8	0.9
	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4	1.2
Substrate binding region	F359I	6.0	2.9	3.0	16.3	2.9
	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2	4.4
A-loop	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)

4. Bilan - Syndromes myéloprolifératifs

À RETENIR!

❒ Prolifération excessive dans la moelle osseuse de cellules myéloïdes immatures sans blocage de la différenciation en cellules matures (granulocytes → LMC)

❒ Exemple : la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

- **Diagnostic :**
  - découverte souvent fortuite par **hémogramme** et **frottis sanguin** : ↑↑ PNN, PNE, PNB et myélémie
  - **cytogénétique** : translocation caractéristique **t(9;22) ⇨ gène de fusion *BCR::ABL***
  - **Biologie moléculaire** : quantification du transcrit de fusion ***BCR::ABL*** par RT-PCR
    ⇨ suivi de la maladie résiduelle (MRD)
- **Traitement :**
  - **imatinib** = ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL (constitutivement active)
  - **évite le passage à la phase aiguë > 15 ans**
  - **suivi des résistances ⇨ choix d'un autre ITK suivant nature mutations**

4. Bilan - Syndromes myéloprolifératifs

À RETENIR!

- La détection de la t(9;22) et du 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**

Plan du cours

1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?

2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?

3. Les leucémies aiguës

4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques

5. Les syndromes lymphoprolifératifs

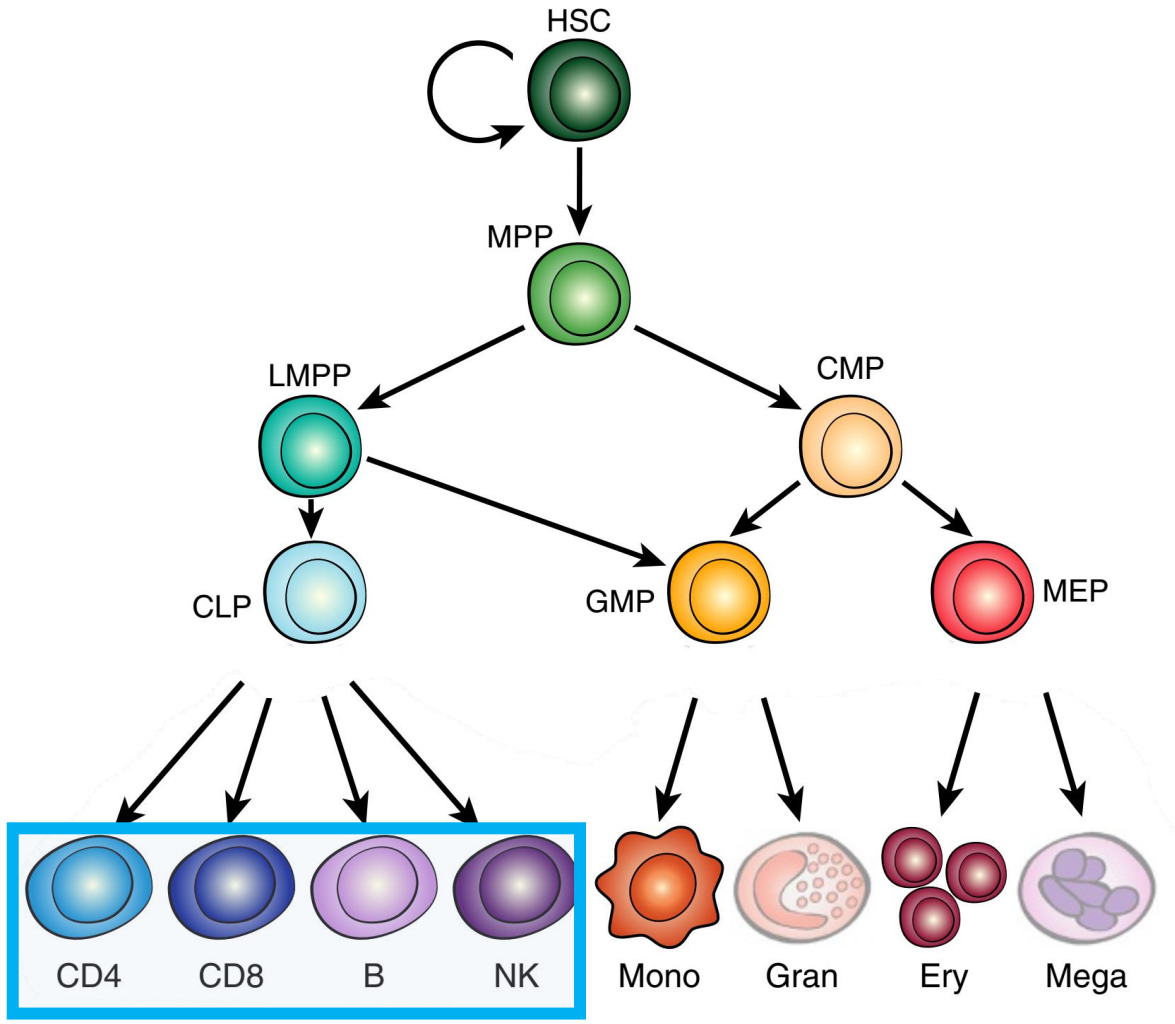
6. Conclusions

5. H. pathologique : syndromes lymphoprolifératifs chroniques

À RETENIR!

Blocage lors des dernières étapes de maturation

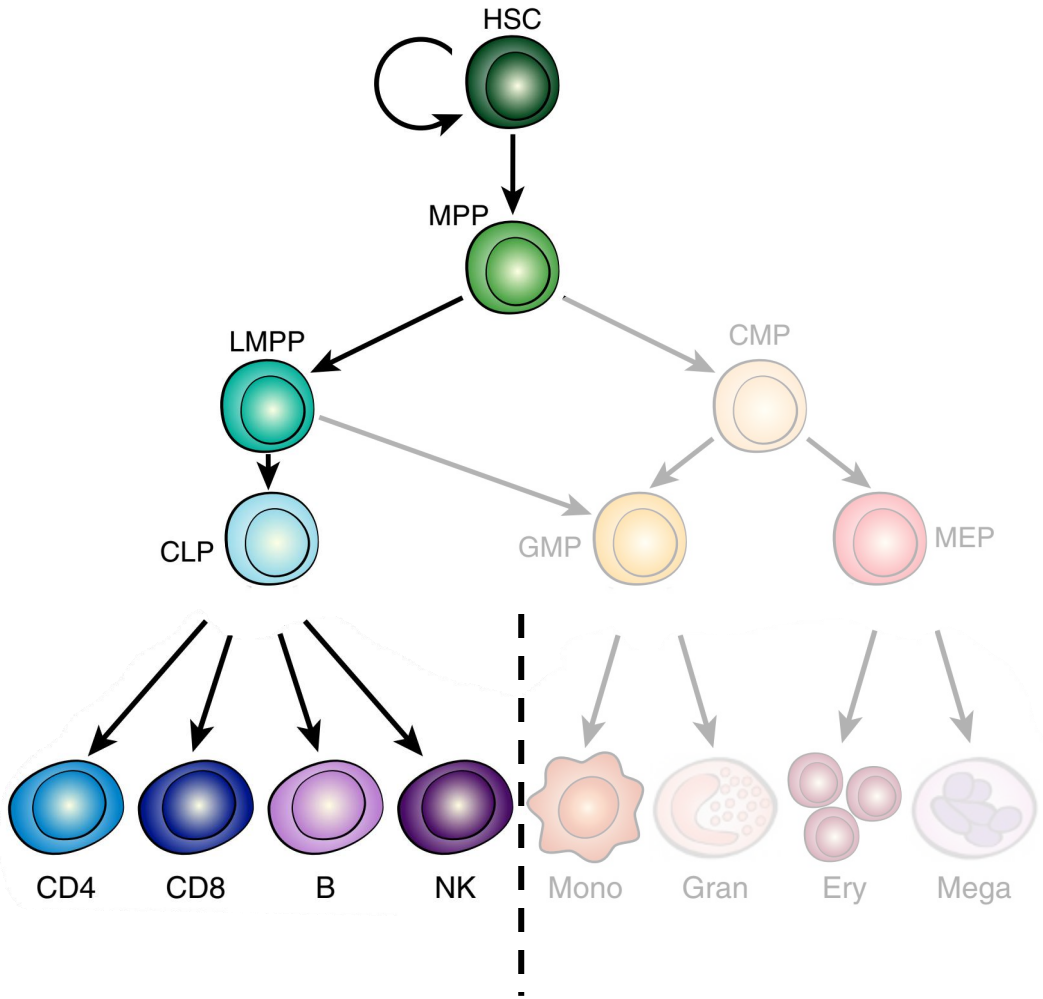
SYNDROMES LYMPHOLIFÉRATIFS CHRONIQUES



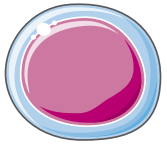
Organes lymphoïdes secondaires : Lymphomes T / lymphomes B

Moelle osseuse : myélome (plasmocytes)

Rappel L2 - lymphopoïèse



Progéniteur **L**ymphoïde **C**ommun
(moelle osseuse)



DIFFÉRENCIATION

Organes lymphoïdes **primaires**

THYMUS

MOELLE OSSEUSE



Cellule **T**



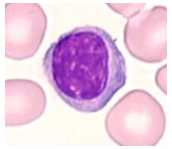
Cellule **B**

ACTIVATION
SPÉCIALISATION

Organes lymphoïdes **secondaires**

Ganglions / Rate /
Mucosal-**A**ssociated **L**ymphoid **T**issue…

Lymphocyte **T**



Lymphocyte **B**

Plasmocytes

Moelle osseuse

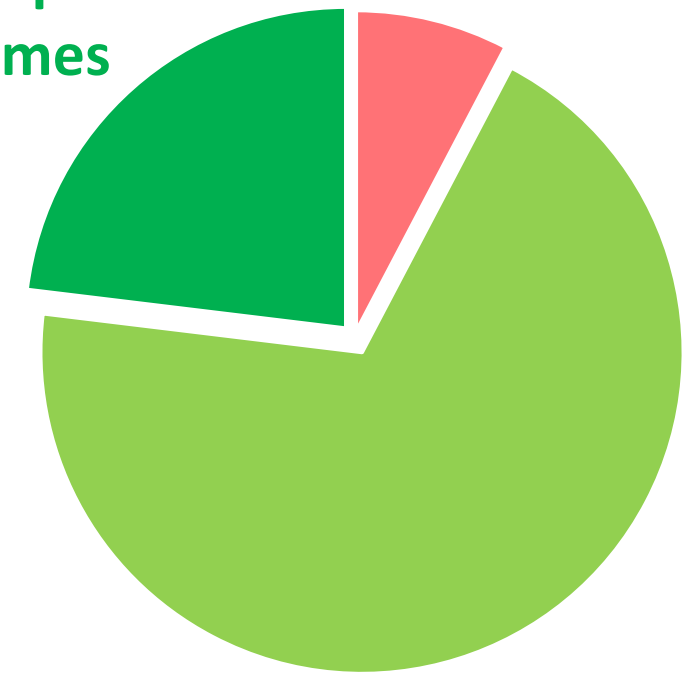
5. Syndromes lymphoprolifératifs : prédominance d'une origine "B"

À RETENIR!

Proportion des syndromes lymphoprolifératifs

Myélomes multiples et plasmacytomes

Lymphomes T/NK



Lymphomes B (dont Hodgkin)

Pourquoi beaucoup plus de lymphomes originaires des lymphocytes B plutôt que T ou NK ?

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

À RETENIR!

❒ Structure et fonction des anticorps et du récepteur des cellules B, le BCR

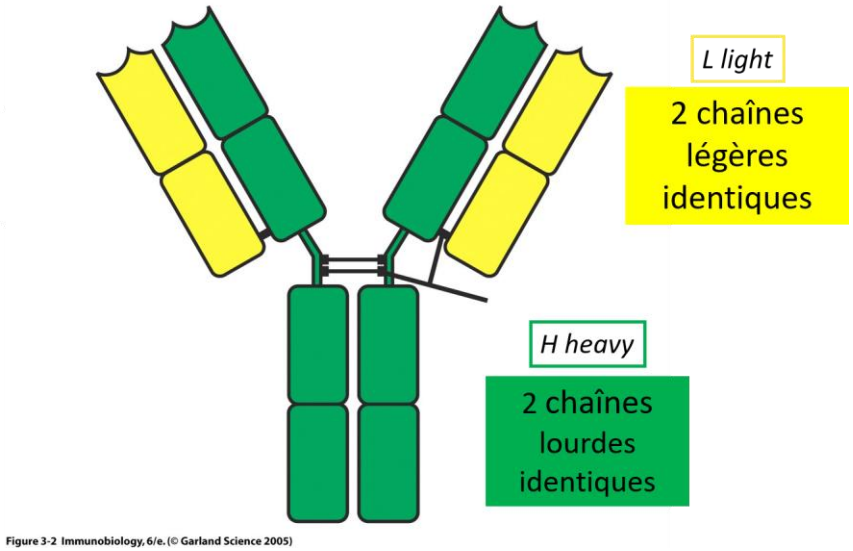
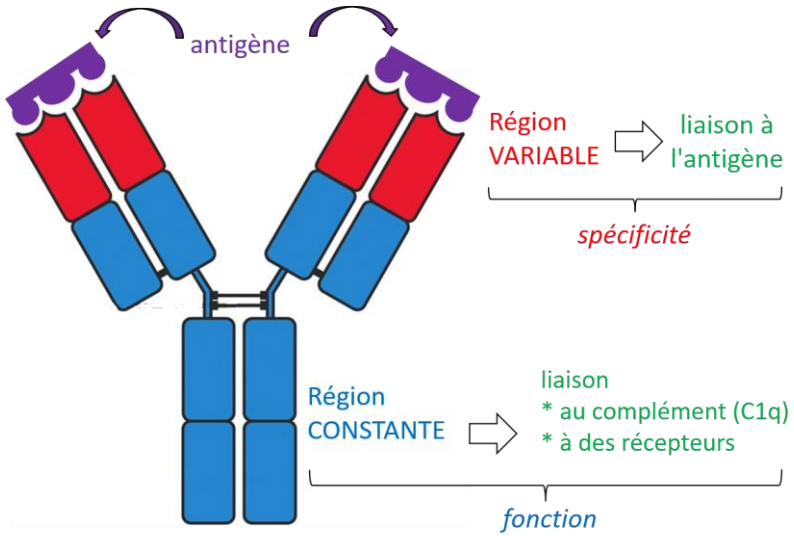
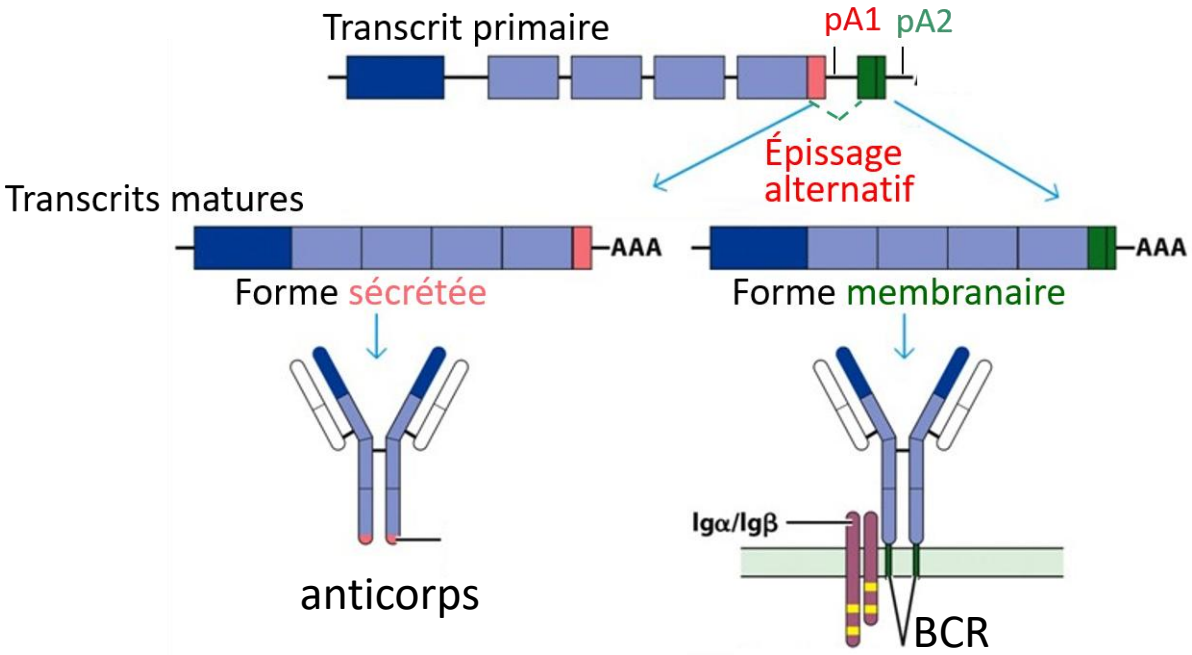


Figure 3-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





- chaque LB reconnaît un antigène particulier, grâce à son BCR
- après activation, le **LB se différencie en plasmocyte** qui sécrète des anticorps de même spécificité que le BCR

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

❒ Elaboration du répertoire de BCR

BCR
- région variable de chaîne **légère** : **2** segments géniques, V_L et J_L
- région variable de chaîne **lourde** : **3** segments géniques, V_H, **D** et J_H

V = **V**ariable

D = **D**iversité

J = **J**onction

C = **C**onstant

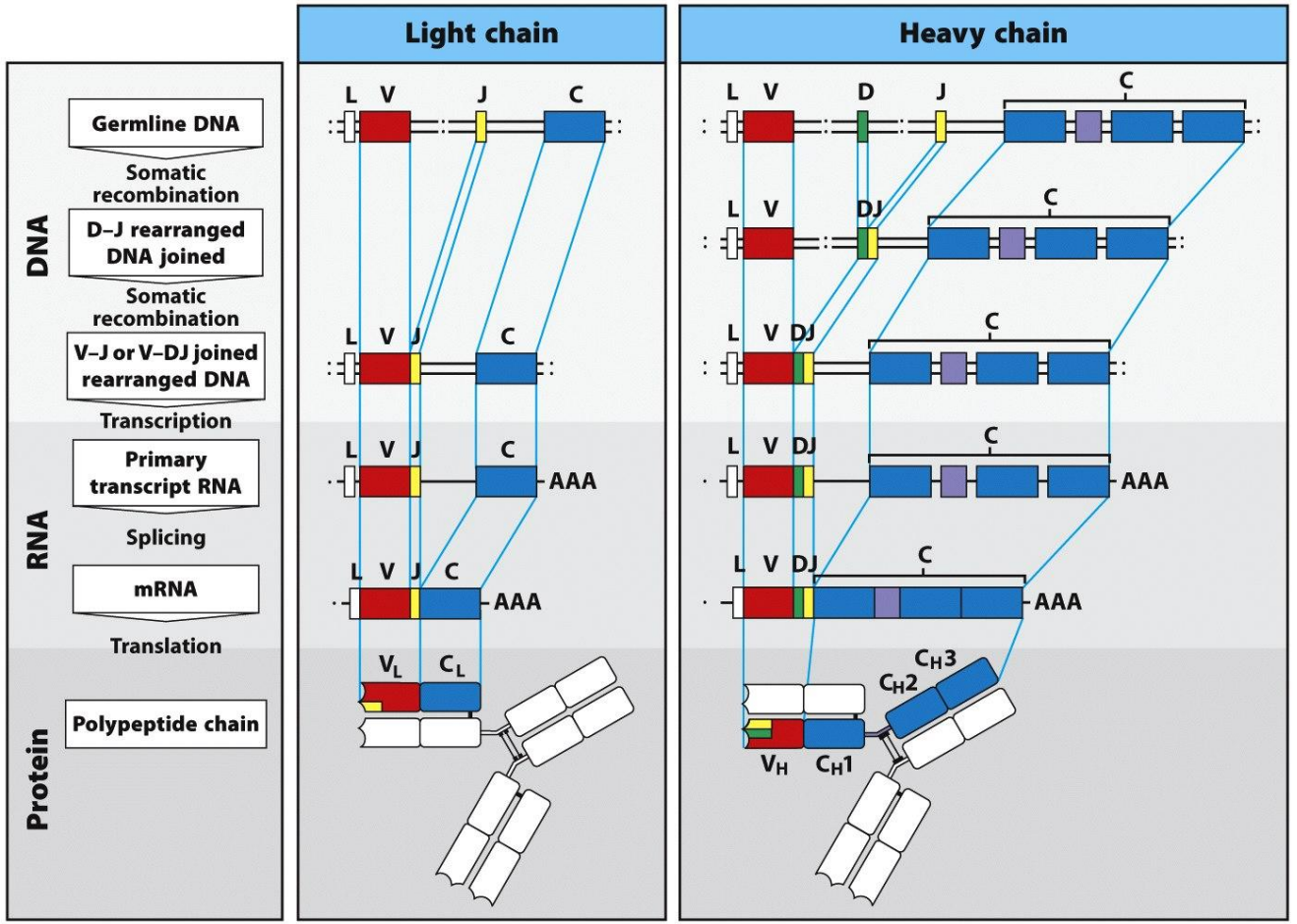


Figure 4-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

configuration **GERMINALE**

↓

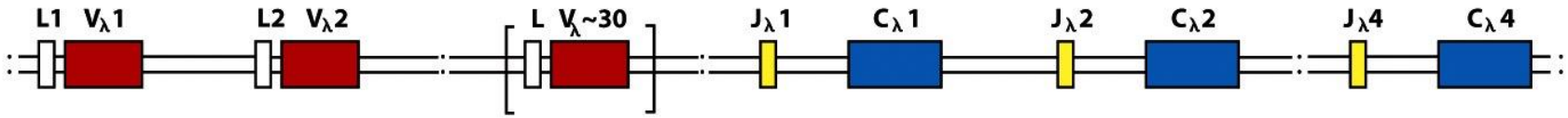
configuration **RÉARRANGÉE**

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

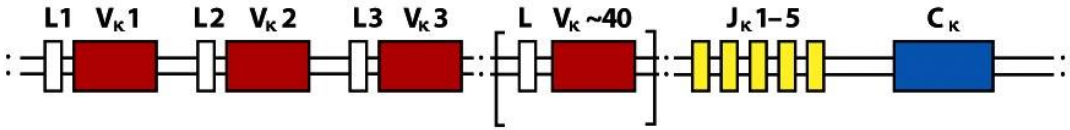
❒ Elaboration du répertoire de BCR

Locus

chaîne **légère λ**



chaîne **légère κ**



chaîne **lourde**



À RETENIR! **(locus IGH)**

nombre approximatif de segments fonctionnels chez l'**Homme**

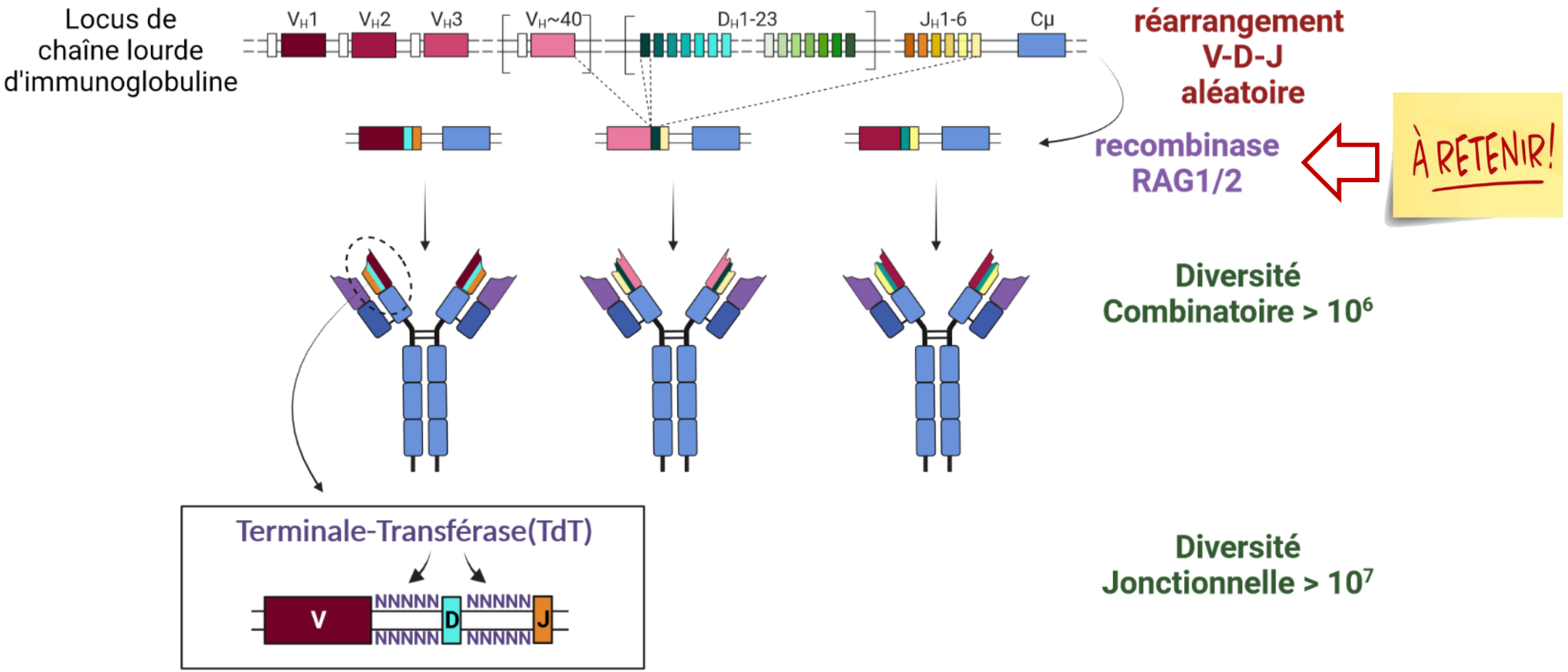
Segment	chaîne légère		chaîne lourde
	κ	λ	H
Variable (V)	~ 30	~ 30	~ 40
Diversity (D)	0	0	~ 25
Joining (J)	5	4	6

Figure 4-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Janeway's Immunobiolgy, 8th ed

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

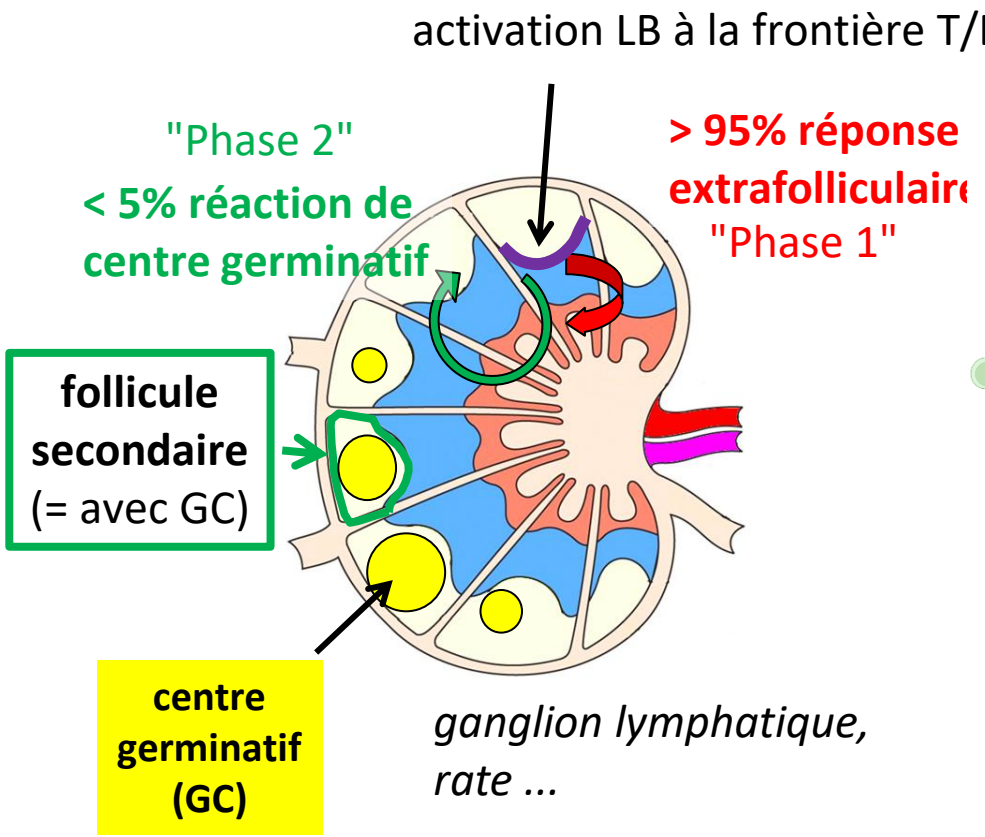
❒ Elaboration du répertoire de BCR

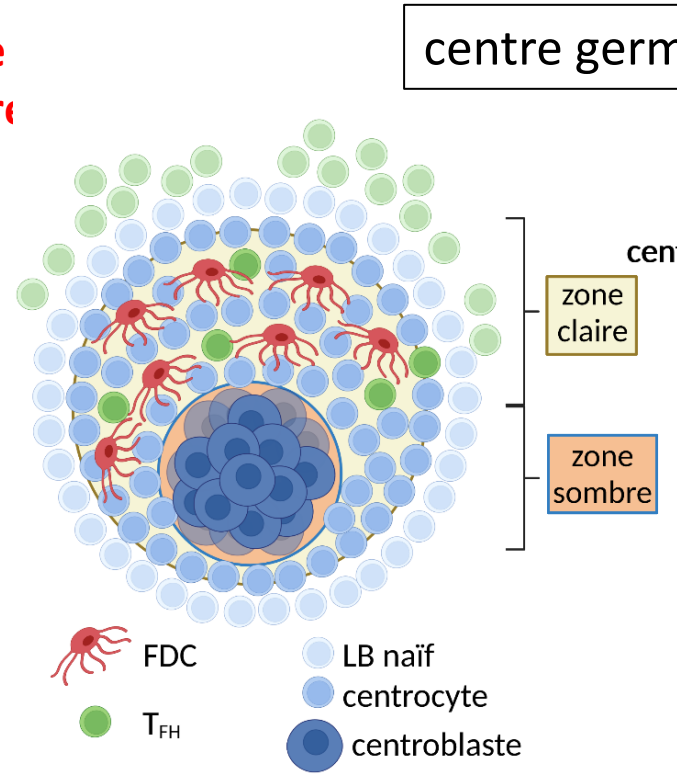


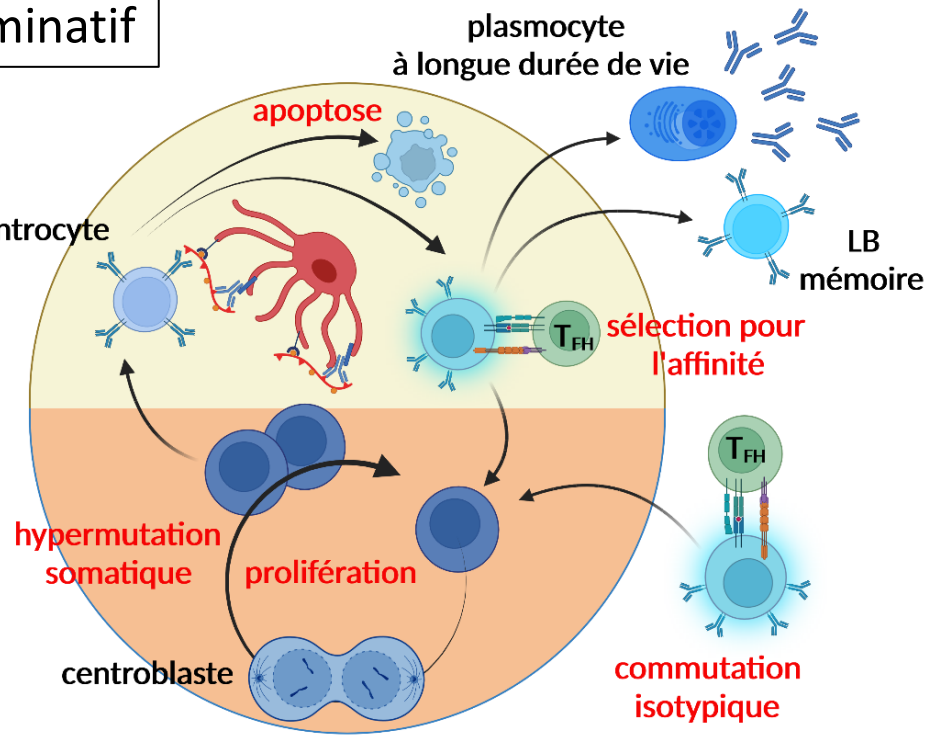
➔ **diversité du répertoire > 10^{12} : chaque LB est unique en terme de BCR !**

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

❑ Réaction de centre germinatif

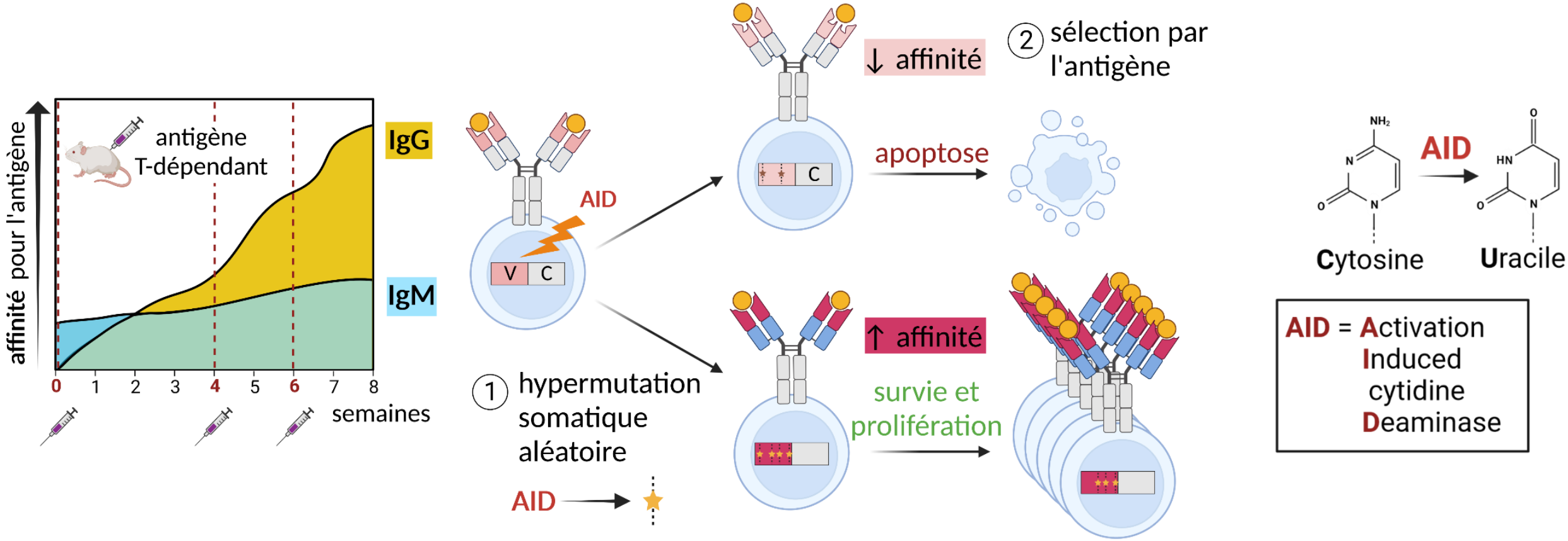






5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

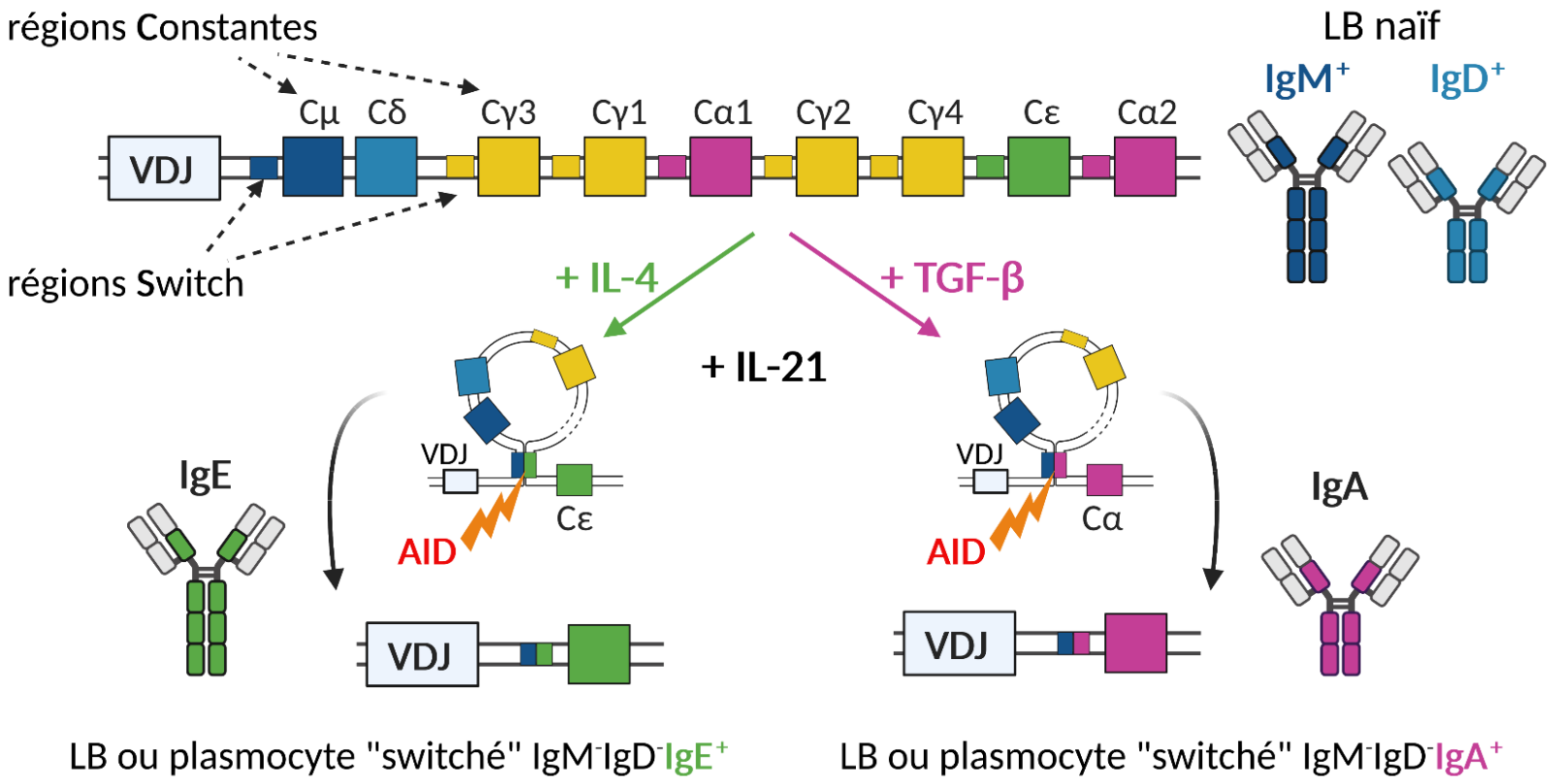
❑ Centre germinatif : hypermutation somatique des gènes d'immunoglobulines

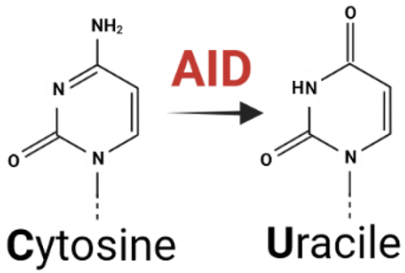


➔ mutagenèse induite par une cytidine désaminase, AID, au locus variable du BCR
⇨ "hypermutation somatique" ⇨ changement d'affinité pour l'antigène

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

❑ Centre germinatif : class switch recombination





AID = **A**ctivation
Induced
cytidine
Deaminase

➔ cassure-double brin induites par une cytidine désaminase, AID, au locus constant du BCR
⇨ "class switch recombination" ⇨ changement de classe de BCR et d'anticorps (IgM → IgG, IgA, IgE ...)

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

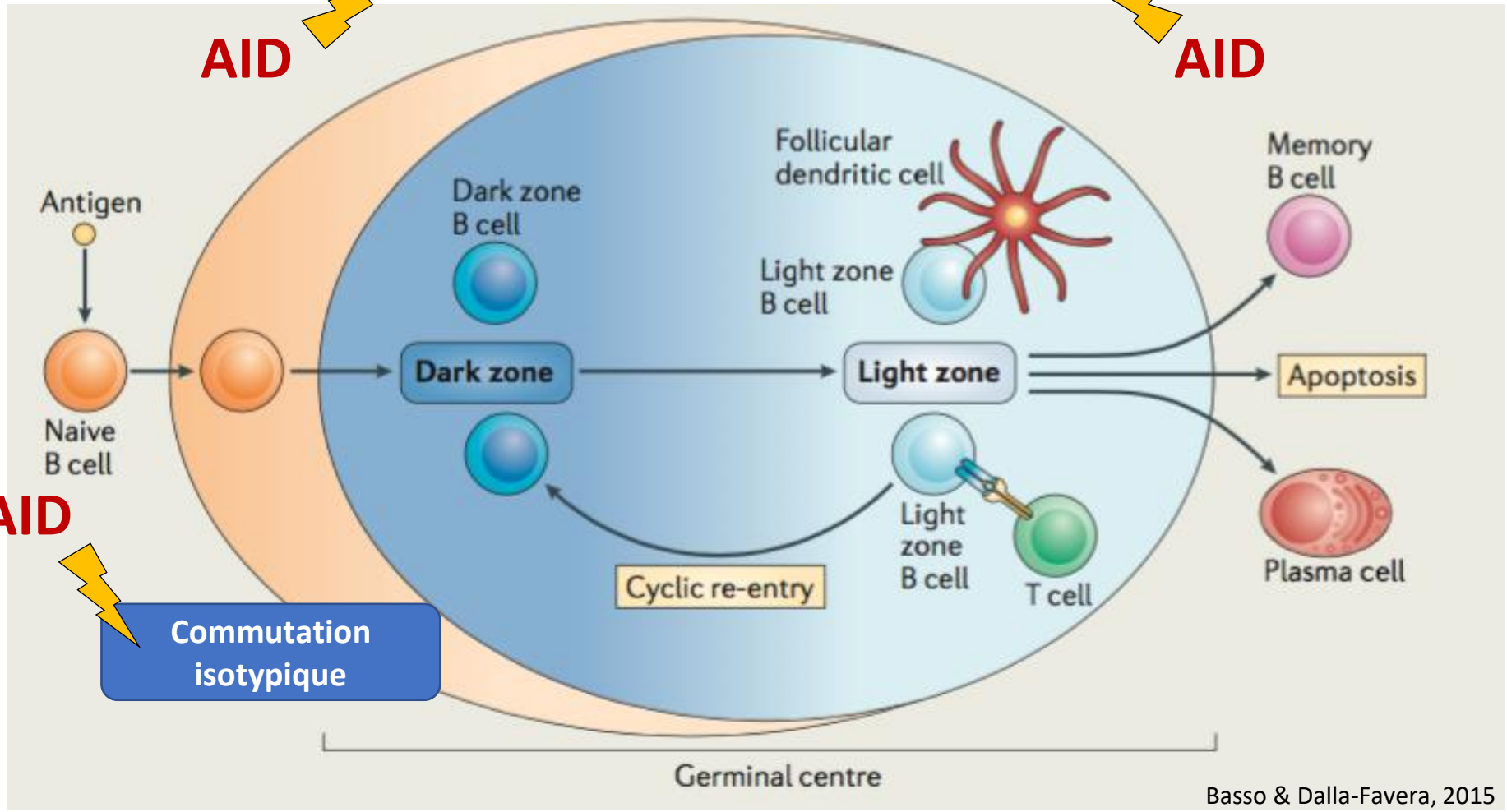
À RETENIR!

Activation

Prolifération & **Hypermutation somatique**

Sélection & **Commutatation isotypique**

Différenciation terminale



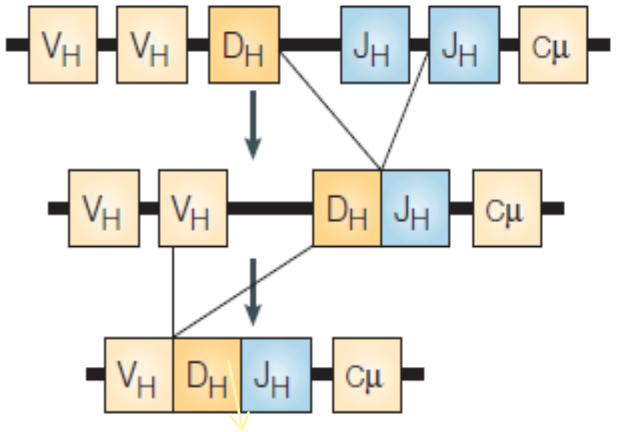
Basso & Dalla-Favera, 2015

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

À RETENIR!

RAG1/RAG2 (endonucléase)

A. Réarrangement VDJ

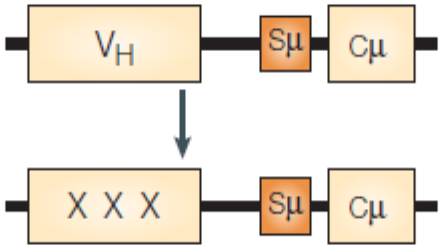


Kuppers, 2005

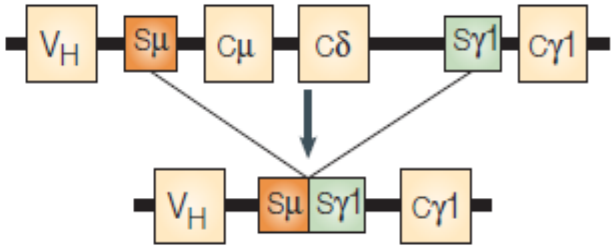
Moelle

AID (cytidine désaminase)

B. Hypermutation somatique



C. Switch isotypique



Ganglion, rate (centre germinatif)

... erreurs de ciblage

⇨ mutations de proto-oncogènes et de suppresseurs de tumeurs

⇨ translocation oncogéniques



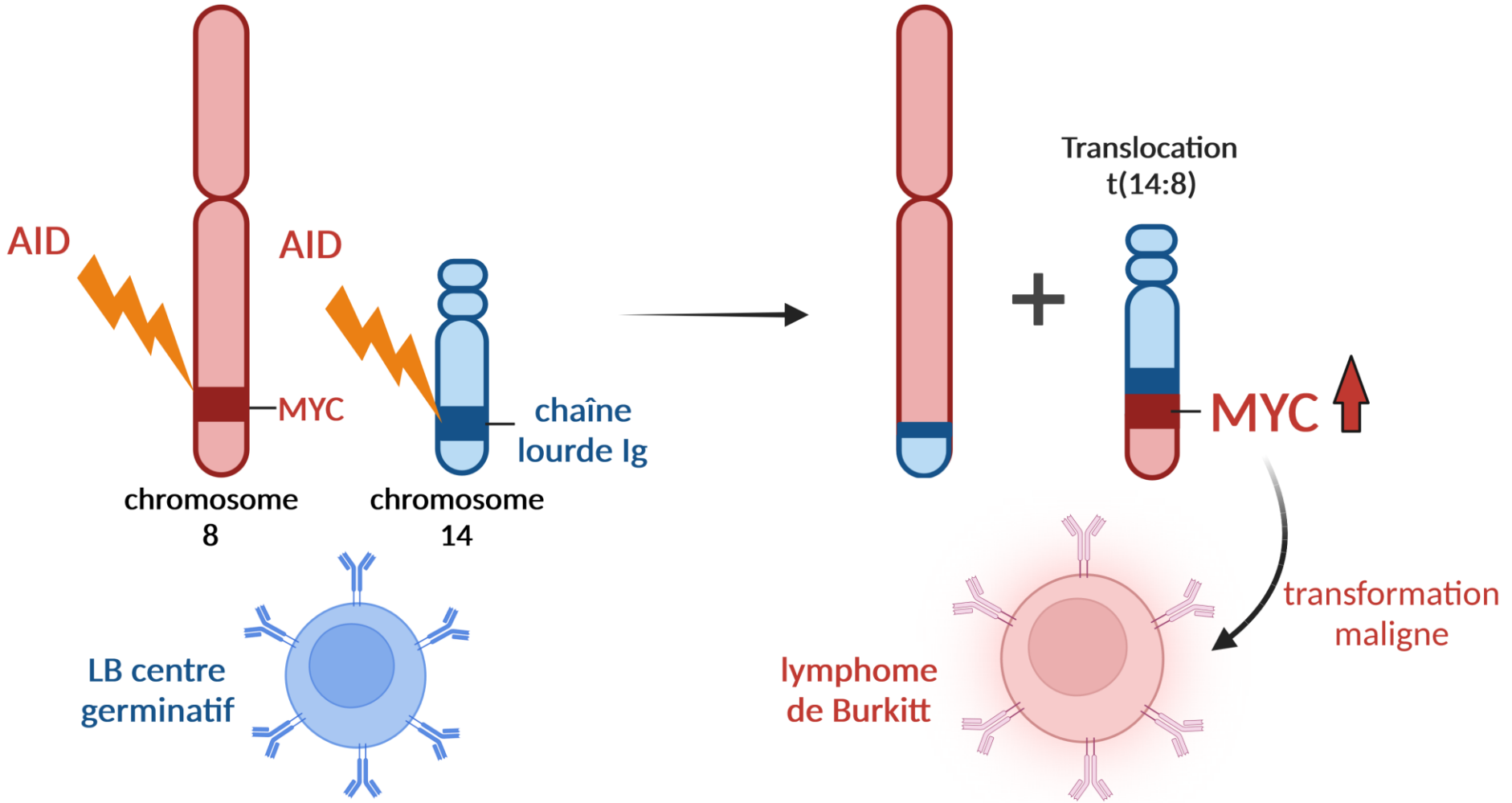
100 % des lymphocytes ont tenté leur chance !

Jouer avec excès comporte des risques

5. Particularités physiologiques des lymphocytes B

À RETENIR!

❑ Exemple : translocation t(8;14) de *c-MYC* au locus de chaîne lourde du BCR (*IGH*)



À RETENIR!

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 T mature ➔ **Lymphomes T**

✓ Cellule B « mature » ➔ **Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)**

➔ **Lymphomes B**

➔ **Myélome multiple ⇔ plasmocytes**

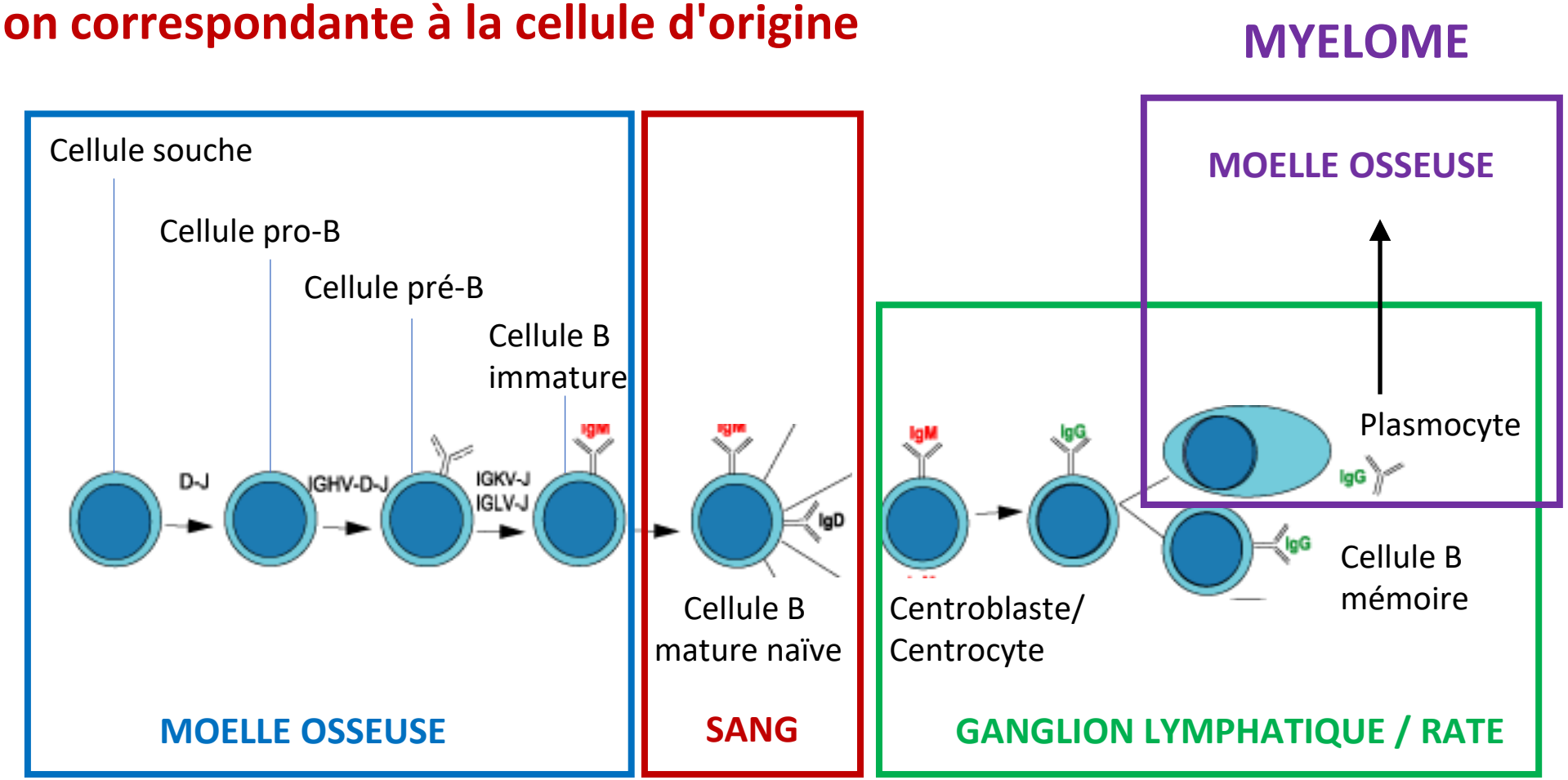
} syndromes lymphoprolifératifs

➢ *Différentes **entités** en fonction de la lignée B/T et du stade d'arrêt de la différenciation*

5. Hémopathies lymphoïdes et syndromes lymphoprolifératifs

À RETENIR!

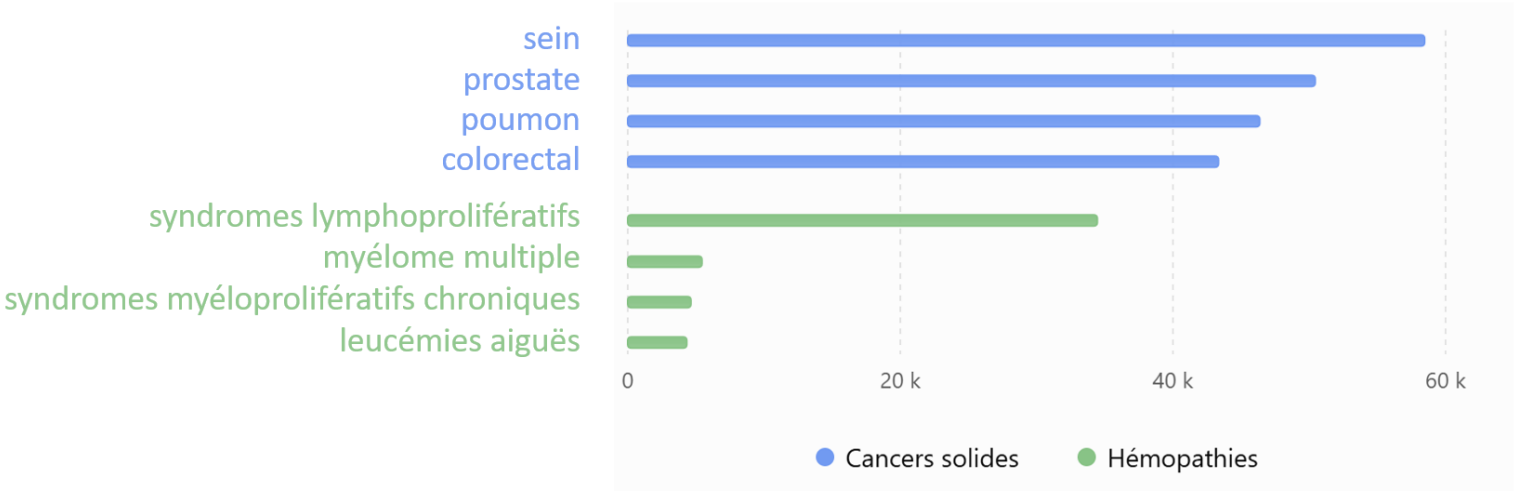
➔**localisation correspondante à la cellule d'origine**



5. Lymphomes - épidémiologie

- Hémopathie **la plus fréquente**
  - 20 000 nouveaux cas /an en France
  - 6ème rang des cancers
  - **1ère 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 …**

Incidence des certains cancers en France (2018) - nouveaux cas par an



source : https://www.santepubliquefrance.fr/sites/default/files/rdd/document/174140_spf00001173.pdf

5. Lymphomes - classification simplifiée

POUR INFORMATION

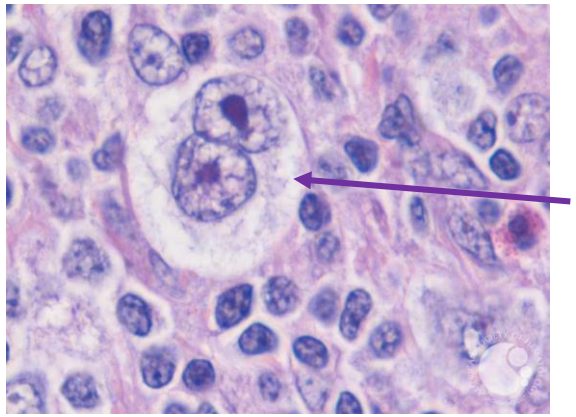
Historique

Description morphologique

Lymphome de **Hodgkin**

Lymphomes **non-Hodgkiniens**

Maladie de Hodgkin (1872)



cellules tumorales de Reed-Sternberg

Actuelle

À RETENIR!

Description immunophénotypique / fonctionnelle/ par cellule d'origine

Lymphomes T

Plus de 20 entités

Lymphomes B

Plus de 40 entités

… dont le lymphome de Hodgkin

les plus fréquents +++

https://imagebank.hematology.org/image/60568/reed-sternberg-cell

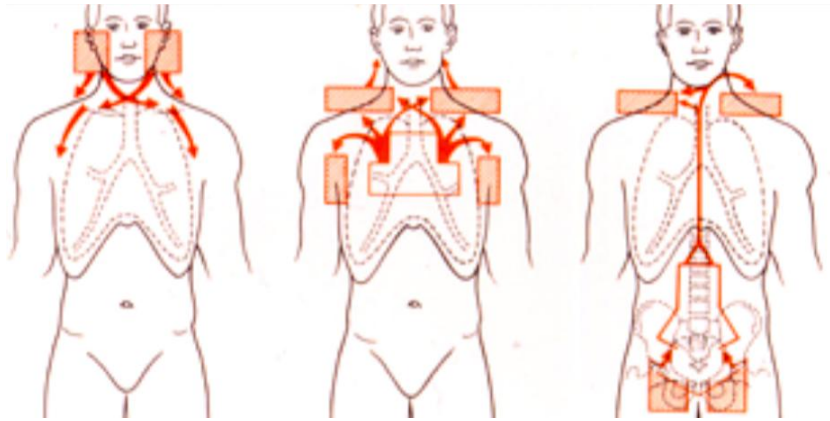
5. Lymphomes - physiopathologie

À RETENIR!

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

  ➔ rôle de **RAG1/RAG2** (recombinaison V(D)J) et d'**AID** (hypermutation somatique / class switch recombination) pour **les lymphomes B**

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



➢ **envahissement** de tous les compartiments « hématopoïétiques » : **ganglions**, **rate**, foie, sang, moelle osseuse

5. Lymphomes - étiologie

- **Agents infectieux**
  - virus : **EBV**, VHC, **HTLV1**, HHV8,…
  - *Helicobacter pylori* (lymphome gastrique)
- **Maladies auto-immunes**

} rôle de la stimulation antigénique chronique

- Déficits immunitaires, immunosuppression acquise
- Toxiques
  - Solvants industriels, **pesticides**
- Radiations ionisantes
- Inconnue +++

5. Lymphomes - clinique



- **Adénopathies**, splénomégalie, hépatomégalie

  + localisations extra-ganglionnaires fréquentes (> 30 %)
  (ORL, digestive, cutanée, cérébrale, pulmonaire ...)



adénopathie



- **Symptômes systémiques**
  - **Fièvre**
    - > 38°C sans cause infectieuse depuis >3 semaines, fluctuante, vespérale
  - **Sueurs** nocturnes abondantes
  - **Amaigrissement**
    - > 10% en 6 mois
- Prurit inexpliqué, signes cutanés

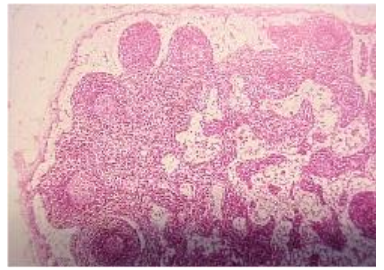


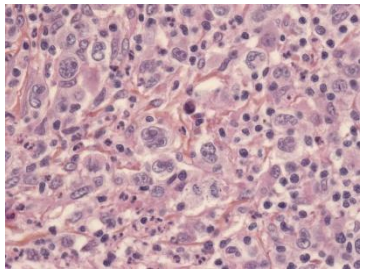
5. Lymphomes - diagnostic

À RETENIR!

- **Biopsie ganglionnaire** = **examen de référence**
  - montre l'architecture ganglionnaire
  - couplé à des marquages par Immuno-HistoChimie

➔ **affirme le diagnostic**





- **Phénotypage immunologique** (IHC sur coupe / cytométrie de flux sur suspension cellulaire)

  ➔ précise l'**entité** du lymphome grâce à des **marqueurs spécifiques**

- **Cytogénétique :** recherche de **translocations récurrentes (caryotype, FISH)**

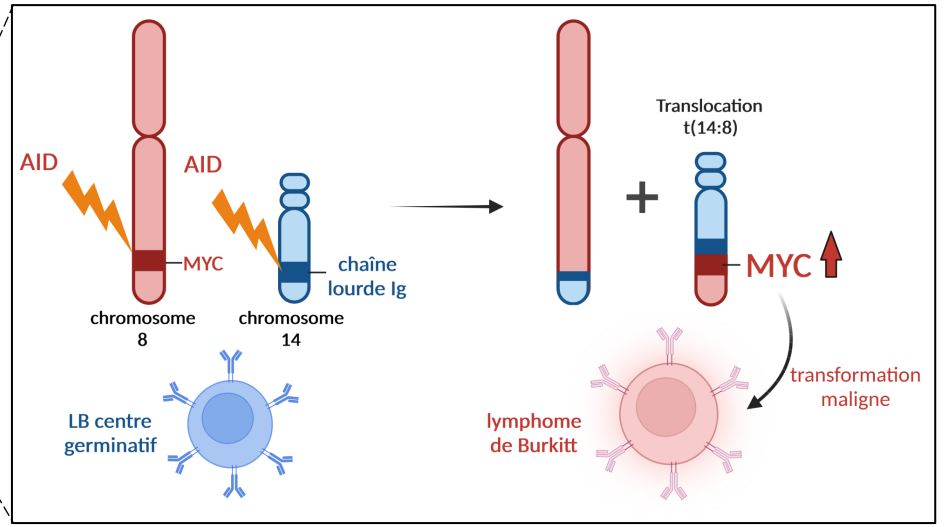
- **Biologie moléculaire**
  - **clonalité B/T (réarrangement V(D)J BCR/TCR)**
  - identification des réarrangements chromosomiques par PCR

5. Lymphomes - diagnostic

- Translocations récurrentes des lymphomes B :

Translocation	Gène touché	Entités lymphome
t(**14**;18)	***BCL2**** régulateur de l'apoptose	folliculaire
t(8;**14**)	***MYC*** régulation du cycle cellulaire	de **Burkitt**
t(11;**14**)	*CCND1* (**Cycline D1**) régulation du cycle cellulaire	du manteau
t(3;**14**)	***BCL6**** diff. centre germinatif	B diffus à grandes cellules

À RETENIR!



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

*NB : *BCL* = B-Cell Lymphoma

5. Lymphomes - pronostic

Indolents

Apparition insidieuse

Lentement progressif mais <u>incurable</u>

Cellules de petite taille

Succession de phases de traitement et de phases de rémission

Possible transformation en lymphome à grandes cellules

Exemple :
Lymphome folliculaire

Agressifs

Apparition **brutale**

Rapidement progressif mais <u>curable</u>

Cellules de grande taille (sauf LCM)

Thérapeutiques intensives à visée curative

Exemple :
Lymphome B diffus à grandes cellules
Lymphome de Burkitt

5. Lymphomes - traitements (liste non exhaustive !)

À RETENIR!

- Abstention thérapeutique
- **Chimiothérapies**
- Immunothérapies par anti-CD20+++
- Radiothérapie
- **Autogreffe**
- **Thérapies ciblées :**
  - **Ibrutinib** : voie du BCR
- **CAR-T cells anti-CD19**
- …. Nombreux essais cliniques en cours

R-CHOP

- **R**ituximab → **anticorps anti-CD20**
- **C**yclophosphamide → alkylant ⇨ bloque la réplication de l'ADN
- **H**ydroxydaunorubicine → inhibiteur de topoisomérase II ⇨ bloque réplication
- **O**ncovin → poison du fusion ⇨ bloque mitose
- **P**rednisone → corticoïde ⇨ ↓↓ survie et prolifération lymphocytes

POUR INFORMATION

5. Lymphomes - traitement par immunothérapie anti-CD20

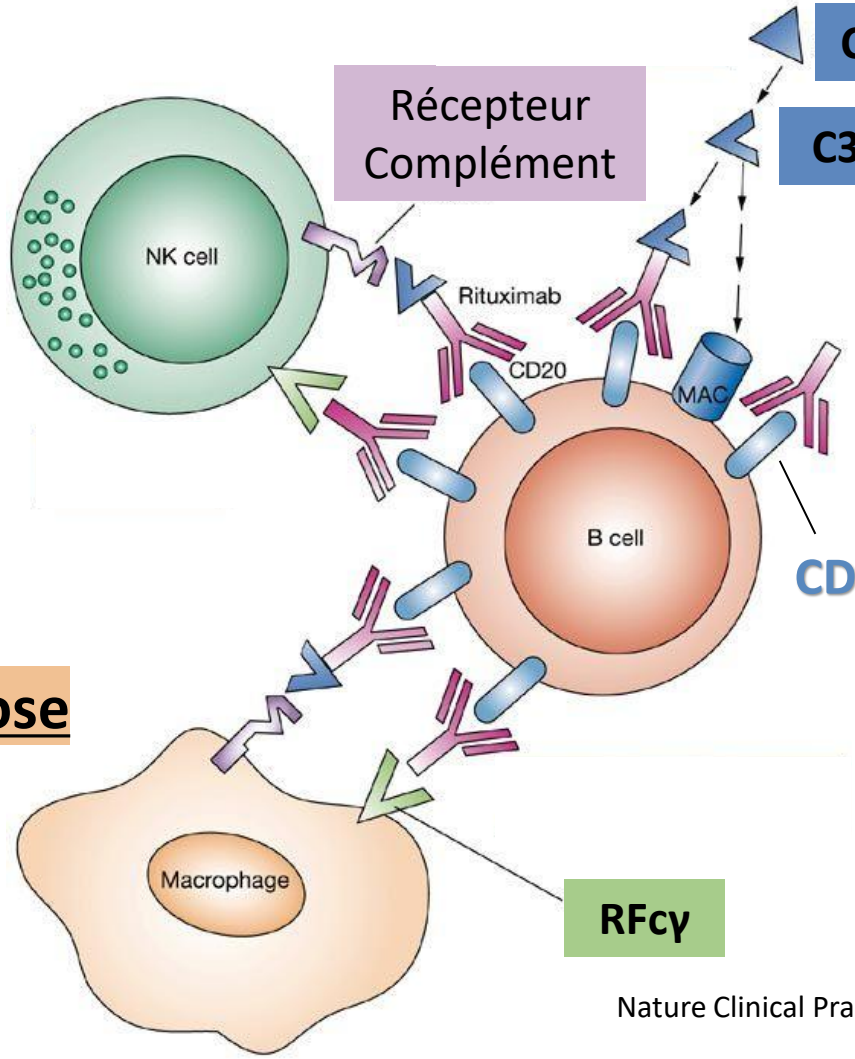
À RETENIR!

❑ Mécanisme d'action du Rituxi**mab*** = anti-CD20

**mab = monoclonal antibody*

ADCC

- NK
- neutrophiles
- macrophages



Complément

- CAM ⇨ lyse
- opsonisation

Rituximab

CD20 = marqueur « pan-B »

Opsono-phagocytose

- neutrophiles
- macrophages

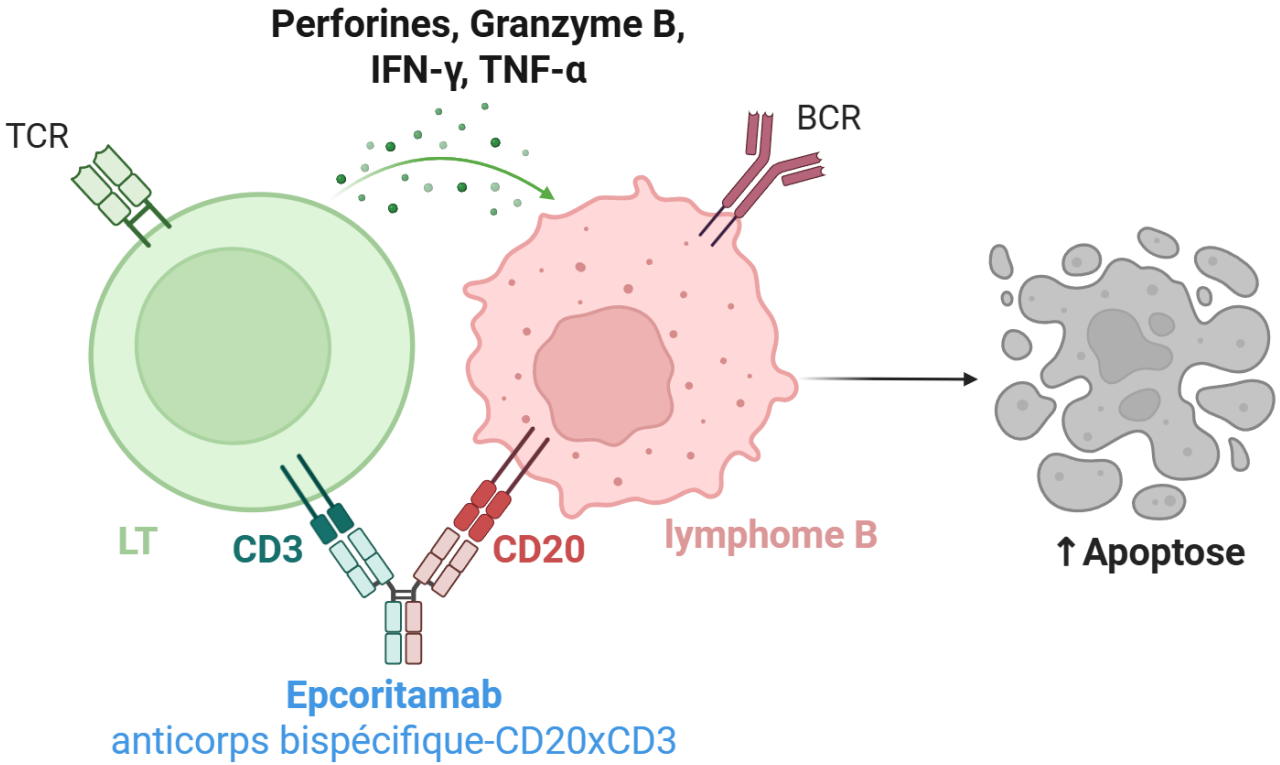
Nature Clinical Practice Rheumatology (2007) 3, 86-95

5. Lymphomes - nouvelles immunothérapies

À RETENIR!

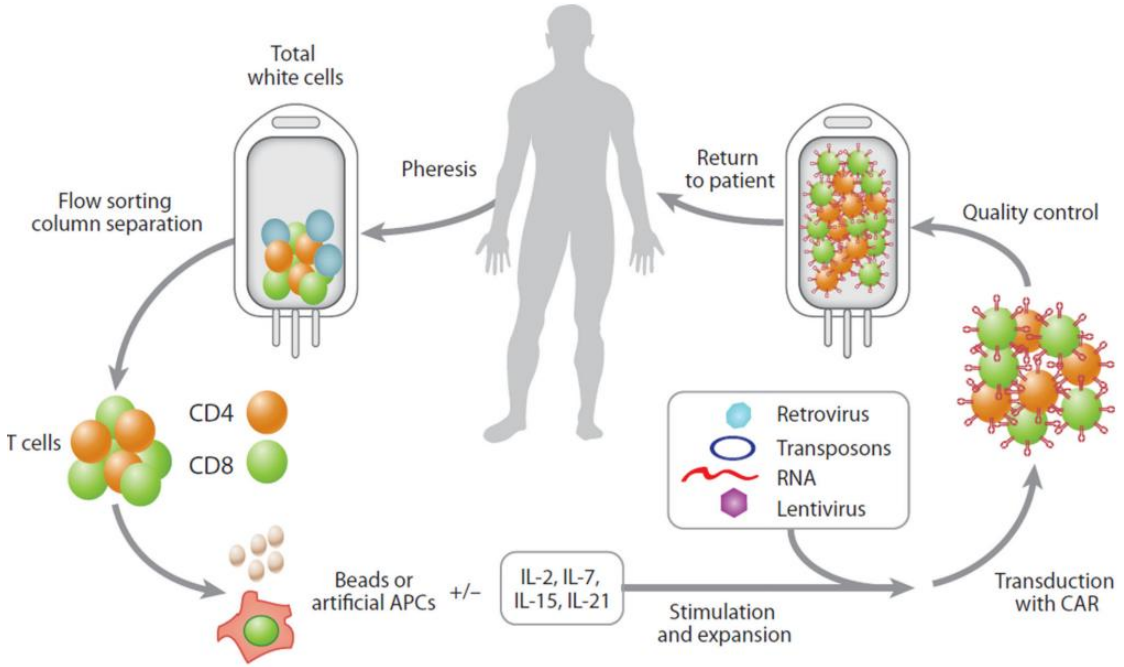
❑ Anticorps bispécifiques anti-CD20xCD3

* ***mab*** = ***m****onoclonal* ***a****nti****b****ody*



Epcoritamab
anticorps bispécifique-CD20xCD3

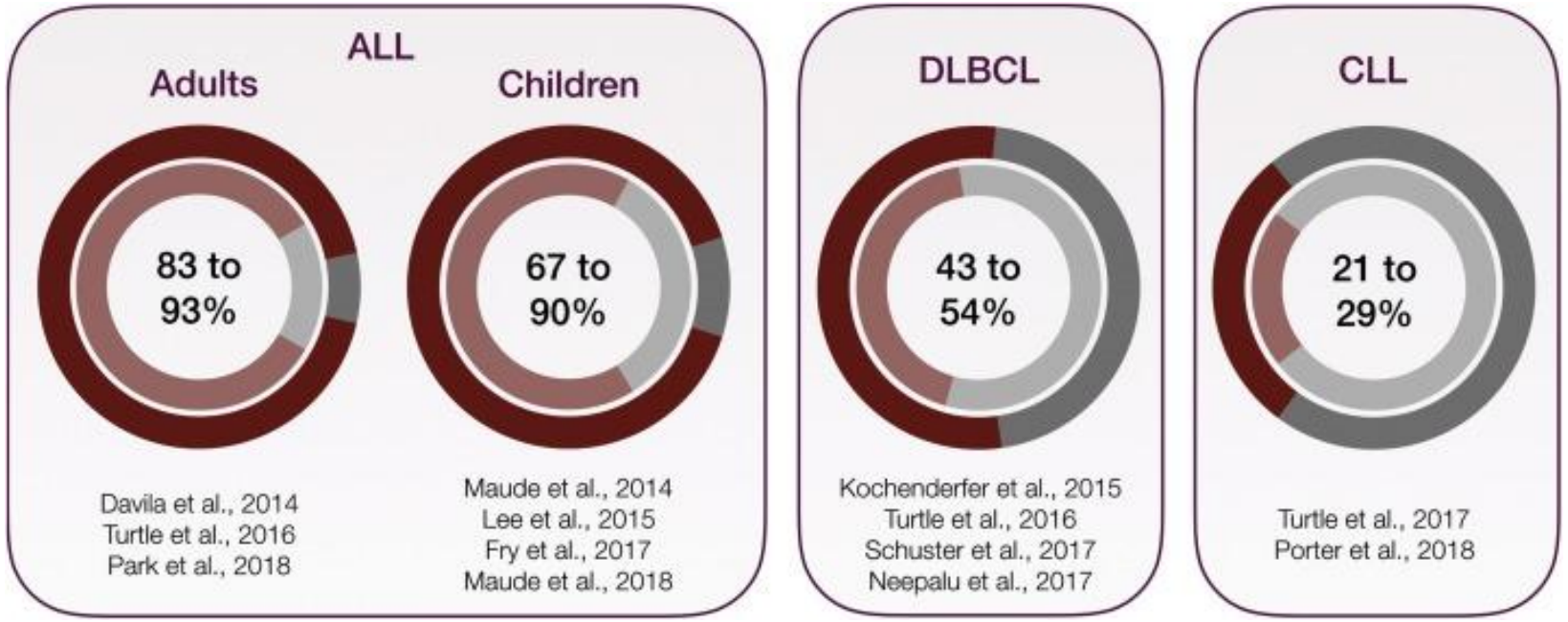
❑ CAR-T cells anti-CD19 *(cf. LAL-B)*



Adoptive transfer of CAR-T cells

☑ Very efficient in some B-cell hemopathies and Multiple Myeloma

% of complete response at 6 months



Lesch, Semin Cancer Biol 2019

☑ 6 FDA-approved … multiple clinical assays

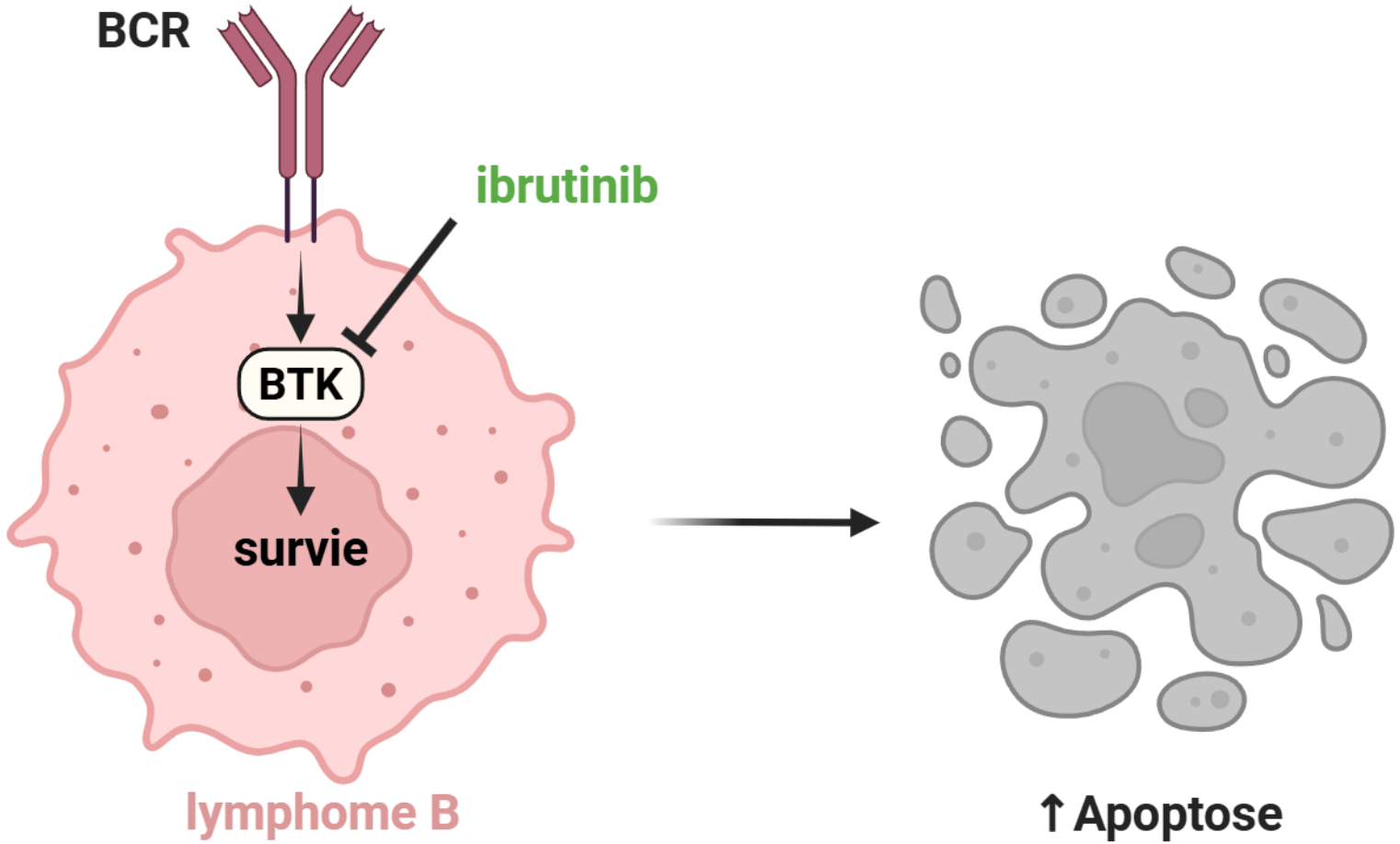
- CAR-T against **CD19** → B-cell lymphoma/leukemia
- CAR-T against **BCMA** → Multiple Myeloma

5. Lymphomes - traitement par thérapie ciblée

À RETENIR!

❑ Thérapies ciblées : exemple de l'**inhibiteur de BTK**, **ibrutinib**

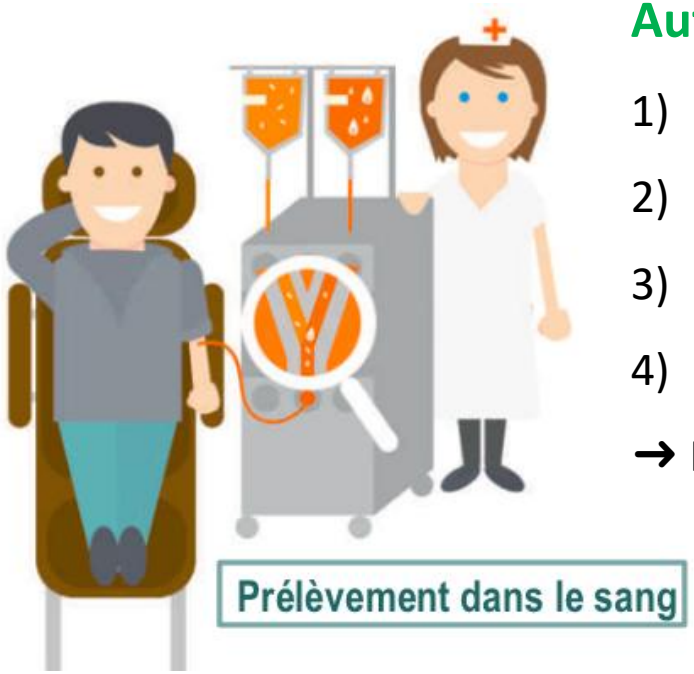
Bruton's
Tyrosine
Kinase



5. Lymphomes - traitement par autogreffe de CSH

À RETENIR!

❑ **Autogreffe** de CSH :



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

pas de risque de contamination des CSH par les cellules lymphomateuses

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



5. Bilan - Syndromes lymphoprolifératifs

À RETENIR!

❒ Définition et classification

- **prolifération excessive de lymphocytes matures (lymphomes B et T) ; très nombreuses entités ≠**
- *prolifération excessive de plasmocytes (myélome multiple) (pas vraiment "lymphoprolifératif")*

❒ Epidémiologie et physiopathologie

- **lymphomes B = hémopathie la plus fréquente**
- raison : **instabilité génomique** et **mutagenèse** +++ liée à des erreurs de ciblage de :
  - **recombinaison V(D)J** par l'endonucléase **RAG1/RAG2**
  - **hypermutation somatique** et **class switch recombination** par la **cytidine désaminase AID**
  - exemple : **translocation t(8;14) *c-MYC*::*IGH*** dans lymphome de Burkitt

➔ **centre germinatif** à l'origine de très nombreux lymphomes B

5. Bilan - Syndromes lymphoprolifératifs

À RETENIR!

❒ Diagnostic clinique et biologique

- **adénopathie** + symptôme systémiques (si agressif)
- biopsie ganglionnaire : immunohisto-chimie + immunophénotypage par cytométrie en flux
- cytogénétique + biologie moléculaire

❒ Traitement

- ≠ suivant entité, indolent vs. agressif ...
- souvent immuno-chimiothérapie : R-CHOP avec R = Rituximab = anticorps anti-CD20
- possibilité d'auto-greffe de CSH $CD34^+$ (pas de contamination par cellules lymphomateuses)
- immuno-thérapies innovantes : CAR-T anti-CD19, anticorps bi-spécifiques anti CD20xCD3
- thérapies ciblées : ibrutinib = ITK dirigé contre BTK, kinase du signal du BCR

Plan du cours

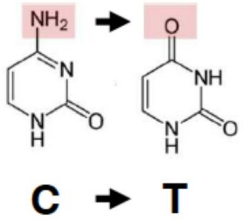
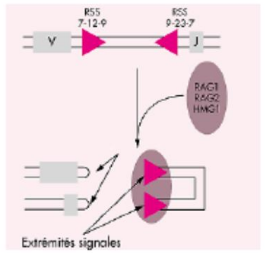
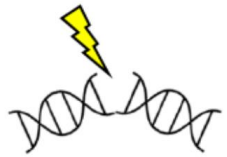
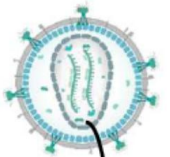
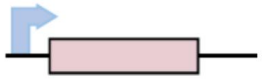
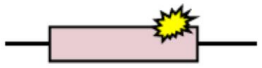
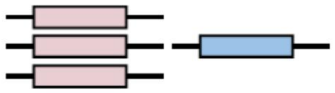
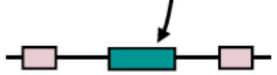
1. Introduction : qu'est-ce qu'un cancer ?
2. Qu'est-ce qu'une hémopathie maligne ?
3. Les leucémies aiguës
4. Les syndromes myléoprolifératifs chroniques
5. Les syndromes lymphoprolifératifs
6. **Conclusions**

6. Bilan - hémopathies malignes

	Leucémies aiguës	Syndromes myéloprolifératifs chroniques	Syndromes lymphoprolifératifs chroniques
Sous-types	LAM LAL-T, LAL-B	Leucémie Myéloïde Chronique	Lymphomes T, lymphomes B
Physiopathologie	Prolifération de blastes, blocage différentiation	Prolifération de progéniteurs/précurseurs sans blocage de différenciation	Prolifération de lymphocytes matures
Localisation	Moelle osseuse	Moelle osseuse, sang	Ganglion, rate
Clinique	Pan-cytopénie, syndrome infectieux, anémique, hémorragique	Découverte souvent fortuite	Adénopathie, splénomégalie Symptômes systémiques si lymphome agressif (fièvre, sueur nocturne ...)
Diagnostic	Hémogramme Myélogramme Immunophénotypage Cytogénétique (carytotype + FISH) Biologie moléculaire	Hémogramme Cytogénétique (carytotype + FISH) Biologie moléculaire	Hémogramme Biopsie ganglionnaire Immunophénotypage Cytogénétique Biologie moléculaire
Génétique : exemples de translocation	LAM3 : t(15:17) PML-RARA	t(9;22) : BCR-ABL	Ly de Burkitt : t(8;14) : c-Myc/IgH = chaîne lourde BCR
Traitements	Polychimiothérapie Greffe de CSH allogénique LAM 3 : ATRA + As_2O_3 Suivant les cas : conjugué drogue-anti CD33, CAR-T cells anti-CD19	Imabitinib et autres ITK	Immunochimiothérapie : R-CHOP (Rituximab = anti-CD20) CAR-T anti-CD19 Anticorps bi-spécifique anti-CD20xCD3

6. Bilan - hémopathies malignes

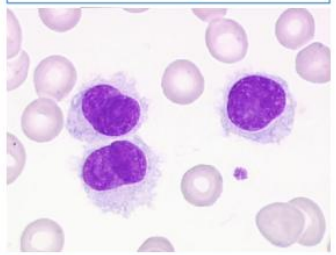
Mécanismes moléculaires des mutations

Etiologie	Vieillissement	Erreurs de Recombinaison V(D)J	Mutagènes (*chimiothérapie, exposition environnementale*)	Maladies génétiques de la réparation (*maladie de Fanconi*)	Virus (*HTLV*)
	 C → T				
Lésions					
Hémopathies					
Myéloïdes	+++	-	+	+	-
Lymphoïdes	++	+++	+	-	++

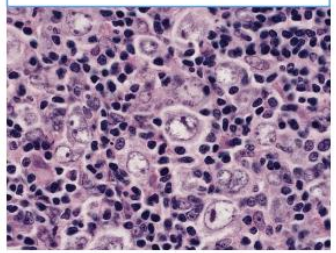
6. Bilan - hémopathies malignes

Avec quels outils identifier la cellule et ses mutations ?

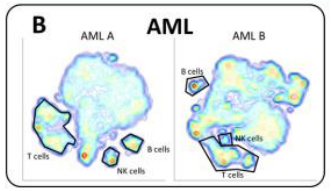
Cytologie

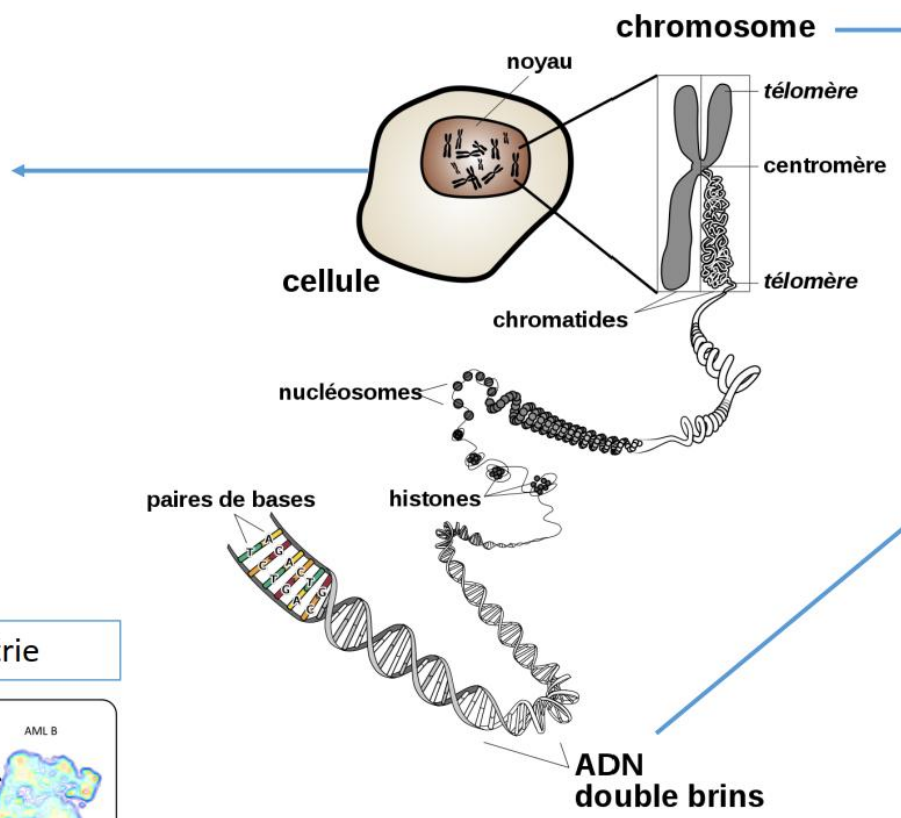


Histologie

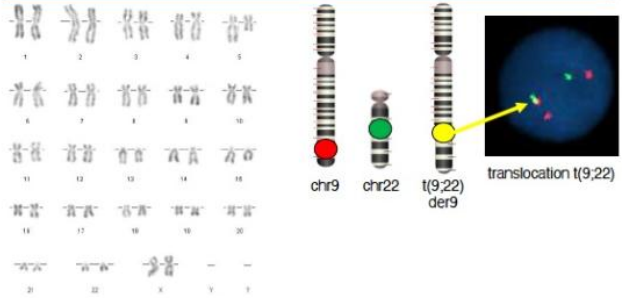


Cytometrie

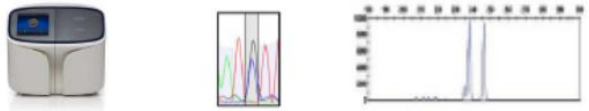




Cytogénétique (caryotype, FISH)



Biologie moléculaire (PCR, qRT-PCR, séquençage sanger ou NGS)



Sang ?
Moelle ?
Ganglion ?