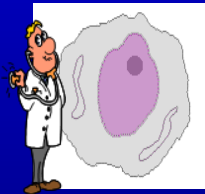


# Biologie du lymphome folliculaire

A  
I  
H



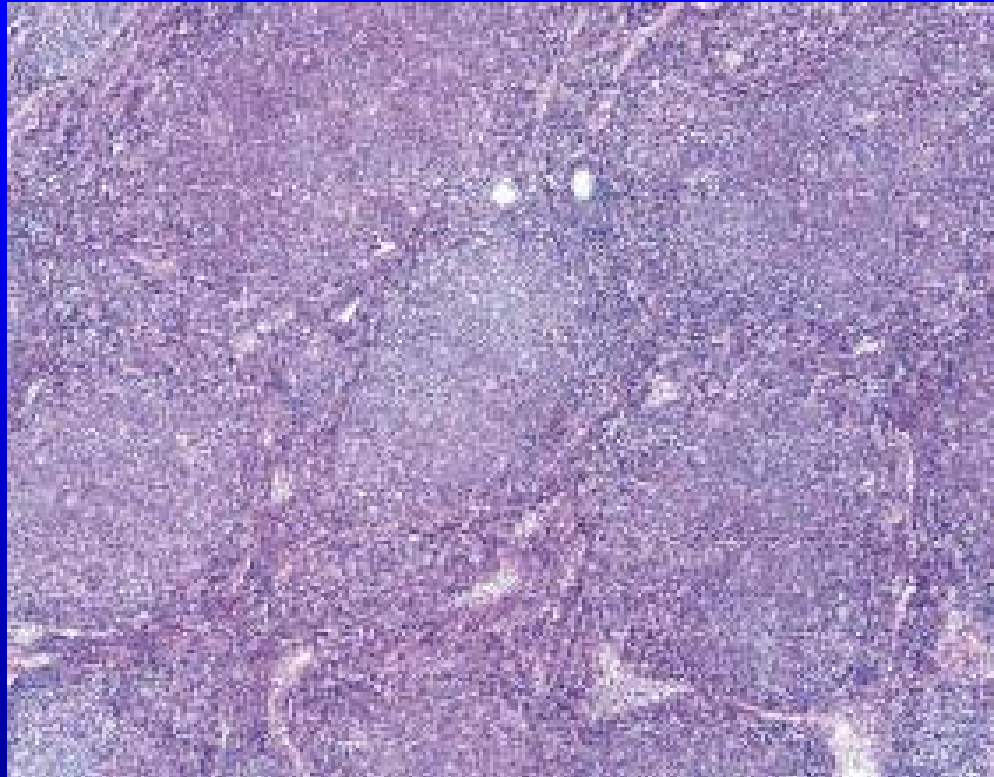
Raphaël Itzykson  
Session SFH – AIH 2007



# Lymphomagénèse folliculaire

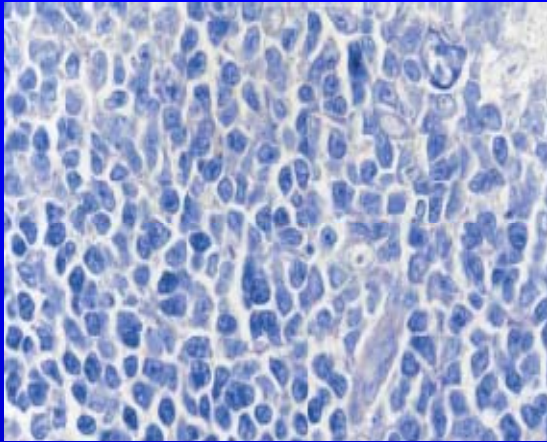
- **Anatomopathologie**
- Origine cellulaire
- Événements oncogéniques
- Rôle du micro-environnement

# Anatomopathologie

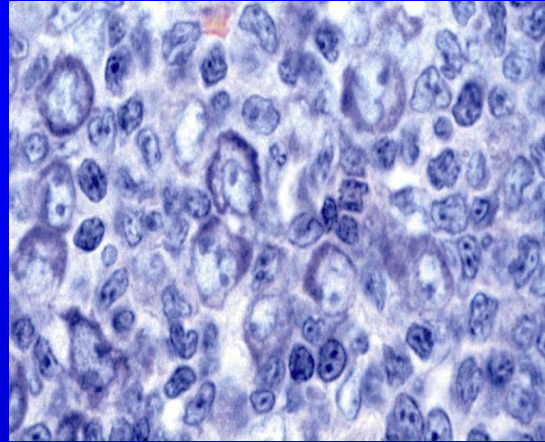


- **aspect folliculaire (75% des cas)**
- **infiltration inter-folliculaire**
- **centrocytes ; centroblastes**

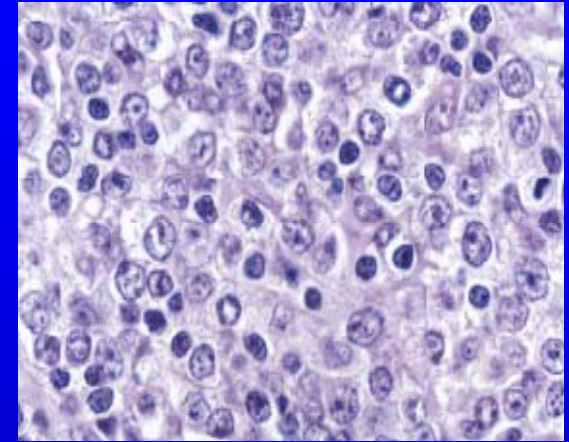
# Grades histologiques



**Grade 1**



**Grade 2**



**Grade 3 (3a 3b)**

**Centroblastes**

**< 5/champ**

**5 – 20**

**> 20**

**Prolifération**

Ott G et al. *Blood* 2002

**REPRODUCTIBILITE !**

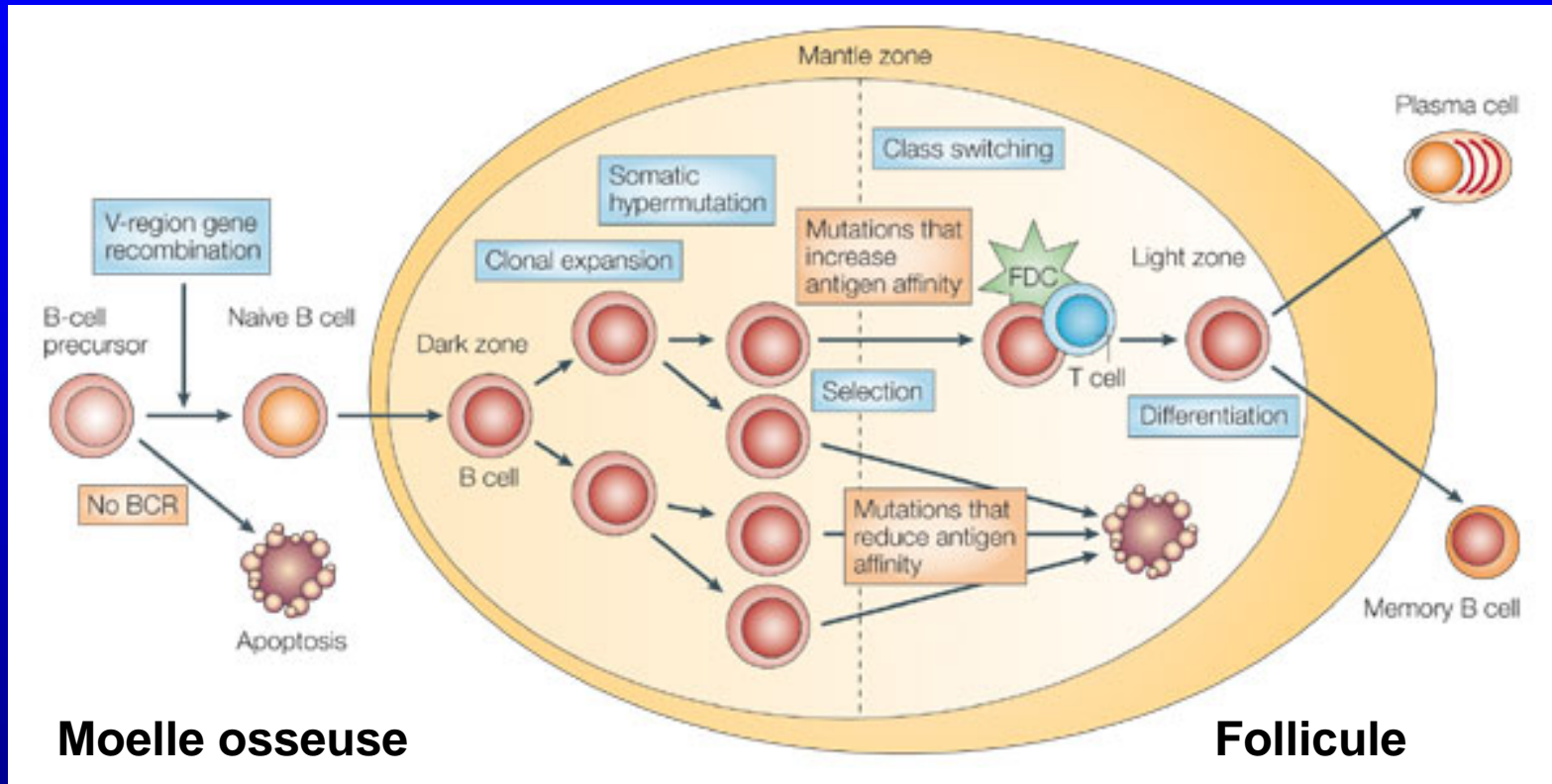
# Lymphomagénèse folliculaire

- Anatomopathologie
- **Origine cellulaire**
- Événements oncogéniques
- Rôle du micro-environnement

# Immunophénotype

- **Cellule B mature**
- **Récepteur de la Cellule B (BCR) complet**
- **Phénotype « centre germinatif »**
  - **CD10+**
  - **CD38+**
  - **Bcl-6+**
  - **CD40dim CD86dim**
  - **CD95+ (Fas)**

# Centre germinatif

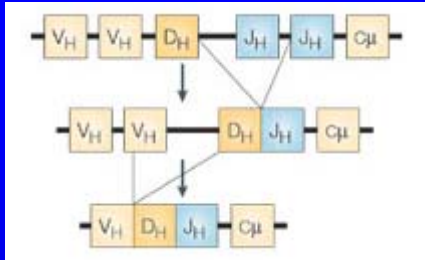


**Prolifération**

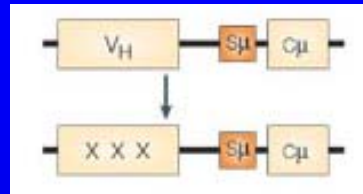
**Instabilité  
génomique**

**Apoptose**

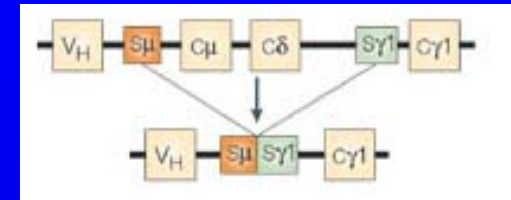
**Différenciation**



**Recombinaison  
V(D)J**



**Hypermutation  
somatique**



**Commutation  
isotypique**

**BCR des  
lymphomes  
folliculaires**

**+**

**+**

**+/-**

**Cassures  
double brin**

**+**

**+**

**Mutations  
ponctuelles**

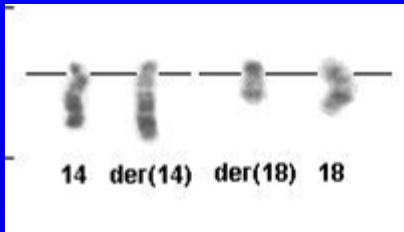
**+**



# Lymphomagénèse folliculaire

- Anatomopathologie
- Origine cellulaire
- **Événements oncogéniques**
- Rôle du micro-environnement

# Cytogénétique : t(14;18)(q32;q21)



t(14;18)(q32;q21)

t(2;18)(p11;q21)

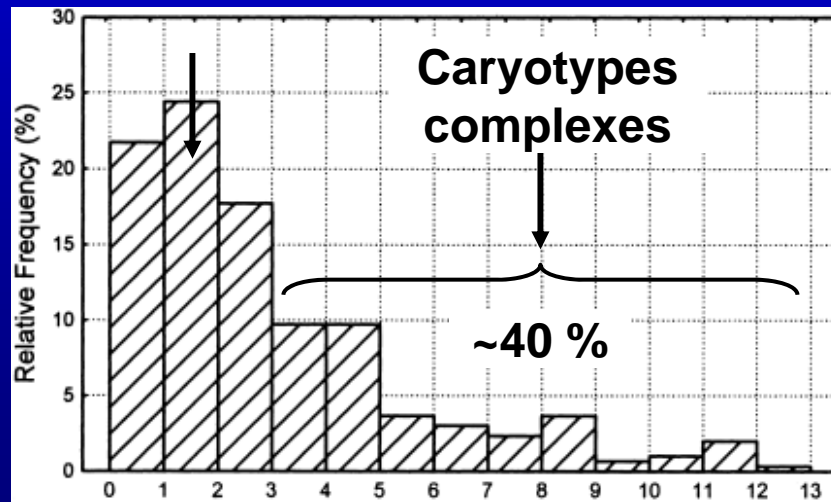
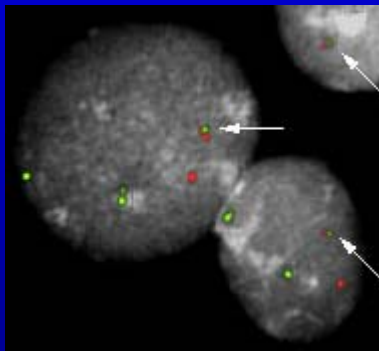
t(18;22)(q21;q11)

+

20%  
 ↓  
 del 1p 6p 10q 13q 17p  
 + X 1q 2q 7q 7 12q 18q

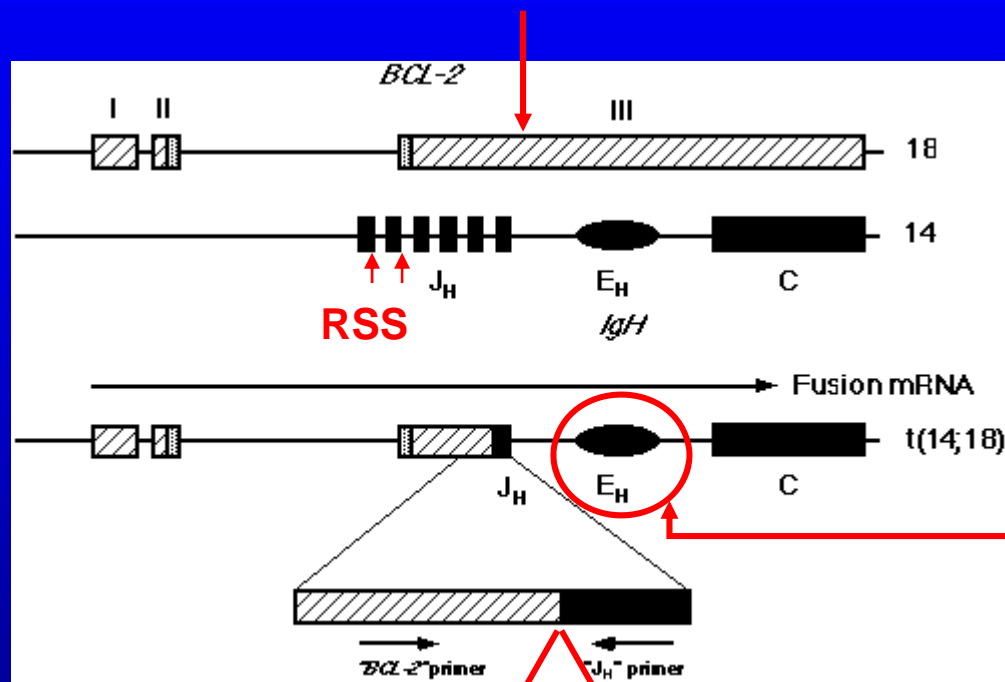
80 - 90%

90%



# IgH-Bcl-2

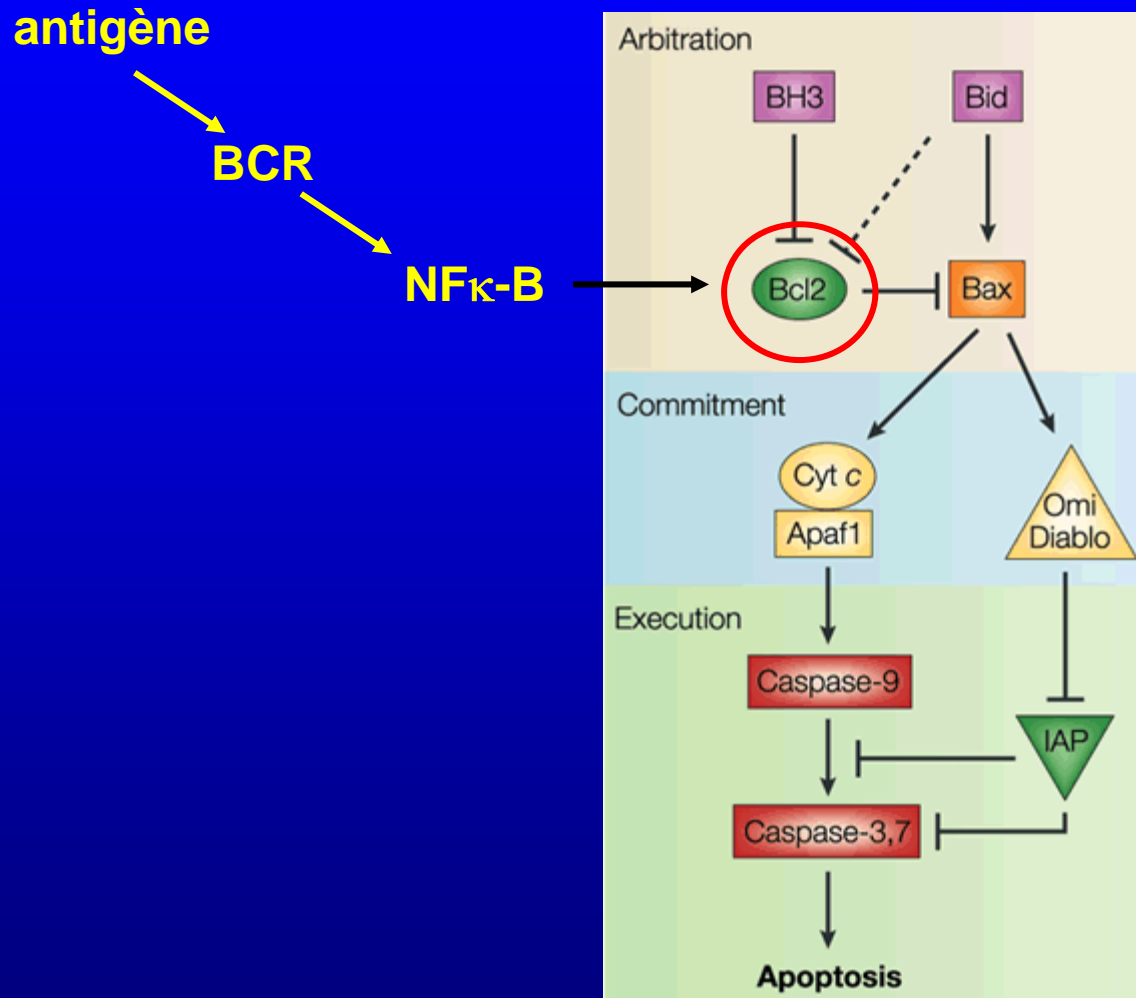
Mbr (150pb) : « pseudo RSS »



Expression  
constitutive  
forte

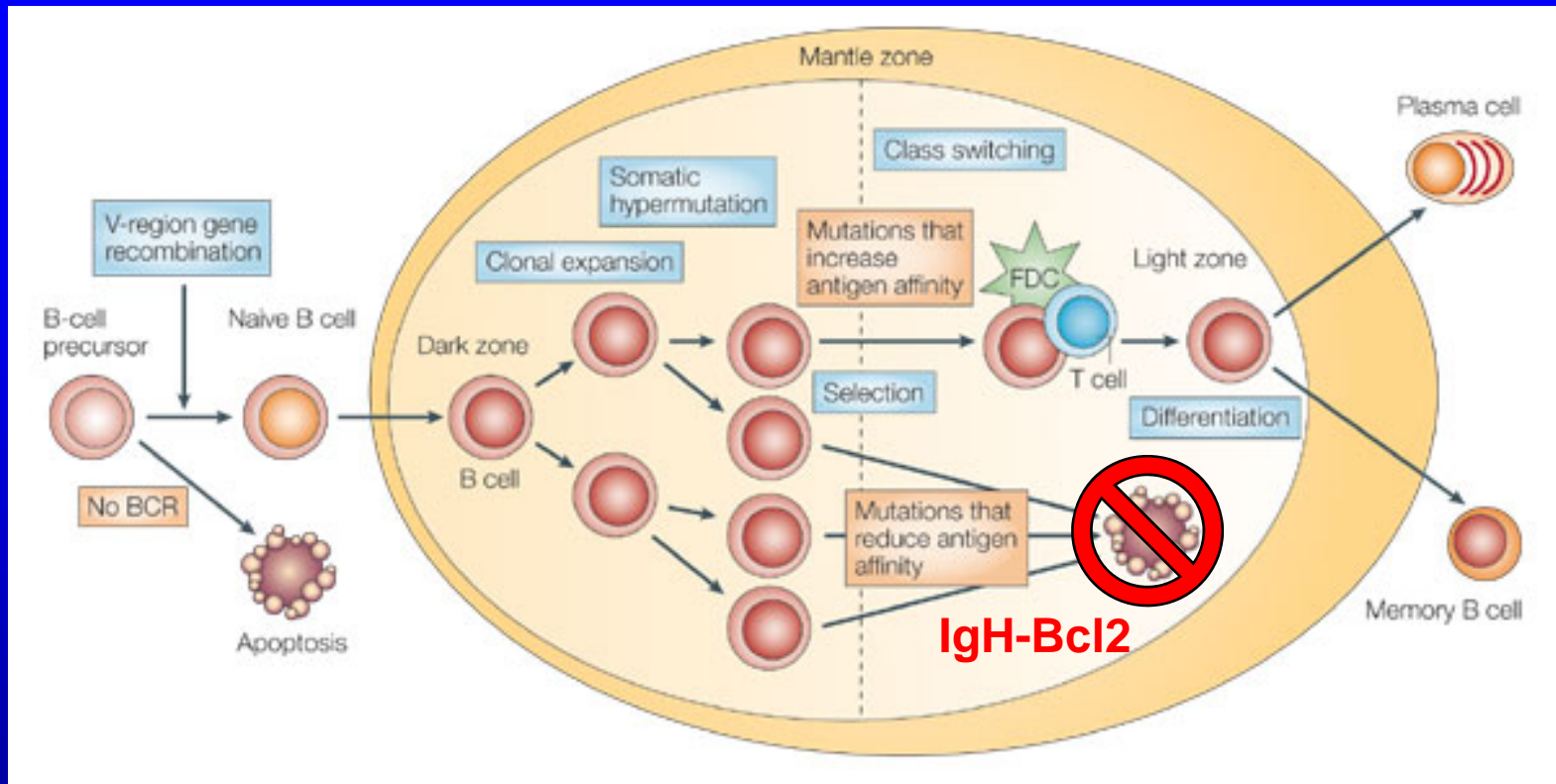
N diversité

# IgH - Bcl-2



Sen R, *Immunity* 2006

Cory S, *Nature Reviews in Cancer* 2002



Prolifération

Instabilité  
génomique

Défaut  
d'apoptose

Blocage de  
différenciation

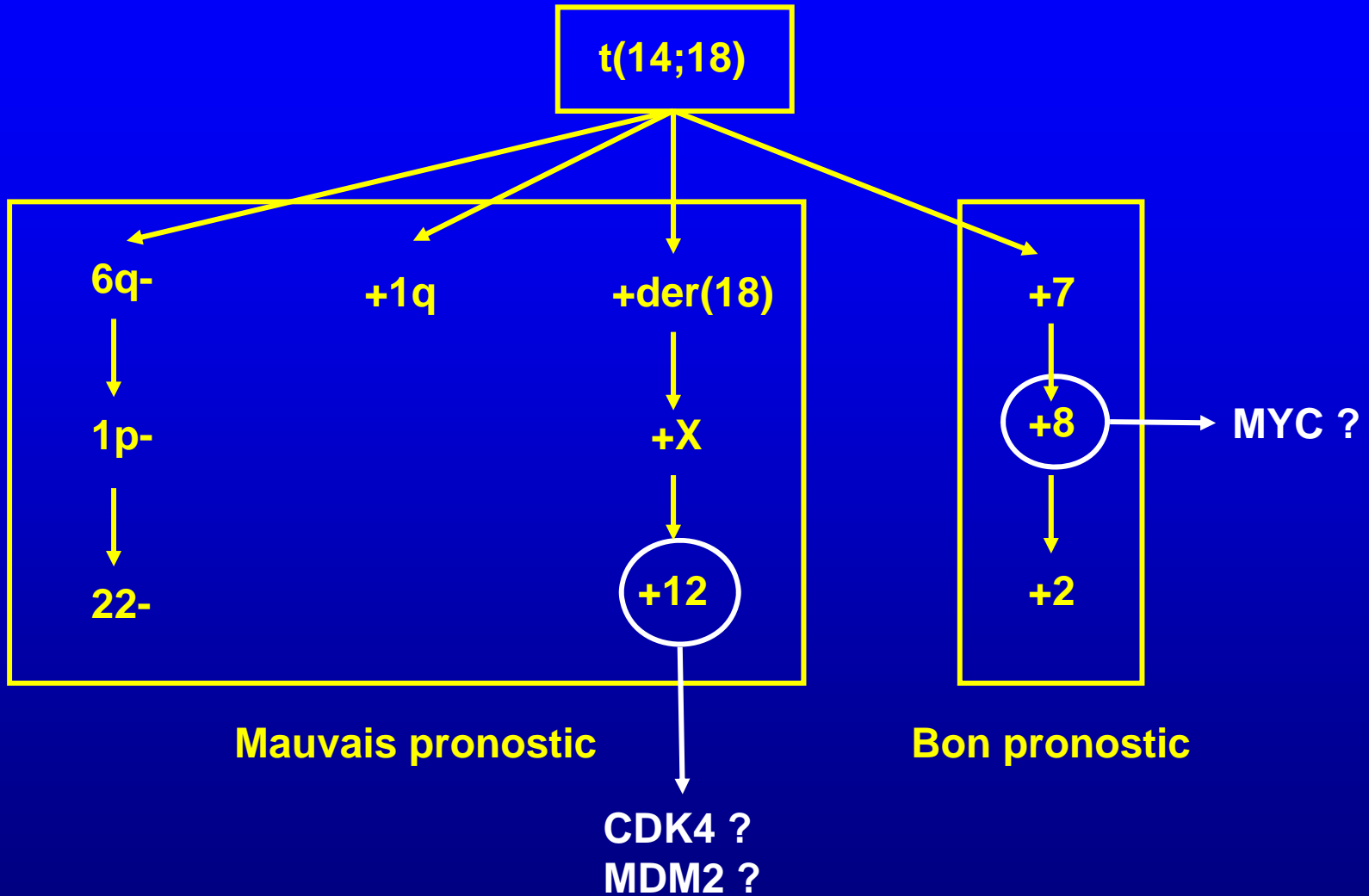
IgH-Bcl2

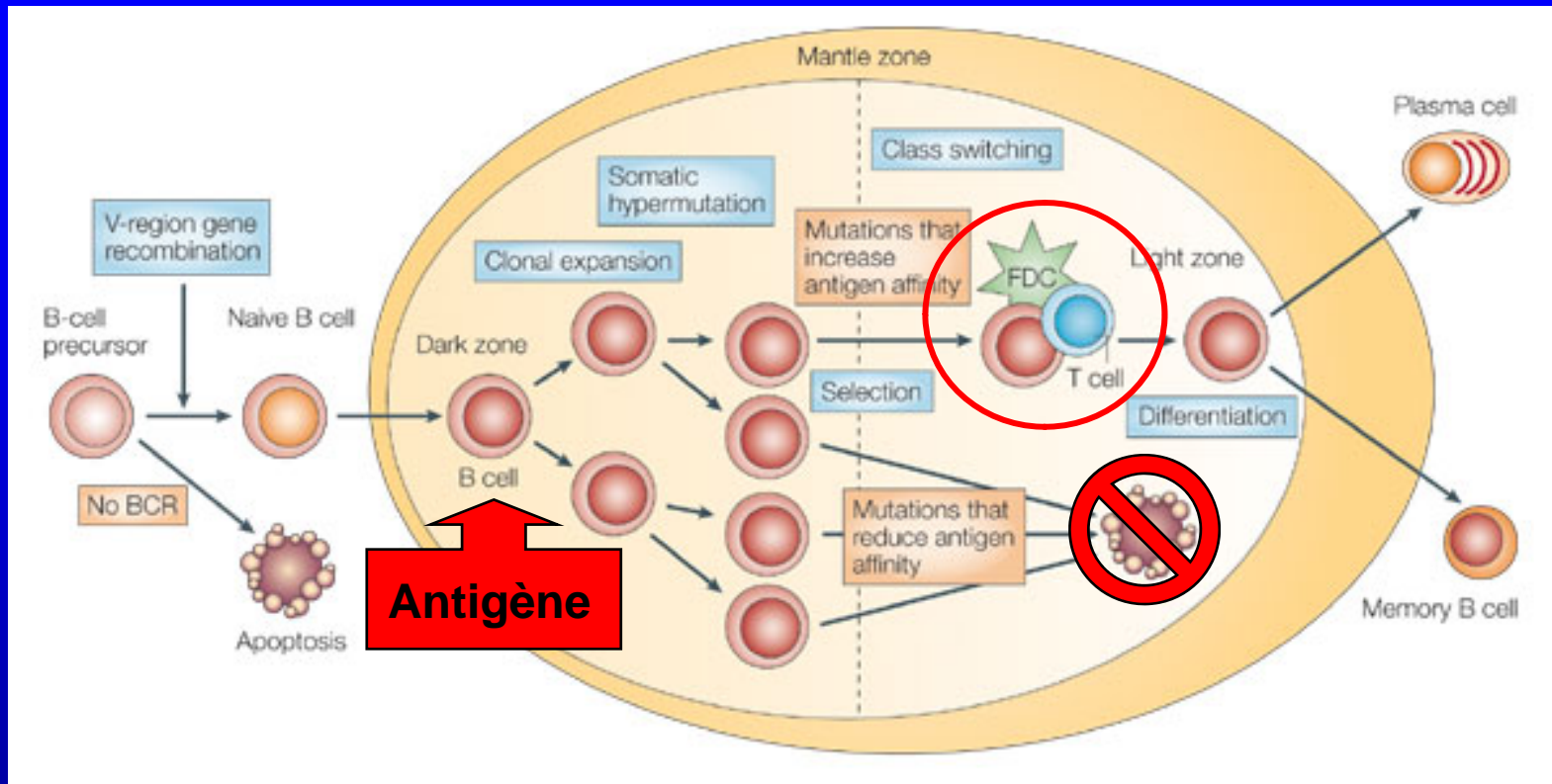
# Une maladie à « un coup » ?

- **Souris transgéniques E $\mu$  – Bcl-2**
  - **Hyperplasie lymphoïde B mature polyclonale**  
McDonnell TJ, *Cell* (1989)57:79-88
  - **Progression monoclonale : anomalies additionnelles (c-Myc)**  
McDonnell TJ, *Nature* (1991)349:254-56
- **t(14;18) sporadiques chez des sujets sains (10<sup>-4</sup> à 10<sup>-6</sup>)**  
Limpens J, *Blood* (1995) 85:2528

**Un événement précoce, nécessaire, mais pas suffisant**

# Événements cytogénétiques additionnels





Prolifération

Antigène ?

BCR

Instabilité  
génomique

Défaut  
d'apoptose

IgH-Bcl2

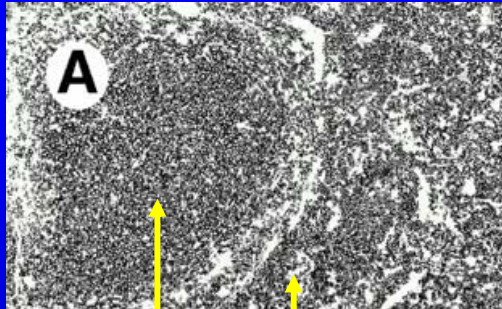
Blocage de  
différenciation



# Lymphomagénèse folliculaire

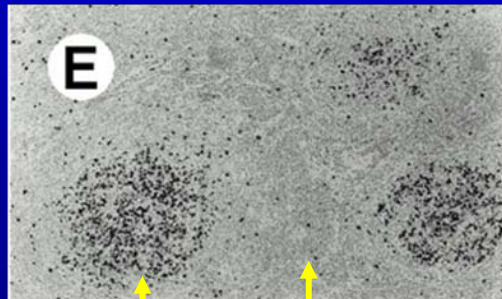
- Anatomopathologie
- Origine cellulaire
- Événements oncogéniques
- **Rôle du micro-environnement**

# Rôle du micro-environnement ?



CD 20

follicule inter-  
folliculaire

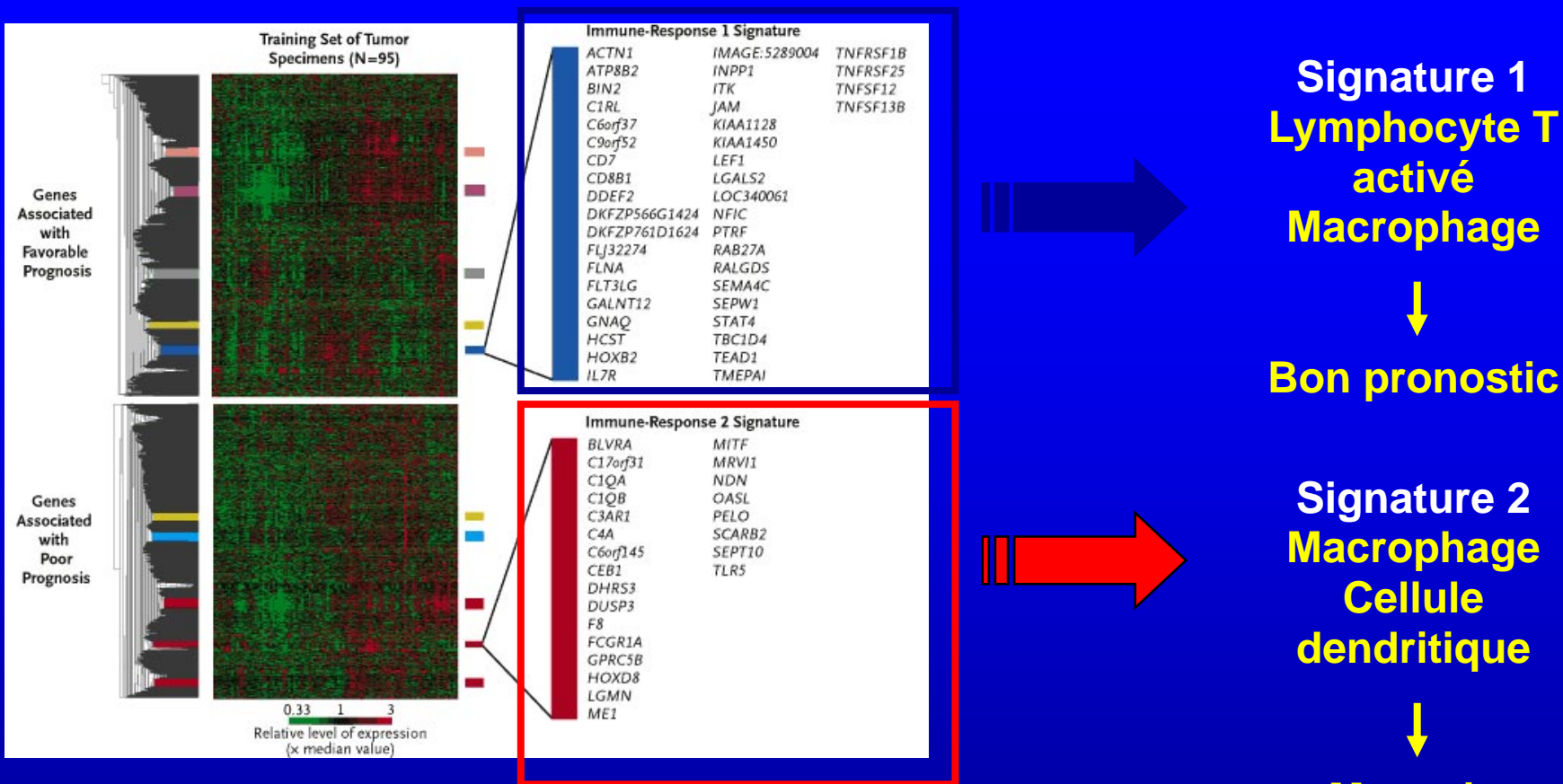


Ki 67

follicule inter-  
folliculaire

**Culture *in vitro* :**

- T CD4+
- stroma + anti-CD40
- anti-CD40 + cytokines



**Signature 1**  
**Lymphocyte T**  
**activé**  
**Macrophage**

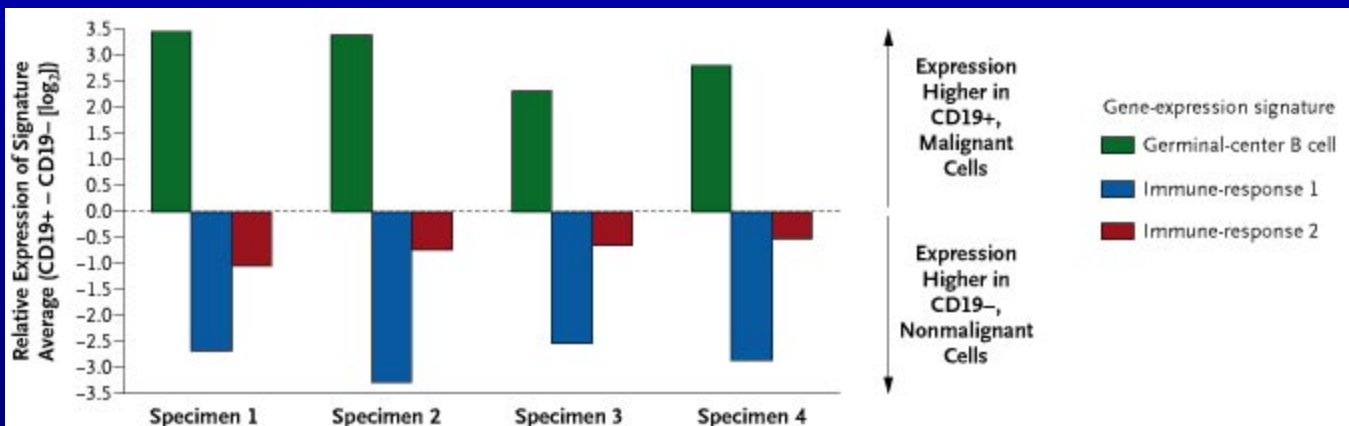


**Bon pronostic**

**Signature 2**  
**Macrophage**  
**Cellule**  
**dendritique**



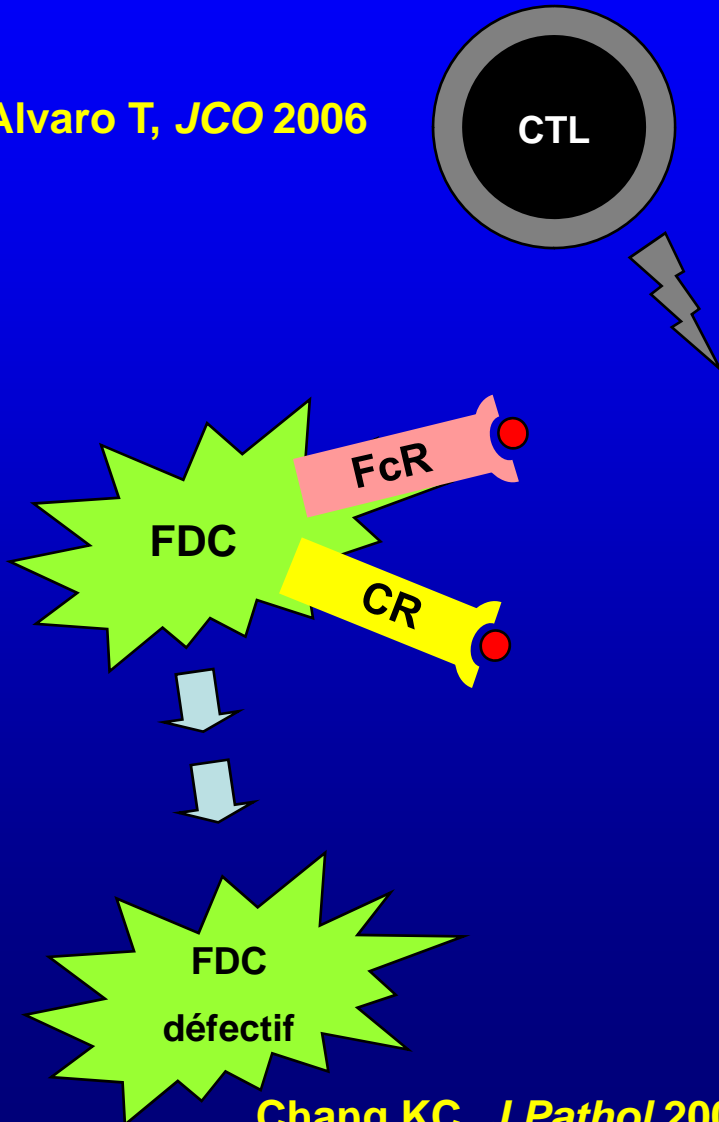
**Mauvais pronostic**



**Dave SS, NEJM**  
**(2004)351:3159-69**

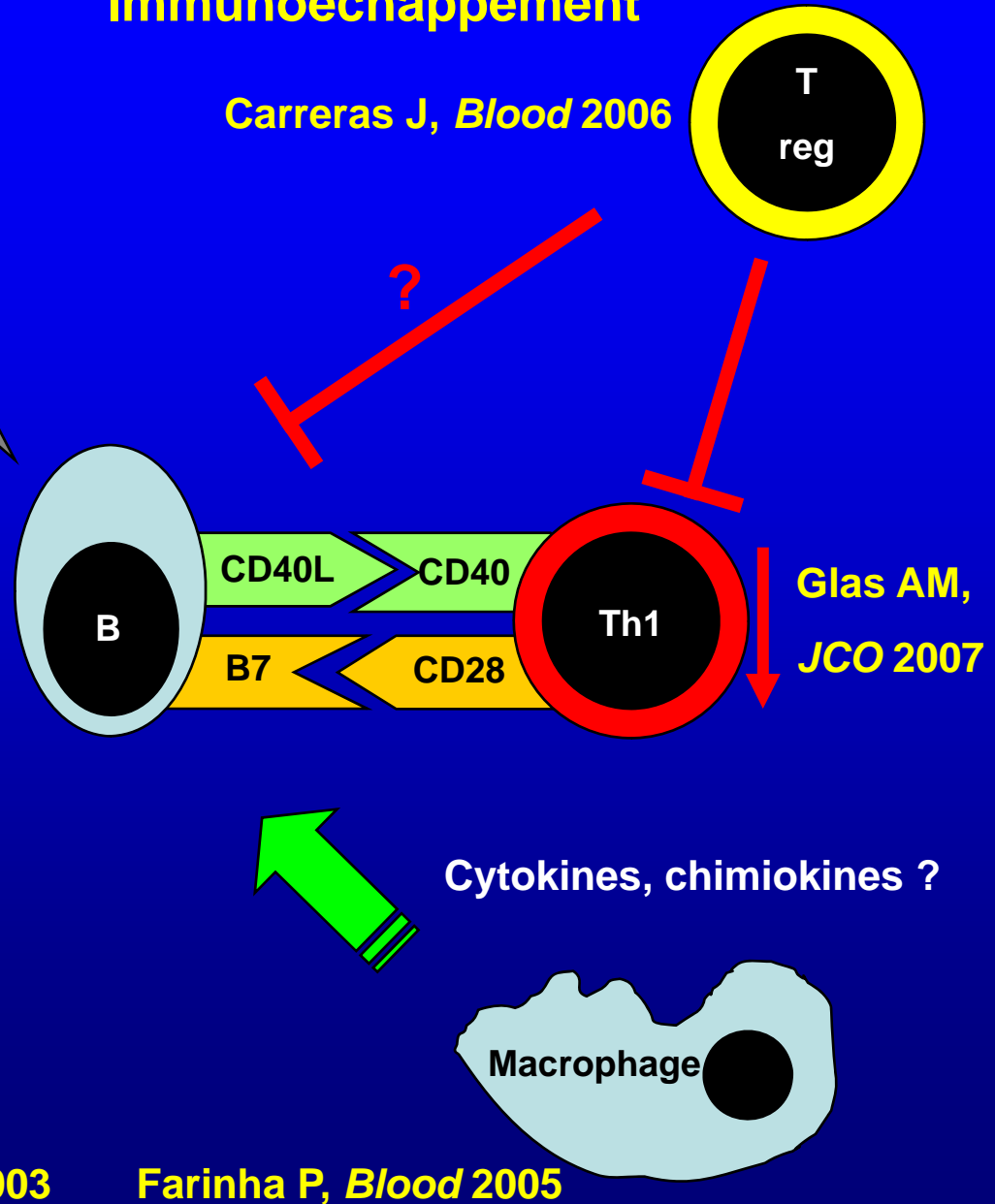
# Immunosurveillance

Alvaro T, *JCO* 2006

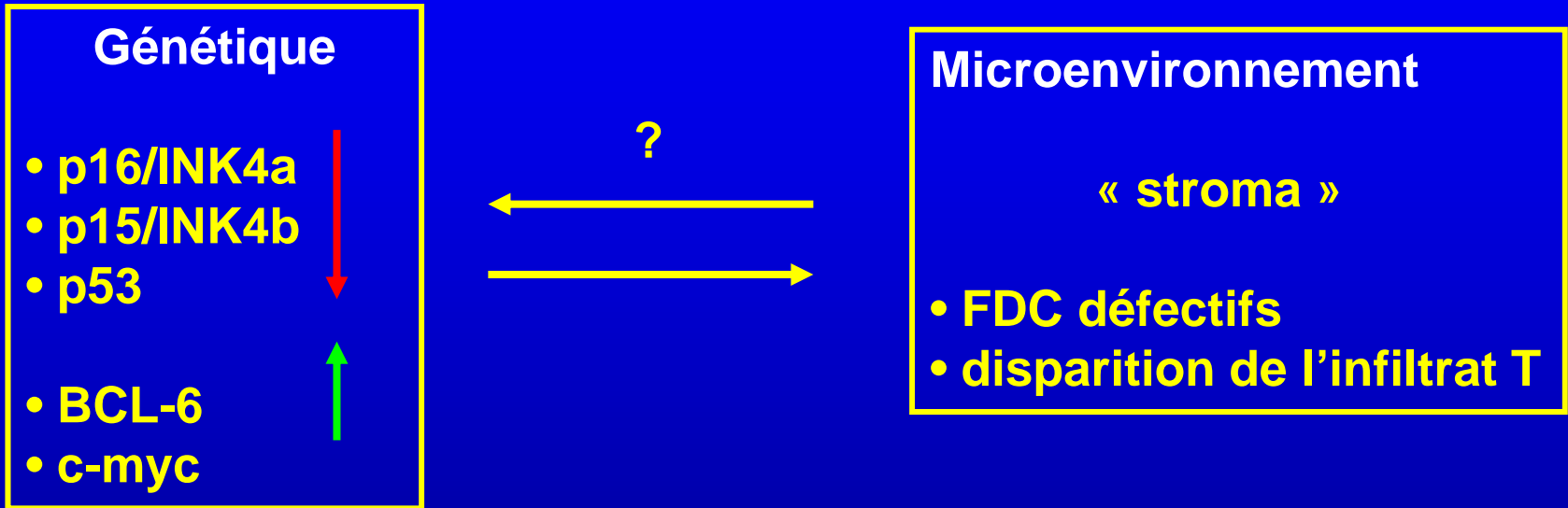


# Immunoéchappement

Carreras J, *Blood* 2006



# Transformation



**Instabilité  
génétique**

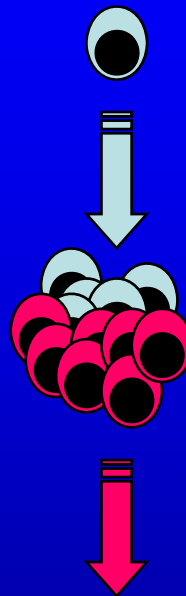
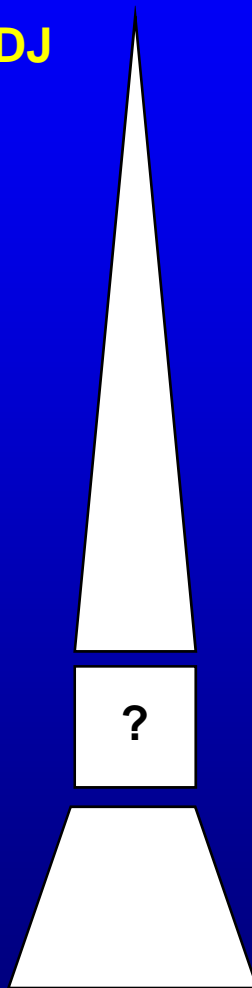
**Altérations  
génomiques**

**Dépendance au  
microenvironnement**

**Recombinaison VDJ**

**Hypermuation  
+/-  
Commutation**

**???**



**Lymphome  
Folliculaire**



**Transformation**

**t(14;18)**

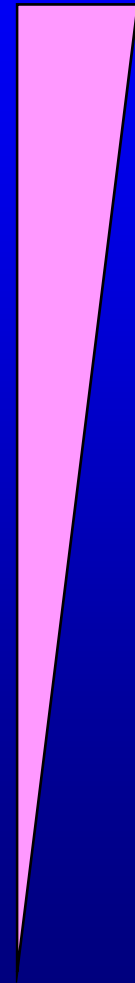
**antigène**

**expansion du  
centre germinatif**

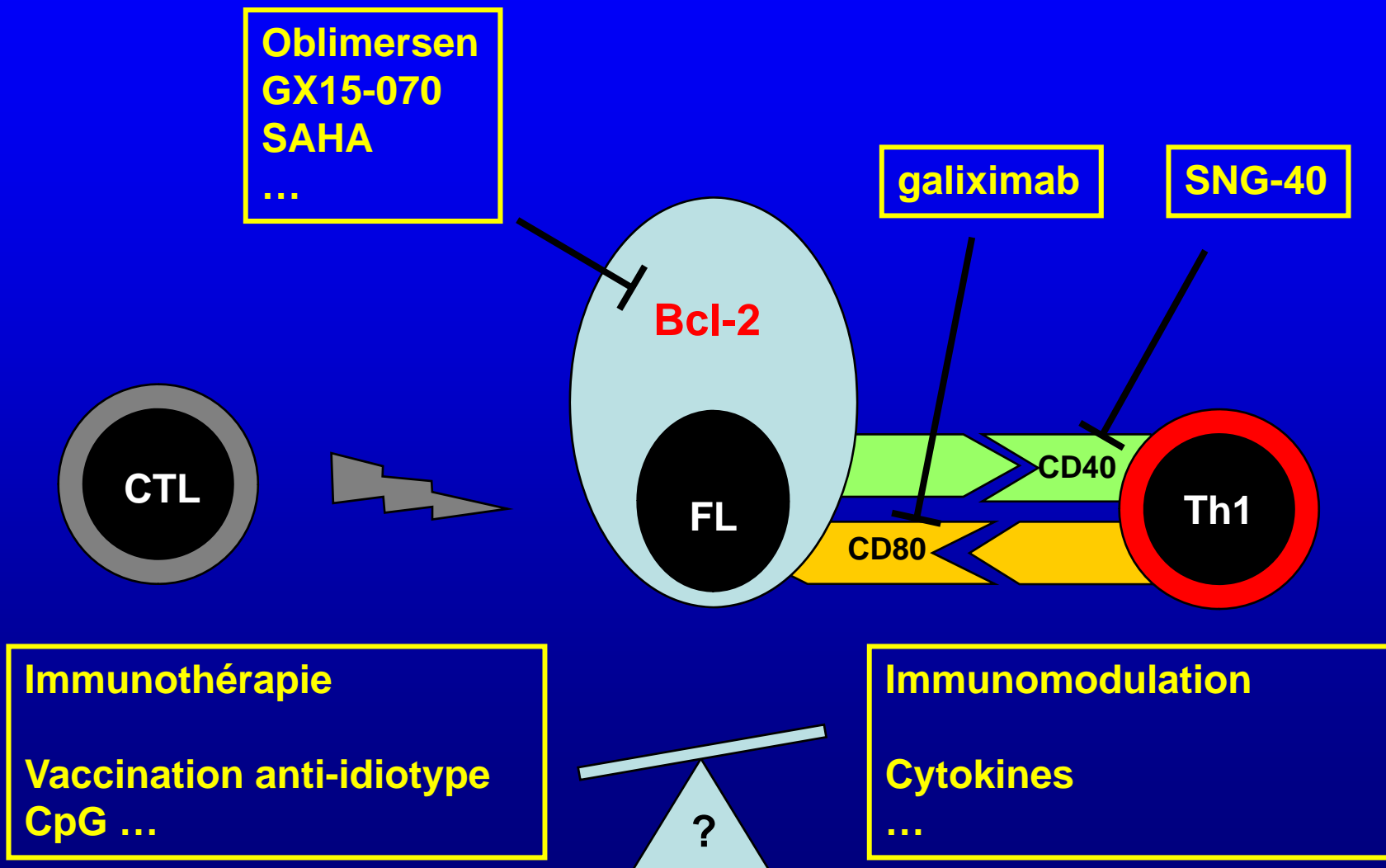
**événements  
secondaires**



**Rechutes**



# Du modèle ... à la cible



# Perspectives

**Instabilité génomique**

**Antigène**

**Transformation**

**Chimiorésistance**

**États pré-lymphomateux**

**Microenvironnement**

- **Hiérarchiser les facteurs pronostiques**
- **Définir des cibles thérapeutiques**