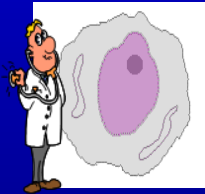


Biologie du lymphome folliculaire

A
I
H



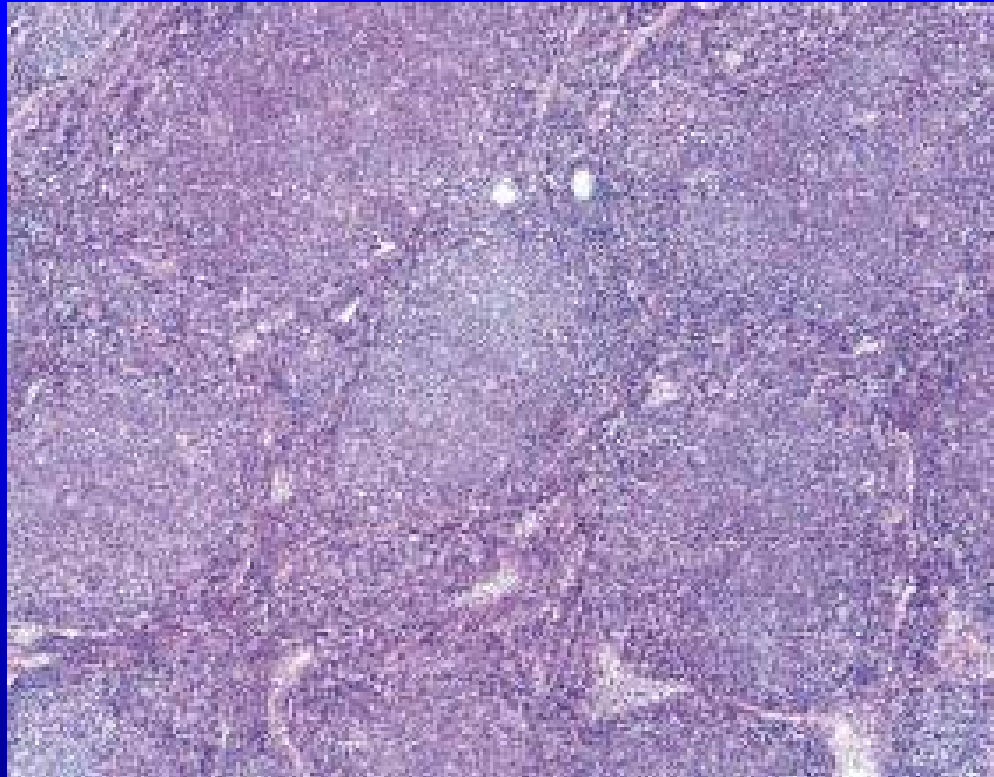
Raphaël Itzykson
Session SFH – AIH 2007



Lymphomagénèse folliculaire

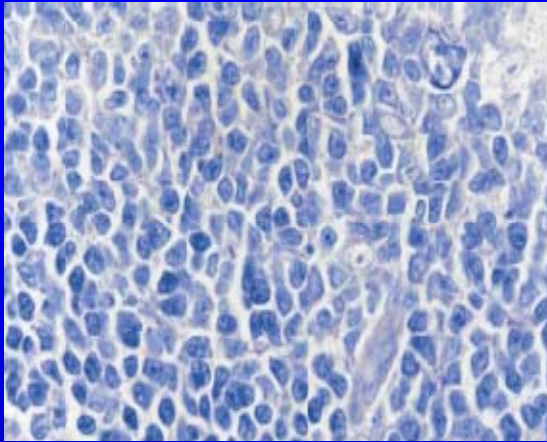
- **Anatomopathologie**
- **Origine cellulaire**
- **Événements oncogéniques**
- **Rôle du micro-environnement**

Anatomopathologie

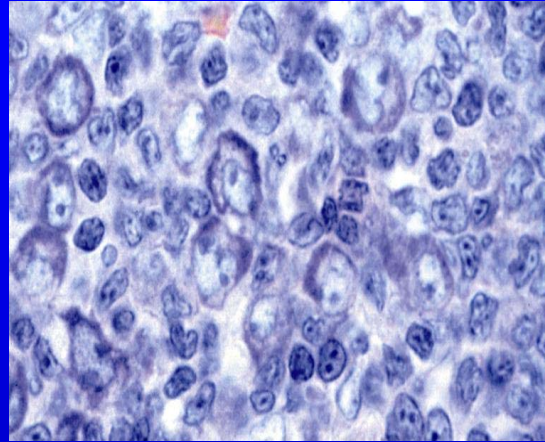


- **aspect folliculaire (75% des cas)**
- **infiltration inter-folliculaire**
- **centrocytes ; centroblastes**

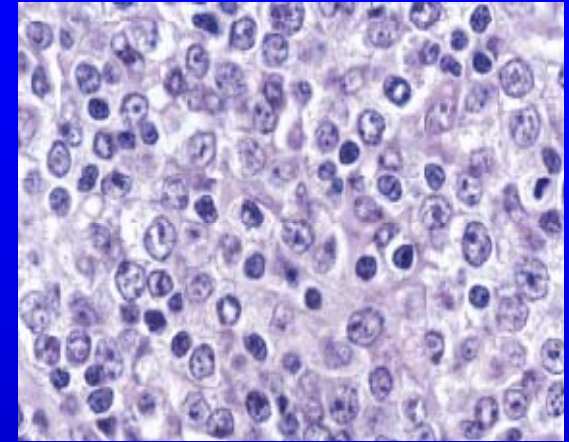
Grades histologiques



Grade 1



Grade 2



Grade 3 (3a 3b)

Centroblastes

< 5/champ

5 – 20

> 20

Prolifération

Ott G et al. *Blood* 2002

REPRODUCTIBILITE !

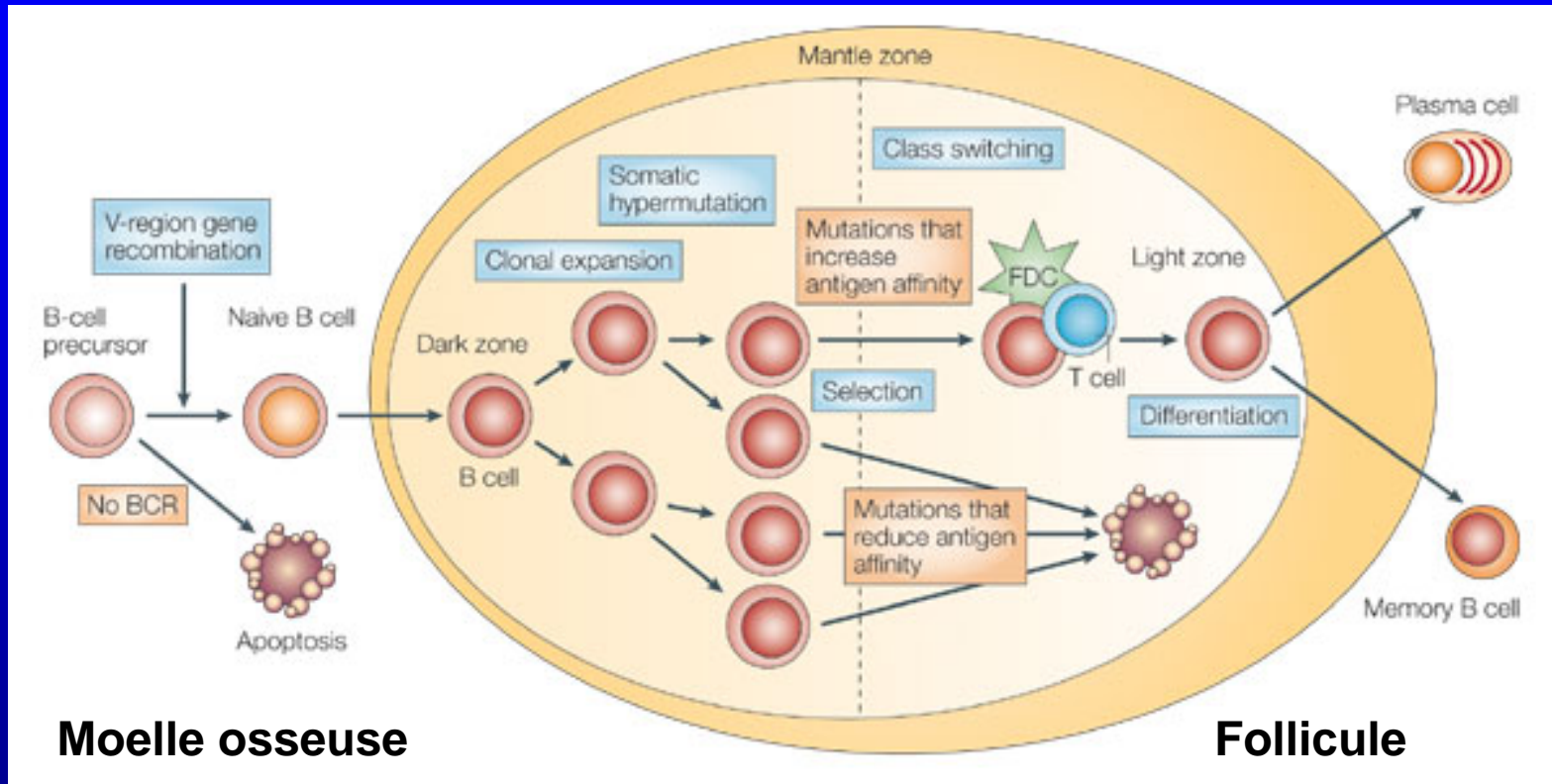
Lymphomagénèse folliculaire

- 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

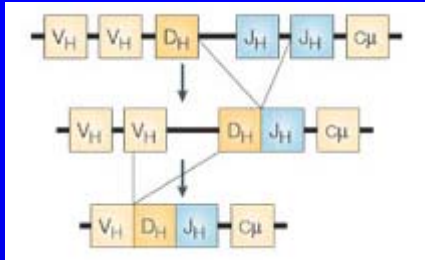


Prolifération

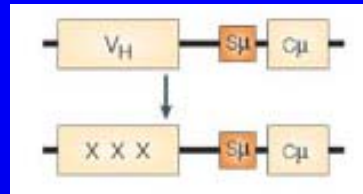
**Instabilité
génomique**

Apoptose

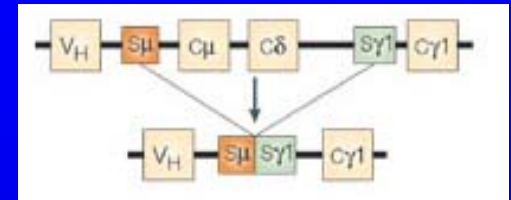
Différenciation



**Recombinaison
V(D)J**



**Hypermutation
somatique**



**Commutation
isotypique**

**BCR des
lymphomes
folliculaires**

+

+

+/-

**Cassures
double brin**

+

+

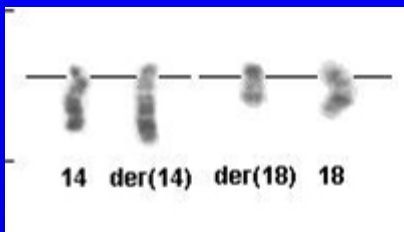
**Mutations
ponctuelles**

+

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)

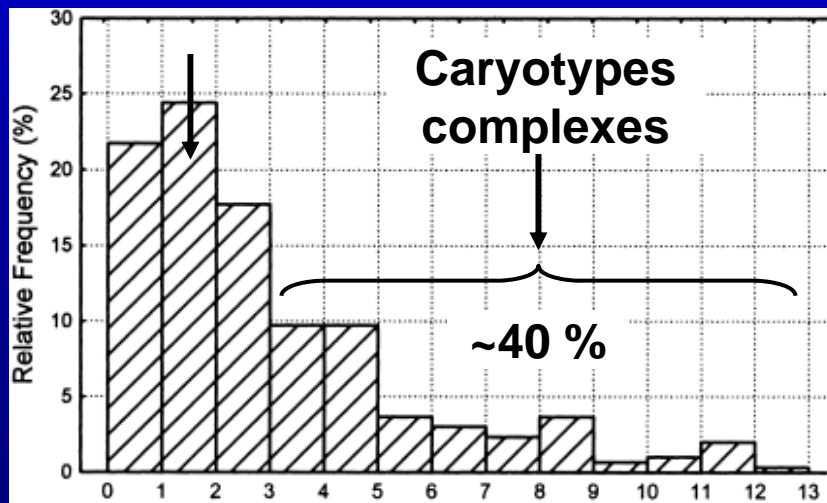
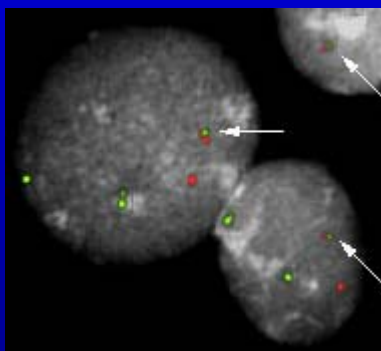
t(18;22)(q21;q11)

+

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

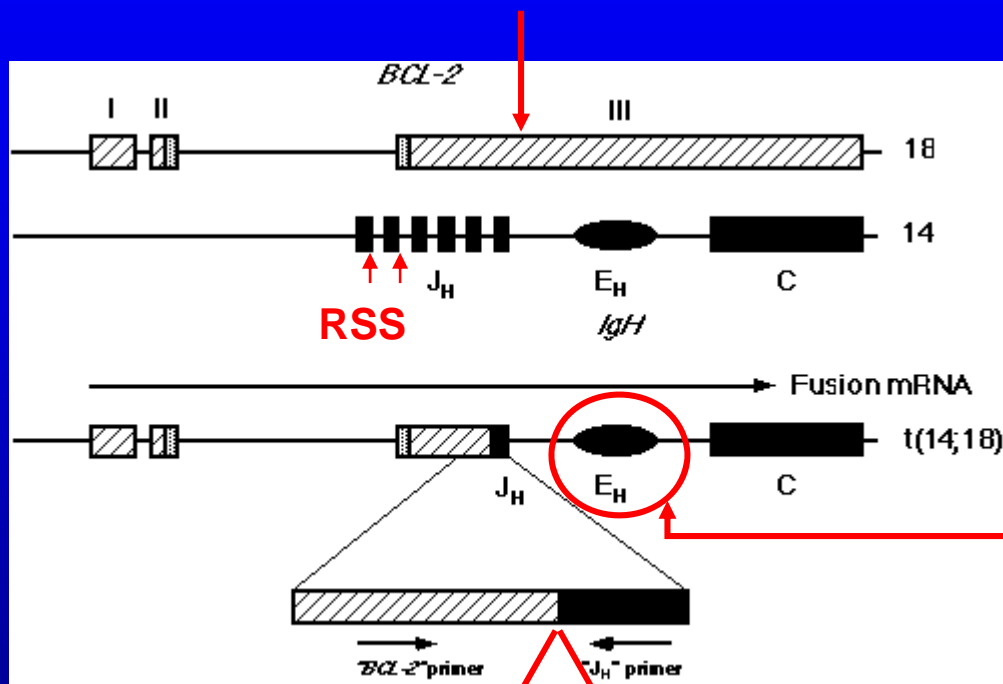
80 - 90%

90%



IgH-Bcl-2

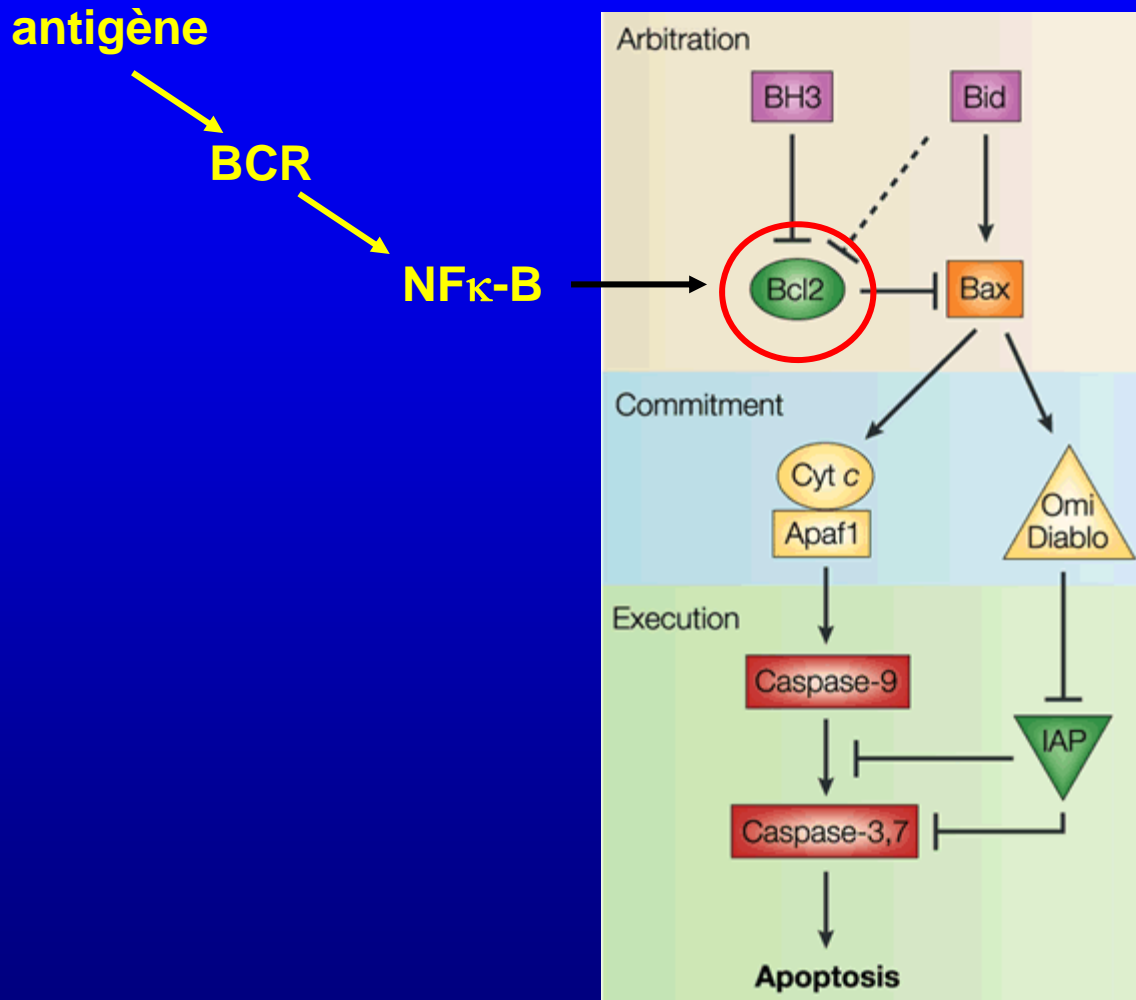
Mbr (150pb) : « pseudo RSS »



Expression
constitutive
forte

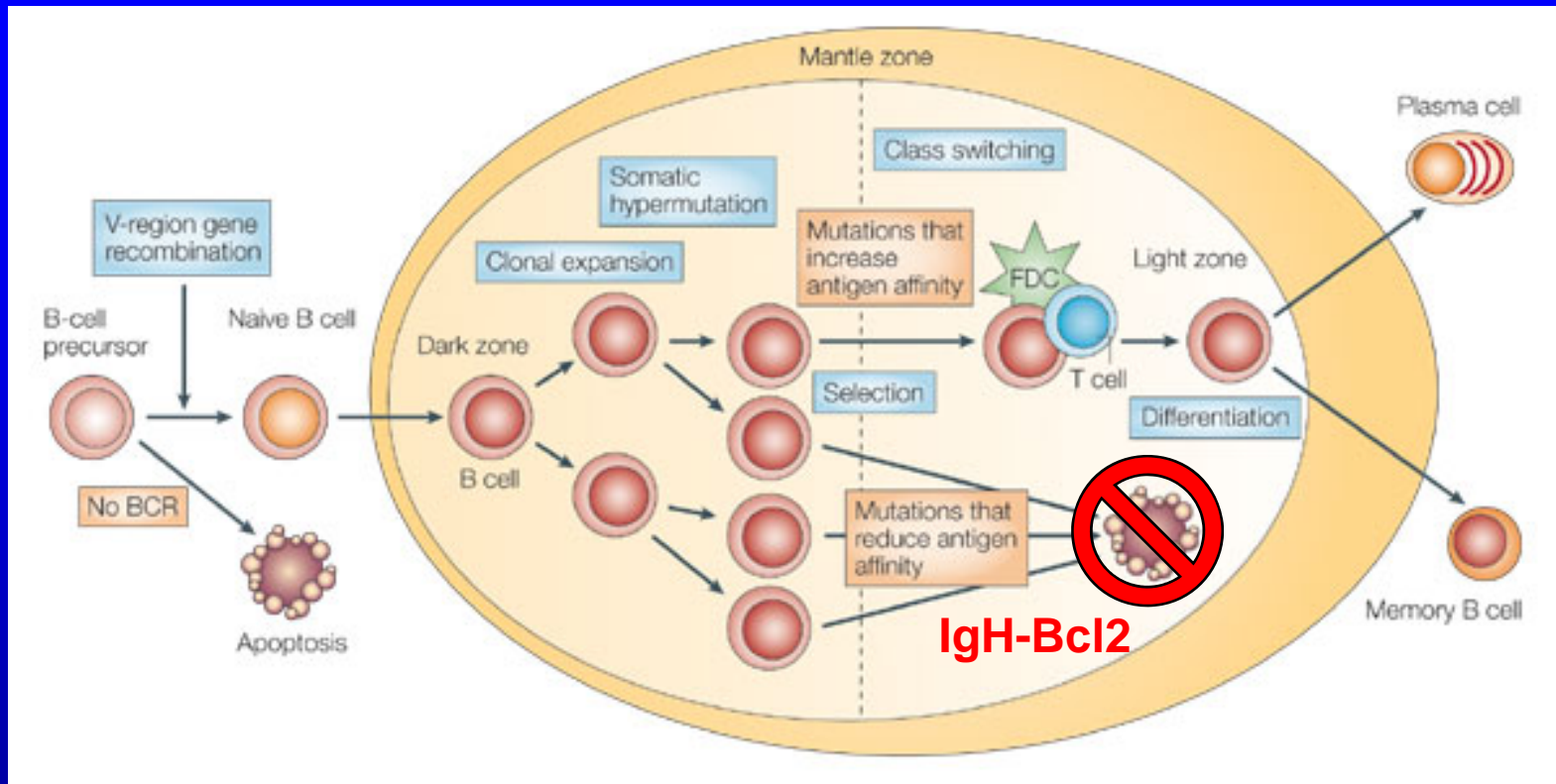
N diversité

IgH - Bcl-2



Sen R, *Immunity* 2006

Cory S, *Nature Reviews in Cancer* 2002



Prolifération

Instabilité
génomique

Défaut
d'apoptose

Blocage de
différenciation

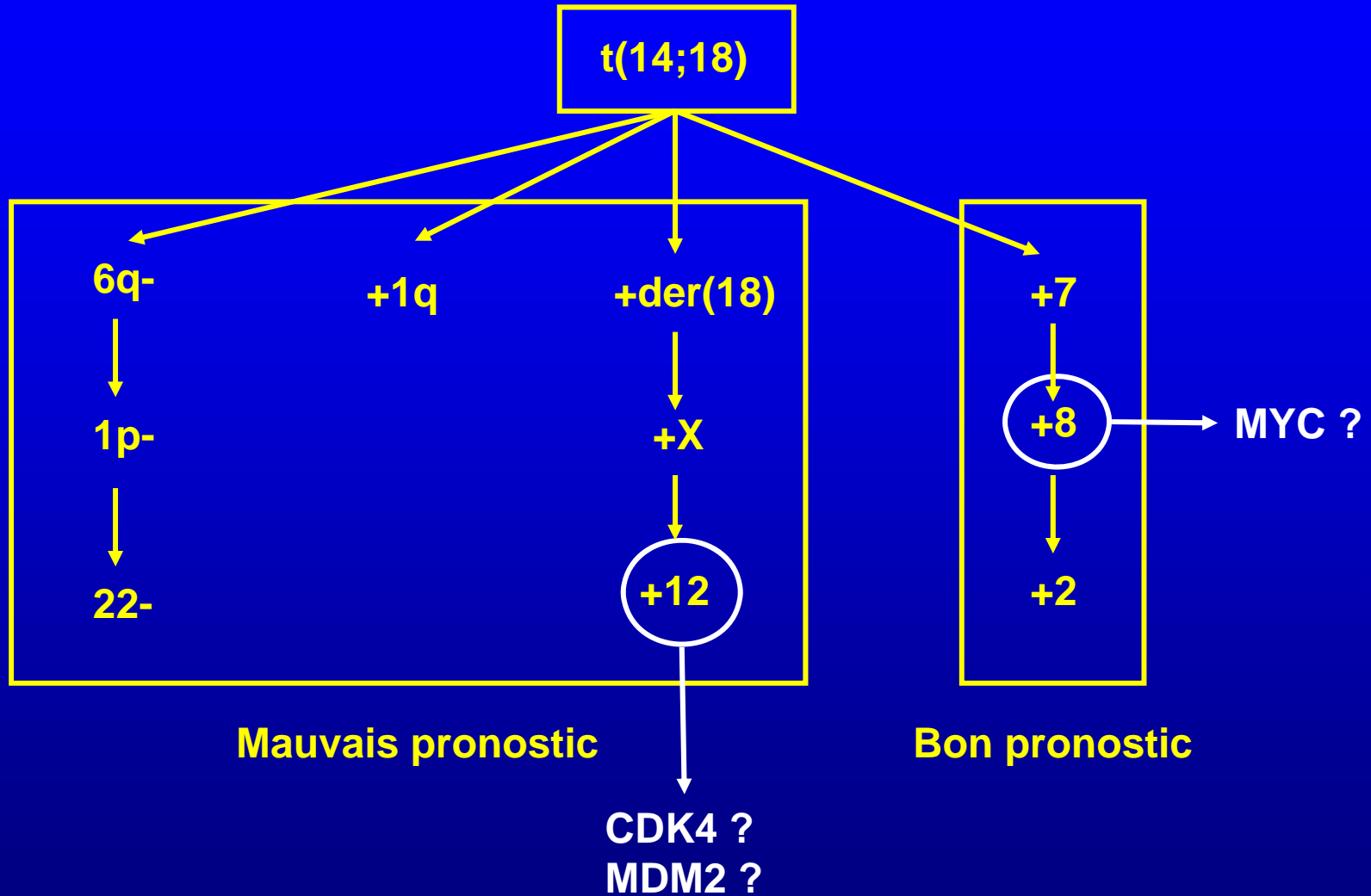
IgH-Bcl2

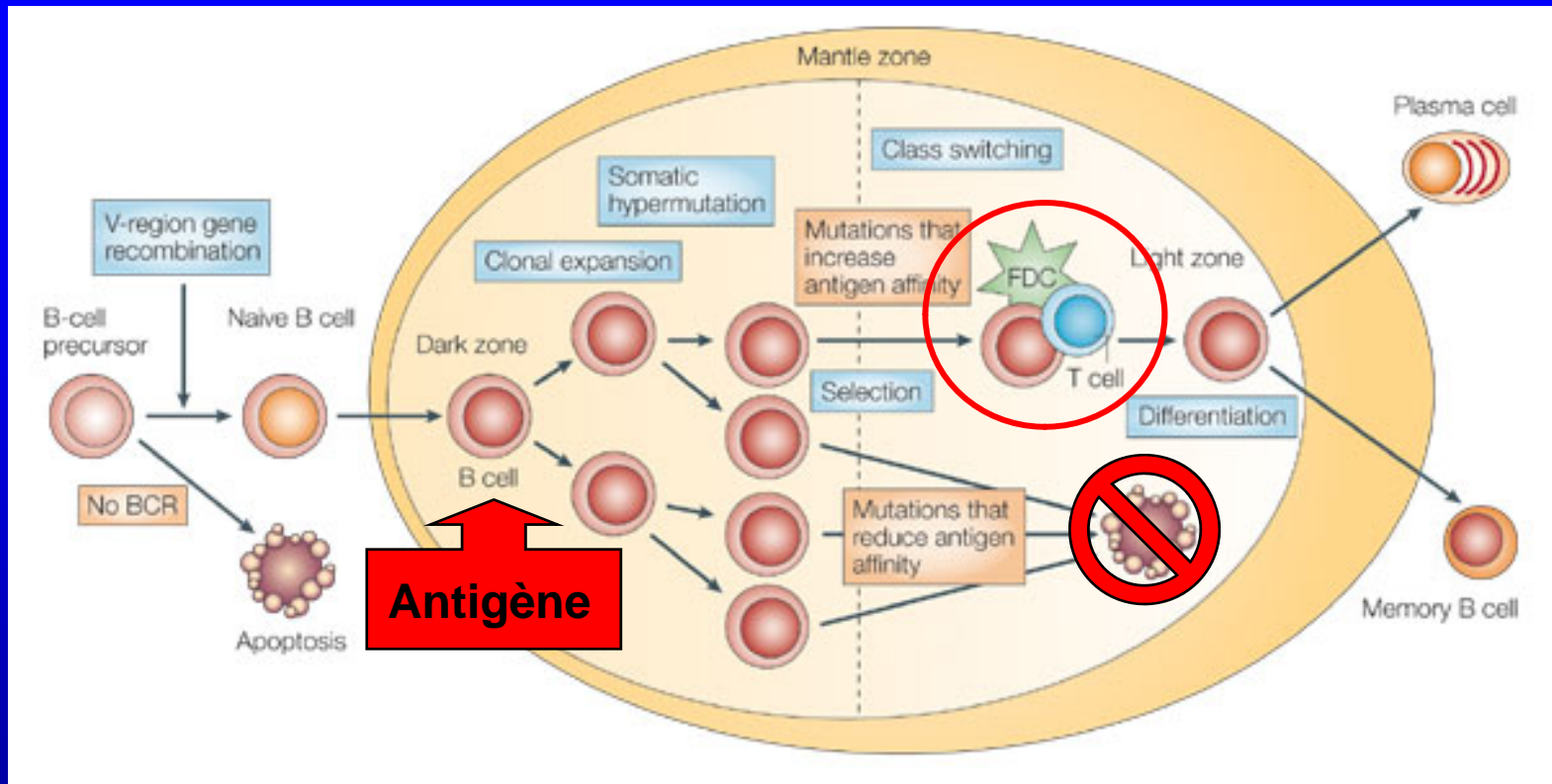
Une maladie à « un coup » ?

- **Souris transgéniques E μ – 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 (10⁻⁴ à 10⁻⁶)**
Limpens J, *Blood* (1995) 85:2528

Un événement précoce, nécessaire, mais pas suffisant

Événements cytogénétiques additionnels





Prolifération

Antigène ?

BCR

Instabilité
génomique

Défaut
d'apoptose

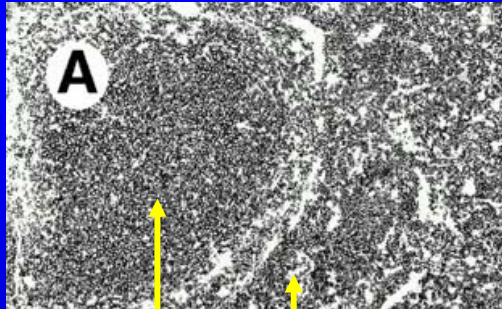
IgH-Bcl2

Blocage de
différenciation

Lymphomagénèse folliculaire

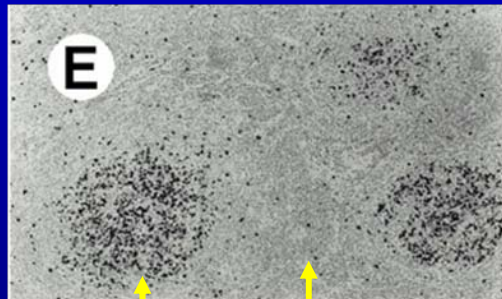
- Anatomopathologie
- Origine cellulaire
- Événements oncogéniques
- **Rôle du micro-environnement**

Rôle du micro-environnement ?



follicule inter-folliculaire

CD 20

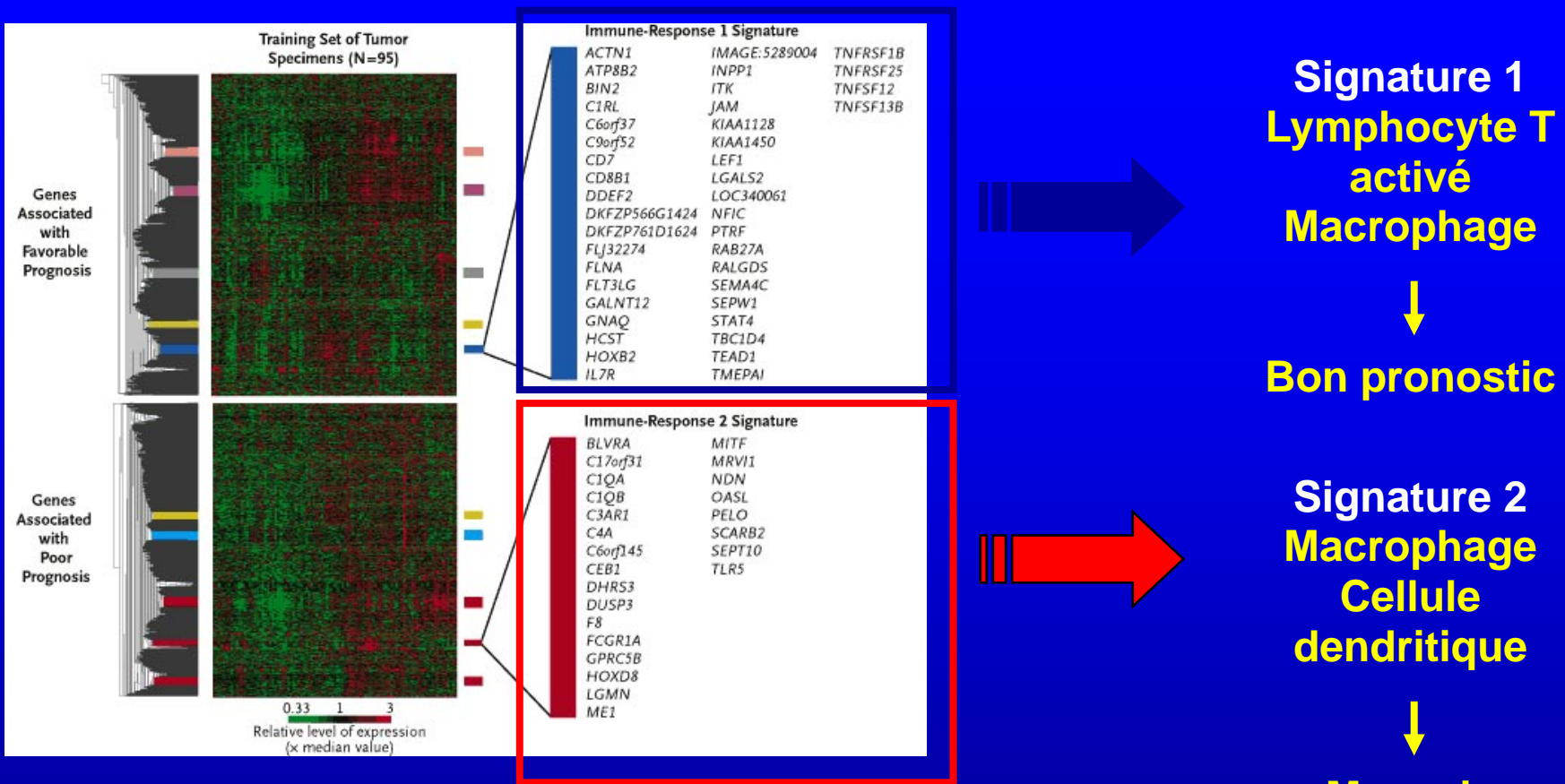


follicule inter-folliculaire

Ki 67

Culture *in vitro* :

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

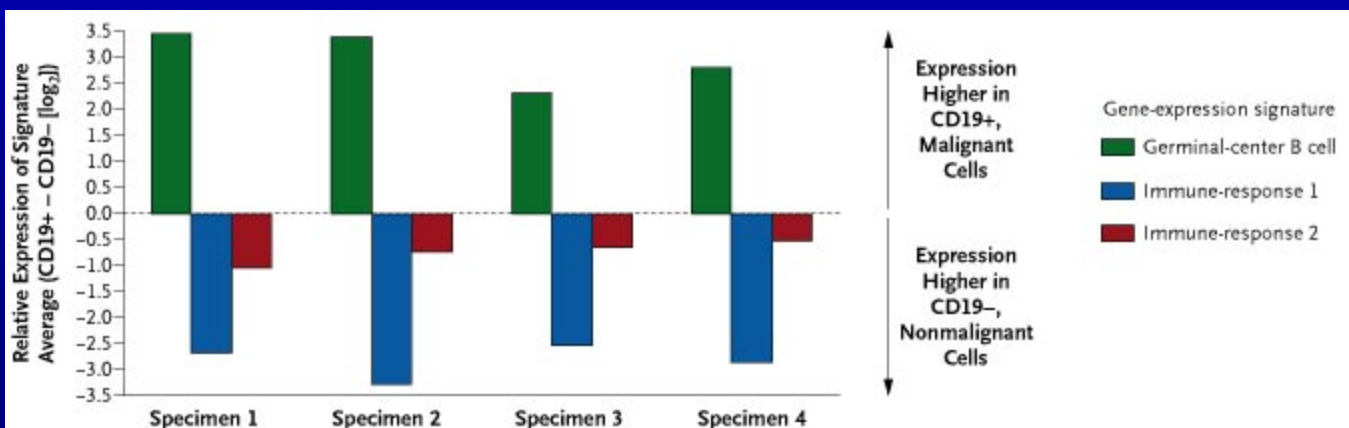


**Signature 1
Lymphocyte T
activé
Macrophage**

↓
Bon pronostic

**Signature 2
Macrophage
Cellule
dendritique**

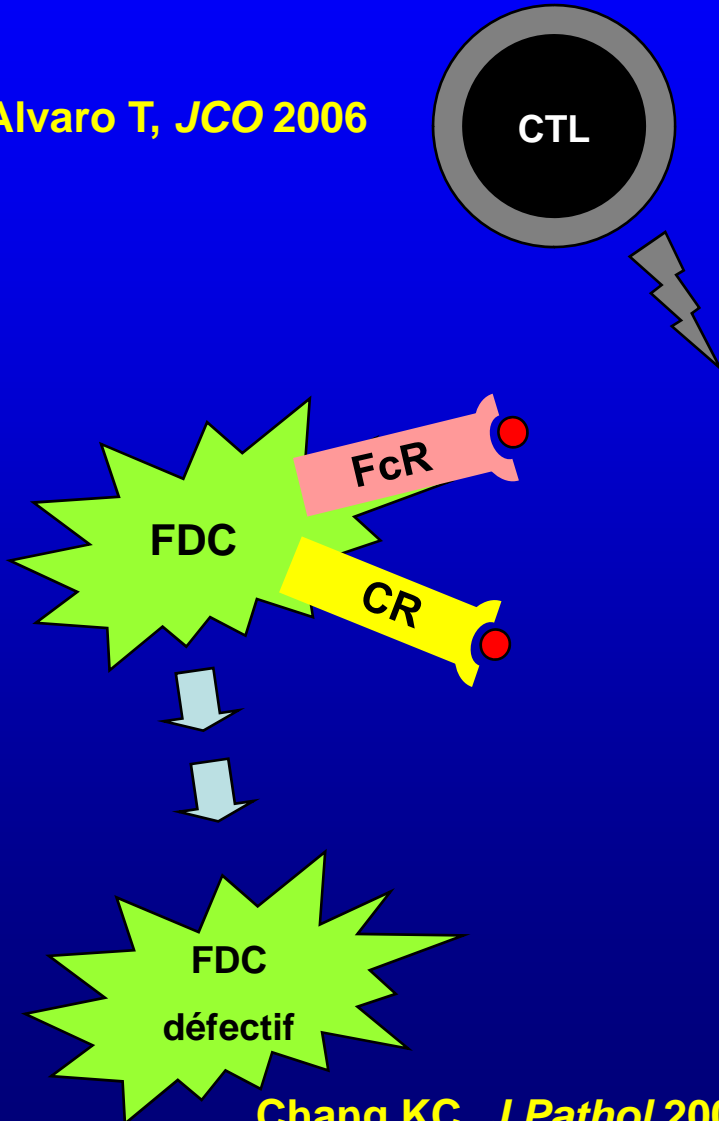
↓
Mauvais pronostic



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

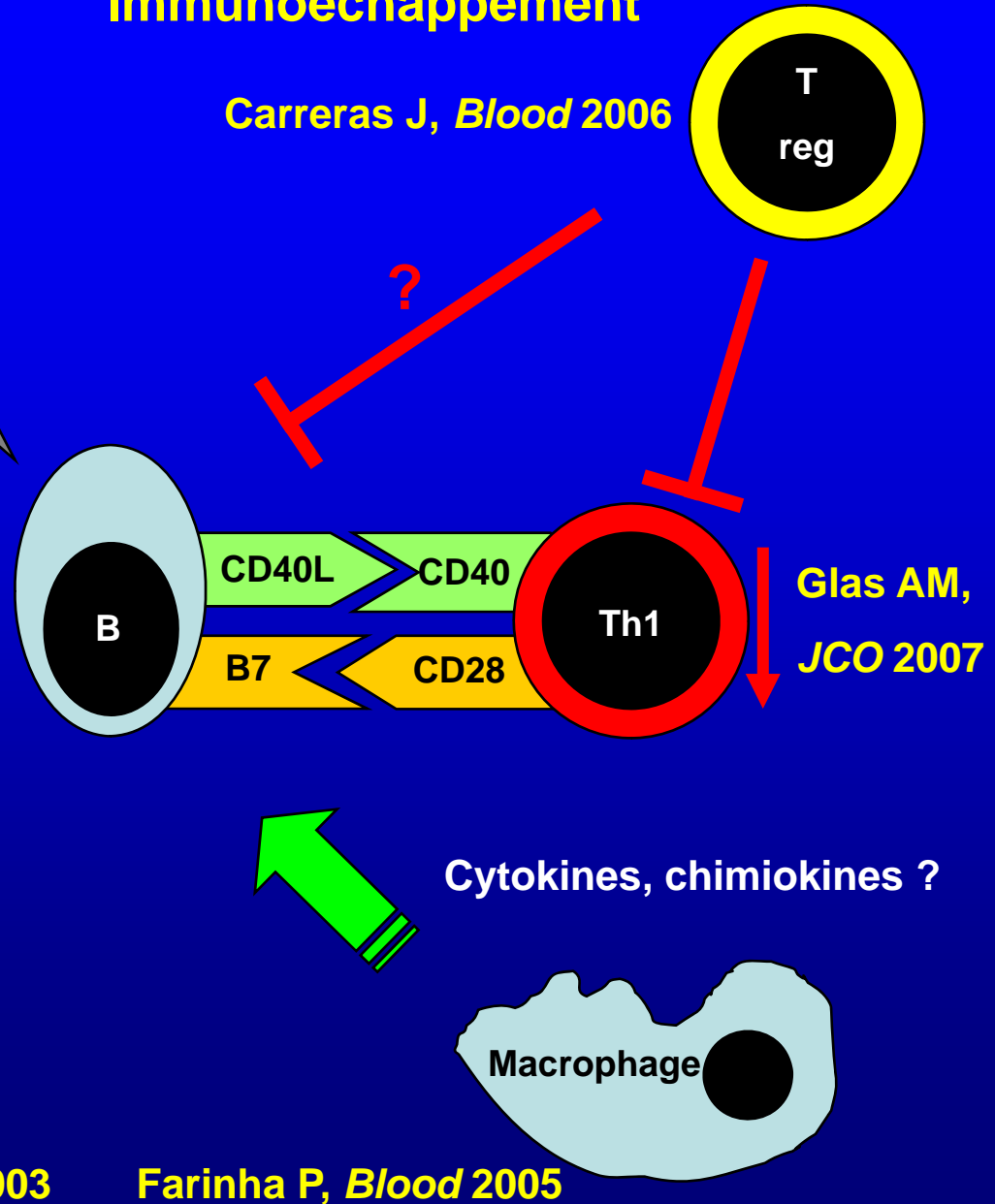
Immunosurveillance

Alvaro T, *JCO* 2006

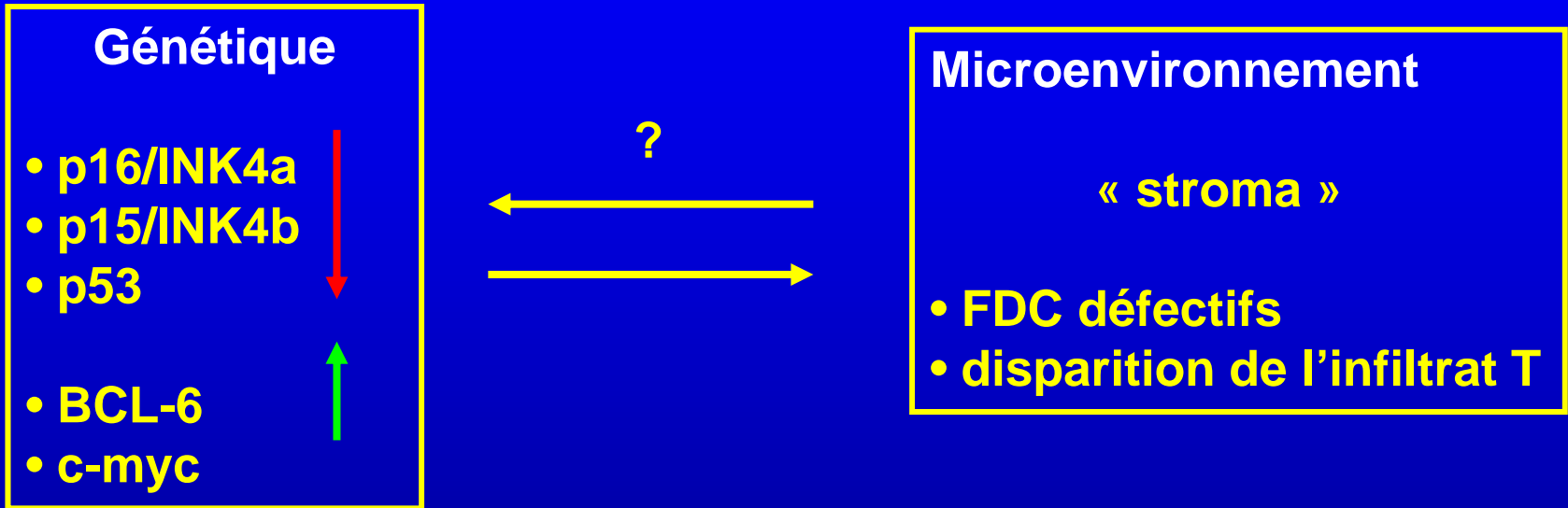


Immunoéchappement

Carreras J, *Blood* 2006



Transformation



**Instabilité
génétique**

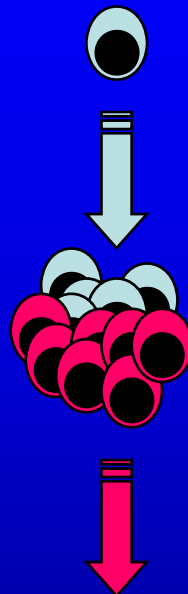
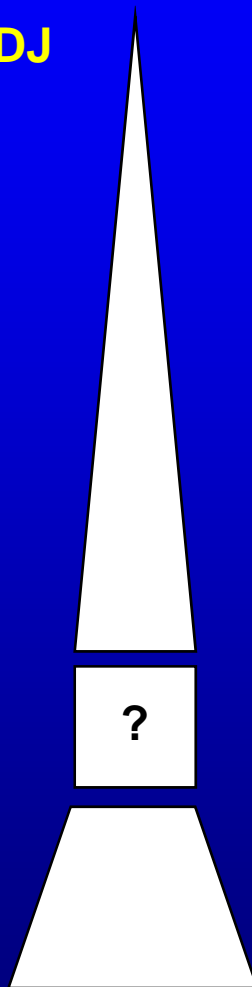
**Altérations
génomiques**

**Dépendance au
microenvironnement**

Recombinaison VDJ

**Hypermuation
+/-
Commutation**

???



**Lymphome
Folliculaire**

Transformation

t(14;18)

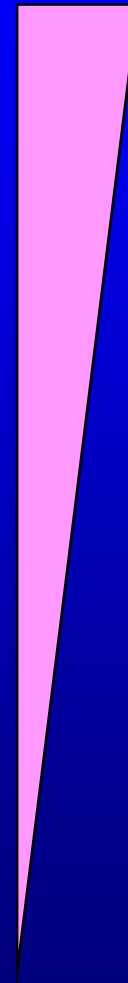
antigène

**expansion du
centre germinatif**

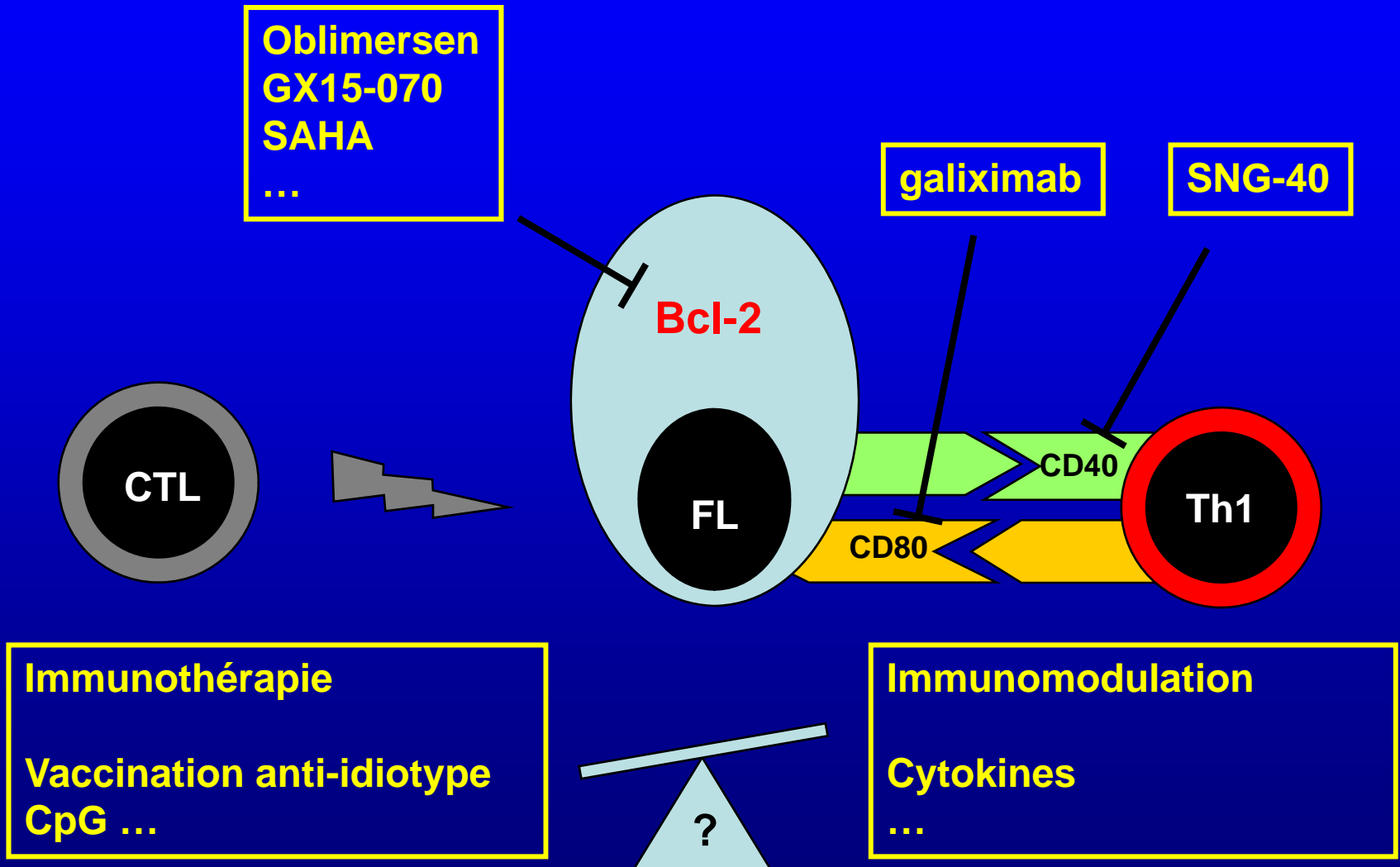
**événements
secondaires**



Rechutes



Du modèle ... à la cible



Perspectives

Instabilité génomique

Antigène

Transformation

Chimiorésistance

États pré-lymphomateux

Microenvironnement

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