

Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire, notion de clonalité/prolifération clonale

Jean-Paul Fermand,

Patricia Amé-Thomas, Bertrand Arnulf, Marie Hélène Delfau Larue,

Valérie Frenkel, Laurent Vallat.

I-Introduction	3
II-Principales proliférations lymphocytaires	3
II-1.Lymphopoïèse, différenciation B et hémopathies lymphoïdes B	3
II-2.Proliférations malignes de cellules de la lignée T.....	5
III-Monoclonalité des proliférations lymphoïdes	6
IV-Oncogenèse moléculaire.....	7
IV-1.Bcl-2 et le modèle du lymphome folliculaire (LF)	7
IV-2.Bcl-6 et le modèle du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).....	7
IV-3.Autres modèles	8
IV-3-a.Lymphome de Burkitt et Myc. Lymphome du manteau et cycline D1	8
IV-3-b.Les différentes formes de Myélome	8
IV-3-c.Lymphome anaplasique et t(2;5)	9
V-Lymphoprolifération et Virus.....	9
V-1.Lymphoprolifération liée au Virus d'Epstein-Barr (EBV).....	9
V-2.Lymphoprolifération et HTLV (human T cell lymphotropic virus).....	10
V-3.Lymphoprolifération et Virus de l'hépatite C. Autres agents microbiens.	10
VI-Hémopathies lymphoïdes, environnement cellulaire et cytokines	11
VI-1.Lymphadénopathie angio-immunoblastique	11
VI-2.Myélome	11
VI-3.Maladie cœliaque.....	12
VII-Physiopathologie des symptômes associés aux proliférations lymphoïdes	12
VII-1.Symptômes d'origine cytokinique	12
VII-2.Syndromes lymphoprolifératifs avec immunoglobuline monoclonale	12

VII-3.Syndromes lympho-prolifératifs et auto-immunité.....12

I-Introduction

L'étude des proliférations de cellules d'origine lymphocytaire a beaucoup contribué à la connaissance du système immunitaire. Elle a également apporté des modèles essentiels à la compréhension des mécanismes aboutissant au développement d'une maladie maligne. Elle a permis 1) la définition du concept de monoclonalité, 2) la découverte de gènes contrôlant des fonctions cellulaires cruciales comme la prolifération, l'activation ou l'apoptose, qui, lorsqu'ils sont dérégulés, deviennent des oncogènes, 3) la mise en évidence de liens entre virus, immunodépression et pathologie maligne, 4) la compréhension des relations entre les cellules tumorales et leur environnement, notamment à travers la production de cytokines, 5) une approche physiopathologique des symptômes associés aux pathologies tumorales. Ces différents aspects ont fourni des bases rationnelles au développement de nouvelles voies de traitement.

II-Principales proliférations lymphocytaires

II-1.Lymphopoïèse, différenciation B et hémopathies lymphoïdes B

La lymphopoïèse B a lieu dans la moelle osseuse où le réarrangement séquentiel des gènes codant pour les immunoglobulines aboutit à la constitution d'une population très hétérogène de lymphocytes B naïfs, polyclonaux, chacun d'entre eux synthétisant une molécule d'immunoglobuline différente qu'il utilise comme récepteur pour l'antigène (BCR) (cf. Livre L2). Ce répertoire B, constitué au hasard, est en renouvellement permanent. Sa rencontre avec un antigène, présenté par les cellules folliculaires dendritiques, s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires, en présence de lymphocytes T. Elle conduit à la première sélection d'un lymphocyte B dont la prolifération permet la formation du centre germinatif d'un follicule lymphoïde secondaire. Au sein de celui-ci, des mutations somatiques modifient les gènes du BCR et seuls survivent les lymphocytes devenus plus affins pour l'antigène. Les autres meurent par apoptose. Les lymphocytes B mutés sélectionnés subissent un remaniement moléculaire supplémentaire, définissant la commutation isotypique ou « switch », qui permet l'expression d'un BCR constitué d'autres isotypes que l'IgM (\pm IgD) de la cellule naïve initiale. Le résultat de ce processus de sélection et de différenciation peut être soit des lymphocytes B mémoires, soit des cellules pré-plasmocytaires qui terminent leur maturation dans la moelle osseuse où elles sécrètent les immunoglobulines mutées et commutées de forte affinité pour l'antigène cible.

Chaque étape de la physiologie du lymphocyte B peut être émaillée d'accidents oncogéniques:

- Au cours de la lymphopoïèse B, lors des processus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines :

° des anomalies de recombinaison génique (ou d'autres événements transformants) peuvent conduire à l'émergence d'un clone développé aux dépens d'un précurseur B, définissant une *leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)*. Selon le stade de maturation auquel est bloquée la cellule cible, on peut distinguer des LAL de type pro-B (B-I), early-B (B-II, exprimant CD10), pré-B (B-III, avec des chaînes mu intracytoplasmiques) ou B (B-IV, B matures).

° une translocation t(14;18), mettant en contact le locus IGH avec le gène *bcl-2*, peut constituer un premier événement oncogénique favorisant le développement ultérieur d'un *lymphome folliculaire*.

- Lors de la maturation d'affinité des lymphocytes B, au niveau du follicule lymphoïde secondaire:

° des événements oncogéniques ciblant des lymphocytes B en voie d'apoptose peuvent aboutir à l'émergence d'un clone constitué d'énormes cellules multinucléées, les cellules de Sternberg, dont la présence définit la *maladie de Hodgkin*.

° un accident impliquant le gène *bcl-6*, oncogène indispensable à la formation du follicule lymphoïde, peut aboutir à une prolifération monoclonale B caractérisant la forme la plus fréquente des lymphomes non Hodgkiniens (LNH), le *lymphome diffus à grandes cellules B*.

- Au niveau de cellules B post-folliculaires:

° la transformation d'un lymphocyte B « mémoire » aboutit à l'accumulation d'un clone caractérisant la plus fréquente de toutes les hémopathies, la *leucémie lymphoïde chronique (LLC)*, dont les cellules expriment une molécule présente à la surface des lymphocytes T et de certains lymphocytes B normaux, la molécule CD5.

° un accident de la commutation isotypique peut entraîner l'émergence d'une prolifération monoclonale de plasmocytes définissant un *myélome multiple (MM)*. Dans la grande majorité des cas, les plasmocytes tumoraux sécrètent une immunoglobuline complète mais parfois il s'agit uniquement de sa chaîne légère.

- Autour du follicule lymphoïde:

° Le *lymphome du manteau* dérive de lymphocytes B de la zone dite du manteau qui constitue, avec le centre germinatif, le follicule lymphoïde secondaire. Il est dû à la prolifération clonale de lymphocytes B CD5+ portant habituellement une translocation t(11;14).

° Les *lymphomes de la zone marginale* dérivent de lymphocytes B de la zone dite marginale qui entoure le follicule, principalement au niveau de la rate, également au niveau des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, à l'origine des *lymphomes du MALT* (« Mucosae-associated lymphoid tissue »).

- Cas particuliers

° le *lymphome de Burkitt* (et la LAL B de type Burkitt) résulte de la prolifération d'un lymphocyte B mature. Son développement implique l'oncogène *c-myc* et, pour certaines formes, le virus d'Epstein Barr.

° la *leucémie à tricholeucocytes* est particulière par la morphologie « chevelue » de cellules B monoclonales qui sont considérées comme pré-plasmocytaires.

° la *macroglobulinémie de Waldenström (MW)* se caractérise par une prolifération lympho-plasmocytaire sécrétant une IgM monoclonale. A l'inverse de la quasi-totalité des autres hémopathies lymphoïdes B (et T), la cellule clonale anormale qui la définit n'est pas « figée » à un stade précis de différenciation, mais conserve la capacité de se différencier en plasmocyte. De ce fait, l'infiltration médullaire (et éventuellement ganglionnaire ou autre) apparaît polymorphe, incluant tous les intermédiaires entre le petit lymphocyte et le plasmocyte. Tous ces types cellulaires portent le même réarrangement des gènes des chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline et synthétisent donc la même IgM.

Les cellules des syndromes lympho-prolifératifs B peuvent sécréter l'immunoglobuline qu'elles synthétisent. Cette situation, quasi constante au cours des myélomes et de la maladie de Waldenström, est fréquente au cours des leucémies lymphoïdes chroniques (plus de 20% des cas), possible au cours des lymphomes B, notamment des lymphomes de la zone marginale, des leucémies à tricholeucocytes et des lymphomes de Burkitt. Dans les *maladies des chaînes lourdes (rares)* la protéine clonale sécrétée est réduite aux domaines constants (sauf CH1) de la chaîne lourde. Ces lymphoproliférations associées à la sécrétion d'une immunoglobuline ou d'un fragment d'immunoglobuline sont regroupées sous le terme de *gammapathie monoclonale*. Dans environ 2/3 des cas, le clone de cellules B à l'origine de la production de l'immunoglobuline « monoclonale » n'est pas décelable par les examens usuels. Cela définit l'entité « *gammapathie monoclonale de signification indéterminée* » (MGUS des anglo-saxons) qui doit être considérée comme une situation « pré-maligne », comportant un risque (évalué à environ un pour cent par an) d'évolution vers une hémopathie B avérée.

II-2.Proliférations malignes de cellules de la lignée T

Les proliférations T sont moins fréquentes que les hémopathies B avec, en France, un rapport de l'ordre de 9 pour 1. Elles incluent:

- des proliférations cutanées, épidermotropes, dont les deux types principaux, le *mycosis fungoïde* et le *syndrome de Sézary* sont développés aux dépens de lymphocytes T différenciés, CD4+ CD8-. Ce sont les plus fréquentes des proliférations tumorales T en Europe.

- des leucémies qui peuvent être des leucémies aiguës lymphoblastiques T ou des leucémies dues au virus HTLV1 fréquentes au Japon et en Amérique centrale.
- des *lymphomes T périphériques* (PTL : *peripheral T-cell lymphoma*) eux-mêmes constitués de différentes entités, les plus fréquentes étant les *PTLU* (PTL *unspecified*) d'histologie souvent polymorphe, lympho-épithélioïde et la *lymphadénopathie angio-immunoblastique* (LAI). Les *lymphomes anaplasiques* sont typiquement à grandes cellules CD3-, CD30+ et expriment la tyrosine kinase ALK (*anaplastic associated kinase*) du fait d'une translocation t (2;5). Les *lymphomes T intestinaux* peuvent compliquer une maladie coeliaque. Les *lymphomes T hépato-spléniques* sont, pour l'essentiel, des lymphomes des cellules T $\gamma\delta$, remarquables par leur caractère double négatif (CD3+ mais CD4- et CD8-).

III-Monoclonalité des proliférations lymphoïdes

Les parties variables des chaînes du récepteur pour l'antigène du lymphocyte B (BCR) ou T (TCR) résultent des réarrangements successifs de plusieurs gènes ce qui permet, par les mécanismes de diversité combinatoire et jonctionnelle, la génération des répertoires B et T (cf. livre L2). La recombinaison des gènes impliqués réalise une séquence génétique unique et représente une empreinte de la cellule. Le récepteur à l'antigène qu'elle produit est spécifique de chaque lymphocyte. On parle de récepteur clonal et de clone lymphocytaire pour toutes les cellules filles exprimant le même récepteur. L'ensemble des clones de lymphocytes matures et des récepteurs qu'ils expriment est dit polyclonal (Figure 1).

Au cours du processus de maturation centro-germinative, des mutations somatiques peuvent modifier le BCR (cf supra). Les cellules issues de ce processus diffèrent de la cellule initiale par des mutations ponctuelles dans les régions variables du BCR, ce sont des sous-clones. Lors de la réponse à un antigène, plusieurs lymphocytes B sont stimulés et différents clones et sous-clones sont générés, dont certains dominants. Après cette étape de réponse oligoclonale, à distance, la population B redevient polyclonale (Figure 1). Par contre, si survient un évènement oncogénique, celui-ci peut conférer à la cellule transformée un avantage de prolifération et/ou de survie, aboutissant à l'émergence d'une population monoclonale anormale (Figure 1) qui peut sécréter l'immunoglobuline « monoclonale » qu'elle synthétise.

La détection d'une population lymphocytaire clonale au sein d'un échantillon biologique peut avoir deux significations : elle peut traduire la présence d'un clone dominant au sein d'une réponse oligoclonale réactionnelle ou elle peut témoigner de l'existence d'une population clonale anormale, transformée. Elle ne permet donc pas d'affirmer à elle seule la malignité. Autrement dit : clone n'est pas synonyme de tumeur maligne. Ainsi, la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans un liquide biologique signifie qu'il y a un clone B, sans permettre d'affirmer sa nature maligne ou non.

IV-Oncogenèse moléculaire

Les principaux événements génétiques aboutissant ou contribuant à la transformation tumorale des lymphocytes sont des translocations chromosomiques, des délétions et des mutations ponctuelles. Les translocations survenant lors des étapes de la différenciation B juxtaposent le locus contenant les séquences régulatrices des gènes codant pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline (14q32) à un oncogène intervenant dans la survie, la différenciation ou la prolifération cellulaire, dont l'expression est amplifiée. Certaines translocations récurrentes sont caractéristiques d'un type donné de syndrome lymphoprolifératif. Dans certains cas, ces translocations aboutissent à la formation de gènes de fusion conduisant à l'activation constitutive de molécules de signalisation.

IV-1.Bcl-2 et le modèle du lymphome folliculaire (LF)

La différenciation lymphocytaire B peut être marquée, lors d'un réarrangement VDJ, sur un des 2 allèles, par un remaniement chromosomique accidentel juxtaposant le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) et un gène codant pour une protéine anti-apoptotique, la protéine BCL-2. Cette translocation t(14;18) place le gène *bcl-2* sous le contrôle des séquences régulatrices des gènes codant pour les IgH, induisant une augmentation de son expression, ce qui confère un avantage de survie à la cellule B porteuse de l'anomalie.

L'oncogène *bcl-2* a été identifié à partir de la t(14;18) que portent les cellules tumorales de plus de 90% d'une forme de lymphome caractérisé par le développement d'un clone B dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes. Ces lymphomes folliculaires, qui représentent environ 20% des lymphomes non Hodgkiniens, ont une évolution le plus souvent paisible, indolente.

L'histoire naturelle de la t(14;18) suggère que le développement d'un lymphome folliculaire s'effectue en deux temps: d'abord émergence, dans la moelle osseuse, d'un lymphocyte B porteur de la translocation, susceptible de persister de façon prolongée; ensuite, par exemple à l'occasion de la rencontre avec l'antigène, dans le centre germinatif d'un follicule lymphoïde, survenue d'une (ou plusieurs) altérations génétiques supplémentaires aboutissant au développement du clone tumoral.

IV-2.Bcl-6 et le modèle du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Les lymphomes diffus à grandes cellules B, qui représentent environ 30% de l'ensemble des lymphomes non Hodgkiniens, ont une évolution agressive. Ils se définissent par la perte de l'architecture ganglionnaire normale du fait de la prolifération de lymphocytes B clonaux, de grande taille, centroblastiques.

La génétique des lymphomes diffus à grandes cellules B n'est pas univoque. Une translocation t(14;18) impliquant *bcl-2* s'observe dans 20 à 30% des cas, indiquant la

possibilité d'un scénario initial identique à celui des lymphomes folliculaires. Un réarrangement du gène *Myc* (cf infra) est possible. L'anomalie la plus fréquente (30 à 40% des cas) concerne le chromosome 3, au niveau du gène *bcl-6* qui se trouve associé soit avec un locus de gène d'immunoglobuline, soit avec un autre partenaire. L'expression de *bcl-6* est indispensable à la formation des follicules lymphoïdes secondaires et la protéine BCL6 est normalement exprimée par les lymphocytes B de leur centre germinatif. Cette protéine agit comme répresseur de la transcription de différents gènes cibles dont le principal est *p53*, gène essentiel dans les mécanismes de blocage du cycle cellulaire et/ou d'induction d'apoptose qui protègent normalement toute cellule confrontée à un dommage de l'ADN. Dans des conditions physiologiques, l'expression transitoire de *Bcl6* inhibe ces mécanismes et rend possible la survenue de mutations somatiques et de commutations isotypiques au sein du follicule secondaire. En cas de translocation, son expression permanente, dérégulée, facilite les remaniements géniques, la survie et le blocage de la différenciation du lymphocyte B centro-germinatif, favorisant l'émergence d'un clone tumoral définissant un lymphome diffus à grandes cellules B.

IV-3. Autres modèles

IV-3-a. Lymphome de Burkitt et Myc. Lymphome du manteau et cycline D1

Comme le lymphome folliculaire, les lymphomes de Burkitt et du manteau sont caractérisés par une translocation récurrente juxtaposant, sur l'un des allèles d'une cellule B, le locus contenant les séquences régulatrices de gènes codant pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline (parfois pour les chaînes légères kappa (chromosome 2) ou lambda (chromosome 22)) et un oncogène dont l'expression est ainsi dérégulée. L'étude de ce lymphome a permis la découverte de l'oncogène *c-Myc*, situé sur le chromosome 8q24, impliqué dans la translocation qui le caractérise (t(8;14) ou plus rarement, t(2;8) ou t(8;22)). Le produit de *c-Myc* est un facteur de transcription dont la surexpression est oncogénique en stimulant la prolifération cellulaire.

Dans les cellules des lymphomes du manteau (8% des lymphomes non Hodgkiniens), la translocation récurrente, t(11;14) implique le gène codant pour la cycline D1, protéine clé de la régulation du cycle cellulaire. Dans ce cas, c'est l'expression dérégulée de cette cycline dans un lymphocyte B naïf de la zone du manteau qui est à l'origine de la constitution du clone tumoral.

IV-3-b. Les différentes formes de Myélome

Le myélome multiple est caractérisé par l'accumulation dans la moelle osseuse d'un clone de plasmocytes tumoraux qui, le plus souvent, sécrètent l'immunoglobuline monoclonale qu'ils synthétisent. Dans la moitié des cas, les plasmocytes tumoraux présentent une translocation impliquant le chromosome 14, dont le point de cassure est situé au niveau d'une des

séquences impliquées dans la commutation isotypique. Ces translocations témoignent d'un accident survenu au niveau d'un lymphocyte B sélectionné par son antigène, dans le centre germinatif d'un follicule lymphoïde et peuvent impliquer différents partenaires. La t(11;14), qui dérégule la cycline D1 (20% des cas) et la t(4;14), qui aboutit à la surexpression de deux oncogènes (*mmset* et *fgfr3*) (15%), sont les plus fréquentes.

IV-3-c. Lymphome anaplasique et t(2;5)

Les lymphomes T « anaplasiques » (environ 3% des lymphomes non Hodgkiniens de l'adulte, plus fréquents chez l'enfant) sont caractérisés par la présence d'une translocation t(2;5) qui entraîne la formation d'un gène de fusion entre le gène de la nucleophosmine et celui du récepteur ALK (pour « anaplastic lymphoma kinase »). La protéine chimérique (p80) possède une activité kinase constitutive qui favorise la prolifération et la transformation de la cellule T.

V-Lymphoprolifération et Virus

Certains virus peuvent favoriser l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif, le plus souvent du fait de l'intrication de plusieurs facteurs favorisants: 1) un déficit immunitaire, qu'il soit secondaire à l'infection virale et/ou préexistant, primitif ou acquis (exemple du virus de l'immunodéficience humaine (HIV)) 2) l'action de l'agent infectieux sur le compartiment lymphocytaire, de façon soit directe (effet transformant d'oncoprotéines virales) soit indirecte (prolifération polyclonale de lymphocytes B favorisant l'émergence secondaire d'une population B clonale transformée).

V-1. Lymphoprolifération liée au Virus d'Epstein-Barr (EBV)

Les lymphocytes B expriment à leur surface la molécule CD21, un récepteur du virus EBV. Ce virus EBV est capable d'immortaliser des lymphocytes B. Après internalisation, celui-ci induit l'expression de protéines virales de latence dont la protéine LMP1 qui, exprimée à la surface des lymphocytes B infectés, transduit un signal d'activation, de prolifération et de survie. Le lymphocyte B infecté prolifère puis donne des cellules « réservoir » qui expriment la protéine virale LMP2a et persistent à vie dans l'organisme. L'infection est normalement contrôlée par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques. Ces cellules sont aussi caractéristiques de la primo-infection à EBV que représente la mononucléose infectieuse.

Ce mécanisme de contrôle peut être pris en défaut s'il existe un déficit immunitaire T, primitif ou acquis, particulièrement au cours de l'infection HIV et des transplantations d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques. Les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV sont, en principe, d'abord polyclonaux, avant que des événements oncogènes secondaires n'aboutissent à une authentique prolifération clonale maligne. La seule levée de l'immunosuppression, quand elle peut être obtenue, peut guérir « l'hémopathie ».

Les mécanismes par lesquels le virus EBV intervient dans la genèse des formes endémiques du lymphome de Burkitt (cf supra) restent mal connus. Un autre type de lymphome B favorisé

par l'EBV est représenté par environ 40% des maladies de Hodgkin. Dans ces cas, le clone de cellules de Sternberg dérive d'un lymphocyte B du centre germinatif qui aurait dû mourir par apoptose lors du processus de sélection d'affinité mais qui a été sauvé par le signal anti-apoptotique apporté par les protéines de latence LMP1 et LMP2 du virus.

V-2.Lymphoprolifération et HTLV (human T cell lymphotropic virus)

Le virus HTLV1 est un rétrovirus retrouvé avec une forte prévalence dans des régions d'endémie dont l'Asie du Sud Est et les Caraïbes. Ce virus infecte les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺. La majorité des sujets infectés de façon chronique sont des porteurs sains asymptomatiques. Une minorité (4%) développe un syndrome lymphoprolifératif T clonal appelé ATL (Adult T cell Leukemia), qui survient entre 20 et 40 ans après l'infection. L'ATL est un lymphome très agressif, leucémique (avec des lymphocytes T circulants ayant un noyau en forme de trèfle), ganglionnaire mais aussi souvent extranodal, avec lyse osseuse et hypercalcémie. Les lymphocytes T tumoraux présentent un réarrangement clonal de la chaîne gamma du TCR et également une intégration clonale du virus HTLV1. La transformation et l'expansion clonale des lymphocytes T sont liées à l'oncoprotéine virale Tax qui induit l'expression constitutive du récepteur à l'interleukine 2 à la surface des cellules T et favorise leur instabilité génétique.

V-3.Lymphoprolifération et Virus de l'hépatite C. Autres agents microbiens.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C représente un modèle d'infection favorisant indirectement la transformation de lymphocytes B. Le virus n'infecte pas les cellules B mais stimule la prolifération de certaines d'entre elles, principalement au niveau de la zone marginale de la rate. De façon remarquable, il s'agit préférentiellement des lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps de type « facteurs rhumatoïdes » reconnaissant le fragment Fc des IgG. Leur stimulation prolongée peut se compliquer de l'émergence d'un clone sécrétant une IgM monoclonale à activité « facteur rhumatoïde ». Les complexes immuns que forme celle-ci avec des IgG polyclonales sont susceptibles de précipiter au froid, réalisant une cryoglobuline mixte (type II, cf infra), situation fréquente au cours des hépatites C chroniques (30 à 50% des cas). La prolifération monoclonale B, initialement « de signification indéterminée », peut évoluer vers un lymphome, le plus souvent de la zone marginale, du fait d'évènements oncogènes additionnels. Elle est dépendante du virus à ses phases initiales, parfois jusqu'au stade de lymphome et est donc susceptible de régresser sous l'effet d'un traitement antiviral efficace.

Le modèle de lymphomagenèse par stimulation antigénique chronique n'est pas réservé aux infections virales. Il a été d'abord décrit dans les lymphomes gastriques du MALT développés en réponse à l'infection chronique par *Helicobacter pylori*. De même, les lymphomes B lympho-plasmocytaires intestinaux développés au cours de la maladie des chaînes lourdes alpha paraissent favorisés par une infection chronique à *Campylobacter jejuni*. De manière

analogue aux lymphoproliférations satellites du virus de l'hépatite C, ces deux situations sont en principe marquées par une période où la prolifération est sensible à un traitement antibiotique adapté puis, du fait d'évènements oncogéniques secondaires, par l'acquisition d'une indépendance vis à vis de l'agent pathogène initiateur.

VI-Hémopathies lymphoïdes, environnement cellulaire et cytokines

Les lymphocytes tumoraux interagissent avec leur environnement pour assurer leur croissance et leur survie et pour se protéger des défenses immunitaires anti-tumorales de l'hôte. Ces interactions sont médiées par des cytokines induisant des signaux prolifératifs, angiogènes et/ou immunosuppresseurs et par la sécrétion de chimiokines recrutant des cellules variées.

VI-1.Lymphadénopathie angio-immunoblastique

La lymphadénopathie angioimmunoblastique présente une histologie ganglionnaire remarquable par l'importance du réseau de cellules folliculaires dendritiques, une néovascularisation très marquée et une infiltration cellulaire polymorphe, incluant plasmocytes polyclonaux et immunoblastes B. L'ensemble témoigne, en fait, de la prolifération clonale de cellules tumorales dérivant des lymphocytes T du centre germinatif. Cette sous population, dite T_{FH} (follicular T-helper), produit particulièrement CXCL13, chimiokine essentielle au recrutement des cellules folliculaires dendritiques et des lymphocytes B dans un centre germinatif normal. La sécrétion de CXCL13 rend partiellement compte des particularités de l'hémopathie, notamment de la prolifération lymphocytaire B et de l'hypergammaglobulinémie polyclonale qui lui sont associées. Cette entité inclut un syndrome fébrile, des rashes cutanés, des adénopathies et une hépato-splénomégalie, de possibles localisations viscérales, notamment pulmonaires. La fréquence, au sein de la prolifération B, de lymphocytes infectés par le virus EBV explique l'évolution secondaire possible vers un lymphome B EBV-induit.

VI-2.Myélome

Les plasmocytes tumoraux interagissent avec les fibroblastes du stroma médullaire pour favoriser la production de cytokines prolifératives comme l'IL-6 et l'IGF-1 et de facteurs angiogéniques. Les plasmocytes sécrètent également des cytokines immunosuppressives comme le TGF- β et l'IL-10 inhibant l'action de potentiels lymphocytes T anti-tumoraux. L'anémie, complication fréquente de la maladie, est au moins en partie expliquée par un signal de mort cellulaire apporté par les plasmocytes anormaux aux précurseurs érythroïdes. Les lésions osseuses ostéolytiques qui caractérisent la majorité des myélomes multiples évolutifs sont dues à un déséquilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes provoqué par les cellules tumorales par le biais de différents médiateurs cytokiniques.

VI-3.Maladie cœliaque

Au cours de la maladie cœliaque, les lymphocytes T de la lamina propria reconnaissent le gluten métabolisé par les transglutaminases. Ils provoquent une réaction inflammatoire et favorisent la prolifération de lymphocytes T intraépithéliaux (IEL intra-epithelial lymphocytes), stimulés par l'IL 15 que sécrètent les cellules épithéliales intestinales. La persistance de ces lymphocytes peut aboutir à l'émergence d'un clone T transformé.

VII-Physiopathologie des symptômes associés aux proliférations lymphoïdes

Les symptômes occasionnés par les syndromes lymphoprolifératifs peuvent être la conséquence de la prolifération cellulaire elle-même et de son environnement (syndrome tumoral). Ils peuvent être également dus à 1) certaines chimiokines et cytokines qui peuvent agir à distance pour entraîner des symptômes systémiques 2) l'immunoglobuline monoclonale que certains sécrètent 3) des interactions entre la prolifération lymphoïde et le système immunitaire

VII-1.Symptômes d'origine cytokinique

La fièvre « spécifique » des hémopathies lymphoïdes est due à la sécrétion, par les cellules tumorales elles-mêmes ou par l'environnement cellulaire qu'elles induisent, de cytokines pyrogènes (IL-1, IL-6, interféron et TNF). Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une des formes que peut prendre le « syndrome cytokinique » entraîné par une prolifération lymphoïde le plus souvent T, parfois B. Au cours de toute hémopathie, fièvre spécifique et signes généraux sont des éléments de mauvais pronostic.

Les cytokines de l'éosinophilie (IL-5 principalement) expliquent l'hyperéosinophilie, le plus souvent modérée, qui peut s'observer au cours de la maladie de Hodgkin et de lymphomes non Hodgkiniens B ou T, notamment cutanés ou liés au virus HTLV1.

VII-2.Syndromes lymphoprolifératifs avec immunoglobuline monoclonale

La mise en évidence d'une immunoglobuline monoclonale doit faire rechercher des complications liées à la protéine monoclonale elle-même. Celles-ci peuvent être la conséquence d'un taux élevé, entraînant hyperviscosité, hypervolémie et anomalies de l'hémostase, surtout fréquentes lorsque l'immunoglobuline monoclonale est une IgM. Elles peuvent être dues à des dépôts de tout ou partie de l'immunoglobuline; ceux-ci sont la conséquence de propriétés physico-chimiques particulières, dont, par exemple, la capacité de précipiter au froid qui définit une cryoglobuline. Enfin, elles peuvent être liées à une activité auto-anticorps pathogène.

VII-3.Syndromes lympho-prolifératifs et auto-immunité

En dehors de la situation où les événements oncogènes à l'origine de l'hémopathie lymphoïde ont immortalisé une cellule auto-réactive, des manifestations auto-immunes peuvent survenir au cours de proliférations lymphoïdes du fait: i) d'une rupture de tolérance au soi provoquée

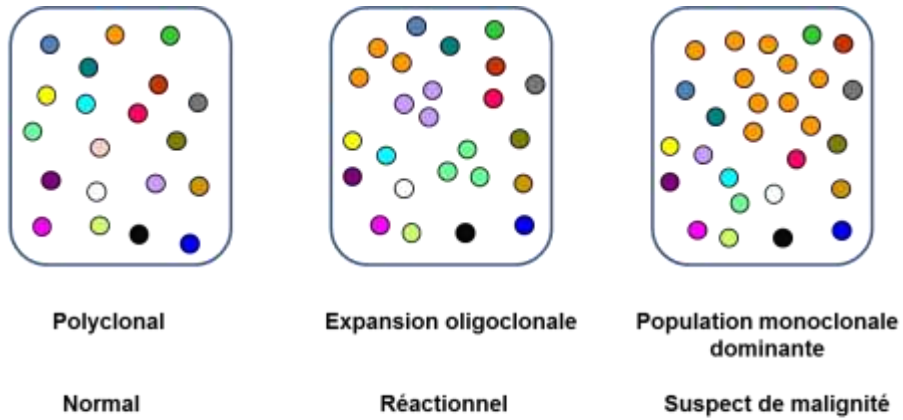
par l'hémopathie et/ou ii) d'une anomalie immunitaire préexistante favorisant à la fois auto-immunité et prolifération lymphoïde. Ce dernier concept est illustré par les déficits immunitaires primitifs qui se compliquent d'une prolifération clonale de lymphocytes T et d'anomalies auto-immunes diverses.

Les maladies systémiques comportent d'autre part un risque accru de survenue d'hémopathie lymphoïde, tout particulièrement le **syndrome de Sjögren**, pour lequel le risque relatif est estimé à plus de 18. Les lymphomes compliquant une pathologie auto-immune paraissent tous secondaires à un processus séquentiel impliquant une réaction immunitaire chronique (T ou B) en réponse à un (auto)antigène, d'abord polyclonale puis, éventuellement, du fait d'évènements transformants favorisés par excès de prolifération et /ou défaut d'apoptose, monoclonale et, enfin, maligne. Des oncogènes « extérieurs », dont le principal est le virus EBV, peuvent accélérer ce processus.

A retenir

- L'étude des proliférations de cellules d'origine lymphocytaire a permis de comprendre beaucoup de mécanismes physiologiques du système immunitaire
- Des anomalies survenant aux différents stades de la maturation lymphocytaire B conduisent à diverses maladies, leucémies, lymphomes, myélomes
- Les proliférations malignes de la lignée T sont beaucoup plus rares que celles affectant la lignée B
- Les proliférations malignes des cellules lymphoïdes sont généralement monoclonales
- Des translocations impliquant les gènes codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines sont à l'origine de certains lymphomes ou myélomes
- Certains virus peuvent favoriser l'émergence d'un syndrome lymphoprolifératif : EBV, HTLV1, HCV

Figure 1.



Représentation schématique de la diversité des populations lymphocytaires dans 3 situations : répertoire polyclonal normal, expansion de quelques clones lymphocytaires lors de la réaction à un antigène et expansion sélective d'une population clonale. Cette dernière situation accompagne les proliférations tumorales mais n'a parfois pas de signification pathologique.