

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N°066/22

**LYMPHOME A GRANDES CELLULES B PRIMITIF DU MÉDIASTIN :**  
Expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès  
(à propos de 05 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/02/2022

PAR

**M. BENCHRAIK HAMZA**

Né le 11 Décembre 1996 à Casablanca

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin – Syndrome cave supérieur  
étude anatomopathologique – pet-scan – Rituximab

**JURY**

**M. EL MOUDDEN MOHAMMED KARIM**..... PRÉSIDENT  
Professeur de Médecine interne

**M. EDDOU HICHAM** ..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'Hématologie clinique

**M. ZINEBI ALI**.....  
Professeur agrégé de Médecine interne

**M. SINAA MOHAMED** .....  
Professeur agrégé d'Anatomopathologie

} JUGES

**M. BAZINE AZIZ** .....  
Professeur agrégé en oncologie

**M. MAHTAT EL MEHDI** ..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant d'Hématologie clinique

# PLAN

---

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	13
Matériels & Méthodes .....	16
1.Critères d'inclusion : .....	17
2.Criteres d'exclusion : .....	17
3.Collecte des données : .....	17
RESULTATS .....	19
1.Observations cliniques : .....	20
1.1 Observation N°1 .....	20
1.2 Observation N°2 : .....	26
1.3 Observation N°3 : .....	30
1.4 Observation N°4 : .....	35
1.5 Observation N°5 : .....	39
2.TABLEAU RECAPITULATIF : .....	44
DISCUSSIONS .....	48
I-Définition : .....	49
II-Rappels Anatomiques : .....	50
2.1-Anatomie descriptive : .....	50
2.2-Rappel histologique du thymus : .....	52
III- Classifications des hémopathies lymphoïdes matures : .....	52

---

<b>IV–Physiopathologie :</b> .....	<b>55</b>
<b>4.1 :Analyse génomique :</b> .....	<b>55</b>
<b>4.2 :Analyse transcriptionnelle :</b> .....	<b>57</b>
<b>4.3 : Immunophénotype :</b> .....	<b>59</b>
<b>V–Diagnostic positif :</b> .....	<b>62</b>
<b>5.1 : Manifestation cliniques :</b> .....	<b>62</b>
<b>5.2 : Manifestation radiologiques :</b> .....	<b>63</b>
<b>a– La radiographie thoracique :</b> .....	<b>63</b>
<b>b– La tomodensitométrie thoracique :</b> .....	<b>65</b>
<b>c– Le PET–SCAN :</b> .....	<b>67</b>
<b>5.3 Les aspects histologique et immunophénotypique</b> .....	<b>69</b>
<b>A : Aspect histologique :</b> .....	<b>69</b>
<b>B : Immunophénotypage :</b> .....	<b>71</b>
<b>5.4 : Critères diagnostique :</b> .....	<b>74</b>
<b>VI–Diagnostic différentiels :</b> .....	<b>75</b>
<b>VII– Complications :</b> .....	<b>78</b>
<b>VIII – Pronostic :</b> .....	<b>80</b>
<b>IX – Traitement :</b> .....	<b>83</b>
<b>9.1 : le traitement de première ligne :</b> .....	<b>83</b>
<b>9.2 : Place de La radiothérapie :</b> .....	<b>87</b>
<b>9.3 : Maladie récidivante/réfractaire :</b> .....	<b>87</b>

---

A –Approche classique : .....	87
B – Nouvelles approches thérapeutiques :.....	88
9.4 : Evaluation de la rémission : .....	93
CONCLUSION .....	96
RESUMES.....	98
ANNEXES .....	104
BIBLIOGRAPHIE.....	111

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AaIPI** : Indice pronostique international adaptée à l'âge

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ADP** : adénopathie

**ALCL** : Anaplastic large cell lymphoma

**ASCT** : Autologous Stem Cell Transplant

**ATCD** : antécédents

**B2M** : beta 2-microglobulin

**BCL** : B-cell CLL/lymphoma

**BV** : brentuximab vedotin

**CD** : clusters de différenciation

**CIITA** : MHC class II transactivator

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CTAP** : cervico thoraco abdomino pelvien

**DLBCL** : lymphome diffus à grandes cellules B

**EZH**: enhancer of zeste homolog

**FDA**: Food and Drug Administration

**FDG** : fluorine-18 fluorodeoxyglucose

**FEVG** : fraction d'éjection ventriculaire gauche

**FGFR:** fibroblast growth factor receptor

**Gy:** Grey

**GVD :** gemcitabine, vinorelbine et doxorubicine

**H/F :** homme/femme

**HES :** hématoxylin-eosin-saffron

**HMMI :** hôpital militaire Moulay Ismail

**HR :** hazard ratio

**Ig:** immunoglobuline

**IGLL :** Immunoglobulin lambda-like polypeptide

**IKKB:** inhibitor of NF $\kappa$ B kinase subunit b

**ITPKB:** Inositol-trisphosphate 3-kinase B

**IMT/IT:** indice médiastino-thoracique

**IL :** interleukine

**IPI :** Indice pronostique international

**IRF:** interferon regulatory factor

**JAK:** Janus kinase

**KeV :** Électronvolt

**LCR :** liquide céphalo-rachidien

**LGZ :** Lymphome de type Gray-Zone

**LHC :** lymphome hodgkinien classique

**LNH** : lymphome non hodgkinien

**Mum**: Multiple Myeloma Oncogen

**NF- $\kappa$ B**: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

**NFKBIE** : NFKB inhibitor E

**NSHL** : lymphome de Hodgkin sclérosé nodulaire

**NUP**: N-myristoylation up-regulated proteins

**NYHA** : New York heart association

**OMS** : organisation mondiale de santé

**ORL** : oto-rhino-laryngologie

**PET** : Tomographie par émission de positrons

**PMBCL** : lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

**R-DHAP** : rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine

**R-GDP** : rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine

**R-DA-EPOCH** : Dose Ajusté – Etoposide + Prednisone + Vincristine +  
Cyclophosphamide + Doxorubicin + Rituximab

**RDHAox** : rituximab dexaméthasone cytarabine oxaliplatin

**RICE** : rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide

**RT-MLPA** : Reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification

**Rx** : Radiographie

**SG** : survie globale

**SMG** : splénomégalie

**SNC** : système nerveux central

**SOCS** : suppressor of cytokine signaling

**SSP** : survie sans progression

**STAT**: Signal transducer and activator of transcription

**SUV**: standardized uptake value

**TDM**: tomodensitométrie

**TNFAIP**: tumor necrosis factor,  $\alpha$ -induced protein

**XPO** : exportin

**VCS** :veine cave supérieur

**ZNF** : zinc finger protein

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	23
<b>Figure 2.</b> PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	24
<b>Figure 3.</b> PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	25
<b>Figure 4.</b> Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	28
<b>Figure 5.</b> PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	29
<b>Figure 6.</b> Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	32
<b>Figure 7.</b> PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	33
<b>Figure 8.</b> PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	34
<b>Figure 9.</b> PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	37

<b>Figure 10.</b> PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	38
<b>Figure 11.</b> Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	42
<b>Figure 12.</b> PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI) .....	43
<b>Figure 13.</b> Schéma montrant le thymus sur une vue médiastinale antérieure. ....	51
<b>Figure 14.</b> Schéma montrant une réponse immunitaire dérégulée dans le microenvironnement tumoral du lymphome B médiastinal primaire (PMBCL). ....	59
<b>Figure 15.</b> montrant une représentation des principales caractéristiques immunohistochimiques et génétiques dans les LBPM (Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin de localisation thymique), LHC (Lymphome de Hodgkin classique de localisation thymique), LGZ (Lymphome de type Gray-Zone et LBDGC (Lymphome B diffus à grandes cellules) .....	61
<b>Figure 16.</b> montrant la mesure de l'indice médiastino-thoracique IMT. ....	64
<b>Figure 17.</b> montrant une image tomодensitométrique axiale du thorax, de l'abdomen et du bassin au moment du diagnostic objectivant l'encastrement et l'infiltration de la tumeur de la veine cave supérieure (VCS) par une masse médiastinale antérieure (flèche), entraînant des symptômes cliniques de syndrome VCS .....	65
<b>Figure 18.</b> montrant une image tomодensitométrique coronale du thorax et de l'abdomen objectivant également un épanchement péricardique important (flèche) et une hypertrophie du foie avec une atténuation hétérogène secondaire à une congestion veineuse. ....	66

---

<b>Figure 19.</b> montrant une image coronale de projection d'intensité maximale de l'examen PET/CT initial objectivant une grande masse hypermétabolique de tissus mous irréguliers (flèche) dans le médiastin antérieur et supérieur. ....	68
<b>Figure 20.</b> montrant des coupes histologiques d'un lymphome médiastinal [36]. ....	70
<b>Figure 21.</b> montrant des coupes immuno-histochimiques d'un lymphome médiastinal. ....	72
<b>Figure 22.</b> Immunophénotype et altérations moléculaires communes parmi les lymphomes thymiques dérivés des cellules B.....	76
<b>Figure 23.</b> Facteurs pronostiques au moment du diagnostic dans le PMBCL.....	81

---

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus dans notre études.....	44
<b>Tableau 2.</b> Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l’OMS (édition révisée 2016).....	53
<b>Tableau 3.</b> Principaux éléments distinctifs cliniques et anatomopathologiques des tumeurs primitives du médiastin antérieur [37]. .....	77
<b>Tableau 4.</b> objectivant l’indice pronostique international (IPI) et l’indice pronostique international adaptée à l’âge (aaIPI)[43].....	82
<b>Tableau 5.</b> études sélectionnées d'adultes atteints de PMBCL traités à l'époque du rituximab [38] .....	86
<b>Tableau 6.</b> Essais portant sur de nouvelles thérapies dans le PMBCL récidivant/réfractaire [31].....	92
<b>Tableau 7.</b> Critères de réponse TEP pour les lymphomes avides pour le FDG [62].	93

# INTRODUCTION

Le lymphome B médiastinal primaire (PMBCL) est un sous-type rare de lymphome non hodgkinien responsable de 2 à 3 % de tous les cas de LNH. Il survient principalement dans la 3e ou 4e décennie de vie et présente une légère prédominance féminine. Il a été signalé pour la première fois chez l'adulte par Dr. ALAN K. LICHTENSTEIN en 1980, et depuis, il a été largement étudié et fait actuellement l'objet d'un regain d'intérêt de la part des hématologues et des hémato-pathologistes.

Bien que précédemment considéré comme un sous-type de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), le PMBCL est désormais reconnu comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2016 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde, présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immunohistochimique.

Le diagnostic du PMBCL peut présenter un défi car les caractéristiques histologiques se chevauchent avec le lymphome de Hodgkin sclérosé nodulaire (NSHL) ; cliniquement, le PMBCL se présente généralement comme une masse médiastinale volumineuse dont l'infiltration locale du poumon, de la paroi thoracique, de la plèvre ou du péricarde est fréquente.

Les symptômes sont en relation avec la masse médiastinale et le syndrome compressif qu'elle entraîne. Un syndrome de la veine cave supérieure est un mode de révélation classique. Un syndrome tumoral (fièvre, sueurs profuses, amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps les six derniers mois) peut être présent. Un épanchement pleural ou péricardique est présent dans un tiers des cas.

D'un point de vue biologique, le PMBCL présente de nombreuses similitudes avec le lymphome hodgkinien classique. Comme pour le lymphome de Hodgkin, le PMBCL présente une évation immunitaire, probablement en raison d'une régulation négative du CMH de classe I et II et d'un dysfonctionnement des ligands de l'apoptose.

Le pronostic du LBPM est réservé, ce qui rend d'autant plus nécessaire une thérapeutique agressive afin d'améliorer le taux de survie. Lors des rechutes, on trouve une atteinte des poumons, du SNC, du foie, des reins, de l'intestin ou des organes de reproductions.

Notre étude est une étude rétrospective, descriptive, et analytiques menée au sein du service d'Hématologie Clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, étalée sur une période de 06 ans, allant du 01 janvier 2015 au 30 juin 2021.

Notre objectif est d'apprécier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques du lymphome médiastinal primitifs à grandes cellules B.

# Matériels & Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 05 cas de lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM), menée au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Nous avons exploité les dossiers cliniques des patients atteints de LBPM durant une période de 6 ans s'étalant de Janvier 2015 au mois de Décembre 2020.

### **1.Critères d'inclusion :**

Dans notre étude nous avons inclus les patients ayant un lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin pris en charge au service.

### **2.Criteres d'exclusion :**

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères diagnostiques du LBPM et les patients ayant un processus tumoral médiastinal primaire ou secondaire.

### **3.Collecte des données :**

Après l'étude des dossiers du lymphome médiastinal primitifs à grandes cellules B classés dans le service des archives, on a pu recueillir 5 cas de LBPM.

L'analyse a concerné les aspects :

- Cliniques
- Paracliniques
- Thérapeutiques
- Evolutifs

Le recueil de l'ensemble des données suscitées s'est effectué à l'aide de la fiche d'exploitation mentionnée dans l'annexe 1, l'analyse de ces données nous a permis de rédiger les observations médicales des 5 malades présentant un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B.

# RESULTATS

---

## 1.Observations cliniques :

### 1.1 Observation N°1

M.B âgé de 28 ans, sans ATCD personnel ou familial, ayant pour motif de consultation une masse sus claviculaire gauche.

La symptomatologie remontait à un mois avant son admission (septembre 2020) par l'apparition d'une toux sèche isolée et persistante pendant 20 jours rebelle aux traitements symptomatiques motivant sa consultation. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte de fièvre nocturne, anorexie et asthénie sans notion de prurit ou de stigmates d'infection.

L'examen clinique trouvait un patient eupnéique, avec un score de performance OMS à 1. Les conjonctives étaient normalement colorées avec un état hémodynamique stable.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence 2 ADP fermes, indolores et non inflammatoires au niveau sus claviculaire gauche alors que les autres aires ganglionnaires étaient libres. L'examen abdominal n'a pas trouvé de SMG.

L'examen pleuropulmonaire montrait un thorax de morphologie normale, symétrique avec une matité basithoracique gauche et abolition du murmure vésiculaire basithoracique gauche.

Le reste de l'examen somatique (abdominal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux, ORL, ostéoarticulaire, neurologique) était normal.

Une biopsie ganglionnaire a été réalisée dont l'étude immuno-histochimique objectivait un lymphome malin diffus à grandes cellules B de type non centre germinatif exprimant le CD 5, le CD20, le BCL2 et le Mum1 alors que le CD10 était négatif.

---

Un bilan d'extension a été réalisé dont les résultats étaient comme suit :

- La radiographie thoracique montrait la présence d'une masse médiastinale homogène avec  $IT > 0.35$ . (figure 1.1 )
- La TDM CTAP objectivait une masse médiastinale antérieure de 11 cm \* 7cm avec des ADP médiastinales.
- Le PET Scanner a mis en évidence l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire avec un SUV max de 13.2. On notait également un épanchement pleural gauche très abondant avec des foyers hypermétaboliques pathologiques et un épanchement droit avec des foyers hypermétaboliques postérieurs se projetant au niveau du cul de sac pleural postérieurs droit au contact du foie. (figure 1.2 )
- Biopsie ostéomédullaire était normale

Selon le score pronostic IPI le patient a été classé bon Pronostic (IPI = 0).

Un Bilan pré-thérapeutique a été réalisé comportant :

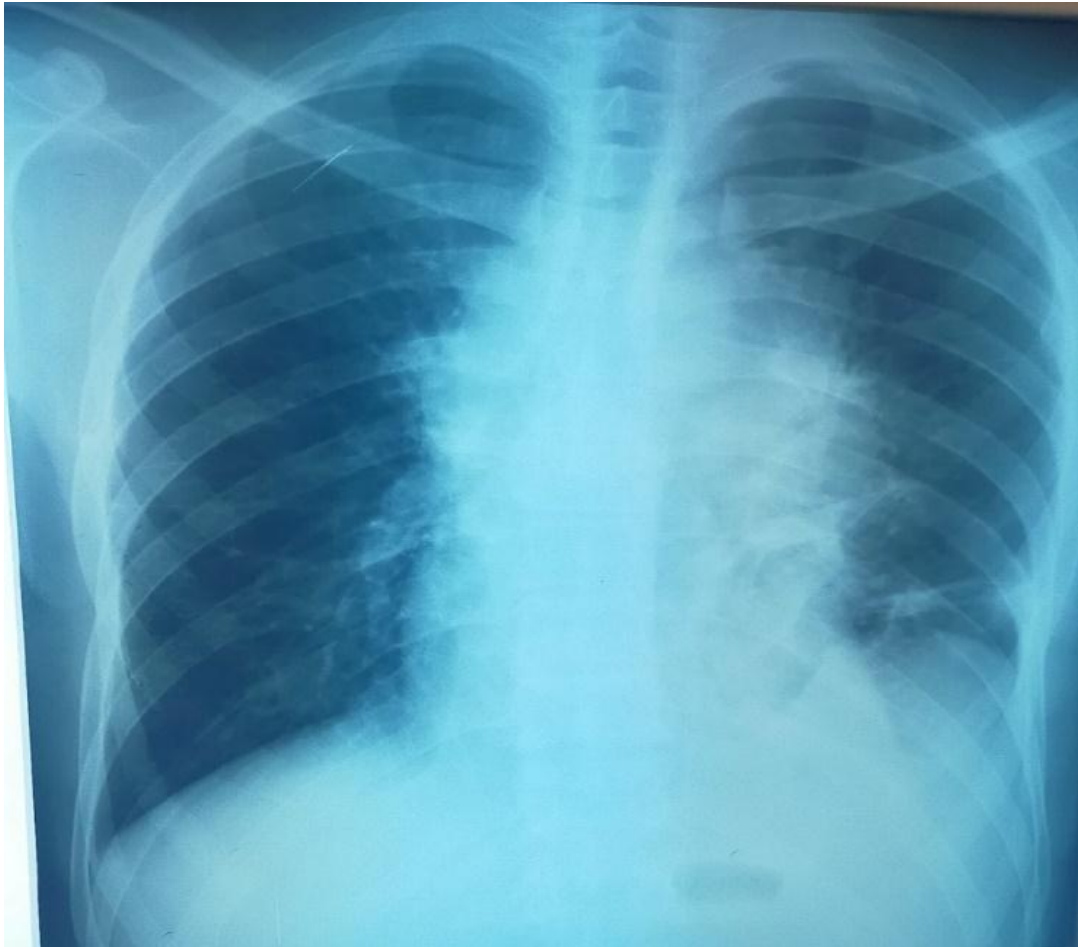
- Sérologie virale (Hépatite B, C et HIV)
- Bilan hépatique
- Bilan rénale
- Bilan d'hémostase
- Bilan inflammatoire
- Evaluation cardiaque (FEVG)
- Spermogramme + cryoconservation du sperme... :

Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis sous chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH. De côté le patient a présenté des neutropénies à partir du 10ème jour de la cure compliquée à 2 reprises d'une neutropénie fébrile ayant bien évolués sous antibiothérapie (une fois en ambulatoire et l'autre en hospitalisation). Après 4 cures, une évaluation thérapeutique a été réalisée :

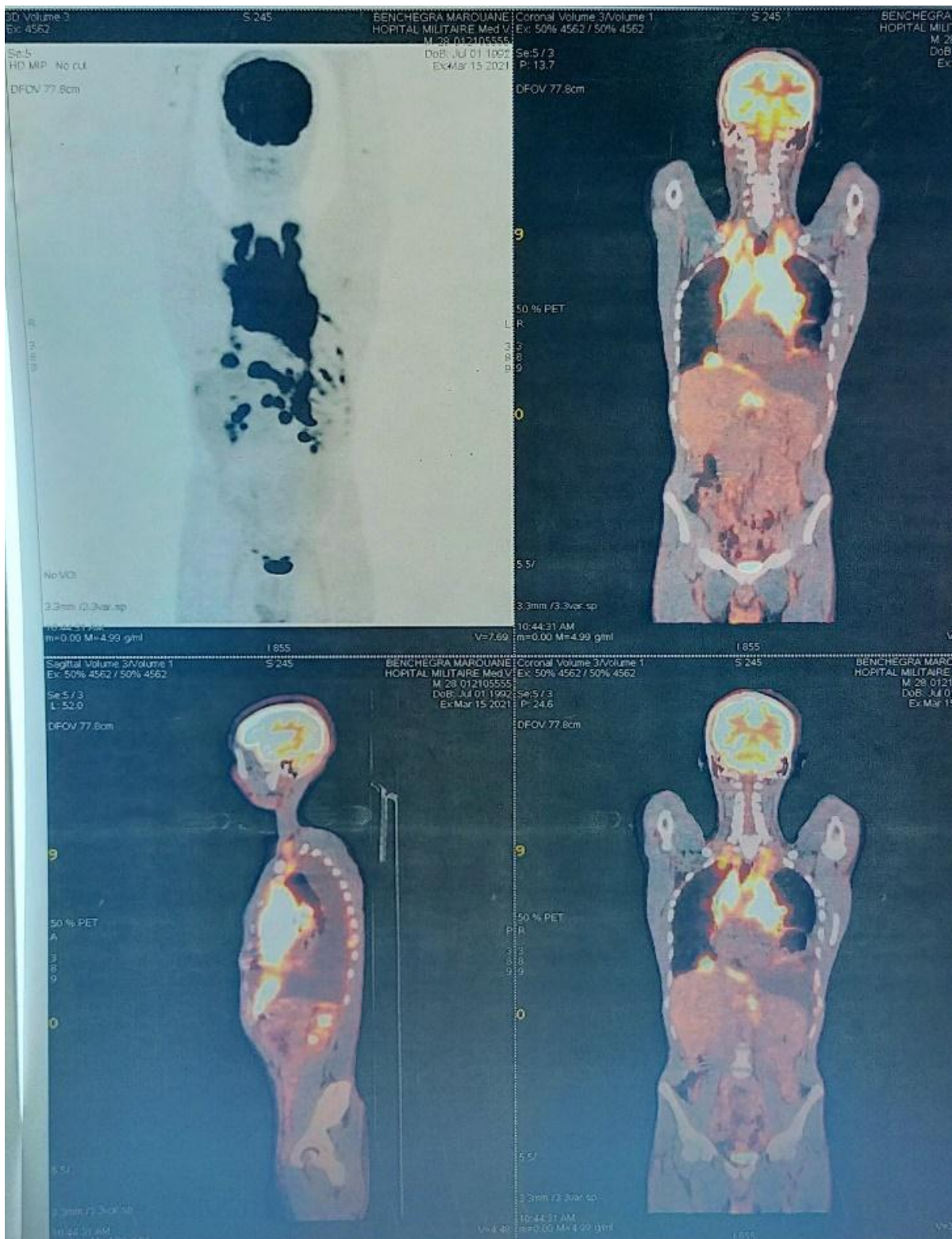
- Cliniquement : disparition de la toux et de la fièvre avec récupération pondérale
- A la radiographie du poumon : disparition de l'élargissement médiastinale
- A la TEP scanner : disparition des hypermétabolismes

On a décidé de rajouter 2 autres cures pour conclure. Un PET scanner a été réalisé 3 mois après la fin du traitement confirmait la rémission métabolique complète (figure1.3)

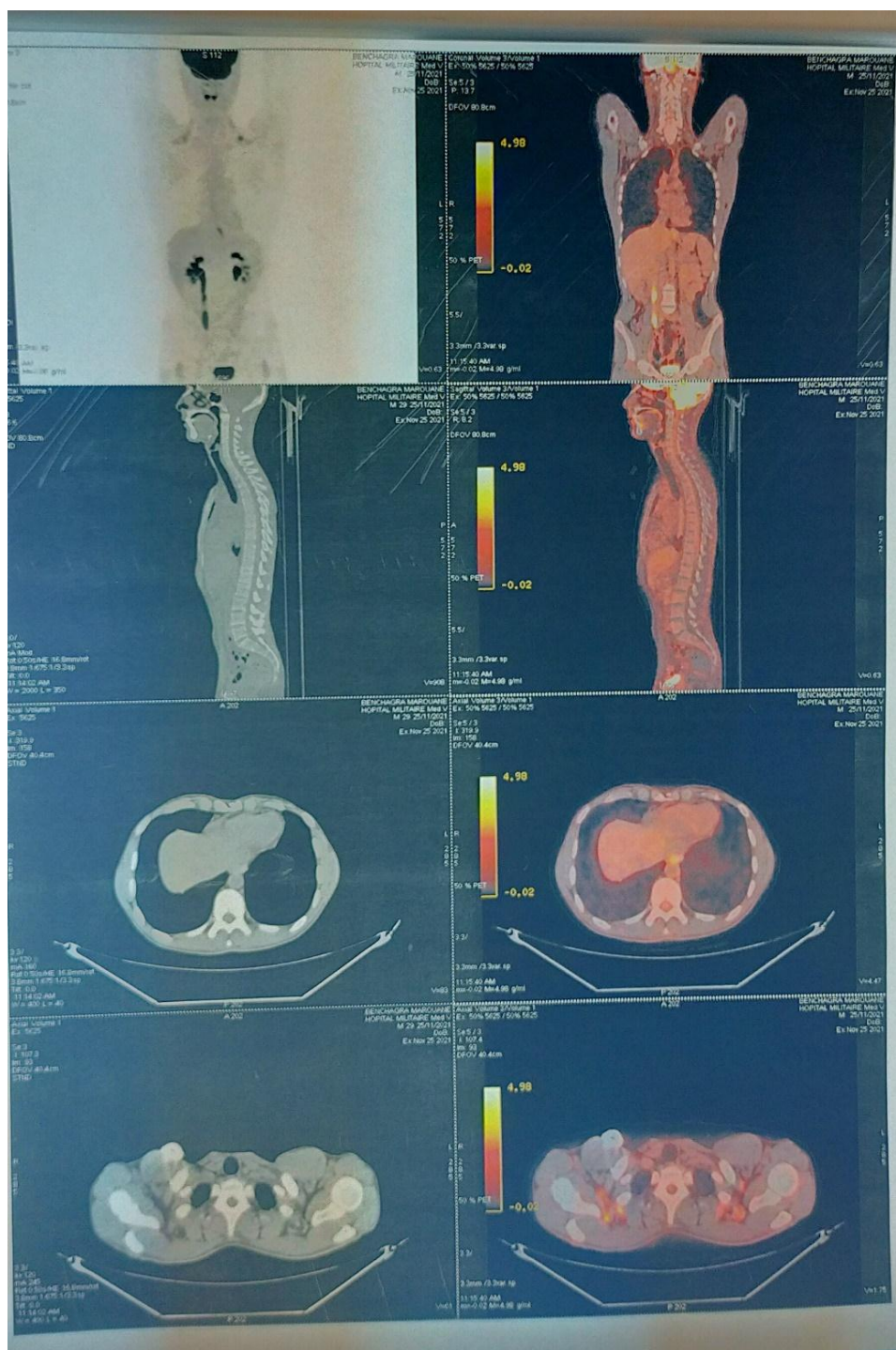
Après un suivi médian de 12 mois le patient est toujours en rémission complète.



**Figure 1. Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 2. PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 3. PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**

## 1.2 Observation N°2 :

H.M âgé de 16 ans, ayant comme ATCD une hernie inguinale opérée en période périnatale, qui a consulté pour une dyspnée + un œdème du visage.

La symptomatologie remontait au mois d'Octobre 2014 par l'apparition d'une dyspnée d'effort stade II selon la classification de NYHA associé à un gonflement du visage et des membres supérieurs. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte de fièvre nocturne, anorexie et asthénie sans notion de prurit ou de stigmates d'infection.

L'examen clinique trouvait un patient eupnéique, avec un score de performance OMS à 1. Les conjonctives étaient normalement colorées avec un état hémodynamique stable.

On notait un œdème en pélerine intéressant les deux bras, le cou, la face et le haut du thorax avec comblement des creux axillaires et une turgescence des veines jugulaires.

L'examen spléno-ganglionnaire ne trouvait pas de syndrome tumoral périphérique.

L'examen pleuropulmonaire trouvait un thorax de morphologie normale, symétrique ; vibrations vocales et murmures vésicales bien perçus.

Le reste de l'examen somatique (abdominal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux, ORL, ostéoarticulaire, neurologique) était normal.

Une biopsie ganglionnaire a été réalisée dont l'étude immuno-histochimique objectivait un lymphome malin diffus à grandes cellules B de type non centre germinatif exprimant le CD20, le BCL2 et le Mum1 avec le KI67 :70% alors que le CD10 était négatif.

---

Un bilan d'extension a été réalisé dont les résultats étaient comme suit :

- Présence d'un élargissement médiastinal à la radiographie thoracique avec un index médiastin thorax de 0.33 (figure 2.1)
- La TDM CTAP objectivait une masse médiastinale antéro-latérale droite de 8cm \* 6cm comprimant la veine cave supérieur.
- Le PET Scanner a mis en évidence l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire avec un SUV max de 24.7 (figure 2.2)
- Biopsie ostéomédullaire était normale

Selon le score pronostic IPI le patient a été classé bon Pronostic (IPI = 0).

Un Bilan pré-thérapeutique a été réalisé sans anomalie.

Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis sous chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH. Aucune complication n'a été décelé, le traitement est très bien toléré. Après 4 cures, une évaluation thérapeutique a été réalisée :

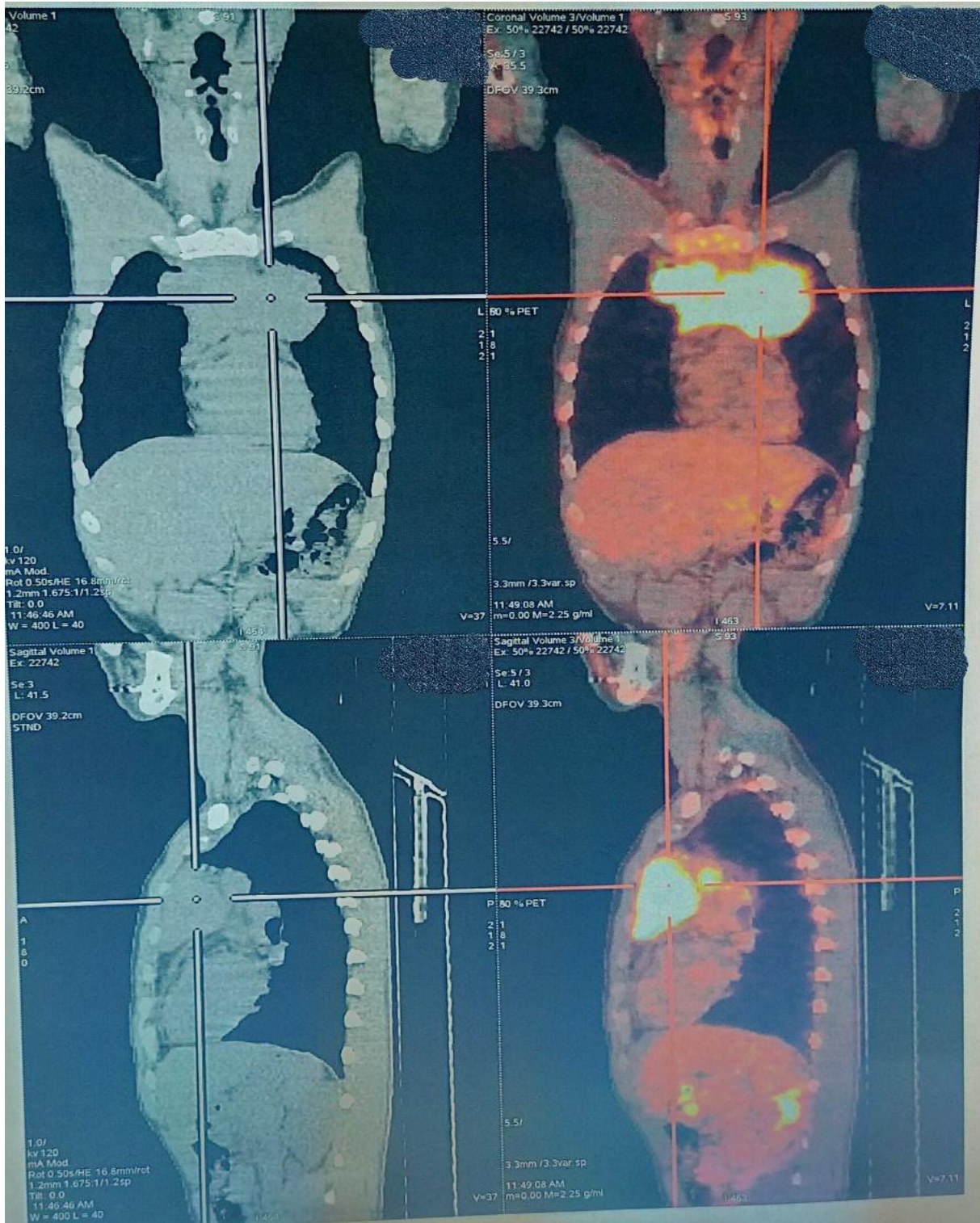
- Cliniquement : disparition de la dyspnée et de la fièvre avec récupération pondérale
- A la radiographie du poumon : disparition de l'élargissement médiastinale
- A la TEP scanner : disparition des hypermétabolismes

On a décidé de rajouter 2 autres cures pour conclure. Un PET scanner a été réalisé 3 mois après la fin du traitement confirmait la rémission métabolique complète

Après un suivi médian de 80 mois le patient est toujours en rémission complète.



**Figure 4. Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 5. PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**

### 1.3 Observation N°3 :

R.A âgée de 20 ans, sans ATCD personnel ou familial, ayant pour motif de consultation une dyspnée.

La symptomatologie remontait à un mois avant son admission (Juin 2018) par l'installation d'une dyspnée d'effort stade II selon la classification de NYHA associés à une toux sèche quinteuse, ne cédant pas au traitement symptomatique, s'aggravant progressivement. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte d'altération de l'état générale (asthénie et amaigrissement non chiffré) sans notion de prurit ou de stigmates d'infection.

L'examen clinique trouvait un patient eupnéique, avec un score de performance OMS à 1. Les conjonctives étaient normalement colorées avec un état hémodynamique stable associés à une turgescence des veines jugulaires.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence une ADP ferme, indolore et non inflammatoire au niveau sus claviculaire gauche alors que les autres aires ganglionnaires étaient libres. L'examen abdominal n'a pas trouvé de SMG.

L'examen pleuropulmonaire montrait à l'inspection un thorax de morphologie normale, symétrique avec une circulation veineuse collatérales thoracique haute alors que les vibrations vocales et murmures vésicales étaient bien perçus.

Le reste de l'examen somatique (abdominal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux, ORL, ostéoarticulaire, neurologique) étaient normal.

Une radiographie standard du thorax a été réalisée objectivant un élargissement médiastinal avec un index thorax de 0,45. (figure 3.1)

---

Une biopsie de la masse médiastinale a été réalisée dont l'étude immuno-histochimique objectivait un lymphome à grandes cellules B exprimant le CD20, le CD45 et le Mum1 avec le KI67 :60% alors que le CD10 était négatif.

Un bilan d'extension montrait :

- Une masse médiastinale antérieure de 109mm \* 95mm avec des ADP médiastinales à la TDM CTAP.
- Le PET Scanner a mis en évidence l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire gauche avec un SUV max de 9.9. (figure 3.2)
- Biopsie ostéomédullaire était normale

Selon le score pronostic IPI le patient a été classé bon Pronostic (IPI = 0).

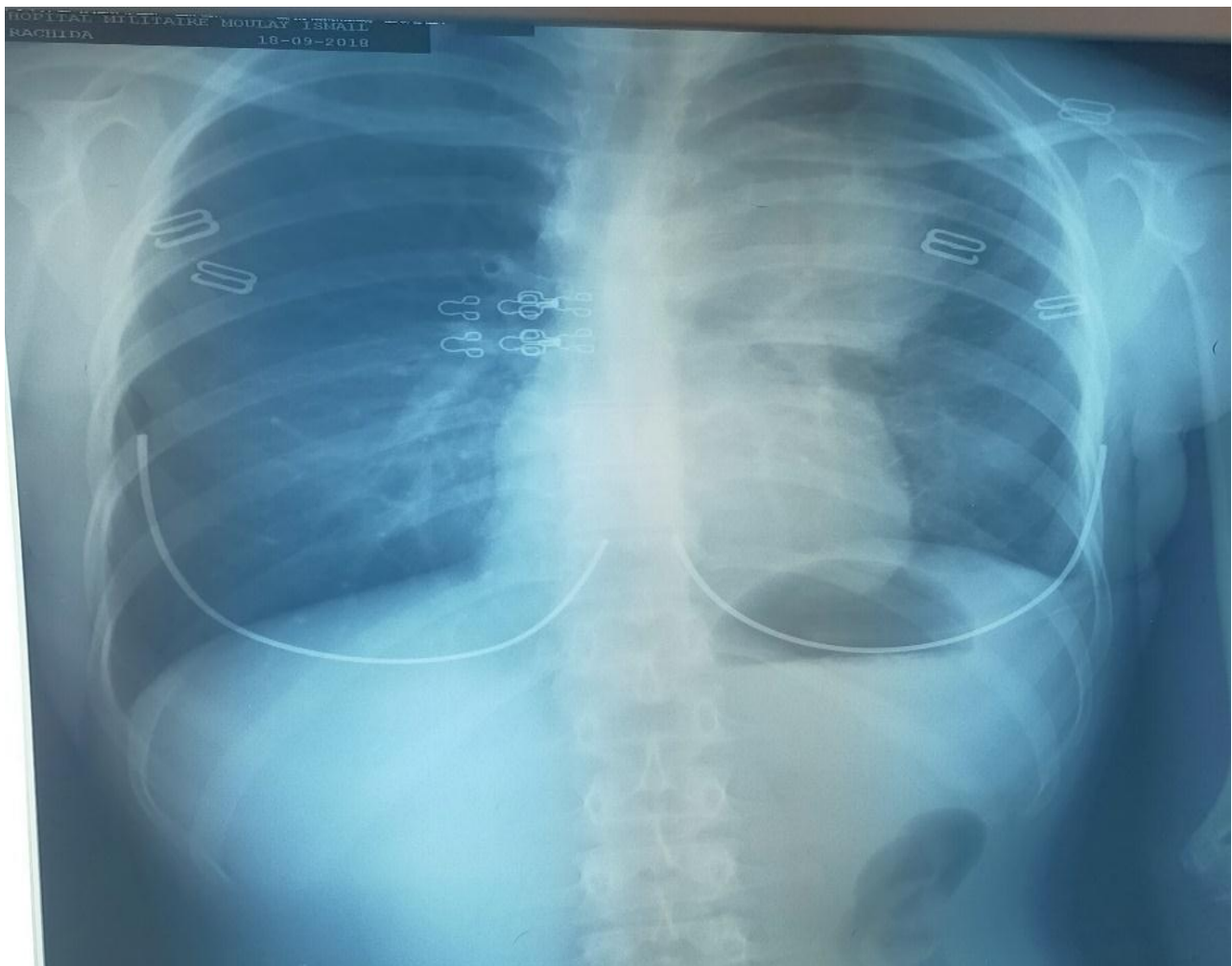
Un Bilan pré-thérapeutique a été réalisé revenant normal.

Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis sous chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH. A la suite de chaque cycle la patiente présentait une neutropénie grade 4 compliquée deux fois d'une neutropénie fébrile qui a bien évolué sous antibiothérapie.

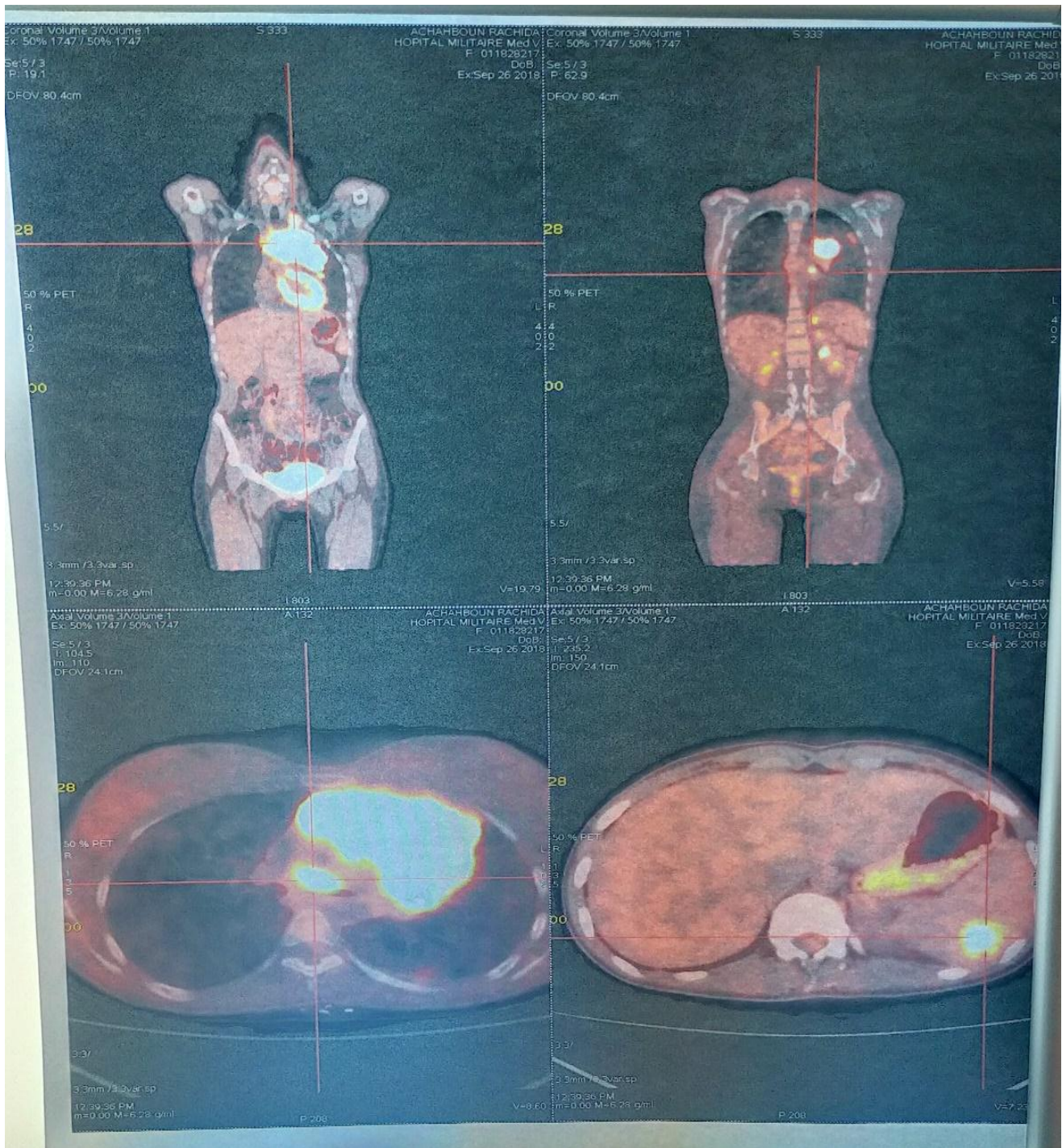
Le bilan d'évaluation (clinique, Rx poumon et TEP scanner était en faveur d'une rémission complète (figure 3.3).

Le traitement a été complété par une radiothérapie sur les sites initialement atteints à la dose de 30 Gy.

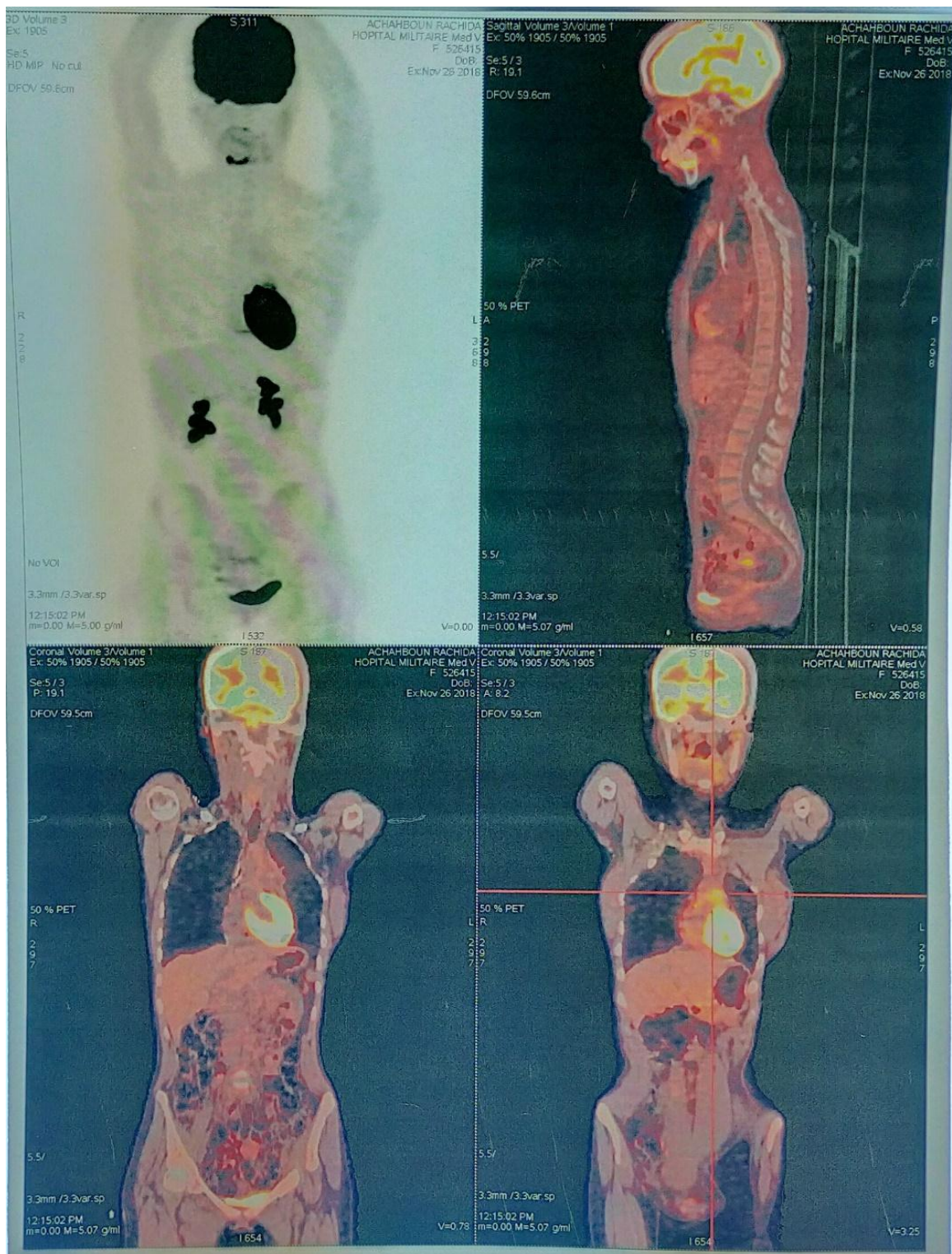
Après un suivi médian de 42 mois le patient est toujours en rémission.



**Figure 6. Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 7. PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 8. PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**

#### **1.4 Observation N°4 :**

Z.H âgée de 35 ans, sans ATCD personnel ou familial, ayant pour motif de consultation une masse sus claviculaire droite et une dyspnée.

La symptomatologie remontait à un mois avant son admission (Aout 2020) par l'installation d'une masse sus claviculaire droite avec une dyspnée d'effort stade II selon la classification de NYHA associés à une toux sèche quinteuse, ne cédant pas au traitement symptomatique, s'aggravant progressivement. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte de conservation de l'état générale sans notion de prurit ou de stigmates d'infection.

L'examen clinique trouvait un patient eupnéique, avec un score de performance OMS à 1. Les conjonctives étaient normalement colorées avec un état hémodynamique stable associés à une turgescence des veines jugulaires.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence une ADP ferme, indolore et non inflammatoire au niveau sus claviculaire droite alors que les autres aires ganglionnaires étaient libres. L'examen abdominal n'a pas trouvé de SMG.

L'examen pleuropulmonaire montrait à l'inspection un thorax de morphologie normale, symétrique avec une circulation veineuse collatérales thoracique haute. Les vibrations vocales et murmures vésicales étaient bien perçus.

Le reste de l'examen somatique (abdominal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux, ORL, ostéoarticulaire, neurologique) était normal.

Une biopsie ganglionnaire a été réalisée dont l'étude immuno-histochimique objectivait un lymphome malin diffus à grandes cellules B de type non centre germinatif exprimant le CD20, le CD45 et le Mum1 avec le KI67 :50% alors que le CD10 était négatif.

Un bilan d'extension a été réalisé dont les résultats étaient comme suit :

- La radiographie thoracique montrait la présence d'un élargissement médiastinale due à une masse médiastinale homogène avec un index médiastin thorax de 0.44.
- La TDM CTAP objectivait une masse médiastinale antéro-latérale droite de 6cm \* 4cm comprimant la veine cave supérieur.
- Le PET Scanner a mis en évidence l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal avec un SUV max a 20.5 et cervicale droite avec un SUV max de 1.6 (figure 4.1)
- Biopsie ostéomédullaire était normale

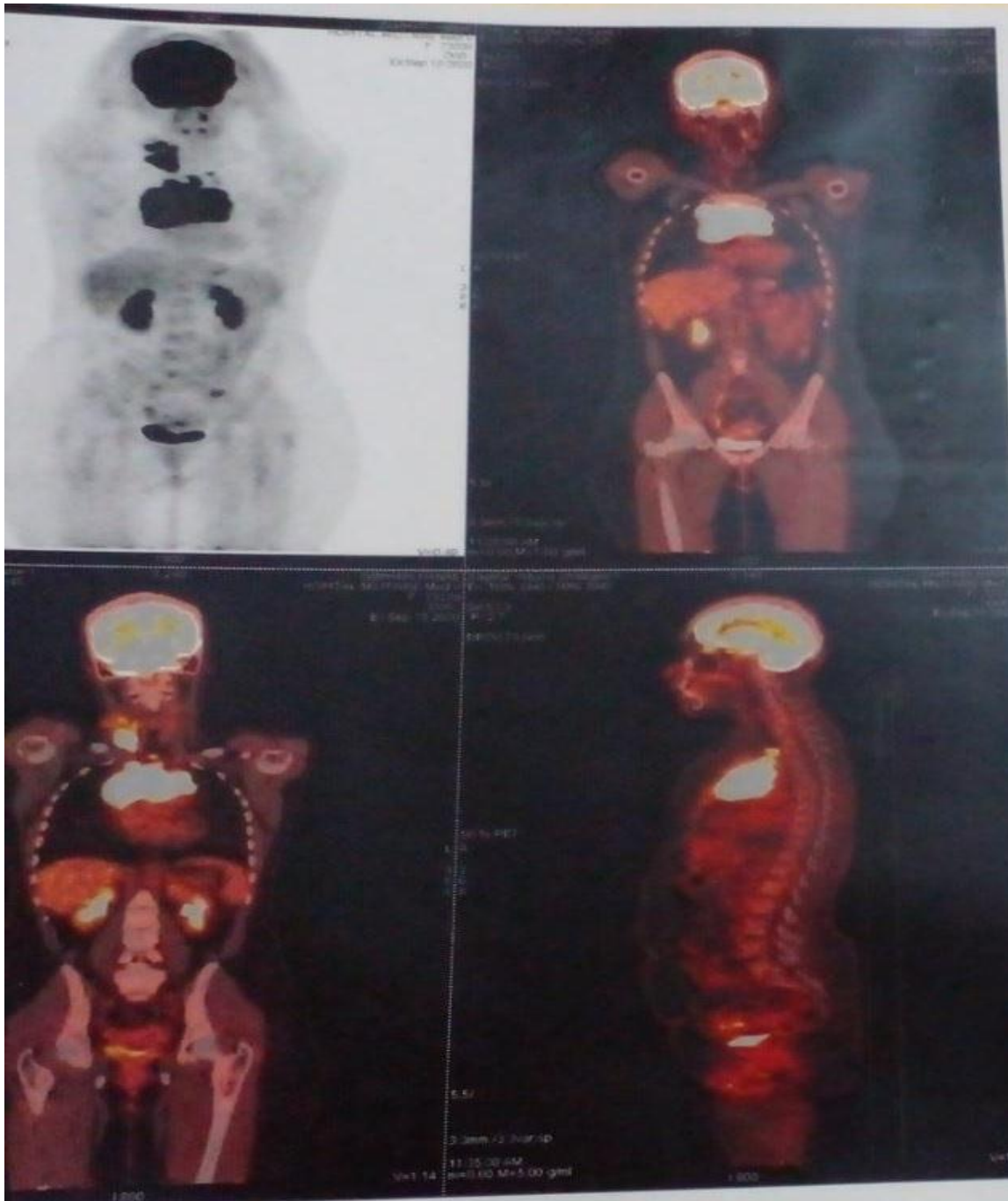
Selon le score pronostic IPI le patient a été classé bon Pronostic (IPI = 0).

Un Bilan pré-thérapeutique a été réalisé revenant normal.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a été mis sous chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH. Aucune complication n'a été décelé hormis des neutropénie post cure qui ont bien évoluer sous facteurs de croissance.

Le bilan d'évaluation intermédiaire et en fin de cure trouvait une patiente en rémission complète (figure 4.2).

Après un suivi médian de 18 mois le patient est toujours en rémission complète.



**Figure 9. PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 10. PET Scan montrant la disparition de l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire après traitement (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**

### 1.5 Observation N°5 :

S.Y âgé de 21 ans, sans ATCD personnel ou familial, ayant pour motif de consultation une dyspnée.

La symptomatologie remontait à deux mois avant son admission (Juin 2017) par l'installation d'une dyspnée d'effort stade II selon la classification de NYHA associés à une toux sèche quinteuse, ne cédant pas au traitement symptomatique, s'aggravant progressivement. Cette symptomatologie évoluait dans un contexte d'altération de l'état générale (fièvre vespérales, sueurs nocturnes, asthénie et amaigrissement chiffrée à 6kg).

L'examen clinique trouvait un patient eupnéique, avec un score de performance OMS à 1. Les conjonctives étaient normalement colorées avec un état hémodynamique stable associé à une turgescence des veines jugulaires.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence des ADPs fermes, indolores et non inflammatoires au niveau sus claviculaire gauche et des ADPs axillaires de 2cm en bilatéral alors que les autres aires ganglionnaires étaient libres. L'examen abdominal n'a pas trouvé de SMG.

L'examen pleuropulmonaire montrait un thorax de morphologie normale, symétrique avec une circulation veineuse collatérales thoracique haute associé une matité basithoracique gauche et abolition du murmure vésiculaire basithoracique gauche.

Le reste de l'examen somatique (abdominal, cardiovasculaire, cutanéomuqueux, ORL, ostéoarticulaire, neurologique) était normal.

La radiographie thoracique a été réalisée objectivant la présence d'une masse médiastinale engendrant un élargissement avec une opacité gauche de nature liquidienne

---

montrant une pleurésie de moyenne abondance donnant un aspect de poumon gauche blanc. (figure 5.1)

Une biopsie de la masse médiastinale a été réalisée dont l'étude immuno-histochimique objectivait un lymphome à grandes cellules B exprimant le CD20, le CD45 et le Mum1 avec le KI67 :60% alors que le CD10 était négatif.

Un bilan d'extension a été réalisé dont les résultats étaient comme suit :

- La TDM CTAP objectivait une masse médiastinale antérieure de 153mm \* 113mm avec des ADP médiastinales.
- Le PET Scanner a mis en évidence l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire gauche avec un SUV max de 13, On notait également un épanchement pleural gauche très abondant avec des foyers hypermétaboliques pathologiques se projetant au niveau du cul de sac pleural postérieurs gauche. (figure5.2)
- Biopsie ostéomédullaire était normale

Selon le score pronostic IPI le patient a été classé bon Pronostic (IPI = 0).

Un Bilan pré-thérapeutique a été revenant normal.

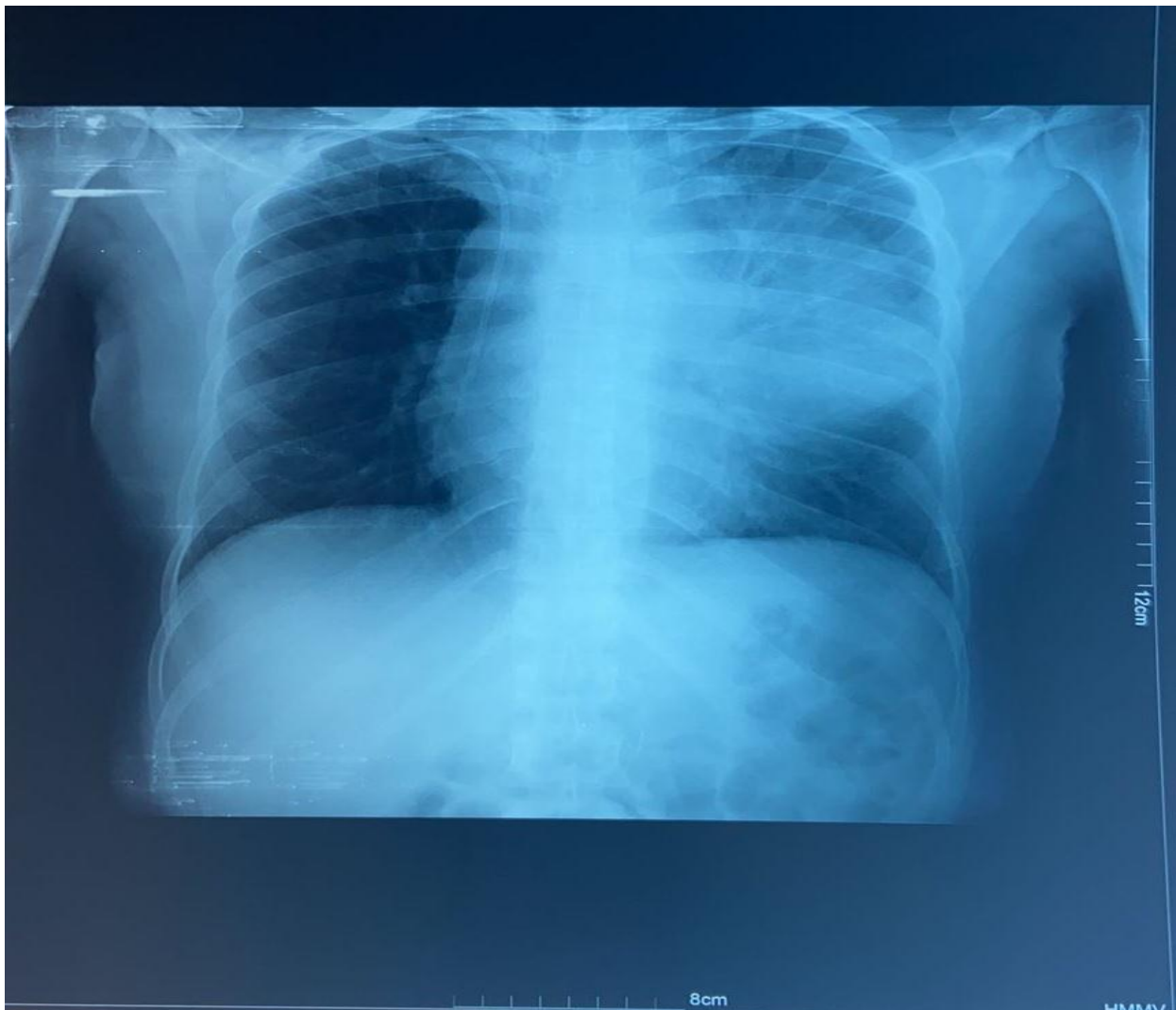
Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis sous chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH. Aucune complication n'a été décelé, le traitement est très bien toléré.

Le bilan d'évaluation après 3 cures était en faveur d'une rémission complète.

On a décidé de rajouter 3 autres cures pour conclure. Un PET scanner a été réalisé 3 mois après la fin du traitement montrait une progression de la maladie.

Un traitement de rattrapage a été décidé selon le protocole RDHA0x avec obtention d'une 2ème rémission complète.

Par la suite le patient a été proposé pour une intensification thérapeutique. Malheureusement le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques a échoué. 4 mois avant la fin du traitement le patient a présenté une progression de sa maladie ne répondant pas à la chimiothérapie de 3ème ligne (RICE). Le patient est décédé en Mai 2019.



**Figure 11. Radiographie thoracique montrant la présence d'une masse médiastinale homogène (du service d'hématologie clinique de l'HMMI)**



**Figure 12. PET Scan montrant l'hypermétabolisme ganglionnaire pathologique médiastinal et sus-claviculaire (du service d'hématologie clinique de l'HMM)**

**2. TABLEAU RECAPITULATIF :****Tableau 1. Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus dans notre études.**

<b>CAS</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Sexe	Homme	Homme	Femme	Femme	Homme
Age	28 ans	16 ans	20 ans	35 ans	21 ans
Antécédents	Aucun	Hernie inguinale opérée en période périnatale	Aucun	Aucun	Aucun
Motif de consultation	Masse sus claviculaire gauche	Œdème du visage + Dyspnée	Dyspnée	Masse sus claviculaire droite + Dyspnée	Dyspnée
Signes généraux	Score performance OMS à 1	Score performance OMS à 1, Œdème en pèlerine turgescence des veines jugulaires	Score performance OMS à 1 et turgescence des veines jugulaires	Score performance OMS à 1 et turgescence des veines jugulaires	Score performance OMS à 1 et turgescence des veines jugulaires
Signes fonctionnels	Toux sèche quinteuse Frissons nocturnes, anorexie et asthénie	Dyspnée stade II (NYHA) Sueurs nocturnes et asthénie	Dyspnée stade II (NYHA) Toux sèche quinteuse Asthénie et amaigrissement	Dyspnée stade II (NYHA) Toux sèche quinteuse	Dyspnée stade II (NYHA) Toux sèche quinteuse Fièvre vespérale, sueurs nocturnes, asthénie et amaigrissement

---

Examen des aires ganglionnaires	2 ADPs au niveau des 2 chaines jugulo-carotidiens droite et gauche ADPs axillaires bilatéral	Aire ganglionnaire libre	ADP au niveau sus claviculaire gauche	ADP au niveau Sus claviculaire droite	ADPs au niveau sus claviculaire ADPs axillaires bilatéral
Examen pleuropulmonaire	Matité basithoracique G Murmure vésiculaire abolis au niveau basithoracique G	Normal	Circulation veineuses collatérales haute	Circulation veineuses collatérales haute	Circulation veineuses collatérales haute Matité basithoracique G Murmure vésiculaire abolis au niveau basithoracique G

Radiographie thoracique	Masse médiastinale homogène avec IT> 0.35 Pleurésie pulmonaire G	Masse médiastinale homogène+élargissement médiastinal avec IT>0.33	Masse médiastinale homogène+élargissement médiastinal avec IT >0.45	Masse médiastinale homogène+élargissement médiastinal avec IT>0.44	Masse médiastinale homogène avec IT> 0.35 Pleurésie pulmonaire G
Profil Immunologique après biopsie ganglionnaire	CD 5+ CD 20+ CD 10 - BCL + MUM 1+	CD 20+ CD 10 - KI67 : 70%	CD 45+ CD20+ BCL 2- BCL 6- CD 10- MUM1 + KI67 :60%	CD 45+ CD20+ BCL 2- BCL 6- CD 10- MUM1 + CD 30- KI67 :50%	CD 45+ CD20+ BCL 2- BCL 6- CD 10- MUM1 + CD 30- KI67 :60%
TDM thoracique	Masse médiastinale antérieure de 11cm*7cm avec des ADPs médiastinales, une pleurésie gauche de moyenne abondance	Masse médiastinale antérieure latéro-droite étendue sur les trois étages mesurant 8*6 cm comprimant la veine cave supérieur	Processus tumoral ganglionnaire médiastinal mesurant 109mm*95mm	Processus tumoral ganglionnaire médiastinal mesurant 6cm*4cm	Processus tumoral ganglionnaire médiastinal mesurant 153mm*113mm avec des ADP sus claviculaire gauche et axillaire bilatéral, une pleurésie gauche de moyenne abondance
PET Scan	Hypermétabolisme ganglionnaire pathologique sus-diaphragmatique sus-claviculaire Un épanchement pleural gauche très abondant avec des foyers hypermétaboliques pathologiques	Une volumineuse masse médiastinale hypermétabolique	Hypermétabolisme pathologique médiastinales et sus claviculaire gauche Hypermétabolisme splénique	Un hypermétabolisme pathologique médiastinales et sus claviculaire gauche Un hypermétabolisme cervicale droite	Hypermétabolisme ganglionnaire pathologique sus-claviculaire Un épanchement pleural gauche très abondant avec des foyers hypermétaboliques pathologiques

Biopsie ostéoméduillaire	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
Score pronostique IPI	0	0	0	0	0

<u>Traitement</u>	Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine à dose ajustée, plus Rituximab.	Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine à dose ajustée, plus Rituximab.	Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine à dose ajustée, plus Rituximab.	Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine à dose ajustée, plus Rituximab.	Etoposide, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide et Doxorubicine à dose ajustée, plus Rituximab.
<u>Tolérance</u>	Episode de neutropénie fébrile traité et guéri	Très bien toléré	Très bien toléré	Très bien toléré	Très bien toléré
<u>Bilan de fin traitement</u>	Rémission métabolique complète Amélioration des signes cliniques, fonctionnels et radiologiques	Rémission métabolique complète Amélioration des signes cliniques, fonctionnels et radiologiques	Rémission métabolique complète Amélioration des signes cliniques, fonctionnels et radiologiques	Rémission métabolique complète Amélioration des signes cliniques, fonctionnels et radiologiques	Rémission métabolique complète Amélioration des signes cliniques, fonctionnels et radiologiques
<u>Statut actuel</u>	Guéri	Guéri	Guérie	Guérie	Décédé
<u>Durée de suivi</u>	11 mois	80 mois	42 mois	18 mois	24 mois

# DISCUSSIONS

## **I-Définition :**

Le médiastin est une région anatomique très complexe, qui représente un véritable carrefour lymphatique par sa richesse en ganglions, et par ses connexions lymphatiques avec la région cervicale et la cavité abdominale, d'où la prédominance à ce niveau de la pathologie lymphatique notamment maligne [1].

En effet les lymphomes sont des syndromes lymphoprolifératifs, liés à la prolifération maligne des cellules lymphoïdes à différents stades de différenciation, pouvant se développer au dépend du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra-ganglionnaire [2].

Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM) est un lymphome survenant dans le médiastin antérieur, plus particulièrement à partir des cellules B de la zone médullaire thymique. Il s'agit d'une entité rare, constituant moins de 3% de tous les lymphomes non hodgkiniens, et environ 5% des lymphomes agressifs de l'adulte. Il a été reconnu comme une entité clinico-pathologique distincte des autres sous-groupes du lymphome B diffus à grandes cellules dans la classification OMS 2016 des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde [3], présentant des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique et évolutif, que sur le plan anatomo-pathologique et immunohistochimique.

---

## **II-Rappels Anatomiques :**

Anatomiquement, le médiastin est défini par l'espace médian du thorax siégeant entre les deux loges pleuro-pulmonaires. Il contient les éléments cardiovasculaires, bronchiques, digestives, graisseuses, glandulaires, ganglionnaires et nerveuses, ce qui explique la complexité et la diversité des pathologies rencontrées avec une nette prédominance de la pathologie tumorale.

### **2.1-Anatomie descriptive :**

Le médiastin représente le 5ème du volume de la cage thoracique. Schématiquement il a la forme d'une pyramide tronquée à base inférieure ; limitée en haut par la base du cou, en bas par la portion centrale du diaphragme, en avant par la face postérieure du sternum et en arrière par les saillies des corps vertébraux thoraciques [4].

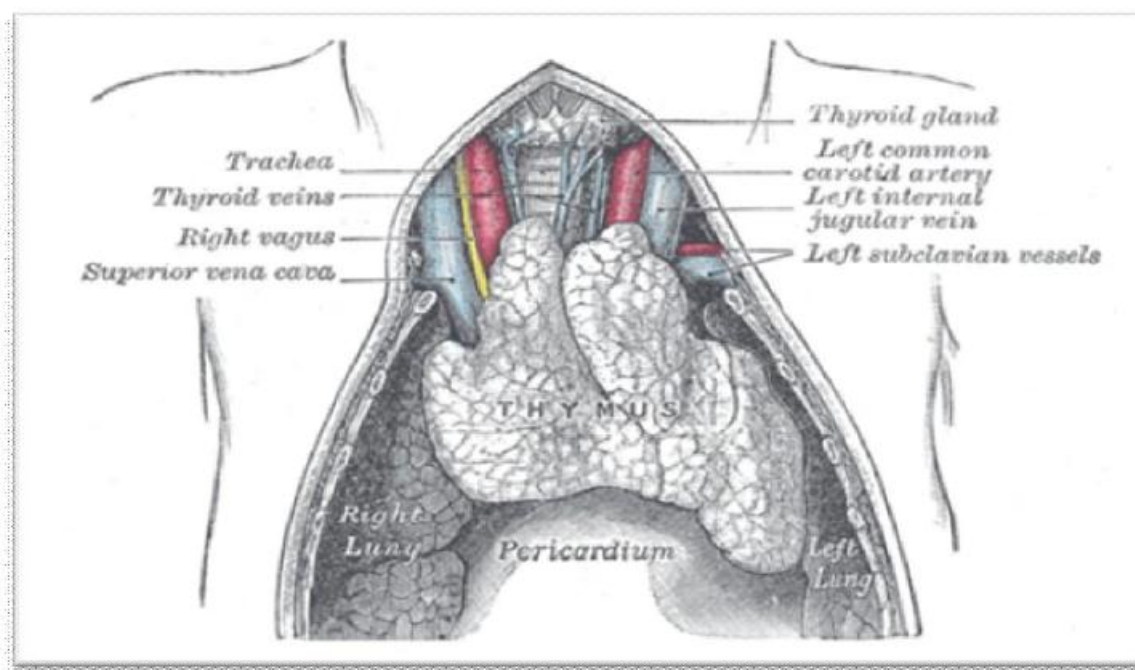
Plusieurs subdivisions ont été proposées, la subdivision proposée par la Nomina Anatomica permet de distinguer un médiastin supérieur et un médiastin inférieur séparés par un plan axial en T4-T5 tangent au péricarde. Il livre le passage à de nombreux éléments comme l'origine et la terminaison de l'arc aortique, l'entrée de la veine cave supérieure dans le sac péricardique, la carène (bifurcation trachéale), la limite supérieure du tronc pulmonaire, et enfin il marque la division entre les médiastins supérieur et inférieur dont l'élément le plus important du médiastin supérieur est le thymus.

Le thymus :

C'est la structure la plus antérieure du médiastin supérieur, situé immédiatement en arrière du manubrium sternal. C'est un organe bilobé, en forme de H, localisé dans une loge ostéofibreuse dite la loge thymique.

En arrière le thymus glisse sur un plan veineux qui prolonge la glande thyroïde et atteint en bas la veine brachio-céphalique gauche, et il descend devant lequel, plus bas, il touche au péricarde. Il est protégé en avant, par les lames superficielle et pré-trachéale du fascia cervical et par le plan du muscle sternothyroïdien. Plus bas, on trouve le sternum, les côtes et le ligament sternopéricardique supérieur. Le thymus répond latéralement au paquet vasculonerveux du cou, puis à la plèvre et aux poumons [5].

Il est vascularisé par des rameaux provenant des vaisseaux thyroïdiens inférieurs et thoraciques internes, et innervé par le tronc sympathique. Ses lymphatiques se jettent dans les nœuds lymphatiques para-sternaux et trachéaux.



**Figure 13.** Schéma montrant le thymus sur une vue médiastinale antérieure [4].

### **2.2-Rappel histologique du thymus :**

Le thymus est un organe lymphoïde primaire, situé dans le médiastin antérieur et supérieur, formé de deux lobes, chacun est divisé en plusieurs lobules qui forment les unités anatomiques de cet organe [6]. Sa masse maximale est de 40g vers l'âge de 4 ans.

Chaque lobule est constitué de trois régions : le cortex superficiel, le cortex profond et la médullaire. Au sein de ces éléments on retrouve les corpuscules de Hassal qui se présente sous forme de petites formations kystiques.

### **III- Classifications des hémopathies lymphoïdes matures :**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, en 2016, une révision de la classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique établie en 2008. Elle prend en compte l'impact des données de la recherche fondamentale et translationnelle en hématologie ainsi que l'avancée des techniques moléculaires [7], tout en soulignant l'importance du diagnostic multidisciplinaire, notamment la présentation clinique, permettant de mieux caractériser et individualiser les différents sous-types de lymphomes. Le tableau ci-dessous résume les différentes entités selon cette dernière classification où le LBMP trouve sa place parmi les néoplasies lymphoïdes B matures [8].

**Tableau 2. Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016).**

Néoplasies lymphoïdes B matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire
Lymphocytose B monoclonale *
Leucémie pro-lymphocytaire B
Lymphome de la zone marginale splénique
Leucémie à tricholeucocytes
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique
Leucémie à tricholeucocytes - variant
Lymphome lymphoplasmocytaire
Macroglobulinémie de Waldenström
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM *
Maladie des chaînes lourdes ☒
Maladie des chaînes lourdes ☒
Maladie des chaînes lourdes ☒
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy Unkwon Signifaction) IgG/IgA *
Myélome multiple
Plasmocytome solitaire osseux
Plasmocytome extra-osseux
Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique
Lymphome folliculaire
Néoplasie folliculaire in situ *
Lymphome folliculaire de type duodéal *
Lymphome folliculaire de type pédiatrique *
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome à cellules du manteau
Néoplasie à cellules du manteau in situ *
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
de type B du Centre Germinatif *
de type Activé B *
Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes
DLBCL primitif du système nerveux central
DLBCL primitif cutané, de type jambe
DLBCL EBV <sup>+</sup> , NOS *
Ulcère cutané-muqueux EBV <sup>+</sup> *
DLBCL associé à une inflammation chronique
Granulomatose lymphomatoïde
<b>Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B,</b>
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Lymphome à grandes cellules B, ALK <sup>+</sup>
Lymphome plasmablastique
Lymphome des séreuses
DLBCL HHV8 <sup>+</sup> , sans autre spécificité *

Lymphome de Burkitt
Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *
Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 *
Lymphome B de haut grade, NOS *
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique
<b>Néoplasies lymphoïdes T et NK matures</b>
Leucémie pro-lymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T EBV <sup>+</sup> systémique de l'enfance *
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like *
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal *
<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif *</i>
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fungoïdes
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 <sup>+</sup> cutanés primitifs
Papulose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, primitif, cutané
Lymphome T $\text{CD}8^+$ primitif cutané
<i>Lymphome T CD8<sup>+</sup> cytotoxique agressif épidermotrope primitif cutané</i>
<i>Lymphome T CD8<sup>+</sup> acral primitif cutané *</i>
<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4<sup>+</sup> à cellules petites et moyennes, primitif cutané *</i>
Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T angioimmunoblastique
<i>Lymphome T folliculaire *</i>
<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH *</i>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>+</sup>
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>-</sup> *
<i>Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *</i>
<b>Lymphomes de Hodgkin</b>
Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
scléro-nodulaire
riche en lymphocytes
à cellularité mixte
en déplétion lymphoïde
<b>Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation</b>
de type hyperplasie plasmocytaire
de type mononucléose infectieuse
de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *
de type polymorphe
de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
de type lymphome de Hodgkin classique

## IV-Physiopathologie :

### 4.1-Analyse génomique :

Le LBPM a une oncogénèse singulière parmi les LDGCB. Les translocations impliquant les gènes BCL2, BCL6 sont très rares et MYC non rapportées. Par contre, il existe des réarrangements caractéristiques du LBPM en comparaison avec les autres LBDGC, notamment le réarrangement au locus 16p13.13 concernant le gène CIITA (MHC class II transactivator) retrouvé dans environ 35 % des LBPM [9].

Ce dernier peut être le siège d'une translocation avec notamment les gènes PDL1 ou PDL2 [10]. Ces anomalies sont également retrouvées dans les LHC à hauteur de 15 % et confèrent à ces deux lymphomes un phénotype unique d'échappement immunitaire [11]. PDL1 ou PDL2 peuvent également être réarrangés avec d'autres partenaires. Des translocations impliquant SOCS1 sont rarement rapportées mais restent assez spécifiques dans cette entité. Une autre anomalie fréquemment retrouvée est le gain ou l'amplification du locus 9p24.1 incluant les gènes : JAK2, PDL1 ou PDL2 concernant jusqu'à 70 % des LBPM mais également retrouvée dans la majorité des LHC [12,13].

Enfin, les profils génomiques retrouvent aussi un gain au niveau du locus 2p16.1 dans plus de la moitié des LBPM ou les gènes c-REL et BCL11A sont souvent amplifiés et hyperexprimés, cette anomalie étant également présente dans 50 % des LHC [14,15]. Concernant l'activation de NF- $\kappa$ B, on retrouve des mutations de TNFAIP3 encore appelé A20 (tumor necrosis factor,  $\alpha$ -induced protein 3) dans 30 à 60 % des cas, NFKBIE (NFKB inhibitor E) et IL4R (interleukin-4 receptor) dans 30 % des cas, NFKB2 (NFKB subunit 2) et IKBKB (inhibitor of NFKB kinase subunit b) dans 10 % des cas [16,17].

Concernant les voies JAK/STAT, on retrouve des mutations de SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) dans 60 % des cas, STAT6 (Signal transducer and activator of transcription 6) dans 45 % des cas, XPO1 (exportin 1) dans 30 % des cas et PTPN1 (protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 1) dans 20 % des cas [16].

Concernant l'échappement immunitaire, on retrouve des mutations de B2M (beta 2-microglobulin) dans 45 %, CIITA et CD58 dans 20 % des cas [16]. Récemment, il a été mis en évidence de nombreuses mutations de gènes impliqués dans la signalisation interféron dans 52 % des LBPM comme IRF1, IRF4, IRF8 et IRF2BP2 ayant tous une fréquence mutationnelle de 10 % environ [16]. Il est également retrouvé des mutations impliquées dans l'épigénétique et le remodelage de la chromatine comme EZH2, HIST1H1E, HIST2H2BE et récemment des mutations concernant ZNF217 (zinc finger protein 217) dans 43 % des LBPM et permettant le recrutement sur l'ADN de protéines impliquées dans la régulation transcriptionnelle [18].

À l'exception de quelques gènes comme EZH2 ou TP53, la majorité des gènes mutés dans les LDGCB ont une fréquence mutationnelle différente dans les LBPM. Les gènes les plus fréquemment mutés de façon préférentielle dans les LBPM par rapport au LDGCB sont : STAT6, GNA13, B2M, TNFAIP3, XPO1 [16,18].

En revanche la majorité des gènes mutés dans les LBPM sont également retrouvés dans les LHC soulignant à nouveau la proximité de ces deux entités. En effet, en comparant les gènes fréquemment mutés dans le LHC avec ceux du LBPM seul trois gènes (IGLL5, ITPKB et NUP214) ont une différence significative de fréquence mutationnelle plus élevée dans les LBPM [16,19]. Une autre étude concernant le LBPM a montré des fréquences mutationnelles plus importantes que dans le LHC pour les gènes suivants : ZNF217, TP53, IRF2BP2, EZH2 et HIST2H2BE [18].

Au total ,les anomalies génétiques récurrentes caractéristiques des LBPM vont ainsi cibler trois voies oncogéniques : une activation constitutive de la voie NF- $\kappa$ B, de la voie JAK/STAT et celle responsable d'un échappement immunitaire avec en particulier l'hyperpression de PDL1 et l'altération des CMH de classe 1 et 2, par la dérégulation de CIITA [16,18] .De plus, il existe dans 8 % des cas une instabilité des microsatellites, une charge mutationnelle élevée (Tumor Mutation Burden) par rapport au LDGCB favorisant la réponse à l'immunothérapie ciblant le blocage de la voie PD1 .

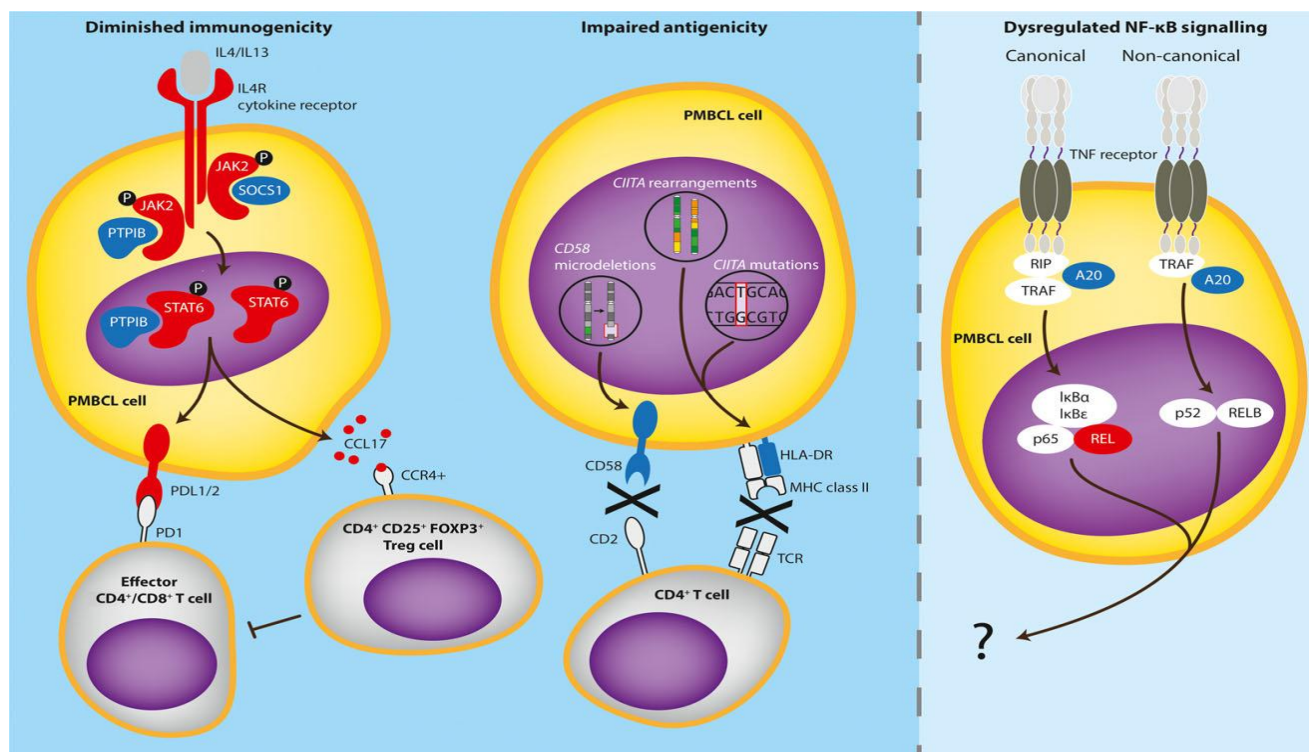
#### 4.2 Analyse transcriptionnelle :

Les différentes études de profil d'expression génique des LBPM ont pu définir une entité clairement distincte des autres lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) mais présentant de nombreuses similitudes avec les lymphomes de Hodgkin classique (LHC) notamment dans sa variante scléro-nodulaire. En particulier, il a été retrouvé dans les LBPM comme dans les LHC une expression plus faible des gènes codants pour des protéines de la voie de signalisation des immunoglobulines de surface, une forte expression des gènes associées à la voie de signalisation de l'interleukine 4, l'interleukine 13 comme Janus kinase-2 (JAK2), signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1), et TNF receptor-associated factor-1 (TRAF1) ou encore une forte expression de PDL2 [20,21]. Malgré de nombreuses similitudes concernant le profil transcriptionnel des LBPM et des LHC, il existe quelques différences avec en particulier une expression plus forte dans les LBPM des gènes de maturité du lymphocyte B

(CD19, CD20, CD22, CD79A, CD79B et Oct-2) comme dans les LBDGC ou encore l'identification d'un set limité de gènes uniquement enrichi dans les LBPM en comparaison avec les LHC et les LBDGC [20].

Le développement récent d'analyses transcriptionnelles restreintes sur un panel de gènes d'intérêt et utilisable sur des tissus fixés et inclus en paraffine tel que la technologie Nanostring permettent de proposer des algorithmes diagnostiques et notamment de distinguer de façon assez précise (3,8 % d'erreur) les LBPM des LBDGC [22]. Des analyses sur tissu fixé en RT-MLPA [23] ou complétées par un séquençage [24] permettent également de bien identifier le profil d'expression du LBPM par rapport au LDGCB en ciblant principalement IL4I1, CD23, CD30, MAL, CD95, CD71, FGFR1, JAK2, TRAF1, STAT6, PD-L1 et PDL-2.

Une analyse transcriptionnelle récente réalisée a montré un enrichissement des voies de signalisation suivante : activation du lymphocytes B, présentation des antigènes, activation du complément, signalisation dépendante de l'interféron et signalisation dépendante du récepteur Fc Gamma [16]. Une autre étude transcriptionnelle récente comparant LBPM, LHC, lymphome de type Gray zone (lymphome présentant des caractéristiques cytologiques et immuno-phénotypiques intermédiaires entre un LBDGC et LHC) et LBDGC EBV positif a montré par une analyse en composante principale un profil transcriptionnel distinct entre LBPM, LHC et LBDGC EBV+ et a confirmé le caractère intermédiaire du LGZ entre LBPM et LHC. De façon intéressante, cette étude a également montré que les LGZ avaient un enrichissement transcriptionnel des gènes du microenvironnement tumoral notamment impliqués dans l'échappement immun avec la présence confirmée en immunohistochimie de macrophages associés à la tumeur ayant des propriétés immunomodulatrices et pro tumorales. De plus, cette étude a montré l'importance de la localisation anatomique des LGZ avec une différence transcriptionnelle entre les LGZ thymique plus proches des LBPM et des LHC versus les LGZ extra thymique plus proches des LBDGC [25].



**Figure 14. Schéma montrant une réponse immunitaire dérégulée dans le microenvironnement tumoral du lymphome B médiastinal primaire (PMBCL) [31].**

#### 4.3 : Immunophénotype :

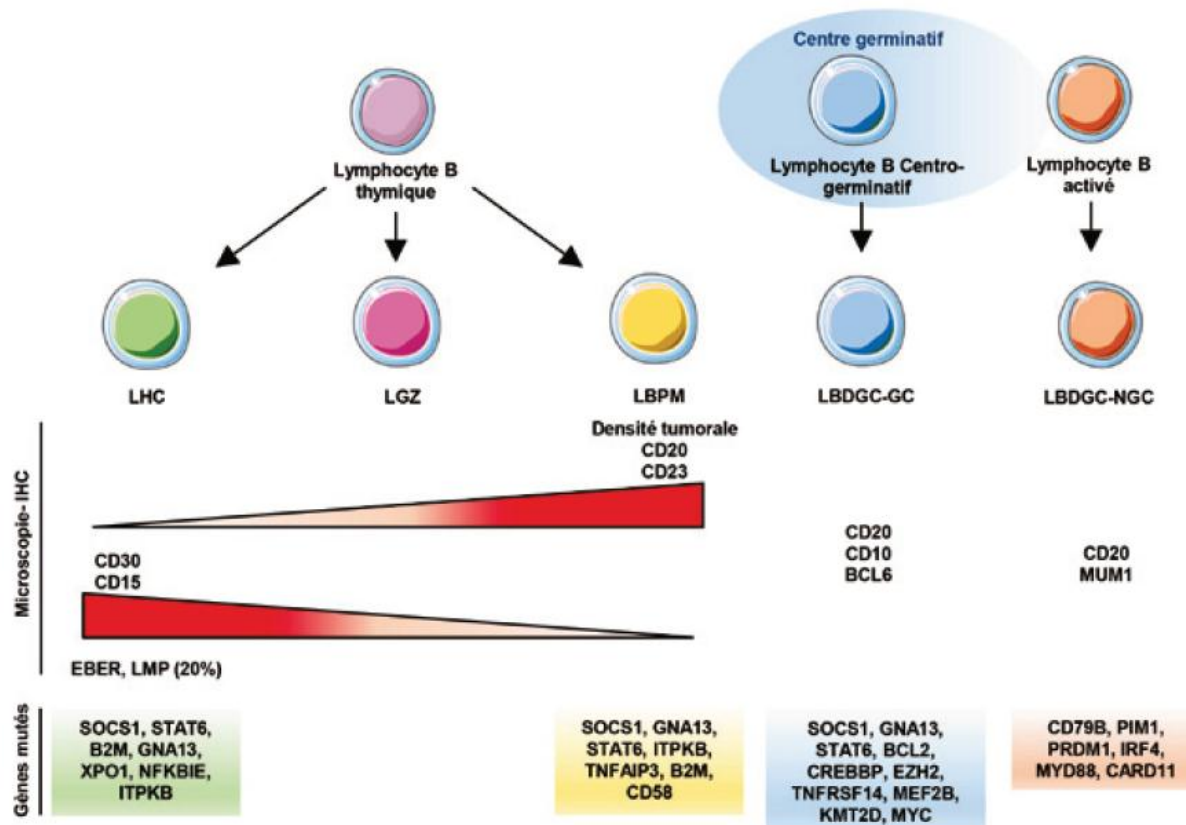
Le phénotype est en lien étroit avec les anomalies génomiques et les profils d'expression génique. Les cellules tumorales expriment des marqueurs lymphocytaires B tel que CD19, CD20, CD22 et CD79a, mais souvent n'expriment pas d'immunoglobulines de surface, malgré un réarrangement productif des gènes des immunoglobulines avec de très nombreuses mutations somatiques et l'expression des facteurs de transcription, de différenciation et d'activation du lymphocyte B : PAX5, BOB1, OCT2, PU1 [26,27].

CD30 est positif dans la majorité des cas mais il est hétérogène et d'intensité plus faible que dans un LHC. Une minorité des cas peut exprimer CD15. CD23 est exprimé dans 70 % des PMBL et environ 20 % des LGCB et 10 % des LHC.

Les cellules tumorales sont souvent de phénotype non-centro-germinatif selon l'algorithme de Hans avec une positivité pour MUM1 et une négativité pour CD10, bien que ces lymphomes ne doivent pas faire l'objet d'une classification selon l'algorithme de Hans car ce ne sont pas des LBDGC NOS [26,27]. Par contre, en profil d'expression génique le LBPM se rapproche plus des LBDGC de phénotype centro-germinatif.

BCL2, BCL6 ont une expression variable [55-80 % et 45-100 % respectivement].

Une positivité pour MYC peut être observé dans certains cas, indépendamment de l'altération du gène MYC. Par rapport aux LBDGC NOS, ils expriment MAL, TRAF1 c-REL nucléaire, CD54, FAS, STAT6 muté, CD200 en lien avec l'oncogenèse spécifique. Ils expriment PDL1 (CD274) et PDL2 dans 70 % des cas avec un niveau d'expression hétérogène d'une minorité jusqu'à 100 % des cellules [26,27,28].



**Figure 15. montrant une représentation des principales caractéristiques immunohistochimiques et génétiques dans les LBPM (Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin de localisation thymique), LHC (Lymphome de Hodgkin classique de localisation thymique), LGZ (Lymphome de type Gray-Zone et LBDGC (Lymphome B diffus à grandes cellules) [16,19].**

## V-Diagnostic positif :

### 5.1 : Manifestation cliniques :

Le PMBCL se présente normalement sous la forme d'une tumeur volumineuse dans l'antéro-médiastin, qui progresse rapidement et donne lieu à des symptômes compressifs locaux, notamment une dyspnée précoce, une toux, une dysphagie et une atteinte des voies respiratoires ou des gros vaisseaux, produisant un syndrome de la veine cave supérieure. Jusqu'à la moitié des patients présentent des symptômes et des signes du syndrome de la veine cave supérieure, une tension veineuse thoracique et cervicale, un œdème facial, un œdème conjonctival et parfois un œdème des bras. La présentation est donc relativement précoce, de sorte qu'au moment du diagnostic, la plupart des patients (environ 80 %) sont au stade I ou II de la maladie [29]. La tumeur médiastinale est souvent volumineuse, dépassant 10 cm chez environ 70-80% des patients et infiltrant le poumon, la paroi thoracique, la plèvre et le péricarde. Des épanchements pleuraux ou péricardiques sont présents dans un tiers des cas. Le mastoedème est fréquent et l'enrouement peut refléter une atteinte du nerf laryngé récurrent. Malgré le caractère invasif local, la propagation à distance est peu fréquente au début, et même la propagation aux ganglions supraclaviculaires n'est pas inhabituelle à la présentation. Des sites extranodaux peuvent toutefois être touchés, en particulier en cas de récurrence de la maladie, avec une propension à l'atteinte des reins, des glandes surrénales, du foie, des ovaires et du système nerveux central (SNC).

La durée des symptômes est rarement supérieure à 3 mois. Les symptômes systémiques, principalement la fièvre ou la perte de poids, sont présents dans moins de 20 % des cas. La propagation à la moelle ou l'atteinte du liquide céphalo-rachidien sont inhabituelles. Des taux de LDH modérés à élevés sont observés dans 70 à 80 % des cas.

Toute récurrence est presque toujours observée dans les deux premières années de suivi. Le lymphome médian de la zone grise (MGZL) présente des caractéristiques cliniques similaires, mais comparé au PMBCL, il est plus fréquent chez les jeunes hommes, présente plus souvent une atteinte extranodale et des symptômes B [30].

## **5.2 : Manifestation radiologiques :**

L'examen radiologique s'inscrit dans la démarche diagnostic des lymphomes médiastinaux indiqué par une symptomatologie clinique évocatrice.

### **a- La radiographie thoracique :**

Devant des signes respiratoires, la radiographie thoracique est toujours demandée en première intention, cet examen est facilement réalisable mais très riche en renseignements qui peuvent même détecter par des signes directs ou indirects des masses médiastinales, des adénopathies hilaires et des épanchements pleuraux.

Cependant les aspects radiologiques fréquemment rencontrés devant un lymphome médiastinal sont :

- Image en cheminée, avec élargissement du médiastin supérieur droit ou gauche, souvent bilatéral, avec des bords symétriques, aux limites souvent rectilignes ;
- Image médiastinale polycyclique souvent bilatérale ;
- Adénopathie unique avec voussure arrondie d'un des bords du médiastin réalisant un aspect pseudo-tumoral.

La radiographie thoracique permet également de calculer le rapport médiastino-thoracique M/T en mesurant la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par le diamètre interne du thorax (T) à la hauteur de la 6ème vertèbre thoracique, si ce rapport est supérieur à 0,33 cette masse médiastinale est dite « bulky » représentant un facteur pronostique défavorable.

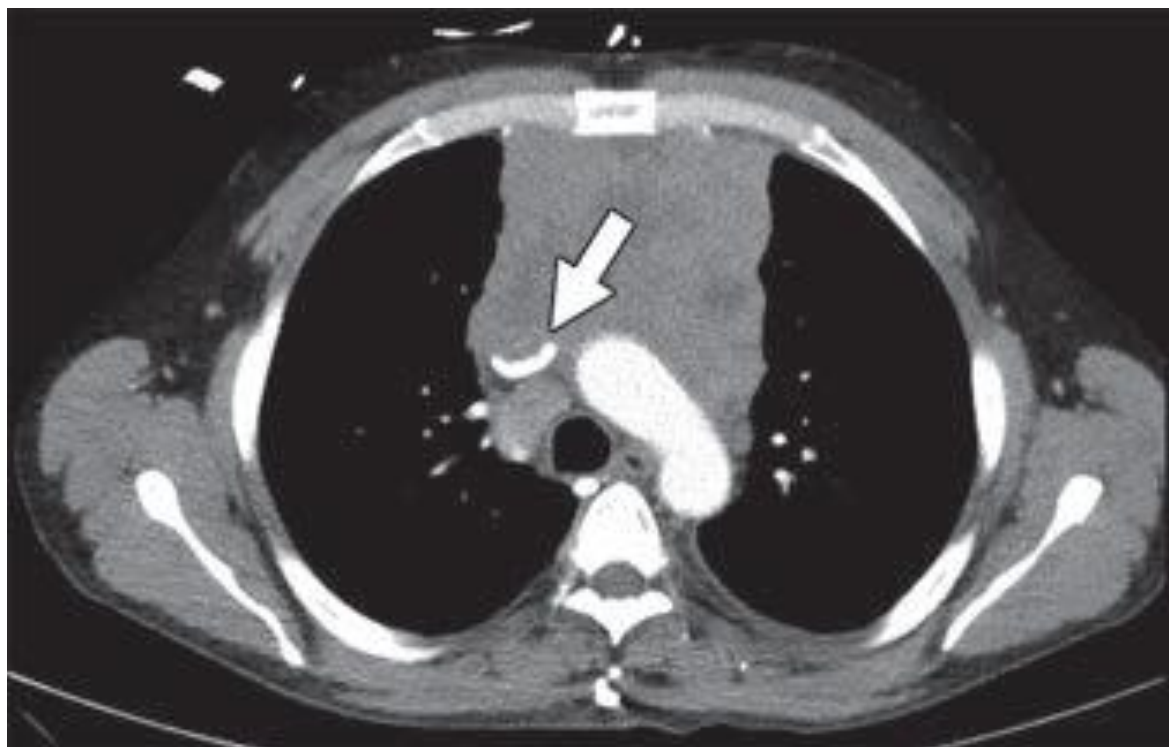


Figure 16. montrant la mesure de l'indice médiastino-thoracique IMT [32].

**b- La tomodensitométrie thoracique :**

La TDM est l'examen de 2ème intention permettant une meilleure exploration des ganglions médiastinaux hilaires, sous carinaires et mammaires internes. Ainsi, elle permet de détecter les atteintes du parenchyme pulmonaire en montrant une masse, des nodules ou des métastases, les atteintes pleurales, péricardiques et les troubles de ventilations à type d'atélectasie et d'emphysème [1,34].

Insistons également sur son intérêt pour explorer les régions rétro-pectorales et la partie supérieure du creux axillaire où certains ganglions qui sont parfois inaccessibles à l'examen clinique.



**Figure 17. montrant une image tomodensitométrique axiale du thorax, de l'abdomen et du bassin au moment du diagnostic objectivant l'encastrement et l'infiltration de la tumeur de la veine cave supérieure (VCS) par une masse médiastinale antérieure (flèche), entraînant des symptômes cliniques de syndrome VCS [33].**



Figure 18. montrant une image tomodensitométrique coronale du thorax et de l'abdomen objectivant également un épanchement péricardique important (flèche) et une hypertrophie du foie avec une atténuation hétérogène secondaire à une congestion veineuse [33].

**c- Le PET-SCAN :**

La TEP est une technique d'imagerie métabolique tridimensionnelle non invasive qui utilise un produit radiopharmaceutique pour cibler un processus physiologique spécifique (par exemple, le métabolisme du glucose, le métabolisme des acides aminés, la synthèse de l'ADN). Le produit pharmaceutique le plus largement utilisé est l'analogue du glucose radiomarqué, le fluor-18-désoxyglucose (FDG). Le FDG est transporté dans les cellules et phosphorylé de la même manière que le glucose. Cependant, comme le FDG-6-phosphate n'est pas un substrat de la glucose-6-phosphate isomérase et comme le FDG-6-phosphate n'est généralement pas déphosphorylé dans les tumeurs, il reste piégé dans la cellule et atteint un état proche de l'équilibre environ 60 minutes après l'injection. L'isotope 18F émetteur de positons auquel le FDG est lié se désintègre, et le positron émis s'annihile après avoir "heurté" un électron, générant 2 photons 511-KeV émis dans des directions presque opposées qui sont détectés par le scanner TEP [1,34].

PET-CT du corps entier pour déterminer dans quelle mesure le lymphome s'est propagé, en vérifiant la taille et le taux métabolique (le reflet d'une croissance incontrôlée) des ganglions lymphatiques, dans tout le corps. Cela peut également aider à déterminer si le cancer s'est propagé à d'autres systèmes organiques [35].



Figure 19. montrant une image coronale de projection d'intensité maximale de l'examen PET/CT initial objectivant une grande masse hypermétabolique de tissus mous irréguliers (flèche) dans le médiastin antérieur et supérieur [33].

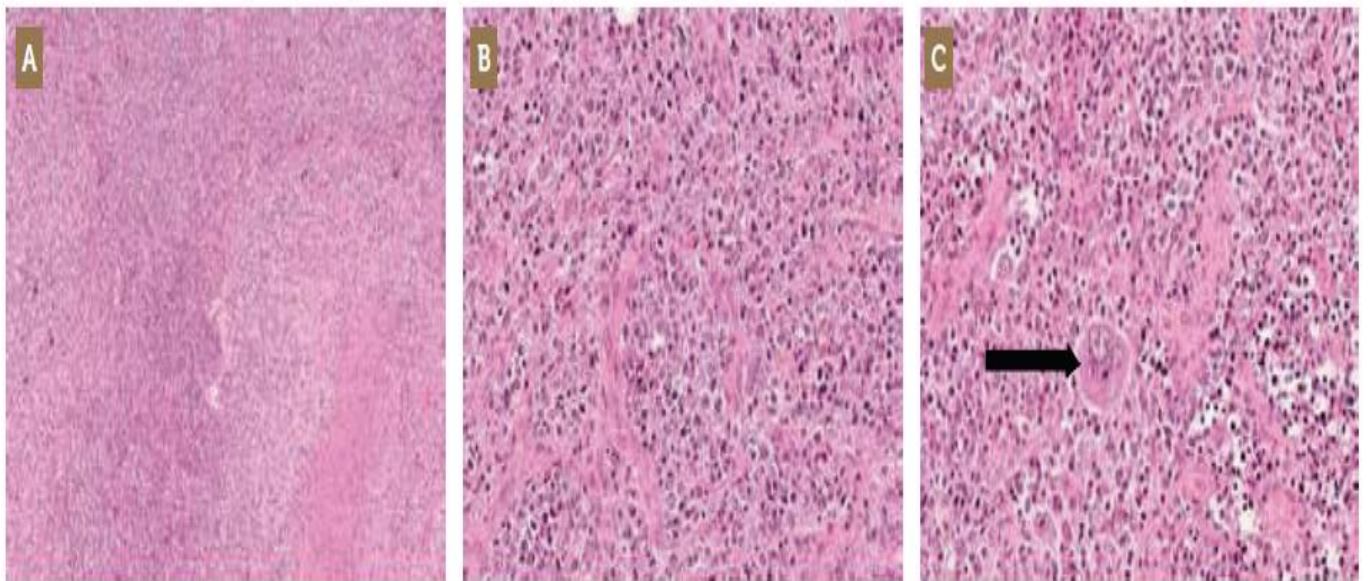
### 5.3 Les aspects histologique et immunophénotypique

#### **A : Aspect histologique :**

La Morphologie du lymphome B médiastinal primaire (LMPB) se caractérise par une prolifération diffuse de cellules B de taille moyenne à grande qui sont souvent dépourvues d'immunoglobuline (Ig) de surface, associée à une sclérose, qui est facilement appréciée sur des coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine, et à un certain degré de compartimentation [3].

Les éléments lymphomateux présentent des noyaux polymorphes et un large rebord de cytoplasme clair ou légèrement basophile. La réaction fibrotique est facilement appréciable sous la forme de fins brins de fibres de réticuline qui entourent les amas de cellules néoplasiques. Dans plus de la moitié des cas, il existe des bandes de collagène proéminentes qui accentuent la compartimentation.

Ces caractéristiques peuvent conduire à un diagnostic erroné de tumeur germinale ou même de thymome à cellules claires. On peut parfois observer une nodularité focale, une nécrose étendue, une invasion vasculaire, des restes thymiques et des cellules géantes multinucléées dispersées, présentant parfois des caractéristiques de type Reed–Sternberg. Dans de tels cas, une évaluation immunohistochimique minutieuse immunohistochimique est justifiée afin d'exclure le diagnostic de LHC. A cet égard, il convient également de noter que les cas limites de la "zone grise" combinant des caractéristiques de PMBCL et de LHC ou les cas de PMBCL et de LHC composites peuvent rarement être rencontrés.



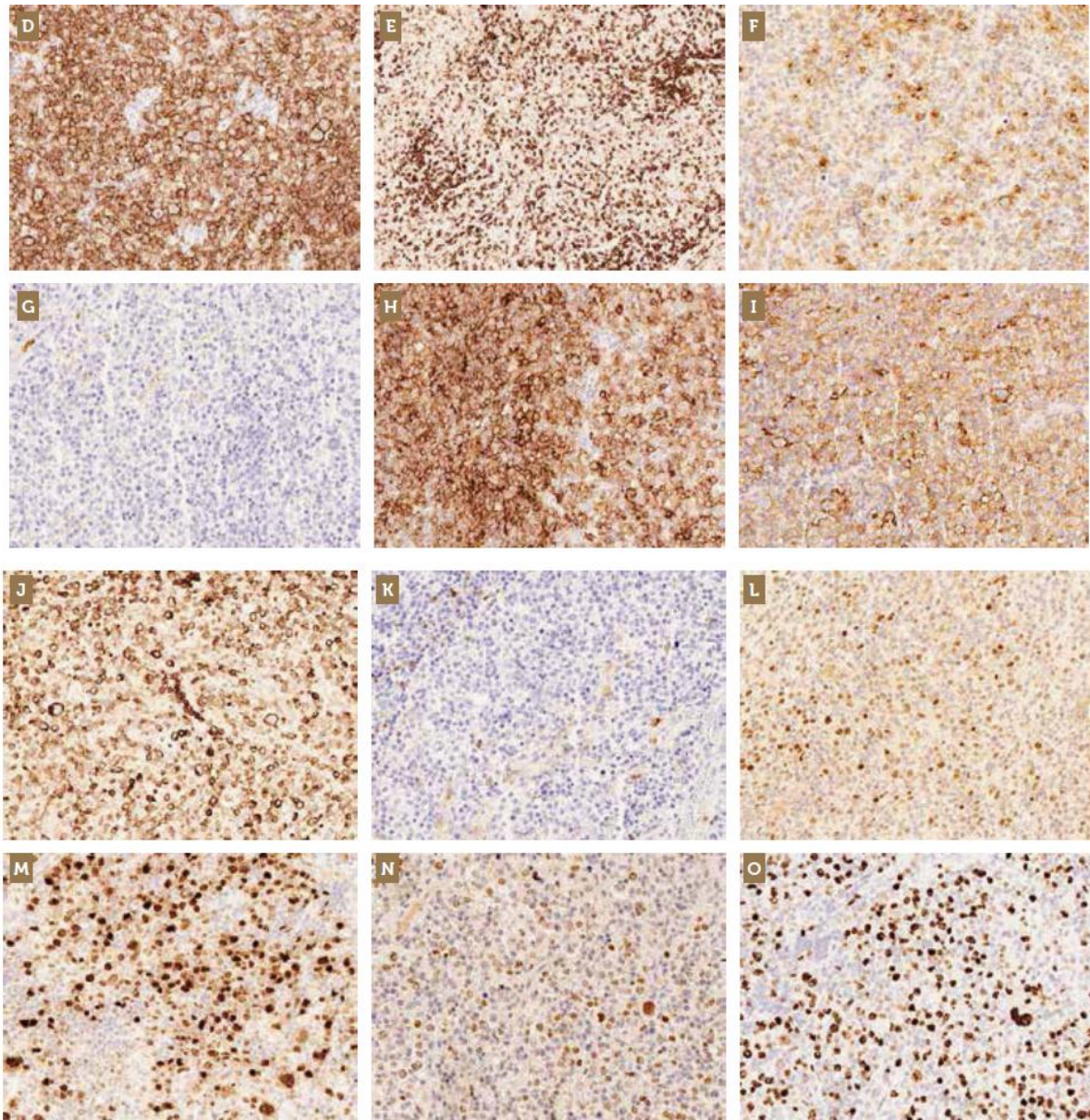
**Figure 20. montrant des coupes histologiques d'un lymphome médiastinal [36].**

**A.** Microscopie optique (x 50) avec coloration HES montrant une architecture ganglionnaire détruite par une prolifération tumorale diffuse typique avec nécrose focale.

**B.C.** Microscopie optique (x200) avec coloration HES montrant des cellules moyennes à grandes ayant des noyaux ronds et un cytoplasme clair et abondant avec une sclérose compartimentée et la présence de cellules ressemblant à des cellules de Hodgkin/Reed-Sternberg (Flèche).

**B : Immunophénotypage :**

En ce qui concerne l'analyse immunohistochimique, malgré l'absence générale d'immunoglobuline (Ig) de surface et cytoplasmique, les PMBCL expriment des antigènes liés aux cellules B tels que CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 et CD45. La coloration CD30 est observée dans la grande majorité des cas (~80%), bien qu'elle soit plus faible et moins homogène que celle des LCR et des ALCL. Le CD15 est occasionnellement présent. Les cellules tumorales sont plus fréquemment positives pour BCL2 (55–80%), CD23 (70%), tandis que l'expression de BCL6 est variable (45–100%) et CD10 est plus souvent négative (8–32%). La positivité de la protéine MAL est enregistrée dans environ 70% des cas, ce qui diffère de l'occurrence occasionnelle dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) et les lymphomes hodgkiniens classiques (LHC). Cette molécule est située dans des domaines membranaires enrichis en glycolipides (GEM) insolubles dans les détergents, qui sont impliqués dans le trafic membranaire médié par les lipides et la transduction des signaux des lymphocytes : son expression anormale pourrait avoir des implications significatives dans la lymphomagenèse du PMBL et le contrôle de la croissance néoplasique. La détermination immunohistochimique de FIG-1 qui rapporte des niveaux élevés d'ARNm de FIG1 dans les PMBL mais pas dans les DLBCL non médiastinaux. Les auteurs ont postulé que l'expression de FIG1 pourrait être due à l'activation d'une voie de signalisation des cytokines dans la PMBL et, en tant que telle, pourrait représenter un marqueur moléculaire potentiel. La co-expression de BCL-6 et de MUM1/IRF4 dans la PMBL suggère une transcription dérégulée de ces protéines et renforce l'idée d'une dérivation possible à partir de cellules qui sont déjà passées par la réaction du centre germinal [3].



**Figure 21. montrant des coupes immuno-histochimiques d'un lymphome médiastinal**

**[36].**

D. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD20 (x 200) montrant un marquage membranaire fort et homogène des cellules tumorales.

E. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD5 (x 200) montrant un infiltrat réactionnel de cellules T.

F. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD30 (x 200) montrant un marquage membranaire faible et hétérogène des cellules tumorales.

G. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD15 (x 200) montrant l'absence de signal des cellules tumorales.

H. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD23 (x200) montrant un marquage membranaire des cellules tumorales.

I. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-PDL1 (x 200) montrant un marquage membranaire des cellules tumorales.

J. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-BCL2 (x 200) montrant un marquage cytoplasmique hétérogène des cellules tumorales.

K. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-CD10 (x200) montrant l'absence de positivité des cellules tumorales.

L. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-BCL6 (x 200) montrant un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales.

M. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-MUM1 (x 200) montrant un marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales.

N. Immunohistochimie utilisant un anticorps anti-Myc (x 200) montrant un marquage nucléaire faible et hétérogène des cellules tumorales.

O. Immunohistochimie utilisant l'anticorps anti-KI67 (x 200).

#### 5.4 : Critères diagnostique :

Le diagnostic de PMLBCL est posé sur des critères cliniques, morphologiques et immunophénotypiques. Les caractéristiques principales sont une grande masse médiastinale antérieure et une histologie montrant la présence de grandes cellules B avec des caractéristiques nucléaires variables, ressemblant à des centroblastes, de grands centrocytes ou des cellules multilobées, souvent avec un cytoplasme pâle. Les cellules tumorales sont entrelacées et entourées de brins de fibres. La sclérose est marquée dans environ la moitié des cas, et peut constituer un élément dominant de l'image microscopique. Dans certaines séries, la sclérose a été définie comme un critère diagnostique, mais sa variabilité dans différentes zones d'une même tumeur rend cette exigence diagnostique peu pratique avec les petits échantillons de biopsie habituellement disponibles. Des restes de tissu fibreux rappelant le thymus sont détectés dans un tiers à la moitié des échantillons. Les colorations pour la kératine et la cytokératine peuvent mettre en évidence des cellules thymiques résiduelles. Les échantillons de tissus diagnostiques peuvent être obtenus par médiastinoscopie, par biopsie percutanée à l'aiguille de la masse tumorale à travers la paroi thoracique, ou par médiastinotomie antérieure ou minithoracotomie [30].

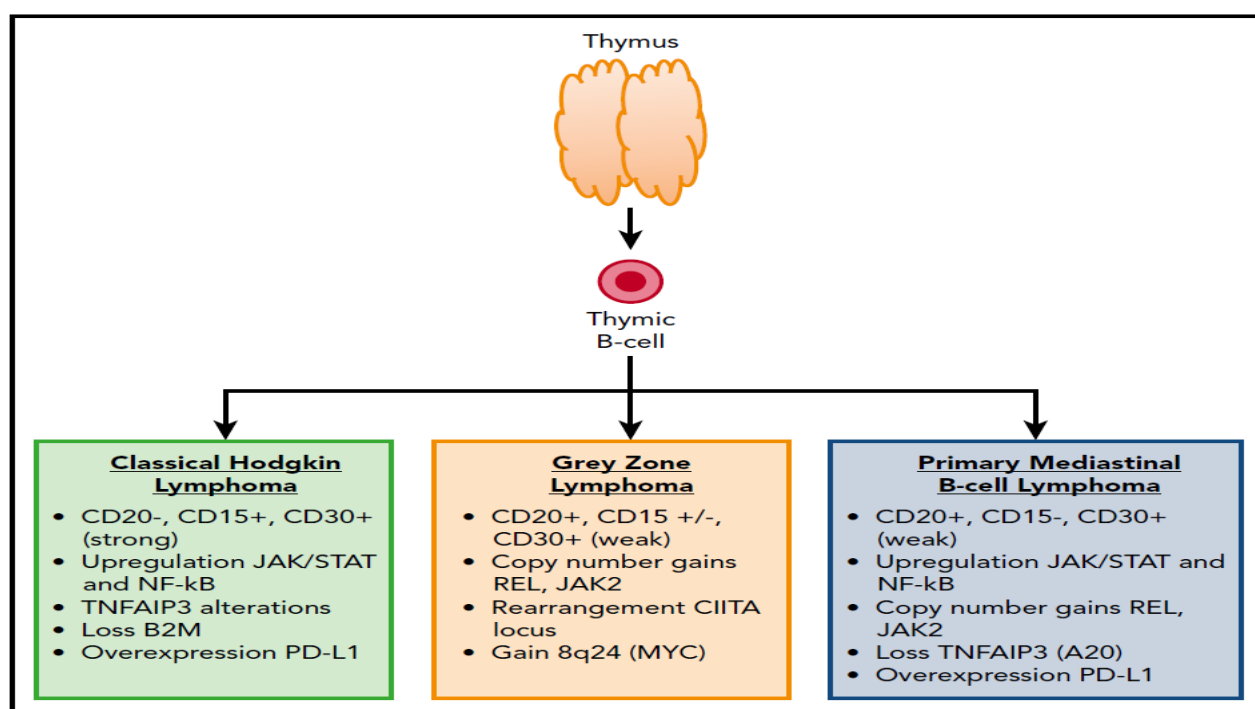
Une thoracotomie formelle est rarement nécessaire et l'excision totale n'est ni faisable ni nécessaire. Chez les patients dont les voies respiratoires sont compromises par la compression de la tumeur, il est plus sûr d'effectuer une procédure percutanée sous anesthésie locale que de risquer une anesthésie générale pour une biopsie plus étendue, comme une difficulté d'extubation après la procédure en raison de la compromise des voies respiratoires. Il n'existe pas de marqueurs moléculaires fiables pour le suivi de la maladie résiduelle minime dans la LBMP.

## VI-Diagnostic différentiels :

Les principaux diagnostics différentiels sont le LHC et le DLBCL. Le LHC peut être distingué du PMBCL par des caractéristiques histologiques telles qu'une infiltration abondante de granulocytes et de lymphocytes ainsi que d'histiocytes dans le premier cas. En outre, le LHC exprime le CD15 et, moins souvent, un ensemble complet de marqueurs de cellules B. Le MAL a été signalé comme étant spécifiquement exprimé dans les PMBCL, mais c'est un marqueur plutôt difficile à colorer en pratique courante. Certains cas présentant des caractéristiques morphologiques de PMBCL mais des caractéristiques immunophénotypiques de LHC ou vice versa ne permettent pas de poser un diagnostic définitif et sont classés comme des lymphomes à cellules B inclassables, avec des caractéristiques intermédiaires entre le DLBCL et le LHC ou appelés MGZL.

Ces tumeurs présentent morphologiquement des cellules plus grandes et plus pléomorphes que dans les cas typiques de PMBCL. Les cellules pléomorphes ressemblent aux cellules lacunaires et aux cellules du lymphome de Hodgkin (HL). Un trait caractéristique est le large spectre avec différentes zones de la tumeur, certaines plus proches du LHC et d'autres ressemblant plus au DLBCL. Sur l'immunophénotypage, l'analyse des cellules néoplasiques exprime généralement le CD45 mais, contrairement au LHC, le programme des cellules B est souvent préservé mais il est exprimé de façon aberrante de concert avec les marqueurs du LHC tels que le CD30 et le CD15. CD20 et CD79a sont également fréquemment positifs et peuvent être fortement exprimés sur la majorité des cellules tumorales. Les facteurs de transcription PAX-5, OCT2 et BOB1 sont aussi généralement exprimés. Le diagnostic différentiel avec le DLBCL-NOS nodal n'est pas toujours facile. Les caractéristiques morphologiques distinctes des PMBCL, telles que la prolifération et la sclérose des cellules claires, peuvent être difficiles à évaluer sur de

petites biopsies et il n'existe pas de critères diagnostiques bien définis pouvant être appliqués en routine. L'expression de CD23 dans les PMBCL peut être utile à cet égard. L'analyse de l'expression génétique permet une meilleure distinction entre les PMBCL et les DLBCL–NOS mais ne peut pas encore être utilisée dans la pratique clinique. Ces difficultés ont un impact pertinent sur l'évaluation des essais cliniques où une série mixte de PMBCL et de DLBCL–NOS pourrait confondre les résultats finaux [37].



**Figure 22. Immunophénotype et altérations moléculaires communes parmi les lymphomes thymiques dérivés des cellules B [38].**

**Tableau 3. Principaux éléments distinctifs cliniques et anatomopathologiques des tumeurs primitives du médiastin antérieur [37].**

	LDBGC	Lymphome de Hodgkin	Thymome	Carcinome thymique	Séminome
Âge moyen (années)	20—40	20—30 et > 50	50	50	20—40
Sexe (H/F)	40/60	30/70	50/50	60/40	95/5
Altération de l'état general	Rare	Rare	Rare	Très fréquente	Rare
Compression médiastinale	Fréquente et rapide (90—95 %)	Rare	0	Très fréquente	Très fréquente
Asymptomatique	Rare	Souvent	Souvent	Rare	Rare
Maladie auto-immune	0	0	Fréquente	0	0
Aspect tomodensitométrique	Masse polylobée volumineuse hétérogène	Masse hétérogène	Masse homogène encapsulée Calcifications	Masse hétérogène irrégulière et invasive	Volumineuse masse molle, bien circonscrite, lobulée, homogène
Aspect macroscopique	Aspect blanchâtre	Capsule épaisse Nodules grisâtres en « chair de poisson »	Masse nodulaire avec des septa fibreux (grains)	Envahissement capsulaire variable, avec des zones de nécroses, kystiques ou hémorragiques.	Nodule bien circonscrit et charnu, grisâtre Zones nécrotiques et hémorragiques
Aspect histopathologique	Grandes cellules claires Fibrome épaisse péricillée diffuse ou	Type scléro-nodulaire Cellules de Reed-Stenberg (aspect lacunaire) Cellules de Hodgkin Granulome hodgkinien Fibrose annulaire	Lobulation Aspect variable suivant le type histologique : proportion variée de cellules épithéliales, fusiformes et/ou arrondies et de lymphocytes T immatures Fibrose angulaire	Cellules épithéliales atypique avec des lymphocytes matures. Perte de la lobulation	Plages de cellules claires
Particularités immunohistochimiques	CD20+ CD79a+ CD30+ Ki67+++	CD15+ CD30+ LMP1(EBV)+	Pancytokératine+ Lymphocytes T immatures (CD3+; CD1a+; CD99+)	Pancytokératine+ CD5+ Lymphocytes T matures (CD3+ ; CD1a- ; CD99-)	PLAP+ CD117+
Profil évolutif	Métastases tardives	Récidives tardives	Métastases tardives Greffes pleurales et péricardiques	Métastases précoces locales et à distance	Métastases tardives
Taux de survie à 5ans	50—60 %	80 %	64 %	30 %	88 %

## **VII : Complications :**

Les complications dues au lymphome médiastin primitif à grandes cellules B peuvent inclure :

- Atteinte d'organes locaux et distants : elle peut entraîner une maladie systémique ou disséminée dans certains cas
- Perte de fonction de l'organe/de la zone où le cancer s'est propagé en raison d'une atteinte systémique
- Compression de la trachée et les bronches causant des problèmes respiratoires/dysphonie associés
- Si le lymphome atteint de grandes tailles, il peut obstruer le fonctionnement du cœur
- Le PMBCL peut provoquer un syndrome de la veine cave supérieure
- Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs
- Invasion de sites voisins tels que la paroi thoracique, les poumons, la plèvre et le péricarde. Cela peut entraîner un épanchement pleural et péricardique
- En cas de rechute, ce lymphome est connu pour affecter plusieurs organes tels que le système nerveux central (SNC), les reins, le sein, le tractus gastro-intestinal et le foie (emplacements extraganglionnaires)
- L'affaiblissement du système immunitaire (ou immunosuppression) peut être une complication, qui peut s'aggraver au cours du traitement. Pour cette raison, les individus sont plus vulnérables aux infections ;

il y a un risque accru de développer des complications graves de telles infections

- Parfois, la tumeur peut se transformer en une forme plus agressive ou un sous-type de lymphome

Il peut y avoir des complications liées à la chimiothérapie utilisée dans le traitement de la maladie, qui peuvent inclure :

- Effets secondaires tels que vertiges, vomissements, perte d'appétit, aphtes et perte de cheveux
- En endommageant les cellules saines, l'individu est plus ouvert ou vulnérable aux infections secondaires
- Le traitement peut également causer l'infertilité chez les hommes et les femmes. Par conséquent, des mesures pour protéger la fertilité de l'individu doivent être envisagées, avant de commencer la chimiothérapie

Les mesures de traitement peuvent également donner lieu à des cancers secondaires, comme le cancer de la peau [39].

## **VIII : Pronostic :**

L'utilité de l'indice pronostique international (IPI) dans le PMBCL est limitée par la répartition par âge de la maladie et son confinement habituel dans le médiastin. Cela se reflète dans l'observation que la moitié des patients ont des scores IPI bas à la présentation. L'IPI ajusté à l'âge a également été signalé comme ayant une valeur prédictive limitée dans le PMBCL. Cela peut refléter les différences entre les études, qui classent les patients soit au stade IV, soit au stade IIE lorsque des sites extranodaux contigus tels que le poumon sont concernés.

En revanche, le sexe, le statut de performance ECOG, la taille de la masse médiastinale, les symptômes B, l'épanchement pleural, l'atteinte de la veine cave supérieure, du liquide céphalorachidien ou de la moelle osseuse, ainsi que d'autres caractéristiques cliniques n'ont pas eu d'impact pronostique significatif. Un taux sérique élevé de LDH n'a montré qu'une légère tendance à une SG (survie globale) défavorable, tandis que la positivité de CD30 et un nombre absolu élevé de lymphocytes étaient associés à une tendance à une meilleure SSP (survie sans progression) [40].

La positivité de CD30 et un nombre absolu élevé de lymphocytes ont été associés à une tendance à une meilleure SSP avec une valeur P marginale ( $P=0,066$  et  $0,072$ , respectivement).

Dans l'analyse de survie multivariable pour les facteurs qui étaient significatifs dans l'analyse univariée, l'effet pronostique défavorable du Ki-67 sur la SG ( $P = 0,023$ , hazard ratio [HR] =  $10,64$ , IC à 95 %  $1,38-81,80$ ) et la SSP ( $P = 0,006$ , HR =  $4,54$ , IC à 95 %  $1,54-13,40$ ), les effets pronostiques favorables de la positivité de MUM1 sur la SG ( $P = 0,045$ , HR =  $0,12$ , IC à 95 % :  $0,015-0,96$ ) et les effets pronostiques favorables d'un rapport lymphocytes/monocytes élevé sur la SSP ( $P = 0,048$ , HR =  $0,24$ , IC à 95 % :  $0,06-0,99$ ) sont

restés significatifs après ajustement des paramètres cliniques (tableau supplémentaire 3). Cependant, le SUVmax TEP élevé au moment du diagnostic, la positivité CD30 et le nombre absolu de lymphocytes n'étaient pas des facteurs significatifs dans l'analyse multivariée [41].

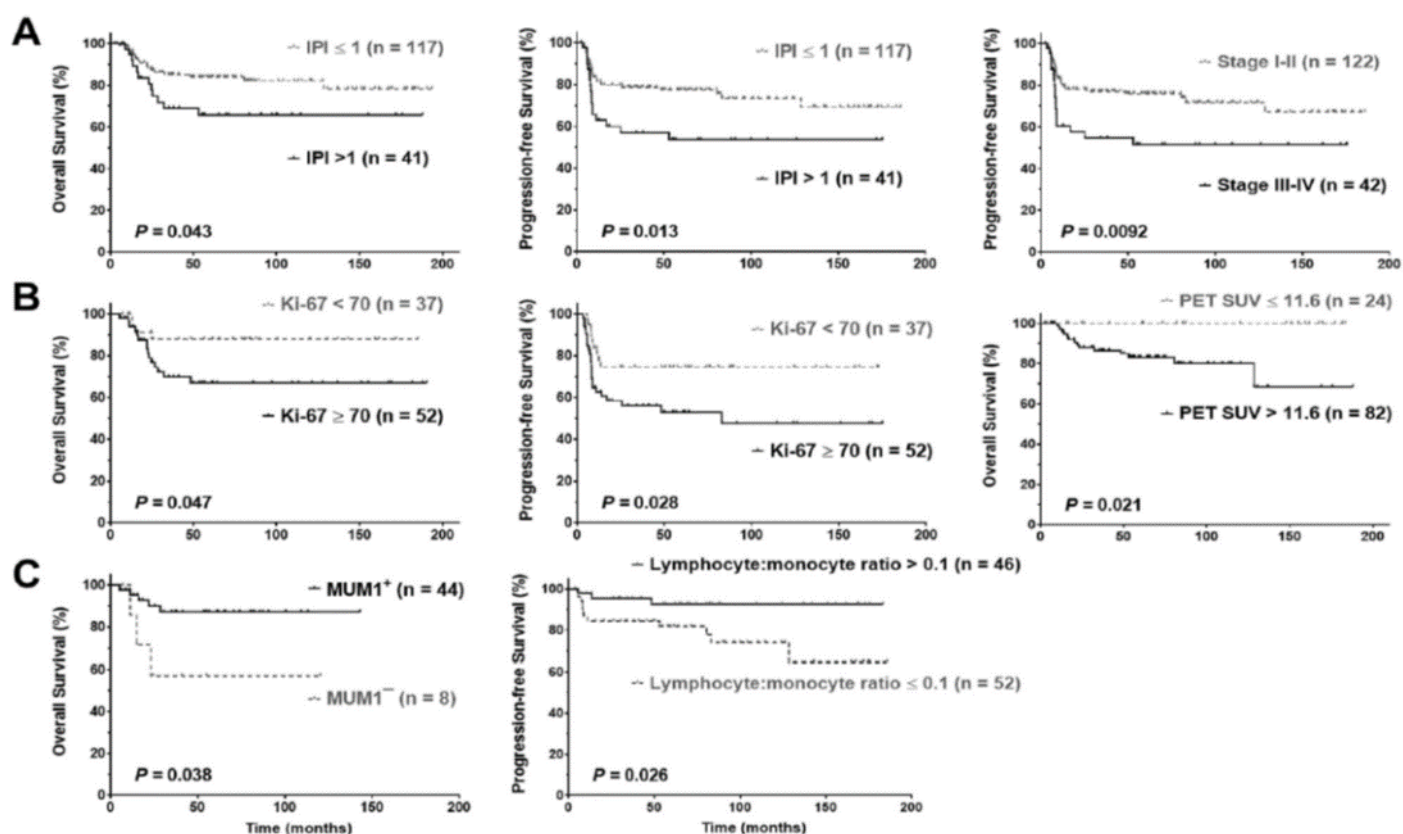


Figure 23. Facteurs pronostiques au moment du diagnostic dans le PMBCL [42].

**Tableau 4. objectivant l'indice pronostique international (IPI) et l'indice pronostique international adaptée à l'âge (aaIPI)[43]**

<b>Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables</b>	
• Age	$\geq 60$ ans
• Localisations extraganglionnaires	$\geq 2$
• Stade d'Ann Arbor	$> 2$
• LDH	$>$ Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	$\geq 2$
<b>Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables</b>	
• Stade d'Ann Arbor	$> 2$
• LDH	$>$ Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	$\geq 2$

## **IX : Traitement :**

Le traitement de première intention et son résultat sont essentiels dans la prise en charge du PMBCL. Le traitement de rattrapage en cas de récurrence/progression de la maladie est d'une efficacité limitée. Sur la base de ce concept, l'impératif est de guérir avec le traitement de première ligne.

La première question à considérer est représentée par le choix d'une chimiothérapie initiale de première génération par rapport aux schémas de chimiothérapie de troisième génération et par l'inclusion du Rituximab dans le traitement de première ligne. D'autres questions concernent le bénéfice potentiel d'un traitement à haute dose en première rémission, le rôle de la radiothérapie de consolidation au niveau du médiastin et le rôle potentiel de l'imagerie fonctionnelle (FDG-PET) pour guider les choix de traitement [44].

Il est cependant important de trouver un équilibre approprié entre l'obtention de taux de guérison le plus élevée possible et la minimisation de la morbidité à long terme pour cette jeune population de patients.

### **9.1 : le traitement de première ligne :**

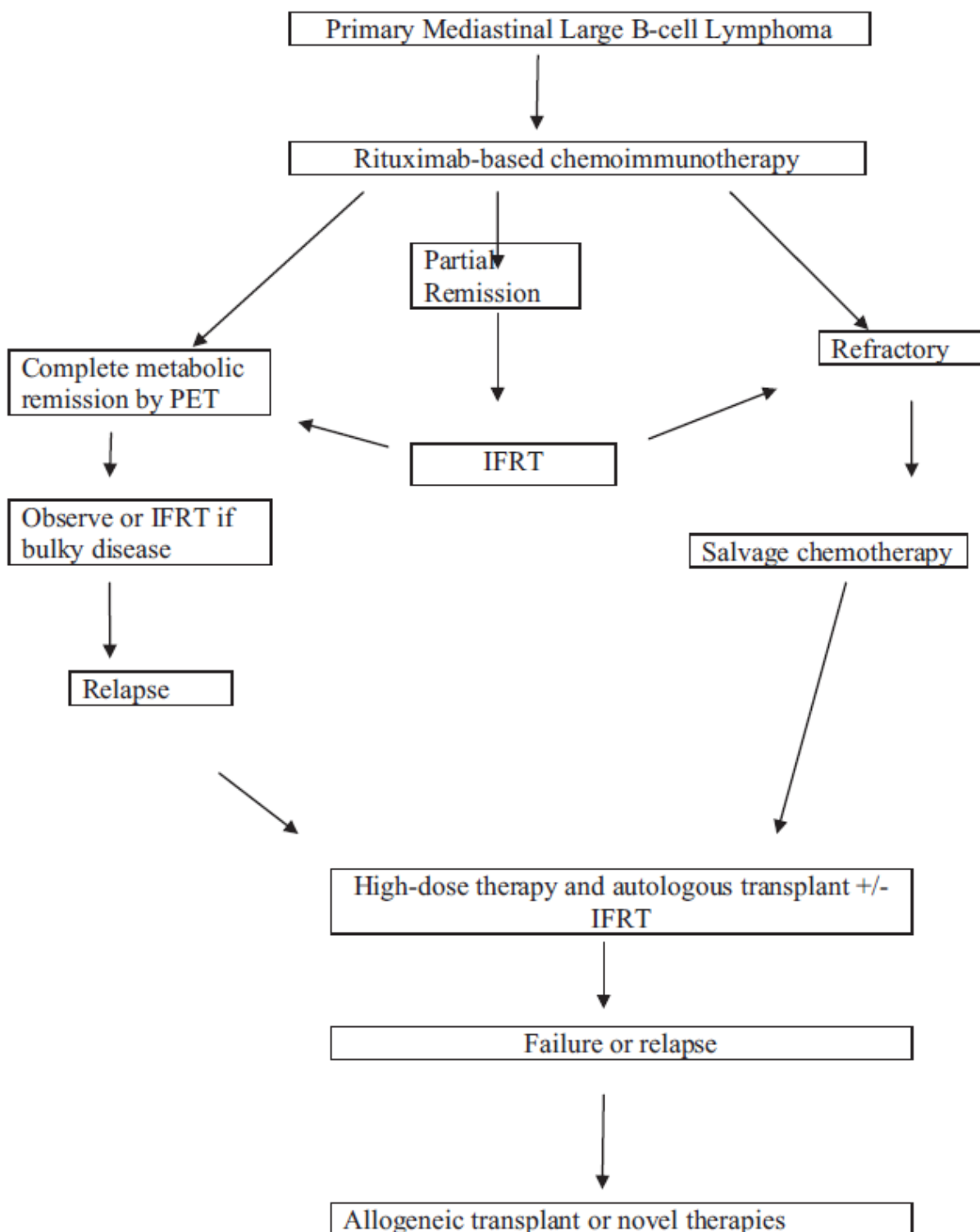
Actuellement, il n'existe pas de norme de soins établie pour le PMBCL en raison de la rareté des patients et de sa reconnaissance récente en tant que maladie distincte. Les données utilisées pour guider la prise en charge sont quelque peu limitées à des études rétrospectives ou à l'analyse de sous-groupes de PMBCL dans le cadre d'essais prospectifs sur le DLBCL.

Les principales controverses qui subsistent tournent autour de l'équilibre entre une guérison maximale et une toxicité à long terme dans cette population de patients jeunes. Le succès du traitement de première ligne est d'autant plus important que les taux de guérison de la maladie RR sont faibles.

Historiquement, comme il était considéré comme un sous-type de DLBCL, CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) était le régime de traitement de première ligne habituel pour le PMBCL. L'ajout de rituximab (R-CHOP) a amélioré la survie sans événement (SSE) à 3 ans par rapport au CHOP avec une survie globale (OS) à 3 ans équivalente [45].

En examinant les résultats obtenus avec le DA-EPOCH-R, un protocole dérivé du RCHOP, il est important de noter que les régimes à doses intensives s'accompagnent de toxicités associées significatives, malgré une utilisation potentiellement plus faible de la RT. Dans un essai de phase 3 portant sur le R-CHOP par rapport au DA-EPOCH-R dans le traitement du DLBCL, les taux d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables (EI) étaient plus élevés avec le EPOCH-R. Le profil de sécurité rapporté dans l'essai prospectif DA-EPOCH-R chez les patients PMBCL semble toutefois meilleur que celui mentionné ci-dessus [46]. Des toxicités à long terme sont également attendues avec DA-EPOCH-R compte tenu de la dose cumulative élevée d'anthracycline [47].

Le tableau 5 résume les principales études du traitement de 1ère ligne du PMBCL de l'adulte.



**Tableau 5. études sélectionnées d'adultes atteints de PMBCL traités à l'époque du rituximab [38]**

Reference	Study type	Treatment	Patients receiving RT, %	N	PFS, %
19	Retrospective	CHOP M/VACOP-B R-CHOP	Variable	153	75 (5 y)
22	Retrospective	R-V/MACOP-B	71	45	84 (5 y)
20	Prospective: subgroup analysis of MInT trial	R-CHOP-like (n=44) CHOP-like (n=43)	70	87	78 (3-y EFS) 52 (3-y EFS)
21	Retrospective	R-CHOP CHOP	76	76 48	81 (5 y) 47 (5 y)
68	Retrospective	R-CHOP	77	63	68 (5 y)
18	Retrospective	R-VACOP-B (n = 30) R-CHOP (n = 13) VACAOP-B (n = 47) CHOP (n = 5)	0	95	83 (5 y) 69 (5 y) 62 (5 y) 20 (5 y)
42	Retrospective	R-MACOP-B	69	74	88 (10 y)
69	Prospective: subgroup analysis of UK NCRI RCHOP 14 vs 21 trial	R-CHOP 14 (n = 22) R-CHOP 21 (n = 28)	58	50	84 (5 y) 80 (5 y)
25, 26	Prospective trial (n = 28) and subsequent patients treated according to the trial protocol (n = 26)	R-CHOP14-ICE	0	54	78 (3 y)
23	Prospective	DA-EPOCH-R	4	51	93 (3 y)
29	Retrospective	DA-EPOCH-R	16	118	87 (3-y EFS)

EFS, event-free survival; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; PFS, progression-free survival.

### **9.2 : Place de La radiothérapie :**

La radiothérapie est l'utilisation d'ondes de rayonnement à haute énergie pour tuer les cellules cancéreuses, en détruisant leur ADN.

De nombreuses études ont rapporté l'intérêt d'un traitement par radiothérapie dans la prise en charge des LBPM. La RT médiastinale consolidée peut améliorer le taux de réponse et le résultat à long terme dans le PMBCL. Cependant, il n'est pas intéressant d'administrer des radiations de manière extensive à un groupe dominé par des sujets jeunes, qui peuvent être exposés à un risque accru de deuxième malignité, en particulier le cancer du sein et l'accélération de la maladie coronarienne. D'autre part, les chances de guérison après une récurrence du PMBCL sont relativement faibles, de sorte que toute approche qui expose les patients à un risque accru de rechute doit être vigoureusement évitée [48].

En effet, le bénéfice s'adresse surtout aux patients en RP qui deviennent en RC après radiothérapie.

Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés dans toutes les études. Malgré tout, il existe tout de même une tendance à l'amélioration de la survie sans rechute chez les patients présentant des tumeurs supérieures à 5 cm. La place de la radiothérapie reste donc incertaine surtout à l'ère du rituximab.

### **9.3 : Maladie récidivante/réfractaire :**

#### **A –Approche classique :**

Bien que les résultats du traitement initial soient plus favorables que ceux du DLBCL, 10 à 30 % des patients atteints de PMBCL présentent une maladie réfractaire primaire ou une rechute et les résultats sont médiocres. La rechute, survient généralement dans les 12 mois, est plus susceptible d'être étendue et peut impliquer le SNC. Les rechutes tardives

---

sont très rares. Chez les malades en rechute ou réfractaire, la SSP à 5 ans est d'environ 27 %.

Certaines études démontrent que, si le patient présente une maladie localisée et qu'il est RT-naïve, la RT seule peut être curative.

L'alternative habituelle est une immunochimiothérapie de sauvetage suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une ASCT, comme dans le DLBCL. Les régimes d'immunochimiothérapie de sauvetage incluent R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine), le R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide ou la méthode potentiellement moins toxique R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine) [49].

Les résultats dépendent largement de la réponse à la chimiothérapie de sauvetage et, par conséquent, une réponse médiocre exclut une ASCT ; il convient de noter que le rituximab n'était pas utilisé de manière systématique au moment du traitement de bon nombre de ces patients.

Malgré son potentiel curatif, le rôle de la greffe de cellules souches allogènes (allo-SCT) dans le PMBCL RR n'est pas clair en raison des données limitées [50].

### **B – Nouvelles approches thérapeutiques :**

La clé pour obtenir de bons résultats pour les patients PMBCL RR est d'obtenir de meilleures réponses à l'immunochimiothérapie de sauvetage, permettant une ASCT ultérieure.

L'attention s'est donc portée sur les nouvelles thérapies car les schémas conventionnels d'immunochimiothérapie de sauvetage donnent des résultats insatisfaisants (Tableau 6).

Les dernières avancées moléculaires dans le PMBCL ont révélé de nouvelles cibles thérapeutiques. La cible la plus prometteuse reste le blocage des points de contrôle immunitaires le PD-1 par des agents tels que le pembrolizumab et le nivolumab [51]. Les premiers résultats encourageants de l'utilisation du pembrolizumab dans le PMBCL ont conduit à son approbation par l'administration des aliments et des médicaments (FDA) américaine, l'essai de phase 1b KEYNOTE-013 a recruté 21 patients PMBCL RR qui ont reçu du pembrolizumab [52]. L'ORR était de 48% (10/21 ; IC 95% 26-70%) avec un CR de 33% (7/21). L'association de chimiothérapie avec un blocage de PD-1 peut avoir des avantages [53].

Des essais prometteurs sont actuellement en cours pour traiter les patients PMBCL RR avec une chimiothérapie GVD (gemcitabine, vinorelbine et doxorubicine) plus le SHR-1210 (anti-PD-1) avec ou sans amorçage de la décitabine, les premiers résultats étaient encourageants chez un petit nombre de patients [54] (Zhang et al, 2018).

La voie JAK-STAT est une cible rationnelle pour une intervention thérapeutique étant donné son rôle dans la lymphomagenèse. A ce jour, les inhibiteurs de JAK/STAT testés contre le lymphome in vivo sont les inhibiteurs spécifiques de JAK2, le pacritinib et le ruxolitinib [55], tous deux en petit nombre et dont les essais sont toujours en cours.

L'ibrutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton impliqué dans la voie NF- $\kappa$ B, a également été testé en association avec R-ICE dans le DLBCL RR, dont 4 patients PMBCL [56]. Parmi les 4 patients PMBCL, il y avait un ORR de 100.

Les immuno-conjugués sont des médicaments cytotoxiques utilisant des anticorps monoclonaux ciblant les cellules malignes, comme le brentuximab vedotin (BV) qui est sélectif pour CD30 [57]. Le BV est utilisé de manière routinière dans le traitement du lymphome hodgkinien RR et des données récentes indiquent qu'en tant que traitement de

---

première ligne avec la chimiothérapie, il offre une efficacité au moins équivalente et une toxicité moindre que les régimes de première ligne actuels dans le LH avancé. Comme pour le HL, le BV a été testé en tant qu'adjuvant à la R-CHP de première ligne (vincristine omise pour réduire le risque de neuropathie périphérique) dans les PMBCL, DLBCL et lymphomes de la zone grise CD30-positifs, comme pour le LH, le BV a été testé en tant qu'adjuvant à la R-CHP de première ligne (sans vincristine pour réduire le risque de neuropathie périphérique) en PMBCL CD30-positif, DLBCL et lymphome de la zone grise [58].

Des données intérimaires ont été publiées, mais les données complètes ne sont disponibles que sous forme de résumé au moment de l'étude. Vingt-trois personnes patients PMBCL n'ayant jamais reçu de traitement ont été traités avec BV plus R-CHP, ce qui a donné lieu à une SSP à 1 an de 87%, IC 57-97%.

Les lymphocytes T qui ont été génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) constituent une perspective intéressante dans le traitement des hémopathies malignes. Le CAR est un TCR conçu pour se lier à des antigènes spécifiques sur les cellules tumorales et provoquer une activation ciblée du lymphocyte T. Le CD19 est l'antigène habituellement ciblé dans les hémopathies malignes car il est omniprésent sur les cellules B. La principale préoccupation concernant cette thérapie pionnière est la possibilité d'une toxicité sévère due à des niveaux élevés de cytokines, comme le syndrome de libération de cytokines (SRC) et la neurotoxicité, appelée syndrome d'encéphalopathie liée aux cellules CAR-T (CRES). De plus, la thérapie CAR-T peut provoquer une reconnaissance on target/off-tumour où les cellules B saines sont une cible involontaire, ce qui entraîne une aplasie des cellules B [59].

Un essai multicentrique de phase 1–2 en cours étudie l'Abxicatragene Ciloleucel (axi-cel, KTE-C19), un traitement CAR–T anti–CD19 autologue, chez des patients atteints de LNH agressif RR (ZUMA–1) et ses résultats ont conduit à l'approbation de la FDA et de la Commission européenne pour les patients atteints de DLBCL RR et de PMBCL. Les données initiales publiées comprenaient un total de 101 patients atteints de DLBCL RR, PMBCL (n = 8) et FL transformé traités avec axi-cel. Parmi tous les patients à 1 an, l'ORR était de 82% avec une CR de 58% (Neelapu et al, 2017). Parmi le sous–groupe combiné PMBCL/FL, l'ORR était de 85% avec un CR de 70% [60].

**Tableau 6. Essais portant sur de nouvelles thérapies dans le PMBCL récidivant/réfractaire [31]**

Study	Study type	Treatment	Patient cohort	n	Outcome
Studies with a distinct PMBCL analysis					
Jacobsen <i>et al</i> (2015)	Single-arm multicentre phase 2 trial; subset analysis	Brentuximab	ECOG PS 0-2	6	ORR 17% (1 CR)
Zinzani <i>et al</i> (2017c)	Single-arm multicentre phase 2 trial	Brentuximab	ECOG PS 0-1	15	ORR 13.3% (2 PR)
Zinzani <i>et al</i> (2017a); Armand <i>et al</i> (2018)	Single-arm multicentre phase 1b trial; subset analysis	Pembrolizumab	ECOG PS 0-1	21	ORR 48% (7 CR, 3 PR)
Studies with PMBCL included in cohort analysis					
Nedapu <i>et al</i> (2017)	Single-arm multicentre phase 1-2 trial; subset analysis	CD19 targeted CAR-T cells: KTE-C19 (axicabtagene ciloleucel)	RR PMBCL and transformed FL ECOG PS 0-1	24 (8 PMBCL)	ORR 85% (CR 70%)
Armand <i>et al</i> (2013)	Single-arm multicentre phase 2 trial	Pidilizumab	RR PMBCL, DLBCL and transformed indolent lymphoma ECOG PS 0-1	66 (4 PMBCL)	ORR 51% (CR 34%)

CAR, chimeric antigen receptor; CR, complete response; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FL, follicular lymphoma; ORR, overall response rate; PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma; PR, partial response; RR, relapsed/refractory.

#### 9.4 : Evaluation de la rémission :

La TEP–TDM intégrée, réalisée de préférence 6 à 8 semaines après la fin de la chimio–immunothérapie, est actuellement recommandée comme la modalité préférée pour l'évaluation de la rémission dans les lymphomes avides de FDG [61].

L'interprétation visuelle de la TEP souffre cependant d'un manque d'objectivité ; c'est pourquoi une échelle en cinq points (critères de Deauville) a été conçue et validée comme une méthode simple et reproductible pour évaluer les réponses.

**Tableau 7.Critères de réponse TEP pour les lymphomes avides pour le FDG**

[62].

#### CRITERES DE DEAUVILLE

Score 1	Absence de fixation
Score 2	Fixation < médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais < foie
Score 4	Fixation > foie
Score 5	Fixation >> foie et/ou nouvelles lésions
X	Nouveaux sites non liés au lymphome

L'interprétation repose sur les critères de Deauville pour les évaluations précoces et de fin de traitement.

La classification de Lugano intègre les critères de Deauville [63] :

- ✓ Les scores 1, 2, 3 correspondent à une réponse métabolique complète.

- ✓ Les scores 4, 5 avec diminution de l'intensité de fixation des masses résiduelles correspondent à une réponse métabolique partielle.
- ✓ Les scores 4 et 5 avec fixation inchangée (non réponse métabolique) ou augmentée (progression métabolique) et l'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques sont considérés comme des échecs thérapeutiques.

### CLASSIFICATION DE LUGANO

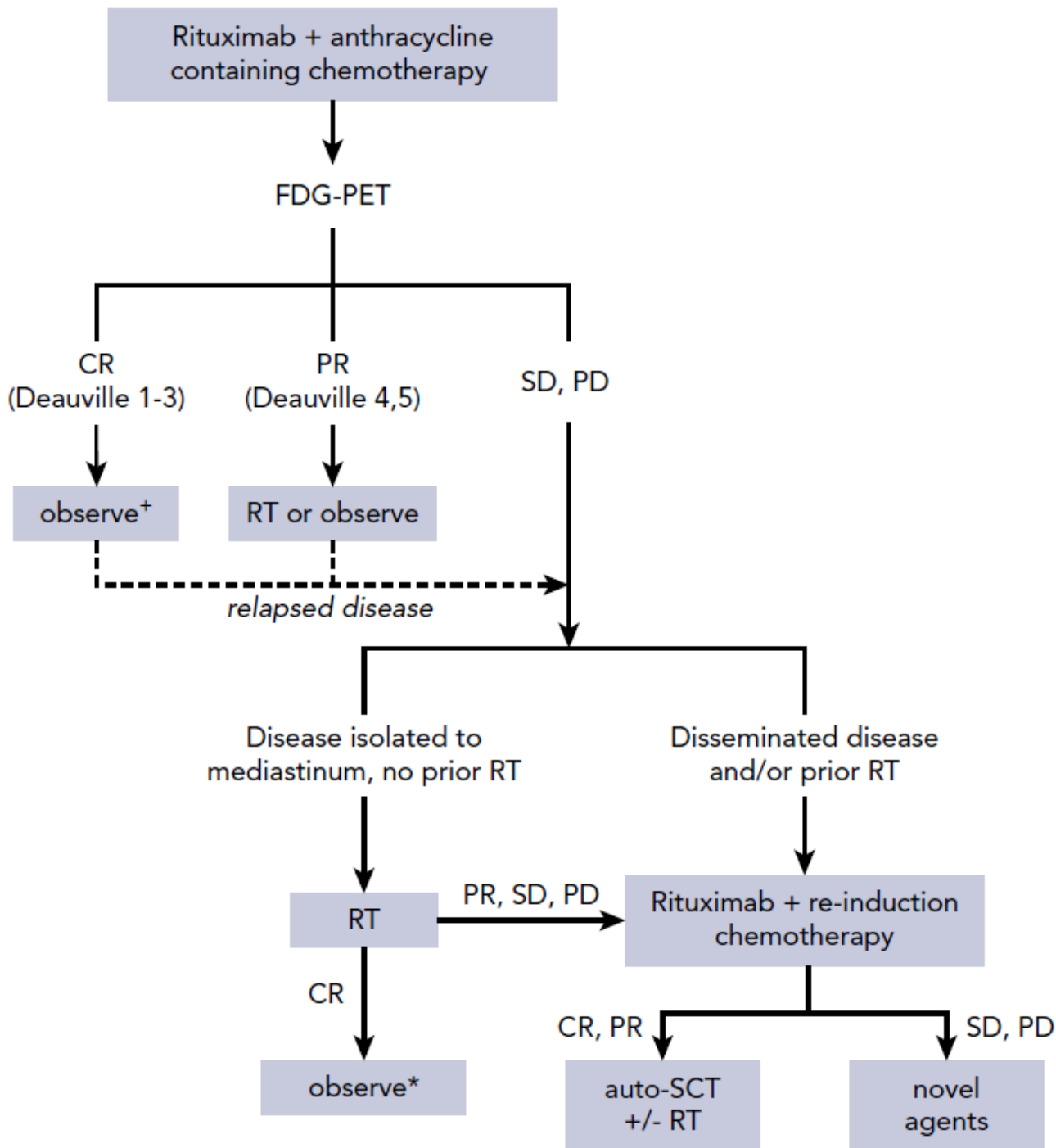
Réponse Métabolique Complète	Score 1, 2, 3 *
Réponse Métabolique Partielle **	Score 4, 5 : diminution de la fixation
Non Réponse Métabolique ***	Score 4, 5 : Fixation inchangée
Progression métabolique ***	Score 4, 5 : majoration de la fixation Nouvelle(s) lésion(s)

\* **Score 3 en protocole désescalade : réponse inadéquate**

\*\* **Considérée comme maladie résiduelle en fin de traitement**

\*\*\* **Considérée comme échec thérapeutique en fin de traitement**

**Indication :**



# CONCLUSION

Le lymphome B primitif du médiastin (LBPM) est une entité anatomopathologique reconnue qui représente moins de 3 % des lymphomes non Hodgkiniens.

Le LBPM touche l'adulte jeune et la maladie est dans la majorité des cas localisée au médiastin. L'index pronostique international (IPI) en usage dans les lymphomes diffus à grandes cellules B est peu discriminatif chez les patients atteints de LBPM rendant difficile la sélection au diagnostic des patients les plus graves.

Ainsi, si l'association d'une immunothérapie par rituximab et d'une chimiothérapie représente le traitement standard chez la majorité des patients à pronostic favorable avec des taux de guérison attendus supérieurs à 70 %, il est parfois nécessaire de recourir à une consolidation par de hautes doses de chimiothérapie sous couvert de cellules souches périphériques chez les patients à pronostic défavorable. C'est dans ces conditions que la tomographie par émission de positrons prend toute sa valeur prédictive.

# RESUMES

---

## RESUME

**Directeur de thèse** : Professeur Hicham Eddou

**Auteur** : Hamza Benchraik

**Titre** : Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail.

**Introduction** : Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM) est un lymphome qui se développe à partir des cellules B de la zone médullaire thymique. Il s'agit d'une entité rare, constituant moins de 3% de tous les lymphomes non hodgkiniens, et environ 5% des lymphomes agressifs de l'adulte.

**Matériels et Méthodes** : Nous procédons à une étude rétrospective, descriptive, et analytiques menée au sein du service d'Hématologie Clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, étalée sur une période de 07 ans, allant du 01 janvier 2015 au 30 décembre 2021.

**Résultats** : Nous avons colligé 05 cas de LBMP dont 03 hommes et 02 femmes avec un âge moyen de 24 ans. Le mode de révélation est une dyspnée avec un syndrome cave supérieur dans la majorité des cas. Le diagnostic était fait sur une biopsie ganglionnaire avec étude anatomopathologique. Le bilan d'extension a fait appel à une radiographie thoracique, une TDM cervico-thoraco-abdominale et un PET-Scan. La prise en charge thérapeutique a fait appel à une chimiothérapie selon le protocole R-DA-EPOCH, qui a été bien toléré hormis des cas de neutropénie fébrile. L'évaluation thérapeutique notait une rémission métabolique chez tous nos patients. Après un suivi médian de 50 mois, 4 patients sont encore en rémission alors qu'un patient est décédé par progression de son lymphome.

**Conclusion :** Le LBPM touche l'adulte jeune avec une présentation purement médiastinale dans la majorité des cas. Comme les autres hémopathies, le LBPM a connu d'importants progrès en termes de sa caractérisation physiopathologique. L'association d'une immunothérapie par rituximab et d'une chimiothérapie représente le traitement standard chez la majorité des patients avec des taux de guérison attendus supérieurs à 70 %.

## **ABSTRACT**

**Reporter:** Professor Hicham Eddou

**Author:** Hamza Benchraik

**Title:** Primary mediastinal large B-cell lymphoma, experience of the clinical hematology department of Moulay Ismail military hospital.

**Introduction:** Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBC) is a lymphoma that develops from B cells of the thymic medullary zone. It is a rare entity, constituting less than 3% of all non-Hodgkin's lymphomas, and about 5% of aggressive lymphomas in adults.

**Materials and Methods:** We proceeded to a retrospective, descriptive, and analytical study carried out within the service of Clinical Hematology of the military hospital Moulay Ismail of Meknes, spread over a period of 07 years, going from January 01, 2015 to December 30, 2021.

**Results:** We collected 05 cases of PMLBC including 03 men and 02 women with an average age of 24 years. The mode of revelation was dyspnea with superior venous syndrome in the majority of cases. The diagnosis was made on a lymph node biopsy with anatomopathological study. The extension work-up included a chest X-ray, a cervico-thoraco-abdominal scan and a PET scan. The therapeutic management involved chemotherapy according to the R-DA-EPOCH protocol, which was well tolerated except for cases of febrile neutropenia. The therapeutic evaluation noted a metabolic remission in all our patients. After a median follow-up of 50 months, 4 patients are still in remission while one patient died due to progression of his lymphoma.

**Conclusion:** PMLBC affects young adults with a purely mediastinal presentation in the majority of cases. Like other hemopathies, PMLBC has undergone important progress in terms of its pathophysiological characterization. The combination of rituximab immunotherapy and chemotherapy represents the standard treatment in the majority of patients with expected cure rates above 70%.

## ملخص

المشرف: الاستاذ هشام الضو

المؤلف: السيد حمزة ابن شريق

العنوان: الورم اللمفاوي المنصفي الأولي للخلايا المناعية (ب) الكبيرة، تجربة قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى

مولاي إسماعيل العسكري.

مقدمة: سرطان الغدد الليمفاوية ذو الخلايا البائية الكبيرة الأولي في المنصف (LBPM) هو ورم الغدد الليمفاوية الذي يتطور من الخلايا

البائية في منطقة النخاع الصعترية. إنه مرض نادر، يشكل أقل من 3% من جميع الأورام اللمفاوية اللاهودجكينية وحوالي 5% من الأورام

اللمفاوية العدوانية لدى البالغين

المواد والطرق: يتعلق الأمر بدراسة استعادية، وصفية، وتحليلية تم إجراؤها في قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى مولاي

إسماعيل العسكري في مكناس، على مدى 7 سنوات، من 1 يناير 2015 إلى 30 ديسمبر 2021.

النتائج: لقد شملت الدراسة 05 حالات من LBPM بما في ذلك 03 رجال و 02 امرأتين بمتوسط عمر 24 سنة. طريقة التشخيص هي

ضيق التنفس مع متلازمة الوريد الأجوف العلوي في معظم الحالات. تم التشخيص على خزعة العقدة الليمفاوية مع دراسة تشريحية مرضية.

استخدم تقييم الامتداد أشعة سينية للصدر، وفحص الرحم والصدر والبطن بالأشعة المقطعية والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني.

تضمنت المقاربة العلاجية العلاج الكيميائي وفقاً لبروتوكول R-DA-EPOCH، والذي كان جيد التحمل باستثناء حالات قلة العدلات الحموية.

لاحظ التقييم العلاجي هجوعاً استقلابياً في جميع مرضانا. بعد متابعة لمدة 50 شهراً، لا يزال 4 مرضى في حالة مستقرة بينما توفي مريض

واحد إثر تطور سرطان الغدد الليمفاوية.

الخلاصة: يؤثر LBPM على الشباب مع عرض منصف بحث في غالبية الحالات. مثل أمراض الدم الأخرى، حقق LBPM تقدماً كبيراً

من حيث توصيفه الفيزيولوجي المرضي. يمثل الجمع بين العلاج المناعي ريتوكسيماب والعلاج الكيميائي العلاج العياري عند أغلبية

المرضى الذين تزيد معدلات الشفاء المتوقعة لديهم عن 70%.

# ANNEXES

## **FICHE D'EXPLOITATION (Annexe 1)**

### **Identité :**

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- N° de référence :
- Service d'hospitalisation :
- N° d'entrée :

### **Antécédents :**

#### *1-personnels :*

- Médicaux : Immunologique
  - Oncologique
  - Autres pathologies
  - Prise médicamenteuse
- Chirurgicaux :
- Environnementaux : Exposition aux pesticides, au vapeur du diesel
- Toxique : tabagisme

#### *2-familiaux :*

- Lymphome familial
- Cancer hématologique
- Maladies auto-immunes familiales

### **Les manifestations cliniques :**

#### *1- Symptômes cliniques :*

- ⇒ -Douleur thoracique
- ⇒ -Dyspnée
- ⇒ -Toux (sèche ou productive)
- ⇒ -Dysphagie
- ⇒ -Hémoptysie
- ⇒ -Syndrome cave supérieure
- ⇒ -Signes généraux :
  - ⇒ Fièvre au long cours
  - Asthénie
  - Amaigrissement

#### *2- Examen clinique :*

- ⇒ Examen pleuro-pulmonaire
  - Epanchement pleural
  - Râles
  - CVC thoracique
- ⇒ ADP périphériques

Sueurs

Prurit généralisé

### Etude anatomopathologique :

-Matériel d'étude : biopsie

-Coloration spéciales : si oui laquelle

### Etude immunohistochimique :

Si oui, le panel utilisé :

CD3	CD5	Ki67	CD15	CD23
CD20	CD99	TDT	CD30	Bc12
CD1a	CD79a	CD10	AE1/AE3	P63
EMA	CD117	CD34	CD68	Cycline D1

⇒ Conclusion :

⇒ **Classifications :**

Classification OMS 2016 des lymphomes

### Les examens paracliniques radiologiques :

⇒ -Radiographie standard thoracique

⇒ -TDM thoracique

⇒ -PET Scan

⇒ Classification de ANN Arbor :

### Le bilan pré thérapeutique

⇒ -NFS : Anémie    Leuconéutropénie    Thrombopénie

⇒ -Ionogramme sanguin : Uricémie    phosphorémie

⇒ -LDH

⇒ -Bilan hépatique : Normal    Cytolyse    Cholestase

⇒ Créatinine :

- ⇒ Electrophorèse de protéine
- ⇒ Bilan d'Hémostase
- ⇒ Evaluation cardiaque
- ⇒ Préservation de fertilités :

### Pronostic :

Age

Stade

LDH

OMS

Nombre de localisation extra-ganglionnaire

⇒ **Score IPI =**

⇒ **Bon**            **Int1**            **Int 2**            **haut**

### Protocole thérapeutique :

#### 1<sup>ère</sup> ligne

- ⇒ Chimiothérapie :
- ⇒ Immunothérapie
- ⇒ Radiothérapie
- ⇒ Date de début
- ⇒ Tolérance
  - Hématologique
  - Infectieuse
  - Digestive
  - Autres :
- ⇒ Réponse après 4 cures :
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique
- ⇒ Réponse fin traitement :
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique

## 2<sup>ème</sup> ligne

- ⇒ Chimiothérapie :
- ⇒ Immunothérapie
- ⇒ Radiothérapie
- ⇒ Auto greffe :
- ⇒ Date de début
- ⇒ Tolérance
  - Hématologique
  - Infectieuse
  - Digestive
  - Autres :
- ⇒ Réponse après 4 cures :
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique
- ⇒ Réponse fin traitement :
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique

## Suivi :

- ⇒ Date de dernière nouvelle
- ⇒ Durée de suivi
- ⇒ Statut actuel
  - Rémission
  - Rechute : si oui, quand ?
  - Progression/échec
  - Décès : si oui, quand, ? Cause ?

## Annexe 2 : Classification fonctionnelle de la dyspnée selon

### New York Heart Association (NYHA) :

<b>Classe I</b>	Aucune limitation de l'activité : capacité d'effort normale pour l'âge
<b>Classe II</b>	Limitation d'activité légère à modérée, pas de limitation au repos, mais apparaissant pour des activités normales pour l'âge
<b>Classe III</b>	Limitation d'activité marquée, pas de limitation au repos, mais apparaissant pour des activités inférieures à la normale pour l'âge
<b>Classe IV</b>	Limitation au moindre effort et/ou au repos

## Annexe 3

# Échelle de statut de performance- ECOG

(Échelle de statut de performance-ECOG)

- **0. Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction**
- **1. Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives**
- **2. Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée**
- **3. Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée**
- **4. Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil**

# BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1]. IBTIHAL BAHAJ, les lymphomes médiastinaux FMPR présenté en 2020.
- [2]. Peter Martin , John P. Leonard, les lymphomes non hodgkiniens (2020).
- [3]. Maurizio Martelli, Andrés Ferreri, Alice Di Rocco, Michela Ansuinelli, Peter W.M. Johnson , Primary mediastinal large B-cell lymphoma (2017).
- [4]. Anatomie du thorax par le laboratoire d'anatomie, faculté de médecine & maieutique.  
<http://anatomie.univ-catholille.fr/wpcontent/uploads/2017/01/Thorax2.0.pdf>
- [5]. Potet F et all. Collection d'histopathologie (Masson) 1987 ; 288–289 ; 295–302
- [6]. J-Pierre Dadoune et all. Histologie.
- [7]. Julie Bruneaua, Danielle Canionia, Thierry Jo Molinaa. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures. 2017 ; REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – JANVIER 2017 – N°488.
- [8]. J. BRUNEAU, D. CANIONI, T. MOLINA. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. HÉMATOLOGIE Lymphomes (feuillet de Biologie/N° 335 – MARS 2017).

- 
- [9]. Mottok A, Woolcock B, Chun F et al. Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression Article Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associ. Cell Rep 2015; 13:1418–31.
- [10]. Twa DDW, Chan FC, Ben-neriah S et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2014; 123:2062–5.
- [11]. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. Nature 2011; 471:377–81.
- [12]. Wessendorf S, Schwaenen C. Further delineation of chromosomal consensus regions in primary mediastinal B-cell lymphomas: an analysis of 37 tumor samples using high-resolution genomic profiling. Leukemia 2007; 21:2463–9.
- [13]. Green MR, Monti S, Rodig SJ et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification , increased PD-1 ligand expression , and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116:3268–77.
- [14]. Dyer MJS, Siebert R, Weniger MA, Gesk S et al. Gains of REL in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Coincide with Nuclear

Accumulation of REL Protein. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 415:406–15.

[15]. Gesk S, Harder L, Sonoki T et al. Recurrent involvement of the REL and BCL11A loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99:1474–77.

[16]. Mottok A, Chong LC, Meissner B et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2019; 134:802–13.

[17]. Dubois S, Vially P, Mareschal S et al. Next-Generation Sequencing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res* 2016; :2919–29.

[18] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood* 2019; 134:2369–82.

[19].. Tiacci E, Ladewig E, Schiavoni G et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131:2454–65.

[20]. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable

subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198:851–62.

[21]. Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:3871–9.

[22]. Mottok A, Wright G, Rosenwald A et al. Molecular classification of primary mediastinal large B-cell lymphoma using routinely available tissue specimens. *Blood* 2018; 132:2401–5.

[23]. Bobée V, Ruminy P, Marchand V et al. Determination of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Classifier: A CALYM Study. *J Mol Diagnostics* 2017; 19:892–904.

[24]. Bobée V, Drieux F, Marchand V et al. Combining gene expression profiling and machine learning to diagnose B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J.* 2020; 10:59, <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0322-5>

[25]. Sarkozy C, Boyle M, Slack GW et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4:2523–35.

- 
- [26]. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2017.
- [27]. Griffin G, Rodig S. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. in Molina TJ, editor. Hematopathology (Encyclopedia of Pathology). Heidelberg: Springer Berlin; 2020. pp 426–30.
- [28]. Van Slambrouck C, Huh J, Suh C et al. Diagnostic utility of STAT6YE361 expression in classical Hodgkin lymphoma and related entities. *Mod Pathol* 2020; 33:834–45.
- [29]. Abou-Ellella, A.A., Weisenburger, D.D., Vose, J.M., Kollath, J.P., Lynch, J.C., Bast, M.A., et al., 1999. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 17, 784–790.
- [30]. Falini, B., Venturi, S., Martelli, M., Santucci, A., Pileri, S., Pescarmona, E., et al., 1995. Mediastinal large B-cell lymphoma: clinical and immunohistological findings in 18 patients treated with different third-generation regimens. *Br. J. Haematol.* 89 (4), 780–789.
- [31]. Charlotte Lees, Colm Keane, Maher K. Gandhi, and Jay Gunawardana, Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions *British Journal of Haematology* published by British Society for Haematology

and John Wiley & Sons Ltd British Journal of Haematology, 2019, 185, 25-41

[32]. Lister TA et al. J Clin Oncol 1989 ;7 :1630, <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/mesure-du-rapport-mt-sur-radio-thorax/>

[33]. David Pfau, Daniel A. Smith, Rose Beck, Kianoush Ansari Gilani, Amit Gupta Paolo Caimi, Nikhil H. Ramaiya , Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Review for Radiologists, AJR:213, November 2019

[34]. Sergio Piña-Oviedo, MD and Cesar A. Moran, MD. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 2. 2019. Adv Anat Pathol Volume 26, Number 6.

[35]. T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars et R. Nutt, « A combined PET/CT scanner for clinical oncology », *J Nucl Med.*, vol. 41, n° 8, 2000, p. 1369-1379.

[36]. Emmanuel Caranfil, Pierre Isnard, Julie Bruneau, Josette Brière, Thierry Jo Molina, Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES • N° 528 • JANVIER 2021

- [37]. J. Andriamparany, J. Margery, B. Grand, P. Saint-Blancard, Primary mediastinal large B-cell lymphoma: Histopathologic features a specific tumour 0761-8417/\$ — see front matter © 2009 Elsevier Masson SAS. doi: 10.1016/j.pneumo.2009.08.004
- [38]. Lisa Giulino-Roth How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma 23 AUGUST 2018 | VOLUME 132, NUMBER 8 © 2018 by The American Society of Hematology
- [39]. Elaine Shum, Jarushka Naidoo, Azmat Iqbal, Mounzer Tchelebi , Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, <https://fr.aaaom.org/primary-mediastinal-8448>
- [40]. Xia, Y. et al. Loss of PRDM1 /BLIMP-1 function contributes to poor prognosis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 31, 625-636 (2017).
- [41]. Purroy, N. et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br. J. Haematol.* 169, 188-198 (2015).
- [42]. Hui Zhou, Zijun Y. Xu-Monette, Ling Xiao, Paolo Strati, Fredrick B. Hagemeister, Yizi He, Huan Chen, Yajun Li, Ganiraju C. Manyam, Yong Li, Santiago Montes-Moreno, Miguel A. Piris and Ken H. Youngj, Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct

immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up

[43].[https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms351/image\\_s/rms\\_idpas\\_d\\_isbn\\_pu2012-29s\\_sa02\\_art02\\_img004.jpg/1151106-1-fre-CH/RMS\\_idPAS\\_D\\_ISBN\\_pu2012\\_29s\\_sa02\\_art02\\_img004.jpg\\_i770.jpg](https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms351/image_s/rms_idpas_d_isbn_pu2012-29s_sa02_art02_img004.jpg/1151106-1-fre-CH/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012_29s_sa02_art02_img004.jpg_i770.jpg)

[44].D. Coso, J. Rey, R. Bouabdallah , Primary mediastinal B-cell lymphoma doi:10.1016/j.pneumo.2009.12.007

[45].Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I., Castaigne, S.,et al., 2010. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 116 (12), 2040-2045

[46]. Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, L.S., Advani, R., Chen, C.C., Hessler, J., et al., 2013.Dose-adjusted EPOCH-Rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 368 (15), 1408-1416.

[47].Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, et al. The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma Hematol Oncol. 2015;33(4): 145-150.

[48].Filippi, A.R., Piva, C., Giunta, F., Bellò, M., Chiappella, A., Caracciolo, D., et al., 2013.Radiation therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma with positron emission tomography positivity after rituximab chemotherapy. *Int. J. Radiat.Oncol. Biol. Phys.* 87 (2), 311–316.

[49].Goldschmidt N, Kleinstern G, Orevi M, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP–RICE regimen without radiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(5):1053–1060.

[50]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02038933: Study of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) That Have Either Failed or Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant(CheckMate 139).

[51]. Ansell, S.M., Lesokhin, A.M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E.C., Gutierrez, M., et al.,2015. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin'slymphoma. *N. Engl. J. Med.* 372 (4), 311–319.

[52]. Armand, P., Rodig, S., Melnichenko, V., Thieblemont, C., Bouabdallah, K., Tumyan, G., Özcan, M., Portino, S., Fogliatto, L., Caballero, D., Walewski, J., Gulbas, Z., Vincent, V., Christian, B., Perini, G.F., Salles, G.A., Svoboda, J., Zain, J., Patel, S., Chen, P.-H., Ligon, A.,

---

Ouyang, J., Neuberg, D., Redd, R., Chatterjee, A., Orlowski, R., Balakumaran, A., Shipp, M. & Zinzani, P.L. (2018) Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL): data from the keynote-013 and keynote-170 studies. *Blood*, 132(Suppl. 1), 228.

[53]. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(3):267-270.

[54] Zhang, W., Liu, Y., Mei, Q., Shen, L., Yang, Q. & WeiDong, H. (2018) Safety and efficacy of GVD and anti-PD-1 (SHR-1210) regimen with or without low-dose decitabine priming for refractory bulky and aggressive primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 36(no. 15\_suppl), 7556-7556.

[55]. Kim, S.J., Kang, H.J., Dong-Yeop, S., Lee, H.S., Oh, S.Y., Shin, H.-J., Yoon, D.H., Hong, J.Y., Kong, J.H., Sakamoto, K., Ko, Y.H., Takeuchi, K., Suh, C. & Kim, W.S. (2016) The efficacy of JAK2 inhibitor in heavily pretreated classical Hodgkin lymphoma: a prospective pilot study of ruxolitinib in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 128, 1820.

[56]. Sauter, C.S., Matasar, M.J., Schoder, H., Devlin, S.M., Drullinsky, P., Gerecitano, J., Kumar, A., Noy, A., Palomba, M.L., Portlock, C.S., Straus,

---

D.J., Zelenetz, A.D., McCall, S.J., Miller, S.T., Courtien, A.I., Younes, A. & Moskowitz, C.H. (2018) A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL. *Blood*, 131, 1805–1808.

[57]. Bartlett, N.L., Sharman, J.P., Oki, Y., 2013. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas: interim results in patients with DLBCL and other B-cell lymphomas. *Blood* 122 (21), 848.

[58]. Svoboda, J., Landsburg, D., Nasta, S., Barta, S., Khan, N., Fung, H., Tan, C., Fillicko-O'Hara, J., Gaballa, S., Strelec, L., Nagle, S., Bair, S., Mitnick, S., Waite, T., Sargent, R., Bogusz, A., Sahin, Z., Mato, A. & Schuster, S. (2017) Brentuximab vedotin with R-CHP chemotherapy as frontline treatment for patients with CD30 positive primary mediastinal large B-cell, diffuse large B-cell, and grey zone lymphomas: results of a phase I/II multisite trial. *Blood*, 130, 191.

[59]. Neelapu, S.S., Locke, F.L., Bartlett, N.L., Lekakis, L.J., Miklos, D.B., Jacobson, C.A., Braunschweig, I., Oluwole, O.O., Siddiqi, T., Lin, Y., Timmerman, J.M., Stiff, P.J., Friedberg, J.W., Flinn, I.W., Goy, A., Hill, B.T., Smith, M.R., Deol, A., Farooq, U., McSweeney, P., Munoz, J., Avivi, I., Castro, J.E., Westin, J.R., Chavez, J.C., Ghobadi, A., Komanduri, K.V., Levy, R., Jacobsen, E.D., Witzig, T.E., Reagan, P., Bot, A., Rossi, J.,

Navale, L., Jiang, Y., Aycocock, J., Elias, M., Chang, D., Wiezorek, J. & Go, W.Y. (2017) Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 377, 2531–2544.

[60]. Neelapu, S.S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F.L., Komanduri, K.V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A.M., Lohin, M.E., de Groot, J.F., Adkins, S., Davis, S.E., Rezvani, K., Hwu, P. & Shpall, E.J. (2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15, 47–62.

[61]. Zinzani, P.L., Fanti, S., Battista, G., Tani, M., Castellucci, P., Stefoni, V., et al., 2004. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br. J. Cancer* 91 (5), 850–854.

[62]. <https://www.mednuc.net/lymphome-evaluation-de-la-reponse-au-traitement/>

Lymphome : Evaluation de la réponse au traitement

[63]. Ceriani, L., Martelli, M., Gospodarowicz, M.K., Ricardi, U., Ferreri, A.J., Chiappella, A., et al., 2017. Positron emission Tomography/Computed tomography assessment after immunochemotherapy and irradiation using the Lugano classification

criteria in the IELSG-26 study of primary mediastinal B-Cell lymphoma.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 97 (January (1)), 42-49.



أطروحة رقم 22/066

سنة 2022

الورم اللمفاوي المنصفي الأولي للخلايا المناعية (ب) الكبيرة :  
تجربة مصلحة أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 05 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/15

من طرف

السيد حمزة ابن شريق

المزداد في 11 دجنبر 1996 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الورم اللمفاوي المنصفي الأولي للخلايا المناعية (ب) الكبيرة -دراسة تشريحية  
ريتوكسيماب - البوزيتروني بالإصدار مقطعي تصوير - متلازمة الوريد الأجوف العلوي

اللجنة

الرئيس ..... السيد المودن محمد كريم  
أستاذ في الطب الداخلي

المشرف ..... السيد الضو هشام  
أستاذ مبرز في علم الدم السريري

أعضاء { ..... السيد زيني علي  
أستاذ في الطب الداخلي

..... السيد سينا محمد  
أستاذ مبرز في التشريح المرضي

..... السيد بازين عزيز  
أستاذ مبرز في طب الأورام

عضو مشارك ..... السيد محتات المهدي  
أستاذ مساعد في علم الدم السريري