



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 77

# **LYMPHOME DU MANTEAU : ASPECTS HÉMATOLOGIQUES**

## **Thèse**

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

Par :

**Madame Maryam BERRADA**

Née le 20/01/1996 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

Mots clés : Lymphome du manteau – physiopathologie – clinique – hématologie

### **Membres du Jury :**

**Mme Souad BENKIRANE**

Professeur d'hématologie biologique

**M. MASRAR AZELARAB**

Professeur d'hématologie biologique

**M. DAMI Abdellah**

Professeur de biochimie chimie

**M. Anass JEAIDI**

Professeur d'hématologie biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إننا أنت  
العليم الحكيم﴾

سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<b><i>Doyen</i></b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i></b>	Professeur Brahim LEKEHAL
<b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>	Professeur Toufiq DAKKA
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>	Professeur Younes RAHALI
<b><i>Secrétaire Général</i></b>	Mr. Mohamed KARRA

\* ***Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN EI Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH EI Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

*[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)*

\* **Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale \*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah \*

Pr. JEAIDI Anass \*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. LEMNOUER Abdelhay\*

Pr. MAKRAM Sanaa \*

Pr. OULAHYANE Rachid\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham \*

Pr. BENZAOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* Enseignants Militaires

# DEDICACES

---

*A mon cher père*

***Mostafa BERRADA***

*Pour m'avoir encouragé à suivre cette voie,*

*Pour avoir toujours été un modèle pour moi,*

*Pour m'avoir soutenu et aidé à chaque fois,*

*J'espère te remplir de fierté*

*En ayant accompli ton rêve de voir un de tes enfants médecin*

*Que Dieu t'accorde encore de longues années de vie*

*Pleines de santé, de bonheur, et de bonnes actions*

*A ma chère mère*

**Mouna BARGACH**

*Un mental d'acier, un cœur en or*

*Ton soutien inconditionnel et ton affection attentionnée*

*M'ont donné la force de surmonter les pires obstacles*

*Et la joie de partager avec toi mes plus beaux souvenirs,*

*Que Dieu puisse m'accorder la chance de te rendre la pareille demain*

*Bien qu'impossible à réaliser*

*Ce n'est pas juste mon avenir que tu portes entre tes mains*

*C'est tout le Paradis qui gît sous tes pieds*

*A ma chère sœur*

*Rim BERRADA et son mari Faiçal BARGACH*

*Pour tous nos pleurs et nos rires,*

*Pour nos chamailleries quand nous étions petites,*

*Pour ton soutien quand se multipliaient les soupirs*

*Je te souhaite énormément de réussite et plein de bonheur au côté de Faiçal*

*Que Dieu vous garde et vous protège*

*Et qu'à l'avenir nous passions plus de temps ensemble*

*A ma petite sœur*

*Sara BERRADA*

*A la plus douce et la plus belle de nous trois*

*Avec ou sans maquillage ;)*

*Je te dédie mon travail,*

*Que Dieu puisse te préserver et te procurer santé et bonheur*

*A l'amour de ma vie,*

*Mon mari*

*Issam EL HAMRAOUI*

*Je n'oublierai jamais le premier semestre de ma première année de médecine,*

*Ce matin, au hall de la fac où tu as bousculé ma vie,*

*Je suis tombé amoureux de toi à la seconde où nos regards se sont croisés*

*Et je n'ai jamais arrêté de t'aimer depuis*

*Tu m'as toujours soutenu dans les moments difficiles*

*Notre amour insouciant et innocent sera toujours notre force*

*Je te dédie mon travail à des milliers de kilomètres*

*Je t'aime jusqu'au dernier de mes chromosomes*

*Puisse Dieu nous protéger et préserver l'amour, le respect, et l'estime que nous portons l'un pour l'autre*

*A ma chère tante*

*Rahma BARGACH, à son mari Rachid TAZI (mon  
Ammou linch)*

*Et à mes cousins Salma et Abdelhadi TAZI*

*Tata Rahma, tu as toujours su m'écouter, et me raisonner,*

*Tu as toujours été présente dans les moments difficiles,*

*Ta joie, ta bonne humeur, et ton humour font de toi une personne exceptionnelle*

*Ammou Linch, tu es la première personne qui a pris ma main quand j'étais bébé,*

*J'ai tout de suite réalisé que je pouvais toujours compter sur toi,*

*Pour mes devoirs de Français, comme pour mes leçons de vie*

*Dadou et Salomé,*

*Pour tout l'amour et toute l'affection que vous me portez*

*Je vous remercie et vous souhaite tout le bonheur du monde*

*A mon oncle (préféré)*

*Simohammed BARGACH et à sa femme Sabah TIJINI*

*Hbib Mohammedi, tu as joué un très grand rôle dans mon éducation et celle de  
mes sœurs,*

*Grâce à toi nous avons appris comment le loup et le lion mangeaient nos  
Sandwichs et nos repas*

*Ta gentillesse et ta bienveillance font que tu occupes une place particulière dans  
mon cœur,*

*Je te souhaite à toi et à Sabah une longue vie pleine de bonheur, de santé et de  
prospérité.*

*A ma grand-mère*

**Latifa BENMANSOUR**

*Aucune dédicace, aucun texte ne pourra exprimer l'amour et la gratitude que  
j'ai à ton égard,*

*Depuis toute petite tu m'as porté sous ton aile et tu n'as jamais cessé de le faire,*

*J'ai partagé avec toi tellement de bons souvenirs dans les quatre coins du monde*

*A toutes ses larmes de joies que nous avons versées ensemble à chaque annonce  
de mes résultats,*

*A toutes ses belles années que nous avons passées ensemble*

*Je t'aime mamie*

*À ma chère grand-mère*

*Fouzia DINIA*

*Ton rire raisonne toujours dans mes oreilles,*

*Tu es la personne la plus joyeuse et la plus drôle que je connaisse,*

*Tu es aussi une âme sensible, mais du haut de tes 1.40 comme dirait papa*

*Tu ne laisses personne indifférent*

*Pour ta joie de vivre et le bonheur que tu diffuses autour de toi*

*Merci d'exister*

*Que Dieu te protège et te bénisse*

*A mes deux grands pères*

*Feu Othman BARGACH*

*Et feu Abdelmjid BERRADA*

*Pour toute l'affection que vous m'avez donnée quand j'étais enfant*

*Et votre bénédiction qui m'accompagne toujours à chacun de mes pas,*

*Des années sont passées depuis que vous nous avez quitté mais votre sagesse et  
votre bonté résonnent à tout jamais dans notre cœur*

*Que Dieu vous ouvre les portes de son Paradis*

## *A la famille BENMANSOUR*

*Comment clôturer sept années de médecine sans parler de votre soutien sans limite et votre amour inconditionnel*

*Hbib Bouhati, mes plus beaux souvenirs d'enfance ont vu le jour dans ton foyer, ou dans ta voiture 2 minutes avant d'arriver à l'école,*

*Mami Caty, il n'existe aucun mot sur terre pour exprimer mon amour et ma gratitude, tu es une personne formidable, à l'écoute et toujours présente*

*Mes cousines Hsinou Tipiyou Shoshana et Fadoul oui oui j'ai mis vos surnoms dans ma thèse, merci pour tout, ce travail n'aurait surement pas vu le jour sans vous,*

*Dadi, mon grand frère, merci pour tout !*

***Aux familles BERRADA, BARGACH et DINIA***

*Mes oncles et leur épouse, mes tantes et leur époux,*

*Mes cousins et leur petite famille*

*Pour tout l'amour et l'affection que vous me portez*

*Je vous remercie et vous souhaite tout le bonheur du monde*

*A ma belle famille*

*Mr Hamid EL HAMRAOUI, Mme Fatema AZRIOUIL,*

*Reda et Imane EL HAMRAOUI*

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et mon estime envers  
vous,*

*Pour vos conseils et votre soutien, j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et  
santé.*

*A mes amis,*

*Les enfants, à MANSAHCH*

*Bientôt huit ans sont passées depuis notre rencontre,*

*A tous ses moments de joie que nous avons passés ensemble dans les quatre  
coins du Maroc et dans les quatre coins de la Fac,*

*Je vous dédie mon travail et vous souhaite plein de bonheur, de santé et de  
réussite*

*A mes amis de la Box Redstart et à toute ma famille*

*Crossfit dans le monde entier*

*Je remercie Dieu de vous avoir mis sur ma route,*

*Que cette année et celles à venir soient remplies de PR et de Burpees*

*Puisse Dieu vous protéger et vous offrir santé, bonheur et prospérité.*

# REMERCIEMENTS

---

*A mon maître et rapporteur de thèse*  
**Monsieur le Professeur Azelarab MASRAR**  
**Professeur Azelarab MASRAR**

*J'ai eu le privilège de travailler à vos côtés. Vous m'avez fait aimer l'hématologie, et m'avez beaucoup appris en médecine comme en valeurs humaines. Je ne cesserai de vous remercier pour votre gentillesse, humilité et empathie. Votre bonne humeur est vite contagieuse et votre travail rigoureux l'est encore plus. J'espère que vous trouverez dans ce travail et à travers ces lignes le témoignage de mon estime et de ma considération.*

*A mon maître, ma présidente de thèse*  
**Madame le Professeur Souad BENKIRANE**  
**Professeur Souad BENKIRANE**

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de mon jury de thèse. J'ai eu le privilège de bénéficier, durant mon cursus, de votre enseignement et d'apprécier votre grand sens de professionnalisme et d'humanité que je garderai toujours en mémoire.*

*A mon maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Abdellah DAMI*  
*Professeur Abdellah DAMI*

*Je suis très reconnaissante pour la sympathie avec laquelle vous avez  
accepté de juger mon travail de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt  
que vous avez porté au sujet.*

*A mon maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Anass JEAIDI*  
*Professeur Anass JEAIDI*

*Veillez accepter ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger  
mon travail. Vous voir siéger dans mon jury de thèse est un grand  
honneur pour moi.*

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

<b>LCM</b>	: lymphome à cellules du manteau
<b>SOX11</b>	: sex-determining region Y, box 11
<b>PET</b>	: positron emission tomography
<b>NK</b>	: natural killer
<b>LNH</b>	: lymphome non hodgkinien
<b>CDK</b>	: cyclin-dependent kinase
<b>PEST</b>	: Séquence de cycline D1 riche en proline, thréonine, serine (S) et acide glutamique
<b>CXCR4</b>	: C-X-C chemokine receptor type 4
<b>ATM</b>	: ataxia telangiectasia mutated
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>ARNm</b>	: acide ribonucléique messenger
<b>CAM-DR</b>	: cell adhesion-mediated drug resistance
<b>NES</b>	: nuclear export signal
<b>PNN</b>	: polynucléaires neutrophiles
<b>BTK</b>	: Bruton tyrosine kinase
<b>BCR</b>	: B-cell receptor
<b>RC</b>	: réponse complète
<b>BAFF</b>	: B-cell activating factor
<b>CSH</b>	: cellule souche hématopoïétique
<b>CIM-O-3</b>	: Troisième édition : Classification Internationale des Maladies Oncologiques

<b>CSP</b>	: cellules souches de patient
<b>PNK</b>	: polynucleotide kinase
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMCLN</b>	: European Mantle Cell Lymphoma Network
<b>SNC</b>	: système nerveux central
<b>FISH</b>	: fluorescence in situ hybridization
<b>FOXO</b>	: Forkhead box O
<b>PDX</b>	: patient-derived xenograft
<b>GLGLSG</b>	: German Low Grade Lymphoma Study group
<b>HSC</b>	: hematopoietic stem cell
<b>CMF</b>	: cytométrie en flux
<b>Ig</b>	: immunoglobuline
<b>IGH</b>	: chaîne lourde des Ig
<b>IL</b>	: interleukine
<b>MALT</b>	: tissu lymphoïde associé aux muqueuses
<b>PIP<sub>3</sub></b>	: phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate
<b>LB</b>	: lymphocyte B
<b>LDH</b>	: lactate déshydrogénase
<b>LLC</b>	: leucémie lymphoïde chronique
<b>LLC/SLL</b>	: leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>LMNH</b>	: lymphome malin non hodgkinien
<b>LH</b>	: lymphome de Hodgkin
<b>LT</b>	: lymphocytes T

<b>CDKN2A</b>	: cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
<b>LBDGC</b>	: lymphome B diffus à grandes cellules
<b>SDF1</b>	: stromal derived factor 1 ou CXCL12
<b>MM</b>	: Myélome multiple
<b>MRD</b>	: maladie résiduelle détectable
<b>MTC</b>	: major translocation cluster
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: nuclear factor- $\kappa$ B
<b>RB1</b>	: protéine du rétinoblastome
<b>MET</b>	: microenvironnement tumoral
<b>LF</b>	: lymphome folliculaire
<b>PIP<sub>2</sub></b>	: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
<b>TGF<math>\beta</math></b>	: transforming growth factor $\beta$
<b>NPC</b>	: nuclear pore complex
<b>RCC1</b>	: regulator of chromosome condensation 1
<b>REAL</b>	: Revised European American Lymphoma Classification
<b>PDGFA</b>	: platelet derived growth factor subunit A
<b>SSL</b>	: lymphome à petit lymphocytes
<b>MDM2</b>	: murine double minute 2
<b>PI3K</b>	: phosphatidylinositol-3 kinase
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>USA</b>	: united states of america
<b>XRCC4</b>	: X-ray repair cross-complementing protein 4
<b>MIPI</b>	: Index international de pronostic du LCM

**NHEJ** : non homologous end joining  
**PTEN** : phosphatase and TENsin homolog  
**TCF** : T Cell Factor

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

---

# Liste des Figures

---

Figure 1: Hématopoïèse physiologique. ....	7
Figure 2: Epidémiologie du LMNH – Février 2018 .....	9
Figure 3 : Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B d’après Küppers et coll., 1999 .....	10
Figure 4 : Translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32) .....	15
Figure 5 : L’effet du contrôle de la cycline D1 sur le cycle cellulaire: Passage de G1 à S .....	16
Figure 6 : Développement et progression du LCM dans ses sous-types majeurs : Modèle de pathogénicité moléculaire .....	18
Figure 7 : Schéma des différents mécanismes physiopathologiques du Lymphome à cellule du manteau. ....	21
Figure 8 : Localisation ganglionnaire d’un lymphome à cellules du manteau avec atteinte de la zone du manteau et persistance de centres germinatifs polarisés (Ki67) réactionnels BCL2 négatifs.....	27
Figure 9 : Aspect cytologique des lymphomes à cellules du manteau. ....	33
Figure 10 : Origine cellulaire des Lymphomes B.....	34
Figure 11 : Traitement du LCM : Avancées thérapeutiques .....	53

# Liste des Tableaux

---

Tableau 1 : Classification révisée OMS 2016 des néoplasies du tissu lymphoïde .....	25
Tableau 2 : Classification de Ann Arbor des LH et LMNH . .....	29
Tableau 3 : Clinique du Lymphome à Cellules du manteau, fréquence des symptômes et localisations .....	30
Tableau 4 : Présentation clinique des patients atteints d'un LCM.....	32
Tableau 5: Diagnostic Différentiel Des principaux LNH en fonction de l'Immunophénotypage et d'autres marqueurs Immunohistochimiques.....	36
Tableau 6 : Index pronostique du GLGSLG et de l'EMCLN .....	42
Tableau 7 : Index pronostique MIPI combiné avec l'expression de Ki-67% .....	42
Tableau 8 : Les mutations d'intérêt clinique potentiel.....	45
Tableau 9 : Résumé des marqueurs pronostic ayant un impact négatif ou en rapport avec une réponse négative au traitement du LCM .....	46

# Table des matières

---

<b>DEDICACES</b> .....	xviii
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	xxxiv
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	xxxix
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	xliii
Liste des Figures.....	xliv
Liste des Tableaux.....	xlv
Table des matières .....	xlvi
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITIONS</b> .....	5
1. Les Hémopathies malignes .....	6
2. Le Lymphome Malin Non Hodgkinien LMNH.....	8
3. Le Lymphome à Cellules du Manteau LCM : .....	11
<b>ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU LYMPHOME DU MANTEAU</b> .....	13
1. Surexpression de cycline D1 et Translocation de t(11;14) (q13;q32).....	14
2. Altérations génétiques secondaires .....	17
a. Les mutations géniques .....	17
b. Les voies de signalisation dérégulée .....	20
3. Importance du microenvironnement .....	22
<b>APPORTS DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2016</b> .....	24
<b>PRESENTATIONS CLINIQUES, APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET AVANCEES CLINIQUES DU LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU</b> .....	28

1. Aspects clinique du Lymphome à Cellules du Manteau .....	29
2. Caractéristiques biologiques du Lymphome à Cellules du Manteau .....	33
a. Caractéristiques immunocytologiques.....	33
b. Caractéristiques cytogénétiques .....	35
c. Caractéristiques immuno-phénotypiques .....	35
3. Evaluation et signification clinique des différents types de présentation, développement diagnostique.....	37
<b>AVANCES PRONOSTIQUES.....</b>	<b>40</b>
<b>AVANCEES DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU .....</b>	<b>47</b>
1. Avancées thérapeutiques et traitements de référence chez les jeunes patients .....	48
a. Les thérapies conventionnelles.....	48
b. Association chimiothérapie intensive et Rituximab .....	49
c. Chimiothérapie intensive suivie de la transplantation de CSH autologues .....	50
2. Traitement des LCM chez les patients de plus de 60 ans .....	51
3. Les thérapies ciblées .....	52
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>56</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>60</b>

# **INTRODUCTION**

---

Le cancer constitue la deuxième cause de décès dans le monde, on dénombre 8,8 millions de morts en 2015 soit un décès sur 6 est dû au cancer [1].

La présentation clinique des cancers est très hétérogène expliquant certains retards et errances diagnostiques. Ils peuvent être révélés par des signes directs (masse visible ou palpable) mais également par des signes indirects (compression des organes de voisinage, comme les voies aériennes ou digestives) ou encore par des signes d'envahissement métastatique pouvant parfois représenter des urgences vitales qu'il faut rapidement prendre en charge sans retarder la démarche diagnostique [2].

Parmi les cancers les plus fréquents nous retrouvons les hémopathies malignes qui représentent l'ensemble des cancers qui touchent les cellules hématopoïétiques et qui se caractérisent par la prolifération monoclonale des lymphocytes anormaux dans le tissu lymphatique.

Selon la cellule immunitaire responsable de la prolifération néoplasique, et en fonction du tableau clinique et biologique que présente le patient, sont définies les différentes entités d'hémopathies malignes.

En 2001, l'OMS publie une classification regroupant les différentes tumeurs touchant les cellules hématopoïétiques et les tissus lymphatiques, cette classification a été traduite dans la CIM-O-3 en 2008 puis mise à jour par l'OMS en 2016. Elle permet de distinguer les proliférations lymphoïdes dans les différentes lignées (B, T et NK). Il existe selon cette classification trois types de Lymphomes B : Lymphome Hodgkinien, le Lymphomes Non Hodgkinien et le Myélomes Multiples, a chaque sous-groupe appartiennent plusieurs entités a part entière [3].

Depuis les années 50, l'incidence des hémopathies malignes a augmenté de façon globale puis s'est stabilisée entre 2000 et 2005 [4] pour connaître une augmentation importante en 2012, en particulier pour le LMNH qui est passé de 301 000 cas en 2002 à 386 000 en 2012 [5].

Cette augmentation d'incidence du LMNH le place parmi les 7 cancers les plus fréquents en Europe [6], et parmi les 5 plus fréquent selon le Registre des cancers de Rabat 2005. De plus, l'incidence des différentes sous-entités de lymphome malin non Hodgkinien varient de manière importantes en fonction de l'âge et du sexe et l'âge suggérant différentes étiologies [7]. L'augmentation de l'incidence des lymphomes malins non Hodgkinien ne peut être expliquée seulement par cet unique facteur de risque [8].

En terme de pronostic, depuis le milieu des années 90, il y a eu une amélioration de la survie des patients suivis pour Lymphome non hodgkinien. Cette amélioration concerne les hommes comme les femmes, elle a été observée dans toutes les tranches d'âge. Les changements majeurs apportés à la prise en charge diagnostique et thérapeutique comme la découverte précoce et la mise en place de nouveaux traitements moins toxiques et plus efficaces comme le Rituximab et les autres anticorps monoclonaux ont permis d'améliorer la conduite à tenir chez les patients atteints de lymphomes non hodgkiniens [9].

C'est le cas du Lymphome à Cellules du Manteau (LCM), sous-type de LMNH rare et agressif qui se développe à partir des lymphocytes B au niveau de la zone du manteau d'un ganglion lymphatique [5], dont les facteurs de risque et l'étiologie restent à ce jour peu connus. Le lymphome à cellule du manteau est considéré à ce jour comme étant une pathologie incurable, en effet sa survie médiane se situe entre 5 et 7 ans, et seules les patients éligibles à une autogreffe de CSH autologues suite à une cure d'immunochimiothérapie intensive sont susceptibles de prolonger leur survie en l'absence de progression de la maladie.

Depuis la publication de la classification REAL en 1994, le lymphome du manteau est considéré comme une entité pathologique à part entière, sur le plan épidémiologique, celui ci représente moins de 7% de l'ensemble des LMNH, il touche préférentiellement le sexe masculin, avec un sexe ratio de 3/1 et en particulier les sujets âgés de plus de 60 ans.

La surexpression de la cycline D1 est l'évènement physiopathologique clé du déclenchement de la pathologie, celle-ci est due à la translocation t(11;14)(q13;q32), il s'agit d'une translocation entre le bras long du chromosome 11 et le bras court du chromosome 13 ; mutation quasi-constante qui différencie de LMC des autres lymphomes à petites cellules [10].

L'utilisation des anticorps-monoclonaux comme l'anthracycline comme thérapie de consolidation ainsi que la greffe de CSH autologue en traitement de première ligne chez les patients atteints de lymphome à cellule du manteau représentent des avancées thérapeutiques majeures. En effet, depuis l'avènement de ces nouvelles méthodes dans les années 90, les résultats thérapeutiques étaient nettement meilleurs comparés aux années 70 et 80 [11].

L'allongement de la survie reste au centre des préoccupations, et représente l'objectif ultime des recherches initiés par les comités scientifiques. L'usage correct des thérapies actuellement disponibles, et la mise en place de combinaisons efficaces requiert une connaissance approfondie de la physiopathologie ainsi que l'amélioration des méthodes de diagnostic de la maladie [12].

C'est dans ce contexte que nous avons souhaité dans ce travail de thèse approfondir les connaissances physiopathologiques et diagnostiques de la maladie.

Une première partie introductive s'attèlera à décrire le LCM, sa place dans les cancers hématologiques et plus spécifiquement dans les LMNH.

Les étapes oncogéniques de la physiopathologie des LCM seront détaillées, de la translocation initiatrice jusqu'à l'acquisition de mutations secondaires.

Les étapes du diagnostic, l'apport de la nouvelle classification OMS 2016 ainsi que les différents paramètres déterminant le pronostic du LCM seront détaillés.

Enfin les différents protocoles thérapeutiques ainsi que les mécanismes d'actions des molécules qui leur sont associés seront brièvement exposés.

# **EPIDEMIOLOGIE ET DEFINITIONS**

---

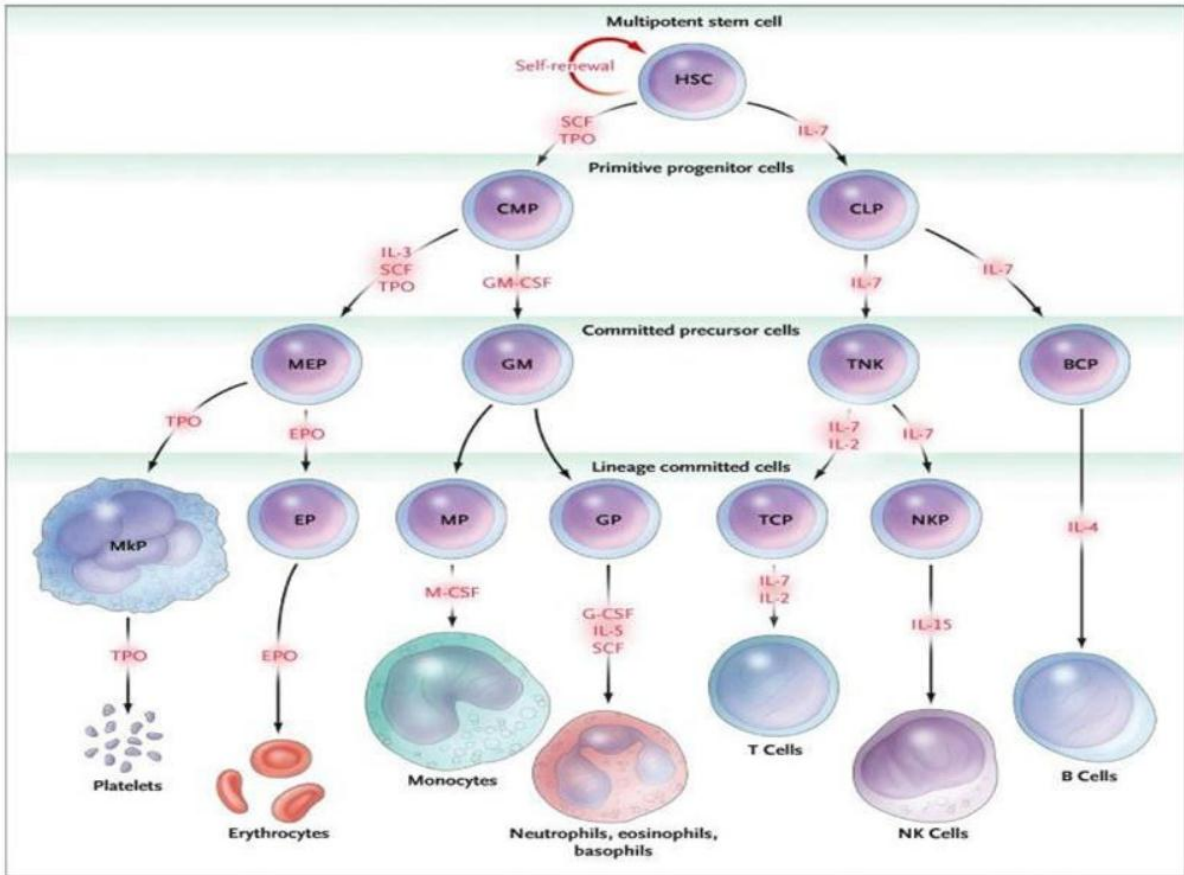
# 1. Les Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes.

Elles résultent de la prolifération des cellules sanguines **matures** (responsables d'hémopathies chroniques d'évolution lente) ou **immatures** (entraînant les hémopathies aiguës d'évolution rapide) mais qui, dans tous les cas, échappent à la régulation normale [13].

Depuis 1970 se sont succédées les multiples classifications des hémopathies malignes. Elles ont abouti à l'aube du 21<sup>e</sup> siècle à la publication par l'OMS d'une classification internationale consensuelle (Jaffe et coll., 2001). Cette classification a ensuite été mise à jour en 2008 puis en 2016 [14].

Pour définir chaque entité, la classification OMS 2016 tient compte du tissu d'origine de la prolifération, qu'il soit myéloïde ou lymphoïde, ainsi que des éléments immunophénotypiques, histologiques morphologiques ou, moléculaires, génétiques et de la présentation clinique [15].



**Figure 1:** *Hématopoïèse physiologique.*

*Les cellules hématopoïétiques proviennent de la CSH qui donne deux lignées différentes, la lignée myéloïde produisant les plaquettes, les érythrocytes, les monocytes et les polynucléaires ainsi que la lignée lymphoïde qui produit les lymphocytes B, T et NK [16].*

On distingue quatre grandes catégories de **proliférations myéloïdes** : les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, une catégorie regroupant des entités intermédiaires dénommée « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » et les leucémies aiguës myéloïdes.

Dans le **tissu lymphoïde**, il existe trois types de proliférations : les proliférations issues de la lignée des lymphocytes T, celles issues de la lignée NK et enfin les proliférations issues de la lignée des LB.

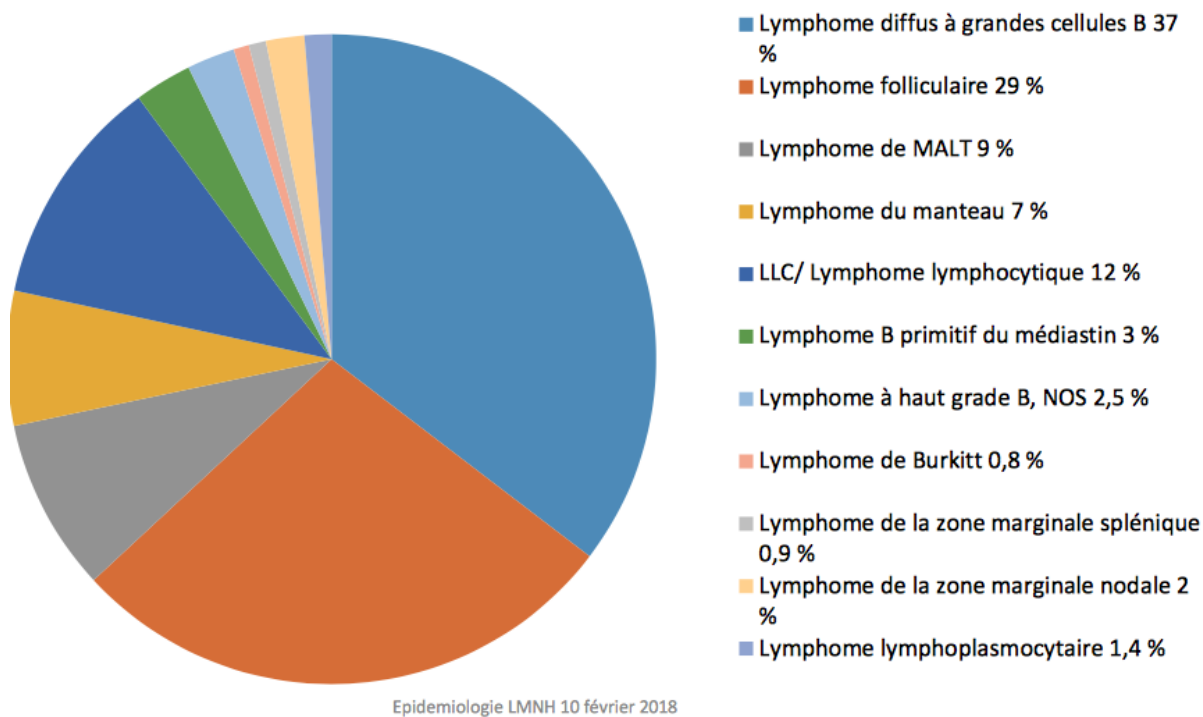
Indépendamment de son origine, le LH est classé à part, et ce en raison des particularités histopathologiques et cliniques caractéristiques qu'il présente [17].

Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées. [18].

Depuis les années 50, l'incidence des hémopathies malignes a augmenté de façon globale puis s'est stabilisée entre 2000 et 2005 [11]. En 2002, ont été recensés 301 000 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens, 62 000 nouveaux cas de lymphomes de hodgkin et 86 000 nouveaux cas de myélomes multiples. En 2012 ces chiffres ont augmenté pour atteindre respectivement 386 000 cas de lymphomes malins non hodgkiniens, 66 000 cas de lymphome de hodgkin et 114 000 cas de myélome multiple. [19 – 20].

## **2. Le Lymphome Malin Non Hodgkinien LMNH**

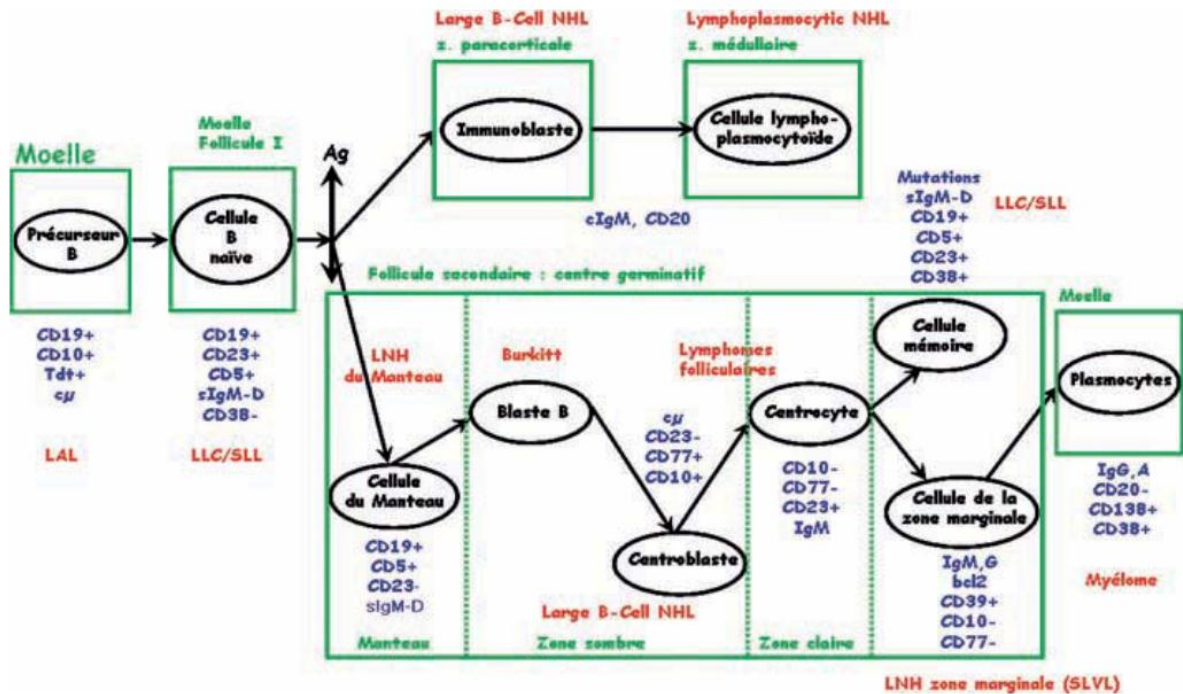
En nette augmentation au cours des dernières décennies, le lymphome non hodgkinien regroupe un ensemble de tumeurs malignes initiées à partir de la prolifération de cellules lymphoïdes, exception fait de lymphome de Hodgkin [21].



**Figure 2:** *Epidémiologie du LMNH – Février 2018 [22].*

Les LMNH appartiennent aux lignées B ou T et font partie des syndromes lymphoprolifératifs matures au même titre que les leucémies lymphoïdes chroniques. Il faut donc les distinguer des leucémies aiguës (immature) ou des syndromes lymphoprolifératifs chroniques sur des critères quantitatifs et qualitatifs de la moelle osseuse et du sang qui définissent ces maladies [23]. Certains types cellulaires peuvent donner soit un LMNH soit une leucémie [24].

En outre, il existe des formes frontières et des formes de passage ce qui rend le classement nosologique parfois arbitraire [25].



**Figure 3 :** Différenciation du tissu lymphoïde B normal et origine des différentes hémopathies lymphoïdes B d'après Küppers et coll., 1999

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LLC/SLL : leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire ; LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules [26].

Les LMNH sont représentés par une très grande diversité de tumeurs.

Celles-ci sont classées dans la dernière classification de l'OMS en entités clinico-biologiques de pronostic très différent.

L'appartenance à une de ces entités et la définition d'un certains nombres de facteurs pronostics permettent de prévoir le comportement clinique de la maladie et conduire à des indications thérapeutiques adaptées [4].

L'augmentation de l'incidence du lymphome non hodgkinien au cours des dernières décennies est expliquée par l'amélioration des pratiques médicales et les changements de classifications. Il est estimé que les changements de classification à eux seuls expliqueraient plus de 50% de cette augmentation [4].

Avant les années 80, plusieurs classifications des hémopathies malignes co-existaient : les premières classifications étaient celles de de Rapaport et celles de Lukes-Collins et Kiel [26 – 27], ensuite est apparue en 1982 la classification de la *Working Formulation* sous la tutelle du National Cancer Institute, et qui avait pour but d’harmoniser la classification des hémopathies lymphoïdes.

Il a été adopté aux Etats-Unis alors que la classification de Kiel subsiste en Europe [28].

En 1994 est apparu la classification REAL qui remplace la classification de Kiel et la *Working*, celle-ci prenant en compte les caractéristiques hématologiques, à savoir l’immuno-phénotypage, ainsi que les caractéristiques génétiques et cliniques des différents sous-types de lymphomes non hogkinien [29].

L’OMS s’inspire de la classification REAL et propose en 2001 une nouvelle classification qui devient l’unique système de classification des hémopathies malignes lymphoïdes.

En 2008, elle a été traduite sous l’égide de la CIM-O-3 puis revue en 2016 avec pour but l’introduction des nouvelles entités récemment identifiées [30].

### **3. Le Lymphome à Cellules du Manteau LCM :**

L’identification du lymphome à cellule du manteau comme entité distincte de lymphome B au sein des lymphomes non hodgkiniens était progressive.

Dans le milieu des années 70, Berard *et al* ont identifiés le LCM sous le nom "*Lymphome Centrocytique*" qu’ils ont inclus dans la classification de Kiel au sein des des Lymphomes de bas-grade [31].

Lennert *et al* quand a eux ont identifié un autre lymphome ayant des caractéristiques semblables sous le nom de "*Lymphome Lymphocytaire de Différenciation Intermédiaire*". Dans les années 80, Weisenburger *et al* ont décrit une nouvelle pathologie semblable à la variante folliculaire de ces lymphomes récemment identifiés et qui présentait des centres germinatifs résiduels ; le "*Lymphome de la zone du manteau*" [27].

Des spécificités morphologiques et immuno-phénotypiques similaires, étaient vraisemblablement présentes dans ces entités bien que différentes, elles ont donc été individualisées sous le terme de "Lymphome du Manteau" en 1994 par une nouvelle

classification européenne révisée des hémopathies, il s'agit de la classification REAL (Revised European American Lymphoma Classification) [32].

En 2001, l'OMS publie une classification basée sur la classification du Revised European American Lymphoma Classification et qui regroupe les différentes tumeurs touchant les cellules hématopoïétiques et les tissus lymphatiques, elle a été traduite dans la troisième édition du CIM-O. Le code morphologique du Lymphome à Cellules du Manteau est le "9673/3" [33].

Le LCM est donc selon cette classification un sous-type du LMNH qui touche exclusivement les lymphocytes B, il doit son nom à son du modèle de croissance typique précoce, lorsque les cellules néoplasiques remplacent le manteau folliculaire normal.

Des études menées aux USA ont montrées une incidence plus élevée du LCM au sein des populations blanches et caucasiennes comparé aux autres populations ethniques avec une moyenne d'âge de 68 ans [34 – 35 – 36 – 37- 38 – 39].

Même si les facteurs de risque spécifiques ni les facteurs de prédisposition au LCM n'ont toujours pas été identifiés, il semblerait exister une possible association du LCM aux infection a *Borrelia* [40], chez les fermiers [41], chez les individus présentant un polymorphisme du gène IL-10 – 1082A [42] ainsi qu'une association au LCM familial [43].

Une association entre affections auto-immune et LCM a également été observée et semblerait avoir un mauvais impact quant a la survie globale de ces patients [44].

Comme dans les résultats retrouvés dans les études portant sur les lymphomes à petits cellules et les leucémies lymphoïdes chroniques (SLL/LMC) l'*antigenic drive* aurait hypothétiquement un rôle dans le développement du LCM à côté du rôle du micro-ARN et des facteurs épigéniques qui sont également explorés [45].

Aussi, les patients atteint de LCM représenteraient un risque plus fort de développer certains cancers primitifs tel que le mélanome, le cancer de la thyroïdes, SLL/LMC et d'autres hémopathies malignes [46].

**ASPECTS  
PHYSIOPATHOLOGIQUES DU  
LYMPHOME DU MANTEAU**

---

---

Le développement et le maintien des clones du LCM sont assurés par un ensemble de facteurs cellulaires et micro-environnementaux.

La physiopathologie du LCM est largement dominée par l'aberration du cycle de régulation cellulaire, la réponse aux erreurs ADN, les altérations moléculaires et génomiques ; la signalisation du BCR, ainsi que les interactions avec le microenvironnement du tissu lymphoïde.

En effet, l'évènement oncogénique initial du LCM est la translocation t(11 ;14), et la surexpression précoce de la cycline D1 dans les lymphocytes B.

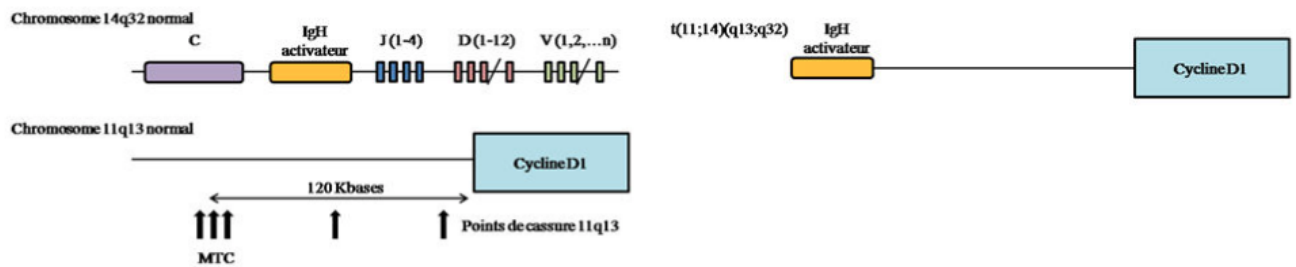
Cette surexpression anormale favorise la prolifération des lymphocytes B précancéreux et augmentant le risque d'acquérir des altérations au niveau du génome comme les mutations et les délétions des gènes codant pour les régulateurs du cycle cellulaire et les gènes de signalisations des dommages de l'ADN ce qui favorise la transformation des lymphocytes B en cellules cancéreuses [47].

La combinaison des ces facteurs représente la base de la physiopathologie de la maturation de la cellule du lymphome du manteau.

## **1. Surexpression de cycline D1 et Translocation de t(11;14) (q13;q32)**

La surexpression de la cycline D1 est l'évènement clé de la pathogénie des cellules prégerminales B naïves et est largement associée à la translocation t(11;14) (q13;q32) [48].

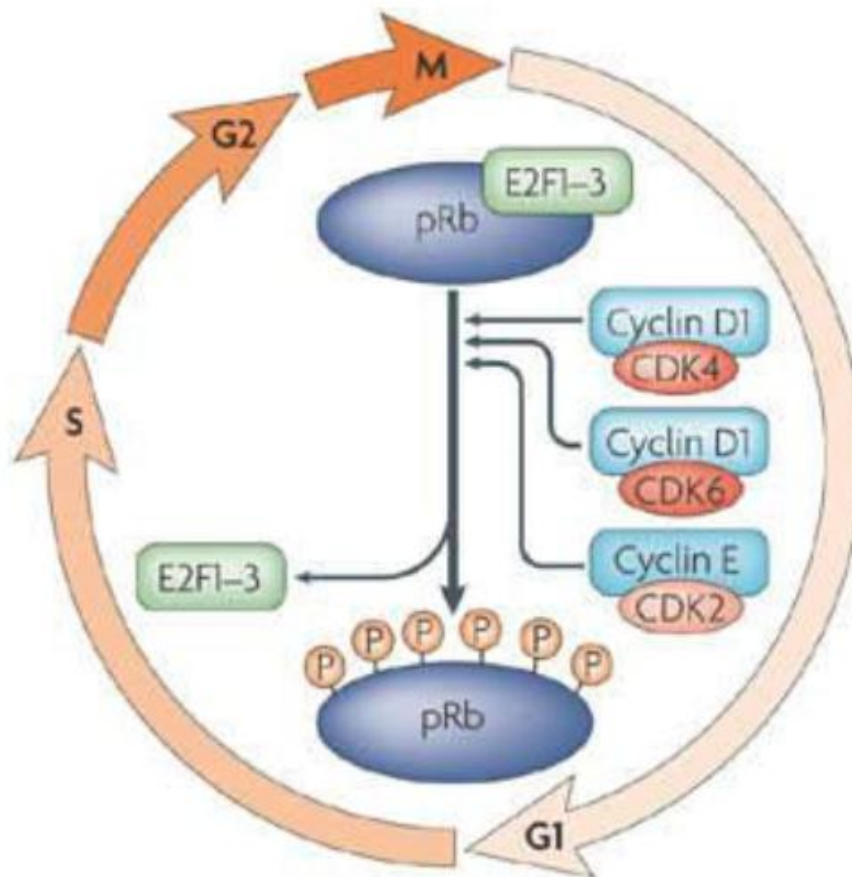
La Cycline D1 régule le cycle cellulaire par sa liaison aux *cyclin-dependent kinases* 4 et 6, quand le complexe est formé, il phosphoryle la protéine suppresseur de tumeur RB1 qui se retrouve dans l'incapacité de séquestrer certains facteurs de transcription notamment ceux de la famille E2F, en provoquant la transcription de plusieurs gènes, elle permet le passage de la phase G1 à la phase S au niveau du cycle cellulaire responsable de la prolifération rapide des cellules [49].



**Figure 4 :** *Translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32)* [50].

Un *crossing-over* entre la région q13 du chromosome 11 portant le gène qui code pour *CCND1* et la région q32 du chromosome 14 qui porte le gène codant pour la chaîne lourde des Ig peut survenir au niveau du Lymphocyte B au cours du réarrangement de la chaîne lourde des immunoglobulines.

Ce *crossing over* survient généralement au niveau de la zone de translocation connu sous le nom de MTC. La *CCND1* se retrouve alors sous le contrôle du promoteur de IgH, on assiste alors à une expression aberrante de cycline D1 qui est normalement absent au niveau de ces cellules [51].



**Figure 5 :** L'effet du contrôle de la cycline D1 sur le cycle cellulaire: Passage de G1 à S

*La protéine RB1 est phosphorylée par le complexe cycline D1/CDK4/6, elle libère les différents facteurs de transcription pour activer les gènes qui permettent au cycle cellulaire de passer rapidement de la phase G1 à la phase S [52].*

L'effet de la surexpression et du renforcement de la cycline D1 est largement attribué à :

- La translocation t (11 ; 14),
- La localisation cytoplasmique des allèles des CCND1
- Aux facteurs de transcription de la nucléotidine dans les zones perinucléaires
- Le ARNm tronqué des cyclines D1 [53].

Chez les patients ne présentant pas de cycline D1, une translocation des cycline D2/cycline D3 est observée et associée à la présence de l'oncogène SOX-11 et d'autres altérations génétiques secondaires [54].

## **2. Altérations génétiques secondaires**

L'expression aberrante de cycline D1 provoque une instabilité génomique qui a plusieurs conséquences sur les cellules pré-tumorales, elle peut activer certains oncogènes ou encore désactiver l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs en accumulant aléatoirement et continuellement des mutations. Ceci provoque de nombreuses dérégulations au niveau des voies de signalisation majeures comme celles de la régulation de l'apoptose.

### **a. Les mutations géniques**

- Activation d'oncogènes

La surexpression de l'oncogène SOX-11 est observée chez la majorité des patient présentant un LCM et ceci impacte les cellules du lymphome du manteau de plusieurs manières :

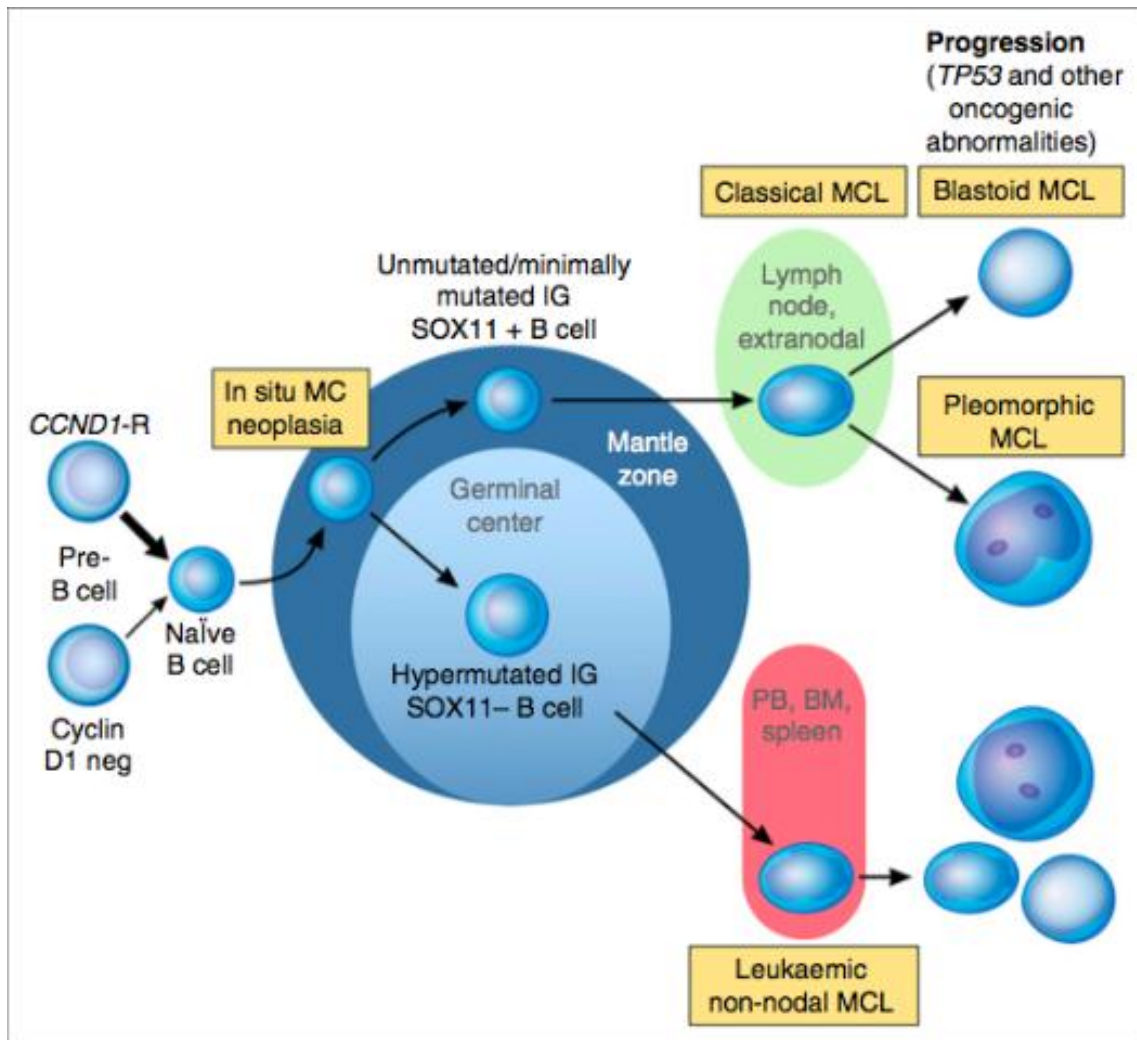
- L'augmentation de la signalisation BCR [55].
- La suppression du Bcl-6 pour éviter le transit des cellules LCM du centre germinale et donc l'obtention d'une IGHV non mutée [56].
- L'activation du PAX-5 [57].
- Le blocage de la maturation des cellules B
- Elle favorise l'angiogenèse à travers l'axe PDGFA [58].
- Elle permet l'expression de CXCR4 et de FAK par sa fixation sur les séquences régulatrices de ces mêmes gènes.

→ CXCR4, joue un rôle primordial quand à la domiciliation des LB dans la MO du fait que c'est un récepteur membranaire spécifique de la SDF1.

→ FAK, est une tyrosine kinase située au niveau du cytoplasme, elle est activée par des récepteurs du GH ou des récepteurs de l'intégrines, son rôle au niveau du MET est nécessaire, du fait qu'elle facilite la migration cellulaire,

l'invasion des cellules tumorales et leur progression pour atteindre d'autres tissus [59 – 60 – 61 – 62 – 63].

→ SOX11 joue donc un rôle primordial dans la formation de métastases, et ce en permettant aux cellules du lymphome du manteau de franchir la barrière endothéliale et d'envahir des sites ganglionnaires et extra-ganglionnaires [64].



**Figure 6 :** Développement et progression du LCM dans ses sous-types majeurs : Modèle de pathogénicité moléculaire [65]

- Anomalies des gènes suppresseurs de tumeur

Il a été démontré que des délétions intra-géniques homozygotes de **RBI** étaient présentes dans quelques cas de LCM et que la perte d'expression de la protéine suppresseur de tumeur rétinoblastome était associée au phénotype blastoïde agressif [66].

L'entrée en phase S du cycle cellulaire se fait sous la dépendance du RB1 qui est responsable de la séquestration physiologique du facteur de transcription proprolifératif E2F1 qui perd expression.

Il existe une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques et une instabilité génomique en raison de la mutation de la protéine codant pour le gène **ATM** qui est impliquée de façon critique dans la réponse au dommage à l'ADN. Ces mutations d'ATM touchent les formes classiques ganglionnaire et extra-ganglionnaires ainsi que les formes blastoïde, ceci nous laisse déduire l'implication d'ATM dans le développement précoce du LCM [67].

Les mutations retrouvées dans le lymphome à cellule du manteau sont principalement mutations faux-sens ou des troncatures impliquant le domaine **PI3K** de la protéine.

L'anomalie génétique la plus fréquemment retrouvée dans les cancers de l'homme est représentée par l'altération du gène **TP53** en position 17p13.

En ce qui concerne le lymphome à cellule du manteau, au niveau du gène TP53, au delà de la mutation au niveau de la position 17p13, il existe d'autres mutations au niveau des exons 4 à 8 codant pour le domaine de liaison à l'ADN.

Les fonctions cellulaires comme la mitose et l'apoptose sont assurées par la p53, le gène codant pour cette protéine est un facteur de transcription. Dans une cellule normale en état basal, la p53 est liée à la MDM2, elle est donc très peu exprimée, et se dégrade.

En contre partie, lorsque la cellule subit un stress, suite par exemple à des défauts du métabolisme ou de la division cellulaire ou encore à des lésions au niveau de l'ADN, la p53 entre en phase de désactivation en abolissant sa liaison avec la murine double minute 2.

Dans un deuxième temps, la structure de p53 se modifie et la protéine joue le rôle de facteur de transcription, c'est la phase de modification.

Parmi ces nombreuses fonctions, la p53 est responsable de l'activation de la transcription de plusieurs gènes.

Selon la sévérité de ce stress cellulaire, il existe deux réponses possibles : soit l'arrêt transitoire du cycle cellulaire dans le but de réparer les dommages de l'ADN, sinon, si les dommages sont trop importants, la cellule entre en apoptose [68].

Un des rôles de p53 est d'activer l'expression du gène **BAX**, sa protéine permet de

déclencher l'apoptose. P53 maintient l'intégrité de la cellule ; lorsqu'elle perd son expression et donc qu'elle ne participe plus au maintien de l'intégrité cellulaire, on assiste à des cancers particulièrement agressifs, le lymphome à cellule du manteau en est un exemple, précisément dans sa forme blastoïde.

L'inhibition de la phosphorylation de RB1 et des CDK 4 et 6 est assurée par p16 ; puissant suppresseurs de tumeurs, codé par le gène *CDKN2A* localisé sur le chromosome 9.

La mutation de ce gène est associée à une durée de survie plus courte des patients [69]. Elle est retrouvée dans les variantes agressives du lymphome à cellule du manteau.

*CDKN2A* et *TP53* possèdent des statuts mutationnels distincts et semblent participer à l'oncogenèse de manière indépendante.

## **b. Les voies de signalisation dérégulée**

- Voie PI3K/AKT

On voit souvent intervenir dans les formes blastoïdes agressives du Lymphome à cellule du manteau l'activation de la voie phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) /Akt.

L'activation constitutive de la voie phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) /Akt est impliquée dans la pathogénèse des formes agressives blastoïdes du LCM.

La voie phosphatidylinositol 3 kinase est une voie de signalisation très complexe, celle-ci fait intervenir une PI3K activée par phosphorylation lorsqu'elle se lie à un récepteur à tyrosine kinase dimérisé après s'être liée à son ligand spécifique [70]. Elle phosphoryle à son tour le PIP<sub>2</sub> en PIP<sub>3</sub>, celle-ci active une proto-oncoprotéine ; la kinase AKT qui possède plusieurs effets :

- En se liant à BAX, elle inhibe l'apoptose en l'empêchant de perméabiliser la membrane mitochondriale.
- Elle induit la prolifération cellulaire par une cascade d'effecteurs en activant *in fine* mTOR qui active S6K, celle-ci, grâce à sa liaison au ribosome permet l'initiation de la transcription de l'ARN.
- Le protéasome dégrade les protéines suppresseurs de tumeurs du groupe FOXO après leur phosphorylation par l'AKT.

On a donc une inhibition de l'apoptose et une augmentation de la prolifération des cellules du LCM [71].

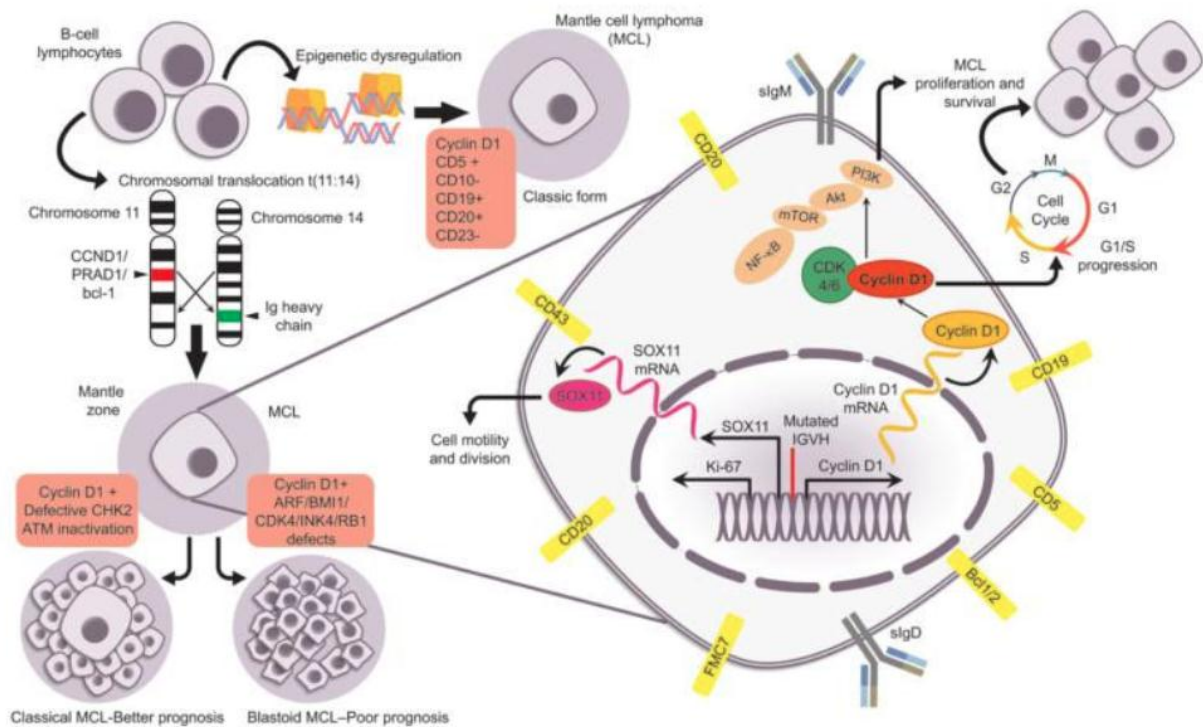
Le PTEN est capable de déphosphoryler PIP3, ce qui lui permet de minimiser l'action d'AKT. La perte de son expression est un mécanisme d'activation constitutif dans le LCM.

- Voie NFκB/STAT3

Il est suggéré que cette voie ne soit pas importante dans la dérégulation et la prolifération de l'apoptose dans le LCM du fait qu'elle n'est que rarement activée spontanément dans la pathologie.

L'activation de la voie NFκB (*Nuclear Factor kappa B*) est associée à la présence dans le noyau de p65.

La progression de la maladie est secondaire à la transcription de gènes anti-apoptotiques déclenchée par NFκB par la voie canonique et/ou non canonique, ceci étant souvent un signe de mauvais pronostic [72].



**Figure 7 :** Schéma des différents mécanismes physiopathologiques du Lymphome à cellule du manteau [73].

### 3. Importance du microenvironnement

En plus des données physiopathologiques décrites ci-dessus s'ajoute le micro-environnement tumoral, un paramètre déterminant dans la croissance et la survie des cellules du LCM et qui joue un rôle crucial quant à la résistance au traitement.

La surexpression de la cycline D1 et la dérégulation des voies de signalisations BCL2 sont des altérations géniques intrinsèques aux cellules, et ne suffisent pas pour observer la prolifération *in situ* et ne permettent pas la protection des cellules malignes de l'apoptose spontanée massive observée *ex vivo*, les signaux extrinsèques provenant du microenvironnement tumoral (MET) sont donc essentiels à l'expansion du LCM [74].

Comme dans d'autres hémopathies, ces signaux extrinsèques favorisent la croissance des cellules tumoral, leur survie et leur migration vers d'autres sites. Chez la majorité des patients, on observe au diagnostic des disséminations précoces secondaires aux interactions cellules tumorales/MET dans les ganglions et en dehors (MO, tractus intestinal).

*In situ*, les Lymphocytes B sont en contact étroit avec plusieurs cellules dont : les Lymphocytes T, les macrophages CD40L+ ainsi que les cellules stromales, folliculaires et dendritiques.

Dans certaines études, il a été démontré que ce contact étroit des lymphocytes B avec les autres cellules favoriserait leur survie à travers différents mécanismes comme une résistance aux cytotoxiques par le phénomène CAM-DR ou une diminution de l'expression de Bim [75].

En présence de cellule lymphoïdes-like (CD40L+), les cellules de patients *ex vivo* atteints d'un LCM progressent dans le cycle cellulaire, ce phénomène s'amplifie par la présence de l'IGF1, du BAFF, de l'IL-6 et 10 [76].

La physiopathologie de ce lymphome est faite de plusieurs mécanismes intriqués et complexes qu'il faut prendre en compte dans l'objectif de traiter les patients.

Récemment le LCM a été subdivisé en deux catégories, maintenant incluses dans la nouvelle classification des hémopathies malignes de l'OMS 2016.

Les deux sous-groupes ayant des aspects cliniques et moléculaires distincts sont représentés par :

- **Le LCM ganglionnaire** : représente la forme la plus fréquente, c'est la variante agressive de la maladie. Sur le plan physiopathologique, les patients présentent un réarrangement du gène IGHV non muté, une surexpression du SOX-11, une instabilité génomique de haut grade (ATM, CDKN2A, une modification de la chromatine), et d'autres modification oncogéniques et épigéniques. Les cellules B naïves du sous-groupe ne subissent aucune réaction au niveau du centre germinal [77].

- **Le LCM extra-ganglionnaire** : (10% - 20%) les patients présentent une lymphocytose et une splénomégalie. On suppose que la cellule originelle est un lymphocyte B mémoire avec une IGHV et un centre germinal mutés et une SOX-11 négative. Une stabilité génomique et quelques modifications épigéniques. Les aspects cliniques sont similaires au CLL, avec une aberrance immunophénotypiques (CD200 expression, perte de CD5) une surexpression du TLR2 et du CCND1. Chez ce sous groupe de patients, l'augmentation de la méthylation de l'ADN et la présence de mutations oncogéniques sont des facteurs de mauvais pronostic [78 – 79].

# **APPORTS DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION OMS 2016**

---

---



Elle intègre comme dans les précédentes classifications les données cliniques pertinentes, les résultats des dernières recherches validées histopathologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires, microbiologiques.

À côté des pathologistes et biologistes, un comité clinique était présent afin de valider la pertinence clinique de cette révision.

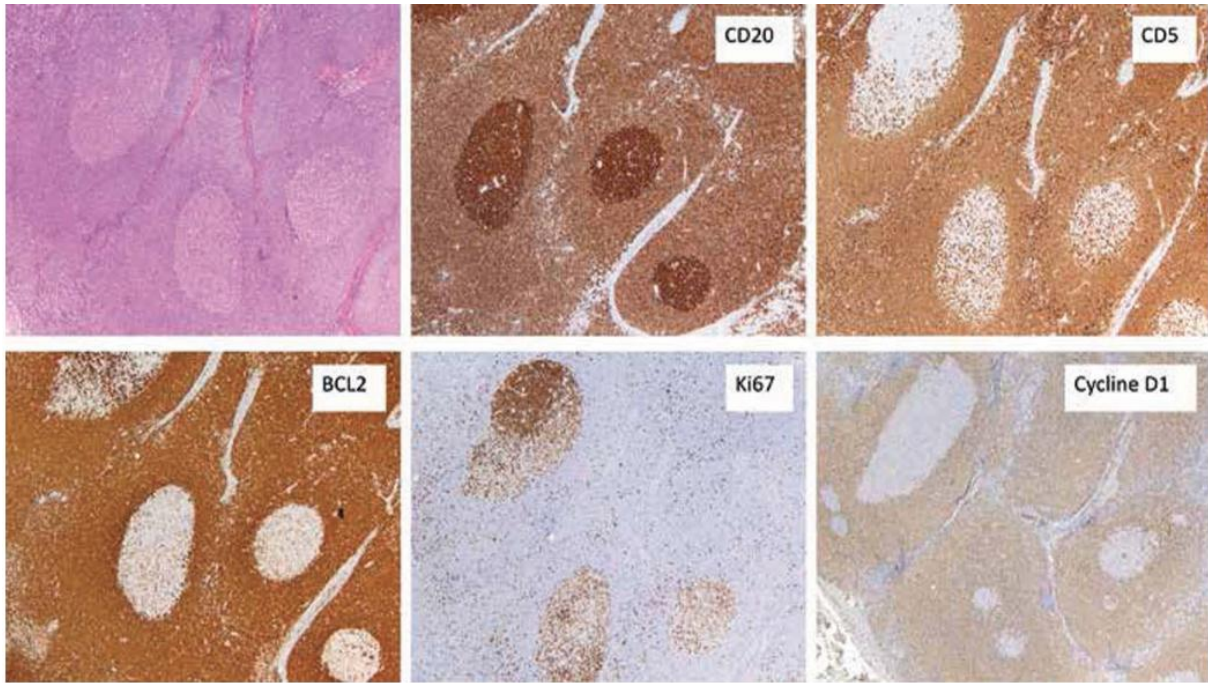
Les études de lymphomagenèse des **Lymphomes à cellules du manteau** comparant les présentations cliniques indolentes et agressives ont permis de mettre en évidence deux voies de lymphomagenèse de ce lymphome B dérivé de cellules naïves.

Le lymphome à cellules du manteau de morphologie classique, ganglionnaire et extra-ganglionnaire, ainsi que les formes de morphologie agressive : blastoïde ou pléomorphe, sont issues de lymphocytes B ne portant pas ou peu de mutations du domaine variable du gène *IGH* et exprimant SOX-11.

Les lymphomes à cellules du manteau de forme leucémique, médullaire et splénique, non ganglionnaire, cliniquement indolents, sont issus de lymphocytes B portant de nombreuses mutations du domaine variable du gène *IgH* et n'expriment pas SOX-11.

Cependant, des anomalies secondaires peuvent survenir impliquant souvent *TP53* et conduisant à une évolution très agressive de la maladie.

La nomenclature de certaines entités a été modifiée, le nom « LCM *in situ* » a été remplacée par : « **néoplasie à cellules du manteau *in situ*** ». Les critères diagnostiques sont inchangés : il s'agit d'identifier la présence de lymphocytes B pathologiques Cycline D1+ dans la zone du manteau. C'est une entité rare qui doit être distinguée du lymphome à cellules du manteau classique présentant une topographie du manteau (*figure*) [80].



**Figure 8 :** Localisation ganglionnaire d'un lymphome à cellules du manteau avec atteinte de la zone du manteau et persistance de centres germinatifs polarisés (Ki67) réactionnels BCL2 négatifs. [80].

**PRESENTATIONS CLINIQUES,  
APPROCHE DIAGNOSTIQUE  
ET AVANCEES CLINIQUES DU  
LYMPHOME A CELLULES DU  
MANTEAU**

---

## 1. Aspects clinique du Lymphome à Cellules du Manteau

Le LCM a une variété de présentations cliniques. Les patients peuvent présenter un LCM monoclonal avec une lymphocytose asymptomatique ou un LCM ganglionnaire ou extra ganglionnaire non Bulky avec un minimum de symptômes comme ils peuvent présenter une lymphadénopathie progressivement généralisée, une pancytopenie, une splénomégalie, un LCM extra ganglionnaire symptomatique qui touche une ou plusieurs parties du tractus gastro-intestinal, des reins, du system nerveux central ou n'importe quel autre organe ou système [69].

Dans 10% à 20% des cas le LCM se présente sous sa forme indolente ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, ou asymptomatique non blastoïde leucémique et ne nécessite pas de traitement systématique, la stratégie du « *Watch-and-wait* » étant la plus prudente et la plus sûre [81].

Selon la revue médicale de liège 2010, le diagnostic se fait dans 70%-80 au stade avancé de la maladie, correspondant aux St. 3 et 4 de Ann Arbor

Stade I : envahissement d'une région ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE)

Stade II : envahissement de deux régions ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, seules (II) ou avec envahissement limité en contiguïté d'un tissu ou d'un organe extra-ganglionnaire (IIE)

Stade III : envahissement de régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut comprendre la rate (IIIS), un organe extra-ganglionnaire contigu (IIIE) ou les deux (IIIES)

Stade IV : envahissement diffus ou focalement disséminé d'un ou plusieurs organes ou tissus extra-ganglionnaires, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé.

Tous les stades sont subdivisés pour indiquer l'absence (A, ex : stade IA) ou la présence (B, ex : stade IIB) de symptômes B.

**Tableau 2 :** Classification de Ann Arbor des LH et LMNH [82].

La maladie touche principalement les ganglions cervicaux et aortiques, elle est donc avant tout ganglionnaire.

Mais, l'invasion extra-ganglionnaire n'est pas à exclure, elle est dans 25% des cas présente de façon primaire et apparaît dans plus de deux sites dans 30 à 50% des cas.

Le plus souvent, on retrouve parmi les sites extra-ganglionnaires envahis : La MO, et le tractus digestif (tableau 3).

Dans 9/10 cas on retrouve la présence histologique du lymphome dans la partie basse du tube digestif au cours des biopsies systématiques de dépistage [89], bien qu'une grande partie des examens endoscopiques de ces patients sont macroscopiquement normaux, et la présence de signes clinique orientant vers une atteinte de cet organe ne dépasse pas les 17%.

<b>Symptômes ou Sites envahis</b>	<b>% de cas</b>
<b>Envahissement ganglionnaire / Hépatosplénomégalie</b>	90 [85]
<b>Infiltration de la moelle osseuse</b>	53 - 93 [86]
<b>Atteinte du tube digestif</b>	17 [85]
<b>Stade Ann Arbor IV</b>	70 [87]
<b>Dissémination sanguine</b>	58 - 80 [83 - 85]
<b>Infiltration du système nerveux central</b>	12 [88]
<b>Absence de symptômes spécifiques, Fatigue, Sueurs nocturnes, Asthénie</b>	5 [84]

**Tableau 3 :** *Clinique du Lymphome à Cellules du manteau, fréquence des symptômes et localisations.*

L'atteinte du sang périphérique est avérée : grâce aux techniques conventionnelles, chez 20 à 70% des patients ont été détectées des cellules tumorales tandis que chez une grande partie de patients ont été retrouvés des cellules lymphomateuses sanguines grâce à la cytométrie de flux, on retrouve chez seulement 25 à 40% des patients une augmentation de la

LDH, alors que chez la grande majorité des patients suivis sont retrouvés des chiffres d'Hb effondrée [86].

Souvent lors de la progression de la maladie et particulièrement dans les formes blastiques, nous retrouvons souvent un envahissement du SNC qui représente 12% [88].

Le décours clinique modérément agressif voire indolent au moment du diagnostic, avec une symptomatologie clinique discrète, des symptômes B à type de fièvre inexpliquée supérieure à 38°C, des sudations nocturnes ou une perte de poids inexpliquée supérieure à 10% dans un délai de 6 mois (25 à 50%) [90].

La maladie devient par la suite de plus en plus agressive et les patients développent une résistance à la chimiothérapie, c'est pour ces raisons que le LCM est l'un des LMNH dont le pronostic reste le plus mauvais. Sa médiane de survie en dehors de sa forme blastoïde est de 3-5 ans, sans phase de plateau [91].

## Présentation clinique

## Composantes cliniques

<b>LCM indolent</b> [92 – 93 – 94]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de signes B (sueurs nocturnes, amaigrissement &gt; 10% sur une période inférieure ou égale à 6 mois, fièvre &gt; 38),</li><li>- Taux de LDH et de beta2 microglobuline normaux,</li><li>- GB &lt; &lt;30 000 K/<math>\mu</math>L,</li><li>- Score MIPI bas,</li><li>- Ki67% sur les différents tissus biopsiés &lt; 30%</li><li>- Les caractéristiques cytomorphologiques sur les tissus biopsiés ne sont ni blastoïde ni pléomorphe,</li><li>- ADP &lt; 3cm et taille de la rate &lt; 20 cm,</li><li>- Le PET scan montre un maximum de SUV (standardized uptake value) &lt;6,</li><li>- Absence de la délétion du 17p et de la translocation MYC à l'examen cytogénétique par FISH, absence de caryotypes complexe.</li></ul>
<b>LCM leucémique non blastoïde asymptomatique</b> [95]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphocytose B monoclonale (avec l'immunophénotypage du LCM et une morphologie <i>non-blastoid</i>) dans le sang périphérique et/ou la moelle osseuse avec ou sans splénomégalie.</li></ul>
<b>LCM conventionnel (le plus fréquent)</b> [96]	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bulky ganglionnaire et forme extra-ganglionnaire symptomatique,</li><li>- Cytomorphologie classique, blastoïde ou pléomorphe,</li><li>- Preuve d'une progression clinique.</li></ul>

**Tableau 4 :** Présentation clinique des patients atteints d'un LCM

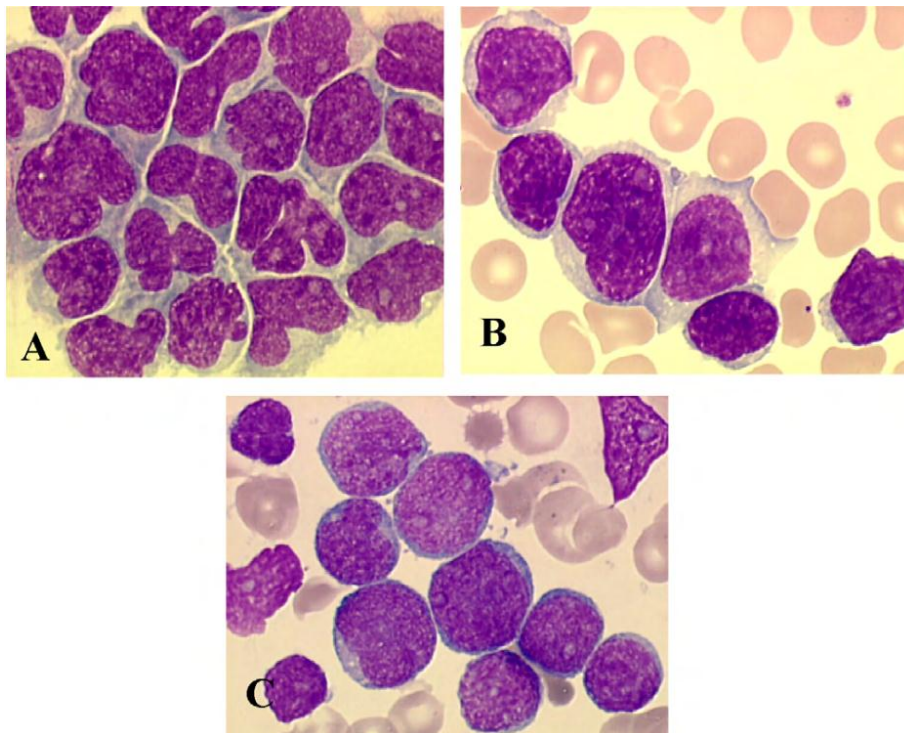
## 2. Caractéristiques biologiques du Lymphome à Cellules du Manteau

Le lymphome à cellule du manteau est un sous-type rare de lymphomes non hodgkinien qui se distingue par des caractéristiques hématologiques particulières.

### a. Caractéristiques immunocytologiques

Les LB se regroupent dans plusieurs follicules composés de nombreuses zones, dont la zone du manteau qui est formée d'une couronne de petits LB qui entourent le centre germinatif.

Le centre germinatif est le lieu de maturation des LB, il est donc impliqué de façon directe dans la pathogenèse de tous lymphomes B, qu'il s'agisse de lymphome de Hodgkin, de lymphome non hodgkinien ou de myélome multiple.

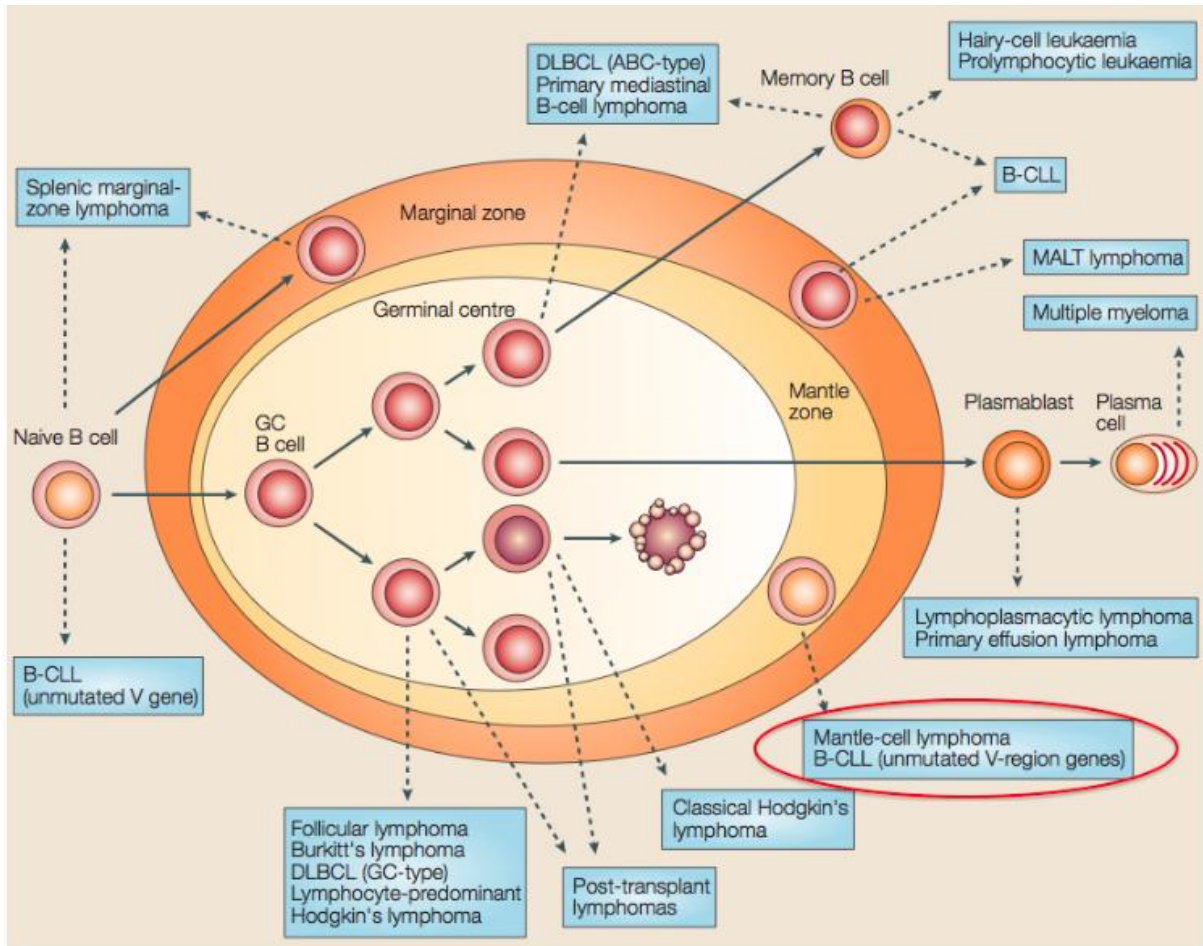


**Figure 9 :** Aspect cytologique des lymphomes à cellules du manteau.

*A (apposition de ganglion) et B (frottis sanguin), forme classique : cellules lymphoïdes, de taille très hétérogène, à cytoplasme parfois abondant, peu basophile, à noyau souvent irrégulier, avec une chromatine lâche et des nucléoles nets. C (frottis sanguin), forme blastique : chromatine homogène, fine. [97]*

Le marqueur cellulaire CD5 est exprimé dans la majorité des cellules de la zone du manteau au sein du centre germinatif [98].

Une analyse histologique du lymphome à cellule du manteau a montré au niveau de la zone du manteau des ganglions lymphatiques une importante infiltration tumorale, c'est donc de là qu'il tient son nom de LCM.



**Figure 10 :** *Origine cellulaire des Lymphomes B [99]*

Le passage par le centre germinatif des lymphocytes B naïfs est obligatoire dans la physiopathogénéicité du lymphome a cellule du manteau, en effet jusqu'à 30% des cas de ces lymphomes présentent une caractéristique, il s'agit des LB CD5+, cette mutation génétique au niveau de la région V signe leur passage [98].

Les cellules tumorales du lymphome à cellule du manteau se caractérisent ainsi par une population homogène de cellules de petite taille ou de taille moyenne avec un indice nucléocytoplasmique proche de 1, leur noyau est irrégulier, leur index de prolifération cellulaire est très faible et ils expriment les antigènes de surface CD24, CD20, CD19, CD22, CD5 ainsi que les IgD et IgM sans exprimer de CD10 [99 – 100 – 101].

## **b. Caractéristiques cytogénétiques**

La translocation chromosomique t(11 ;14) (q13 ;32) qui juxtapose la région de jonction de la chaîne lourde des Ig du chromosome 14q32 au locus CCDN1 également connu sous le nom de BCL-1 du chromosome 11q13, est l'altération génétique responsable de la pathogenèse du lymphome du manteau, qui fait sa particularité [102]. Elle détermine l'expression dysrégulée et ectopique de la cycline D1, codée par le gène CCDN1.

Normalement non exprimée dans les lymphocytes normaux, la cycline D1 a pour rôle de réguler le cycle cellulaire, elle permet à la cellule de passer de G1 à S dans un cycle cellulaire [92]. Grâce à sa liaison aux protéines CDK4 et CDK6, elle forme le complexe CDK/cycline qui permet la phosphorylation RB1 (gène suppresseur de tumeurs Rétinoblastome), et facilite donc la progression du cycle de la cellule. [103]

L'immunohistochimie permet de détecter la surexpression de la cycline D1, et la cytogénétique détecte la translocation t(11 ;14) (q13 ;32), à cause de sa sensibilité relativement faible, elle a été remplacée par l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) [102 – 103]. On décrit néanmoins, plusieurs cas confirmés de LCM ne présentant ni surexpression de la cycline D1 ni translocation correspondante.

Dans ces cas précis, une surexpression de cycline D2 ou de cycline D3 est possible, et pourrait expliquer la pathologie, en l'absence de la variante dominante.

Il existe par ailleurs, d'autres altérations génétiques secondaires qui viennent s'ajouter à cette première mutation, contribuant ainsi à l'oncogenèse, soit par le gain d'oncogènes (par exemple BCL-2, MYC, SYK,) ou par la perte de gènes suppresseurs de tumeurs (notamment TP53, CDKN2A ou ATM) [104].

## **c. Caractéristiques immuno-phénotypiques**

Etant donné les limites que présente l'histologie pour écarter les diagnostics différentiels avec les lymphomes à petites cellules, le recours à l'immunophénotypage s'avère

nécessaire pour poser le diagnostic de certitude du LCM (**Tableau 5**) [104].

En effet, les lymphomes du manteau expriment les marqueurs de lymphocytes B matures naïves : CD79-A CD20, CD22, CD19 ainsi que IgM et/ou IgD qui sont des immunoglobulines de surface [105].

Ces cellules expriment les protéines de surfaces CD5 et CD43 sans exprimer CD10 ni CD23, et le BCL6 est négatifs [105]. Leur profil immuno-phénotypiques est donc le suivant : CD20+, CD5+, CD23-, CD43+, CD10-, BCL6- comme indiqué dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

Des variantes phénotypiques sont néanmoins retrouvées dans certains LCM, essentiellement parmi les formes blastiques, tels que les tumeurs CD5-, CD10+ [105].

Sous-type histologique	CD20	CD5	CD23	CD43	CD10	BCL-6	Cycline D1
Lymphome du manteau	+	+	-	+	-	-	+
Lymphome folliculaire	+	-/+	-/+	-	+/-	+	-
Leucémie lymphocytaire chronique	+	+	+	+	-	-	-
Lymphome lymphoplasmocytaire	+	-	-	-/+	-	-	-
Maltome	+	-	-/+	-/+	-	-	-
Lymphome de la zone marginale	+	-	-	-	-	-	-

+ , >90% positif; +/-, > 50% positif; -/+, < 50% positif; -, < 10% positif.

**Tableau 5 :** Diagnostic Différentiel Des principaux LNH en fonction de l'Immunophénotypage et d'autres marqueurs Immunohistochimiques [105].

Actuellement, l'organisation mondiale de la santé recommande pour poser le diagnostic de certitude du LCM : L'examen histologique en première intention, suivie de l'étude immuno-phénotypique qui met en évidence la présence de la translocation t(11 ;14)(q13 ;q32) secondaire a la surexpression de la cycline D1[64].

### **3. Evaluation et signification clinique des différents types de présentation, développement diagnostique**

L'histoire de la maladie, l'examen physique, les comorbidités, la recherche des signes B sont nécessaires pour établir une bonne évaluation clinique du LCM chez les patients [106].

Le bilan biologique doit contenir une NFS, un panel métabolique complet, la lactate déshydrogénase (LDH), le taux de beta2 microglobuline, le statut sérologique de l'hépatite, du VIH, ainsi que le taux d'immunoglobulines, plusieurs ponction/biopsie médullaire sont nécessaires

- La cytométrie en flux de l'immunophénotypage, sur le sang périphérique et la moelle osseuse montrent l'immunophénotypage typique du LCM [64] (CD5, CD20, CD19, sIgM/sIgD, FMC-7, lymphocytes B monoclonal avec chaînes légères kappa/lambda et dim négatives CD23, dim/négative CD200 et une surexpression de la cycline D1).

- L'analyse immunohistochimique des ganglions montre une surexpression de cycline D1 (BCL1 ou PRAD1) sur les cellules tumorales et une expression du facteur de transcription SOX-11.

- Le caryotype de translocation t(11;14) (q13; q32) est observé dans 90% des cas via la cytogénétique par la technique FISH.

L'évaluation hématopathologique détaillée des tissus prélevés a la biopsie est primordiale, et l'histologie peut varier de la forme classique (ganglionnaire, zone du manteau, interstitiel, et diffuse) à la forme agressive (blastoïde/pléomorphe).

Les cellules tumorales du LCM apparaissent sous plusieurs formes ; des cellules de petite ou de moyenne taille avec un nucléole irrégulier, on voit également des cellules lymphoblaste-like (taille moyenne ou large) pléomorphe ou blastoïde.

Les études morphologiques et immuno-phénotypiques du liquide céphalorachidien LCR, de la ponction d'ascite et de la ponction pleurale doivent être analysés lorsque ces examens sont réalisés.

L'imagerie a un but de stadification et comprend un *body PET-Scan* ou un *body-Scan*. Un bilan de grossesse, une IRM cérébrale, un électrocardiogramme, une écho-cœur une évaluation endoscopique du tractus gastro-intestinal (essentiel pour confirmer le stade I-II) devront être réalisés selon la présentation clinique.

L'index mitotique et l'index Ki-67 qui lui est fortement corrélé permettent d'évaluer la prolifération tumorale, la ki-67 étant un Ag présent sur les cellules en division [94].

Son expression avoisine les 17% avec un taux de variation allant de 1 à 70% [90]. Il est élevé dans les variantes blastiques ou pléiomorphiques, et bas dans les formes classiques. Il est donc essentiel d'obtenir l'index Ki-67% des cellules du LCM sur des tissus prélevés en dehors de la moelle osseuse.

Une ponction lombaire est réalisée chez les patients cliniquement suspect d'une atteinte du système nerveux central et peut également être réalisée chez les patients présentant un LCM avec une cytomorphologie blastoïde ou pléomorphe [90].

Certaines aberrations immuno-phénotypiques peuvent être présentes et devront être recherchées lors de l'évaluation initiale. Ces variations sont représentées par : CD10+ LCM [106], CD5- LCM [98], Cycline D1 – LCM [53 – 107], CD200+ LCM [78], SOX-11 – LCM [108 – 109] et CD23+ LCM [110].

Ces variantes ont été décrites dans certaines séries de cas. Dans certains cas la présence de cycline D1 au sein de la zone du manteau du follicule lymphoïde (communément appelé néoplasie du manteau *in situ*) [64 – 111] prélevé par la biopsie ne signe pas le diagnostic. Ces patients présentent un très faible risque de progression vers un LCM et ne devront pas faire l'objet d'une thérapie systémique.

Il est donc nécessaire, en suivant ces données, de faire la distinction entre un LCM et d'autres lymphopathies malignes telles que SLL/CLL [112] le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale, B-PLL (*B cell- prolymphocytic leukemia*).

La translocation t(11 ;14) (q13 ; q32) peut être observée chez les patients présentant un myélome multiple (20% - 25%), SLL/CLL (2% - 5%), et les leucémies à cellules

plasmatiques et B-PLL (20% avec t (11 ;14) et cycline D1+, celle-ci étant considérée comme la phase leucémique du LCM [95]).

L'expression de cycline D1 est également observée chez un ensemble de patients porteurs de myélome, d'une leucémie à tricholeucocytes et de lymphome splénique. L'expression de SOX-11 est observée chez les patients porteurs d'un lymphome de Burkitt, d'une leucémie à tricholeucocytes, et d'un lymphome lymphoblastiques.

Si ceux-ci sont disponibles ; la mutation somatique du gène IGHV, l'écart en déviation de la séquence IGHV par rapport à la lignée germinale, le type d'usage du gène VH, ainsi que l'évaluation des stéréotypies devront être réalisés. La présence ou l'absence de complexes du caryotype dans le tissu ainsi que le séquençage ciblé d'ADN pour TP53, NOTCH1/2, BIRC3, CDKN2A, NSD2, BTK and ATM sont utiles.

Dans les centres spécialisés dans le traitement du LCM, il est nécessaire de prélever plusieurs échantillons de plasma, et réaliser plusieurs biopsies tissulaires, pour obtenir l'analyse de la maladie résiduelle minimal MRD chez les patients en rechute, et les variations du nombre de copies, ainsi que l'évaluation des aberrations chromosomiques et le suivi de l'évolution clonale par le test ctDNA. Les études du séquençage unicellulaire pour la recherche de translocations sont également réalisées [113].

# **AVANCES PRONOSTIQUES**

---

Les informations obtenues après l'évaluation initiale des patients basées sur le bilan décrit ci-dessus sont extrêmement utiles pour stratifier le risque qu'ils présentent.

La pertinence des facteurs pronostics du LCM est incertaine quant aux nouvelles thérapies ; nous parlons ici des kinases de signalisation de BCR, les inhibiteurs de Bcl2, et les cellules CAR-T.

En contre partie, la pertinence de ces mêmes facteurs pronostiques conventionnels est bien établie pour les patients avec LCM traités par immunochimiothérapie.

Actuellement, les facteurs pronostiques mis en œuvre sont : Le score *MIPI*, et le score *MIPI* simplifié (l'indice de performance, l'âge, LDH >la limite supérieure de la normale, la numération des globules blanc), ceci nous permet de classer les patients en trois catégories de risques : faible, intermédiaire et élevé. [114].

La valeur pronostic du score *MIPI* simplifié est encore améliorée en ajoutant le Ki-67% (obtenues dans les régions avec accumulation de lymphome prélevés sur les biopsies prélevées à partir de tissus en dehors de la moelle osseuse) ce score est également appelé *MIPI* biologique [115].

En combinant ces 2 score pronostiques ; *MIPI* et Ki-67% ; un index pronostic plus précis est obtenu, nous permettant de subdiviser les patients en quatre catégories de risque : faible, intermédiaire-faible, intermédiaire-élevé et élevé, comme nous le montre le **tableau 7** [116].

Généralement, un Ki-67% > 30% est considéré à haut risque. Les cytologies blastique et pléomorphe ont un résultat nettement inférieur comparé au LCM classique.

Score MIPI			
$\text{Score} = [(0,03535 \times \text{âge [ans]} \times \text{âge [ans]}) + 0,6978 \text{ (si ECOG > 1)} + [1,367 \times \log_{10} (\text{LDH} / \text{lim. sup. Nle})] + [0,9393 \times \log_{10} (\text{leucocytes } 10^9/l)]$			
Risque	Score	Patients (%)	Survie médiane
Faible	< 5,7	44	60 % à 5 ans
Intermédiaire	≥ 5,7 et < 6,2	35	51 mois
Élevé	≥ 6,2	21	29 mois

Score MIPI simplifié				
Points	Âge (ans)	ECOG	LDH/N	GB 10 <sup>9</sup> /l
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	–	0,67-0,99	6,7-9,999
2	60-69	2-4	1-1,49	10,000-14,999
3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,000

Risque	Score	Survie médiane (mois)
Faible	0-3	> 60
Intermédiaire	4-5	58
Élevé	6-11	37

\* Calculé à partir du total des points du tableau ci-dessus.

**Tableau 6 :** Index pronostique du GLGLSG et de l'EMCLN [116].

Risque	Risque MIPI	Indice Ki67*	Patients (%)	Survie globale à 5 ans* (%)
Faible	0	0	32	85
Intermédiaire-faible	0 1	1 0	34	72
Intermédiaire-élevé	1 2	1 0	23	43
Élevé	2	1	11	17

\* < 30 % = risque 0 ; ≥ 30 % = risque 1.

**Tableau 7 :** Index pronostique MIPI combiné avec l'expression de Ki-67% [116].

L'expression de la SOX-11 est également pertinente chez un sous-groupe de patients ayant une présentation leucémique non-ganglionnaire, chez les patients ayant une SOX-11 négative avec IGHV muté le pronostic est généralement favorable [108 – 117].

La pertinence de SOX-11 chez les patients avec un LCM ganglionnaire est encore incertaine [118].

La mutation du TP53 chez les patient ayant un LCM est généralement de mauvais pronostic [119 – 120] et présente une réponse médiocre a la chimiothérapie standard de première ligne [121].

Les patients avec un caryotype complexe ; présentant plus de trois mutations en plus du t(11 ;14) ou des anomalies chromosomiques supplémentaires détectées par hybridation génomique [122] comparatives ont généralement de très faibles résultats [123 – 124].

Comme pour la leucémie lymphoïde chronique, le statut de mutation de l'IGHV et le type d'usage du gène VH sont importants dans le LCM [125], les patients présentant une mutation de l'IGHV ont de meilleurs résultats comparés aux patients ne présentant pas cette mutation, néanmoins, la signification du statut de mutation de l'IGHV est sous-estimée [108].

Il existe d'autres facteurs avec des résultats inférieurs comme :

- La mutation CDKN2A (locus 9p21), [126 – 127],
- La surexpression du MYC, [128 – 129],
- Les mutations NOTCH1 [130] et ou NOTCH2 [131],
- La mutation NSD2 : les mutations NSD2 [WHSC1] [132] sont associés à une augmentation de l'H3K36 et une diminution de l'H3K27 méthylation à travers le génome ce qui favorise l'oncogenèse [131],
- Les mutations CCND1 [133],
- L'élévation du nombre de monocytes [134],

La séquence répétée baculovirale contenant trois mutations (BIRC3) est retrouvée chez 10% - 15% des patients avec un LCM.

La délétion 11q21-q23 du BIRC3 est une altération commune du LCM, en plus de l'ATM, la BIRC3 est également localisée au niveau de la région 11q22.2.

Les aberrations de la BIRC3 seraient le résultat d'une diminution de la réponse à l'Ibutrinib après l'échec de la suppression de la voie alternative de NFκB médiée par MAP3K14 qui est proposée comme cible thérapeutique dans les lymphomes à BIRC3 mutés [135].

Par ailleurs, les mutations du complexe de remodelage de la créatine (incluant les mutations *SMARCA4*) [137], SWI/SNF (*SWItch/Sucrose Non Fermentable*) ont récemment été identifiées et prédisent une mauvaise réponse au traitement Ibrutinib-Venetoclax au LCM.

Récemment, l'analyse moléculaire de l'expression ARN des nano-chaines (MCL35) [136 – 137] avec une signature de prolifération à 17-gène a été validée pour prédire le pronostic des patients traités pour LCM par R-CHOP ou une immunochimiothérapie intense de première ligne.

Dans une autre étude, une signature à six gènes (*AKT3*, *BCL2*, *BTK*, *CD79B*, *PIK3CD* et *SYK*) a une prédiction de faibles résultats [138] mais une sensibilité plus élevée à l'Ibutrinib [139].

Le profil du micro-ARN (*miRNA*) semblerait avoir un impact sur le pronostic des patients. [96 – 140].

Particulièrement, chez les patients présentant une surexpression du miR18b [147], qui ont fait l'expérience de l'impact pronostic du MIPI biologique et ont été identifiés comme un sous-groupe à haut risque potentiel dans les essais cliniques du NORDIC MCL3 du LCM.

Gènes	Localisation chromosomique	Fonction	Conséquences fonctionnelles	Fréquence (%)*	Intérêt diagnostique	Impact pronostique	Rôle théranostique
<i>ATM</i>	11q22.3	Réparation ADN Régulateur TP53	Perte de fonction	25 à 50	Non	Non déterminé	Non déterminé
<i>TP53</i>	17p13.1	Cycle cellulaire	Perte de fonction	26	Non	Défavorable	Confirmé : chimiorésistance
<i>BIRC3</i>	11q22,2	Signalisation NF-κB	Perte de fonction	15	Non	Non déterminé	Confirmé : résistance à un inhibiteur de BTK
<i>NOTCH1</i>	9q34.3	Transduction de signal	Gain de fonction	10	Non	Défavorable	Non déterminé
<i>TRAF2</i>	9q34.3	Transduction de signal (NF-κB)	Perte de fonction	6	Non	Non déterminé	Confirmé : résistance à un inhibiteur de BTK
<i>NOTCH2</i>	1p11.2	Transduction de signal	Gain de fonction	5	Non	Défavorable	Non déterminé
<i>BTK</i>	Xq22,1	Signalisation BCR	Gain de fonction		Non	Non déterminé	Confirmé : résistance à un inhibiteur de BTK

**Tableau 8 :** Les mutations d'intérêt clinique potentiel [141 – 142 – 143 – 144 – 145 – 146].

Concernant les études sur l'imagerie, quelques rapports ont été publiés sur l'impact de la réponse métabolique complète après l'achèvement du traitement qui serait en corrélation avec de meilleurs résultats cliniques [148], néanmoins, cet aspect requiert une validation supplémentaire par des études prospectives sur le LCM.

Le **tableau 8** résume les facteurs pronostics avec des répercussions négatives sur les résultats des patients avec un LCM.

Le concept de maladie résiduelle minimale continue d'évoluer et d'être optimisé, néanmoins, quelques études ont montré que le statut de MRD-négatif débouche sur une nette amélioration des résultats obtenus et permet d'éviter la mise en place d'un traitement de maintenance après la greffe de cellules souches [149].

La technique optimale pour obtenir le statut de MRD reste imprécise, (soit la cytométrie de flux sur une BOM (si celle-ci est réalisée), ou sur le sang périphérique, la mesure des IgH par la PCR sur le sang périphérique ou encore t(11 ;14) ou ctDNA), le problème réside dans le fait que, contrairement aux patients portant un SLL/CLL, pas tous les patients présentant un LCM ont une population clonale de lymphocytes B circulants ou une atteinte de la moelle osseuse.

Actuellement utilisés	Inclusion potentielle dans la pratique clinique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible indice de performance</li> <li>- Implication du Système nerveux central au diagnostic</li> <li>- LCM transformé</li> <li>- Cytomorphologie blastoïde/pléomorphe</li> <li>- Catégorie haut risque MIPI simplifié [114]</li> <li>- Ki-67% &gt; 30% [115]</li> <li>- Caryotype complexe [124]</li> <li>- Mutation ou surexpression du TP53 à l'immunohistochimie [150]</li> <li>- Translocation ou surexpression du MYC [128]</li> <li>- Statut de l'IGHV non-muté [108]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation de NOTCH1 et de NOTCH 2 [131]</li> <li>- CCND1</li> <li>- NSD2 (WHSC1)</li> <li>- SWI/SNF (SMARCA4)</li> <li>- BIRC3</li> <li>- KMT2D/MLL2</li> <li>- BTK</li> <li>- CDKN2A</li> <li>- MAP3K14</li> <li>- CARD11</li> <li>- Analyse d'ADN MCL35 [136]</li> <li>- Volume métabolique tumoral obtenue par PET-scan et TDM</li> <li>- Évolution clonale basée sur l'ADN-CT</li> <li>- Test de la maladie résiduelle minimale MRD par cytométrie en flux, PCR pour l'IgH, t(11 ;14)</li> <li>- miRNA18b [147]</li> </ul>

**Tableau 9 :** *Résumé des marqueurs pronostic ayant un impact négatif ou en rapport avec une réponse négative au traitement du LCM*

**AVANCEES DANS LE  
TRAITEMENT DU LYMPHOME  
A CELLULES DU MANTEAU**

---

Jusqu'à il y a environ 5 ans, les options thérapeutiques du LCM étaient réduites à l'immunochimiothérapies à fortes doses ou dans certains cas une consolidation par transplantation de cellules souches.

Néanmoins, ces options thérapeutiques étaient limitées par la toxicité associée à la chimiothérapie ainsi que les cancers secondaires, et n'étaient donc utilisés que pour le traitement des patients jeunes en bonne condition physique.

En outre, l'aplasie médullaire, les infections opportunistes, la myélodysplasie associée au traitement ainsi que les cancers secondaires restent au centre des préoccupations quant à l'usage de **Bendamustine-Rituximab** (BR) chez les patients âgés.

Le développement de certaines molécules, notamment : **Bortezomib** [151], **Lenalidomide** [152] et **Temsirolimus** [153] a permis d'obtenir un répit transitoire chez les patients en rechute, mais ces options ne donnaient que très peu de résultats contrastant avec leur forte toxicité et les patients s'aggravaient éventuellement.

## **1. Avancées thérapeutiques et traitements de référence chez les jeunes patients**

### **a. Les thérapies conventionnelles**

Au milieu du 20<sup>e</sup> siècle, le seul traitement utilisé pour le LMC était la polychimiothérapies de type CHOP + Adriamycine [154].

L'Adriamycine est une anthracycline utilisée dans la thérapie des lymphomes non hodgkinien diagnostiqués aux stades III et IV de la classification de Ann Arbor, les résultats de cette thérapie se sont avérés être satisfaisants dans le traitement des Lymphome à Cellule du Manteau de pronostic intermédiaire contrairement à ceux avec MIPI plus élevé [155].

Entre 1985 et 1996, une étude a été menée par le Nebraska Lymphoma Study Group et a démontré l'absence d'amélioration de la survie des patients atteints d'un LCM traités par anthracycline [156].

Dans une étude européenne, visant à démontrer l'efficacité des anthracyclines ; 65 cas de LMC l'utilisant en 1ere ligne de traitement ont été comparé à 1853 patients avec lymphome de bas grade, il a été démontré que la survie sans progression des patients atteints

de lymphome à cellule du manteau est significativement plus faible que celle des patients atteints d'un lymphome de bas grade [157].

Les caractéristiques cliniques et de réponse au traitement de 64 cas de patients porteurs d'un lymphome à cellule du manteau dans les grades intermédiaire et faible ont été comparés dans 2 essais cliniques thérapeutiques de phase III de l'EORTC à ceux de 498 cas de lymphome malins non hodgkiniens d'autres sous types ; chez le groupe LCM de grade intermédiaire le taux de réponse ainsi que la survie étaient semblable à celui des autres lymphomes non hodgkinien mais la survie sans progression était inférieure [158].

Ces échecs thérapeutiques sont expliqués par de nombreux facteurs pronostiques, ainsi que des facteurs associés à la survie de ces patients, à savoir [101] :

- L'état général du patient
- La découverte du LCM dans des stades avancés
- La présence de symptômes B : une fièvre inexplicquée supérieure à 38°C, un déficit pondéral inexplicquée de plus de 10% sur un délai de 6 mois ou des sueurs nocturnes.
- Un score pronostic MIPI élevé
- Des métastases au niveau de la MO

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique de ces patients, la nécessité de mettre en place de nouvelles conduite à tenir, de mettre en place de nouvelles combinaisons thérapeutique devenait urgente pour traiter les patients atteints d'un lymphome à cellule du manteau.

La transplantation de CSH autologues couplée à l'utilisation du Rituximab et la chimiothérapie à haute-dose ont amélioré la réponse thérapeutique, la survie des patients et ont mis en perspective la possibilité chez les patients jeunes et en bonne condition physique de guérir.

## **b. Association chimiothérapie intensive et Rituximab**

La chimiothérapie intensive associée à l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-CD20 [159 - 160] apparaît au début du 21<sup>e</sup> siècle [161 - 162].

Plusieurs patients, à partir de cette période, étaient inclus dans des essais thérapeutiques et dans les essais randomisés [163 - 164 - 165]. A l'issue de ces essais thérapeutiques a été démontrée l'efficacité de l'association R-CHOP par rapport au

traditionnel « *Wait and Watch* » [163 – 164].

Selon une étude réalisée par le GLGS Group chez des patients adultes utilisant des immunochimiothérapies de type R-CHOP, une nette amélioration du taux de réponse et du taux de rémission a été observée dès le début du traitement [165].

Entre 1997 et 2000 a été menée l'étude *Nordic MCL2* qui incluait des patients jeunes de moins de 66 ans, elle a montré la supériorité d'un régime qui alternait immunothérapie par Rituximab et la chimiothérapie intense connue sous le nom de maxi-CHOP qui utilisait de l'Ara-C. La survie médiane n'était pas atteinte malgré la survie de 50% des patients suite à un suivi de 10 ans [166].

De nouvelles approches thérapeutiques représentées par l'usage de chimiothérapies intensives associés aux Ac monoclonaux ont remplacé les approches thérapeutiques conventionnelles jugées non efficaces en particulier chez les patients jeunes à faible risque et se sont avérées être d'une efficacité supérieure par rapport aux patients ayant reçu une transplantation de CSH [167 - 155].

S'en est suivis plusieurs autres essais thérapeutiques qui avaient pour but d'évaluer la supériorité d'une PEC basée sur l'association de la chimiothérapie à d'autre drogue comparé à la chimiothérapie seule.

### **c. Chimiothérapie intensive suivie de la transplantation de CSH autologues**

Greffer des cellules souches autologues (ou faire une autogreffe) consiste à mobiliser et à prélever les cellules souches hématopoïétiques CD34+ qui proviennent du patient et à les lui réinjecter suite à sa chimiothérapie dans le but de régénérer la moelle osseuse détruite par ces traitements intensifs.

Depuis les années 2000, cette technique reste la seule thérapie capable d'améliorer de manière significative le pronostic vital des jeunes patients atteints d'un lymphome à cellule du manteau, elle donne une meilleure réponse et une meilleure survie [168].

L'autogreffe de cellules souche autologue utilisée en 1ère intention s'est vite généraliser [169, 161, 170]. Pratiquée après des phases d'induction thérapeutique intensive de [171-172-173], celle ci donne des résultats particulièrement satisfaisant.

Dreyling *et al*, ont montré dans une étude que la mise en place de cette technique en

première ligne de traitement améliorerait drastiquement la survie des patients diagnostiqués dans des stades avancés (Stades III- IV de la classification de Ann Arbor).

Chez les 62 patients ayant reçu une radio-chimiothérapie myéloablative suivi d'une autogreffe une meilleure survie sans progression a été observée en comparaison avec les 60 traités par Interféron alpha, avec une médiane de 39 mois vs 17 mois respectivement [174].

Les dernières études menées pour évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques ont suggéré que la rechute des patients était favorisée par la persistance de cellules tumorales suite au traitement [166, 172].

L'essai clinique LyMa mené par le groupe LYSA qui vise à tester l'efficacité de la maintenance par Rituximab après l'autogreffe chez les patients jeunes a montré un prolongement de la survie dans le groupe Rituximab et donc un prolongement la réponse complète comparé au groupe d'observation [175].

## **2. Traitement des LCM chez les patients de plus de 60 ans**

Dans la majorité des essais cliniques sont inclus des patients jeunes en mesure de supporter les chimiothérapies intensives ainsi que la transplantation de cellules autologues. Les patients plus âgés bénéficient le plus souvent de chimiothérapies moins intensives de type Chlorambucyl associé au Rituximab ou d'une radiothérapie locale [176].

Des essais cliniques menées sur des patient de plus de 60 ans ont démontrés que le Rituximab, utilisé en phase de maintenance multipliait par deux l'efficacité de la chimiothérapie R-CHOP chez les patients répondeurs a ce type d'induction [177].

L'intégration de l'AraC à dose adaptée dans des protocoles alternatifs a également montré une amélioration de la survie médiane chez les patients âgés de plus de 60 ans [177].

L'identification et le diagnostic précoces des lymphomes à cellule du manteau permet d'augmenter la fréquence des formes indolentes et des stades peu avancés, et le *Wait and Watch*, stratégie thérapeutique peu recommandée jusque là, devient le traitement de référence chez cette catégorie de patients [178 - 179].

D'autres pistes sont aujourd'hui en cours d'exploration dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique chez les patients de plus de 60 ans.

### 3. Les thérapies ciblées

La thérapie du lymphome à cellule du manteau reste un réel défi pour la recherche. Les patients jeunes sont réfractaires à l'immunochimiothérapie de part la résistance qu'ils développent vis à vis au traitement, alors que chez les sujets âgés, celle-ci est contre indiquée vu sa toxicité. Une connaissance plus approfondie et plus détaillée des différentes caractéristiques cellulaires et moléculaires du lymphome à cellule du manteau est essentielle dans le but de développer des thérapies basées sur la combinaison de l'immunochimiothérapie et de nouvelles molécules moins nocives et plus efficaces [180, 181, 182].

Le Bortezomib est l'une de ces molécules, toujours à l'essai mais dont les résultats sont très encourageants. Il présente une faible toxicité, sa combinaison avec l'immunochimiothérapie dans un traitement de première ligne pour les sujets jeunes comme pour les sujets âgés donne une bonne perspective [183]. Le Bortezomib combinée au Rituximab seul est considéré dans le traitement des formes peu agressives du LCM [184, 185].

Parmi les autres molécules en cours d'essai, nous citons l'Ibutrinib, le Venetoclax, la Thalidomide, le Lenalidomide, et le Tamsirolimus [186, 187, 188, 189].

La survie des lymphomes à cellule du manteau s'est énormément améliorée [188] grâce au Rituximab.

Au cours des vingt dernières années, la survie médiane a doublé passant de 2,5 à 5 ans chez les patients jeunes mais elle a stagné chez les sujets âgés [190]. Et ce grâce à la transplantation de cellules souches autologues.

Néanmoins, le lymphome à cellule du manteau reste une pathologie incurable malgré les efforts des chercheurs et des médecins dans la mise en œuvre de nouvelles thérapeutiques de nouveaux essais cliniques.

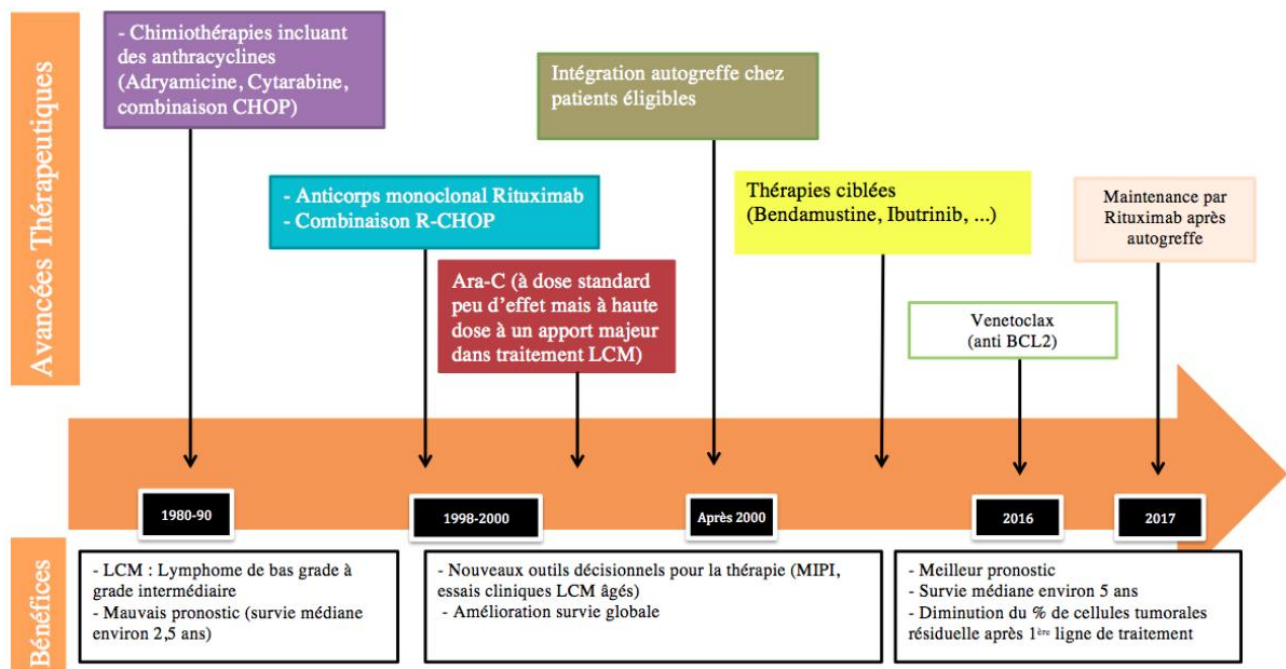


Figure 11 : Traitement du LCM : Avancées thérapeutiques. [190]

# CONCLUSION

---

Les classifications récentes des lymphomes malins non hodgkiniens basées sur la combinaison des critères morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques ont individualisé les lymphomes du manteau. Cette entité clinicobiologique qui, représente environ 7% des lymphomes malins non hodgkiniens, apparaît à présent comme un modèle dans la compréhension des hémopathies malignes et dans leur traitement.

Sur le plan physiopathologique le LCM est largement dominé par l'aberration du cycle de régulation cellulaire et ce en raison de la surexpression de la cycline D1, évènement clé de la pathogénie des cellules prégerminales B naïves, associé à la translocation t(11;14) (q13;q32), a ceci s'ajoute la réponse aux erreurs ADN, les altérations moléculaires et génomiques, la signalisation du BCR, ainsi que les interactions avec le microenvironnement du tissu lymphoïde.

L'aspect morphologique des cellules tumorales du lymphome du manteau est caractérisé par l'homogénéité de la population cellulaire de part la taille des cellules petite à moyenne, leur index nucléocytoplasmique faible, proche de 1, leur noyau quasi-invisible très irrégulier, leur faible index de prolifération cellulaire et l'expressions des des IgM et IgD ainsi que les antigènes de surface caractéristique CD24+, CD22+, CD19+, CD20+, CD5+, sans exprimer la CD10 qui elle est négative et donc CD10-, ni la BCL-6 négatif.

En conclusion, les méthodes de diagnostic et d'évaluation pronostique du LCM sont basées sur la morphologie ganglionnaire, médullaire et sanguine, l'étude immuno-phénotypique, cytogénétique et moléculaire des cellules néoplasiques.

De nombreux progrès dans la prise en charge initiale des patients atteints de lymphome à cellule du manteau ont été réalisés, bien que les résultats thérapeutiques restent à ce jour peu prometteurs voire décevant. Le rôle de certaines drogues a bien été établi, nous citerons parmi celles-ci : l'anthracycline et le Rituximab, les thérapies de consolidation suite à l'administration de chimiothérapies intensives dans le but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles par l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques autologue a fait ses preuves durant deux dernières décennies. Plus récemment, les nombreux essais cliniques thérapeutiques ont approuvé la place de certaines molécules telles que la Fludarabine, les dérivés du platine ainsi que la Bendamustine dans la prévention et le traitement des cas de rechute. La correction des voies de dysfonctionnement métabolique qui régulent de cycle cellulaire par les thérapies ciblées ouvrent de nouveaux champs vers la guérison.

# RESUMES

---

## Résumé

**Titre : Lymphome du Manteau : Aspects Hématologiques**

**Auteur : Maryam BERRADA**

**Rapporteur : Pr. Azelarab MASRAR**

**Mots clés : Lymphome du Manteau ; Clinique ; Physiopathologie ; Hématologie**

Le LCM est une hémopathie lymphoïde B, qui représente environ 7% des lymphomes malins non hodgkiniens. La forme tumorale ganglionnaire est la plus fréquente. Une atteinte du tractus digestif et/ou des épanchements des séreuses sont classiques.

Le diagnostic repose sur l'infiltration ganglionnaire par des cellules issues de la zone du manteau ganglionnaire.

Il existe des variantes morphologiques, avec une variante blastoïde caractérisée par la présence de cellules larges et irrégulières, avec un haut index mitotique. Cette forme est particulièrement agressive, avec un risque important d'atteinte du système nerveux central.

Sur le plan physiopathologique, il existe une surexpression de l'oncogène CCND1 codant pour la cycline D1, acteur clé du cycle cellulaire. Cette surexpression est le plus souvent liée à une translocation t(11 ; 14) (q13 ; q32).

Son évolution est classiquement défavorable, du fait d'un profil de réponse qui peut être limité, et d'une tendance à la rechute sous des formes de plus en plus agressives et résistantes. Les sujets les plus jeunes bénéficient le plus souvent d'une immunochimiothérapie et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, l'âge médian au diagnostic étant de 65 ans, une proportion notable de patients n'est pas éligible à ce traitement intensif.

## **Abstract**

**Title: Mantel cell lymphoma: Hematologic Aspects**

**Author: Maryam BERRADA**

**Thesis reporter: Pr. Azelarab MASRAR**

**Keywords: Mantel cell lymphoma; Hematology; Clinic; Physiopathology**

Mantel cell lymphoma known as MCL represents 7% of non-Hodgkin lymphoma. The nodal form represents the most common type with a classic reach of the gastro-intestinal tract and the acetic and pleural fluids.

The diagnosis is based on nodal infiltration of mantel cells.

MCL cells can appear in numerous ways, from small-to medium-size with irregular nuclei to lymphoblast-like cells that are Blastoid or Pleomorphic.

The Blastoid form has an important MIPI and is known to be the aggressive form with a high risk of CNS involvement.

The cytogenetic abnormality  $t(11;14)(q13;32)$  leading to Cyclin D1 overexpression is the sentinel genetic event and provides an exceptional marker for diagnosis.

While there is no standard of care for MCL, aggressive chemo-immunotherapy regiments followed by consolidation with autologous stem cell transplantation is the most utilized approach in young fit patients.

Despite the improvement in response duration with the available therapies, patients will inevitably relapse.

# المخلص

المؤلف: مريم برادة

العنوان: لمفومة الخلية القشرية: الجوانب الهمياتولوجية

المؤطر: ذ. عز العرب مسرار

كلمات مفتاحية: لمفومة الخلية القشرية؛ فيزيوباتولوجية؛ علامات سريرية؛ جوانب هيماتولوجية

لمفومة الخلية القشرية هو اعتلال الغدد اللمفاوية من الفئة "ب" ويمثل حوالي 7% من لمفومة اللاهوشكين.

يعتبر الشكل الورمي العقدي الأكثر نسبة حيث يمثل الجهاز الهضمي وانصباب الأغشية المصلية مواقع معيارية لانتشار المرض.

يعتمد تشخيص الورم على ارتشاح العقد اللمفاوية عبر خلايا صادرة من منطقة المعطف اللمفاوية.

توجد أشكال مورفولوجية منها: الشكل "بلاستويد" يتميز بوجود خلايا واسعة وغير مستديرة ذات دليل انقسام مرتفع، وهو الشكل العنيف الذي يعرض الجهاز العصبي المركزي للإصابة.

من الجانب الفيزيوباتولوجي، هناك ارتفاع في تعبير الأنكوجين CCND1 الذي يرمز للسكين D1 وهو مفتاح دورة الخلية، وهي ناتجة عن النقل الصبغي (q32; q13) (t(11;14).

تطور ال LMC في الغالب سلبي بسبب ضعف الاستجابة للعلاج والميل للانتكاس.

يتلقى المريض الشاب في الغالب الأحيان علاج مناعي - كيميائي متبوع بزراعة النسيج الذاتي لخلايا الدم الجذعية.

بما أن السن المتوسط لاكتشاف المرض هو 65 سنة فإن أغلب المرضى غير مؤهلون لتلقي هذا النوع من العلاج.

# **REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

---

---

- 1) GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
- 2) DOZ F. Dossier cancérologie de l'enfant. *LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 64* Novembre 2014 PP. 1263 – 1291.
- 3) N. L. Harris, & al : Lymphoma classification from controversy to consensus: The REAL and world health organisation Classification of lymphoid neoplasms.
- 4) Belot, P & al Cancer incidence and mortality in France over the period between 1980 and 2005.
- 5) Jacques Ferlay &al. sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.: Cancer incidence and mortality worldwide
- 6) D. Max Parkin & al: Global cancer statistics, 2002.
- 7) J. Ferlay & al. estimates for 40 countries in 2012: Cancer incidence and mortality patterns in Europe:
- 8) Alain Monnereau & al. Technical report, Institut de veille sanitaire, September 2013 : Estimation nationale de l'incidence des cancers en France de 1980 à 2012.
- 9) Dominik D. Alexander &al : A review of the epidemiologic literature : The non-Hodgkin lymphomas :
- 10) Alain Monnereau & al Partie 2: hémopathies malignes – Survie entre 1989-2013 des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine.
- 11) Elias Campo & al: Evolving concepts and practical applications: The WHO 2008 classification of lymphoid neoplasms and beyond.
- 12) Perez-Galan P& al: Biology, pathogenesis, and molecular basis of treatment in the genomic era: Mantle cell lymphoma
- 13) Herrmann A & al. Improvement of overall survival in advanced stage MCL.
- 14) Dreyling M & al: Hematology Am Soc Hematol Educ Program: Current treatment standards and emerging strategies in MCL..
- 15) Bernard J & al : Hématologie. Abrégé. Masson, 9<sup>ème</sup> édition. Paris.

- 16) ARMITAGE JO & al: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.
- 17) García-garcía A & al: BMSCs and hematopoiesis. *Immunol Lett*.
- 18) A. Belot, P & al: classifying non-Hodgkin's lymphomas.
- 19) ALIZADEH AA & al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.
- 20) Faivre & al : Cancer incidence and mortality in France between 1980 and 2005.
- 21) Jacques Ferlay & al: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 : Cancer incidence and mortality worldwide
- 22) Classification WHO 2016 – Epidemiologie LMNH février 2018
- 23) D. Max Parkin & al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*.
- 24) Karin E. & al: MCL and other non-Hodgkin lymphoma subtypes : Epidemiology and etiologies
- 25) H. Rappaport & al : New concepts in the classification of malignant Hemopathies.
- 26) K. Lennert & al : Classifications of non-Hodgkin's lymphomas.
- 27) A. G. Stansfeld & al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*.
- 28) Summary and description of a working formulation for clinical usage : classifications of non-hodgkin's lymphomas in the National cancer institute sponsored study.
- 29) Nancy Lee Harris & al: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia: WHO Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues.
- 30) E. S. Jaffe. work in progress: WHO Classification of lymphomas.
- 31) Thomas R & al: The classification and pathology of the leukemias and the lymphomas.
- 32) Summary and description of a working formulation for clinical usage: classifications of non-hodgkin's lymphomas in the National cancer institute sponsored study.
- 33) Shah BK, Khanal A. Second primary malignancies in mantle cell lymphoma: a US population-based study.

- 34) Argatoff LH & al: Mantle cell lymphoma: a clinico-pathologic study of 80 cases.
- 35) Hiddemann W & al: Results of a prospective comparative analysis of the GLGLSG.
- 36) Barista I & al : Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncol 2001.
- 37) Le Gouill / La Revue de médecine interne 31 (2010) 615–620 619
- 38) Zhou Y et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the USA 1992 – 2004.
- 39) Shah BK, Khanal A : Second primary malignancies in mantle cell lymphoma : a US population-based study.
- 40) Schollkopf C et al: risk of non-Hodgkin lymphoma in Borrelia infections.
- 41) Smedby KE & al: the interlymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project : Medical history, family history, lifestyle, and occupational risk factors for MCL.
- 42) Skibola CF & al: polymorphisms of the TNF and LTA and risk of inducing NHL in the InterLymph consortium.
- 43) Wang SS & al : A pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the InterLymph. Family history of hematopoietic malignancies and risk of NHL.
- 44) A. Jaspers et al : Le lymphome du manteau
- 45) Wang Y, Ma S. Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States.
- 46) Hadzidimitriou A & al : Immunogenetic support from a series of 807 cases : Is there a role for Ag selection in MCL.
- 47) Fernandez V & al: All oncogenic roads lead to DNA damage response and dysregulation of cell cycle pathways: Pathogenesis of MCL.
- 48) Body S et al. Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells.
- 49) Allinne J & al. Perinucleolar relocalization and nucleolin as crucial events in the transcriptional activation of key genes in mantle cell lymphoma.
- 50) Fernandez V & al: All oncogenic roads lead to DNA damage response and dysregulation of cell cycle pathways: Pathogenesis of MCL.

- 51) Wiestner A & al : Genomic deletions and point mutations in the CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with a shorter survival and increased proliferation rate
- 52) Sherr CJ, Roberts JM. Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases.
- 53) Salaverria I et al: In cyclin D1(-) MCL: CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events.
- 54) Martin-Garcia D et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma.
- 55) Kuo PY et al. SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development.
- 56) Palomero J et al. SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6.
- 57) Vegliante MC & al : in aggressive MCL SOX11 regulates PAX5 expression and blocks the differentiation of terminal B-cell.
- 58) Palomero J & al : Through transcriptional regulation of PDGFA, SOX11 promotes tumor angiogenesis in MCL.
- 59) Balsas P & al: Through CXCR4 and FAK regulation in MCL, SOX11 promotes tumor protective MET interactions
- 60) Vegliante MC & al : in aggressive MCL SOX11 regulates PAX5 expression and blocks the differentiation of terminal B-cell.
- 61) Balsas P & al: Through CXCR4 and FAK regulation in MCL, SOX11 promotes tumor protective MET interactions
- 62) Durot E et al. An aggressive B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and CCND1 genes: a rare subtype of double-hit lymphoma An aggressive B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and CCND1 genes: a rare subtype of double-hit lymphoma.
- 63) Nguyen L & al: The Role of c-MYC in B-Cell Lymphomas: Diagnostic and Molecular Aspects.
- 64) Swerdlow & al: WHO 2016 revised Classification of lymphoid neoplasms.
- 65) Steven H. Swerdlow & coll : WHO 2016 revised Classification of lymphoid neoplasms.

- 66) Pinyol M & al: nonsense mediated mRNA decay pathway inhibition and microarray analysis detects inactivation of RB1 in MCL.
- 67) Camacho E & al : ATM gene inactivation in MCL occurs mainly by missense mutations involving the phosphatidylinositol-3 kinase domain and truncating mutations and is associated with increasing numbers of chromosomal imbalances.
- 68) Halldorsdottir & al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma.
- 69) Pinyol BM & al : aggressive variants of MCL associated with deletions and loss of expression of P21 and P16 genes.
- 70) Rudelius M & al: Contribution of the constitutive activation of Akt in the pathogenesis and survival of MCL.
- 71) Tabe Y et al. Class IA Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition Inhibits Cell Growth and Proliferation in Mantle Cell Lymphoma. *Acta Haematol.*
- 72) Camara-Clayette V et al. The NF-kappaB pathway is rarely spontaneously activated in mantle cell lymphoma (MCL).
- 73) Inamdar AA et al. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents.
- 74) Saba NS, Liu D, Herman SE, et al. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF-kappaB activation in mantle cell lymphoma.
- 75) Lwin T et al. Follicular dendritic cell dependent drug resistance of non-Hodgkin lymphoma involves cell-adhesion-mediated Bim down-regulation through induction of microRNA-181a.
- 76) Chiron D & al : The overcome of rational targeted therapies of the microenvironment dependent expansion of MCL.
- 77) Queiros AC et al. Decoding the DNA Methylome of mantle cell lymphoma in the light of the entire B cell lineage.
- 78) Hu Z et al. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course.
- 79) Royo C & al : Non-nodal type of MCL : A specific biological and clinical subgroup of NHL.

- 80)** REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2017 - N°488
- 81)** Martin P & al : Outcome of deferred initial therapy in MCL.
- 82)** Carbone PP & al : Committee on the HL disease staging classification : Report.
- 83)** L. H. Argatoff & al: Mantle cell lymphoma : a clinicopathologic study of 80 cases.
- 84)** Linda S Evans & Barry W Hancock : NHL.
- 85)** Francesc Bosch & al : Mantle cell lymphoma.
- 86)** P. L. Cohen & al :the involvement in bone marrow and peripheral blood in MCL
- 87)** Anna Abrahamsson & coll : Swedish Lymphoma Registry : A population based study : Marked improvement of overall survival in MCL.
- 88)** C. Y. Cheah & al & European MCL Network. CNS involvement in MCL: Clinical features, prognostic factors and outcomes from the European MCL Network.
- 89)** Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma.
- 90)** Tiemann & al : Clinicopathological study from the European Mantel cell lymphoma Network : Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with MCL.
- 91)** Obrador-Hevia A & al : From profiling studies to new therapeutic strategies : Molecular biology of MCL.
- 92)** Ye H & al : Smoldering MCL.
- 93)** Ondrejka SL & coll. Indolent MCL: a clinicopathological variant characterized by good prognosis with interstitial bone marrow involvement, isolated lymphocytosis, kappa light chain restriction.
- 94)** Klapper W & al : Prognostic marker in MCL consensus guidelines of the pathology panel of the European mantel cell lymphoma network : Ki-67
- 95)** Van der Velden VH & al : a specific subgroup of MCL :B-cell prolymphocytic leukemia.
- 96)** Navarro A, Clot G, Prieto M, et al. microRNA expression profiles identify subtypes of mantle cell lymphoma with different clinicobiological characteristics.
- 97)** Dr Garand R. ; CHU de Nantes, département d'hématologie biologique.

- 98) Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma.
- 99) Ralf Küppers. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis.
- 100) M. Bernard & coll : A rare but highly aggressive subtype : The blastic variant of MCL.
- 101) R. Oinonen & al. clinical features, treatment and prognosis of 94 patients: MCL.
- 102) D. D. Weisenburger & coll : An entity comes of age : MCL.
- 103) Obrador-Hevia A& coll : From profiling studies to new therapeutic strategies : Molecular biology of MCL.
- 104) Weigert O, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M.: Mantle cell lymphoma: state of the art management and future perspective.
- 105) Ghielmini M, Zucca E.— How I treat mantle cell lymphoma.
- 106) Akhter A, Mahe E, Street L, et al. CD10-positive mantle cell lymphoma: biologically distinct entity or an aberrant immunophenotype Insight, through gene expression profile in a unique case series.
- 107) Fu K, & al : Cyclin D1-negative MCL : Clinicopathologic study based on gene expression profiling.
- 108) Navarro A & al. Molecular subsets of MCL have distinct biologic and clinical features are defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression.
- 109) Xu J, Wang L, Li J, et al. SOX11-negative mantle cell lymphoma: Clinicopathologic and prognostic features of 75 patients.
- 110) Schlette E & coll : CD23 expression in MCL : clinicopathologic features of 18 cases.
- 111) Carvajal-Cuenca A & al. In situ MCL: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior.
- 112) Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions.
- 113) Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with MCL.
- 114) Hoster E & al: the MIPI, a new prognostic index for patients with advanced stage of MCL.

- 115)** Hoster E, & al: Results from randomized trials of the European MCL network: Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in MCL.
- 116)** Hoster E et al. Blood 2008; 111: 558.
- 117)** Nygren L & coll : SOX11 : Prognostic role in a population based cohort of MCL.
- 118)** Nordstrom L & al : A Nordic lymphoma group study : SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of MCL.
- 119)** Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL network.
- 120)** Clot G, Jares P, Gine E, et al. A gene signature that distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome.
- 121)** Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy.
- 122)** Schraders M, Pfundt R, Straatman HM, et al. Novel chromosomal imbalances in mantle cell lymphoma detected by genome-wide array-based comparative genomic hybridization.
- 123)** Sarkozy C & al : Independant of the mantel cell lymphoma international prognostic index.
- 124)** Greenwell IB, Staton AD, Lee MJ, et al. Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy.
- 125)** Thorselius M, Walsh S, Eriksson I, et al. Somatic hypermutation and V(H) gene usage in mantle cell lymphoma.
- 126)** Pinyol M & al : p16INK4a and p21Waf1 genes deletions and loss of expression are associated with aggressive variants of MCL.
- 127)** Agarwal R, Chan YC, Tam CS, et al. Dynamic molecular monitoring reveals that SWI-SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma.
- 128)** Choe JY, Yun JY, Na HY, et al. MYC overexpression correlates with MYC amplification or translocation, and is associated with poor prognosis in mantle cell lymphoma.

- 129)** Nagy B, Lundan T, Larramendy ML, et al. Abnormal expression of apoptosis-related genes in haematological malignancies: over- expression of MYC is poor prognostic sign in mantle cell lymphoma.
- 130)** Kridel R & al : Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in MCL.
- 131)** Bea S & al: Landscape of somatic mutations and clonal evolution in MCL.
- 132)** Yang P, Zhang W, Wang J, Liu Y, An R, Jing H. Genomic landscape and prognostic analysis of mantle cell lymphoma.
- 133)** Mohanty A, Sandoval N, Das M, et al. CCND1 mutations increase protein stability and promote ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma.
- 134)** Von Hohenstaufen KA, Conconi A, de Campos CP, et al. Prognostic impact of monocyte count at presentation in mantle cell lymphoma.
- 135)** Rahal R & al: Identification of NF-kappaB-targeted treatment strategies for MCL in the Pharmacological and genomic profiling
- 136)** Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, et al. New molecular assay for the proliferation signature in mantle cell lymphoma applicable to formalin-fixed paraffin-embedded biopsies.
- 137)** Holte H, Beiske K, Boyle M, et al. The MCL35 gene expression pro- liferation assay predicts high-risk MCL patients in a Norwegian cohort of younger patients given intensive first line therapy.
- 138)** Bomben R, Ferrero S, D'Agaro T, et al. A B-cell receptor-related gene signature predicts survival in mantle cell lymphoma: results from the Fondazione Italiana Linfomi MCL-0208 trial.
- 139)** D'Agaro T, Zucchetto A, Vit F, et al. A B-cell receptor-related gene signature predicts response to ibrutinib treatment in mantle cell lym- phoma cell lines.
- 140)** Goswami RS, Atenafu EG, Xuan Y, et al. MicroRNA signature obtained from the comparison of aggressive with indolent non- Hodgkin lymphomas: potential prognostic value in mantle-cell lym- phoma. J Clin Oncol.
- 141)** Bea S et al. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:18250.
- 142)** Chiron D et al. Cancer Discov 2014;4:1022.

- 143)** Greiner TC et al. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:2352.
- 144)** Meissner B et al. Blood 2013;121:3161.
- 145)** Rahal R et al. Nat Med 2014;20:87.
- 146)** Zhang J et al. Blood 2014;123:2988.
- 147)** Husby S, Ralfkiaer U, Garde C, et al. miR-18b overexpression identifies mantle cell lymphoma patients with poor outcome and improves the MIPI-B prognosticator.
- 148)** Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Czuczman MS. 18F-FDG PET for measurement of response and prediction of outcome to relapsed or refractory mantle cell lymphoma therapy with Bendamustine- rituximab.
- 149)** Le Gouill S & al : Rituximab after autologous SC transplantation in MCL.
- 150)** Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy.
- 151)** Goy A & al : Bortezomib in patients with refractory or relapsed MCL: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 study of the PINNACLE.
- 152)** Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial.
- 153)** Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib vs temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study.
- 154)** P. Meusers & coll : Anthracycline does not improve the prognosis : Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma.
- 155)** E. Zucca, E. Roggero & coll : Patterns of survival in MCL.
- 156)** D. D. Weisenburger & coll : MCL / Nebraska Lymphoma Study Group : A clinicopathologic study of 68 cases.
- 157)** E. Vandenberghe & coll : British National Lymphoma Investigation Group : The clinical outcome of 65 cases of MCL initially treated with non-intensive therapy.
- 158)** I. Teodorovic & al : Clinicopathologic comparison with 498 other NHL subtypes. EORT of Cancer Lymphoma Cooperative Group.

- 159)** Antonio J. Grillo-López. Rituximab (Rituxan/MabThera) : the first decade (1993-2003).
- 160)** Mitchell R & coll: Monoclonal anti-CD20 antibody : Rituximab : mechanisms of action and resistance.
- 161)** J. W. Sweetenham & coll : SC transplantation for MCL : should it ever be used outside clinical trials.
- 162)** E. Zucca & coll : ELTF : Report of the workshop on MCL.
- 163)** Roswitha Forstpointner & al & GLSG : Results of a prospective randomized study in MCL.
- 164)** Wolfgang Hiddemann & coll : MCL/CLL : different therapeutic strategies.
- 165)** Georg Lenz & al : GLSG: Results of a prospective randomized trial in the MCL.
- 166)** Christian H. Geisler & al : Nordic MCL2 trial update *Br. J. Haematol.*, 158(3) :355–362, August 2012.
- 167)** Rémy Gressin & coll the GOELAMS french Group : Combined results of 2 prospective phase II trials.
- 168)** Riikka Oinonen & coll : Autologous SCT in patients with MCL.
- 169)** N. S. Andersen & coll : Incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors: A Danish population- based analysis of 105 MCL patients:.
- 170)** Julie M. Vose. MCL : 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management.
- 171)** Richard Delarue & coll and GELA : Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte – phase 2.
- 172)** Olivier Hermine & coll: Phase 3 trial of the European MCL Network : A randomised, open-label
- 173)** Martin Dreyling & coll: the European Mantel cell lymphoma Network prospective randomized Trial : Results.
- 174)** Alessandro M. Gianni & coll : Long term remission in MCL following vivo R-HDS high dose sequential chemotherapy.
- 175)** Steven Le Gouill & coll : Randomized Phase 3 LyMa Trial : Final Results.

- 176)** Marguerite Vignon & coll : Current and potential strategies : The management of MCL in the elderly.
- 177)** H. C. Kluin-Nelemans & coll : Treatment of older patients with MCL
- 178)** Carlo Visco & coll : Fondazione Italiana Linfomi : A multicenter, phase 2 trial from
- 179)** Anna Abrahamsson & coll : a Nordic Lymphoma Group observational study.
- 180)** Chan Yoon Cheah & coll : MCL.
- 181)** Martin Dreyling & coll and the European MCL Network : The role of targeted treatment in MCL.
- 182)** Brad S. Kahl & al : Report of the 2016 MCL consortium workshop.
- 183)** Brian G. Till & coll : SWOG S0601 : Phase II trial of R-CHOP + bortezomib induction therapy + bortezomib maintenance for newly diagnosed MCL patients.
- 184)** Mathias Rummel & coll and StiL : phase 3 trial : A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority.
- 185)** Nishanth Vallumsetla & coll: Bortezomib in MCL : comparative therapeutic outcomes.
- 186)** Patrizia Mondello & coll : Is It Time for a Step Forward ?
- 187)** Tadeusz Robak : Novel therapies under investigation for MCL.
- 188)** David Chiron & coll :Rational targeted therapies to overcome ME -dependent expansion of MCL.
- 189)** Huayuan Zhu & coll: Development of venetoclax for therapy of lymphoid malignancies.
- 190)** Rekha Chandran & coll. Survival trends in MCL in the USA from 1992 to 2007.

# Serment d'Hippocrate

---

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم ابقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط



أطروحة رقم: 77

سنة: 2021

# لمفومة الخلية القشرية: الجوانب الهيماتولوجية أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / ... / 2021

من طرف: السيدة مريم برادة

المزادة في 20/01/1996 بالرباط

لنيل شهادة

## دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: لمفومة الخلية القشرية؛ فيزيوباتولوجية؛ علامات سريرية؛ جوانب هيماتولوجية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة سعاد بن كيران

مشرف

أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

السيد مسرار عز العرب

عضو

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد دامي عبد الله

أستاذ في البيوكيمياء – الكيمياء

عضو

السيد أناس الجعيدي

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية