

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 269

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
DES de Biologie Médicale
PAR

Margaux Maud BIEHLER
Née le 20/07/1994 à Mulhouse

**LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU :
DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DE 124 PATIENTS
ET CARACTÉRISTIQUES DES FORMES CD5-NÉGATIVES OU CD23-POSITIVES**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX

Directrice de thèse : Madame le Docteur Delphine ROLLAND

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 269

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
DES de Biologie Médicale
PAR

Margaux Maud BIEHLER
Née le 20/07/1994 à Mulhouse

**LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU :
DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DE 124 PATIENTS
ET CARACTÉRISTIQUES DES FORMES CD5-NÉGATIVES OU CD23-POSITIVES**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX

Directrice de thèse : Madame le Docteur Delphine ROLLAND



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :**
 - (1976-1983) M. DORNER Marc
 - (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
 - (1989-1994) M. VINCENDON Guy
 - (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
 - (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSP : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire Dre SANSELME Anne-Elisabeth Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) Médecine générale Médecine générale
---	--	--

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX,

Qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER,

Votre présence permet d'apporter une connaissance clinique précieuse à ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de ma considération.

À Madame le Docteur Delphine ROLLAND,

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Tu as toujours été disponible pour répondre à mes nombreuses questions, pour m'aider à avancer et tu as su m'orienter pour faire ressortir le meilleur. Et merci pour ta patience !

À Madame le Docteur Carine GERVAIS,

Qui m'a apporté ses connaissances et consacré du temps pour répondre à mes questions, notamment lors du recueil des données cytogénétiques. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger à ce jury.

À Mesdames les Docteurs C. MAYEUR-ROUSSE et A.C. GALOISY,

Merci à toutes les deux d'avoir accepté de participer à ce travail en y apportant votre expérience et vos connaissances en cytologie. Je garde d'excellents souvenirs de mon passage au laboratoire d'Hématologie.

À Mesdames les Docteurs A. SCHALK et S. SCHEIDECKER,

Merci à vous deux de m'avoir soutenue pendant ce semestre et de m'avoir apporté vos précieux conseils pour la réalisation de ce travail. Soyez assurées de ma profonde gratitude.

À mes parents, à ma sœur, à mon frère,

Merci à tous de m'avoir toujours soutenue, encouragée et supportée, même avec la distance. Merci pour votre confiance et vos conseils, ce travail de thèse et tout mon parcours n'auraient pu aboutir sans votre aide précieuse. C'est une joie de pouvoir partager ce moment avec vous.

À Quentin,

Merci d'être là, à mes côtés, de m'avoir épaulée pendant ce travail et dans la vie de tous les jours. Merci d'avoir toujours continué à croire en moi et à me soutenir dans tous mes projets. Tu es un véritable pilier dans ma vie.

À Julia, Camille et Margaux,

Merci pour votre soutien, votre présence depuis toutes ces années qui m'est indispensable. Je suis chanceuse et fière d'avoir parcouru ce chemin avec vous, ces études, ces difficultés, mais aussi tous ces moments de bonheur et de rires. Merci pour les personnes que vous êtes !

À Marion, à Morgane,

Vous m'apportez quotidiennement votre bonne humeur, votre humour, votre joie de vivre. C'est un bonheur de vous avoir dans ma vie. Plus que des co-internes, vous êtes de véritables amies, et j'ai hâte de pouvoir continuer à partager tous ces bons moments avec vous.

A Thomas et Jordan,

Vous m'avez permis de faire mes premiers pas en hématologie, merci pour votre bonne humeur si communicative !

À tous mes amis,

Merci de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années, dans ces études, merci d'être toujours présents, même avec la distance.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
GÉNÉRALITÉS SUR LES LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU	21
I. La lymphopoïèse B.....	21
1. Lymphopoïèse B indépendante de l'antigène	22
2. Lymphopoïèse B dépendante de l'antigène (immunopoïèse)	28
II. Lymphome à cellules du manteau (LCM)	33
1. Epidémiologie du LCM	34
2. Définitions et présentations cliniques du LCM	35
3. Physiopathologie du LCM	38
4. Diagnostic biologique du LCM	51
5. Marqueurs pronostiques	57
6. Démarche thérapeutique	59
OBJECTIFS.....	62
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	63
I. Cohorte de lymphomes à cellules du manteau	63
II. Sous-groupes selon les marqueurs CD5 et CD23	68
RÉSULTATS	70
I. Cohorte de lymphomes à cellules du manteau	70
II. Comparaison entre LCM CD5- et LCM CD5+	91
III. Comparaison entre LCM CD23+ et LCM CD23-.....	103
DISCUSSION.....	115
I. Caractéristiques clinico-biologiques des 124 lymphomes à cellules du manteau	115
II. Caractéristiques clinico-biologiques selon l'expression du CD5	120
III. Caractéristiques clinico-biologiques selon l'expression du CD23	123
CONCLUSION.....	128
BIBLIOGRAPHIE	130

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Hématopoïèse.....	21
Figure 2 : Structure des Immunoglobulines	23
Figure 3 : Réarrangements VDJ des chaînes lourdes.....	25
Figure 4 : Lymphopoïèse indépendante de l'antigène.....	27
Figure 5 : Hypermutation somatique et commutation de classe	31
Figure 6 : La lymphopoïèse B.....	32
Figure 7 : Mécanismes de réparation de l'ADN et lymphomagenèse B	33
Figure 8 : Rôle de la CCND1 dans le cycle cellulaire	39
Figure 9 : Structure du gène de la CCND1, des mRNA et de ses protéines	40
Figure 10 : Rôles de la CCND1.....	42
Figure 11 : Régulation épigénétique de la transcription de SOX11.	44
Figure 12 : Dérégulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN	47
Figure 13 : Schéma récapitulatif des mécanismes physiopathologiques du LCM	49
Figure 14 : Rôle du microenvironnement dans la pathogenèse du LCM	50
Figure 15 : Les trois types histologiques de LCM	52
Figure 16 : Phénotype attendu pour un LCM	55
Figure 17 : Signature proliférative des lymphomes	58
Figure 18 : Algorithme des traitements dans le LCM	59
Figure 19 : Répartition des âges de la cohorte de LCM au diagnostic	70
Figure 20 : Courbes de survie globale et de survie sans progression de la cohorte de LCM	71
Figure 21 : Courbe de survie sans progression selon le sexe	72
Figure 22 : Fréquence d'associations deux-à-deux isolées des localisations lymphomateuses.....	75
Figure 23 : Répartition des valeurs des hémogrammes de la cohorte de LCM	76
Figure 24 : Répartition des taux de LDH et de β 2-microglobuline de la cohorte de LCM.	78
Figure 25 : MFI moyennes des marqueurs CD148, CD180 et CD200 selon les profils d'expression ...	80
Figure 26 : Courbes de SSP et de SG selon les profils d'expression CD148, CD180 et CD200.....	81
Figure 27 : Courbes de SSP et de SG selon l'architecture.....	83
Figure 28 : Courbes de SSP et de SG selon la morphologie.....	84
Figure 29 : Courbes de SSP et de SG selon le Ki-67	85
Figure 30 : Bras chromosomiques les plus souvent remaniés ($\geq 20\%$ des cas).....	88
Figure 31 : Fréquence des aneuploïdies dans la cohorte de LCM	88
Figure 32 : Fréquence des anomalies touchant les bras chromosomiques sur lesquels se trouvent les locus des gènes NOTCH1, NOTCH2, MYC, CDKN2A, BMI1, CDK4, TP53 et ATM	89
Figure 33 : Répartition des types de remaniements sur les bras d'intérêt.....	90
Figure 34 : Répartition des âges au diagnostic selon l'expression du CD5	92
Figure 35 : Courbes de SSP et de SG selon l'expression du CD5	93
Figure 36 : Hémogramme et dosages biochimiques selon l'expression du CD5.....	96
Figure 37 : Fréquence des remaniements des bras d'intérêt selon l'expression du CD5	102
Figure 38 : Répartition des âges au diagnostic selon l'expression du CD23	103
Figure 39 : Courbes de SSP et de SG selon l'expression du CD23	104
Figure 40 : Hémogramme selon l'expression du CD23	106
Figure 41 : Dosages biochimiques selon l'expression du CD23.....	108
Figure 42 : Fréquence des remaniements des bras d'intérêt selon l'expression du CD5	114

TABLEAUX :

Tableau 1 : Définition des sous-types de LCM et de la néoplasie in situ à cellules du manteau	35
Tableau 2 : Classification de Ann Arbor	37
Tableau 3 : Score de Matutes	54
Tableau 4 : score MIPI simplifié	57
Tableau 5 : Score MIPI-combiné.....	58
Tableau 6 : Caractéristiques de la cohorte de LCM.....	71
Tableau 7 : Caractéristiques de la cohorte de LCM selon le texte	72
Tableau 8 : Symptomatologie au diagnostic de la cohorte de LCM.....	73
Tableau 9 : Fréquence des localisations des LCM et stade de Ann Arbor	73
Tableau 10 : Hémogramme de la cohorte de LCM.....	76
Tableau 11 : Fréquence des cytopénies dans la cohorte de LCM	77
Tableau 12 : Analyses biochimiques et niveau de risque de la cohorte de LCM	78
Tableau 13 : Caractéristiques immunophénotypiques de la cohorte.....	79
Tableau 14 : Morphologie des LCM de la cohorte en cytologie et en histologie.....	81
Tableau 15 : Evolution blastoïde ou pléomorphe.....	82
Tableau 16 : Architecture des LCM de la cohorte	82
Tableau 17 : Architecture du LCM et répartition selon le sexe des formes classiques et blastoïdes ou pléomorphes.....	83
Tableau 18 : Caractéristiques immunohistochimiques de la cohorte	85
Tableau 19 : Immunohistochimie selon la forme morphologique.....	86
Tableau 20 : Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la cohorte	87
Tableau 21 : Fréquence des remaniements	87
Tableau 22 : Caractéristiques selon l'expression du CD5.....	93
Tableau 23 : Symptomatologie et localisations selon l'expression du CD5.....	94
Tableau 24 : Hémogramme et dosages biochimiques selon l'expression du CD5.....	95
Tableau 25 : Immunophénotype par cytométrie en flux selon l'expression du CD5	97
Tableau 26 : Phénotype par immunohistochimie selon l'expression du CD5	98
Tableau 27 : Morphologie et architecture des LCM selon l'expression du CD5	99
Tableau 28 : Analyses cytogénétiques et moléculaires selon l'expression du CD5.....	100
Tableau 29 : Fréquence des remaniements selon l'expression du CD5.....	101
Tableau 30 : Caractéristiques selon l'expression du CD23.....	104
Tableau 31 : Caractéristiques cliniques selon l'expression du CD23	105
Tableau 32 : Hémogramme et fréquence des cytopénies selon l'expression du CD23	107
Tableau 33 : Dosages biochimiques selon l'expression du CD23.....	108
Tableau 34 : Immunophénotype par cytométrie en flux selon l'expression du CD23	109
Tableau 35 : Phénotype par immunohistochimie selon l'expression du CD23	110
Tableau 36 : Architecture et morphologie selon l'expression du CD23.....	111
Tableau 37 : Evolution blastoïde ou pléomorphe selon l'expression du CD23	112
Tableau 38 : Cytogénétique et biologie moléculaire selon l'expression du CD23	112
Tableau 39 : Fréquence des remaniements selon l'expression du CD23.....	113

ABRÉVIATIONS

% : Pourcentage	FAK : <i>Focal Adhesion Kinase</i>
AA : <i>Ann Arbor</i>	FISH : <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
Ac : <i>Anticorps</i>	FOXM1 : <i>Forkhead box M1</i>
Ag : <i>Antigène</i>	GB : <i>Globules Blancs</i>
AID : <i>Activation Induced cytidine Deaminase</i>	GSK3 β : <i>Glycogen Synthase Kinase-3 beta</i>)
AR : <i>Androgen Receptor</i>	H : <i>Lourde</i>
ARF : <i>Alternating Reading Frame</i>	Hb : <i>Hémoglobine</i>
ATM : <i>Ataxia Telangiectasia-Mutated</i>	HDAC : <i>Histone deacetylase</i>
BCL2 : <i>B-Cell Lymphoma 2</i>	HMS : <i>Hypermutations Somatiques</i>
BCL6 : <i>B-Cell CLL/lymphoma 6</i>	HUS : <i>Hôpitaux Universitaires de Strasbourg</i>
BCR : <i>B Cell Receptor</i>	ICANS : <i>Institut de Cancérologie de Strasbourg</i>
BER : <i>Base Excision Repair</i>	Ig : <i>Immunoglobuline</i>
BiTe : <i>Bispecific T cell Engager</i>	IHC : <i>Immunohistochimie</i>
BMI-1 : <i>Polycomb complex protein BMI-1</i>	INK4 : <i>INHibitors of CDK4</i>
BOM : <i>Biopsie ostéomédullaire</i>	ITAM : <i>Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif</i>
BRCA2 : <i>Breast Cancer 2</i>	J : <i>Jonctionnel</i>
BTK : <i>Bruton's tyrosine kinase</i>	L : <i>Légère</i>
C : <i>Constant</i>	LB : <i>Lymphocyte B</i>
CART : <i>anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T</i>	LCM : <i>Lymphome à Cellules du Manteau</i>
CC : <i>Commutation de Classe</i>	LDH : <i>Lactates Déshydrogénases</i>
CCL19 : <i>C-C motif chemokine 19</i>	LLC : <i>Leucémie Lymphoïde Chronique</i>
CCND1 : <i>Cycline D1</i>	LNH : <i>Lymphomes Non Hodgkiniens</i>
CCND2 : <i>Cycline D2</i>	LT _H : <i>Lymphocyte T Helper</i>
CCND3 : <i>Cycline D3</i>	Ly : <i>Lymphocytes</i>
CCNE : <i>Cycline E</i>	LZM : <i>Lymphome de la Zone Marginale</i>
CCR7 : <i>C-C chemokine Receptor 7</i>	MALT : <i>Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue</i>
CD : <i>Cluster de Différenciation</i>	MDM2 : <i>Mouse Double Minute 2 homologue</i>
CDK : <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>	MET : <i>Microenvironnement Tumoral</i>
CDKN : <i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor</i>	MF : <i>Intensités Moyennes de Fluorescence</i>
CFD : <i>Cellules Folliculaires Dendritiques</i>	MIPI : <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>
CG : <i>Centre Germinatif</i>	MIPI-c : <i>MIPI-combiné</i>
CHK : <i>Cell cycle checkpoint Kinase</i>	MIPI-s : <i>MIPI-simplifié</i>
CMF : <i>Cytométrie en Flux</i>	MMR : <i>MisMatch Repair</i>
c-MYC : <i>MYC proto-oncogene, : MYC proto-oncogene</i>	mTOR : <i>Mamalian Target Of Rapamycin</i>
CPA : <i>Cellules Présentatrices d'Antigène</i>	MTX-Ara-C : <i>Méthotrexate haute dose - Cytarabine</i>
CSH : <i>Cellules Souches Hématopoïétiques</i>	NA : <i>Non Applicable</i>
CXCL12 : <i>CXC motif Chemokin Ligand-12</i>	NF- κ B : <i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
CXCR4 : <i>CXC motif Chemokine Receptor-4</i>	NGS : <i>Séquençage Nouvelle Génération</i>
D : <i>Diversité</i>	NHEJ : <i>Non Homologous End Joining</i>
DNA-PK : <i>DNA-dependent Protein Kinase</i>	NISCM : <i>Néoplasie In Situ à Cellules du Manteau</i>
EPP : <i>Electrophorèse des Protéines Plasmatiques</i>	
ER α : <i>Oestrogen Receptor α</i>	

NOTCH1 : *NOTCH receptor 1*
 NOTCH2 : *NOTCH receptor 2*
 PAX5 : *Paired Box 5*
 PDGFA : *Platelet-Derived Growth Factor Alpha*
 PET : *Tomodensitométrie à Emission de Positrons*
 PI3K : *PhosphoInositide 3-kinase*
 PLT : *Plaquettes*
 PNN : *Polynucléaires Neutrophiles*
 PRDM1 : *PR Domaine zinc finger protein-1*
 RAD51 : *DNA Repair Protein RAD51*
 RAG : *Recombination Activating Gene*
 RB : *Rituximab - Bendamustine*
 RB1 : *RetinoBlastoma-associated Protein*
 R-CHOP : *Rituximab - Cyclophosphamide - Vincristine - Doxorubicine - Prédnisone*
 RCP : *Réunions de Concertation Pluridisciplinaires*
 R-DHAP : *Rituximab - Dexaméthasone - Cytarabine - Cisplatine*
 RhoA : *Ras homolog family member A*
 R-hyperCVAD : *Rituximab-Cyclophosphamide hyperfractionné-Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone*
 ROCKII : *Rho-Associated protein Kinase II*
 RSS : *Reconnaissance Signal Sequence*
 RT-PCR : *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
 SG : *Survie Globale*
 SIL : *Système Informatique des Laboratoires*
 SLC *Surrogate Light Chain*
 SLP-B : *Syndrome LymphoProlifératif-B*
 SMAD3 : *Mothers Against Decapentaplegic homolog 3*
 SOD2 : *SuperOxide Dismutase 2*
 SOX11 : *Transcription factor SOX11*
 SSP : *Survie Sans Progression*
 STAT3 : *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
 TAP : *Thoraco-Abdomino-Pelvien*
 TdT : *DNA Nucleotidylexotransferase*
 TGF- β : *Transforming Growth Factor-Beta*
 TP53 : *Tumor Protein p53*
 TSP1 : *Thrombospondin 1*
 V : *Variable*
 XBP1 : *X-box binding protein-1*
 XPO1 : *Exportin-1*

INTRODUCTION

Les lymphomes à cellules du manteau (LCM) sont des lymphomes rares, représentant 3 à 10% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Leur diagnostic relève d'un bilan pluridisciplinaire, leur présentation clinique est hétérogène et leur évolution généralement agressive.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les LCM pour mieux comprendre la physiopathologie de ces lymphomes et la démarche diagnostique.

Dans un deuxième temps, nous avons colligé les données clinico-biologiques des LCM diagnostiqués aux Hôpitaux Universitaires et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg entre février 2006 et juin 2021, afin de caractériser cette population sur tous les paramètres cliniques, biologiques, histologiques, cytologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.

Dans les LCM, l'absence d'expression du CD5 ou l'expression du CD23 sont des variations phénotypiques connues, que nous avons également identifiées dans notre cohorte en populations minoritaires. Nous avons donc dans un troisième temps comparé les LCM CD5- par rapport aux LCM CD5+, ainsi que les LCM CD23+ par rapport aux LCM CD23- sur les différents paramètres colligés.

GÉNÉRALITÉS SUR LES LYMPHOMES À CELLULES DU MANTEAU

I. La lymphopoïèse B

Les cellules sanguines sont renouvelées continuellement à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse (**Figure 1**). Elles permettent la production quotidienne d'environ 4×10^{11} hématies, 1×10^{11} leucocytes et 1×10^{11} plaquettes¹. Lors de ce travail, nous ne détaillerons que la lymphopoïèse B.

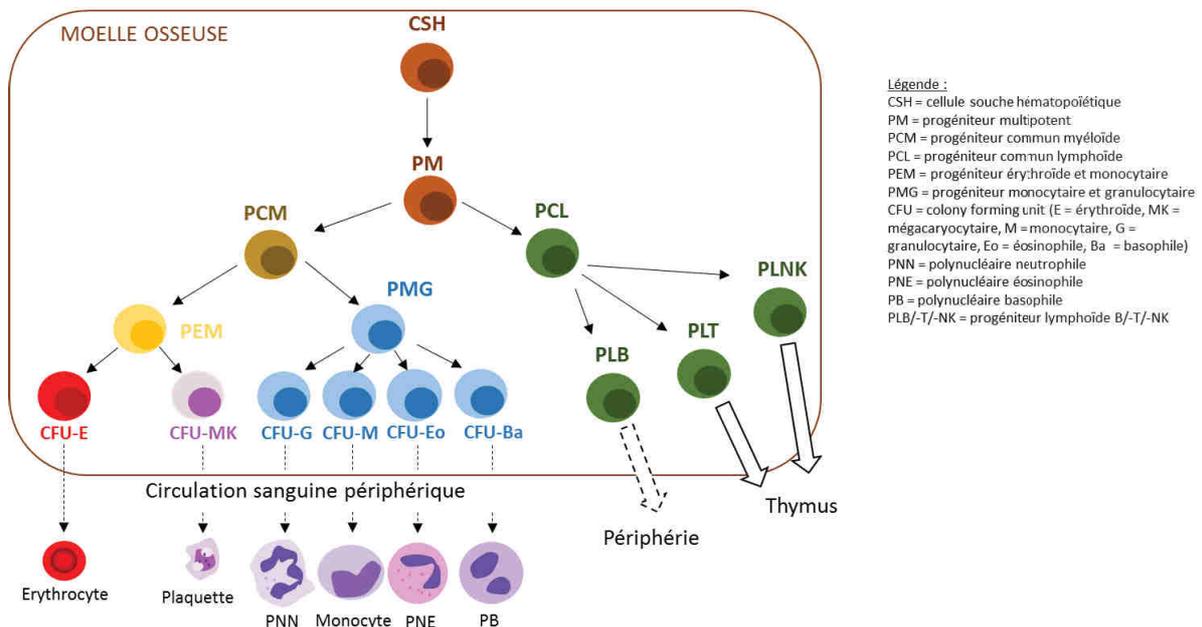


Figure 1 : Hématopoïèse

Les CSH médullaires se différencient en progéniteurs puis en précurseurs de plus en plus différenciés pour chaque lignée, constituant à terme le pool de cellules matures retrouvées dans la circulation sanguine.

La lymphopoïèse B peut être divisée en deux étapes selon qu'il y ait eu contact ou non avec l'antigène (Ag) : la lymphopoïèse B indépendante de l'Ag au niveau médullaire, et la lymphopoïèse B dépendante de l'Ag au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

1. Lymphopoïèse B indépendante de l'antigène

La première étape de la lymphopoïèse B est indépendante de l'Ag. Elle se déroule intégralement dans la moelle osseuse, organe lymphoïde primaire, et aboutit à la production d'une cellule B mature naïve qui exprime un récepteur spécifique appelé BCR (*B Cell Receptor*) lui permettant de reconnaître un Ag.

a. Récepteur des cellules B (BCR)

Le BCR est un complexe transmembranaire constitué d'une immunoglobuline (Ig) associée à un hétérodimère CD79a/CD79b. Le BCR est impliqué dans la reconnaissance spécifique de l'Ag et dans la transduction du signal intracellulaire induit par l'interaction de l'Ig transmembranaire avec cet Ag. Son expression est indispensable au développement des lymphocytes B (LB). La liaison d'un ligand antigénique à l'Ig induit une phosphorylation des motifs cytoplasmiques ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) du CD79a/b, essentiels à l'initiation de la signalisation par le BCR, l'activation et la différenciation des LB². L'Ig est constituée de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (H) identiques pouvant être μ , δ , γ , α , ou ϵ (pour la synthèse des IgM, IgD, IgG, IgA et IgE respectivement), et 2 chaînes légères (L) identiques pouvant être κ ou λ ³ (pour la synthèse des chaînes légères kappa et lambda respectivement) (**Figure 2**).

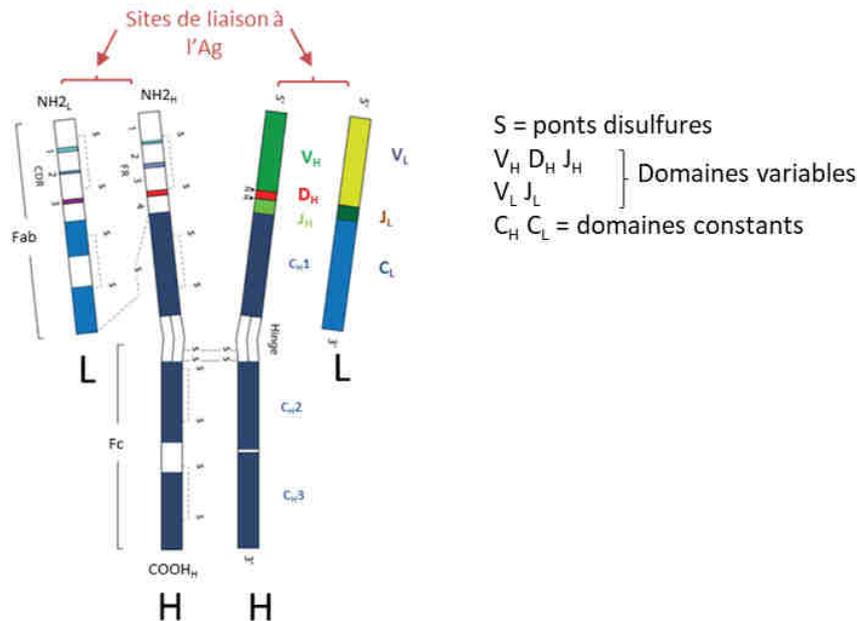


Figure 2 : Structure des Immunoglobulines

H. W. Schroeder et al, J Allergy Clin Immunol. 2010⁴

A leurs extrémités N-terminales, chaque chaîne H et L possède un domaine variable. A leurs extrémités C-terminales, les chaînes H possèdent 3 ou 4 domaines constants (C), tandis que les chaînes L n'en possèdent qu'un seul⁴. Le domaine variable d'une chaîne H est divisé en 3 segments : variable (V), diversité (D) et jonctionnel (J), tandis que celui d'une chaîne L ne comporte que les segments V et J. L'Ig possède 2 sites identiques de liaison à l'Ag aux extrémités N-terminales, au niveau des fragments Fab, par mise en commun des segments V_H et V_L. Les fragments Fc portent les fonctions effectrices de l'Ig.

b. Maturation cellulaire

Indépendamment de toute stimulation antigénique, le progéniteur lymphoïde commun médullaire se différencie en un progéniteur lymphoïde B qui reste dans la moelle pour poursuivre sa maturation en 4 stades successifs : pro-B (B1), pré-B (B2), B immature (B3) et B mature (B4)² (**Figure 6**). Chacune de ces étapes de maturation est caractérisée par l'acquisition de nouvelles molécules de surface CD (*clusters de différenciation*) détectables par cytométrie en flux et par des profils d'expression géniques différents en lien avec la mise en place du BCR via les réarrangements V(D)JC.

Les segments des chaînes H et L des Ig sont codés par des segments géniques germinaux différents V, D, J et C, provenant de familles de gènes différentes⁴. Pour les chaînes H, les clusters de gènes sont situés sur le bras long du chromosome 14 (position 14q32), avec environ 50 segments V_H, 27 D_H et 6 J_H⁴. Pour les chaînes légères, les clusters se trouvent sur le bras court du chromosome 2 (position 2p11.2) pour les L_K, et sur le bras long du chromosome 22 (position 22q11.2) pour les L_λ. Ces segments géniques vont être assemblés par recombinaisons aléatoires permettant de former des gènes d'Ig nouveaux, réarrangés, et spécifiques à chaque BCR. Ce processus démarre dès le stade pro-B.

1) *Stade pro-B*

Au stade pro-B, les cellules expriment le marqueur CD19 à leur surface, et les marqueurs CD22 et CD79a/b en intracytoplasmique. Au niveau génique, elles expriment deux enzymes essentielles à la recombinaison génique : RAG1 (*recombination-activating gene 1*) et RAG2. Le complexe RAG1/RAG2 reconnaît des séquences « signal de recombinaison » (RSS) qui flanquent les régions V, D, J, et induit des cassures double-brin d'ADN. Ces cassures double-brin sont stabilisées par la protéine ATM (*ataxia telangiectasia-mutated*), une kinase de la famille des PI3K, avant d'être réparées par un mécanisme NHEJ (*non homologous end joining*)⁵, par une fusion des extrémités. Ainsi, le réarrangement des segments D et J des chaînes lourdes a lieu au stade pro-B⁴ (**Figure 3**).

2) Stade pré-B

Au début du stade pré-B, le processus de réarrangement des chaînes lourdes se poursuit selon le même modèle, aboutissant à une jonction V-DJ (**Figure 3**). Avec le domaine constant μ , les chaînes lourdes remaniées vont s'associer à des « pseudo-chaînes légères » SLC (*surrogate light chain*) constituées de protéines substitutives invariantes $\lambda 5$ et VpreB1. La cellule exprime alors un « pré-BCR », composé par les chaînes H, les SLC et 2 sous-unités protéiques de signalisation CD79a et CD79b^{6,7}. A ce niveau, un point de contrôle activé par ATM⁵ est réalisé : un pré-BCR non productif induit l'apoptose de la cellule, ce qui est responsable d'une perte cellulaire de 75%⁸. Les cellules pré-B ainsi sélectionnées expriment le pré-BCR à leurs surfaces, dont le signal induit une prolifération cellulaire via la phosphorylation des motifs ITAM des sous-unités CD79a/CD79b. En parallèle, ce signal induit également une régulation négative sur l'expression des protéines des SLC, RAG1 et RAG2⁹. Ceci empêche un réarrangement VDJ_H sur le 2^e allèle, assurant l'expression d'un BCR de spécificité unique (exclusion allélique), mais également la recombinaison VJ_L. A ce stade, les cellules expriment le CD19, CD22, CD79b et CD10.

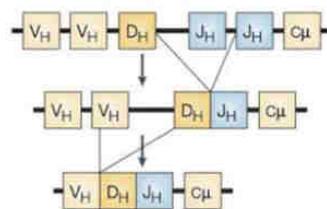


Figure 3 : Réarrangements VDJ des chaînes lourdes
Kuppers, Nat Rev Cancer, 2005¹⁰

3) *Stade B immature*

Au stade B immature, les cellules sont sorties du cycle cellulaire et ré-expriment RAG1 et RAG2 permettant le réarrangement V-J des chaînes légères⁹. Ainsi transcrites, les chaînes L κ ou L λ définitives s'associent aux chaînes H réarrangées.

4) *Stade B mature*

Au stade B mature, un épissage alternatif permet la co-expression d'une IgM et d'une IgD⁴ pour un même site de liaison à l'Ag. A la sortie de la moelle, les cellules matures vont être testées sur leur auto-réactivité en étant mises en contact avec les Ag du « soi » : alors que les cellules réactives entrent en apoptose, les autres survivent et rejoignent la périphérie pour effectuer une surveillance des Ag dans les organes lymphoïdes secondaires et y poursuivre leur maturation. Elles sont alors appelées LB matures naïfs et expriment à leur surface une IgM et une IgD².

Ainsi, le développement cellulaire B précoce est caractérisé par des vagues de recombinaisons suivies par des vagues de prolifération (**Figure 4**), évitant ainsi un taux trop élevé de mutations qui surviendrait dans le cas où des évènements de recombinaison avaient lieu pendant les phases de réplication S. L'expression de RAG1/2 est restreinte aux phases G0 et G1 du cycle cellulaire, et ces protéines sont rapidement dégradées avant d'entrer en phase de réplication S¹³.

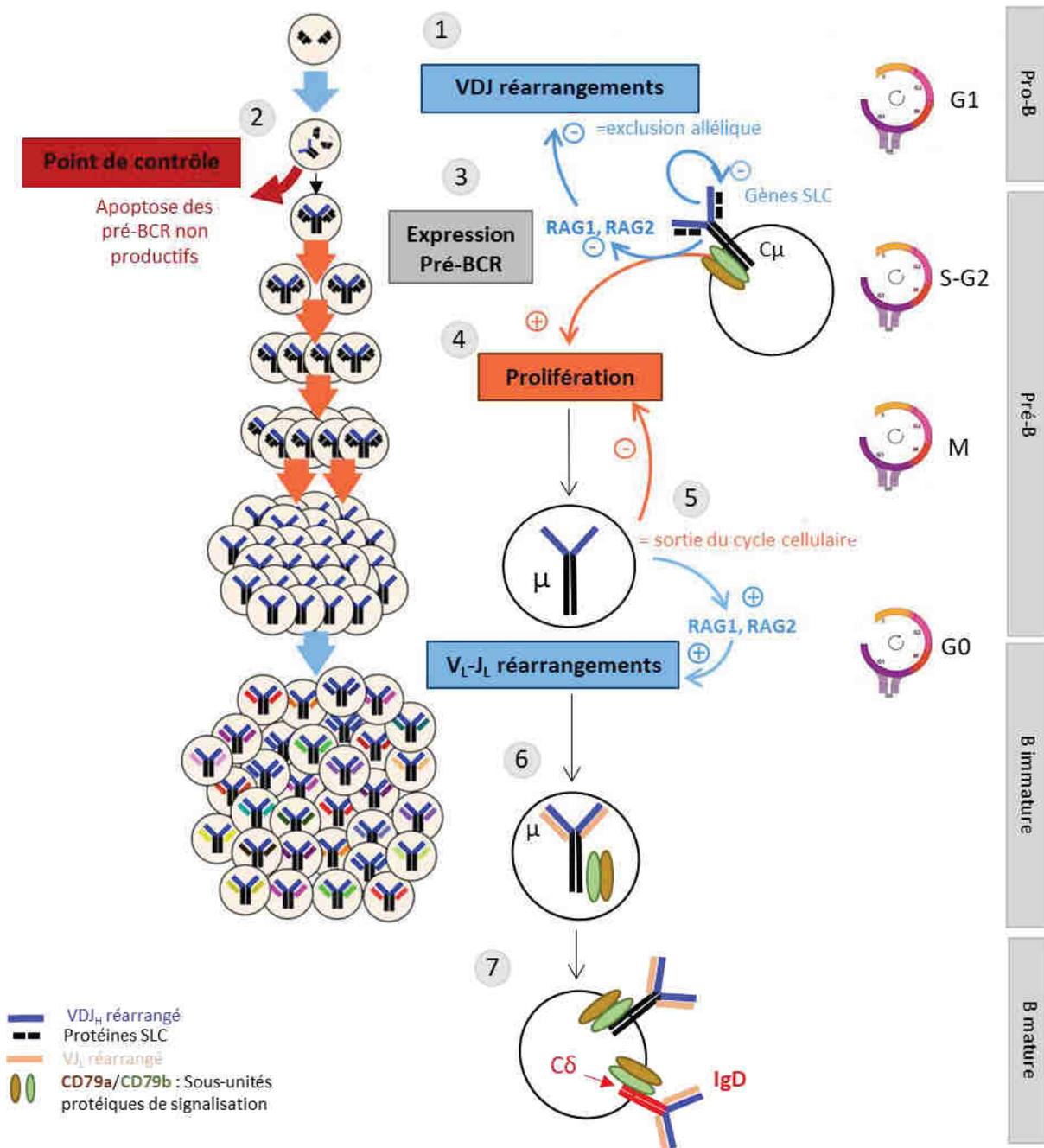


Figure 4 : Lymphopoïèse indépendante de l'antigène

H. W. Schroeder, JCI, 2013⁵, T. H. Winkler et al, Frontiers in Immunology, 2018¹¹, K. Rajewsky et al, Nature, 1996¹². Chaque étape est contrôlée par activation/inhibition des gènes impliqués dans les réarrangements V(D)J et dans le cycle cellulaire⁴

2. Lymphopoïèse B dépendante de l'antigène (immunopoïèse)

L'activation et la différenciation terminale des LB ont lieu dans les organes lymphoïdes secondaires et sont dépendantes de l'Ag. Elles sont médiées par un processus dynamique de modifications géniques dans le centre germinatif, responsable de prolifération cellulaire, hypermutations somatiques, commutation de classe et sélection des BCR à spécificité antigénique unique².

a. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires sont représentés par les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) tels que les amygdales, les végétations adénoïdes, les plaques de Peyer et l'appendice iléo-caecal. Ils constituent le siège de la différenciation lymphoïde au contact de l'Ag, et présentent tous la même structure de base : situés en périphérie dans les ganglions, des follicules primaires et des follicules secondaires (constitués par les LB activés par l'Ag), et des zones T inter-folliculaires. Dans la rate, la pulpe blanche constitue le tissu lymphoïde.

Après avoir rejoint les follicules primaires, et en l'absence de stimulation antigénique, les LB meurent en quelques jours. Si une rencontre antigénique a lieu, elle peut se faire avec deux types d'Ag : les Ag T-indépendants (polysaccharides) aboutissant à une production rapide d'anticorps (Ac) mais limitée dans le temps par la courte durée de vie des plasmocytes ainsi différenciés, et les Ag T-dépendants (protéines) nécessitant passage et maturation dans les follicules secondaires¹⁴ (**Figure 6**).

b. Centre germinatif (CG)

Après contact avec l'Ag T-dépendant présenté par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), une coopération entre LB et lymphocyte T auxiliaire (LT_H) est responsable d'une première vague de prolifération, avec différenciation en plasmocytes à IgM de courte durée de vie. Il s'agit de la réponse immune primaire. En parallèle, le LB entreprend une expansion polyclonale dite « réaction folliculaire » permise par la diminution de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL2 (*B-Cell lymphoma 2*), et par l'expression des protéines CD40, c-MYC (*MYC proto-oncogene*) et BCL6 (*B-Cell CLL/lymphoma 6*), indispensables à la mise en place et au maintien du CG¹⁴. Divisé en zone sombre et zone claire, le CG constitue un microenvironnement spécifique où auront lieu les hypermutations somatiques (HMS) et commutations de classe (CC). Le CG constitue également un passage critique indispensable à la différenciation terminale des LB en cellules B mémoire ou plasmocytes de longue durée de vie à IgG, IgA ou IgE. Ils en sortiront grâce à la diminution de l'expression de BCL6 mettant fin au CG, et à l'augmentation de BCL2 permettant d'éviter leur apoptose (**Figure 6**).

c. Hypermutations somatiques

Les HMS ont lieu dans la zone sombre du CG et ont pour but de diversifier le répertoire des LB et d'augmenter l'affinité du BCR pour l'Ag. Les HMS s'effectuent dans les domaines variables des chaînes H et L, en générant des mutations dans l'ADN à un rythme de 10⁻³ par paire de bases et par cycle cellulaire⁴. Cette vitesse est 100 000 fois plus élevée que celle des mutations somatiques d'autres gènes, d'où l'appellation « hypermutations ».

La principale enzyme responsable de ce mécanisme est l'AID (*activation induced cytidine deaminase*), une cytidine déaminase dont l'expression est induite chez les cellules B activées du CG¹⁵. Son expression, très régulée, n'est présente qu'en phase G1 du cycle cellulaire. Elle induit la déamination des cytosines en uraciles¹⁶, identifiées comme des erreurs par les mécanismes de réparation de l'ADN type MMR (*mismatch repair*) et BER (*base excision repair*)¹⁷, indépendants d'ATM¹⁸. Pour réparer « l'erreur », ces mécanismes vont induire des cassures d'ADN simple-brin et introduire un type et/ou un nombre de nucléotides inexacts, générant substitutions, insertions ou délétions (**Figure 5**). Les molécules d'Ig mutées ainsi générées possèdent une affinité variable pour l'Ag. Les cellules folliculaires dendritiques (CFD) vont alors présenter l'Ag aux LB, et seules celles où les HMS ont abouti à un BCR de haute affinité pour l'Ag vont survivre, l'apoptose étant permise par la diminution du taux de BCL2¹³. De cette façon, plus de 90% des LB de la zone claire du CG, ou « centrocytes », entrent en apoptose.

d. Commutation de classe

En réponse à l'activation du BCR par l'Ag, le LB subit d'autres cassures doubles brin programmées dans la région C du locus IgH par le processus de commutation de classe, au cours duquel le gène C μ initialement exprimé dans le domaine constant sera remplacé par un autre exon parmi C γ , C α , C ϵ ^{4,19}. Ce processus, également initié par l'enzyme AID et finalisé par un mécanisme NHEJ (**Figure 5**), permet l'obtention des différentes classes d'IgG, IgA, et IgE, aux fonctions effectrices diverses tout en conservant une même spécificité antigénique.

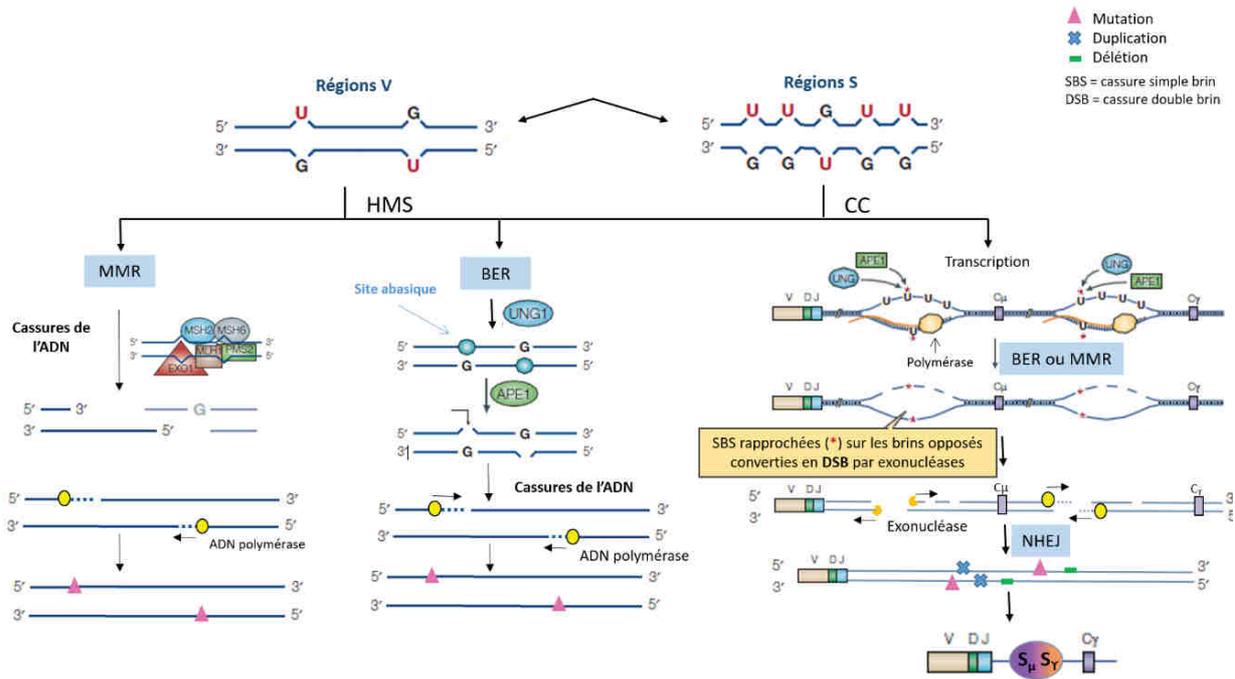


Figure 5 : Hypermutation somatique et commutation de classe

Jayanta Chaudhuri et al, *Nature Reviews Immunology*, 2004²⁰. Tasuku Honjo et al, *Annu. Rev. Immunol.* 2002²¹.

Les régions S et V sont des régions de l'ADN où l'AID déamine des cytosines (C) en uraciles (U). Les mésappariements sont reconnus par les systèmes de réparations de l'ADN MMR et BER, responsables de cassures dans l'ADN. Ces cassures sont plus fréquentes dans les régions S, ce qui augmente le risque d'avoir 2 cassures simple-brin face à face, converties en cassures double-brin dans la CC, alors qu'elles restent simple-brin dans les HMS. Lors de la réparation, l'ADN polymérase réalise des erreurs, responsables de mutations, délétions, duplications.

La diversité du répertoire est donc non seulement permise par les réarrangements V(D)J, les HMS et les CC, mais est également augmentée par la « diversité jonctionnelle », caractérisée par l'addition d'un nombre aléatoire de nucléotides aux frontières du segment D. Additionnés, les mécanismes de réarrangements VDJ, de diversité jonctionnelle, d'HMS et les combinaisons aléatoires des chaînes H et L, permettent de générer potentiellement plus de 10^{16} Ig différentes⁴.

II. Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Le principe-même de la lymphopoïèse physiologique ouvre une brèche sur la lymphomagenèse. Les proliférations et les cassures simple-brin et double-brin de l'ADN générées lors des réarrangements V(D)J, CC et HMS facilitent la survenue d'altérations génétiques (**Figure 7**). Les cellules du CG sont ainsi particulièrement à haut risque de transformation lymphomateuse¹³. Pour effectuer les HMS, l'enzyme AID des LB activés cible les gènes du domaine variable des Ig, mais elle peut également agir par proximité physique ou directement dans le locus-même d'oncogènes, favorisant la prolifération ou inhibant l'apoptose¹³. Ceci peut être le cas notamment des gènes MYC, PAX5 (*paired box*), BCL6, BCL2 ou BMI-1 (*polycomb complex protein BMI-1*), impliqués dans le développement, la prolifération et l'apoptose des LB. Une défaillance dans l'une de ces voies favorise le développement d'un lymphome B. De plus, AID est exprimée dans la majorité des lymphomes B, suggérant son implication dans leur pathogénèse²². De même, des erreurs dans les mécanismes de réparation peuvent aboutir à des recombinaisons erronées de l'ADN impliquant le locus IGH (plus rarement les locus IGL) lors des réarrangements V(D)J et des CC¹³.

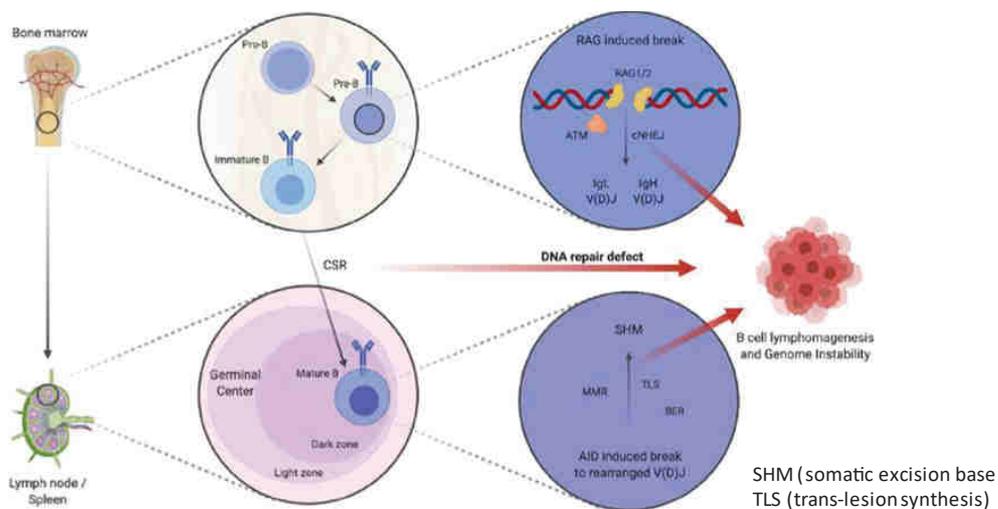


Figure 7 : Mécanismes de réparation de l'ADN et lymphomagenèse B

PJ. Bröckelmann et al, *Cells*, 2020¹³

La connaissance de la lymphopoïèse physiologique et l'étude des lymphomes ont permis d'identifier une « contrepartie physiologique » à chaque sous-type de lymphome B, correspondant à une étape de maturation normale. Leurs caractéristiques ressemblent sensiblement à celles de la cellule de laquelle ils dérivent²³. Le profil d'expression de certaines protéines, notamment les marqueurs CD, ainsi que la présence d'HMS, permettent de déterminer si les cellules lymphomateuses sont passées ou non dans le CG.

Notre travail a porté sur une étude rétrospective des lymphomes à cellules du manteau diagnostiqués au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, entre 2006 et 2021.

1. Epidémiologie du LCM

Dans les pays occidentaux, le LCM représente environ 3-10%^{24,25,26} des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de l'adulte. Son incidence est en augmentation, avec une estimation de 3320 cas diagnostiqués en 2016²⁷ et une augmentation d'incidence de 130,9% de 1992-1994 à 2005-2009 aux Etats Unis³⁸, expliquée notamment par l'individualisation du LCM datant de 1994, autrefois répartis dans les différents sous-types de lymphomes, sans distinction. L'âge médian au diagnostic est supérieur à 60 ans (60-73 ans^{24,28-34}), avec une prédominance masculine et un ratio homme:femme allant de 2:1 à 7:1^{24,28-34}, et avec une médiane de survie globale entre 3 et 5 ans^{24,28,30,31}. Il semble avoir une incidence inférieure dans les pays asiatiques, où l'âge de diagnostic est plus jeune²⁷.

2. Définitions et présentations cliniques du LCM

Le LCM se développe à partir de cellules B matures naïves pré-CG de la zone du manteau ganglionnaire ou plus rarement de cellules B post-CG. Il peut envahir les ganglions et tout autre organe, ou rester localisé dans le sang périphérique, la moelle osseuse et la rate³⁵, définissant deux sous-types : le LCM « ganglionnaire » classique et le LCM « leucémique médullo-splénique »³⁶. La forme classique est la plus fréquente, elle représente une forme généralement agressive caractérisée par une dissémination extra-ganglionnaire fréquente, une évolutivité rapide et une nécessité de traitement dès le diagnostic^{30,37}, tandis que la forme leucémique médullo-splénique (10-20% des LCM) peut rester indolente de longues années sous surveillance simple³⁶⁻³⁸. Une catégorie à part a également été définie, nommée « néoplasie in situ à cellules du manteau » (**Tableau 1**).

Mantle cell lymphoma (MCL):	<ul style="list-style-type: none"> • Two MCL subtypes recognized with different clinicopathological manifestations and molecular pathogenetic pathways: one largely with unmutated/minimally mutated IGHV and mostly SOX11⁺ and the other largely with mutated IGHV and mostly SOX11⁻ (indolent leukemic nonnodal MCL with PB; bone marrow (BM), ±splenic involvement, may become more aggressive). • Mutations of potential clinical importance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH 1/2</i>, recognized in small proportion of cases. • <i>CCND2</i> rearrangements in approximately half of cyclin D1⁺ MCL.
In situ mantle cell neoplasia	<ul style="list-style-type: none"> • New name for in situ MCL, reflecting low clinical risk.

Tableau 1 : Définition des sous-types de LCM et de la néoplasie in situ à cellules du manteau
Swerdlow SH, Blood, 2016³⁷

a. LCM ganglionnaires ou médullo-spléniques

Les LCM peuvent présenter des tableaux très hétérogènes, allant d'une découverte fortuite sur une numération de routine chez un patient asymptomatique, à un état général très altéré, estimé grâce au « *performans status* », avec un syndrome tumoral et des signes d'atteinte d'organe. Les signes cliniques en lien avec la prolifération lymphomateuse sont appelés « signes B » : fièvre persistante de plus de 3 semaines, amaigrissement, sueurs nocturnes. Un syndrome tumoral peut être présent, témoin de l'envahissement ganglionnaire, splénique ou hépatique, découvert par la palpation ou à l'identification à l'imagerie d'adénopathies, d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie. Selon le degré d'envahissement médullaire, une asthénie, des hémorragies ou des infections à répétitions peuvent être les conséquences d'une anémie, d'une thrombopénie ou d'une neutropénie. Par ailleurs, en cas de dissémination d'un LCM, notamment de forme classique, des signes cliniques d'atteinte d'organes peuvent être retrouvés en fonction des localisations secondaires du lymphome : polypose lymphomateuse intestinale, neuropathie, confusion, détresse respiratoire, etc...²⁷. De plus, des tableaux d'urgence tels que des syndromes compressifs radiculo-médullaires ou sanguins par une masse lymphomateuse rapidement expansive peuvent aussi être inauguraux dans le diagnostic de LCM. Pour ces raisons, il convient de réaliser un bilan d'extension par des examens d'imagerie tels que le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la tomographie à émission de positron pour estimer l'activité métabolique des masses détectées au scanner. D'autres examens ciblés selon l'orientation clinique peuvent être réalisés pour explorer les localisations potentielles du lymphome et établir le stade de Ann Arbor. Cette classification inclut l'envahissement ganglionnaire (uni-/bilatéral et sus-/sous-diaphragmatique), médullaire et viscéral³⁹ (**Tableau 2**).

Definition	
Principal stages	
I	Involvement of one lymph node or one extranodal organ or site (IE)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm, or localised involvement of an extranodal site or organ (IIE) and one or more lymph node regions on the same side of the diaphragm
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm, which might be accompanied by localised involvement of an extranodal organ or site (IIIE) or spleen (IIIS) or both (IIISE); the spleen is regarded as nodal
IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more distant extranodal organs with or without associated lymph node involvement
Modifiers	
A	Absence of B symptoms (listed below)
B	Temperature >38°C, night sweats, and weight loss of greater than 10% of bodyweight in the 6 months preceding admission are defined as systemic symptoms

Table 2: Ann Arbor staging system

Tableau 2 : Classification de Ann Arbor
Shankland KR et al, Lancet, 2012³⁹

b. Néoplasie in situ à cellules du manteau

La néoplasie in situ à cellules du manteau (NISCM) constitue une entité à part, à distinguer des LCM. En effet, il s'agit d'une localisation ganglionnaire de cellules surexprimant la cycline D1, détectables par immunohistochimie dans la zone du manteau interne. Elle est de découverte fortuite, car asymptomatique, souvent lors d'explorations réalisées pour un autre lymphome ou pour la recherche de métastases de tumeurs solides, et son risque de progression vers un véritable LCM est très faible voire inexistant³⁷.

3. Physiopathologie du LCM

En règle générale, la physiopathologie des lymphomes est caractérisée par un événement initiateur responsable de la sélection d'un clone cellulaire, puis par la survenue d'évènements génétiques additionnels favorisant la survie et la prolifération de ce clone.

Dans le cas du LCM, un réarrangement chromosomique initiateur implique les cyclines D, et principalement la cycline D1. Cependant, la définition de deux sous-types de LCM d'évolution différente suggère la présence de deux voies de lymphomagenèse⁴⁰ (**Figure 13**).

a. Dérégulation de la cycline D1 : évènement initiateur

Dans plus de 95% des LCM, l'évènement génétique initiateur est la translocation équilibrée t(11;14)(q13;q32) qui juxtapose le locus du gène de la cycline D1 (CCND1) sur le chromosome 11 au promoteur du gène IGH de l'Ig sur le chromosome 14. Ce remaniement induit une dérégulation de l'activation transcriptionnelle de la CCND1, aboutissant à sa surexpression. Normalement non exprimée par les cellules B, elle est connue pour permettre la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Physiologiquement, la cycline D1 se lie aux kinases cyclines-dépendantes (CDK4 et CDK6), formant un complexe qui phosphoryle et inactive la protéine RB1 (*retinoblastoma-associated protein*), supprimant son effet inhibiteur sur les facteurs de transcription de la famille E2F, permettant ainsi la transcription de gènes cibles nécessaires à la synthèse d'ADN pour la phase S du cycle cellulaire (**Figure 8**). Dans le cas du LCM, l'hyperexpression de la CCND1 offre donc un avantage prolifératif aux cellules, dont l'importance est corrélée à son

niveau d'expression^{29,41}. De plus, l'accumulation du complexe CCND1-CDK4/6 dans la cellule va séquestrer les inhibiteurs de CDK (CDKN1A et CDKN1B), libérant le complexe cycline E-CDK2 de leur inhibition. Le complexe cycline E-CDK2 potentialise alors la phosphorylation de la protéine Rb et accélère la transition G1-S⁴².

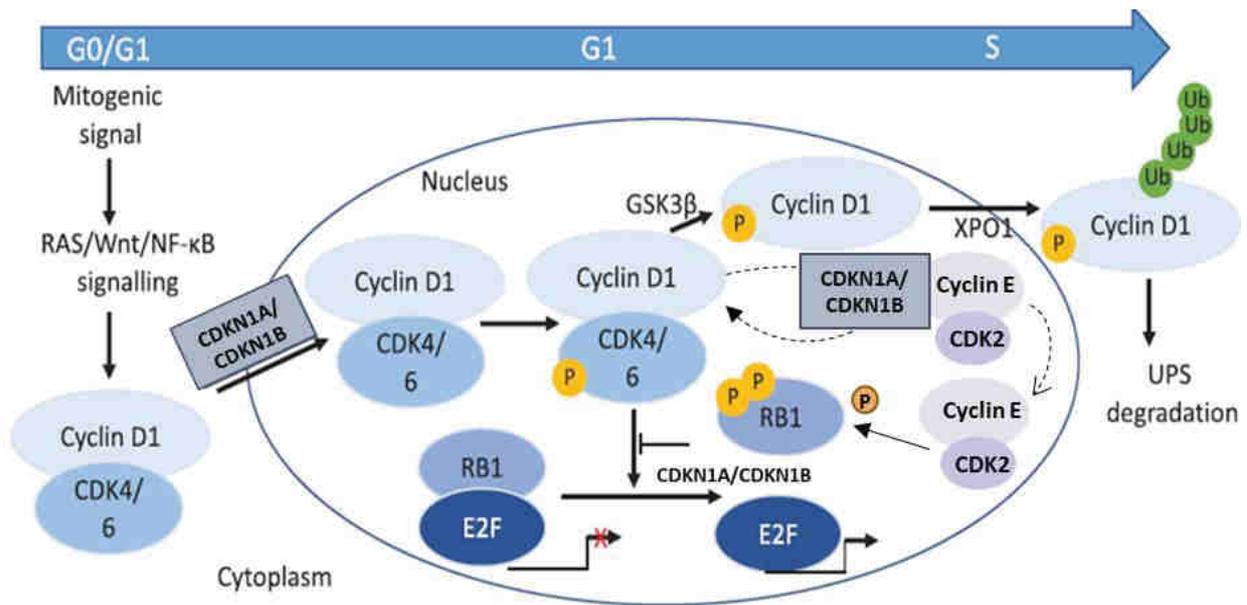


Figure 8 : Rôle de la CCND1 dans le cycle cellulaire

G. Tchakarska et al, 2020, *Cell Cycle*⁴¹.

Pour sortir de leur quiescence, les cellules nécessitent un signal mitogène qui active les voies RAS, Wnt/ β catenin et NF- κ B. La CCND1 s'assemble aux CDK4/CDK6, formant un complexe qui sera transporté dans le noyau grâce aux protéines CDKN1A/CDKN1B. Le complexe s'accumule dans le noyau pendant la phase G1, où il phosphoryle et inactive RB1 permettant la dissociation de E2F et la transcription des gènes nécessaires à la réplication. Le passage en phase S nécessite la dégradation de la CCND1 : la kinase GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3 beta*) phosphoryle le résidu thréonine 286 de la CCND1, qui est alors transportée dans le cytoplasme par XPO1 (*exportin-1*), où elle est ubiquitinylée par les ubiquitines ligases E3 puis dégradée par le protéasome.

Le gène de la CCND1 présente un polymorphisme sur le nucléotide 870, au niveau d'un site d'épissage, responsable de la production de deux isoformes protéiques différentes : la cycline D1a et la cycline D1b (**Figure 9**). Dans l'isoforme b, l'absence de thréonine en position 286, nécessaire à la dégradation de la protéine, est responsable d'une localisation nucléaire constitutive⁴³ et d'un pouvoir oncogénique de transformation cellulaire plus important⁴⁴. Les deux isoformes sont retrouvées dans le LCM, avec une prédominance pour l'isoforme a, mais une agressivité supérieure des LCM est associée à la présence de l'isoforme b puisque 60% de ces LCM présentent une morphologie blastoïde⁴⁵. Si les deux isoformes possèdent les sites de liaisons au inhibiteurs CDKN1A et CDKN1B, il est à noter que l'effet de CDKN1B sur l'isoforme b est moindre, contribuant à expliquer la prépondérance de cette isoforme dans les variants blastoïdes⁴⁶.

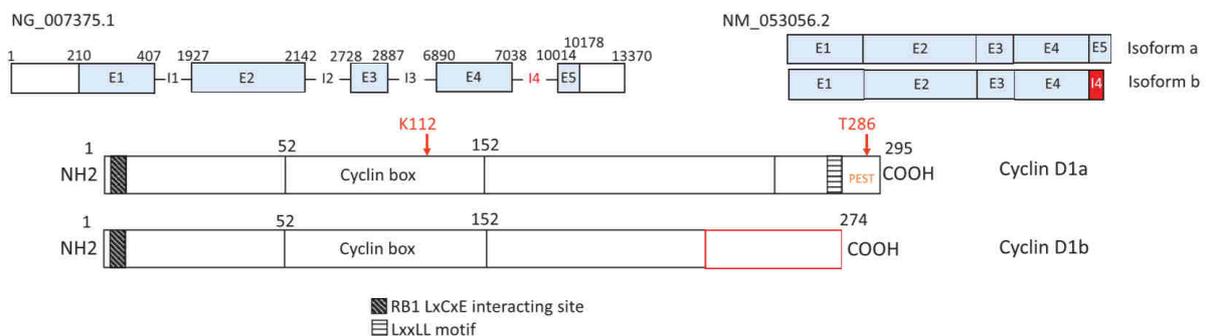


Figure 9 : Structure du gène de la CCND1, des mRNA et de ses protéines

*Tchakarska et al, 2020, Cell Cycle*⁴¹.

Le gène de la CCND1 compte 5 exons (E1-5) séparés par 4 introns (I1-4) et code pour une forme complète de la protéine de 295 acides aminés (AA). Par épissage alternatif, le gène génère deux isoformes a et b, identiques sur les 240 premiers AA, avec les sites de liaison aux CDK4/6, CDKN1A/CDKN1B, et RB1 (motif LxCxE). Cependant, elles diffèrent par leur extrémité C-terminale, où l'isoforme b perd le résidu thréonine 286 (T286), responsable de l'absence de la séquence PEST nécessaire à la dégradation de la protéine, ainsi que le motif LxxLL nécessaire à l'interaction avec les récepteurs nucléaires normalement ligand-dépendante.

La protéine Rb ne constitue pas la seule cible de la CCND1. En effet, la CCND1 tient d'autres rôles qui peuvent potentiellement être oncogéniques s'ils sont dérégulés (**Figure 10**) :

- phosphorylation du facteur de transcription SMAD3 (*mothers against decapentaplegic homolog 3*) qui inhibe l'effet anti-prolifératif de la voie TGF- β (*transforming growth factor*)⁴⁷, ou encore de FOXM1 (*forkhead box M1*), qui maintient l'expression des gènes de transition G1-S du cycle cellulaire, empêchant ainsi la sénescence cellulaire⁴⁸
- interaction avec des modificateurs épigénétiques tels que HDAC (*histone deacetylase*)⁴⁹, HAT (*histone acétyltransferase*)⁵⁰ ou encore avec des modificateurs de chromatine (SuV39H, HP1 α), modifiant l'expression de gènes cibles
- régulation des transcriptions géniques dépendantes des récepteurs nucléaires ER α (*oestrogen receptor α*) et AR (*androgen receptor*), par action directe sur ER α et AR, ou indirecte via leurs co-régulateurs (SRC1, AIB1) ou les modificateurs épigénétiques^{51,52}
- réponse aux dommages de l'ADN, par interaction avec la recombinaise RAD51 (*DNA repair protein RAD51*) et la protéine BRCA2 (*breast cancer 2*) impliquées dans le processus de recombinaison homologue^{53,54}, ou encore avec ATM et DNA-PK (*DNA-dependent Protein Kinase*) impliquées dans les mécanismes NHEJ
- duplication des centrosomes et stabilité chromosomique⁵⁵⁻⁵⁸
- respiration mitochondriale et protection contre le stress oxydatif par phosphorylation de la superoxide dismutase SOD2⁵⁹
- migration cellulaire, par stabilisation de CDKN1B, ayant un effet inhibiteur sur RhoA (*Ras homolog family member A*), protéine GTPase qui favorise l'adhésion cellulaire par phosphorylation des protéines du cytosquelette⁴⁶ via une activité ROCKII (*Rho-associated protein kinase II*), et par répression de TSP1 (*thrombospondin 1*), un répresseur métastatique^{46,60}

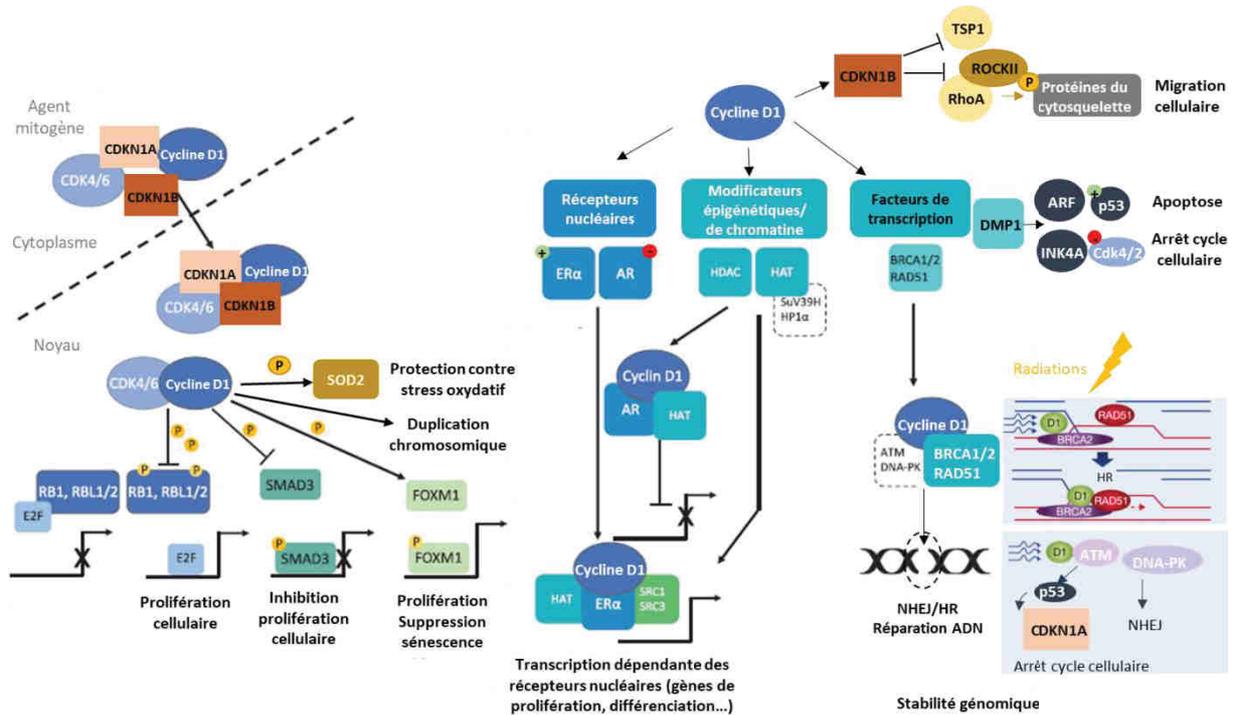


Figure 10 : Rôles de la CCND1

WL. Santivasi et al, *Antioxid Redox Signal*, 2014⁶¹; S. Jirawatnotai et al, *Cancer Res.* 2012⁶²; G. Tchakarska, *Cell Cycle*. 2020⁴¹.

L'étude des LCM a permis d'estimer que cette translocation initiatrice survient précocement au niveau médullaire, dans des cellules au stade pré-B, au moment où elles initient la recombinaison VDJ⁶³. Cependant, l'avantage sélectif et le phénotype néoplasique n'est acquis pleinement qu'à un stade plus tardif de leur maturation⁶³. De plus, les souris transgéniques $E\mu^{CCND1}$ qui surexpriment la CCND1 ne développent pas de LCM sans la coopération d'une altération génique supplémentaire telle que c-MYC⁶⁴ ou BMI-1⁶⁵. L'hyperexpression de la CCND1 ne permet donc pas à elle seule d'expliquer le développement d'un LCM, mais elle favorise la survenue d'anomalies génétiques additionnelles, dont le profil engagera la cellule dans l'une des 2 voies de pathogenèse du LCM. De plus, une translocation t(11;14)(q13;q32) à faible niveau a été détectée dans les lymphocytes sanguins de patients sains, persistant parfois pendant des années, indiquant que tous les clones porteurs n'évoluent pas en LCM⁶⁶.

b. Facteur de transcription SOX11 (*transcription factor SOX11*)

Dans la majorité des cas, l'expression ectopique de la CCND1 réduit le recrutement des histones déacétylases HDAC1 et HDAC2 au niveau du promoteur du gène SOX11 par interaction directe de la CCND1 avec les éléments régulateurs des HDAC1/2. Ceci a pour conséquence d'augmenter l'acétylation des histones du promoteur de SOX11, induisant sa transcription. Il est à noter que d'autres facteurs interviennent dans l'expression de SOX11⁶⁷.

Physiologiquement, SOX11 n'est pas exprimé par les LB, qu'ils soient immatures ou matures. Pourtant, il est exprimé dans 90% des LCM⁶⁸, y compris dans des NISCM et dans des LCM CCND1-négatifs, suggérant la précocité de cette acquisition.

L'expression de SOX11 maintient la transcription de PAX5⁶⁹, qui inhibe à son tour celle de BCL6⁷⁰, nécessaire à l'établissement et au maintien du CG, dont l'absence empêche la réalisation des hypermutations somatiques et de la commutation de classe. Ainsi, les cellules lymphomateuses des LCM-SOX11+ ont un statut IGVH non muté. PAX5 inhibe également la transcription de gènes de différenciation tels que PRDM1 (*PR domain zinc finger protein-1*), XBP1 (*X-box binding protein-1*), bloquant la différenciation terminale des cellules B naïves⁶⁹.

En parallèle, SOX11 favorise l'angiogenèse par régulation positive du facteur angiogénique PDGFA (*platelet-derived growth factor alpha*)⁷¹, ce qui facilite la croissance et la dissémination de la tumeur vers les ganglions et les sites extra-ganglionnaires. De plus, SOX11 induit l'expression de CXCR4⁷² (*CXC motif chemokine receptor-4*) et FAK (*focal adhesion kinase*) en se fixant sur leurs séquences régulatrices. Ceci favorise la communication avec les cellules du stroma médullaire via leur sécrétion de chemokine CXCL12 (*CXC motif chemokine ligand-12*). Par ailleurs, en activant les voies PI3K-AKT et FAK-ERK1/2, il crée un microenvironnement

protecteur, par augmentation de la migration, l'adhésion au stroma médullaire et ganglionnaire, et la résistance aux traitements. PI3K/AKT stimule notamment la croissance et la survie cellulaire en inhibant BCL2, CDKN1B et GSK3 β , levant l'inhibition de MYC et CCND1⁷³.

L'expression de SOX11 est associée à une instabilité génétique importante qui favorise la survenue d'altérations génétiques notamment dans les voies de prolifération, réparation de l'ADN, apoptose et résistance au traitement^{13,63} (**Figure 12**).

Dans une plus petite proportion, les cellules matures naïves du manteau réarrangées pour la CCND1 n'expriment pas SOX11. En analysant la structure chromatinienne 3D du locus de SOX11, Queirós et al ont identifié un promoteur distal dont le contact étroit avec le locus SOX11 est nécessaire à l'expression de SOX11⁷⁴. Une association entre marques épigénétiques et activité du promoteur a été identifiée : les LCM SOX11- sont associés à l'absence de monométhylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me1) et d'acétylation sur la lysine 27 sur l'histone 3 (H3K27ac)^{74,75} (**Figure 11**).

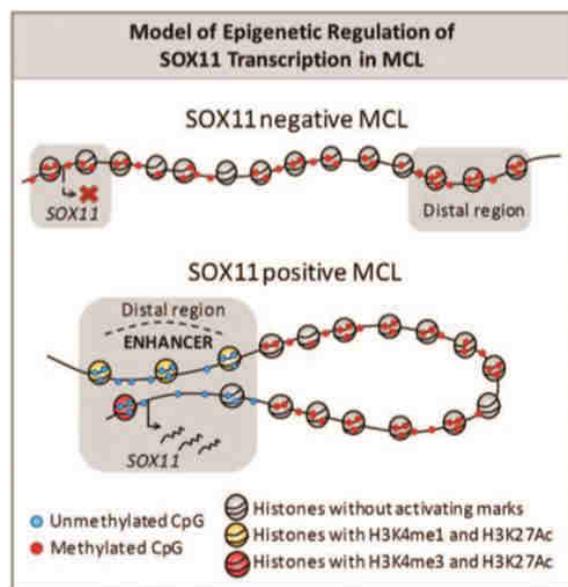


Figure 11 : Régulation épigénétique de la transcription de SOX11.
R. Beekman et al, *Curr Opin Hematomol.*, 2018⁷⁵

Mohanty et al ont analysé un des facteurs se liant à ce promoteur distal : STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*), acteur dans la différenciation B terminale post-CG. Recruté sur le locus de SOX11 et de son promoteur distal, il joue un rôle de répresseur transcriptionnel⁶⁷. Dans 70% des LCM-SOX11-, STAT3 est activé de façon constitutive⁷⁶.

En l'absence d'expression de SOX11, PAX5 est réprimé⁶⁹. Les cellules peuvent entrer dans le CG maintenu en place grâce à l'expression persistante de BCL6⁷⁰, subir les hypermutations somatiques et les commutations de classe, responsables de leur statut IGVH muté, puis effectuent leur différenciation terminale post-CG. De plus, les faibles taux de PDGFA, CXCR4 et FAK sont responsables d'une faible angiogenèse⁷¹.

c. Altérations moléculaires additionnelles

ATM (ATAXIA TELANGIECTASIA MUTATED)

En position 11q22.23 se trouve le gène ATM, codant pour une sérine protéine kinase qui exerce un rôle clé dans la réponse aux dommages de l'ADN, notamment dans la formation des cassures double-brin avant réparation^{77,78}. Les altérations de ATM sont les mutations les plus fréquentes dans les LCM, retrouvées dans environ 40%^{79,80} des cas, avec une légère prédominance dans les LCM classiques (64%)⁴⁰. Si elles ne sont pas directement associées à une survie plus faible⁸¹, elles exposent à un nombre de remaniements chromosomiques plus important⁸² par altération des mécanismes de réarrangements V(D)J et de commutation de classe¹³. Les gènes CHK (*cell cycle checkpoint kinase*) 1 et 2 sont également impliqués dans la réponse aux dommages de l'ADN⁸³ et sont également retrouvés mutés dans les LCM⁸⁴.

CDKN2A (CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITOR 2A)

En position 9p21 sur le chromosome 9, les délétions du gène CDKN2A sont majoritairement retrouvées dans les formes agressives (délétion homozygote dans 20-30% des formes blastoïdes contre 5% dans les formes à cellules classiques⁸⁵).

Sous le contrôle répresseur de BMI-1, CDKN2A code pour deux suppresseurs de tumeurs INK4A (*inhibitors of CDK4-A*) et ARF (*alternating reading frame*) via un mécanisme d'épissage alternatif. Physiologiquement, INK4A inhibe les kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 permettant de maintenir RB1 sous forme non phosphorylée, inhibitrice des facteurs de transcription E2F. La perte de cet inhibiteur de CDK4/CDK6 potentialise donc l'action de la CCND1 dans le passage G-S1 du cycle cellulaire^{13,63}. La protéine ARF est, quant à elle, responsable de l'inhibition de MDM2 (*mouse double minute 2 homologue*), impliqué dans la dégradation de p53, suppresseur de tumeur majeur et acteur clé dans l'apoptose, la réparation de l'ADN mais aussi dans le cycle cellulaire via son effet régulateur sur CDKN1A en par action directe sur CDK4^{13,63}. La perte de ARF participe donc à l'inactivation de p53 en potentialisant sa dégradation via MDM2.

Dans certains cas de LCM ne présentant pas la délétion CDKN2A, la protéine du complexe polycomb BMI-1 est retrouvée surexprimée par une amplification 10p11⁸⁶. Physiologiquement, BMI-1 réprime l'expression de CDKN2A. La surexpression de BMI-1 entraîne donc une diminution de l'expression des protéines INK4A et ARF, responsable de la potentialisation de l'action de la CCND1 sur la transition G1-S du cycle cellulaire^{87,88} et à une augmentation de la dégradation de la protéine p53 par MDM2⁸⁸.

L'inactivation de la voie INK4a-CDK4-RB1 peut également résulter d'une délétion intragénique de RB1⁸⁹.

c-MYC (MYC PROTO-ONCOGENE)

L'expression du facteur de transcription c-MYC est fréquemment anormale dans les LCM (20,8%)⁹⁰, soit par activation constitutionnelle de la voie du BCR qui augmente la stabilité de c-MYC, soit par amplification du locus du gène en position 8q24 du chromosome 8. Facteur de transcription important, c-Myc régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la prolifération cellulaire tels que NFκB, STAT3, Erβ, JUN, ELK-4, CEBP et ETS1⁹⁵. De plus, c-Myc inhibe également l'expression des inhibiteurs du cycle cellulaire CDKN1B et CDKN1A^{96,97}.

NOTCH1 ET NOTCH2 (NOTCH RECEPTOR 1 ET 2)

NOTCH1 et NOTCH2 sont des facteurs de transcription dont les cibles sont impliquées dans la prolifération et la différenciation cellulaire, qu'ils régulent de façon directe ou indirecte via MYC⁹⁸. Des mutations gains de fonction de NOTCH1 ont été retrouvées dans 12%⁹⁹ des LCM, associées à une survie plus faible et NOTCH2 dans 5%¹⁰⁰. Ces mutations peuvent survenir dans les deux sous-types de LCM, mais sont plus fréquentes dans les formes ganglionnaires.

Les altérations génétiques secondaires sont plus fréquemment retrouvées dans les formes exprimant SOX11, majoritairement ganglionnaires, du fait d'une instabilité génétique plus importante, avec un passage à une forme blastoïde ou pléomorphe plus fréquent. Cependant, même si les formes SOX11- sont plus stables génétiquement¹⁰¹, des mutations de CDKN2A, TP53, MYC, ainsi que des remaniements chromosomiques peuvent survenir également, responsables d'une évolution vers une forme agressive¹⁰², et s'exprimant souvent par une extension ganglionnaire ou une transformation morphologique des cellules en variant blastoïde ou pléomorphe (**Figure 13**).

d. Formes CCND1-négatives

La translocation t(11;14)(q13;q32) est nécessaire mais pas indispensable au développement d'un LCM, car dans <5% des cas, un réarrangement de CCND1 n'est pas retrouvé¹⁰³. Dans 55-70%^{104,105} de ces cas, un réarrangement chromosomique impliquant un gène d'Ig, principalement de chaîne légère, et le locus de la cycline D2 (CCND2) ou à proximité de celui-ci, induit une surexpression de la CCND2. Dans 16% des LCM CCND1-, une surexpression de la cycline D3 (CCND3) a été retrouvée, associée à la juxtaposition cryptique d'un enhanceur d'IG_K ou d'IG_L à proximité de la CCND3. Les profils mutationnels des LCM CCND1- ne diffèrent pas significativement des profils CCND1+ et la survie globale des LCM CCND1- est similaire à celle des LCM CCND1+SOX11+. Une minorité de cas ne présente pas de réarrangement de cycline D, mais surexpriment une cycline E (CCNE1 ou CCNE2). Ces derniers cas sont associés à une morphologie blastoïde plus fréquente, une haute complexité génomique, des délétions de CDKN2A et RB1 et un gain de copie de BCL2¹⁰⁵.

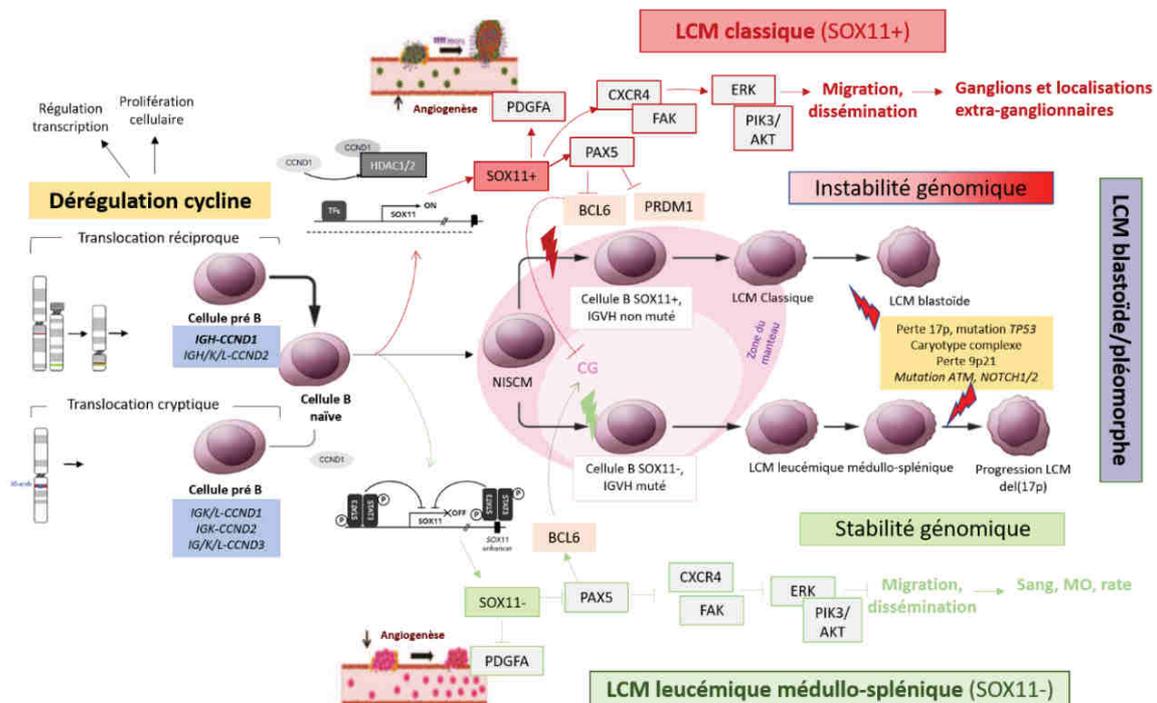


Figure 13 : Schéma récapitulatif des mécanismes physiopathologiques du LCM

Navarro et al., *Hematol Clin Oncol N Am*, 2020¹⁰⁶; R. Beekman et al, *Curr Opin Hematol*. 2018⁷⁵; Jares et al., *J Clin Invest*, 2012¹⁰²; P. Martin et al., *Blood*, 2018¹⁰⁷

e. Rôle du microenvironnement tumoral

Bien que les mécanismes par lesquels le microenvironnement tumoral (MET) intervient dans la physiopathologie du LCM soient encore mal connus, il a été démontré que des signaux extrinsèques jouent un rôle important (**Figure 14**). La migration des cellules tumorales et de leurs cellules accessoires au niveau des différentes niches tumorales (ganglions, moelle osseuse et tractus gastrointestinal) est assurée par une balance complexe d'expression de chimiokines telles que CXCL12, CXCL13 et CCL19 (*C-C motif chemokine 19*) qui se lie directement sur les récepteurs CXCR4, CXCR5 et CCR7 (*C-C chemokine receptor 7*) surexprimés dans les LCM¹⁰⁸. De plus, les cellules de LCM surexpriment les chimiokines CCL4 et CCL5 qui participent au recrutement des cellules immunitaires telles que les monocytes¹⁰⁹. Le microenvironnement tumoral participe également à la prolifération et la survie des cellules tumorales de LCM via l'activation des voies de signalisation intracellulaires telles que celles du BCR et de NF- κ B (*nuclear factor kappa B*)¹¹⁰.

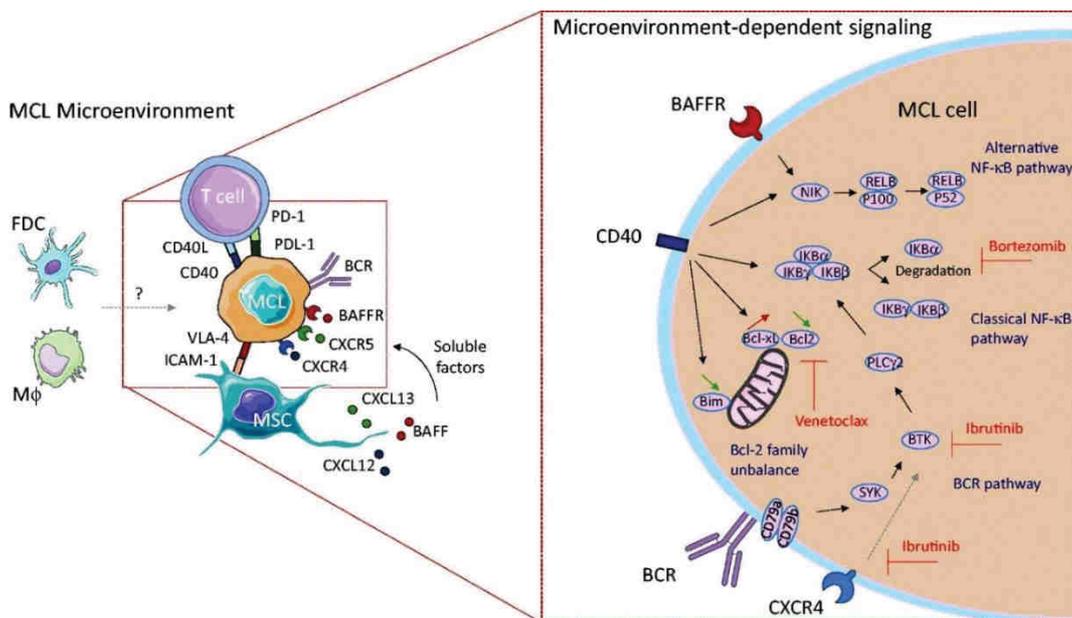


Figure 14 : Rôle du microenvironnement dans la pathogénèse du LCM

*Papin et al, Leukemia Lymphoma, 2018*⁸¹.

4. Diagnostic biologique du LCM

L'évaluation des patients atteints de LCM est pluridisciplinaire. Outre l'examen clinique, elle inclut un diagnostic histologique, une numération sanguine avec étude morphologique pour détecter une dissémination sanguine des cellules lymphomateuses, un immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux, une analyse cytogénétique (caryotype +/- FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*)), une analyse de biologie moléculaire et un bilan biochimique (ionogramme, dosage des lactates déshydrogénases (LDH) et de la β 2-microglobuline, évaluation de la fonction rénale et hépatique, électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), etc...).

a. Anatomopathologie

L'examen anatomopathologie constitue le *gold standard* dans le diagnostic de LCM¹¹¹. Il peut être réalisé sur biopsie ostéoméduillaire (BOM), biopsie ganglionnaire, biopsie d'organe ou encore sur liquide infiltré par le LCM. Il apporte différentes informations : morphologie, architecture et immunohistochimie. Morphologiquement, on distingue la forme classique à cellules de taille petite à moyenne (87%), blastoïde (2-6%) et pléomorphe (5-9%) à cellules de grande taille. Ces variants morphologiques définis à l'examen histologique sont corrélés à une agressivité différente : une morphologie blastoïde ou pléomorphe renseigne sur un caractère agressif du variant, tandis qu'une morphologie classique évoluera de façon moins agressive. Cependant, l'acquisition d'altérations génétiques supplémentaires peut toujours mener à l'évolution d'un variant classique vers un variant blastoïde ou pléomorphe agressif³⁷.

Trois types histologiques sont décrits selon le schéma architectural (**Figure 15**) : diffus (<50% de croissance nodulaire), nodulaire (>50% de croissance nodulaire) et « *mantle zone pattern* » (nodulaire avec des CG)³⁵, avec une fréquence respective de 80%, 19% et <2%¹¹².

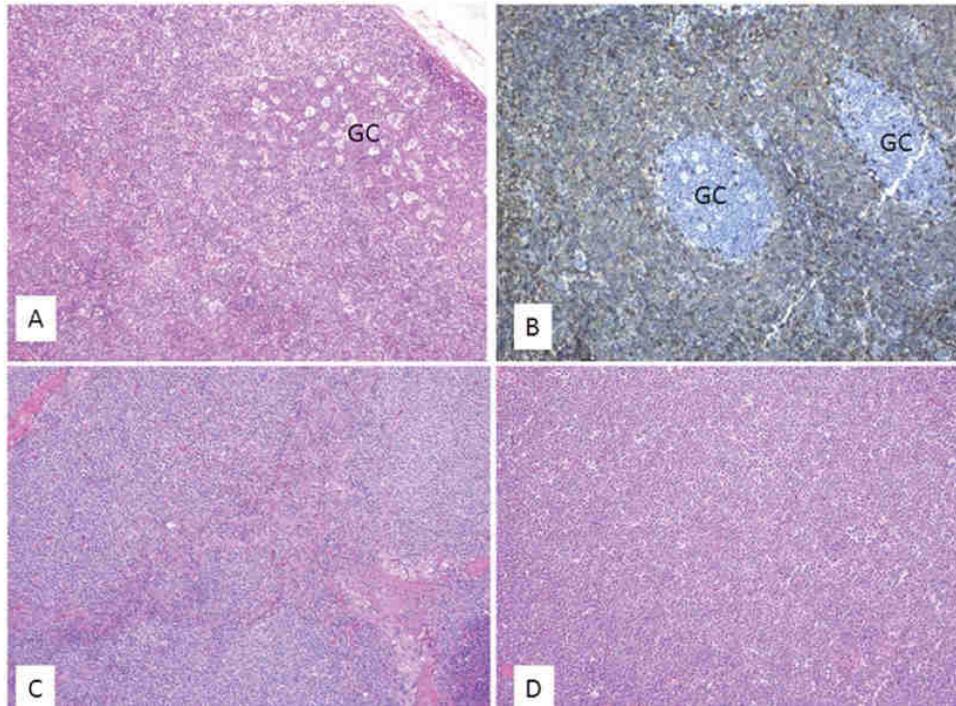


Figure 15 : Les trois types histologiques de LCM

W. Klapper, *Semin Hematol*, 2011¹¹¹. A et B = Zone du manteau (A : A&E ; B : CD5) ; C = Nodulaire ; D = Diffuse

Les formes diffuses et nodulaires sont associées à une faible réponse au traitement et une faible survie générale les classant en lymphomes à risque intermédiaire¹¹³, avec tout de même une meilleure survie générale pour le type nodulaire (médiane de survie 43 mois VS 29 mois)¹¹², alors que les formes type « *mantle zone pattern* » se comportent plutôt comme un lymphome de bas grade¹¹³.

Devant une suspicion de lymphome, une analyse par immunohistochimie permet de tester l'expression du CD20, CD5, de la cycline D1, du CD23, CD10 voire de BCL2. En cas de

morphologie blastoïde ou pléomorphe, la TdT (*DNA nucleotidylexotransferase*) ou BCL6, ainsi qu'une recherche de la t(11;14)(q13;q32) peut être réalisée pour le différencier d'un DLBCL. Par ailleurs, CDKN1B, SOX11 ou encore CCND2, CCNE1, CCNE2 accompagnés d'une FISH pour détecter un remaniement des cyclines peuvent être réalisés, notamment en cas de CCND1- et forte suspicion de LCM.

La majorité des LCM seront CD20+, CD5^{faible}, CCND1^{fort}, CD23-, CD10-, BCL2+, BCL6- et SOX11^{+/-} en fonction des cas. En cas de LCM CCND1-négatif, un CDKN1B négatif permet de le différencier d'un autre LNH-B en l'associant à la FISH pour détecter un remaniement impliquant la CCND2¹¹⁴.

A visée pronostiques, le Ki-67 est systématiquement réalisé. Il permet d'évaluer le taux de prolifération et il est généralement $\leq 30\%$ dans les LCM conventionnels¹¹⁵. L'expression de p53 peut également être testée¹¹¹.

b. Hémogramme, frottis sanguin et myélogramme

Tous les profils de numération sanguine peuvent être retrouvés au diagnostic, avec une thrombopénie dans 60% des cas, une anémie dans 40 % des cas, et une hyperlymphocytose dans 30-50% des cas

En cas d'envahissement sanguin ou médullaire, l'examen morphologique sur frottis constitue une étape clé du diagnostic de LCM. Les cellules lymphomateuses peuvent être repérées par la présence d'une population lymphocytaire monomorphe, dont la morphologie est généralement « classique » : de taille petite ou moyenne avec un rapport nucléocytoplasmique aux alentours de 1, un noyau irrégulier à chromatine dispersée et un cytoplasme clair peu abondant. Néanmoins, le LCM peut avoir un aspect de leucémie

lymphoïde chronique (LLC), dit « type LLC » (3-6%) de petites cellules à noyaux ronds, chromatine dense et nucléole visible, un aspect de lymphome de la zone marginale (LZM) dit « type LZM », ou encore un aspect de lymphoblaste avec des cellules de taille moyenne à grande dans les variants blastoïdes (2-6%) ou pléomorphes (5-9%)²⁷.

c. Immunophénotypage lymphocytaire

La cytométrie en flux permet de caractériser la population cellulaire présente dans un prélèvement en analysant les Ag de surface. Un cut-off de présence/absence a été établi à 20%. L'immunophénotypage lymphocytaire aide au diagnostic des néoplasies à cellules B, pour lequel un screening initial de 10 marqueurs est réalisé permettant de déterminer le caractère B et la monotypie de la population lymphoïde. Par la suite, la recherche de l'expression de CD additionnels permet d'établir le score de Matutes, utilisé pour discriminer les LCM des autres syndromes lymphoprolifératifs B (SLP-B) à petites cellules.

Le score de Matutes permet de différencier les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), dont le score est ≥ 3 , des autres SLP-B à petites cellules (score < 3) grâce aux marqueurs CD22, CD79b, CD23, CD5, CD10, et l'expression des Ig de surface. Le LCM aura un score compris entre 0 et 2 (voire 3 dans de très rares cas) (**Tableau 3**).

Points	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22/CD79b	Faible	Forte
FMC7	-	+
Igs	Faible	Forte

Tableau 3 : Score de Matutes

Il arrive que les phénotypes des différents LNH-B à petites cellules se superposent, nécessitant des marqueurs supplémentaires pour les différencier. L'étude du niveau d'expression des CD148, CD180 et CD200 apporte une aide à la distinction entre le LCM et les autres LNH-B à petites cellules.

En fenêtrage lymphocytaire mature CD45^{fort}, le phénotype attendu pour un LCM est de type lymphocyte B CD19+ CD20+, monotypique lambda plus fréquemment que kappa, CD5+ CD23- CD10- CD43+ CD79b+ CD22+ CD81+, CD180^{faible/moyen}, CD200^{-faible} et exprimant fortement le CD148 (Figure 16)¹¹⁶⁻¹²¹.

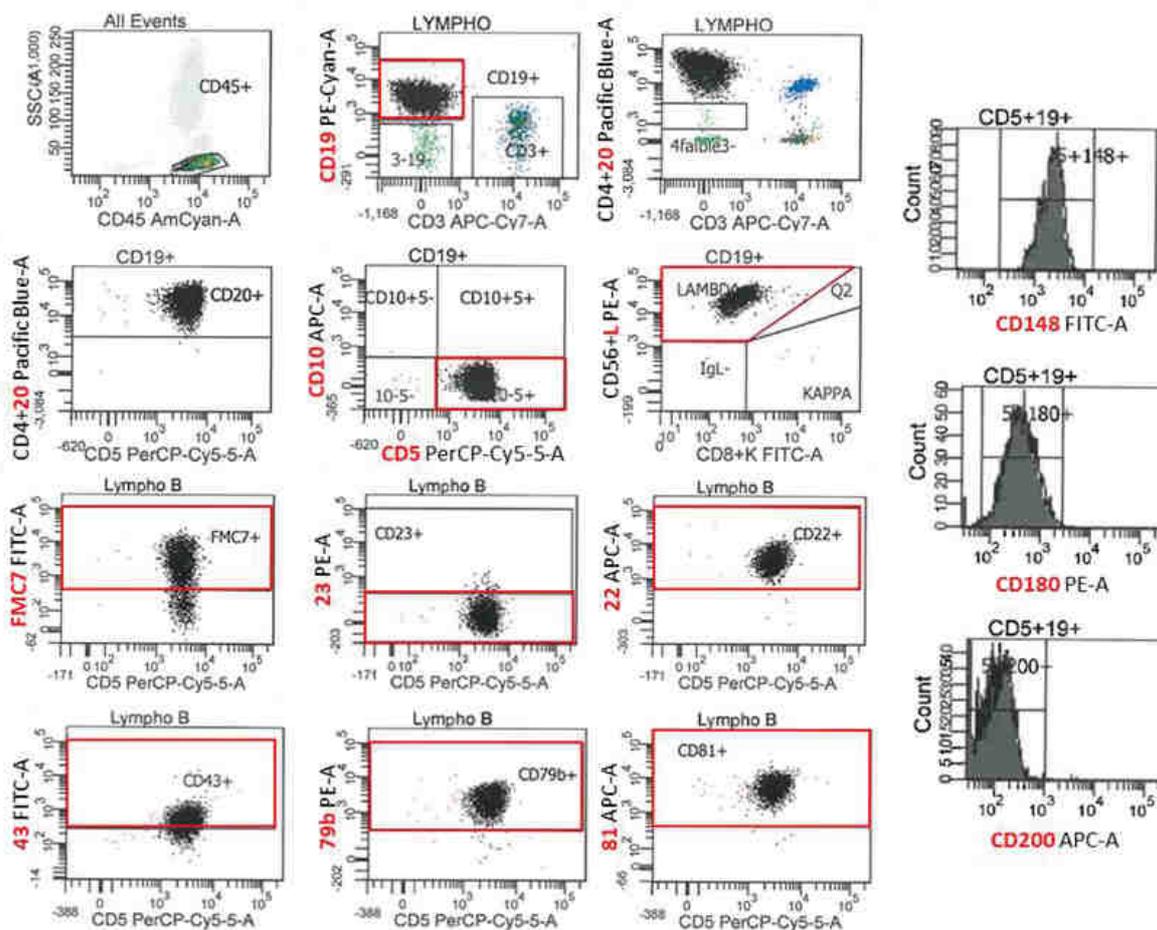


Figure 16 : Phénotype attendu pour un LCM

d. Cytogénétique et biologie moléculaire

Au vu des connaissances acquises de la physiopathologie du LCM, il convient de réaliser un caryotype et de rechercher la présence de la translocation t(11;14)(q13;q32), ainsi que d'autres remaniements chromosomiques pour établir le caractère complexe ou non du caryotype, défini par la présence de ≥ 3 anomalies en plus de la translocation t(11;14)(q13;q32). Si cette translocation n'est pas identifiée au caryotype, il convient de réaliser une FISH pour détecter un remaniement cryptique entre le locus IGH (rarement IGL) et celui de la CCND1 responsable de l'hyperexpression de la protéine. Par ailleurs, en l'absence de preuve de cette hyperexpression et de forte suspicion de LCM sur les autres examens, une FISH peut être réalisée pour détecter des remaniements cryptiques impliquant les autres cyclines.

L'instabilité génétique fréquente du LCM implique de chercher également des remaniements chromosomiques impliquant les locus de gènes clés de la pathogenèse du LCM, notamment 1p12 (NOTCH2), 8q24 (locus de MYC), 9p21 (locus de CDKN2A), 9q34.3 (locus de NOTCH1), 10p11 (locus de BMI1), 12q13 (locus de CDK4), 11q22q23 (locus de ATM) et 17p13 (locus de TP53). Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont les gains dans les régions 3q26 (31-50%), 7p21 (16-34%) et 8q24 (16-36%), ainsi que les pertes dans les régions 1p13-31 (29-52%), 6q23-27 (23-38%), 9p21 (18-31%), 11q22.3 (21-59%), 13q (22-55%) et 17p13.1 (21-45%)^{122, 123}. De plus, la trisomie 12 est retrouvée dans 25% des cas¹²⁴.

Au niveau moléculaire, le statut mutationnel IGVH peut être recherché. En effet, des hypermutations somatiques sont retrouvées dans 20% des LCM¹²³. De même, il convient de chercher des mutations impliquant les gènes ATM, TP53, CCND1, CDKN2A, MYC, NOTCH1,

NOTCH2, CHK1, CHK2, pouvant apporter une information pronostique. Par ailleurs, lors d'une progression de la maladie, un changement de fréquence mutationnelle >5% est retrouvé dans les gènes TP53, ATM, KMT2A, MAP3K14, BTK, TRAF2, CHD2, TLR2, ARID2, RIMS2, NOTCH2, TET2, SPEN, NSD2, CARD11, CCND1, SP140, CDKN2A, and S1PR1⁸⁰.

5. Marqueurs pronostiques

Le LCM est associé à une médiane de survie de 4-5 ans⁶³. Actuellement, sont utilisés les scores MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) pour établir le groupe de risque et la classification de Ann Arbor pour le établir le stade de la maladie

Depuis 2008, le MIPI a été développé¹²⁵ puis validé sur une large cohorte de LCM¹²⁶ pour définir, via des marqueurs pronostiques clinico-biologiques, des groupes de risque aux survies globales différentes. Il est basé sur l'âge, le *performans status* (ECOG), les LDH et le nombre de leucocytes. Pour rendre le score facile à utiliser en routine, le score MIPI simplifié (MIPI-s) a été élaboré (**Tableau 4**).

Points	Age (années)	ECOG	LDH/Nle	GB (G/L)
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	NA	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000-1.49	10.000-14.999
3	≥70	NA	≥1.5000	≥15.000

Tableau 4 : score MIPI simplifié

LDH/Nle: taux de LDH par rapport à la normale; GB: numération des leucocytes

A l'aide de ce score, les patients peuvent être classés en groupe à risque faible si score entre 0 et 3 (survie médiane >60 mois), intermédiaire (survie médiane 58 mois) si score 4 ou 5, et élevé (survie médiane 37 mois) si score entre 6 et 11.

En intégrant l'index de prolifération Ki-67, le score MIPI-combiné (MIPI-c) peut également être calculé (**Tableau 5**).

MIPI-c	MIPI-s	Index Ki-67	Survie globale 5 ans
Faible (0)	Faible (0)	<30% (0)	85%
Faible-intermédiaire (1)	Faible (0)	≥30% (1)	72%
	Intermédiaire (1)	<30% (0)	
Haut-intermédiaire (2)	Intermédiaire (1)	≥30% (1)	43%
	Haut (2)	<30% (0)	
Haut (3)	Haut (2)	≥30% (1)	17%

Tableau 5 : Score MIPI-combiné

Les nombres de points à attribuer par paramètre sont indiqués entre parenthèses.

D'autres paramètres entrent en compte pour l'évaluation pronostique : sont considérés de mauvais pronostic une morphologie blastoïde ou pléomorphe, un Ki-67>30%, un statut IGVH non muté, l'expression de SOX11, les mutations TP53, CDKN2A, NOTCH1/2, CCND1, MYC, ATM, un caryotype complexe²⁷, les gains en 3q, 12q et les pertes en 9p, 9q, 17p, les formes tétraploïdes^{27,127}. Dans certaines études, un screening de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire permet d'établir la « signature proliférative » du LCM, corrélée à son pronostic¹²⁸ (**Figure 17**).

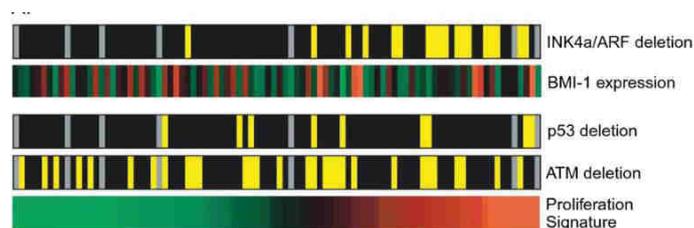


Figure 17 : Signature proliférative des lymphomes

Rosenwald A et al, Cancer Cell. 2003¹²⁸

En bas : classement des LCM par moyennes de signature proliférative.

Rectangles jaunes : délétions ; rectangles noirs : forme sauvage des locus ; rectangles gris : données manquantes.

L'expression de BMI-1 est représentée par une échelle de 1 à 9.

6. Démarche thérapeutique

La décision thérapeutique s'organise autour de facteurs spécifiques au patient (âge, *performans status*, comorbidités), permettant de définir l'éligibilité ou non d'un patient à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (**Figure 18**).

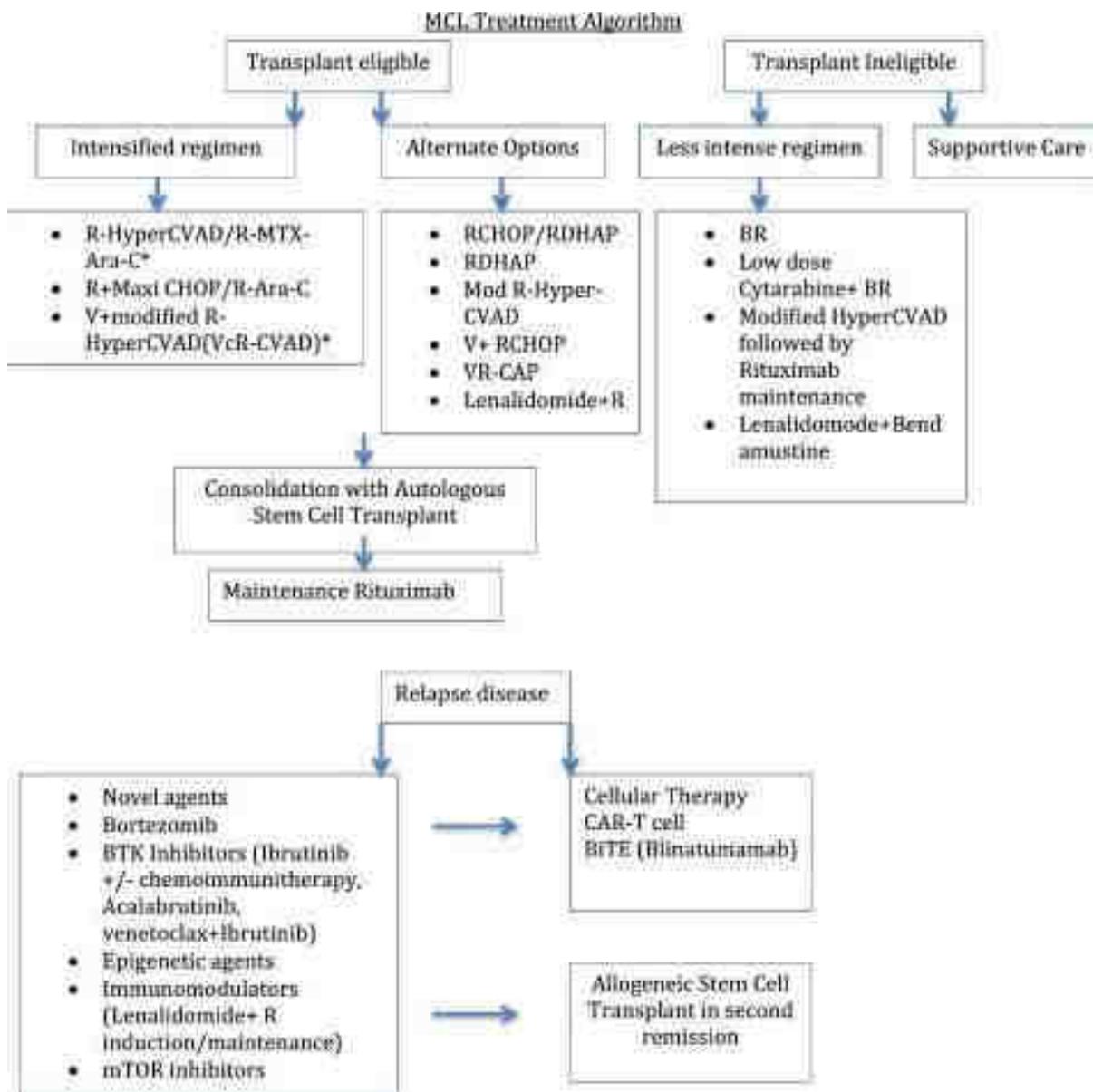


Figure 18 : Algorithme des traitements dans le LCM

Ladha A et al, Exp Hematol Oncol. 2019¹²⁹

En cas d'éligibilité, l'autogreffe est envisagée en première intention : le schéma consiste en une chimiothérapie d'induction et de consolidation, suivie par l'autogreffe puis un entretien par Rituximab (anti-CD20) pendant 2-3 ans. Pour la chimiothérapie d'induction, aucun schéma n'est consensuel. Il peut s'agir de l'association Rituximab avec Dexaméthasone/Cytarabine/Cisplatine (R-DHAP), ou du Rituximab avec Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicine/Prédnisone (R-CHOP). Sont également possibles une alternance R-DHAP/R-CHOP, ou encore une association entre Rituximab et Cyclophosphamide hyperfractionné Vincristine/Adriamycine/Dexaméthasone (R-hyperCVAD) en alternance avec du Méthotrexate haute dose et de la Cytarabine (MTX-Ara-C)^{129,130}.

En cas de non-éligibilité à la greffe, lorsque le patient ne peut pas supporter une chimiothérapie intensive, la décision thérapeutique se porte sur l'association Rituximab-Bendamustine (RB)^{129,130}, obtenant une meilleure survie sans progression en comparaison aux protocoles RCHOP et RCV^{131,132}. D'autres traitements peuvent être envisagés tels que le protocole Hyper-CVAD modifié (sans le MTX ou la cytarabine)^{129,130}.

A la rechute ou lorsque la maladie progresse, les thérapies ciblées sont davantage envisagées^{129,130}. L'Ibrutinib est un inhibiteur de BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), une kinase en aval du BCR impliquée dans la prolifération via les voies ERK, PI3K NF- κ B¹³³. BCL2, dont le rôle est anti-apoptotique, est ciblé par le Venetoclax¹³⁰. Le Bortezomib inhibe le protéasome 16S qui dégrade des protéines dont un inhibiteur de la voie NF- κ B (I κ B α)¹³⁴, ainsi que CDKN1B¹³⁵, inhibiteur de la cycline D1. Le Lénalidomide est un immunomodulateur pléiotrope qui a une cytotoxicité directe sur les cellules malignes, inhibe le signal de survie provenant des cellules stromales et inhibe l'angiogénèse^{136,137}. Le Temsirolimus est un inhibiteur de la voie mTOR (*mamalian target of rapamycin*), fréquemment activée dans le LCM via la voie Akt/PI3K¹³⁸.

Des thérapies innovantes telles que CART-cells (*anti-CD19 chimeric antigen receptor T*) et BiTe (*bispecific T cell engager*) ont récemment été développées. La thérapie par CART-cells consiste en la ré-injection de cellules T préalablement prélevées chez le patient, modifiées génétiquement pour qu'elles expriment une immunoglobuline chimérique dirigée contre le CD19, porté par les cellules B (malignes et normales). L'éligibilité aux CART-cells inclut l'échec d'une chimiothérapie associée à un anti-CD20 antérieure et au moins l'utilisation d'un inhibiteur de BTK. Par ailleurs, une greffe allogénique peut également obtenir une rémission durable chez certains patients, sous réserve d'éligibilité.

OBJECTIFS

Notre étude consistait en :

- l'élaboration d'une base de données de patients porteurs d'un lymphome à cellules du manteau diagnostiqués et suivis aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, avec un relevé des caractéristiques cliniques, biologiques, cytologiques, biochimiques, histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire identifiées au diagnostic et lors du suivi, ainsi que la prise en charge thérapeutique nécessaire, avec la réalisation ou non de greffe de cellules souches hématopoïétiques
- une étude comparative entre les lymphomes à cellules du manteau CD5-négatifs et CD5-positifs
- une étude comparative entre les lymphomes à cellules du manteau CD23-positifs et CD23-négatifs

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. Cohorte de lymphomes à cellules du manteau

SELECTION DES PATIENTS

Cette étude rétrospective portait sur les patients pour lesquels un diagnostic de lymphome à cellules du manteau a été établi aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg (ICANS) entre février 2006 et juin 2021. Pour sélectionner les patients, nous avons premièrement effectué une recherche dans la base de données du laboratoire d'anatomopathologie des HUS en ciblant le mot clé « manteau » dans les conclusions des comptes rendus rédigés entre 2000 et 2021, ce qui nous a permis d'obtenir 208 dossiers. Nous les avons ensuite triés sur les prescripteurs afin d'exclure les patients non suivis aux HUS ou à l'ICANS, et sur les noms de patients pour exclure les redondances de prélèvements pour un même patient. Ainsi, nous avons obtenu 140 entrées. Pour ne pas méconnaître les LCM circulants sans localisation ganglionnaire ou viscérale objectivée en histologie, nous avons lancé une recherche en ciblant le mot clé « manteau » dans les comptes rendus d'immunophénotypages sanguins et médullaires sur la même période, permettant d'obtenir, après le même tri, 117 entrées. Une troisième recherche a été lancée sur les mots clés « CCND1 » et « CCND2 » dans les comptes rendus d'analyses cytogénétiques réalisées sur des prélèvements sanguins et médullaires entre 2010 et 2021, ce qui nous a permis d'obtenir 316 dossiers. Nous avons ensuite exclu les patients présentant un myélome CCND1-positif, les patients qui n'ont pas été suivis aux HUS ou à l'ICANS, ainsi que les noms redondants.

Au total, la recherche basée sur la cytogénétique a permis d'obtenir 73 entrées. Nous avons ensuite fusionné les listes de patients issus de ces trois modes de sélection pour obtenir un total de 153 patients. Comme la version actuelle du système d'information des laboratoires (SIL), qui permet le stockage et l'accès aux résultats d'examens biologiques réalisés aux HUS, n'a été installée qu'en 2006, nous avons exclu les patients dont le diagnostic était antérieur à cette date pour ne pas biaiser le recueil de données biologiques.

Ainsi, sur les 153 patients sélectionnés, 124 ont été inclus dans l'étude. La réalisation de cette base de données a été déclarée au Délégué à la Protection des Données.

CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Pour chaque patient, nous avons relevé le sexe, l'âge au diagnostic, la survenue d'une rechute avec la date de rechute, la survenue d'un décès avec la date de décès, le nombre de traitements entrepris, ainsi que le recours ou non à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La survie globale (SG) a été analysée en utilisant l'évènement « décès » comme point final, quelle que soit la cause du décès. La survie sans progression (SSP) a été analysée en utilisant l'évènement « 1^{ère} rechute ou progression » ou « décès » comme points finaux, quelle que soit la cause du décès. Les courbes de survie ont été établies selon la méthode Kaplan-Meier et les comparaisons ont été réalisées par les tests de Rank logarithmiques. Les patients « perdus de vue » depuis plus d'un an ont été censurés sur leur statut à leur date de dernière nouvelle.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les caractéristiques cliniques au diagnostic ainsi qu'à la rechute ont été récupérées en analysant les comptes rendus d'hospitalisation des patients des HUS et de l'ICANS. Nous avons ainsi relevé pour chaque patient l'état d'autonomie estimé par le statut OMS, la présence d'une asthénie, la présence d'au moins un symptôme B en précisant séparément la présence d'un amaigrissement, d'une fièvre et de sueurs nocturnes.

LOCALISATIONS LYMPHOMATEUSES

Les localisations lymphomateuses au diagnostic et à la rechute ont été précisées grâce aux informations renseignées dans les comptes rendus d'hospitalisation, de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP), dans les comptes rendus d'anatomopathologie, ou d'examens d'imagerie effectués lors des bilans d'extension au diagnostic, lors des suivis, ainsi qu'à la rechute. Les examens pris en compte étaient majoritairement des scanners thoraco-abdomino-pelviens (TAP) et des tomodesistométries à émission de positrons (PET), mais d'autres examens ont pu être considérés selon la clinique de chaque patient. Nous avons ainsi relevé la présence d'un syndrome tumoral clinique ou scannographique, en précisant la présence d'adénopathies, d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, ainsi que la présence d'une atteinte viscérale (tractus digestif, atteinte pleurale, pulmonaire, naso-pharyngée, oculaire, cérébrale, méningée, osseuse, cutanée). Nous avons également renseigné la présence d'une dissémination sanguine à partir des frottis et/ou immunophénotypages sanguins. De même, la moelle osseuse était considérée comme infiltrée lorsque des cellules lymphomateuses étaient retrouvées dans les frottis et/ou immunophénotypages médullaires, sur les BOM, ou lorsque qu'une fixation médullaire était décrite au PET scanner.

NUMERATION SANGUINE ET EXAMENS DE BIOCHIMIE

Le SIL permet d'avoir une vue d'ensemble sur tous les examens biologiques effectués chez un patient, notamment pour les analyses hématologiques et biochimiques. C'est par ce biais que nous avons relevé au diagnostic et aux rechutes les dosages d'hémoglobine (g/dL), et les numérations des plaquettes (G/L), des leucocytes (G/L), des polynucléaires neutrophiles (G/L), des lymphocytes (G/L), ainsi que les résultats de l'EPP, des dosages de la β 2-microglobuline (mg/L) et des LDH (en U/L). Les méthodes utilisées entre 2006 et 2021 pour le dosage des LDH et de la β 2-microglobuline étant variées, aux bornes de normalité différentes, nous avons calculé les taux de LDH et de β 2-microglobuline par rapport à la normale haute. Ensuite, nous avons calculé le score MIPI-s et évalué le niveau de risque de chaque patient.

CYTOLOGIE SANGUINE ET MEDULLAIRE

Quatre-vingt-treize frottis sanguins ou médullaires ont été relus par 3 cytologistes du laboratoire d'Hématologie des HUS pour déterminer une morphologie consensus parmi les formes classique, blastoïde, pléomorphe, prolymphocytaire, « type LLC » ou « type LZM ». Parmi ces 93 frottis, seuls 2 d'entre eux étaient devenus illisibles pour la relecture cytologique.

IMMUNOPHENOTYPAGE SANGUIN ET MEDULLAIRE

Le profil d'expression des marqueurs de surfaces CD19, CD20, CD5, CD10, CD22, CD23, FMC7, CD79b, CD38, CD43, la présence d'une monotypie kappa ou lambda, et l'expression d'Ig de surface (IgG, IgD ou IgM), ainsi que les marqueurs CD148, CD180 et CD200 avec leurs intensités moyennes de fluorescence (MFI) ont été relevés après relectures des graphes d'analyse en cytométrie en flux (CMF) des immunophénotypages lymphocytaires sanguins

et/ou médullaires. Le score de Matutes a été calculé pour chaque patient pour lesquels les 5 marqueurs nécessaires ont été analysés.

HISTOLOGIE ET IMMUNOHISTOCHEMIE

Lorsque des analyses histologiques ont été demandées (BOM, biopsie ganglionnaire, biopsie d'organe, splénectomie, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, liquide d'ascite), nous avons récupéré les informations issues des comptes rendus sur l'architecture (diffuse, mixte, nodulaire) et la forme (classique, blastoïde, pléomorphe) au diagnostic et aux rechutes. Sur les analyses d'immunohistochimie (IHC), nous avons relevé l'expression du CD20, CD5, BCL2, BCL6, CD23, CD10, de la CCND1, de SOX11, de p53, CDKN2A (identifié comme p16 sur les comptes rendus), c-Myc ainsi que l'estimation du taux de prolifération par le pourcentage d'expression de Ki-67. Nous avons également relevé, lorsque l'analyse était demandée sur ces prélèvements, la présence ou non d'une translocation t(11;14)(q13;q32) par FISH.

CYTOGENETIQUE

La t(11;14)(q13;q32) étant un des critères suffisants au diagnostic de LCM, nous avons également relevé les résultats de caryotype et de FISH réalisés sur sang et sur moelle osseuse. Nous avons précisé la présence ou non au diagnostic de la t(11;14)(q13;q32), d'un caryotype complexe, d'une hyperploïdie et d'anomalies différentes de la t(11;14)(q13;q32). Lorsque le caryotype était disponible aux HUS, nous avons renseigné quels bras chromosomiques ou chromosomes entiers étaient impliqués par les remaniements. Lorsqu'une FISH était réalisée, nous avons relevé la présence du remaniement de la CCND1, la délétion des locus de TP53 et ATM, ainsi que les amplifications de MYC et BCL2.

Comme notre cohorte comportait 2 cas de LCM CCND1-, nous avons également relevé la présence du réarrangement impliquant la CCND2 détectée par FISH. A la rechute, lorsqu'un caryotype a été demandé, nous avons renseigné les mêmes informations.

BIOLOGIE MOLECULAIRE

Sur les analyses de biologie moléculaire, nous avons relevé la présence ou non de l'hyperexpression de la CCND1 par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) et, le cas échéant, de la CCND2. Même si ces analyses n'ont pas souvent été effectuées, nous avons relevé la présence ou non d'une mutation dans les gènes ATM, TP53, NOTCH1, NOTCH2, BRAF, FBWX7, MYD88, SF3B1 qui ont pu être recherchées par NGS (séquençage nouvelle génération).

II. Sous-groupes selon les marqueurs CD5 et CD23

COMPARAISON ENTRE LCM CD5- ET LCM CD5+

Pour effectuer la comparaison entre les LCM CD5- et les LCM CD5+, les patients que nous avons sélectionnés sont ceux dont l'expression du CD5 était renseignée par CMF, lors d'un immunophénotypage sanguin et/ou médullaire. Nous avons ensuite utilisé un test statistique de Mann Whitney pour comparer les groupes LCM CD5- et LCM CD5+ sur les différentes variables quantitatives ou un test Exact de Fisher pour les valeurs catégorielles. Ainsi, nous avons comparé ces groupes sur l'âge au diagnostic, le sexe, nombre de lignes thérapeutiques entreprises, le recours à l'autogreffe, la survenue d'une rechute, la survenue

d'un décès, les médianes de survie globale et de survie sans progression, le stade OMS, le niveau de risque établi à partir du MIPI-s, les localisations lymphomateuses, le stade de Ann Arbor, la numération sanguine, les dosages biochimiques, la morphologie sur les examens cytologiques et histologiques, l'architecture, le Ki-67, l'immunophénotypage, la présence d'un caryotype complexe, d'une hyperploïde, d'anomalies différentes de la t(11;14)(q13;q32), la présence d'une perte d'expression de TP53 (par délétion du bras court du chromosome 17 au caryotype, mutation de TP53 en biologie moléculaire, ou délétion de TP53 en FISH), la présence d'une évolution blastoïde ou pléomorphe ainsi que sur le délais entre le diagnostic de forme classique et l'évolution en forme blastoïde ou pléomorphe.

COMPARAISON ENTRE LCM CD23+ ET LCM CD23-

De la même manière, pour comparer les LCM CD23+ aux LCM CD23- de notre cohorte, les patients sélectionnés sont ceux dont l'expression du CD23 a été renseignée par CMF lors d'un immunophénotypage sanguin ou médullaire. Nous avons également utilisé des tests statistiques de Mann Whitney et des tests Exact de Fisher pour comparer les groupes LCM CD23+ et LCM CD23- sur les mêmes variables que pour le marqueur CD5.

RÉSULTATS

I. Cohorte de lymphomes à cellules du manteau

CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE

Dans notre cohorte de 124 patients, l'âge médian au diagnostic est de 69 ans, allant de 33 à 95 ans (**Figure 19**) avec un ratio H:F de 3:1.

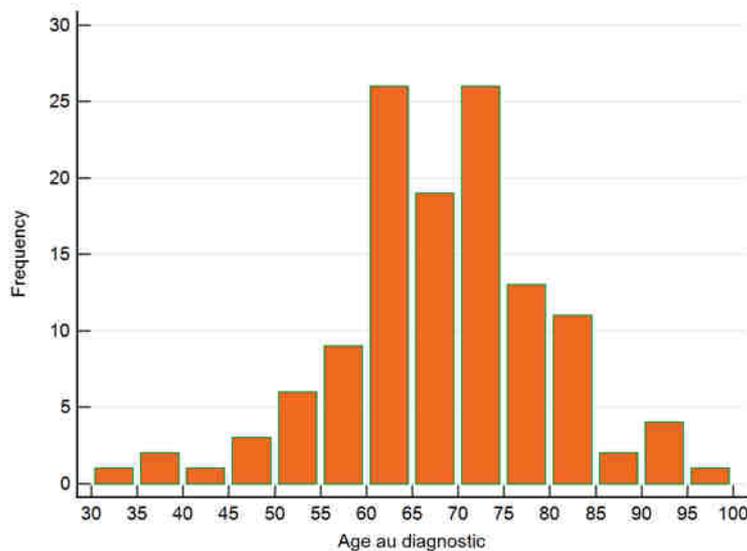


Figure 19 : Répartition des âges de la cohorte de LCM au diagnostic

Sur les 124 patients inclus, la médiane de survie globale était de 43,5 mois, soit 3,6 ans. Une rechute a été diagnostiquée dans 53% des cas et la survie sans progression médiane était de 25 mois, soit environ 2 ans. Le nombre moyen de lignes thérapeutiques entreprises était de 2 et une autogreffe a été réalisée dans 32% des cas (**Tableau 6 et Figure 20**).

Paramètres	n/t	Mediane	Moyenne [bornes]	%
Age au diagnostic	124/124	69	68 [33-95]	NA
Sexe masculin	92/124	NA	NA	74,2
Sexe féminin	32/124	NA	NA	15,8
Rechute	66/124	NA	NA	53,2
Nombre de lignes de traitement	116/124	2,0	2,4 [0-9]	NA
Recours à la greffe	37/115	NA	NA	32,2
Décès	39/124	NA	NA	31,5
SSP (mois)	124/124	25,0	36,4 [0-141]	NA
SG (mois)	124/124	43,5	53,4 [0-170]	NA

Tableau 6 : Caractéristiques de la cohorte de LCM

n = nombre de paramètres positifs sur la cohorte

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

% = pourcentage ; NA = Non applicable SG = survie globale ; SSP = survie sans progression

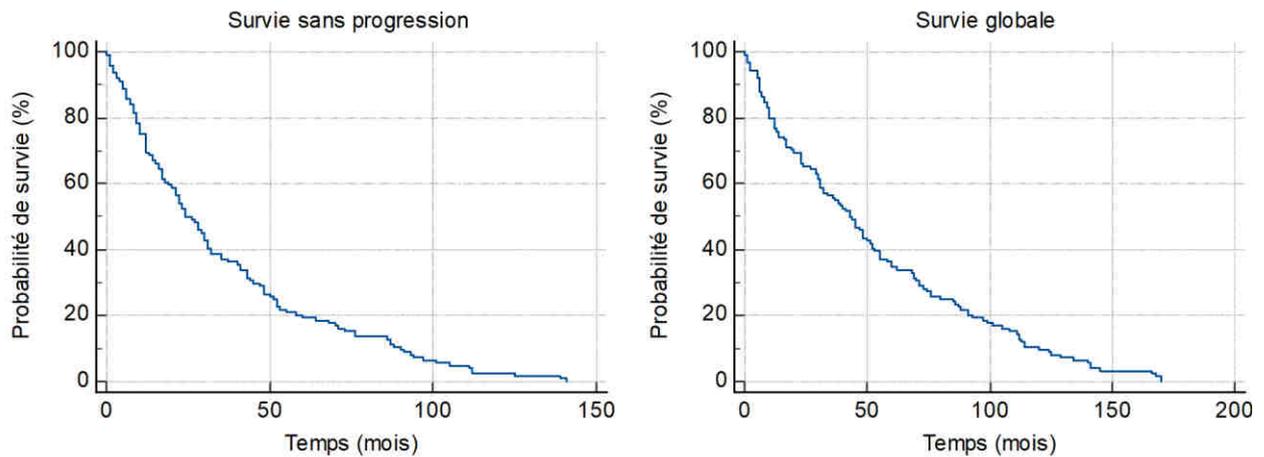


Figure 20 : Courbes de survie globale et de survie sans progression de la cohorte de LCM

Nous avons également comparé l'âge, la SSP, la SG, la survenue d'un décès, la survenue d'une rechute, le recours à la greffe ainsi que le nombre de lignes de traitement entre les hommes et les femmes. Chez les femmes, l'âge médian au diagnostic était significativement légèrement plus avancé par rapport aux hommes (72 ans contre 67 ans, $p=0,0087$), et le recours à la greffe était moins fréquent (7% contre 40%, $p=0,0009$). La SSP médiane semblait plus longue (34 mois contre 22 mois) mais sans atteindre une différence significative ($p=0,0620$) (**Figure 21**). Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence sur ces paramètres entre les hommes et les femmes (**Tableau 7**).

Paramètre	Hommes				Femmes				p
	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	
Age	92/92	67	66 [33-95]	NA	32/32	72	72 [38-91]	NA	0,0087 ^a
Décès	32/92	NA	NA	34,8	7/32	NA	NA	21,9	0,1936 ^b
Rechute	53/92	NA	NA	57,6	13/32	NA	NA	40,6	0,1053 ^b
Lignes	87/92	2	2,6 [0-9]	NA	29/32	1	1,6 [0-4]	NA	0,0528 ^a
Greffe	35/87	NA	NA	40,2	2/28	NA	NA	7,1	0,0009 ^b

Tableau 7 : Caractéristiques de la cohorte de LCM selon le texte

^a Test de Mann Whitney, ^b Test de Fisher Exact

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Med = médiane

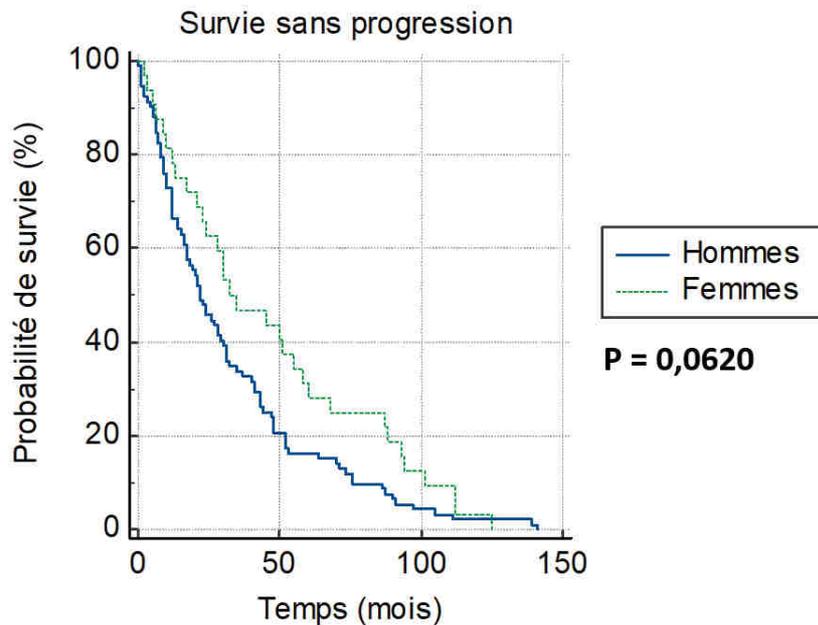


Figure 21 : Courbe de survie sans progression selon le sexe

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET LOCALISATIONS

Au diagnostic, l'état d'autonomie des patients était majoritairement estimé à 0 ou 1 (78% des cas). Les patients présentaient une asthénie dans 49% des cas et au moins un signe B dans 40% des cas (50/124), avec comme symptôme le plus fréquent l'amaigrissement (51%), suivi par les sueurs nocturnes (28%) puis la fièvre (15%) (**Tableau 8**).

Paramètre	n/t	%
Asthénie	35/71	49,3
Au moins 1 signe B	50/124	40,3
Amaigrissement	42/83	50,6
Sueurs nocturnes	20/71	28,1
Fièvre	8/55	14,5
OMS 0	33/84	39,3
OMS 1	33/84	39,3
OMS 2	14/84	16,7
OMS 3	3/84	3,6
OMS 4	1/84	1,2

Tableau 8 : Symptomatologie au diagnostic de la cohorte de LCM

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons calculé individuellement la fréquence de chaque localisation lymphomateuse (**Tableau 9**). La présentation initiale des LCM ainsi qu'à la rechute correspondait majoritairement à un stade IV de Ann Arbor (97% au diagnostic, 81% à la rechute). Un syndrome tumoral clinique ou scannographique était retrouvé dans 93% des cas (108/116). L'atteinte la plus fréquente au diagnostic était l'atteinte ganglionnaire (86%), suivie par la dissémination médullaire ou sanguine (81% et 82%). Une splénomégalie était retrouvée dans 59% des cas et une atteinte viscérale dans 28% des cas.

Paramètre	n/t	%	
Syndrome tumoral	108/116	93,1	
Adénopathies	99/115	86,1	
Splénomégalie	67/113	59,2	
Hépatomégalie	32/113	28,3	
Dissémination sanguine	100/122	81,9	
Infiltration médullaire	95/117	81,2	
Atteinte viscérale	33/116	28,2	
Stade de Ann Arbor au diagnostic	I	0/120	0,0
	II	2/124	1,6
	III	2/124	1,6
	IV	120/124	96,8
Stade de Ann Arbor à la rechute	I	1/63	1,6
	II	5/63	7,9
	III	6/63	9,5
	IV	51/63	80,9

Tableau 9 : Fréquence des localisations des LCM et stade de Ann Arbor

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons analysé les fréquences d'associations deux-à-deux pour chaque localisation lymphomateuse, sans qu'une autre localisation ne soit présente (**Figure 22**). Lorsque des adénopathies étaient présentes, elles étaient isolées dans 1% des cas, étaient associées uniquement à une dissémination sanguine ou médullaire dans 28% des cas, ou à une splénomégalie dans 21% des cas. Une splénomégalie était associée uniquement à une atteinte ganglionnaire, sanguine, médullaire, ou viscérale, respectivement dans 27%, 28%, 26% et 7% des cas. Une hépatomégalie était uniquement associée à une atteinte ganglionnaire (25%), sanguine (25%), médullaire (24%), à une splénomégalie (22%), et à une atteinte viscérale dans 4% des cas. Une dissémination sanguine était uniquement associée à une dissémination médullaire dans 30% des cas, à une atteinte ganglionnaire dans 28% des cas et à une splénomégalie dans 22% des cas. Elle était isolée dans 1 cas sur les 100 LCM circulants, et dans 9% des cas une atteinte viscérale associée était identifiée sans autre localisation lymphomateuse. Une infiltration médullaire n'a jamais été retrouvée isolée. Une atteinte viscérale était associée à une atteinte ganglionnaire seule dans 32% des cas, ou médullo-sanguine seule dans 22% et 25% des cas (**Figure 22**).

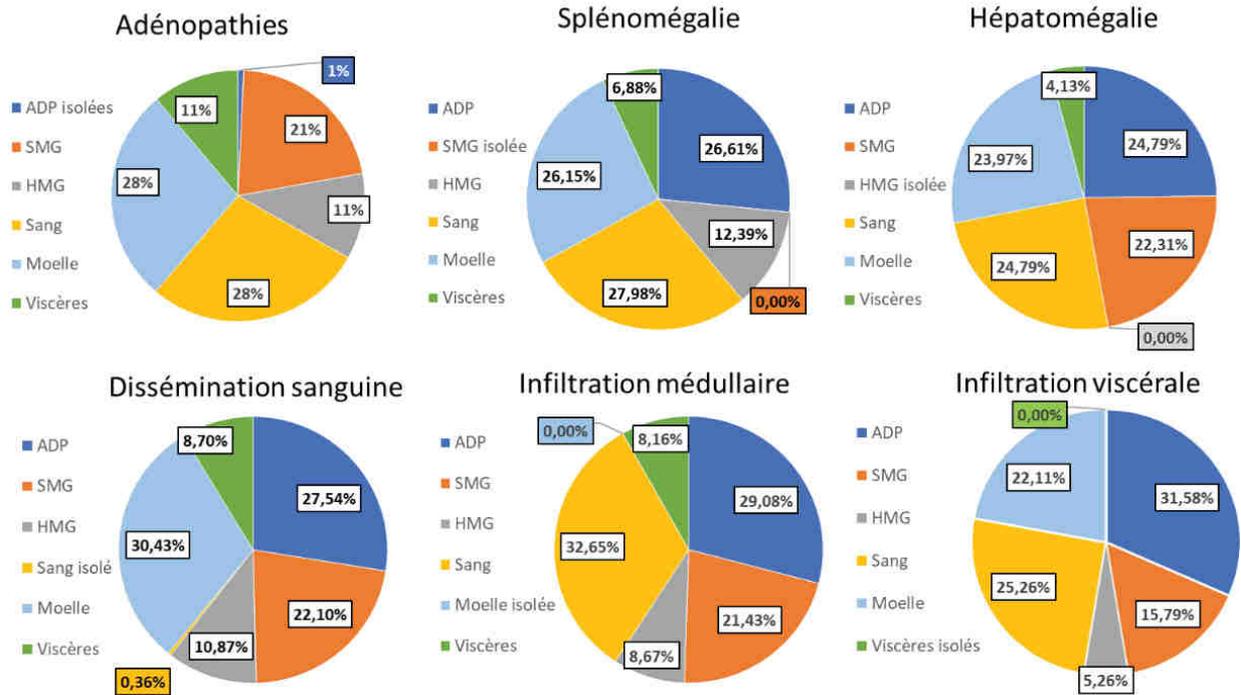


Figure 22 : Fréquence d'associations deux-à-deux isolées des localisations lymphomateuses
ADP = adénopathies ; SMG = splénomégalie ; HMG = hépatomégalie

Pour 110 patients, nous avons simultanément des informations sur la présence ou l'absence de chacune de ces localisations lymphomateuses (accessibilité de l'examen clinique, d'examens d'imagerie, d'un frottis et/ou immunophénotypage sanguin et/ou médullaire, d'une BOM). Le profil d'association majoritaire, retrouvé dans 46% des cas (51/110), consistait en une atteinte ganglionnaire ou splénique et une dissémination sanguine et/ou médullaire. Une atteinte viscérale était présente dans 25% des cas (28/110), des adénopathies isolées dans 1,8% des cas (2/110) et une infiltration médullo-sanguine sans autre localisation lymphomateuse associée dans 6% des cas (7/110).

NUMERATION SANGUINE

Sur les 124 patients, 119 dosages de l'hémoglobine (Hb) ont été réalisés, 118 numérations des plaquettes (PLT), 122 numérations des leucocytes (GB), 122 numérations des polynucléaires neutrophiles (PNN) et 124 numérations des lymphocytes (Ly). Le dosage médian de l'Hb était de 12,6 g/dL, et les numérations moyennes étaient de 163,5G/L pour les plaquettes, 7,8G/L pour les leucocytes, 3,8G/L pour les polynucléaires neutrophiles et 2,2 G/L pour les lymphocytes (**Tableau 10** et **Figure 23**).

Paramètres	t	Médiane	Moyenne [bornes]
Hémoglobine (g/dL)	119	12,6	12,3 [3,6-16,0]
Plaquettes (G/L)	118	163,5	170 [14,0-472,0]
Leucocytes (G/L)	122	7,8	17,1 [1,9-179,5]
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	119	3,8	4,4 [0,8-16,6]
Lymphocytes (G/L)	124	2,2	11,2 [0,3-161,5]

Tableau 10 : Hémogramme de la cohorte de LCM

n = nombre de paramètres positifs sur la cohorte

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

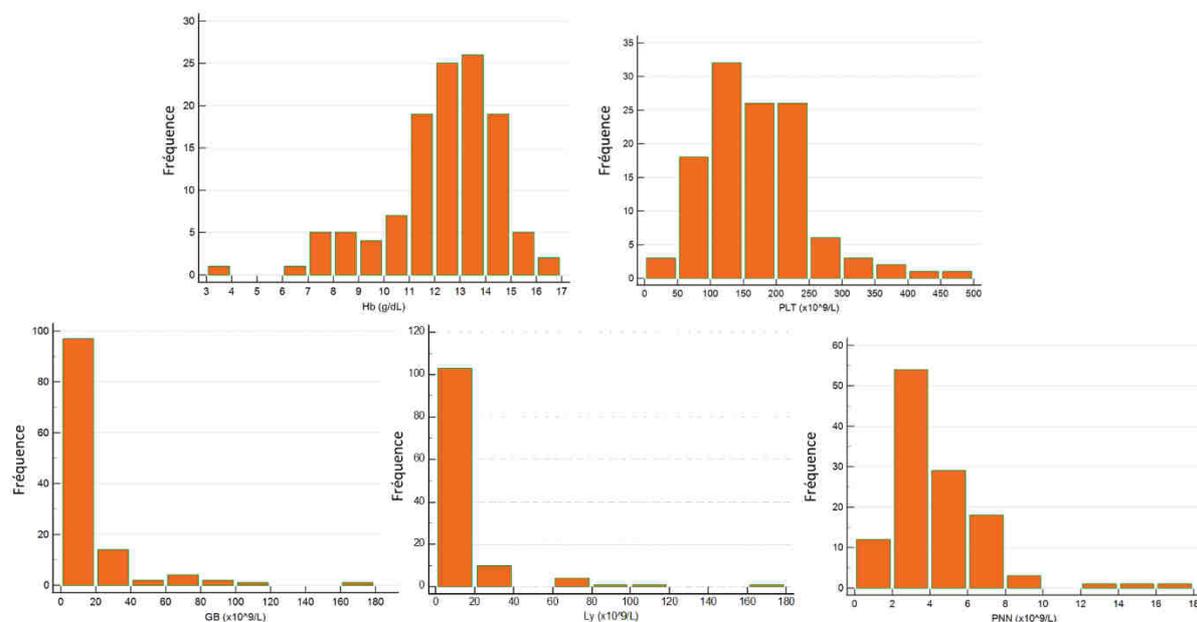


Figure 23 : Répartition des valeurs des hémogrammes de la cohorte de LCM

Hb = hémoglobine ; PLT = plaquettes ; GB = globules blancs ; PNN = polynucléaires neutrophiles ; Ly = lymphocytes

Sur 117 patients ayant eu un hémogramme complet au diagnostic, 77 présentaient au moins une cytopénie (66% des patients), avec une anémie dans 47% des cas (46 hommes sur 88, seuil Hb<13g/dL et 10 femmes sur 31, seuil Hb<12g/dL), une thrombopénie dans 45% des cas (53/118, seuil PLT<150G/L), une neutropénie dans 3% des cas (4/119, seuil PNN<1,5G/L) et une lymphopénie dans 11% des cas (13/120, seuil Ly<1G/L). Une hyperleucocytose (GB>10G/L) et une hyperlymphocytose (Ly>4G/L) ont été retrouvées chacune dans 40% des cas avec une moyenne respective de 33,90 G/L et 25,45G/L lorsqu'elles étaient présentes (**Tableau 11**).

Paramètre	n/t	%
Présence d'au moins 1 cytopénie	77/117	65,8
Anémie <13g/dL (homme)	46/88	52,3
Anémie <12g/dL (femme)	10/31	32,3
Thrombopénie <150 GL	53/118	44,9
Leucopénie <4 G/L	10/121	8,3
Neutropénie <1,5 G/L	4/119	3,4
Lymphopénie <1 G/L	13/120	10,8
Hyperleucocytose >10G/L	48/121	39,7
Hyperlymphocytose >4G/L	48/120	40,0

Tableau 11 : Fréquence des cytopénies dans la cohorte de LCM

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

ANALYSES BIOCHIMIQUES

Sur 84 patients chez qui une EPP a été réalisée, 43% présentaient un pic monoclonal. Au diagnostic, les LDH et la β 2-microglobuline étaient augmentées dans 59,8% et 82,5% des cas respectivement, avec des taux majoritairement compris entre 1 et 2 fois la normale haute (respectivement 46/102 et 31/80). Leurs taux médians étaient respectivement de 1,1 et 1,6 fois la normale haute de la technique utilisée. Lorsqu'un MIPI-s a pu être calculé, le niveau de risque estimé était élevé dans 54% des cas (41/76) (**Tableau 12** et **Figure 24**).

Paramètre	n/t	Médiane	Moyenne [bornes]	%
Pic à l'EPP	36/83	NA	NA	43,4
LDH (/ Nle haute)	102/124	1,1	1,50 [0,49-18,7]	NA
LDH entre ≥ 0 et ≤ 1 xNle	41/102	NA	NA	40,2
LDH entre >1 et <2 xNle	46/102	NA	NA	45,1
LDH entre ≥ 2 et <3 xNle	10/102	NA	NA	9,8
LDH entre ≥ 3 et <4 xNle	3/102	NA	NA	2,9
LDH entre ≥ 4 et <5 xNle	0/12	NA	NA	0,0
LDH ≥ 5 xNle	2/102	NA	NA	2,0
$\beta 2$ -microglobuline (/ Nle haute)	102/124	1,6	2,02 [0,53-4,84]	NA
$\beta 2$ entre ≥ 0 et ≤ 1 xNle	14/80	NA	NA	17,5
$\beta 2$ entre >1 et <2 xNle	31/80	NA	NA	38,8
$\beta 2$ entre ≥ 2 et <3 xNle	20/80	NA	NA	25,0
$\beta 2$ entre ≥ 3 et <4 xNle	7/80	NA	NA	8,8
$\beta 2$ entre ≥ 4 et <5 xNle	8/80	NA	NA	10,0
Niveau de risque faible	12/76	NA	NA	15,8
Niveau de risque intermédiaire	23/76	NA	NA	30,3
Niveau de risque élevé	41/76	NA	NA	54,0

Tableau 12 : Analyses biochimiques et niveau de risque de la cohorte de LCM

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

$\beta 2$ = $\beta 2$ -microglobuline ; Nle haute = par rapport à la normale haute de l'analyse

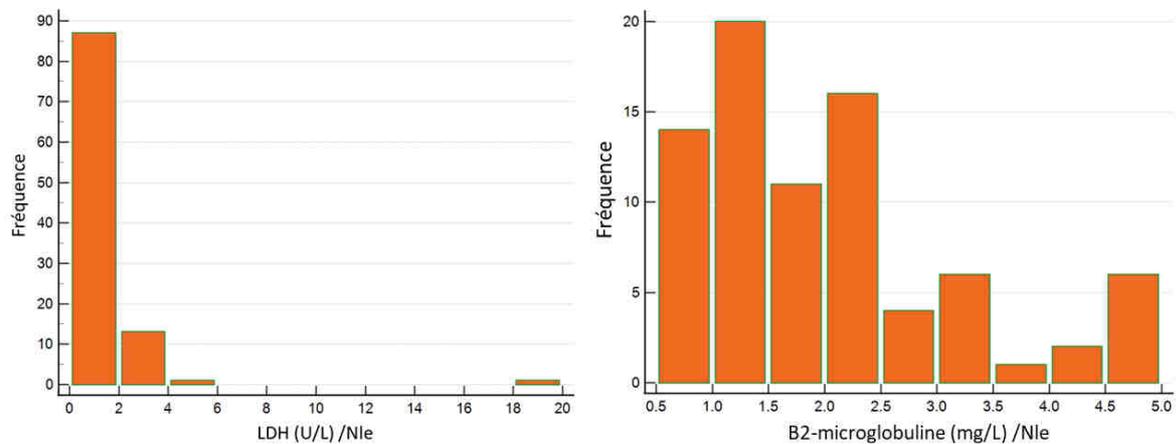


Figure 24 : Répartition des taux de LDH et de $\beta 2$ -microglobuline de la cohorte de LCM.

IMMUNOPHENOTYPAGE

En cytométrie en flux, les LCM étaient majoritairement CD19+ (99%) CD20+ (99%) CD5+ (87%) CD23- (62%) CD10- (100%) CD79b+ (95%) CD22+ (100%), IgM+ (99%) IgD+ (98%) et IgG- (99%). Parmi les 96 immunophénotypages complets, ce profil a été retrouvé chez 46 patients (48%). Les cellules lymphomateuses étaient majoritairement monotypiques kappa (60%), et exprimaient le FMC7 (93/99), le CD43 (50/99), le CD38 (77/97) et le CD81 (44/44). Treize pourcents des LCM de notre cohorte n'exprimaient pas le CD5 en CMF (14/109) et 38% (38/100) exprimaient le CD23. Par ailleurs, 6% des LCM étaient FMC7- et aucun n'exprimaient le CD10. Dans 84% des cas, le score de Matutes était de 1 ou 2 (84%, 85/101) (**Tableau 13**).

Paramètre	n/t	Mediane	Moyenne [bornes]	%
CD19+	107/108	NA	NA	99,1
CD10-	107/107	NA	NA	100
CD5+	95/109	NA	NA	87,2
Monotypie kappa	64/107	NA	NA	59,8
Monotypie lambda	43/107	NA	NA	40,2
CD20+	104/105	NA	NA	99,1
FMC7 +	93/99	NA	NA	93,9
CD23 -	62/100	NA	NA	62,0
CD22 +	99/99	NA	NA	100
CD38 +	77/97	NA	NA	79,4
CD43 +	50/99	NA	NA	50,5
CD79b +	90/95	NA	NA	94,7
CD81 +	44/44	NA	NA	100
IgM +	97/98	NA	NA	99,0
IgD +	96/98	NA	NA	98,0
IgG +	2/98	NA	NA	1,0
CD148 +	75/76	NA	NA	98,7
MFI CD148	66	1589,0	2571,8 [619-10302]	NA
CD180 +	62/71	NA	NA	87,3
MFI CD180	57	629,0	1115,0 [147-6822]	NA
CD200 -	66/75	NA	NA	88,0
MFI CD200	7	871	1577,0 [150-7134]	NA
Score de matutes 0	5/101	NA	NA	4,9
Score de matutes 1	42/101	NA	NA	41,6
Score de matutes 2	43/101	NA	NA	42,6
Score de matutes 3	11/101	NA	NA	10,9

Tableau 13 : Caractéristiques immunophénotypiques de la cohorte

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

L'intensité moyenne de fluorescence (MFI) pour les marqueurs CD148, CD180 et CD200 étaient respectivement 2572 (médiane 1589), 1115 (médiane 629) et lorsque le CD200 était positif, la MFI moyenne était de 1577 (médiane 871) (**Tableau 13**).

Les marqueurs CD148, CD180 et CD200 ont été évalués simultanément chez 70 patients, et le profil majoritaire était CD148+ CD180+ CD200- (77%, 54/70), suivi par le profil CD148+ CD180- CD200- (11%, 8/70), puis CD148+ CD180+ CD200+ (10%, 7/70) et CD148+ CD180- CD200+ (1%, 1/70). Nous avons comparé les MFI moyennes selon les profils d'expression des 3 marqueurs. Selon le test ANOVA, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les MFI du CD148 entre les 4 profils ($p=0,324$). Selon un test de Mann Whitney, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les MFI du CD200 entre les profils CD148+ CD180+ CD200+ et CD148+ CD180- CD200+ ($p=0,1432$). Il est à noter qu'un seul patient présentait le profil CD148+ CD180- CD200+. Pour les MFI du CD180, une tendance à une MFI plus élevée a été identifiée pour le profil CD148+ CD180+ CD200+ par rapport au profil CD148+ CD180+ CD200+, à la limite de la significativité ($p=0,0560$) (**Figure 25**).

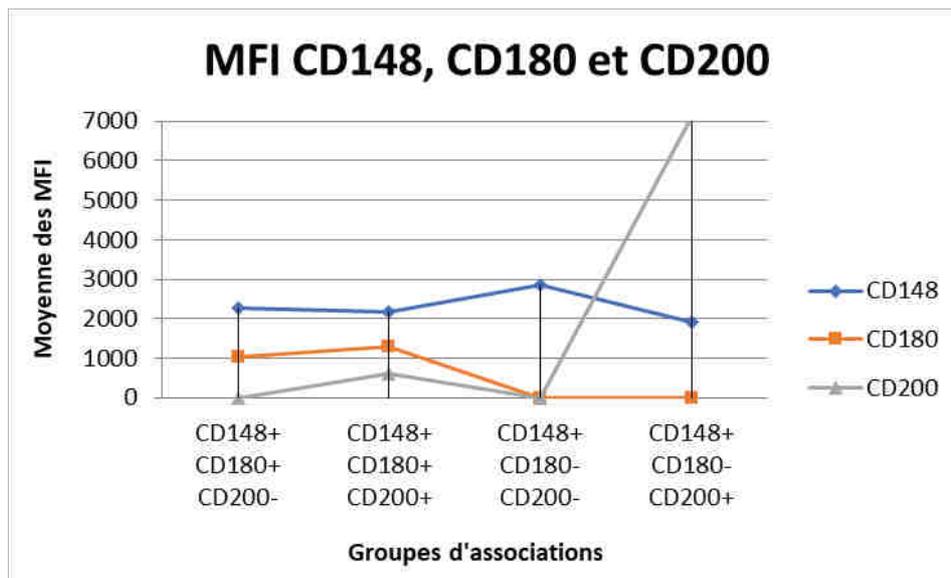


Figure 25 : MFI moyennes des marqueurs CD148, CD180 et CD200 selon les profils d'expression

Aucune différence significative de survie n'a été identifiée entre les 4 profils (**Figure 26**).

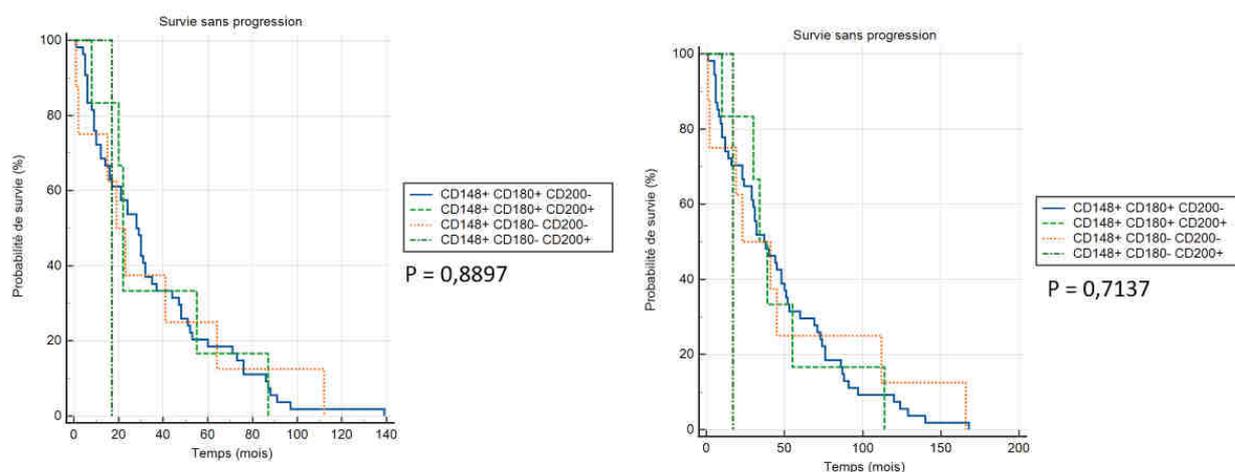


Figure 26 : Courbes de SSP et de SG selon les profils d'expression CD148, CD180 et CD200

FORME MORPHOLOGIQUE ET ARCHITECTURE

Quatre-vingt-onze frottis sanguins et/ou médullaires ont été relus par des cytologistes des HUS. Nous avons relevé 64 LCM classiques (70%), 12 LCM « type LLC », 7 LCM blastoïdes ou pléomorphes, 5 LCM polymphocytaires et 3 LCM « type LZM » (**Tableau 14**).

En anatomopathologie, *gold standard* pour la détermination de la forme d'un LCM, la majorité des LCM étaient classiques (83%, 65/78) tandis que les formes blastoïdes et pléomorphes représentaient respectivement 15% (12/78) et 1% (1/78).

	Paramètre	n/t	%
Cytologie sanguine et/ou médullaire au diagnostic	Forme classique	64/91	70,3
	Forme blastoïde	5/91	5,5
	Forme pléomorphe	2/91	2,2
	Forme polymphocytaire	5/91	5,5
	Forme « type LLC »	12/91	13,2
	Forme « type LZM »	3/91	3,3
Forme histologique au diagnostic	Classique	65/78	83,3
	Blastoïde	12/78	15,4
	Pléomorphe	1/78	1,3
Forme histologique à la rechute	Classique	15/30	50,0
	Blastoïde	11/30	36,7
	Pléomorphe	4/30	13,3

Tableau 14 : Morphologie des LCM de la cohorte en cytologie et en histologie

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Sur la totalité du suivi des 124 LCM, une évolution blastoïde ou pléomorphe a été identifiée dans 11% des cas (14/124), avec un délai médian de 41 mois depuis le diagnostic. Nous avons également comparé les taux d'évolution blastoïde ou pléomorphe chez les femmes (6,3% avec 2/32 cas) et chez les hommes (13% avec 12/92 cas) sans différence significative ($p=0,5165$ selon le test Exact de Fisher) (**Tableau 15**).

Paramètre	n/t	Médiane	Moyenne [bornes]	%
Evolution blastoïde/pléomorphe	14/124	NA	NA	11,3
Délais d'évolution (mois)	14	40,5	43,0 [6-94]	NA

Tableau 15 : Evolution blastoïde ou pléomorphe

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Une analyse histologique de l'architecture a été réalisée chez 64 patients. Elle était majoritairement diffuse (48%, 31/64), suivie par l'architecture mixte (33%, 21/64), puis l'architecture nodulaire (19%, 12/64) (**Tableau 16**).

A la rechute, la majorité des LCM étaient toujours de forme classique (15/30) et d'architecture diffuse (17/22) (**Tableau 14 et 16**).

	Paramètre	n/t	%
Architecture au diagnostic	Diffuse	31/64	48,4
	Mixte	21/64	32,8
	Nodulaire	12/64	18,8
Architecture à la 1 ^{ère} rechute	Diffuse	17/22	77,3
	Mixte	3/22	13,4
	Nodulaire	2/22	9,1

Tableau 16 : Architecture des LCM de la cohorte

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons analysé les courbes de survies selon l'architecture diffuse, mixte ou nodulaire. Aucune différence significative n'a été mise en évidence (**Figure 27**).

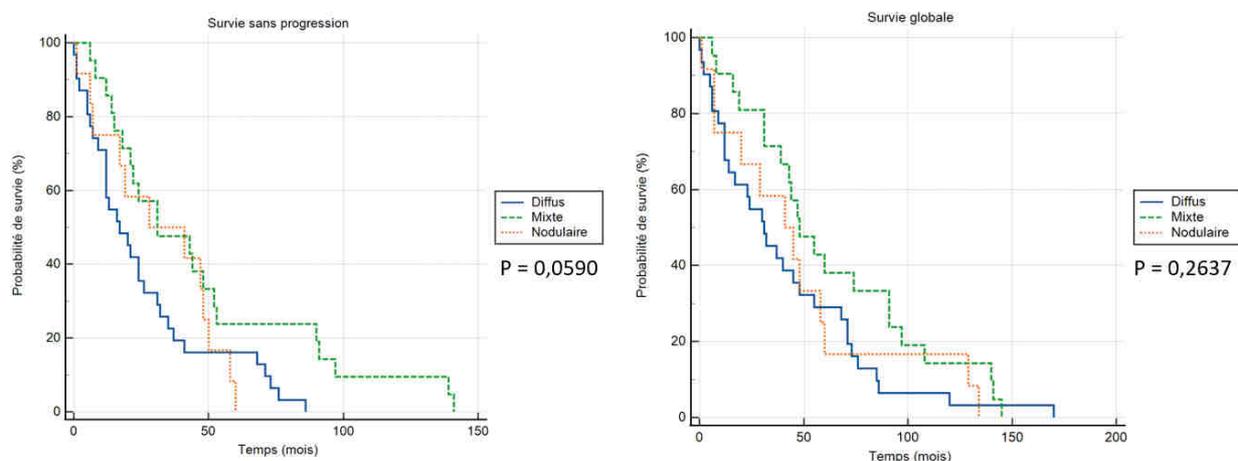


Figure 27 : Courbes de SSP et de SG selon l'architecture

Nous avons ensuite comparé les architectures et la répartition selon le sexe entre les formes classiques et blastoïdes/pléomorphes. Les architectures diffuses étaient plus fréquentes dans les formes blastoïdes/pléomorphes (85%, $p=0,0045$) par rapport aux formes classiques (39%), et les architectures nodulaires étaient plus fréquentes dans les formes classiques, à la limite de la significativité ($p=0,0555$). Aucune différence significative n'a été identifiée sur la répartition de ces formes entre les hommes et les femmes (**Tableau 17**).

Paramètre	Forme classique		Forme Blastoïde/pléomorphe		p ^a
	n	%	n	%	
Diffus	19/49	38,8	11/13	84,6	0,0045
Mixte	18/49	36,7	2/13	15,4	0,1920
Nodulaire	12/49	24,5	0/13	0,0	0,0555
Hommes	52/64	81,2	13/14	92,9	0,4431
Femmes	12/64	18,8	1/14	7,1	

Tableau 17 : Architecture du LCM et répartition selon le sexe des formes classiques et blastoïdes ou pléomorphes

^a Test Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Les médianes de SSP et de SG étaient significativement plus longues pour les formes classiques (28 mois et 47 mois) par rapport aux formes blastoïdes et pléomorphes (22 mois et 34 mois). Lorsque l'on a comparé les courbes de survies des formes classiques par rapport aux formes blastoïdes uniquement, la différence était également significative (**Figure 28**).

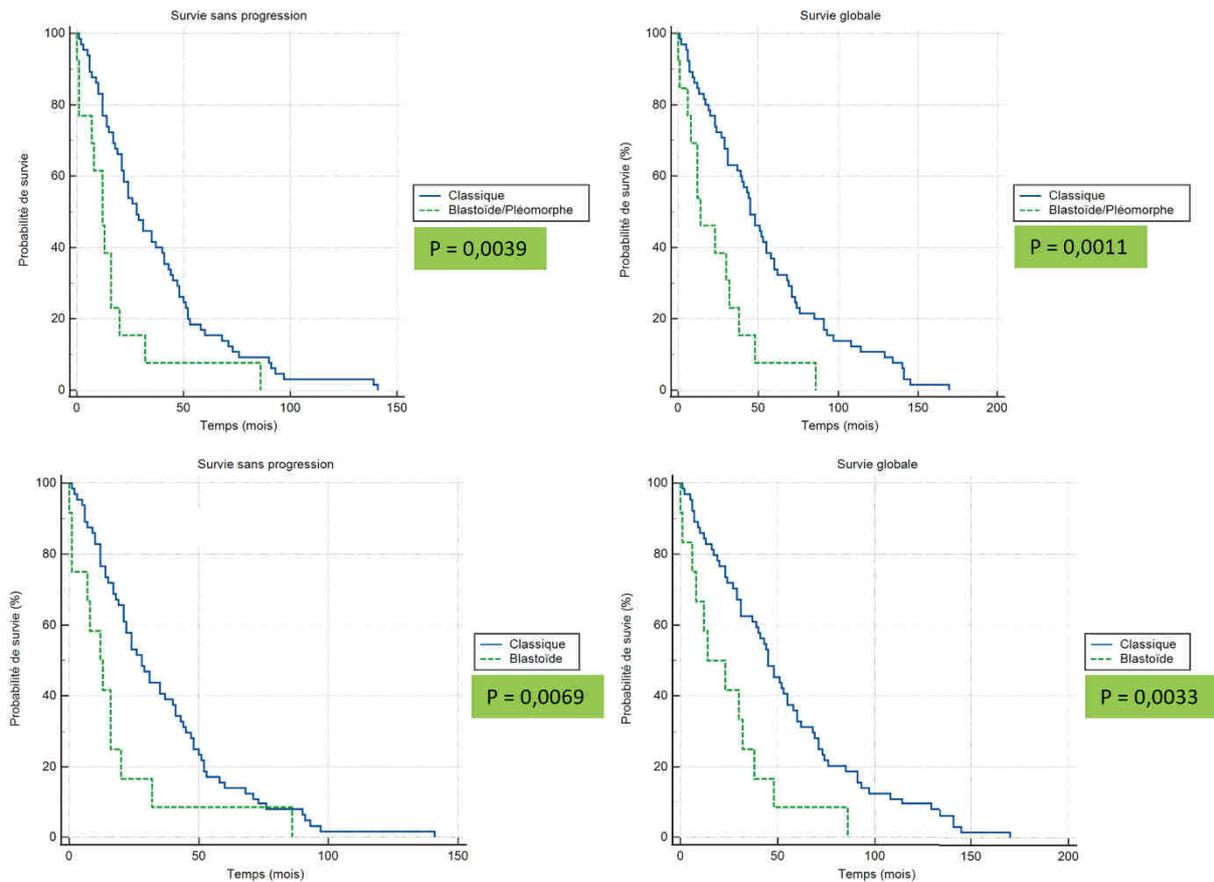


Figure 28 : Courbes de SSP et de SG selon la morphologie

IMMUNOHISTOCHEMIE

Dans la majorité des cas, le profil d'expression à l'IHC était BCL6- (100%) BCL2+ (95%) CCND1+ (97%) CD5+ (91%) CD20+ (100%) CD23- (97%) CD10- (98%). Lorsque l'expression de SOX11 a été recherchée, elle était positive dans 77% des cas (10/13). Le Ki-67 a été analysé chez 76 patients, avec une valeur supérieure $\geq 30\%$ dans 58% (**Tableau 18**).

Paramètre	n/t	%
BCL6 -	23/23	100
BCL2 +	20/21	95,2
CCND1 +	86/89	96,6
CD5 +	81/89	91,0
CD20 +	90/90	100,0
CD23 -	71/73	97,3
CD10 -	68/69	98,6
SOX11 +	10/13	76,9
Ki-67 \geq 30%	44/76	57,9
t(11;14)(q13;q32)	3/3	100

Tableau 18 : Caractéristiques immunohistochimiques de la cohorte

n = nombre de paramètres positifs sur

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons comparé les survies (SG et SSP) selon le pourcentage d'expression du Ki-67. La SSP avait une tendance à être plus longue pour les LCM dont le Ki-67 était <30% (médiane de 35 mois) par rapport à ceux dont le Ki-67 était \geq 30% (médiane de 19 mois), mais sans différence significative ($p=0,1007$) sur la courbe de survie (**Figure 29**). Pour la SG, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (respectivement 45 mois contre 42 mois).

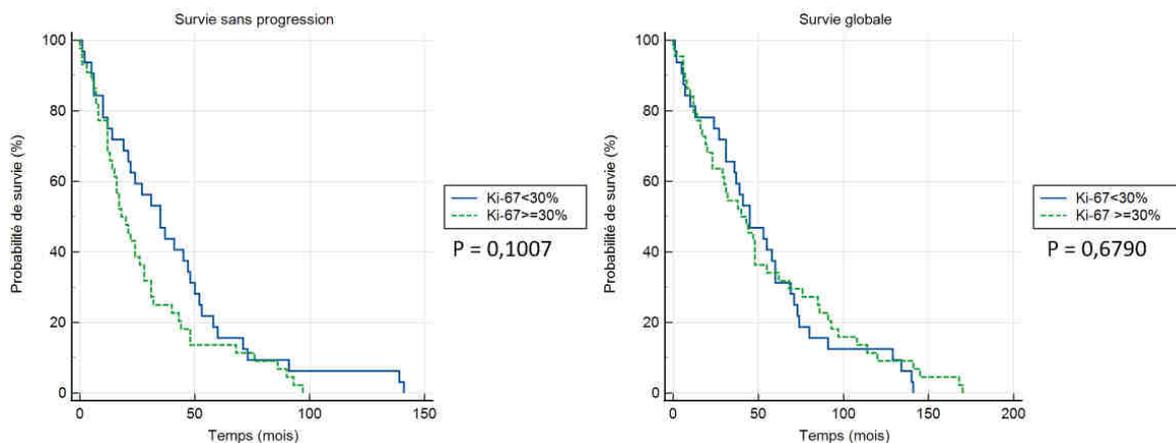


Figure 29 : Courbes de SSP et de SG selon le Ki-67

Nous avons comparé la valeur du Ki-67, l'expression de SOX11, du CD5 et du CD23 en immunohistochimie entre les formes histologiques classiques et les formes blastoïdes/pléomorphes. Nous avons obtenu une différence significative pour le Ki-67, avec davantage de Ki-67 \geq 30% dans les formes blastoïdes/pléomorphes par rapport aux formes classiques (p=0,0027) (**Tableau 19**). Aucune autre différence significative n'a été identifiée.

Paramètre	Forme classique		Forme Blastoïde/pléomorphe		p ^a
	n/t	%	n/t	%	
Ki-67 \geq 30%	27/56	48,2	13/14	92,9	0,0024
SOX11+	9/11	81,8	1/1	100	1,0000
CD5+	58/63	92,1	12/14	85,7	0,6044
CD23-	54/55	98,2	8/8	100	1,0000

Tableau 19 : Immunohistochimie selon la forme morphologique

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Sur les analyses de caryotypes, FISH ou biologie moléculaire, 122 LCM sur 124 présentaient un remaniement et/ou une hyperexpression de la CCND1, et 2 LCM présentaient un remaniement et/ou une hyperexpression de la CCND2. Sur les 94 patients pour lesquels l'information était disponible (sur les comptes rendus ou identifiée au caryotype), la translocation t(11;14)(q13;q32) était présente chez 71 LCM (76%) et une anomalie différente était identifiée chez 64 LCM CCND1+ (70%). Au diagnostic, sur les 90 caryotypes disponibles aux HUS, 56% étaient complexes, 4% étaient hyperploïdes. Une hyperexpression du transcrite de la CCND1 était détectée en biologie moléculaire chez 92% des cas (69/75) et une perte d'expression de TP53 par délétion du bras court du chromosome 17 au caryotype, perte de TP53 en FISH ou mutation de TP53 en biologie moléculaire a été retrouvée dans 28% des cas (25/90) (**Tableau 20**).

Paramètre	n/t	%
Translocation t(11;14) ou CCND1+ toutes analyses confondues	122/124	98,4
Translocation t(11;14)(q13;q32) au caryotype	71/94	75,5
Remaniement différent de la t(11;14)(q13;q32) chez patients CCND1+	64/91	70,3
Caryotype complexe au diagnostic	50/90	55,6
Hyperploïdie au diagnostic	4/90	4,4
Perte d'expression du gène TP53 (caryotype, FISH, biologie moléculaire)	25/90	27,8
Hyperexpression de la cycline D1 (biologie moléculaire)	69/75	92,0
Hyperexpression/réarrangement de la cycline D2 (Biologie moléculaire/FISH)	2/124	1,6

Tableau 20 : Caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la cohorte

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Sur 90 caryotypes, nous avons détecté 491 anomalies, dont 135 (27%) aneuploïdies et 356 (73%) autres remaniement (dérivés chromosomiques hors dérivés consécutifs à la t(11;14)(q13;q32), insertions, délétions, duplications, additions, isochromosomes, chromosomes dicentriques). Nous avons relevé la fréquence de ces remaniements et la répartition sur les chromosomes (**Tableau 21**). Tous les bras chromosomiques étaient touchés, avec une fréquence augmentée pour les bras 1p, 13q, 11q, 17p, 8p et 9p.

Chr	n	%	Chr	n	%	Chr	n	%	Chr	n	%
Xp	2	2,2%	5p	4	4,4%	11p	4	4,4%	17p	20	22,2%
Xq	1	1,1%	5q	4	4,4%	11q*	18	20,0%	17q	6	6,7%
X	4	4,4%	5	2	2,2%	11	5	5,6%	17	8	8,9%
Yp	0	0,0%	6p	0	0,0%	12p	9	10,0%	18p	2	2,2%
Yq	1	1,1%	6q	14	15,6%	12q	8	8,9%	18q	6	6,7%
Y	14	15,6%	6	2	2,2%	12	5	5,6%	18	5	5,6%
1p	21	23,3%	7p	2	2,2%	13p	8	8,9%	19p	3	3,3%
1q	8	8,9%	7q	5	5,6%	13q	21	23,3%	19q	1	1,1%
1	1	1,1%	7	3	3,3%	13	16	17,8%	19	3	3,3%
2p	5	5,6%	8p	17	19,1%	14p	6	6,7%	20p	0	0,0%
2q	7	7,8%	8q	9	10,0%	14q*	10	11,1%	20q	1	1,1%
2	3	3,3%	8	5	5,6%	14	3	3,3%	20	6	6,7%
3p	9	10,0%	9p	15	16,7%	15p	4	4,4%	21p	5	5,6%
3q	10	11,1%	9q	12	13,3%	15q	10	11,1%	21q	2	2,2%
3	1	1,1%	9	8	8,9%	15	14	15,6%	21	5	5,6%
4p	7	7,8%	10p	6	6,7%	16p	1	1,1%	22p	4	4,4%
4q	3	3,3%	10q	9	10,0%	16q	4	4,4%	22q	4	4,4%
4	2	2,2%	10	4	4,4%	16	5	5,6%	22	6	6,7%

Tableau 21 : Fréquence des remaniements

Chr = chromosome ou bras chromosomique impliqué dans le remaniement

n = nombre de paramètres positifs sur la cohorte ; t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

* = après exclusion des dérivés 13 et 14 consécutifs à la t(11;14)(q13;q32) sans remaniement supplémentaire

Pour analyser la fréquence à laquelle chaque bras chromosomique était réellement concerné par une anomalie (toutes confondues) sur les 90 caryotypes, nous avons calculé la fréquence à laquelle chaque bras était touché soit directement par un remaniement sur le bras concerné, soit par atteinte du chromosome entier lors d'une aneuploïdie. Les bras les plus souvent remaniés ($\geq 20\%$ des cas) étaient les bras 13q (38%), 17p, 11q (24%), 1p (23%), 9p (23%), 8p (22%), 13p (21%), 15q (21%) et 9q (20%) (**Figure 30**).

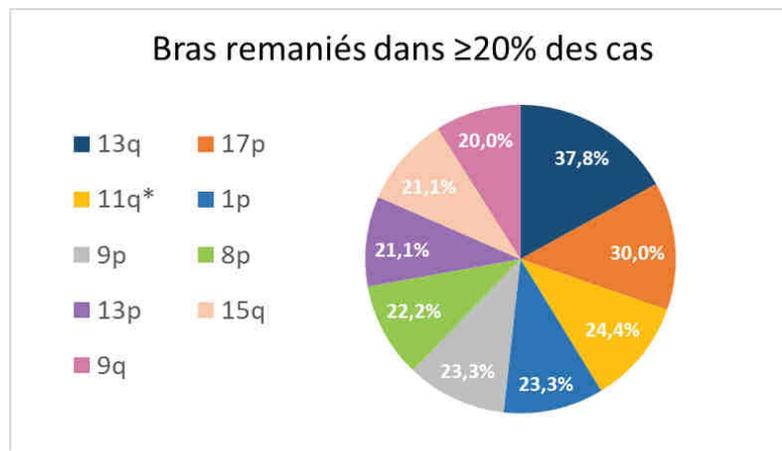


Figure 30 : Bras chromosomiques les plus souvent remaniés ($\geq 20\%$ des cas)

De même, nous avons relevé la fréquence des aneuploïdies. Les plus fréquentes touchaient les chromosomes 13 (18%), Y (16%), et 15 (16%) (**Figure 31**).

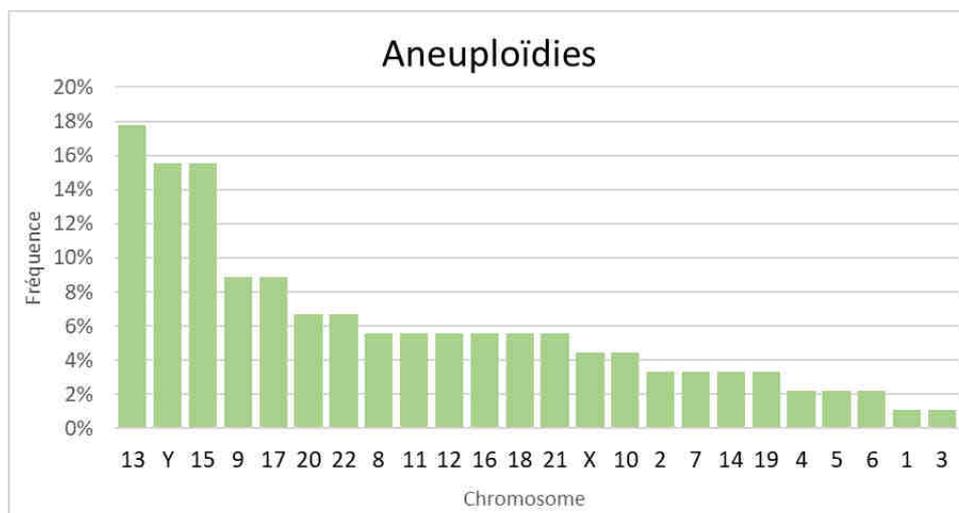


Figure 31 : Fréquence des aneuploïdies dans la cohorte de LCM

Nous avons ensuite focalisé notre analyse sur les bras chromosomiques comportant les locus de gènes clés de la pathogenèse du LCM : 1p (NOTCH2), 8q (MYC), 9p (CDKN2A), 9q (NOTCH1), 10p (BMI1), 11q (ATM) après exclusion des dérivés de la t(11;14)(q13;q32) ne présentant pas de remaniement supplémentaire, 12q (CDK4) et 17p (TP53). Sur les 90 caryotypes, les fréquences d'anomalies toutes confondues impliquant ces bras étaient respectivement de 23%, 13%, 23%, 20%, 11%, 24%, 14%, et 30% (**Figure 32**).

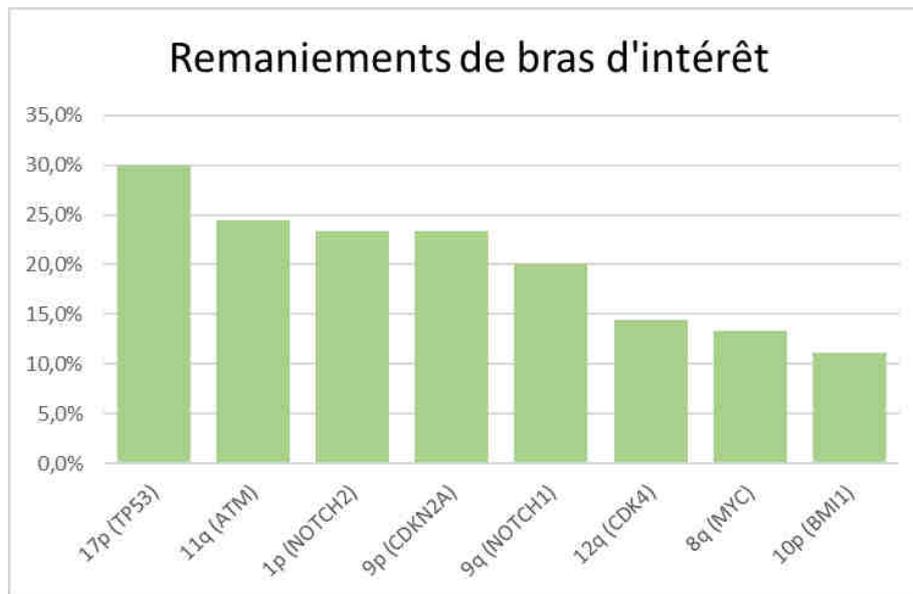


Figure 32 : Fréquence des anomalies touchant les bras chromosomiques sur lesquels se trouvent les locus des gènes NOTCH1, NOTCH2, MYC, CDKN2A, BMI1, CDK4, TP53 et ATM

Afin d'estimer si ces remaniements entraînaient des pertes ou des gains, et possiblement une altération dans l'expression des gènes impliqués dans la pathogénèse du LCM, nous avons analysé la répartition des différents types d'anomalies touchant ces bras (**Figure 33**). Dans le bras 1p (22 anomalies), la majorité des remaniements étaient des délétions, suivies par des additions de matériel. Dans le bras 8q (17 anomalies), une majorité de dérivés ont été retrouvés, suivis par des trisomies 8. Dans le bras 9p (24 anomalies) et 9q (20 anomalies), les remaniements principaux étaient des additions de matériel et des monosomies 9. Les remaniements impliquant le bras 10p (10 anomalies) étaient

majoritairement des additions de matériel et des monosomies. Dans le bras 11q (29 anomalies), nous avons retrouvé à parts presque égales des dérivés, des additions de matériel et des délétions. Dans le bras 12q (15 anomalies), il s'agissait majoritairement de dérivés, suivis par des additions de matériel. Comme la FISH était réalisée de façon systématique lorsque le bras 17p était touché, nous avons pu sélectionner les remaniements impliquant une perte de TP53. Sur 25 anomalies chromosomiques, nous avons majoritairement retrouvé une monosomie 17 (8/25), suivie par une délétion ou une addition de matériel sur le bras court du chromosome 17 (4/25), des dérivés de translocation ou des chromosomes dicentriques avec perte du bras court du chromosome 17 (3/25), des isochromosomes constitués de deux bras longs du chromosome 17 (2/25). De façon intéressante, un patient présentant une perte de TP53 à la FISH présentait une addition de matériel sur le bras long du chromosome 17.

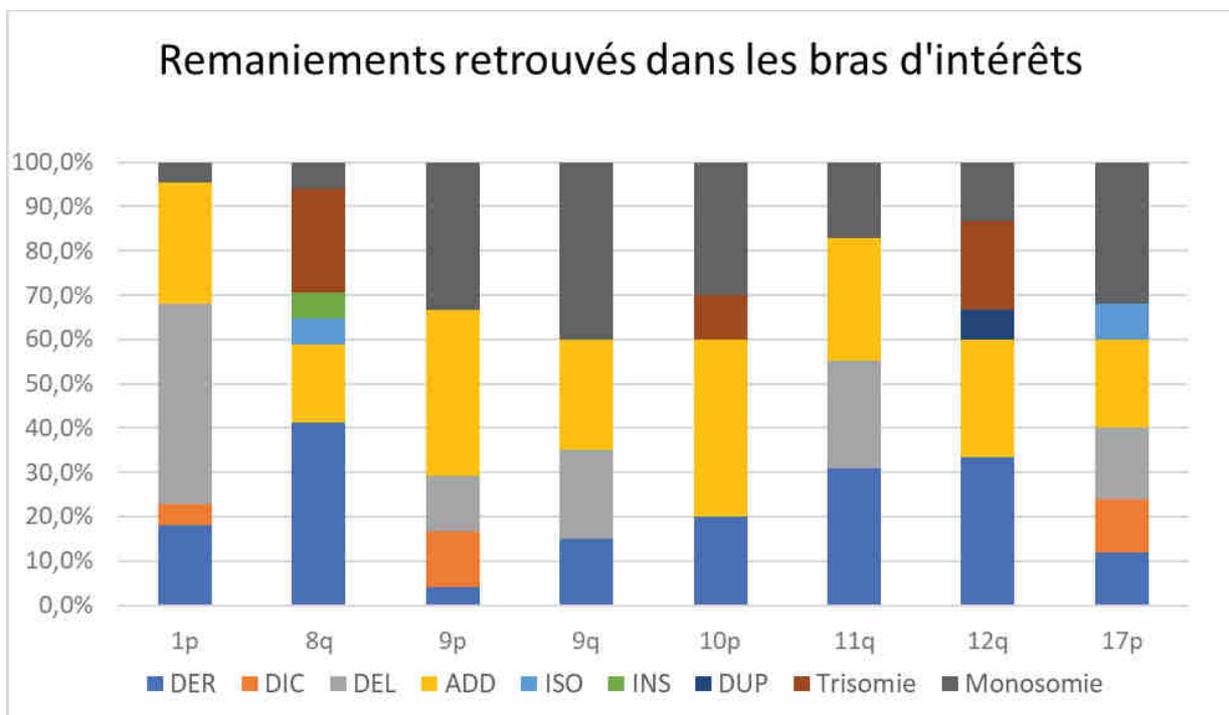


Figure 33 : Répartition des types de remaniements sur les bras d'intérêt

DER = dérivé de translocation ; DIC = chromosome dicentrique ; DEL = délétion ; ADD = addition de matériel ; ISO = isochromosome ; INS = insertion ; DUP = duplication

Nous avons ensuite estimé les pertes minimales par délétions, isochromosomes, chromosomes dicentriques et monosomies, ainsi que les gains minimaux par duplications trisomies. De cette façon, nous avons estimé une perte minimale dans le bras 1p dans 13% des cas, dans le bras 9p dans 14% des cas, dans le bras 11q dans 10% des cas et un gain dans le bras 8q dans 3% des cas. Pour le bras 17p, la perte entraînée par ces remaniements était objectivée par FISH qui était réalisée systématiquement et représentait 28% des LCM. Pour les autres bras chromosomiques, ces chiffres ne représentent que des estimations minimales car le caryotype ne permet pas toujours de connaître les points de cassures exacts, le caractère réellement équilibré ou non des translocations, et l'origine du matériel dans les insertions et les additions n'étaient pas toujours connues. Ces anomalies ont donc été exclues de notre estimation.

II. Comparaison entre LCM CD5- et LCM CD5+

CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE SELON L'EXPRESSION DU CD5

Dans notre cohorte, nous avons 95 LCM CD5+ et 14 LCM CD5- (13%) identifiés par CMF lors de l'immunophénotypage lymphocytaire sanguin et/ou médullaire. Au diagnostic, l'âge médian était de 71 ans pour les LCM CD5- et de 68 ans pour les LCM CD5+, sans différence significative ($p=0,2297$) (**Figure 34**).

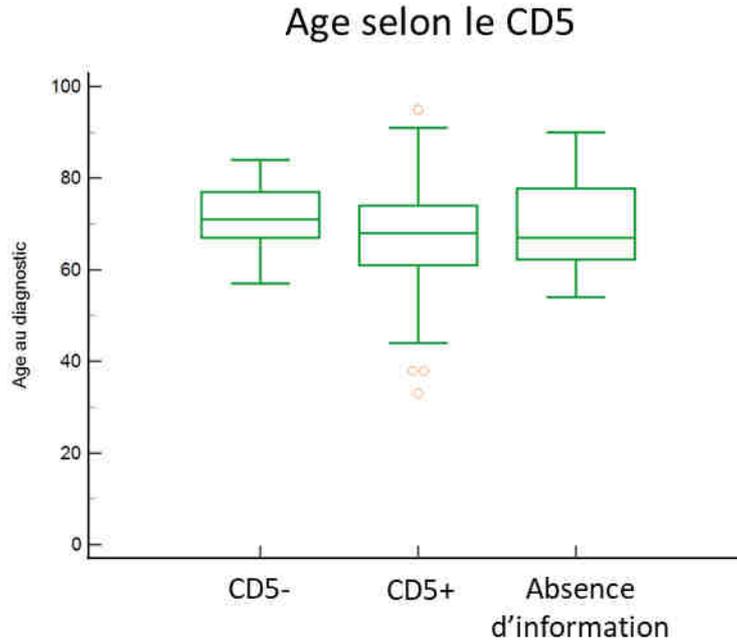


Figure 34 : Répartition des âges au diagnostic selon l'expression du CD5

Les sous-groupes de LCM CD5- et LCM CD5+ semblent être différents sur la répartition hommes-femmes. En effet, alors qu'il y a une nette prédominance masculine chez les LCM CD5+ (77%), on retrouve 7 hommes et 7 femmes dans le groupe des LCM CD5-, et donc une plus grande proportion de femmes par rapport aux LCM CD5+, de significativité limite ($p=0,05009$).

Au diagnostic, le niveau de risque était élevé chez 8 sur 11 patients (73%) et une rechute est survenue chez 4 patients sur 14 (29%). La prise en charge thérapeutique était renseignée chez 11 patients, parmi lesquels le nombre médian de lignes thérapeutiques entreprises était de 1, et 2 patients ont bénéficié d'une autogreffe (20%). Une différence significative a été mise en évidence entre les LCM CD5- et les LCM CD5+ sur la présence de rechutes et sur le nombre de lignes thérapeutiques entreprises. En effet, les LCM CD5+ ont plus fréquemment rechuté ($p=0,0443$) et le nombre de lignes thérapeutiques entreprises était légèrement plus élevé ($p=0,0097$) par rapport aux LCM CD5- (**Tableau 22**).

Paramètre	CD5-				CD5+				P
	n/t	Med	Moy [bornes]	%	n/t	Med	Moy [bornes]	%	
Age	14	71	71 [57-84]	NA	95	68	67 [33-95]	NA	0,2297 ^a
Hommes	7	NA	NA	50,0	73	NA	NA	76,8	0,0501 ^b
Femmes	7	NA	NA	50,0	22	NA	NA	23,2	
Niveau de risque élevé	8/11	NA	NA	72,7	29/56	NA	NA	51,8	0,3212 ^b
Rechute	4/14	NA	NA	28,6	56/95	NA	NA	58,9	0,0443 ^b
Nombre de lignes thérapeutiques	11	1.0	1 [0-3]	NA	90	2.0	2,6 [0-9]	NA	0,0097 ^a
Recours à l'autogreffe	2/11	NA	NA	20,0	30/89	NA	NA	33,3	0,4948 ^b

Tableau 22 : Caractéristiques selon l'expression du CD5

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Med = médiane, Moy = moyenne

L'analyse des courbes de survies semblaient meilleures pour les LCM CD5-, avec une SSP médiane de 32 mois pour les LCM CD5- contre 24 mois pour les LCM CD5+ et une SG médiane de 60 mois pour les LCM CD5- contre 43 mois pour les LCM CD5+. Cependant, les différences n'étaient pas significatives (respectivement $p=0,0958$ et $p=0,9474$) (**Figure 35**).

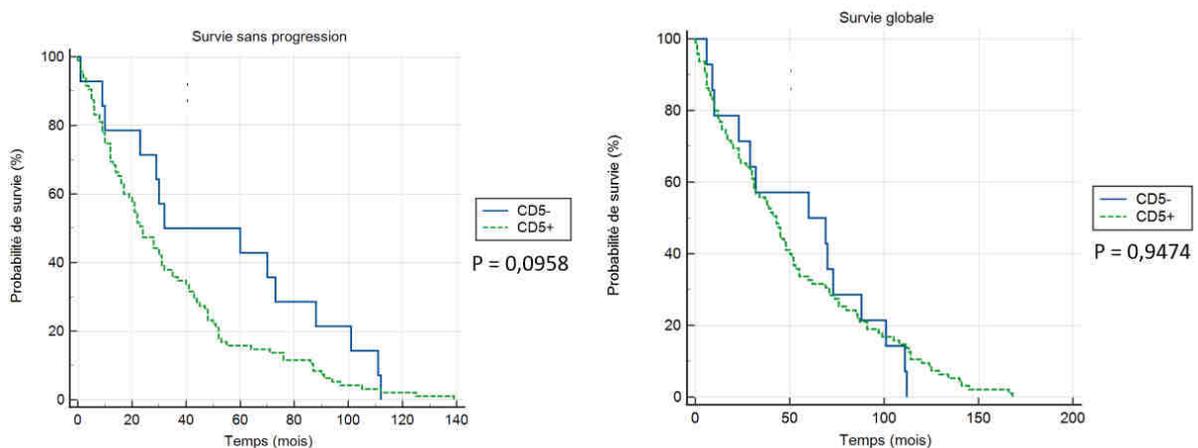


Figure 35 : Courbes de SSP et de SG selon l'expression du CD5

CARACTERISTIQUES CLINIQUES SELON L'EXPRESSION DU CD5

Les patients du groupe LCM CD5- présentaient majoritairement un OMS 0 ou 1 (82%), une asthénie dans 38% des cas (3/8), au moins un signe B dans 50% des cas (7/14), avec un amaigrissement (6/10) et une fièvre (1/5). Aucun patient ne présentait de sueurs nocturnes. Aucune différence significative n'a été identifiée entre les LCM CD5- et les LCM CD5+.

Au diagnostic, les LCM CD5- étaient tous de stade IV. Les localisations lymphomateuses étaient médullo-sanguines (100%), avec des adénopathies chez 7 patients sur 12, une splénomégalie (7/12), une hépatomégalie (5/12) et une atteinte viscérale (4/13). Les LCM CD5- présentaient moins souvent un syndrome tumoral ($p=0,0064$), principalement du fait d'une atteinte ganglionnaire moins fréquente (58%) que pour les LCM CD5+ (87%), même si une hépatomégalie était légèrement plus fréquemment retrouvée (42% contre 30% des cas, sans différence significative) (**Tableau 23**).

Paramètre		CD5-		CD5+		p ^a
		n/t	%	n/t	%	
OMS	0	4/11	36,4	25/63	39,7	1,0000
	1	5/11	45,5	25/63	39,7	0,7488
	2	2/11	18,2	11/63	17,5	1,0000
	3	0/11	0,0	2/63	3,2	1,0000
	4	0/11	0,0	0/63	0,0	1,0000
Asthénie		3/8	37,5	29/56	51,8	0,7078
Amaigrissement		6/10	60,0	31/63	49,2	0,7355
Fièvre		1/5	20,0	6/42	14,3	0,5710
Sueurs nocturnes		0/7	0	17/57	29,8	0,1751
≥1 signe B		7/14	50,0	37/95	39,0	0,5612
Adénopathies		7/12	58,3	77/88	87,5	0,0223
Splénomégalie		7/12	58,3	54/87	62,1	1,0000
Hépatomégalie		5/12	41,7	26/87	29,9	0,5087
Syndrome tumoral		8/12	66,7	85/89	95,5	0,0064
Dissémination sanguine		14/14	100	83/93	89,3	0,3530
Infiltration médullaire		13/13	100	78/90	86,7	0,3545
Infiltration viscérale		4/13	30,8	19/88	21,6	0,4858
Stade IV de Ann Arbor		14/14	100	93/95	97,9	1,0000

Tableau 23 : Symptomatologie et localisations selon l'expression du CD5

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES SELON L'EXPRESSION DU CD5

L'hémogramme des LCM CD5- présentait médiane d'Hb à 11,9g/dL, de PLT à 183/L, de GB à 16G/L, de PNN à 3,8G/L et de Ly à 8,9G/L. Au moins une cytopénie était retrouvée dans 62% des cas (8/13), avec une anémie chez 54% des patients (7/13) et une thrombopénie chez 46% patients (6/13). Aucune neutropénie n'a été relevée. Une hyperleucocytose et une hyperlymphocytose étaient présentes chez 10 patients (71%) avec des valeurs moyennes de 35,9 G/L et 21,6 G/L respectivement (**Tableau 24, Figure 36**).

Paramètre	CD5-				CD5+				P
	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	
Hb (g/dL)	13	12,3	11,9 [8,8-14,2]	NA	92	12,6	12,2 [3,6-16,0]	NA	0,4192 ^a
PLT (G/L)	13	183	167,2 [45-256]	NA	91	154	165,6 [14-472]	NA	0,6654 ^a
GB (G/L)	14	16,0	27,9 [5,6-74,5]	NA	93	7,70	16,7 [1,9-179,5]	NA	0,0055 ^a
PNN	13	3,8	4,7 [2,0-8,9]	NA	92	3,7	4,2 [0,8-14,2]	NA	0,5303 ^a
Ly	14	8,9	16,0 [1,0-64,8]	NA	92	2,4	11,6 [0,3-161,5]	NA	0,0248 ^a
≥1 cytopénie	8/13	NA	NA	61,5	62/90	NA	NA	68,9	0,7514 ^b
Anémie ♂	6/6	NA	NA	100	35/71	NA	NA	49,3	0,0272 ^b
Anémie ♀	1/7	NA	NA	14,3	9/21	NA	NA	61,9	0,3642 ^b
PLT<150 G/L	6/13	NA	NA	46,2	43/91	NA	NA	47,3	1,0000 ^b
PNN<1,5 G/L	0/13	NA	NA	0,0	4/92	NA	NA	4,3	1,0000 ^b
Ly<1G/L	0/14	NA	NA	0,0	11/92	NA	NA	12,0	0,3525
GB>10 G/L	10/14	NA	NA	71,4	36/93	NA	NA	38,7	0,0396 ^b
Ly>4 G/L	10/14	NA	NA	71,4	37/92	NA	NA	40,2	0,0420 ^b
β2/Nle	10	1,8	2,0 [0,6-4,5]	NA	59	1,83	2,1 [0,7-4,8]	NA	0,9456 ^a
β2>1/Nle	9/10	NA	NA	90,0	50/59	NA	NA	84,7	1,0000 ^b
β2<1/Nle	1/10	NA	NA	10,0	9/59	NA	NA	15,3	
LDH/Nle	13	1,1	1,3 [0,5-3,7]	NA	76	1,14	1,6 [0,5-18,7]	NA	0,4642 ^a
LDH>1/Nle	7/13	NA	NA	53,8	48/76	NA	NA	60,5	0,5493 ^b
LDH<1/Nle	6/13	NA	NA	46,2	28/76	NA	NA	36,8	
Pic à l'EPP	5/11	NA	NA	45,5	26/63	NA	NA	41,3	1,0000 ^b

Tableau 24 : Hémogramme et dosages biochimiques selon l'expression du CD5

^aTest de Mann-Whitney, ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs sur la cohorte

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Med = médiane; β2 = β2-microglobuline ;/Nle = par rapport à la normale haute de l'analyse

Les LDH et la $\beta 2$ -microglobuline étaient respectivement augmentées dans 54% (7/13) et 90% (9/10) des cas, avec des dosages médians respectifs de 1,1 et 1,8 par rapport à la norme supérieure. Un pic monoclonal a été retrouvé dans 46% des cas (5/11)

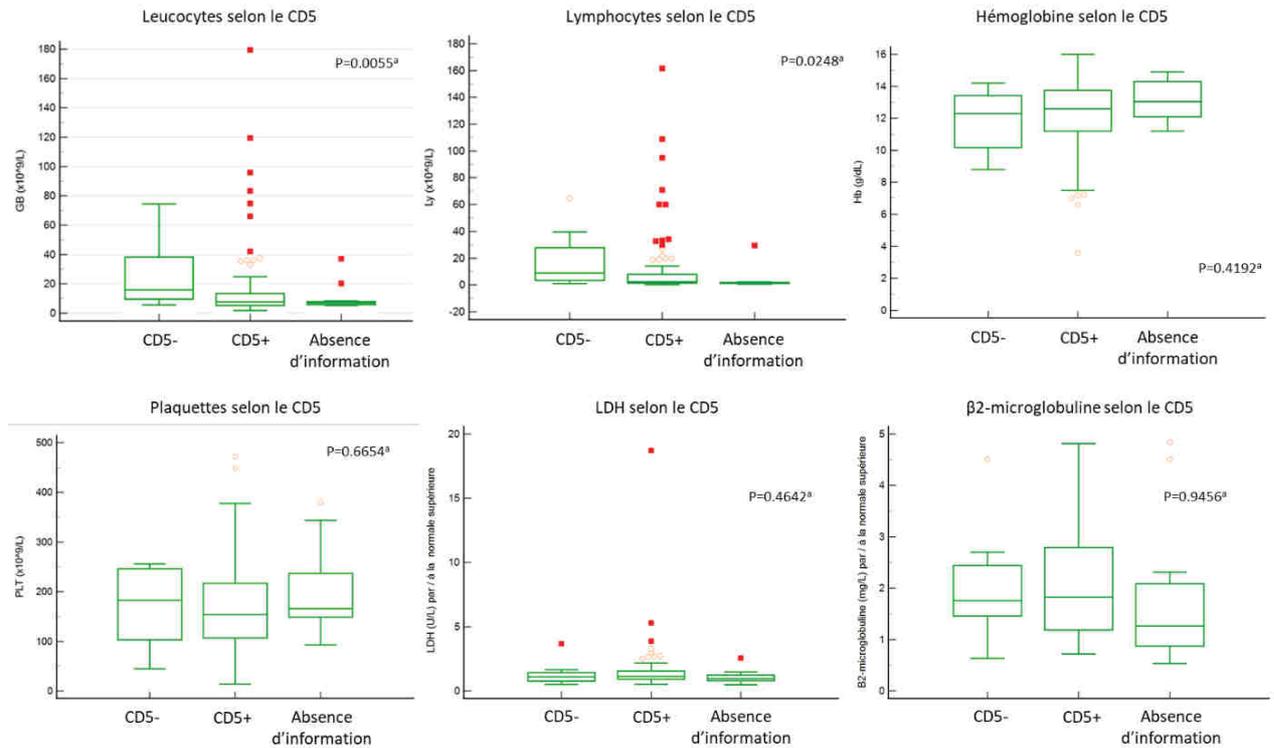


Figure 36 : Hémogramme et dosages biochimiques selon l'expression du CD5

Comparativement aux LCM CD5+, les hommes du groupe de LCM CD5- présentait plus souvent une anémie (100% contre 49%, $p=0,0272$). Les LCM CD5- présentait une hyperleucocytose (71%) et une hyperlymphocytose (71%), plus fréquentes par rapport aux LCM CD5+ (respectivement 39% et 40%).

CARACTERISTIQUES IMMUNOPHENOTIPIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES

En cytométrie en flux, les LCM CD5- étaient majoritairement monotypiques kappa, CD19+ (100%), CD20+ (100%), CD10- (100%), CD22+ (100%), FMC7+ (93%), CD38+ (52%), CD43- (79%), CD81+ (100%), CD148+ (91%), CD180+ (80%), et CD200- (82%), avec des MFI moyennes respectives de 3110 et 1575 pour les CD148 et CD180. Deux LCM CD5- exprimaient le CD200, et l'unique cas où elle a été mesurée, la MFI était de 871. Le CD23 était négatif dans la moitié des cas (7/14 patients). Comparativement aux LCM CD5+, l'immunophénotypage des LCM CD5- ne différait que par la négativité du CD43 plus fréquente avec 79% (11/14) dans les LCM CD5- contre 45% (38/85) dans les LCM CD5+ (p=0,0226). Aucune autre différence significative n'a été identifiée entre les deux sous-groupes (**Tableau 25**).

Variable	CD5-				CD5+				P
	n	Med	Moyenne [bornes]	%	n	Med	Moyenne [bornes]	%	
CD19+	14/14	NA	NA	100	93/94	NA	NA	98,9	1,0000 ^b
CD10-	14/14	NA	NA	100	93/93	NA	NA	100	1,0000 ^b
κ	11/14	NA	NA	78,6	53/93	NA	NA	57,0	0,1524 ^b
λ	3/14	NA	NA	21,4	40/93	NA	NA	43,0	
CD20+	14/14	NA	NA	100,0	90/91	NA	NA	98,9	1,0000 ^b
FMC7+	13/14	NA	NA	92,9	80/85	NA	NA	94,1	1,0000 ^b
CD23-	7/14	NA	NA	50,0	55/86	NA	NA	64,0	0,3787 ^b
CD22+	14/14	NA	NA	100,0	85/85	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD79b+	13/14	NA	NA	92,9	77/81	NA	NA	95,1	0,5577 ^b
CD38+	8/13	NA	NA	51,5	69/84	NA	NA	82,1	0,1339 ^b
CD43+	3/14	NA	NA	21,4	47/85	NA	NA	55,3	0,0226 ^b
CD81+	8/8	NA	NA	100	36/36	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD148+	10/11	NA	NA	90,9	65/65	NA	NA	100	0,1447 ^b
MFI CD148	8	1344	3110 [658-10302]	NA	58	1591	2497 [619-9285]	NA	0,4917 ^a
CD180+	8/10	NA	NA	80,0	54/61	NA	NA	88,5	0,6046 ^b
MFI CD180	6	1091	1575 [381-4238]	NA	51	594	1061[147-6822]	NA	0,1848 ^a
CD200-	9/11	NA	NA	81,8	57/63	NA	NA	90,5	0,6123 ^b
MFI CD200	1	871	871 [NA]	NA	6	721	1694 [150-7134]	NA	1,0000 ^a

Tableau 25 : Immunophénotype par cytométrie en flux selon l'expression du CD5

^aTest de Mann-Whitney, ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de variables positives

t = nombre de patients chez qui la variable a été analysée

Med = médiane; MFI = intensité moyenne de fluorescence

En immunohistochimie, les LCM CD5- étaient principalement CCND1+ (100%), BCL6- (100%) et BCL2+ (100%), CD20+ (100%), CD23- (100%), CD10- (75%), le Ki-67 était majoritairement <30% (67%) et dans l'unique cas où l'expression de SOX11 a été recherchée, elle était négative. Il est à noter que 3 LCM CD5- en cytométrie en flux étaient CD5+ en immunohistochimie. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en immunohistochimie entre les LCM CD5- et les LCM CD5+ (**Tableau 26**).

Paramètre	CD5-		CD5+		P ^a
	n	%	n	%	
CCND1	4/4	100	67/70	95,7	1,0000
BCL6-	1/1	100	18/18	100	1,0000
BCL2+	2/2	100	12/13	92,3	1,0000
CD20+	5/5	100	70/70	100	1,0000
CD10-	3/4	75,0	55/55	100	0,0678
CD5+	1/4	25,0	67/70	95,7	0,0011
CD23-	5/5	100	2/56	96,4	1,0000
Ki-67≥30%	1/3	33,3	33/59	55,9	0,5847
SOX11+	0/1	0,0	8/10	80,0	0,2727
CDKN2A	0/0	NA	1/1	100	1,0000
p53	0/0	NA	0/1	0,0	1,0000
c-Myc	0/0	NA	0/1	0,0	1,0000

Tableau 26 : Phénotype par immunohistochimie selon l'expression du CD5

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

CARACTERISTIQUES CYTOLOGIQUES, HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES

Les LCM CD5- étaient majoritairement d'architecture diffuse (75%, 1/4), de forme classique en histologie (80%, 4/5) et en cytologie (58%, 7/12). Sur 4 patients où l'architecture a été renseignée, 1 seul présentait une architecture nodulaire. Une seule forme blastoïde a été identifiée en histologie (1/5), et aucune en cytologie. Les autres morphologies retrouvées à la cytologie étaient des formes polylimphocytaires (25%, 3/12), ou des formes « type LLC » (17%, 2/12). Aucune forme pléomorphe ou « type LZM » n'a été identifiée.

Comparativement aux LCM CD5+, les LCM CD5- ne montraient aucune différence significative sur l'architecture et la morphologie en histologie. En cytologie, une forme prolymphocytaire était plus fréquente dans les LCM CD5- (25%, 3/12) par rapport aux LCM CD5+ (3%, 2/78) avec une puissance statistique $p=0,0159$ (**Tableau 27**).

Paramètre		CD5-		CD5+		p ^a
		n/t	%	n/t	%	
Architecture au diagnostic	Diffus	3/4	75,0	14/48	43,8	0,3242
	Mixte	0/4	0,0	2/48	37,5	0,2851
	Nodulaire	1/4	25,0	2/48	18,8	1,0000
Architecture à la 1 ^{ère} rechute	Diffus	0	NA	14/18	77,8	NA
	Mixte			2/18	11,1	
	Nodulaire			2/18	11,1	
Forme histologique au diagnostic	Classique	4/5	80,0	52/60	86,7	0,5788
	Blastoïde	1/5	20,0	8/60	13,3	0,5375
	Pléomorphe	0/5	0,0	0/60	0,0	1,0000
Forme histologique à la 1 ^{ère} rechute	Classique	0	NA	12/25	48,0	NA
	Blastoïde			9/25	36,0	
	Pléomorphe			4/25	16,0	
Cytologie au diagnostic	Classique	7/12	58,3	56/78	71,8	0,3353
	Blastoïde	0/12	0,0	5/78	6,4	1,0000
	Pléomorphe	0/12	0,0	2/78	2,6	1,0000
	Prolymphocytaire	3/12	25,0	2/78	2,6	0,0159
	Type LLC	2/12	17,0	10/78	12,8	0,6592
	Type LZM	0/12	0,0	3/78	3,9	1,0000

Tableau 27 : Morphologie et architecture des LCM selon l'expression du CD5

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Aucun LCM CD5- n'a évolué en forme blastoïde ou pléomorphe contre 13 LCM CD5+ sur 95, mais aucune différence significative n'a été mise en évidence (Test Exact de Fisher avec $p=0,2115$).

CARACTERISTIQUES CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES

Sur les 14 LCM CD5-, tous présentaient une anomalie de la cycline D1 (au caryotype, en FISH ou en biologie moléculaire). Nous avons pu relever l'information sur la présence de la translocation t(11;14)(q13;q32) dans les comptes rendus d'hospitalisation ou directement sur les caryotypes pour les 14 patients. La translocation était détectée chez 11 LCM CD5- (73%), et une anomalie différente a été identifiée chez 11 patients (79%). Sur les 13 caryotypes diagnostiques disponibles aux HUS, 8 étaient complexes (62%) et 1 était hyperploïde (8%). Tous les LCM CD5- surexprimaient le transcrite de la cycline D1 en biologie moléculaire (12/12), aucun ne surexprimait celui de la CCND2 et une perte d'expression de TP53 a été identifiée chez 6 LCM CD5- parmi les 13 LCM testés (46%). Comparativement aux LCM CD5+, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur ces paramètres (**Tableau 28**).

Paramètres	CD5-		CD5+		p ^a
	n/t	%	n/t	%	
t(11;14)(q13;q32) ou CCND1+ toutes analyses confondues	14/14	100	93/95	97,9	1,0000
t(11;14)(q13;q32) au caryotype	11/14	72,7	68/77	75,3	1,0000
Anomalie différente de la t(11;14)(q13;q32) chez CCND1+	11/13	84,6	51/75	68,0	0,3293
Caryotype complexe au diagnostic	8/13	61,5	40/74	54,1	0,7652
Hyperploïdie au diagnostic	1/13	7,7	3/74	4,1	0,4830
Perte d'expression du gène TP53 (caryotype, FISH, biologie moléculaire)	6/13	46,2	19/74	25,7	0,1829
Hyperexpression de la cycline D1 (biologie moléculaire)	12/12	100	54/60	90,0	0,5805
Hyperexpression CCND2	0/14	0,0	2/95	2,1	1,0000

Tableau 28 : Analyses cytogénétiques et moléculaires selon l'expression du CD5

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons analysé la fréquence à laquelle chaque bras chromosomique était touché soit directement par un remaniement dans le bras concerné, soit par atteinte du chromosome entier lors d'une aneuploïdie. Comparativement aux LCM CD5+, les LCM CD5- présentaient plus souvent une atteinte des bras 5p et 5q ($p=0,0407$), 12q ($p=0,0223$) et 17q ($p=0,0223$) (**Tableau 29**). Il est à noter que le bras 12q porte le locus du gène CDK4.

Bras	CD5- (t=13)		CD5+ (t=74)		p	Bras	CD5- (t=13)		CD5+ (t=74)		p
	n	%	n	%			n	%	n	%	
1p	3	23,1%	18	24,3%	1,0000	13p	5	38,5%	14	18,9%	0,1466
1q	2	15,4%	7	9,5%	0,6180	13q	5	38,5%	28	37,8%	1,0000
2p	2	15,4%	6	8,1%	0,3417	14p	1	7,7%	7	9,5%	1,0000
2q	3	23,1%	6	8,1%	0,1289	14q*	4	30,8%	9	12,2%	0,0995
3p	2	15,4%	7	9,5%	0,6180	15p	3	23,1%	12	16,2%	0,6899
3q	1	7,7%	9	12,2%	1,0000	15q	4	30,8%	14	18,9%	0,4561
4p	1	7,7%	7	9,5%	1,0000	16p	1	7,7%	4	5,4%	0,5640
4q	0	0,0%	5	6,8%	1,0000	16q	2	15,4%	6	8,1%	0,3417
5p	3	23,1%	3	4,1%	0,0407	17p	5	38,5%	22	29,7%	0,5309
5q	3	23,1%	3	4,1%	0,0407	17q	5	38,5%	8	10,8%	0,0223
6p	0	0,0%	2	2,7%	1,0000	18p	1	7,7%	4	5,4%	0,5640
6q	2	15,4%	11	14,9%	1,0000	18q	2	15,4%	7	9,5%	0,6180
7p	0	0,0%	5	6,8%	1,0000	19p	1	7,7%	4	5,4%	0,5640
7q	2	15,4%	5	6,8%	0,2799	19q	1	7,7%	3	4,1%	0,4831
8p	5	38,5%	15	20,3%	0,1654	20p	0	0,0%	6	8,1%	0,5853
8q	3	23,1%	8	10,8%	0,3587	20q	0	0,0%	6	8,1%	0,5853
9p	3	23,1%	16	21,6%	1,0000	21p	0	0,0%	8	10,8%	0,5996
9q	2	15,4%	15	20,3%	1,0000	21q	0	0,0%	6	8,1%	0,5853
10p	1	7,7%	9	12,2%	1,0000	22p	2	15,4%	7	9,5%	0,6180
10q	3	23,1%	9	12,2%	0,3777	22q	1	7,7%	8	10,8%	1,0000
11p	2	15,4%	5	6,8%	0,2989	Xp	0	0,0%	6	8,1%	0,5853
11q*	4	30,8%	17	23,0%	0,5053	Xq	0	0,0%	5	6,8%	1,0000
12p	0	0,0%	0	0,0%	NA	Yp	2	15,4%	11	14,9%	1,0000
12q	5	38,5%	8	10,8%	0,0223	Yq	2	15,4%	11	14,9%	1,0000

Tableau 29 : Fréquence des remaniements selon l'expression du CD5

P = Test Exact de Fisher ; t = nombre de caryotypes ; n = nombre d'atteintes

Pour les bras chromosomiques portant des gènes connus pour être impliqués dans la pathogenèse du LCM, nous avons représenté la fréquence de survenue de remaniements pour les LCM CD5- et les LCM CD5+ sur la **Figure 37**. Chez les LCM CD5-, les atteintes 8q, 11q, 12q, et 17p semblaient plus fréquentes alors que les atteintes 9q et 10p semblaient moins fréquentes. Seule la différence sur la fréquence de remaniement du bras 12q était significative selon le Test Exact de Fisher ($p=0,0223$).

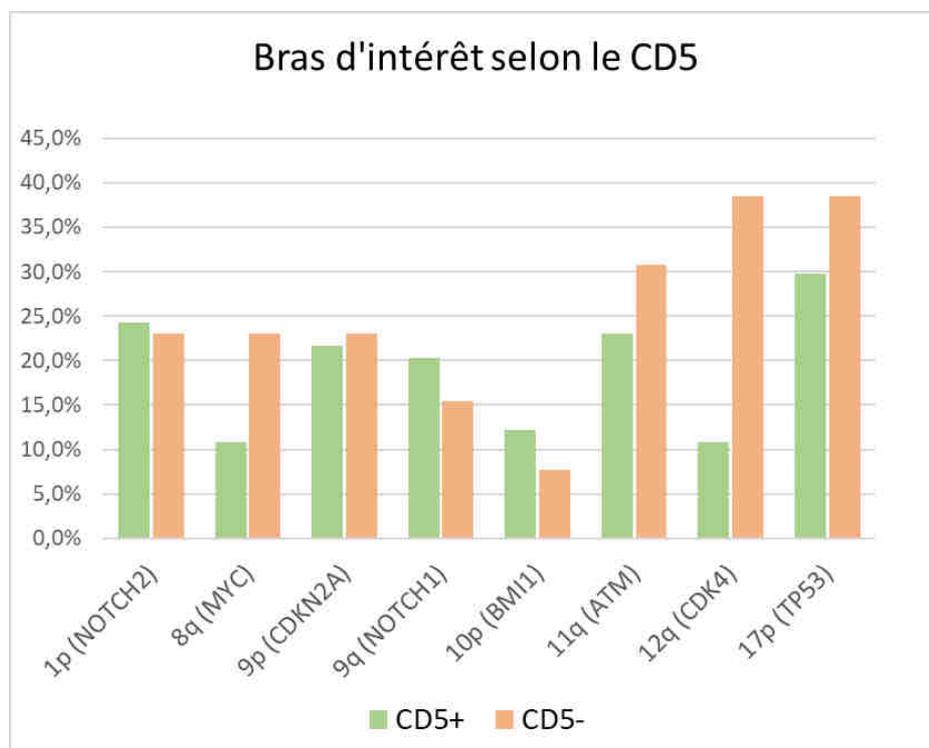


Figure 37 : Fréquence des remaniements des bras d'intérêt selon l'expression du CD5

III. Comparaison entre LCM CD23+ et LCM CD23-

Dans notre cohorte, nous avons 38 LCM CD23+ (38%) et 62 LCM CD23- (62%) identifiés lors de l'immunophénotypage lymphocytaire sanguin et ou médullaire par CMF.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Le groupe de LCM CD23+ avait un âge médian de 71 ans, était constitué de 26 hommes (68%) et 12 femmes (32%). Le groupe de LCM CD23- avait un âge médian de 68 ans et était constitué de 47 hommes et 15 femmes (**Tableau 30 et Figure 38**). Aucune différence significative sur ces deux critères n'a été mise en évidence.

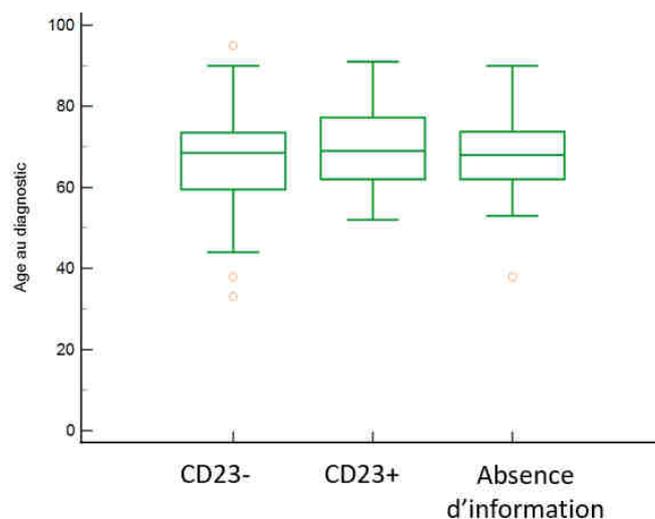


Figure 38 : Répartition des âges au diagnostic selon l'expression du CD23

Au diagnostic, les patients du groupe LCM CD23+ présentaient majoritairement un niveau de risque élevé (59%), ont rechuté dans 55% des cas (21/38), ont nécessité d'un nombre médian de 2 lignes thérapeutiques et une autogreffe a été réalisée dans 31% des cas (10/32). Aucune différence significative n'a été identifiée par rapport au groupe des LCM CD23- (**Tableau 30**).

Paramètre	CD23-				CD23+				P
	n/t	Med	Moy	%	n/t	Med	Moy	%	
Age	62	68	66 [33/95]	NA	38	71	71 [52/91]	NA	0,0907 ^a
Hommes	47	NA	NA	75,8	26	NA	NA	68,4	0,4888 ^b
Femmes	15	NA	NA	24,2	12	NA	NA	31,6	
Niveau de risque élevé	22/40	NA	NA	55,0	13/22	NA	NA	59,1	0,7949 ^b
Rechute	31/62	NA	NA	50,0	21/38	NA	NA	55,3	0,6821 ^b
Nombre de lignes thérapeutiques	59	2	2,1 [0-6]	NA	33	2	2,6 [0-9]	NA	0,6138 ^a
Recours à l'autogreffe	20/59	NA	NA	33,9	10/32	NA	NA	31,3	1,0000 ^b

Tableau 30 : Caractéristiques selon l'expression du CD23

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Med = médiane ; Moy = moyenne

Parmi les LCM CD23+ ou CD23- identifiés par cytométrie en flux, les médianes de SSP et SG étaient respectivement 30 mois et 51 mois pour les LCM CD23+, et de 21 mois et 34 mois pour les LCM CD23-, sans que les différences soient significatives (**Figure 39**).

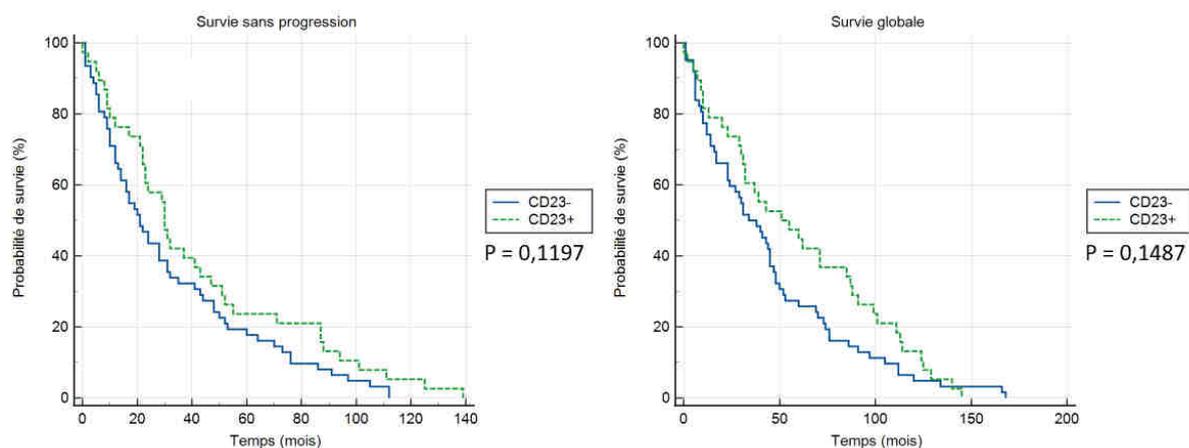


Figure 39 : Courbes de SSP et de SG selon l'expression du CD23

Cliniquement, dans le groupe de LCM CD23+, les patients étaient majoritairement estimés à un OMS 0 (48%), avec un OMS 1 et un OMS 2 dans 22% et 27% des cas. Ils présentaient une asthénie dans 41% des cas (7/17), un signe B dans 29% des cas (11/38), avec un amaigrissement (55%, 11/20), une fièvre (36%) et des sueurs nocturnes (34%, 4/17). Au diagnostic, les LCM CD23+ étaient principalement de stade IV (97%, 37/38), avec un syndrome tumoral retrouvé dans 82% des cas (28/34), du fait d'une localisation ganglionnaire fréquente (70%, 23/33), d'une splénomégalie dans 61% des cas (20/33), d'une hépatomégalie dans 27% (9/33). Une infiltration médullaire ou sanguine était retrouvée dans 92% et 95% des cas, et une atteinte viscérale dans 20% (7/35) (**Tableau 31**).

Paramètre		CD23-		CD23+		p ^a
		n/t	%	n/t	%	
OMS	0	18/46	39,1	11/23	47,8	0,6064
	1	22/46	47,8	5/23	21,7	0,0411
	2	5/46	10,9	6/23	26,1	0,1610
	3	1/46	2,2	1/23	4,4	1,0000
	4	0/46	0,0	0/23	0,0	1,0000
Asthénie		24/43	55,8	7/17	41,2	0,3937
Amaigrissement		23/46	50,0	11/20	55,0	0,7919
Fièvre		3/31	9,7	4/11	36,4	0,0635
Sueurs nocturnes		11/42	26,2	4/17	23,5	1,0000
≥1 signe B		29/62	46,8	11/38	29,0	0,0945
Adénopathies		53/58	91,4	23/33	69,7	0,0077
Splénomégalie		35/58	60,3	20/33	60,6	1,0000
Hépatomégalie		21/58	36,2	9/33	27,3	0,4882
Syndrome tumoral		56/58	96,6	28/34	82,4	0,0480
Dissémination sanguine		56/61	91,8	36/38	94,7	0,7043
Infiltration médullaire		52/59	88,1	33/36	91,7	0,7373
Infiltration viscérale		14/58	24,1	7/35	20,0	0,7991
Stade Ann Arbor I		0/62	0,0	0/38	0,0	1,0000
Stade Ann Arbor II		0/62	0,0	1/38	2,6	0,3800
Stade Ann Arbor III		1/62	1,6	0/38	0,0	1,0000
Stade Ann Arbor IV		61/62	98,4	37/38	97,4	1,0000

Tableau 31 : Caractéristiques cliniques selon l'expression du CD23

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Aucune différence significative n'a été relevée pour la symptomatologie B chez les patients LCM CD23+ par rapport aux LCM CD23-. Une différence significative a été identifiée pour le statut OMS 1 avec une fréquence inférieure dans le groupe CD23+ (22% contre 48% dans les LCM CD23-), ainsi qu'une atteinte ganglionnaire ($p=0,0077$) et un syndrome tumoral ($p=0,0203$) moins fréquents dans les LCM CD23+ par rapport aux LCM CD23- (respectivement 70% contre 91% et 82% contre 97%).

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES :

A l'hémogramme, les LCM CD23+ présentaient une Hb médiane de 12,6g/dL, une numération moyenne des plaquettes de 163 G/L, des leucocytes de 10,4 G/L, des polynucléaires neutrophiles de 3,9 G/L, et des lymphocytes de 6 G/L (**Figure 40, Tableau 32**).

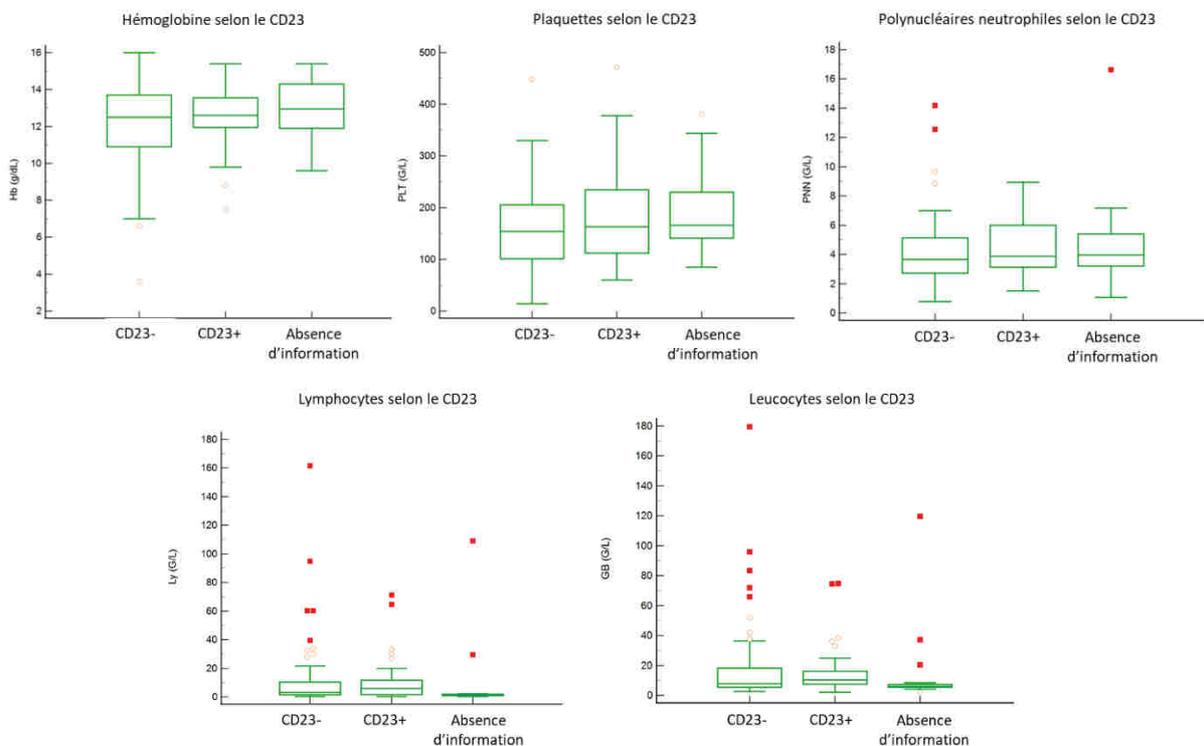


Figure 40 : Hémogramme selon l'expression du CD23

Une cytopénie était présente dans 63% des cas (22/35), avec une anémie dans 44% des cas (13 hommes sur 24 et 3 femmes sur 12), une thrombopénie dans 47% des cas (17/36), aucune neutropénie, une hyperleucocytose dans 55% des cas (21/38) et une hyperlymphocytose dans 57% des cas (21/37) (**Tableau 32**).

Paramètre	CD23-				CD23+				p ^a
	n/t	Med	Moy [bornes]	%	n/t	Med	Moy [bornes]	%	
Hb (g/dL)	61	12,5	11,9 [3,6-16,0]	NA	36	12,6	12,5 [7,5-15,4]	NA	0,5328 ^a
PLT (G/L)	60	154	157,9 [14-449]	NA	36	163	176,5 [60-472]	NA	0,3538 ^a
GB (G/L)	61	7,8	19,3 [2,6-179,5]	NA	38	10,4	16,0 [2,1-74,8]	NA	0,2571 ^a
PNN	61	3,7	4,2 [0,8-14,2]	NA	36	3,9	4,4 [1,5-8,9]	NA	0,3280 ^a
Ly	61	3,1	12,6 [0,3-161,5]	NA	37	6,0	11,0 [0,3-71,1]	NA	0,3635 ^a
≥1 cytopénie	41/60	NA	NA	68,3	22/35	NA	NA	62,9	0,6551 ^b
Anémie ♂	25/47	NA	NA	53,2	13/24	NA	NA	54,2	1,0000 ^b
Anémie ♀	6/14	NA	NA	42,9	3/12	NA	NA	25,0	0,4291 ^b
PLT <150 G/L	28/60	NA	NA	46,7	17/36	NA	NA	47,2	1,0000 ^b
PNN <1,5 G/L	3/61	NA	NA	4,9	0/36	NA	NA	0,0	0,2925 ^b
Ly <1 G/L	5/61	NA	NA	8,2	1/37	NA	NA	2,7	0,4042 ^b
GB >10 G/L	24/61	NA	NA	39,3	21/38	NA	NA	55,3	0,1238 ^b
Ly >4 G/L	25/61	NA	NA	41,0	21/37	NA	NA	56,8	0,1481 ^b

Tableau 32 : Hémogramme et fréquence des cytopénies selon l'expression du CD23

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Sur 32 et 21 dosages respectivement, les LDH et la β 2-microglobuline étaient élevées dans 56% et 86% des cas avec un taux moyen de 1,1 et 1,5 par rapport à la normale supérieure de la technique. Un pic monoclonal était présent dans 44% des cas (12/27). Aucune différence significative n'a été identifiée sur les paramètres de l'hémogramme ou les dosages biochimiques entre les LCM CD23+ et les LCM CD23- (**Tableau 33, Figure 41**).

Paramètre	CD23-				CD23+				p ^a
	n/t	Med	Moy [bornes]	%	n/t	Med	Moy [bornes]	%	
β2 /Nle	41	2,1	2,1 [0,6-4,8]	NA	21	1,5	1,8 [0,7-4,5]	NA	0,1350 ^a
β2 >1xNle	35/41	NA	NA	85,4	18/21	NA	NA	85,7	1,0000 ^b
β2 <1xNle	6/41	NA	NA	14,6	3/21	NA	NA	14,3	
LDH /Nle	50	1,2	1,9 [0,6-18,7]	NA	32	1,1	1,1 [0,5-2,6]	NA	0,1010 ^a
LDH >1xNle	33/50	NA	NA	66,0	18/32	NA	NA	56,3	0,4844 ^b
LDH <1xNle	17/50	NA	NA	34,0	4/32	NA	NA	12,5	
Pic à l'EPP	16/43	NA	NA	37,2	12/27	NA	NA	44,4	0,6200 ^b

Tableau 33 : Dosages biochimiques selon l'expression du CD23

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

β2 = β2-microglobuline ; /Nle = par rapport à la normale haute de l'analyse ;

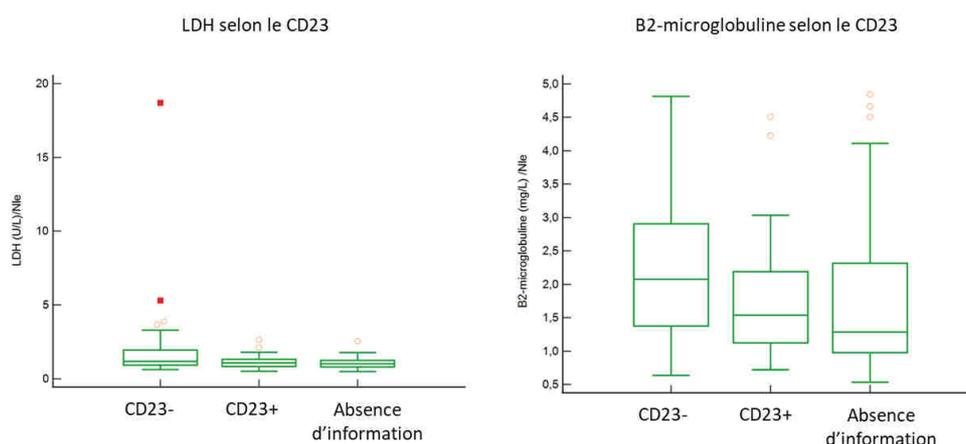


Figure 41 : Dosages biochimiques selon l'expression du CD23

CARACTERISTIQUES IMMUNOPHENOTYPIQUES

En cytométrie en flux, les LCM CD23+ présentaient majoritairement un profil CD19+ (38/38), CD20+ (38/38), CD10- (38/38), CD5+ (31/38), monotypique kappa (27/38), FMC7+ (38/38), CD22+ (38/38), CD79b (33/36), CD38+ (28/37), CD43+ (19/38), CD81+ (16/16), CD148+ (20/22), CD180+ (20/22), CD200- (18/23). Pour les marqueurs CD148 et CD180, les MFI moyennes étaient de 1986 et 852. Pour les 5/23 cas CD200+, la MFI a été mesurée chez 3

cas avec une MFI moyenne de 543. Comparativement aux LCM CD23-, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur l'immunophénotype lymphocytaire obtenu par CMF, hormis une tendance à une expression du FMC7 plus fréquente dans les formes CD23+ ($p=0,0793$) (**Tableau 34**).

Variable	CD23-				CD23+				P
	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	
CD19+	60/61	NA	NA	98,4	38/38	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD10-	61/61	NA	NA	100	38/38	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD5+	55/62	NA	NA	88,7	31/38	NA	NA	81,6	0,3787 ^b
K	33/61	NA	NA	54,1	27/38	NA	NA	71,1	0,1383 ^b
Λ	28/61	NA	NA	45,9	11/38	NA	NA	28,9	
CD20+	60/61	NA	NA	98,4	38/38	NA	NA	100	1,0000 ^b
FMC7+	55/61	NA	NA	90,2	38/38	NA	NA	100	0,0793 ^b
CD22+	61/61	NA	NA	100	38/38	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD79b+	57/59	NA	NA	96,6	33/36	NA	NA	91,7	0,3637 ^b
CD38+	49/60	NA	NA	81,7	28/37	NA	NA	75,7	0,6063 ^b
CD43+	31/61	NA	NA	50,8	19/38	NA	NA	50,0	1,0000 ^b
CD81+	28/28	NA	NA	100	16/16	NA	NA	100	1,0000 ^b
CD148+	49/50	NA	NA	98,0	24/24	NA	NA	100	1,0000 ^b
MFI CD148	46	1744	2668 [619-8666]	NA	19	1326	1986 [658-10302]	NA	0,1001 ^a
CD180+	42/48	NA	NA	87,5	20/22	NA	NA	90,9	1,0000 ^b
MFI CD180	41	603	1218 [147-6822]	NA	16	734	852 [240-2009]	NA	0,9151 ^a
CD200-	46/50	NA	NA	92,0	18/23	NA	NA	78,3	0,1257 ^b
MFI CD200	4	995	2351,8 [289-7134]	NA	3	324	543 [150-1156]	NA	0,4795 ^a

Tableau 34 : Immunophénotype par cytométrie en flux selon l'expression du CD23

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fisher

n = nombre de variables positives

t = nombre de patients chez qui la variable à été analysée

En immunohistochimie, le profil des LCM CD23+ était CCND1+ (24/24), BCL6- (4/4), BCL2+ (5/5), CD20+ (24/24), CD10- (22/22), CD5+ (20/23) et CD23- (23/24) et le Ki-67 était presque aussi souvent <30% (9/17) que ≥30% (8/17). L'expression de SOX11, qui a été recherchée sur 4 LCM CD23+, était positive chez 2 cas (**Tableau 35**).

Paramètre	CD23-		CD23+		p ^a
	n/t	%	n/t	%	
CCND1	40/43	93,0	24/24	100	0,5476
BCL6-	14/14	100	4/4	100	1,0000
BCL2+	7/8	87,5	5/5	100	1,0000
CD20+	44/44	100	24/24	100	1,0000
CD10-	31/32	95,9	22/22	100	1,0000
CD5+	41/44	93,2	20/23	86,9	0,4056
CD23 -	31/32	96,9	23/24	95,8	1,0000
Ki-67≥30%	22/38	57,9	8/17	47,1	0,4844
SOX11+	5/6	83,3	2/4	50,0	0,5000
CDKN2A+	1/1	100,0	0,0	NA	1,0000
p53+	0/1	0,0	0,0	NA	1,0000
c-Myc	0/1	0,0	0,0	NA	1,0000

Tableau 35 : Phénotype par immunohistochimie selon l'expression du CD23

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Comparativement aux LCM CD23-, aucune différence significative n'a été mise en évidence. Cependant, chez les 24 cas où l'expression du CD23 a été analysée par CMF et par IHC, des discordances ont été identifiées, avec 23 cas négatifs en IHC, sur 24 cas diagnostiqués positifs en CMF, ce qui a été également mis en évidence dans la littérature¹³⁹.

CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES SELON L'EXPRESSION DU CD23

Au diagnostic, les LCM CD23+, l'architecture des LCM a été analysée dans 16 cas. Ils présentaient principalement une architecture diffuse (8/16), tandis que les architectures mixtes et nodulaires étaient représentées par 5 et 3 cas respectivement.

A l'histologie, la morphologie était majoritairement classique (18/20), suivie par la forme blastoïde (2/20). Aucune forme pléomorphe n'a été identifiée. Sur les frottis sanguins et médullaires, les morphologies retrouvées étaient principalement classique (15/29), puis de type LLC (8/29), pléomorphe (2/29), prolymphocytaire (2/29) et type LZM (2/29). Aucune forme blastoïde n'a été identifiée à la cytologie.

Sur les frottis sanguins et/ou médullaires, même si elle restait majoritaire, la forme classique était moins souvent représentée dans les LCM CD23+ par rapport aux LCM CD23- ($p=0,0132$), au profit d'une forme type LLC plus fréquente ($p=0,0179$).

A la rechute, les LCM CD23+ présentaient également majoritairement une architecture diffuse (6/7), une morphologie classique en histologie (5/10) et en cytologie (15/29), sans différence significative par rapport aux LCM CD23- (**Tableau 36**).

Paramètre		CD23-		CD23+		p ^a
		n/t	%	n/t	%	
Architecture au diagnostic	Diffus	15/33	45,5	8/16	50,0	1,0000
	Mixte	11/33	33,3	5/16	31,2	1,0000
	Nodulaire	7/33	21,2	3/16	18,8	1,0000
Architecture à la 1 ^{ère} rechute	Diffus	7/10	70,0	6/7	85,7	0,6029
	Mixte	2/10	20,0	0/7	0,0	0,4853
	Nodulaire	1/10	10,0	1/7	14,3	1,0000
Forme histologique au diagnostic	Classique	32/39	82,1	18/20	90,0	0,7769
	Blastoïde	7/39	17,9	2/20	10,0	0,7040
	Pléomorphe	0/39	0,0	0/20	0,0	1,0000
Forme histologique à la 1 ^{ère} rechute	Classique	5/11	36,4	5/10	50,0	1,0000
	Blastoïde	4/11	45,5	4/10	40,0	1,0000
	Pléomorphe	2/11	18,2	1/10	10,0	1,0000
Cytologie au diagnostic	Classique	45/57	78,9	15/29	51,7	0,0132
	Blastoïde	4/57	7,0	0/29	0,0	0,2953
	Pléomorphe	0/57	0,0	2/29	6,9	0,1111
	Prolymphocytaire	3/57	5,3	2/29	6,9	1,0000
	Type LLC	4/57	7,0	8/29	27,6	0,0179
	Type LZM	1/57	1,8	2/29	6,9	0,2618

Tableau 36 : Architecture et morphologie selon l'expression du CD23

^a Test Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Dans le groupe des LCM CD23+, une évolution blastoïde ou pléomorphe a été identifiée dans 6 cas sur 38, avec un délai d'évolution médian de 41,5 mois. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les LCM CD23+ et les LCM CD23- (**Tableau 37**).

Paramètre	CD23-				CD23+				P
	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	n/t	Med	Moyenne [bornes]	%	
Evolution	5/62	NA	NA	8,1	6/38	NA	NA	15,8	0,3244 ^b
Délais d'évolution (mois)	5	23	24,8 [13-50]	NA	6	41,5	44,7 [6-94]	NA	0,4652 ^a

Tableau 37 : Evolution blastoïde ou pléomorphe selon l'expression du CD23

^aTest de Mann-Whitney ; ^bTest Exact de Fischer

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Cytogénétique et biologie moléculaire selon l'expression du CD23

Toutes analyses confondues, tous les LCM CD23+ présentaient une anomalie de la CCND1. Sur les 32 LCM CD23+ pour lesquels l'information était disponible (sur les comptes rendus ou identifiée au caryotype), la translocation t(11;14)(q13;q32) était présente chez 26 cas (81%) et un remaniement différent était identifié chez 19 patients (59%). Le caryotype diagnostique, disponible aux HUS pour 29 cas, était complexe dans 13 cas (45%) et hyperploïde dans 1 cas (3%). En biologie moléculaire, 92% des LCM CD23+ surexprimaient le transcrit de la CCND1 (23/25), aucun ne surexprimait celui de la CCND2, et une perte d'expression de TP53 a été identifiée chez 9 cas parmi les 29 testés (31%). Comparativement aux LCM CD23-, aucune différence significative n'a été identifiée (**Tableau 38**).

Paramètres	CD23-		CD23+		P ^a
	n/t	%	n/t	%	
Translocation t(11;14)(q13;q32) ou CCND1+	60/62	96,8	38/38	100	0,5240
Translocation t(11;14)(q13;q32) au caryotype	40/54	74,1	26/32	81,3	0,5989
Anomalie différente de la t(11;14)(q13;q32) chez patients CCND1+	40/52	76,9	19/32	59,3	0,1419
Caryotype complexe au diagnostic	33/53	62,3	13/29	44,8	0,1644
Hyperploïdie au diagnostic	3/53	5,7	1/29	3,4	1,0000
Perte d'expression gène TP53 (caryotype, FISH, biologie moléculaire)	16/53	30,2	9/29	31,0	1,0000
Hyperexpression de la cycline D1 (biologie moléculaire)	39/43	90,7	23/25	92,0	1,0000
Hyperexpression CCND2 (biologie moléculaire)	2/62	3,2	0/38	0,0	0,5240

Tableau 38 : Cytogénétique et biologie moléculaire selon l'expression du CD23

^aTest Exact de Fisher

n = nombre de paramètres positifs

t = nombre de patients chez qui le paramètre a été analysé

Nous avons analysé la fréquence à laquelle chaque bras chromosomique était touché dans les LCM CD23- et les LCM CD23+, soit directement par un remaniement dans le bras concerné, soit par atteinte du chromosome entier lors d'une aneuploïdie. La seule différence significative mise en évidence était l'atteinte du bras 11p moins fréquente pour les LCM CD23+ par rapport aux LCM CD23- ($p=0,0476$) (**Tableau 39**).

Bras	CD23+ (t=29)		CD23- (t=53)		P	Bras	CD23+ (t=29)		CD23- (t=53)		P
	n	%	n	%			n	%	n	%	
1p	5	17,2%	15	28,3%	0,2972	13p	5	17,2%	13	24,5%	0,5801
1q	2	6,9%	7	13,2%	0,4812	13q	8	27,6%	23	43,4%	0,2336
2p	4	13,8%	4	7,5%	0,4443	14p	1	3,4%	6	11,3%	0,4121
2q	4	13,8%	4	7,5%	0,4443	14q*	3	10,3%	9	17,0%	0,5250
3p	3	10,3%	5	9,4%	1,0000	15p	2	6,9%	12	22,6%	0,1224
3q	1	3,4%	9	17,0%	0,0893	15q	3	10,3%	14	26,4%	0,0977
4p	2	6,9%	6	11,3%	0,7057	16p	3	10,3%	2	3,8%	0,3402
4q	2	6,9%	3	5,7%	1,0000	16q	4	13,8%	4	7,5%	0,4443
5p	2	6,9%	4	7,5%	1,0000	17p	9	31,0%	18	34,0%	1,0000
5q	1	3,4%	5	9,4%	0,4160	17q	4	13,8%	9	17,0%	1,0000
6p	1	3,4%	0	0,0%	0,3537	18p	1	3,4%	4	7,5%	0,6514
6q	5	17,2%	6	11,3%	0,5072	18q	2	6,9%	7	13,2%	0,4812
7p	1	3,4%	4	7,5%	0,6514	19p	1	3,4%	4	7,5%	0,6514
7q	2	6,9%	5	9,4%	1,0000	19q	1	3,4%	3	5,7%	1,0000
8p	9	31,0%	9	17,0%	0,1688	20p	1	3,4%	5	9,4%	0,4160
8q	3	10,3%	6	11,3%	1,0000	20q	1	3,4%	5	9,4%	0,4160
9p	8	27,6%	10	18,9%	0,4094	21p	2	6,9%	4	7,5%	1,0000
9q	7	24,1%	9	17,0%	0,5612	21q	2	6,9%	3	5,7%	1,0000
10p	4	13,8%	6	11,3%	0,7367	22p	3	10,3%	5	9,4%	1,0000
10q	3	10,3%	9	17,0%	0,5250	22q	2	6,9%	7	13,2%	0,4812
11p	0	0,0%	7	13,2%	0,0476	Xp	3	10,3%	3	5,7%	0,6605
11q*	6	20,7%	13	24,5%	0,7887	Xq	3	10,3%	2	3,8%	0,3402
12p	0	0,0%	0	0,0%	NA	Yp	4	13,8%	9	17,0%	1,0000
12q	5	17,2%	6	11,3%	0,5073	Yq	4	13,8%	9	17,0%	1,0000

Tableau 39 : Fréquence des remaniements selon l'expression du CD23

P = Test Exact de Fisher ; t = nombre de caryotypes ; n = nombre d'atteintes

Pour les bras chromosomiques portant des gènes connus pour être impliqués dans la pathogenèse du LCM, nous avons représenté la fréquence de survenue des remaniements pour les LCM CD23 + et les LCM CD23- sur la **Figure 42**.

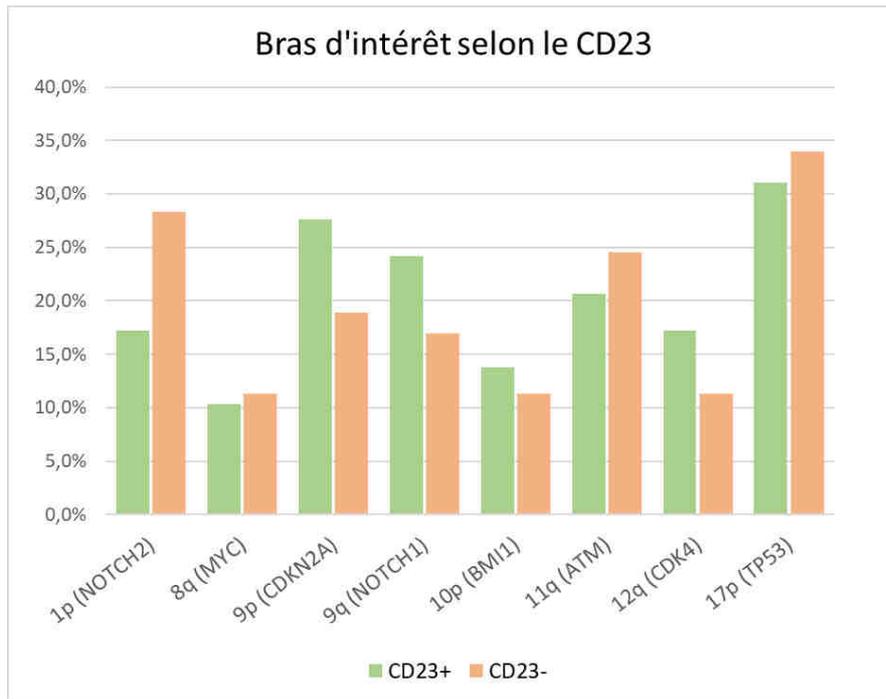


Figure 42 : Fréquence des remaniements des bras d'intérêt selon l'expression du CD5

Chez les LCM CD23+, les atteintes 9p, 9q, 10p et 12q semblaient plus fréquentes, et les atteintes 1p, 11q et 17p semblaient moins fréquentes. Cependant, aucune différence significative n'a été identifiée.

DISCUSSION

I. Caractéristiques clinico-biologiques des 124 lymphomes à cellules du manteau

Lors de ce travail, nous avons établi une base de données clinico-biologiques de 124 patients diagnostiqués et suivis à Strasbourg pour un lymphome à cellules du manteau. L'âge médian au diagnostic était de 69 ans, plus avancé chez les femmes, avec un ratio H:F de 3:1. La survie globale médiane était estimée à 3,6 ans et la survie sans progression médiane à 25 mois. Selon la littérature, l'âge au diagnostic varie généralement entre 60 et 73 ans^{24,28-34} et est plus avancé pour les femmes^{32,33}. Le ratio H:F varie entre 2-7:1^{24,28-34} et la survie globale entre 3 et 5 ans^{24,28,30,31}.

Dans notre étude, le recours à l'autogreffe était significativement moins fréquent chez les femmes (7% contre 40%), probablement lié à l'âge plus avancé des femmes au diagnostic.

Dans notre cohorte, les patients étaient majoritairement diagnostiqués avec un OMS de 0 ou 1 (78% des cas) et un stade de Ann Arbor à IV, ce qui a également été décrit dans d'autres études^{28,30,33}. Un signe B était présent chez 40% des patients, ce qui correspond à ce qui avait été trouvé par Andersen et al³⁵ (42%).

Notre étude a confirmé la prédominance de l'atteinte ganglionnaire au diagnostic (86%), et l'infiltration médullaire ou sanguine fréquente (81%)³⁰. Le plus souvent, l'atteinte ganglionnaire était associée à une splénomégalie et/ou une infiltration médullo-sanguine.

Une cytopénie était présente dans 66% des cas, majoritairement représentée par une thrombopénie (45%) ou une anémie (44%), alors qu'une neutropénie n'était relevée que dans 3% des cas. Ces chiffres sont supérieurs à ceux trouvés par Samaha et al³⁴ dans leur cohorte de 121 LCM (37% d'anémie et 9% de thrombopénie). Cependant, les seuils utilisés dans leur étude étaient de 12g/dL pour l'anémie (hommes et femmes confondus) et 100G/L pour la thrombopénie, alors que dans notre étude, les seuils étaient adaptés au sexe pour l'anémie et de 150 G/L pour la thrombopénie. Une hyperlymphocytose était présente dans 40% des cas, et le niveau de risque majoritaire était élevé (54%), identique à ce qui a été obtenu par Leux et al²⁸. Dans notre étude, les LDH étaient supérieurs à la normale haute dans environ 60%, ce qui est bien supérieur à ce qui a été décrit dans la littérature (27-41%^{28,31,33,34}). Cette différence est probablement liée aux seuils utilisés. Dans notre étude, les LDH et la β 2-microglobuline étaient considérés comme augmentés dès que leur ratio par rapport à la normale haute de la technique était supérieur à 1.

En cytométrie en flux, le phénotype lymphocytaire majoritaire était CD19+ CD20+ CD5+ CD23- CD10- CD79b+ CD22+, CD148^{fort}, CD180+ et CD200-, ce qui correspond à ce qui est décrit dans la littérature^{118-120,125}. La MFI moyenne du CD180 de notre cohorte (MFI 1115) était comprise dans l'éventail des MFI retrouvées par les 5 centres de l'étude de C. Mayeur-Rousse et al (entre 476 et 3394)¹¹⁹. La majorité des LCM de notre cohorte était monotypiques kappa (64/107), contrairement à ce qui est habituellement décrit dans la littérature^{121,122}.

Dans notre cohorte, 13% des LCM étaient CD5- (14/109) et 38% étaient CD23+ (38/100). Dans la littérature, des variations immunophénotypiques ont également été décrites en CMF, avec 6-12% de LCM CD5-^{121,140}, 0-45% de LCM CD23+^{121,141-143}, 11% de LCM FMC7- et

8% de LCM CD10+¹²¹ (respectivement 6% et 0% dans notre cohorte pour les deux dernières variations).

Dans notre étude, nous avons relevé des discordances dans l'expression des marqueurs CD5 et CD23 entre les techniques de cytométrie en flux et d'immunohistochimie. En effet, 3 patients CD5+ en CMF étaient CD5- en IHC et 1 patient CD5- en IHC était CD5+ en CMF. De même, 96% (23/24) des LCM CD23+ en CMF étaient CD23- en IHC et 1 LCM CD23- en CMF était CD23+ en IHC. Dans la littérature, ce type de discordance a également été relevé. Dans l'étude de Miao et al, les LCM CD5- inclus étaient diagnostiqués soit en CMF, soit en IHC, et lorsque les deux techniques étaient réalisées, certaines discordances étaient présentes, menant à l'exclusion de ces patients¹⁴⁰. Dans la même étude, 2 LCM étaient CD23+ en IHC contre 7 en CMF. Schlette et al ont analysé 18 LCM CD23+ dont le diagnostic avait été réalisé par CMF. Seuls 5 cas sur les 18 (28%) étaient également CD23+ en IHC¹⁴⁴.

Abdel-Ghafar AA et al ont comparé les techniques de CMF et d'IHC dans le diagnostic des lymphomes non hodgkiniens, et ont conclu à une sensibilité pour l'IHC de 100% concernant le marqueur CD5, et 66,7% concernant le CD23¹⁴⁵. En comparant le pourcentage de positivité pour les marqueurs CD5 et le CD23 entre les deux techniques, des différences significatives ont été mises en évidence (respectivement $p=0,02$ et $p=0,049$).

Sur 7 études utilisant l'IHC, la fréquence des LCM CD23+ était de 3,6% (4/110)^{142,146-151}, tandis que sur 9 études utilisant la CMF, 14,4% des LCM étaient CD23+ (21/146)^{35,142-145,150-154} incluant l'étude de Gong et al où 45% des LCM avaient une expression diminuée du CD23.

Selon Leon E.D et al¹⁵⁰, les différences entre les résultats de CMF et d'IHC sont probablement liées au fixateur utilisé avant l'analyse par IHC. La méthode de détection du CD23 choisie est donc déterminante dans l'analyse de la fréquence des LCM CD23+. Dans notre étude, nous avons choisi la CMF pour déterminer l'expression des marqueurs CD5 et

CD23, du fait de sa meilleure sensibilité et de la plus grande fréquence de réalisation de cette technique pour les patients de notre cohorte par rapport à l'IHC.

De plus, dans l'étude de Kellemen et al, des discordances étaient présentes dans l'expression du CD23 par CMF entre les différents tissus analysés chez 6 patients sur 53 (moelle osseuse, sang, liquide pleural, amygdale, peau, colon etc...), avec 5 patients sur les 6 présentant une négativité sur du tissu ganglionnaire et une positivité sur le prélèvement médullaire ou sanguin¹⁴¹. De même, il existait des discordances dans l'expression du CD23 entre le diagnostic et la rechute. Pour 4 sur 33 LCM CD23- au diagnostic, une positivité était détectée à la rechute avec un délai moyen d'environ 62 mois¹⁴¹. Ainsi, de nombreux paramètres semblent agir sur la détermination de l'expression du CD23 dans les lymphomes à cellules du manteau.

Dans notre cohorte, 83% des LCM présentaient une forme histologique classique, ce qui correspond aux 80-90% décrits dans la littérature²⁹, et la SG était meilleure pour cette forme par rapport aux formes blastoïdes et pléomorphes. L'architecture était majoritairement diffuse (48%), suivie par l'architecture mixte (33%), puis nodulaire (19%). Dans la littérature, l'architecture diffuse est également majoritaire, mais avec des chiffres plus élevés (82%)¹¹², alors que l'architecture nodulaire est décrite dans 19% des cas. Dans notre étude, nous avons considéré une forme supplémentaire : la forme mixte, qui concernait les LCM dont l'architecture n'était ni complètement diffuse, ni complètement nodulaire. Par définition, ces formes mixtes pourraient être réparties entre les formes considérées comme diffuses (<50% de croissance nodulaire) et les formes considérées comme nodulaires (>50% de croissance nodulaire) dans l'étude de Tiemann M et al¹¹². Dans cette même étude, une tendance à une meilleure SG avait été mise en évidence pour les LCM nodulaires (p=0,0074), contrairement à

l'étude de Hoster E. et al¹²⁷, où la détermination de l'architecture était répartie par proportions entre zones diffuses et zones nodulaires (>75% nodulaire, 50-75% nodulaire, 25-50% nodulaire et <25% nodulaire). Dans notre cohorte, aucune différence significative n'a été identifiée entre les architectures diffuses, mixtes et nodulaires. Par ailleurs, aucune « *mantle zone pattern* » n'a été relevée dans notre cohorte, ce qui correspond plutôt aux néoplasies à cellules du manteau in situ.

En IHC, la majorité des LCM présentait un Ki-67 \geq 30% (48%), plus fréquemment dans les formes blastoïdes ou pléomorphes par rapport aux formes classiques (p=0,0024). Une tendance à une SSP plus longue était visible, mais non significative (P=0,0830).

Dans notre cohorte, 2 patients sur 124 n'exprimaient pas la CCND1 mais la CCND2, correspondant aux <5% annoncés par le WHO¹²². Sur les 90 caryotypes diagnostiques disponibles aux HUS, 56% étaient complexes et une perte d'expression de TP53 étaient retrouvée dans 28% des cas, correspondant aux 26% de la littérature⁹¹. Les remaniements retrouvés touchaient tous les bras chromosomiques, avec une fréquence supérieure pour les bras 13q (38%), 17p (30%), 11q (24%), 1p (23%), 9p (23%), 8p (22%), 13p (21%), 15q (21%) et 9q (20%). La monosomie 13 était l'aneuploïde la plus fréquemment retrouvée (18% des cas), régulièrement identifiée dans les pathologies lymphoïdes. Dans la littérature, des analyses par hybridation génomique comparative (CGH) ont été réalisées pour identifier les gains et les pertes récurrentes dans le LCM^{122,123}. Ainsi, des déséquilibres récurrents ont été identifiés, tels que des gains 3q26 (31-50%), 7p21 (16-34%), 8q24 (16-36%), des pertes 1p13-31 (29-52%), 6q23-27 (23-38%), 9p21 (18-31%), 11q22q23 (21-59%), 13q (22-55%) et 17p (21-45%). Nous avons analysé la répartition des différents types d'anomalies impliquant les bras

chromosomiques sur lesquels sont situés les locus des gènes clés de la pathogenèse du LCM. La perte de TP53, objectivée par FISH était retrouvée dans 28% des cas. Pour les autres gènes, nous avons estimé des pertes minimales dans les bras 1p (13%), 9p (14%), 11q (10%) et un gain minimal 8q dans 3% des cas, mais les dérivés de translocations, les additions de matériel ou les insertions n'ont pas pu être exploités. Les points de cassures nécessiteraient d'être précisés afin de déterminer l'atteinte ou non des gènes d'intérêt dans ces pertes et ces gains. Dans le but de mieux caractériser les LCM, d'autres analyses seraient intéressantes pour apprécier les déséquilibres des translocations, analyser les éventuels effets de positions sur l'expression des gènes liés aux translocations. De même l'analyse moléculaire par NGS offre un panel de gènes qu'il serait intéressant d'explorer au diagnostic, afin de pouvoir mieux caractériser le profil génomique des lymphomes à cellules du manteau dès le diagnostic.

II. Caractéristiques clinico-biologiques selon l'expression du CD5

Dans notre cohorte, 13% des LCM étaient CD5- à l'immunophénotypage lymphocytaire par CMF, ce qui correspond aux 6-11% retrouvés dans la littérature¹⁴⁰. L'âge médian au diagnostic était de 71 ans pour les LCM CD5-, légèrement supérieur à ce qui est retrouvé dans la littérature (68 ans¹⁴⁰).

L'âge, le statut OMS et le niveau de risque au diagnostic ne différaient pas significativement entre les LCM CD5- et les LCM CD5+. Cependant, la répartition homme-femme semblait différente. En effet, plus de femmes étaient présentes dans le groupes LCM CD5-, avec un ratio 1:1 contre environ 3:1 pour les LCM CD5+. Cette différence était à la limite de la significativité ($p=0,05009$ selon un Test Exact de Fisher). Miao et al ont également

retrouvé une différence dans la répartition entre les sexes ($p=0,006$ selon le Test Exact de Fisher), avec un ratio de 2:1 dans leur groupe de LCM CD5-, contre 5:1 dans leur groupe de LCM CD5+¹⁴⁰. Liu et al ont obtenu un ratio de 2.6:1¹⁵⁵.

Dans notre étude, la SSP semblait plus longue pour les LCM CD5- par rapport aux LCM CD5+, mais sans atteindre une différence significative. Dans la littérature cependant, il est décrit des survies globales et sans progression significativement plus longues pour les LCM CD5-^{140,156}.

Les LCM CD5- partageaient de nombreuses caractéristiques avec les LCM CD5+ : la symptomatologie B, le stade IV au diagnostic, la fréquence d'une atteinte viscérale, la présence d'au moins une cytopénie, les LDH élevées. Cependant, une atteinte ganglionnaire était moins fréquente pour les LCM CD5- (58% contre 87% des cas), avec 100% d'infiltration médullaire. Dans leur étude, Miao et al retrouvaient une fréquence supérieure de LCM « médullaires, extra-ganglionnaires » parmi les LCM CD5-¹⁴⁰. Par ailleurs, nous avons relevé une hyperleucocytose et une hyperlymphocytose plus fréquentes chez les CD5-, également présentes dans l'étude de Miao et al¹⁴⁰.

Par rapport aux LCM CD5+, les LCM CD5- partageaient l'expression de la cycline D1 (100%) et la translocation $t(11;14)(q13;32)$ (73%). Ils étaient BCL2+, BCL6-, monotypiques kappa, CD19+ CD20+ FMC7+ CD23- CD22+ CD79b+ CD38+ CD81+ CD148+ CD180+ et CD200-, tout comme ce qui est décrit dans la littérature^{140,156} hormis la monotypie kappa. Le marqueur CD43 était plus souvent négatif dans les LCM CD5- (21% contre 55%, $p=0,0226$). Cette différence significative n'a pas été mise en évidence dans l'étude de Miao et al¹⁴⁰.

Au diagnostic, les LCM CD5- présentaient principalement une architecture diffuse (75%), une forme classique en histologie (80%) et sur les frottis sanguins et médullaires (58%), ce qui correspond à ce qui est décrit dans la littérature¹⁴⁰ où l'architecture diffuse est retrouvée dans 85% des cas, contre 15% d'architecture nodulaire¹⁴⁰, et une morphologie classique dans 59% à 80% des cas^{140,155,156}. Dans l'étude de Liu et al¹⁵⁵, l'architecture nodulaire était reportée dans la moitié des cas, et la forme diffuse dans un tiers des cas. Une seule forme blastoïde a été identifiée, aucune forme pléomorphe (contre 28% pour les deux formes confondues dans l'étude de Miao et al¹⁴⁰), et aucune évolution blastoïde ou pléomorphe n'a été relevée au cours du suivi. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence comparativement aux LCM CD5+ entre la fréquence des formes classiques et la fréquence des formes blastoïdes/pléomorphes, comme dans l'étude de Miao et al¹⁴⁰. Dans 2 LCM CD5- sur les 3 où le Ki-67 a été mesuré, il était <30% (67%)¹⁵⁶.

Sur les analyses moléculaires et cytogénétiques, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la fréquence de remaniement de la cycline D1, sur la complexité ou l'hyperploïdie du caryotype au diagnostic, ni sur la fréquence d'une perte d'expression de TP53 entre les LCM CD5- et les LCM CD5+. Des différences dans les fréquences des remaniements chromosomiques sur les différents bras ont cependant été identifiées, avec une atteinte plus fréquente des bras 5p et 5q ($p=0,0407$), 12q ($p=0,0223$) et 17q ($p=0,0223$) pour les LCM CD5-. Il est à noter que le bras 12q porte le locus du gène CDK4, impliqué activement dans la pathogenèse du LCM.

Dans la littérature, d'autres différences significatives avaient été décrites entre les LCM CD5- et les LCM CD5+, comme l'expression moins fréquente de SOX11 (44% contre 90%)¹⁵⁶

dans les LCM CD5-. Etant donné que la recherche d'expression de SOX11 n'est réalisée de façon systématique aux HUS que depuis quelques années, SOX11 n'a été analysé que chez 1 LCM CD5- de notre cohorte, et était négatif, alors que 8 LCM CD5+ sur 10 présentaient une expression de SOX11. La tendance semble donc être compatible avec ce qu'a décrit Soleimani et al, mais la différence ne peut être significative avec si peu de patients. Par ailleurs, Miao et al¹⁴⁰ ont identifié un impact pronostique de l'absence d'expression du CD5 indépendant par rapport aux autres marqueurs connus. En effet, dans leur cohorte de 58 LCM CD5-, aucun impact pronostique significatif n'avait été identifié pour les marqueurs habituellement connus pour être de mauvais pronostic pour la survie des LCM en général, tels que l'expression de SOX11, le statut non muté des chaînes IGVH, un Ki-67>30%, la morphologie blastoïde ou pléomorphe et la forme ganglionnaire. Dans notre étude, du fait du peu de LCM CD5- pour lesquels ces paramètres étaient renseignés, nous n'avons pas pu vérifier ces observations.

III. Caractéristiques clinico-biologiques selon l'expression du CD23

Le CD23 est un récepteur à IgE exprimé lors de l'activation cellulaire B^{159,160}. Dans la littérature, l'expression du CD23 dans les LCM varie entre 0 et 45%^{121,141-143,161} avec une fréquence d'au moins 25% dans la majorité des études. L'expression varie également selon le tissu analysé et le moment de l'analyse, avec parfois une acquisition du CD23 à la rechute par rapport au diagnostic¹⁴¹. Dans notre cohorte, nous avons identifié 38% de LCM CD23+ (38/100) par CMF lors d'un immunophénotypage lymphocytaire sanguin et/ou médullaire.

Dans le groupe des LCM CD23+, l'âge médian était de 71 ans au diagnostic et le ratio H:F d'environ 2:1, compatible avec ce qui est décrit dans la littérature (62 à 65 ans^{141,161}, ratio entre 2,1:1 et 3,6:1^{141,145,161}). Au diagnostic, les patients LCM CD23+ se présentaient majoritairement au stade IV, avec un OMS à 0, des signes B, une infiltration médullo-sanguine (92% et 95%) et une splénomégalie (60%). Un envahissement ganglionnaire était présent dans 70% des cas, et une atteinte viscérale dans 20% des cas. Dans la littérature, les LCM CD23+ se présentent généralement également dans un stade IV au diagnostic^{141,161}. Dans l'étude de Kellemen et al, ils présentent une infiltration sanguine ou médullaire (74% et 83%), des adénopathies (75%), une splénomégalie (51%) et une atteinte viscérale dans 44% des cas (en excluant une atteinte médullaire ou du tractus intestinal)¹⁴¹.

A l'hémogramme, on retrouvait au moins une cytopénie dans la majorité des cas de LCM CD23+ (63%), avec principalement une thrombopénie (47%) ou une anémie (44%). Une hyperleucocytose était retrouvée dans 55% des cas. Les LDH et la β 2-microglobuline étaient augmentées dans 56% (18/32) et 86% (18/21) des cas. Dans la littérature, les LDH et la β 2-microglobuline sont augmentées dans 26-38%^{141,161} et 18% des cas¹⁴¹. Les différences entre ces valeurs sont probablement liées aux seuils utilisés. En effet, dans l'étude de Kellemen et al¹⁴¹, la β 2-microglobuline était considérée comme augmentée si elle était ≥ 3 mg/L, alors que dans notre étude, où nous avons utilisé des ratios par rapport aux bornes supérieures, la normale haute était à 2mg/L ou 2,53mg/L selon la technique utilisée.

Au diagnostic, les LCM CD23+ de notre cohorte se présentaient majoritairement sous une forme classique (17/20) dans une architecture diffuse (8/16). Trois cas sur 20 étaient

blastoïdes ou pléomorphes en histologie. Dans l'étude de Kellemen et al, les formes classiques (87%) et blastoïdes/pléomorphes (13%) sont représentées selon les mêmes ratios¹⁴¹.

Les LCM CD23+ partagent de nombreux paramètres avec les LCM CD23- : âge, prédominance masculine, symptomatologie clinique, extension médullo-sanguine, ce qui correspond à ce qui est décrit dans la littérature¹⁴¹. Dans notre cohorte, l'atteinte ganglionnaire était significativement moins fréquente dans les LCM CD23+. Dans l'étude de Saksena et al¹⁶¹, une présentation médullo-splénique était plus fréquente ($p=0,001$), alors que dans l'étude de Kellemen et al, c'est l'atteinte extra nodale (incluant poumons, pharynx, amygdale, système nerveux central, liquide pleural, sein, peau, orbites, méninges, foie, os, parotide et prostate) qui était significativement plus fréquente¹⁴¹. Dans notre cohorte, aucune différence n'a été identifiée sur les dosages biochimiques et les valeurs de l'hémogramme, contrairement à l'hyperleucocytose significativement plus fréquente dans les formes CD23+ décrite par Saksena et al¹⁶¹, principalement due à l'augmentation de cellules lymphomateuses circulantes.

Aucune différence significative n'a été identifiée entre les fréquences des formes blastoïdes/pléomorphes et les formes classiques. Cependant, sur les 9 formes blastoïdes identifiées en histologie, 7 étaient de phénotype CD23- en cytométrie en flux, majorité également retrouvée dans l'étude de Kellemen et al¹⁴¹. Sur les frottis médullaires et/ou sanguins, même si la morphologie classique était prédominante dans les deux groupes, sa fréquence était cependant inférieure pour les LCM CD23+ ($p=0,0132$), au profit d'une plus grande fréquence de morphologie type LLC (28% pour les LCM CD23+ contre 7% pour les LCM CD23-), ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été identifié dans la littérature.

Le marqueur CD23 est souvent utilisé pour différencier un LCM d'une LLC, dont la positivité contraste avec la négativité habituelle dans les LCM. Lorsque le CD23 est positif dans un LCM, il est généralement d'intensité diminuée par rapport à l'intensité retrouvée dans les LLC¹⁵². Dans notre étude, aucune différence significative n'a été identifiée sur l'immunophénotypage. Cependant, dans la littérature, les LCM CD23+ semblent partager un profil similaire avec les LLC par une association à une négativité pour FMC7 et CD79b¹²¹, et une expression du CD200 significativement plus fréquente par rapport aux LCM CD23- ($p=0,001$)¹⁶¹.

Sur les analyses moléculaires et cytogénétiques, aucune différence significative n'a été identifiée entre les LCM CD23+ et les LCM CD23- sur le remaniement de la cycline D1, la complexité du caryotype, une hyperploïdie au diagnostic, ni sur la perte d'expression de TP53. En comparant les fréquences des remaniements sur les différents bras chromosomiques, seule une fréquence moins importante a été identifiée pour le bras 11p par rapport aux LCM CD23- ($p=0,0476$).

Ainsi, l'expression du CD200¹⁶¹, l'hyperleucocytose à cellules lymphomateuses circulantes¹⁶¹, la morphologie type LLC, et les formes médullo-sanguines¹⁶¹ significativement plus fréquentes ainsi que l'atteinte ganglionnaire significativement moins fréquente identifiée dans notre étude pour les LCM CD23+ rendent le diagnostic différentiel avec la LLC davantage difficile pour les cas de LCM CD23+. Dans certains cas, la différence semble entre les deux pathologies semble donc reposer sur le remaniement de la cycline D1 et l'intensité de fluorescence des marqueurs en cytométrie en flux.

Dans notre cohorte, l'analyse des courbes de survies entre les LCM CD23+ et les LCM CD23- n'a révélé aucune différence significative. Dans la littérature, des analyses de survie sur 4 et 5 ans ont révélé une SG et une SSP significativement plus longues pour les LCM CD23+^{141,161}. De plus, dans l'étude de Kellemen et al¹⁴¹, l'acquisition d'une expression du CD23 au cours d'une rechute chez des LCM préalablement CD23- au diagnostic semble être un marqueur de bon pronostic, avec une augmentation des courbes de SG et de SSP¹⁴¹. L'expression du CD23 semble être un marqueur de meilleure survie.

Le mécanisme par lequel le CD23 apporte un pronostic favorable est mal connu. La signalisation via le CD23 aurait un effet négatif sur la croissance et la prolifération cellulaire dans les LLC et des taux de CD23 solubles dans le sérum ont été détectés de façon inversement proportionnelle au taux de liaison de CD23 membranaire^{157,158}. Ce lien n'a pas encore été démontré dans les LCM, mais comme ces études ont été réalisées il y a plus de 25 ans, il est possible que certains LCM, aujourd'hui entité à part, aient été compris dans les LLC.

Dans notre étude, les comparaisons de caractéristiques clinico-biologiques selon l'expression des marqueurs CD23 et CD5 par les LCM de notre cohorte ont reposé uniquement sur des analyses univariées. La réalisation d'analyses multivariées serait intéressante pour compléter cette étude, dans le but de mieux caractériser ces sous-types de LCM. De plus, 30 patients étaient perdus de vue depuis plus d'1 an, et parmi eux certains dont les dernières nouvelles indiquaient un transfert en soins palliatifs. Il serait nécessaire de compléter le recueil de données en récupérant les éventuelles dates de décès, afin de rendre plus robustes les analyses de survie.

CONCLUSION

Les lymphomes à cellules du manteau sont des lymphomes rares, représentant 3 à 10% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Leur diagnostic relève d'un bilan pluridisciplinaire et leur évolution est généralement agressive. Notre travail a consisté en l'élaboration d'une base de données sur les lymphomes à cellules du manteau diagnostiqués entre février 2006 et juin 2021 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg. Nous avons colligé, au diagnostic et à la rechute, les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, cytologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques, obtenues par l'analyse des comptes rendus d'hospitalisation des patients, des résultats d'analyses effectuées par les laboratoires de chaque discipline, et par relecture des frottis sanguins et médullaires par 3 cytologistes des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Sur notre cohorte de 124 patients, ces paramètres étaient conformes à ce qui est décrit dans la littérature : un âge médian de 69 ans au diagnostic avec une prédominance masculine, une forme majoritairement classique en cytologie et en histologie, et un phénotype majoritairement CD5+ CD23- CD10- CD43+ CD79b+ CD22+ CD81+, CD148^{fort}, CD180+ et CD200- en cytométrie en flux. Cependant, une prédominance de LCM monotypiques kappa a été identifiée, tandis que la littérature rapporte davantage de restriction sur les chaînes lambda.

De façon minoritaire, certains LCM n'exprimaient pas le marqueur de surface CD5 (13% des cas) ou exprimaient le marqueur CD23 (38% des cas). Nous avons comparé les LCM CD5- avec les LCM CD5+, et nous avons mis en évidence pour les LCM CD5- une plus grande proportion de femmes par rapport aux LCM CD5+ avec un ratio H:F de 1:1, une meilleure survie sans

progression mais sans atteindre une différence significative, une hyperlymphocytose plus fréquente, et moins d'atteinte ganglionnaire. En comparant les LCM sur l'expression du CD23, une atteinte ganglionnaire moins fréquente a été identifiée. De plus, une morphologie classique était moins fréquemment retrouvée en cytologie sur frottis sanguins et/ou médullaires au profit d'une plus grande fréquence de morphologie type LLC.

Au total, nous avons établi une base de données clinico-biologiques de 124 patients atteints d'un LCM. Nous avons mis en évidence quelques différences significatives entre les formes de LCM CD5- et CD5+, ainsi qu'entre les formes CD23+ et CD23-. Afin d'approfondir notre étude et de mieux comprendre ces deux sous-groupes de LCM, il serait nécessaire de compléter les données récoltées avec des données d'analyses moléculaires.

VU
Strasbourg, le 6/09/2021
Le président du jury de thèse

Professeur.....


J. RAUVEAU

Vu et approuvé
Strasbourg, le 23 SEP. 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



BIBLIOGRAPHIE

1. Kaushansky, Kenneth, et Huichun Zhan. « The Regulation of Normal and Neoplastic Hematopoiesis Is Dependent on Microenvironmental Cells ». *Advances in Biological Regulation*, vol. 69, août 2018, p. 11-15. PubMed, doi:10.1016/j.jbior.2018.06.003.
2. LeBien, Tucker W., et Thomas F. Tedder. « B lymphocytes: how they develop and function ». *Blood*, vol. 112, no 5, septembre 2008, p. 1570-80. Silverchair, doi:10.1182/blood-2008-02-078071.
3. Fichtner M, Dreyling M, Binder M, Trepel M. The role of B cell antigen receptors in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2017 Oct 17;10(1):164. doi: 10.1186/s13045-017-0533-9. PMID: 29041946; PMCID: PMC5646121.
4. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046. PMID: 20176268; PMCID: PMC3670108.
5. Bredemeyer, A., Sharma, G., Huang, CY. et al. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination. *Nature* 442, 466–470 (2006). <https://doi.org/10.1038/nature04866>
6. Karasuyama H, Kudo A, Melchers F. The proteins encoded by the VpreB and lambda 5 pre-B cell-specific genes can associate with each other and with mu heavy chain. *J Exp Med*. 1990 Sep 1;172(3):969-72. doi: 10.1084/jem.172.3.969. PMID: 2117638; PMCID: PMC2188555.
7. Tsubata T, Reth M. The products of pre-B cell-specific genes (lambda 5 and VpreB) and the immunoglobulin mu chain form a complex that is transported onto the cell surface. *J Exp Med*. 1990 Sep 1;172(3):973-6. doi: 10.1084/jem.172.3.973. PMID: 2117639; PMCID: PMC2188549.
8. Osmond DG. Proliferation kinetics and the lifespan of B cells in central and peripheral lymphoid organs. *Curr Opin Immunol*. 1991 Apr;3(2):179-85. doi: 10.1016/0952-7915(91)90047-5. PMID: 2069745.
9. Grawunder U, Leu TM, Schatz DG, Werner A, Rolink AG, Melchers F, Winkler TH. Down-regulation of RAG1 and RAG2 gene expression in preB cells after functional immunoglobulin heavy chain rearrangement. *Immunity*. 1995 Nov;3(5):601-8. doi: 10.1016/1074-7613(95)90131-0. PMID: 7584150.
10. Küppers, R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 5, 251–262 (2005). doi:10.1038/nrc1589.
11. Winkler TH, Mårtensson IL. The Role of the Pre-B Cell Receptor in B Cell Development, Repertoire Selection, and Tolerance. *Front Immunol*. 2018 Nov 15;9:2423. doi: 10.3389/fimmu.2018.02423. PMID: 30498490; PMCID: PMC6249383.
12. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature*. 1996 Jun 27;381(6585):751-8. doi: 10.1038/381751a0. PMID: 8657279.
13. Bröckelmann PJ, de Jong MRW, Jachimowicz RD. Targeting DNA Repair, Cell Cycle, and Tumor Microenvironment in B Cell Lymphoma. *Cells*. 2020 Oct 14;9(10):2287. doi: 10.3390/cells9102287. PMID: 33066395; PMCID: PMC7602196
14. Weller S, Descatoire M. Les lymphocytes B IgM+IgD+CD27+ chez l'homme--Un rôle essentiel dans la défense contre les bactéries encapsulées [IgM+IgD+CD27+ B cells in human: an essential role in the protection against encapsulated bacteria]. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jun-

Jul;31(6-7):647-53. French. doi: 10.1051/medsci/20153106018. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26152169

15. Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, Sugai M, Kinoshita K, Davidson NO, Honjo T. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem*. 1999 Jun 25;274(26):18470-6. doi: 10.1074/jbc.274.26.18470. PMID: 10373455.

16. Petersen-Mahrt SK, Harris RS, Neuberger MS. Pillars article: AID mutates *E. coli* suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature*. 2002. 418: 99-103. *J Immunol*. 2015 Mar 1;194(5):2043-7. PMID: 25710957.

17. Dudley DD, Chaudhuri J, Bassing CH, Alt FW. Mechanism and control of V(D)J recombination versus class switch recombination: similarities and differences. *Adv Immunol*. 2005;86:43-112. doi: 10.1016/S0065-2776(04)86002-4. PMID: 15705419.

18. Reina-San-Martin B, Chen HT, Nussenzweig A, Nussenzweig MC. ATM is required for efficient recombination between immunoglobulin switch regions. *J Exp Med*. 2004 Nov 1;200(9):1103-10. doi: 10.1084/jem.20041162. PMID: 15520243; PMCID: PMC2211855.

19. Chaudhuri, J., Alt, F. Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair. *Nat Rev Immunol* 4, 541–552 (2004). <https://doi.org/10.1038/nri1395>

20. Chaudhuri J, Alt FW. Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jul;4(7):541-52. doi: 10.1038/nri1395. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2004 Aug;4(8):655. PMID: 15229473.

21. Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:165-96. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.090501.112049. Epub 2001 Oct 4. PMID: 11861601.

22. Kotani A, Kakazu N, Tsuruyama T, Okazaki IM, Muramatsu M, Kinoshita K, Nagaoka H, Yabe D, Honjo T. Activation-induced cytidine deaminase (AID) promotes B cell lymphomagenesis in Emu-cmyc transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 30;104(5):1616-20. doi: 10.1073/pnas.0610732104. Epub 2007 Jan 24. PMID: 17251349; PMCID: PMC1785248.

23. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014 Aug;14(8):517-34. doi: 10.1038/nrc3774. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25008267.

24. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1575-84. doi: 10.1038/bjc.2015.94. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25867256; PMCID: PMC4453686.

25. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1-25. doi: 10.1007/978-3-319-13150-4_1. PMID: 25655604.

26. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909-18. PMID: 9166827.

27. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):710-725. doi: 10.1002/ajh.25487. Epub 2019 Apr 19. PMID: 30963600.

28. Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, Le Guill S, Monnereau A. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014 Aug;93(8):1327-33. doi: 10.1007/s00277-014-2049-5. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24763513.

- 29.** Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):149-65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07124.x. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18410453.
- 30.** Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer*. 2002 Feb;38(3):401-8. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00366-5. PMID: 11818206.
- 31.** Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, Reiser M, Forstpointner R, Metzner B, Peter N, Wörmann B, Trümper L, Pfreundschuh M, Einsele H, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):511-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8435. Epub 2008 Dec 15. PMID: 19075279.
- 32.** Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):791-8. doi: 10.1002/cncr.23608. PMID: 18615506.
- 33.** Abrahamsson A, Dahle N, Jerkeman M. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma*. 2011 Oct;52(10):1929-35. doi: 10.3109/10428194.2011.587560. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21702648.
- 34.** Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, Moullet I, Thieblemont C, Bouafia F, Callet-Bauchu E, Felman P, Berger F, Salles G, Coiffier B. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*. 1998 Aug;12(8):1281-7. doi: 10.1038/sj.leu.2401121. PMID: 9697885.
- 35.** Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2067-78. PMID: 9058729.
- 36.** Orchard J, Garand R, Davis Z, Babbage G, Sahota S, Matutes E, Catovsky D, Thomas PW, Avet-Loiseau H, Oscier D. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003 Jun 15;101(12):4975-81. doi: 10.1182/blood-2002-06-1864. Epub 2003 Feb 27. PMID: 12609845.
- 37.** Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.
- 38.** Aschebrook-Kilfoy B, Caces D, Ollberding N, Smith S, Chiu B. An upward trend in the age-specific incidence patterns for mantle cell lymphoma in the USA. *Leuk Lymphoma* 54, 1677–1683. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.760041> (2013)
- 39.** Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22835603
- 40.** Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, Díaz-Navarro A, Duran-Ferrer M, Navarro A, Vilarrasa-Blasi R, Kulis M, Royo R, Gutiérrez-Abril J, Valdés-Mas R, López C, Chapaprieta V, Puiggros M, Castellano G, Costa D, Aymerich M, Jares P, Espinet B, Muntañola A, Ribera-Cortada I, Siebert R, Colomer D, Torrents D, Gine E, López-Guillermo A, Küppers R, Martin-Subero JI, Puente XS, Beà S, Campo E. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020 Sep 17;136(12):1419-1432. doi: 10.1182/blood.2020005289. PMID: 32584970; PMCID: PMC7498364.

- 41.** Tchakarska G, Sola B. The double dealing of cyclin D1. *Cell Cycle*. 2020 Jan;19(2):163-178. doi: 10.1080/15384101.2019.1706903. Epub 2019 Dec 29. PMID: 31885322; PMCID: PMC6961668
- 42.** Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*. 2002 Aug;2(2):103-12. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00102-2. PMID: 12204530.
- 43.** Solomon DA, Wang Y, Fox SR, Lambeck TC, Giesting S, Lan Z, Senderowicz AM, Conti CJ, Knudsen ES. Cyclin D1 splice variants. Differential effects on localization, RB phosphorylation, and cellular transformation. *J Biol Chem*. 2003 Aug 8;278(32):30339-47. doi: 10.1074/jbc.M303969200. Epub 2003 May 12. Erratum in: *J Biol Chem*. 2004 Jul 16;279(29):30914. PMID: 12746453.
- 44.** Lu F, Gladden AB, Diehl JA. An alternatively spliced cyclin D1 isoform, cyclin D1b, is a nuclear oncogene. *Cancer Res*. 2003;63:7056
- 45.** Shakir R, Ngo N, Naresh KN. Correlation of cyclin D1 transcript levels, transcript type and protein expression with proliferation and histology among mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:920-927.
- 46.** Li Z, Wang C, Jiao X, Katiyar S, Casimiro MC, Prendergast GC, Powell MJ, Pestell RG. Alternate cyclin D1 mRNA splicing modulates p27KIP1 binding and cell migration. *J Biol Chem*. 2008 Mar 14;283(11):7007-15. doi: 10.1074/jbc.M706992200. Epub 2008 Jan 7. PMID: 18180298.
- 47.** Matsuura I, Denissova NG, Wang G, He D, Long J, Liu F. Cyclin-dependent kinases regulate the antiproliferative function of Smads. *Nature*. 2004 Jul 8;430(6996):226-31. doi: 10.1038/nature02650. PMID: 15241418.
- 48.** Anders L, Ke N, Hydbring P, Choi YJ, Widlund HR, Chick JM, Zhai H, Vidal M, Gygi SP, Braun P, Sicinski P. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell*. 2011 Nov 15;20(5):620-34. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.001. PMID: 22094256; PMCID: PMC3237683.
- 49.** Fu M, Rao M, Bouras T, Wang C, Wu K, Zhang X, Li Z, Yao TP, Pestell RG. Cyclin D1 inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated adipogenesis through histone deacetylase recruitment. *J Biol Chem*. 2005 Apr 29;280(17):16934-41. doi: 10.1074/jbc.M500403200. Epub 2005 Feb 14. PMID: 15713663.
- 50.** McMahon C, Suthiphongchai T, DiRenzo J, Ewen ME. P/CAF associates with cyclin D1 and potentiates its activation of the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 May 11;96(10):5382-7. doi: 10.1073/pnas.96.10.5382. PMID: 10318892; PMCID: PMC21868.
- 51.** Neuman E, Ladha MH, Lin N, Upton TM, Miller SJ, DiRenzo J, Pestell RG, Hinds PW, Dowdy SF, Brown M, Ewen ME. Cyclin D1 stimulation of estrogen receptor transcriptional activity independent of cdk4. *Mol Cell Biol*. 1997 Sep;17(9):5338-47. doi: 10.1128/MCB.17.9.5338. PMID: 9271411; PMCID: PMC232384.
- 52.** Reutens AT, Fu M, Wang C, Albanese C, McPhaul MJ, Sun Z, Balk SP, Janne OA, Palvimo JJ, Pestell RG 2001 Cyclin D1 binds the androgen receptor and regulates hormone-dependent signaling in a p300/CBP-associated factor (P/CAF)-dependent manner. *Mol Endocrinol* 15:797– 811
- 53.** Jirawatnotai S, Hu Y, Michowski W, Elias JE, Becks L, Bienvenu F, Zagodzoon A, Goswami T, Wang YE, Clark AB, Kunkel TA, van Harn T, Xia B, Correll M, Quackenbush J, Livingston DM, Gygi SP, Sicinski P. A function for cyclin D1 in DNA repair uncovered by protein interactome analyses in human cancers. *Nature*. 2011 Jun 8;474(7350):230-4. doi: 10.1038/nature10155. PMID: 21654808; PMCID: PMC3134411.

- 54.** Marampon F, Gravina G, Ju X, Vetuschi A, Sferra R, Casimiro M, Pompili S, Festuccia C, Colapietro A, Gaudio E, Di Cesare E, Tombolini V, Pestell RG. Cyclin D1 silencing suppresses tumorigenicity, impairs DNA double strand break repair and thus radiosensitizes androgen-independent prostate cancer cells to DNA damage. *Oncotarget*. 2016 Feb 2;7(5):5383-400. doi: 10.18632/oncotarget.6579. Erratum in: *Oncotarget*. 2016 Sep 27;7(39):64526. PMID: 26689991; PMCID: PMC4868693.
- 55.** Nelsen CJ, Kuriyama R, Hirsch B, Negron VC, Lingle WL, Goggin MM, Stanley MW, Albrecht JH. Short term cyclin D1 overexpression induces centrosome amplification, mitotic spindle abnormalities, and aneuploidy. *J Biol Chem*. 2005 Jan 7;280(1):768-76. doi: 10.1074/jbc.M407105200. Epub 2004 Oct 26. PMID: 15509582.
- 56.** Adon AM, Zeng X, Harrison MK, Sannem S, Kiyokawa H, Kaldis P, Saavedra HI. Cdk2 and Cdk4 regulate the centrosome cycle and are critical mediators of centrosome amplification in p53-null cells. *Mol Cell Biol*. 2010 Feb;30(3):694-710. doi: 10.1128/MCB.00253-09. Epub 2009 Nov 23. Erratum in: *Mol Cell Biol*. 2020 Nov 6;40(23): PMID: 19933848; PMCID: PMC2812235.
- 57.** Casimiro MC, Crosariol M, Loro E, Ertel A, Yu Z, Dampier W, Saria EA, Papanikolaou A, Stanek TJ, Li Z, Wang C, Fortina P, Addya S, Tozeren A, Knudsen ES, Arnold A, Pestell RG. ChIP sequencing of cyclin D1 reveals a transcriptional role in chromosomal instability in mice. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):833-43. doi: 10.1172/JCI60256. Epub 2012 Feb 6. Erratum in: *J Clin Invest*. 2013 May 1;123(5):2332. PMID: 22307325; PMCID: PMC3287228.
- 58.** Pontano LL, Aggarwal P, Barbash O, Brown EJ, Bassing CH, Diehl JA. Genotoxic stress-induced cyclin D1 phosphorylation and proteolysis are required for genomic stability. *Mol Cell Biol*. 2008 Dec;28(23):7245-58. doi: 10.1128/MCB.01085-08. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18809569; PMCID: PMC2593367.
- 59.** Laphanuwat P, Likasitwatanakul P, Sittithumcharee G, Thaphaengphan A, Chomanee N, Suppramote O, Ketaroonrut N, Charngkaew K, Lam EW, Okada S, Panich U, Sampattavanich S, Jirawatnotai S. Cyclin D1 depletion interferes with oxidative balance and promotes cancer cell senescence. *J Cell Sci*. 2018 Jun 25;131(12):jcs214726. doi: 10.1242/jcs.214726. PMID: 29880532.
- 60.** Li Z, Wang C, Jiao X, Lu Y, Fu M, Quong AA, Dye C, Yang J, Dai M, Ju X, Zhang X, Li A, Burbelo P, Stanley ER, Pestell RG. Cyclin D1 regulates cellular migration through the inhibition of thrombospondin 1 and ROCK signaling. *Mol Cell Biol*. 2006 Jun;26(11):4240-56. doi: 10.1128/MCB.02124-05. PMID: 16705174; PMCID: PMC1489104.
- 61.** Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jul 10;21(2):251-9. doi: 10.1089/ars.2013.5668. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24180216
- 62.** Jirawatnotai S, Hu Y, Livingston DM, Sicinski P. Proteomic identification of a direct role for cyclin d1 in DNA damage repair. *Cancer Res*. 2012 Sep 1;72(17):4289-93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3549. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915759; PMCID: PMC3432743
- 63.** Jares, P., Colomer, D. & Campo, E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7, 750–762 (2007). <https://doi.org/10.1038/nrc2230>
- 64.** Bodrug SE, Warner BJ, Bath ML, Lindeman GJ, Harris AW, Adams JM. Cyclin D1 transgene impedes lymphocyte maturation and collaborates in lymphomagenesis with the myc gene. *EMBO J*. 1994 May 1;13(9):2124-30. PMID: 8187765; PMCID: PMC395065.
- 65.** Katz SG, Labelle JL, Meng H, Valeriano RP, Fisher JK, Sun H, Rodig SJ, Kleinstein SH, Walensky LD. Mantle cell lymphoma in cyclin D1 transgenic mice with Bim-deficient B cells.

- Blood. 2014 Feb 6;123(6):884-93. doi: 10.1182/blood-2013-04-499079. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24352880; PMCID: PMC3916879.
- 66.** Lecluse Y, Lebailly P, Roulland S, Gac AC, Nadel B, Gauduchon P. t(11;14)-positive clones can persist over a long period of time in the peripheral blood of healthy individuals. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1190-3. doi: 10.1038/leu.2009.31. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19242498.
- 67.** Mohanty A, Sandoval N, Phan A, Nguyen TV, Chen RW, Budde E, Mei M, Popplewell L, Pham LV, Kwak LW, Weisenburger DD, Rosen ST, Chan WC, Müschen M, Ngo VN. Regulation of SOX11 expression through CCND1 and STAT3 in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019 Jan 24;133(4):306-318. doi: 10.1182/blood-2018-05-851667. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30530749; PMCID: PMC6347093.
- 68.** Dictor M, Ek S, Sundberg M, Warenholt J, György C, Sernbo S, Gustavsson E, Abu-Alsoud W, Wadström T, Borrebaeck C. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Haematologica*. 2009 Nov;94(11):1563-8. doi: 10.3324/haematol.2009.008474. PMID: 19880779; PMCID: PMC2770967.
- 69.** Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, Roué G, Castellano G, Navarro A, Clot G, Moros A, Suárez-Cisneros H, Beà S, Hernández L, Enjuanes A, Jares P, Villamor N, Colomer D, Martín-Subero JI, Campo E, Amador V. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013 Mar 21;121(12):2175-85. doi: 10.1182/blood-2012-06-438937. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23321250.
- 70.** Palomero J, Vegliante MC, Eguileor A, Rodríguez ML, Balsas P, Martínez D, Campo E, Amador V. SOX11 defines two different subtypes of mantle cell lymphoma through transcriptional regulation of BCL6. *Leukemia*. 2016 Jul;30(7):1596-9. doi: 10.1038/leu.2015.355. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26710884.
- 71.** Palomero J, Vegliante MC, Rodríguez ML, Eguileor A, Castellano G, Planas-Rigol E, Jares P, Ribera-Cortada I, Cid MC, Campo E, Amador V. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2235-47. doi: 10.1182/blood-2014-04-569566. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25092176
- 72.** Balsas P, Palomero J, Eguileor Á, Rodríguez ML, Vegliante MC, Planas-Rigol E, Sureda-Gómez M, Cid MC, Campo E, Amador V. SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):501-513. doi: 10.1182/blood-2017-04-776740. Epub 2017 May 22. PMID: 28533307.
- 73.** Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002 May 31;296(5573):1655-7. doi: 10.1126/science.296.5573.1655. PMID: 12040186.
- 74.** Queirós AC, Beekman R, Vilarrasa-Blasi R, Duran-Ferrer M, Clot G, Merkel A, Raineri E, Russiñol N, Castellano G, Beà S, Navarro A, Kulis M, Verdaguer-Dot N, Jares P, Enjuanes A, Calasanz MJ, Bergmann A, Vater I, Salaverría I, van de Werken HJG, Wilson WH, Datta A, Flicek P, Royo R, Martens J, Giné E, Lopez-Guillermo A, Stunnenberg HG, Klapper W, Pott C, Heath S, Gut IG, Siebert R, Campo E, Martín-Subero JI. Decoding the DNA Methylome of Mantle Cell Lymphoma in the Light of the Entire B Cell Lineage. *Cancer Cell*. 2016 Nov 14;30(5):806-821. doi: 10.1016/j.ccell.2016.09.014. PMID: 27846393; PMCID: PMC5805090
- 75.** Beekman R, Amador V, Campo E. SOX11, a key oncogenic factor in mantle cell lymphoma. *Curr Opin Hematol*. 2018 Jul;25(4):299-306. doi: 10.1097/MOH.0000000000000434. PMID: 29738333.

- 76.** Baran-Marszak F, Boukhiar M, Harel S, et al. Constitutive and B-cell receptor-induced activation of STAT3 are important signaling pathways targeted by bortezomib in leukemic mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2010;95(11):1865-1872
- 77.** Stilgenbauer S, Winkler D, Ott G, Schaffner C, Leupolt E, Bentz M, Möller P, Müller-Hermelink HK, James MR, Lichter P, Döhner H. Molecular characterization of 11q deletions points to a pathogenic role of the ATM gene in mantle cell lymphoma. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3262-4. PMID: 10556216.
- 78.** Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer*. 2003 Mar;3(3):155-68. doi: 10.1038/nrc1011. PMID: 12612651.
- 79.** Fang NY, Greiner TC, Weisenburger DD, Chan WC, Vose JM, Smith LM, Armitage JO, Mayer RA, Pike BL, Collins FS, Hacia JG. Oligonucleotide microarrays demonstrate the highest frequency of ATM mutations in the mantle cell subtype of lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 29;100(9):5372-7. doi: 10.1073/pnas.0831102100. Epub 2003 Apr 15. PMID: 12697903; PMCID: PMC154352.
- 80.** Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, Wang ML. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020 Jul 14;4(13):2927-2938. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001350. PMID: 32598477; PMCID: PMC7362354.
- 81.** Papin A, Le Gouill S, Chiron D. Rationale for targeting tumor cells in their microenvironment for mantle cell lymphoma treatment. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1064-1072. doi: 10.1080/10428194.2017.1357177. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28758825.
- 82.** Camacho E, Hernández L, Hernández S, Tort F, Bellosillo B, Beà S, Bosch F, Montserrat E, Cardesa A, Fernández PL, Campo E. ATM gene inactivation in mantle cell lymphoma mainly occurs by truncating mutations and missense mutations involving the phosphatidylinositol-3 kinase domain and is associated with increasing numbers of chromosomal imbalances. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):238-44. doi: 10.1182/blood.v99.1.238. PMID: 11756177.
- 83.** Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature*. 2000 Nov 23;408(6811):433-9. doi: 10.1038/35044005. PMID: 11100718.
- 84.** Tort F, Hernández S, Beà S, Martínez A, Esteller M, Herman JG, Puig X, Camacho E, Sánchez M, Nayach I, Lopez-Guillermo A, Fernández PL, Colomer D, Hernández L, Campo E. CHK2-decreased protein expression and infrequent genetic alterations mainly occur in aggressive types of non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4602-8. doi: 10.1182/blood-2002-04-1078. Epub 2002 Aug 1. PMID: 12393693.
- 85.** Pinyol M, Hernandez L, Cazorla M, Balbín M, Jares P, Fernandez PL, Montserrat E, Cardesa A, Lopez-Otín C, Campo E. Deletions and loss of expression of p16INK4a and p21Waf1 genes are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*. 1997 Jan 1;89(1):272-80. PMID: 8978301.
- 86.** Beà S, Ribas M, Hernández JM, Bosch F, Pinyol M, Hernández L, García JL, Flores T, González M, López-Guillermo A, Piris MA, Cardesa A, Montserrat E, Miró R, Campo E. Increased number of chromosomal imbalances and high-level DNA amplifications in mantle cell lymphoma are associated with blastoid variants. *Blood*. 1999 Jun 15;93(12):4365-74. PMID: 10361135.
- 87.** Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, DePinho RA, van Lohuizen M. The oncogene and Polycomb-group gene *bmi-1* regulates cell proliferation and senescence through the *ink4a* locus. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):164-8. doi: 10.1038/16476. PMID: 9923679.
- 88.** Bruggeman SW, Valk-Lingbeek ME, van der Stoep PP, et al. *Ink4a* and *Arf* differentially affect cell proliferation and neural stem cell self-renewal in *Bmi1*-deficient mice. *Genes &*

Development. 2005 Jun;19(12):1438-1443. DOI: 10.1101/gad.1299305. PMID: 15964995; PMCID: PMC1151660.

89. Magda Pinyol, Silvia Bea, Laura Plà, Vincent Ribrag, Jacques Bosq, Andreas Rosenwald, Elias Campo, Pedro Jares; Inactivation of RB1 in mantle-cell lymphoma detected by nonsense-mediated mRNA decay pathway inhibition and microarray analysis. *Blood* 2007; 109 (12): 5422–5429.

90. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000 Nov 16;408(6810):307-10. doi: 10.1038/35042675. PMID: 11099028.

91. Greiner TC, Dasgupta C, Ho VV, Weisenburger DD, Smith LM, Lynch JC, Vose JM, Fu K, Armitage JO, Brazier RM, Campo E, Delabie J, Gascoyne RD, Jaffe ES, Muller-Hermelink HK, Ott G, Rosenwald A, Staudt LM, Im MY, Karaman MW, Pike BL, Chan WC, Hacia JG. Mutation and genomic deletion status of ataxia telangiectasia mutated (ATM) and p53 confer specific gene expression profiles in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14;103(7):2352-7. doi: 10.1073/pnas.0510441103. Epub 2006 Feb 3. PMID: 16461462; PMCID: PMC1413716.

92. Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, Lytle DM, Pedersen A, Anderson JR, Weisenburger DD. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4302-10. PMID: 8639789.

93. L Hernandez, T Fest, M Cazorla, J Teruya-Feldstein, F Bosch, MA Peinado, MA Piris, E Montserrat, A Cardesa, ES Jaffe, E Campo, M Raffold; p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood* 1996; 87 (8): 3351–3359

94. Malarikova D, Berkova A, Obr A, Blahovcova P, Svaton M, Forsterova K, Kriegova E, Prihodova E, Pavlistova L, Petrackova A, Zemanova Z, Trneny M, Klener P. Concurrent TP53 and CDKN2A Gene Aberrations in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Correlate with Chemoresistance and Call for Innovative Upfront Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 31;12(8):2120. doi: 10.3390/cancers12082120. PMID: 32751805; PMCID: PMC7466084.

95. Zeller KI, Zhao X, Lee CW, Chiu KP, Yao F, Yustein JT, Ooi HS, Orlov YL, Shahab A, Yong HC, Fu Y, Weng Z, Kuznetsov VA, Sung WK, Ruan Y, Dang CV, Wei CL. Global mapping of c-Myc binding sites and target gene networks in human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 21;103(47):17834-9. doi: 10.1073/pnas.0604129103. Epub 2006 Nov 8. PMID: 17093053; PMCID: PMC1635161.

96. Staller P, Peukert K, Kiermaier A, Seoane J, Lukas J, Karsunky H, Möröy T, Bartek J, Massagué J, Hänel F, Eilers M. Repression of p15INK4b expression by Myc through association with Miz-1. *Nat Cell Biol*. 2001 Apr;3(4):392-9. doi: 10.1038/35070076. PMID: 11283613.

97. Seoane J, Le HV, Massagué J. Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage. *Nature*. 2002 Oct 17;419(6908):729-34. doi: 10.1038/nature01119. Epub 2002 Oct 2. PMID: 12384701.

98. Ryan RJH, Petrovic J, Rausch DM, Zhou Y, Lareau CA, Kluk MJ, Christie AL, Lee WY, Tarjan DR, Guo B, Donohue LKH, Gillespie SM, Nardi V, Hochberg EP, Blacklow SC, Weinstock DM, Faryabi RB, Bernstein BE, Aster JC, Pear WS. A B Cell Regulome Links Notch to Downstream Oncogenic Pathways in Small B Cell Lymphomas. *Cell Rep*. 2017 Oct 17;21(3):784-797. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.066. PMID: 29045844; PMCID: PMC5687286.

99. Kridel R, Meissner B, Rogic S, Boyle M, Telenius A, Woolcock B, Gunawardana J, Jenkins C, Cochrane C, Ben-Neriah S, Tan K, Morin RD, Opat S, Sehn LH, Connors JM, Marra MA, Weng AP, Steidl C, Gascoyne RD. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1

mutations in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1963-71. doi: 10.1182/blood-2011-11-391474. Epub 2011 Dec 30. PMID: 22210878.

100. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martín-García D, Jares P, Giné E, Pinyol M, Royo C, Nadeu F, Conde L, Juan M, Clot G, Vizán P, Di Croce L, Puente DA, López-Guerra M, Moros A, Roue G, Aymerich M, Villamor N, Colomo L, Martínez A, Valera A, Martín-Subero JI, Amador V, Hernández L, Rozman M, Enjuanes A, Forcada P, Muntañola A, Hartmann EM, Calasanz MJ, Rosenwald A, Ott G, Hernández-Rivas JM, Klapper W, Siebert R, Wiestner A, Wilson WH, Colomer D, López-Guillermo A, López-Otín C, Puente XS, Campo E. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 5;110(45):18250-5. doi: 10.1073/pnas.1314608110. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24145436; PMCID: PMC3831489.

101. Fernández V, Salamero O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, Camacho F, Beà S, Hartmann E, Amador V, Hernández L, Agostinelli C, Sargent RL, Rozman M, Aymerich M, Colomer D, Villamor N, Swerdlow SH, Pileri SA, Bosch F, Piris MA, Montserrat E, Ott G, Rosenwald A, López-Guillermo A, Jares P, Serrano S, Campo E. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010 Feb 15;70(4):1408-18. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3419. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20124476.

102. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3416-23. doi: 10.1172/JCI61272. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23023712; PMCID: PMC3461905.

103. Swerdlow SH, Yang WJ, Zukerberg LR, Harris NL, Arnold A, Williams ME. Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the BCL1/cyclin D1 gene. *Hum Pathol*. 1995 Sep;26(9):999-1004. doi: 10.1016/0046-8177(95)90090-x. PMID: 7545645.

104. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, Clot G, Navarro A, Valera A, Song JY, Woroniecka R, Rymkiewicz G, Klapper W, Hartmann EM, Sujobert P, Wlodarska I, Ferry JA, Gaulard P, Ott G, Rosenwald A, Lopez-Guillermo A, Quintanilla-Martinez L, Harris NL, Jaffe ES, Siebert R, Campo E, Beà S. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1394-402. doi: 10.1182/blood-2012-08-452284. Epub 2012 Dec 18. PMID: 23255553; PMCID: PMC3578954.

105. Martín-García D, Navarro A, Valdés-Mas R, Clot G, Gutiérrez-Abril J, Prieto M, Ribera-Cortada I, Woroniecka R, Rymkiewicz G, Bens S, de Leval L, Rosenwald A, Ferry JA, Hsi ED, Fu K, Delabie J, Weisenburger D, de Jong D, Climent F, O'Connor SJ, Swerdlow SH, Torrents D, Beltran S, Espinet B, González-Farré B, Veloza L, Costa D, Matutes E, Siebert R, Ott G, Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES, López-Otín C, Salaverria I, Puente XS, Campo E, Beà S. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):940-951. doi: 10.1182/blood-2018-07-862151. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30538135; PMCID: PMC6396173.

106. Navarro A, Beà S, Jares P, Campo E. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Oct;34(5):795-807. doi: 10.1016/j.hoc.2020.05.002. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32861278; PMCID: PMC7473344.

107. Martin P. A tale of two mantle cell lymphomas. *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):347-348. doi: 10.1182/blood-2018-05-853077. PMID: 30049731.

108. Corcione A, Arduino N, Ferretti E, Raffaghello L, Roncella S, Rossi D, Fedeli F, Ottonello L, Trentin L, Dallegri F, Semenzato G, Pistoia V. CCL19 and CXCL12 trigger in vitro chemotaxis of human mantle cell lymphoma B cells. *Clin Cancer Res*. 2004 Feb 1;10(3):964-71. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-1182-3. PMID: 14871974.

- 109.** Ek S, Björck E, Högerkorp CM, Nordenskjöld M, Porwit-MacDonald A, Borrebaeck CA. Mantle cell lymphomas acquire increased expression of CCL4, CCL5 and 4-1BB-L implicated in cell survival. *Int J Cancer*. 2006 Apr 15;118(8):2092-7. doi: 10.1002/ijc.21579. PMID: 16287062.
- 110.** Saba NS, Liu D, Herman SE, Underbayev C, Tian X, Behrend D, Weniger MA, Skarzynski M, Gyamfi J, Fontan L, Melnick A, Grant C, Roschewski M, Navarro A, Beà S, Pittaluga S, Dunleavy K, Wilson WH, Wiestner A. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF- κ B activation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):82-92. doi: 10.1182/blood-2015-11-681460. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27127301; PMCID: PMC4937360.
- 111.** Klapper W. Histopathology of mantle cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2011 Jul;48(3):148-54. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.03.006. PMID: 21782056.
- 112.** Tiemann M, Schrader C, Klapper W, Dreyling MH, Campo E, Norton A, Berger F, Kluin P, Ott G, Pileri S, Pedrinis E, Feller AC, Merz H, Janssen D, Hansmann ML, Krieken H, Möller P, Stein H, Unterhalt M, Hiddemann W, Parwaresch R; European MCL Network. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(1):29-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x. PMID: 16173960.
- 113.** Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA, Benedict WF, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1664-71. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1664. PMID: 9193367.
- 114.** Gesk S, Klapper W, Martín-Subero JL, Nagel I, Harder L, Fu K, Bernd HW, Weisenburger DD, Parwaresch R, Siebert R. A chromosomal translocation in cyclin D1-negative/cyclin D2-positive mantle cell lymphoma fuses the CCND2 gene to the IGK locus. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1109-10. doi: 10.1182/blood-2006-01-0015. PMID: 16861358.
- 115.** Ma XB, Zhong YP, Zheng Y, Jiang J, Wang YP. Coexpression of CD5 and CD43 predicts worse prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2018 Sep;7(9):4284-4295. doi: 10.1002/cam4.1674. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30019388; PMCID: P
- 116** Miguet L, Béchade G, Fornecker L, Zink E, Felden C, Gervais C, Herbrecht R, Van Dorselaer A, Mauvieux L, Sanglier-Cianferani S. Proteomic analysis of malignant B-cell derived microparticles reveals CD148 as a potentially useful antigenic biomarker for mantle cell lymphoma diagnosis. *J Proteome Res*. 2009 Jul;8(7):3346-54. doi: 10.1021/pr801102c. Erratum in: *J Proteome Res*. 2009 Nov;8(11):5406. van Dorselaer, Alain [corrected to Van Dorselaer, Alain]. PMID: 19413345.
- 117**Miguet L, Lennon S, Baseggio L, Traverse-Glehen A, Berger F, Perrusson N, Chenard MP, Galois AC, Eischen A, Mayeur-Rousse C, Maar A, Fornecker L, Herbrecht R, Felman P, Van Dorselaer A, Carapito C, Cianférani S, Mauvieux L. Cell-surface expression of the TLR homolog CD180 in circulating cells from splenic and nodal marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2013 Aug;27(8):1748-50. doi: 10.1038/leu.2013.3. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23302770. MC6144247.
- 118.** Fan L, Miao Y, Wu YJ, Wang Y, Guo R, Wang L, Shen AL, Chen YY, Xu W, Li JY. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(12):3329-35. doi: 10.3109/10428194.2015.1030642. Epub 2015 Jun 19. PMID: 25791119.
- 119.** Mayeur-Rousse C, Guy J, Miguet L, Bouyer S, Geneviève F, Robillard N, Solly F, Maar A, Bené MC, Mauvieux L; GEIL (Groupe d'Etude Immunologique des Leucémies). CD180 expression in B-cell lymphomas: A multicenter GEIL study. *Cytometry B Clin Cytom*. 2016 Sep;90(5):462-6. doi: 10.1002/cyto.b.21325. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26384474

- 120.** Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Sep;153:103038. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32739830.
- 121.** Gao J, Peterson L, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):699-706. doi: 10.1309/AJCPV8LN5ENMZOVY. PMID: 19846810.
- 122.** Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Müller-Hermelink H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon :IARC ;2017 :285-290.
- 123.** Rubio-Moscardo F, Climent J, Siebert R, Piris MA, Martín-Subero JI, Nieländer I, Garcia-Conde J, Dyer MJ, Terol MJ, Pinkel D, Martinez-Climent JA. Mantle-cell lymphoma genotypes identified with CGH to BAC microarrays define a leukemic subgroup of disease and predict patient outcome. *Blood.* 2005 Jun 1;105(11):4445-54. doi: 10.1182/blood-2004-10-3907. Epub 2005 Feb 17. PMID: 15718413.
- 124.** Cuneo A, Bigoni R, Rigolin GM, Roberti MG, Bardi A, Piva N, Milani R, Bullrich F, Veronese ML, Croce C, Birg F, Döhner H, Hagemeijer A, Castoldi G. Cytogenetic profile of lymphoma of follicle mantle lineage: correlation with clinicobiologic features. *Blood.* 1999 Feb 15;93(4):1372-80. PMID: 9949181.
- 125.** Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):558-65. doi: 10.1182/blood-2007-06-095331. Epub 2007 Oct 25. Erratum in: *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5761. PMID: 17962512.
- 126.** Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, Trneny M, Geisler CH, Di Raimondo F, Szymczyk M, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Hallek M, Forstpointner R, Pott C, Ribrag V, Doorduijn J, Hiddemann W, Dreyling MH, Unterhalt M. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized
- 127.** Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, Barth TF, Brousse N, Pileri S, Rymkiewicz G, Kodet R, Stilgenbauer S, Forstpointner R, Thieblemont C, Hallek M, Coiffier B, Vehling-Kaiser U, Bouabdallah R, Kanz L, Pfreundschuh M, Schmidt C, Ribrag V, Hiddemann W, Unterhalt M, Kluin-Nelemans JC, Hermine O, Dreyling MH, Klapper W. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1386-94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26926679.
- 128.** Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E, Gascoyne RD, Grogan TM, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Chiorazzi M, Giltzane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Henrickson S, Yang L, Powell J, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Montserrat E, Bosch F, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Fisher RI, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Holte H, Delabie J, Staudt LM. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2003 Feb;3(2):185-97. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00028-x. PMID: 12620412.
- 129.** Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? *Exp Hematol Oncol.* 2019 Jan 30;8:2. doi: 10.1186/s40164-019-0126-0. PMID: 30733891; PMCID: PMC6354396.

- 130.** Hanel W, Epperla N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2020 Jun 17;13(1):79. doi: 10.1186/s13045-020-00914-1. PMID: 32552760; PMCID: PMC7302387.
- 131.** Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20. Erratum in: *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1184. PMID: 23433739.
- 132.** Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, Hertzberg M, Kwan YL, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Clementi R, Hallman DM, Munteanu M, Chen L, Burke JM. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014 May 8;123(19):2944-52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24591201; PMCID: PMC4260975.
- 133.** Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* 2018 Feb 19;17(1):57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z. Erratum in: *Mol Cancer.* 2019 Apr 3;18(1):79. PMID: 29455639; PMCID: PMC5817726.
- 134.** Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:621-63. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.621. PMID: 10837071.
- 135.** Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, Beer-Romero P, Del Sal G, Chau V, Yew PR, Draetta GF, Rolfe M. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science.* 1995 Aug 4;269(5224):682-5. doi: 10.1126/science.7624798. PMID: 7624798.
- 136.** Song K, Herzog BH, Sheng M, Fu J, McDaniel JM, Chen H, Ruan J, Xia L. Lenalidomide inhibits lymphangiogenesis in preclinical models of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;73(24):7254-64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0750. Epub 2013 Oct 24. Erratum in: *Cancer Res.* 2014 Feb 15;74(4):1284. Chen, Hong [added]. PMID: 24158094; PMCID: PMC3947537.
- 137.** Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Roth M, Vaughn M, Knight J, Wallace P, Czuczman MS. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(1):36-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06841.x. Epub 2007 Nov 9. PMID: 17995965.
- 138.** Rudelius M, Pittaluga S, Nishizuka S, Pham TH, Fend F, Jaffe ES, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M. Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma. *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1668-76. doi: 10.1182/blood-2006-04-015586. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16645163; PMCID: PMC1895501.
- 139.** Aqil B, Triska G, Frater J, Hassan A, Ruzinova MB, Cashen A, Reese Y, Kreisel F. Immunophenotypic Variations in Mantle Cell Lymphoma and Their Impact on Clinical Behavior and Outcome. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Oct;142(10):1268-1274. doi: 10.5858/arpa.2017-0368-OA. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869903.
- 140.** Miao Y, Lin P, Saksena A, Xu J, Wang M, Romaguera J, Yin CC, Medeiros LJ, Li S. CD5-negative Mantle Cell Lymphoma: Clinicopathologic Correlations and Outcome in 58 Patients.

Am J Surg Pathol. 2019 Aug;43(8):1052-1060. doi: 10.1097/PAS.0000000000001278. PMID: 31045891.

141. Kelemen K, Peterson LC, Helenowski I, Goolsby CL, Jovanovic B, Miyata S, Aranha O, Rosen ST, Winter JN, Nelson BP, Gordon LI, Evens AM. CD23+ mantle cell lymphoma: a clinical pathologic entity associated with superior outcome compared with CD23- disease. Am J Clin Pathol. 2008 Aug;130(2):166-77. doi: 10.1309/R94MAFJY5EA4A8C3. PMID: 18628084.

142. Tworek JA, Singleton TP, Schnitzer B, Hsi ED, Ross CW. Flow cytometric and immunohistochemical analysis of small lymphocytic lymphoma, mantle cell lymphoma, and plasmacytoid small lymphocytic lymphoma. Am J Clin Pathol. 1998 Nov;110(5):582-9. doi: 10.1093/ajcp/110.5.582. PMID: 9802342.

143. Kilo MN, Dorfman DM. The utility of flow cytometric immunophenotypic analysis in the distinction of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia from mantle cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 1996 Apr;105(4):451-7. doi: 10.1093/ajcp/105.4.451. PMID: 8604687.

144. Schlette E, Fu K, Medeiros LJ. CD23 expression in mantle cell lymphoma: clinicopathologic features of 18 cases. Am J Clin Pathol. 2003 Nov;120(5):760-6. doi: 10.1309/XV4A-G7EM-WQU7-ER67. PMID: 14608904.

145. Abdel-Ghafar AA, El Din El Telbany MA, Mahmoud HM, El-Sakhawy YN. Immunophenotyping of chronic B-cell neoplasms: flow cytometry versus immunohistochemistry. Hematol Rep. 2012 Jan 2;4(1):e3. doi: 10.4081/hr.2012.e3. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22567217; PMCID: PMC3343452.

146. Zoldan MC, Inghirami G, Masuda Y, et al. Large-cell variants of mantle cell lymphoma: cytologic characteristics and p53 anomalies may predict poor outcome. Br J Haematol. 1996;93:475-486.

147. Dorfman DM, Pinkus GS. Distinction between small lymphocytic and mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23. Mod Pathol. 1994;7:326-331.

148. Kurtin PJ, Hobday KS, Ziesmer S, et al. Demonstration of distinct antigenic profiles of small B-cell lymphomas by paraffin section immunohistochemistry. Am J Clin Pathol. 1999;112:319-329.

149. Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA, et al. Diffuse low-grade B-cell lymphomas: four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. Am J Clin Pathol. 1993;100:373-385.

150. de Leon ED, Alkan S, Huang JC, et al. Usefulness of an immunohistochemical panel in paraffin-embedded tissues for the differentiation of B-cell non-Hodgkin's lymphomas of small lymphocytes. Mod Pathol. 1998;11:1046-1051.

151. Koiso H, Tsukamoto N, Miyawaki S, et al. Quantitative analysis of Cyclin D1 and CD23 expression in mantle cell lymphoma and B-chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2002;26:809-815

152. Gong JZ, Lagoo AS, Peters D, Horvatinovich J, Benz P, Buckley PJ. Value of CD23 determination by flow cytometry in differentiating mantle cell lymphoma from chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Am J Clin Pathol. 2001 Dec;116(6):893-7. doi: 10.1309/UQ4N-M5KL-0ANY-YD3G. PMID: 11764079.

153. Cuneo A, Balboni M, Piva N, et al. Atypical chronic lymphocytic leukaemia with t(11;14)(q13;q32): karyotype evolution and prolymphocytic transformation. Br J Haematol. 1995;90:409-416.

154. Garcia DP, Rooney MT, Ahmad E, et al. Diagnostic usefulness of CD23 and FMC-7 antigen expression patterns in B-cell lymphoma classification. Am J Clin Pathol. 2001;115:258-265.

- 155.** Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, Tsang P, Cohen P, Stephenson CF, Berger CS, Wu CD, Weisberger J. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2002 Aug;118(2):216-24. doi: 10.1309/TE56-A43X-29TT-5H8G. PMID: 12162681.
- 156.** Arshia Soleimani, John J. Schmiegl, Theresa C. Brown, Lei Yin, Hana Safah, Nakhle S. Saba; CD5-Negative Mantle Cell Lymphoma Defines a Distinct Disease Entity Characterized By an Indolent Clinical Course Irrespective of Known Prognostic Markers. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 4061. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4061.4061
- 157.** Dadmarz R, Cawley JC. Heterogeneity of CLL: high CD23 antigen and alpha IFN receptor expression are features of favourable disease and of cell activation. *Br J Haematol.* 1988 Mar;68(3):279-82. doi: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb04203.x. PMID: 2965599.
- 158.** Sarfati M, Bron D, Lagneaux L, Fonteyn C, Frost H, Delespesse G. Elevation of IgE-binding factors in serum of patients with B cell-derived chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1988 Jan;71(1):94-8. PMID: 2961381.
- 159.** Kumar S, Green GA, Teruya-Feldstein J, Raffeld M, Jaffe ES. Use of CD23 (BU38) on paraffin sections in the diagnosis of small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma. *Mod Pathol.* 1996 Sep;9(9):925-9. PMID: 8878025.
- 160.** Sarfati M. CD23 and chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells.* 1993;19(3):591-6; discussion 597-9. PMID: 8018941.
- 161.** Saksena A, Yin CC, Xu J, Li J, Zhou J, Wang SA, Lin P, Tang G, Wang L, Wang M, Miranda RN, Medeiros LJ, Li S. CD23 expression in mantle cell lymphoma is associated with CD200 expression, leukemic non-nodal form, and a better prognosis. *Hum Pathol.* 2019 Jul;89:71-80. doi: 10.1016/j.humpath.2019.04.010. Epub 2019 May 2. PMID: 31054894.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BIEHLER

Prénom : Margaux

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A STRASBOURG, le 06 09 21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction : Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une maladie rare représentant 3 à 10% des lymphomes non hodgkiniens. Son diagnostic relève d'un bilan pluridisciplinaire, sa présentation clinique est variable et son évolution généralement agressive.

Matériel et méthode : Sur une cohorte de 124 patients, nous avons colligé rétrospectivement au diagnostic et à la rechute les paramètres cliniques, biologiques, histologiques, cytologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques, ainsi que les traitements entrepris.

Résultats : L'âge médian était de 69 ans avec un ratio H:F de 3:1, une survie globale médiane de 3,6 ans et une survie sans progression médiane de 25 mois. Au diagnostic, la majorité des patients présentait un statut OMS de 0 ou 1 (78%), un niveau de risque élevé (54%), un syndrome tumoral (93%), une infiltration médullaire et sanguine (81% et 82%). Une infiltration viscérale était retrouvée dans 28% des cas. Les patients présentaient dans la majorité des cas au moins une cytopénie (66%), une hyperlymphocytose (40%), un taux de LDH et de β 2-microglobuline entre 1 et 2 fois la normale haute. L'immunophénotype lymphocytaire majoritaire était CD5+ CD23- CD10- CD43+ CD79b+ CD22 + CD81+, CD148fort en cytométrie en flux (48%), avec une monotypie kappa, une association CD148+ CD180+ et CD200- (75%) et un score de matutes de 1 ou 2 (84%). La forme majoritaire était classique en histologie (83%) et en cytologie (70%). Une évolution blastoïde ou pléomorphe a été identifiée dans 11% des cas. En immunohistochimie, 58% des LCM présentaient un Ki67 \geq 30% et une expression de SOX11 dans 77% des 13 cas analysés. Le caryotype était complexe dans 56% des cas et une perte d'expression de TP53 était retrouvée dans 28% des cas. Deux patients sur 124 ne surexprimaient pas la CCND1 mais la CCND2. Dans notre cohorte, 13% des LCM n'exprimaient pas le CD5 en cytométrie en flux et 38% exprimaient le CD23. Les analyses comparatives selon l'expression du CD5 ont mis en évidence une répartition différente selon le sexe avec une tendance à un plus grand nombre de femmes dans le groupe des LCM CD5- ($p=0,0501$), une survie sans progression plus longue sans atteindre une différence significative, avec une hyperlymphocytose plus fréquente ($p=0,0248$) et une atteinte ganglionnaire moins fréquente ($p=0,0158$). Dans le groupe des LCM CD23+, l'atteinte ganglionnaire était moins fréquente ($p=0,0223$), une cytologie « type LLC » était plus souvent retrouvée ($p=0,0179$), et la survie globale semblait plus longue, mais sans différence significative par rapport aux LCM CD23-.

Conclusion : Nous avons établi une base de données clinico-biologiques de 124 patients diagnostiqués avec un LCM au cours des 15 dernières années. Les caractéristiques de notre cohorte sont compatibles avec ce qui est décrit dans la littérature, hormis une prédominance de LCM monotypiques kappa. Nous avons mis en évidence quelques différences significatives entre les formes CD5- et CD5+ ainsi qu'entre les formes CD23+ et CD23-. L'étude de ces sous-groupes de LCM nécessite de compléter ces données par des analyses moléculaires.

Rubrique de classement : DES de Biologie Médicale

Mots-clés : Lymphomes à cellules du manteau, Immunophénotypage, CD5, CD23

Président : Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX

Directrice : Madame le Docteur Delphine ROLLAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER

Madame le Docteur Carine GERVAIS, Praticien Hospitalier

Adresse de l'auteur : 10 rue Marbach, 67000 STRASBOURG