



HAL
open science

Lymphomes T périphériques ganglionnaires sans autre précision et expression de molécules de cytotoxicité : constitution et analyse d'une série de 39 patients

Diane Lara

► **To cite this version:**

Diane Lara. Lymphomes T périphériques ganglionnaires sans autre précision et expression de molécules de cytotoxicité : constitution et analyse d'une série de 39 patients. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01304297

HAL Id: dumas-01304297

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304297v1>

Submitted on 19 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 135

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lymphomes T périphériques ganglionnaires sans autre
précision et expression de molécules de cytotoxicité :
constitution et analyse d'une série de 39 patients

Présentée et soutenue publiquement
le 6 octobre 2015

Par

Diane LARA

Née le 18 mai 1985 à Buenos Aires (Argentine)

Dirigée par M. le Professeur Philippe Gaulard, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Corinne Haioun, PU-PH Président

Mme Le Professeur Christiane Copie-Bergman, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Rousselot, PU-PH

Mme. Le Docteur Anne-Laure Taksin, PH

M. Le Docteur Richard Delarue, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Cuando no se puede más, siempre se puede un poquito más...
María-Lydia Montes

REMERCIEMENTS

Je voudrais exprimer toute ma reconnaissance au Professeur Philippe Gaulard pour la proposition de ce sujet passionnant, pour l'encadrement de mon travail et pour m'avoir appris à approfondir et élargir ma réflexion médicale. J'apprécie énormément votre enthousiasme constant et communicatif, la patience avec laquelle vous m'avez enseigné non seulement l'anatomopathologie, mais encore la physiopathologie des lymphomes, et enfin votre indiscutable don pour la pédagogie.

Je tiens à remercier le Professeur Corinne Haioun d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et les membres de mon jury, Anne-Laure Taksin, Christiane Copie-Bergman, Philippe Rousselot et Richard Delarue, qui me font l'honneur d'évaluer mon travail.

Je remercie le Professeur Laurence de Leval, Céline Bossard, Marie Parrens, Caroline Communaux et Maryse Baïa pour m'avoir aidée au recueil de données. Avec une mention particulière pour Virginie Fataccioli qui a toujours su répondre à mes questions avec célérité, précision et un grand sourire.

Merci à l'équipe médicale du service de Pathologie de l'Hôpital Henri Mondor, qui m'a appris à voir la médecine sous un nouvel angle. Un remerciement particulier pour les secrétaires et techniciens du laboratoire.

Toute ma gratitude va également au Professeur Philippe Rousselot, qui m'a vu faire mes premiers pas en tant qu'interne et qui m'accueille maintenant au sein de son équipe.

Un grand merci à mes collègues et co-internes (Aurélië, Constance, Charlotte, Anne-Marie, Audrey, Sophie, Rémi, Adrien, Jeanne, Anne-Claire, Juliette, Cécile, Raphaël, Lalie, Pierre, Ariane, Justine, Valérie, Louise, Alice, Marine, Lou) pour les moments partagés parfois dans la souffrance mais toujours dans la bonne humeur. Une mention spéciale pour mes collègues poinçonneuses du faubourg St Antoine (Clotilde, Julie et Florence), qui ont fait preuve d'une souplesse exemplaire.

Une pensée particulière pour Adrien avec qui j'ai « grandi » en tant qu'interne en hématologie et partagé des expériences professionnelles intenses. Ton rire communicatif est le meilleur des pansements.

Merci à Damien pour son soutien en toutes circonstances, sa patience et ses conseils avisés, et à Marie-Pierre de m'aider à toujours garder à l'esprit la part de sacré dans notre métier.

Je souhaite aussi remercier Alain Elbaz, qui sans le savoir, a fait naître une vocation il y a une vingtaine d'années. Ta rigueur scientifique et ton humanité sont deux solides piliers de ma vie professionnelle.

Une pensée affectueuse pour Jorge, qui connaît bien mieux le lymphome que moi, et qui doit être heureux de me voir devenir docteur.

Un clin d'œil à mes greluches qui m'ont accompagnée dans chaque étape des études médicales et aidée à prendre du recul en toutes situations.

Je remercie également Julie, Cécile, Mathilde, Ngoc-Thu et Renaud pour leurs paroles encourageantes ; des bancs de la faculté à aujourd'hui, quel beau parcours !

Merci aux inadaptés de l'être tant ! Votre présence est une source de joie intarissable.

Un grand merci à Dorothée, Lauranne et Véronique qui m'ont connue bien avant que cette vocation ne naisse, et qui sont depuis cette époque un soutien irremplaçable.

Je remercie ma famille d'avoir toujours cru en moi, de me pousser à toujours donner le meilleur de moi-même, et d'être là pour me soutenir quel que soit le résultat.

Enfin, merci à Vincent d'être à mes côtés une présence si apaisante et si joyeuse à la fois.

Merci de n'être chaque fois, ni tout à fait le même, ni tout à fait un autre...

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
ABRÉVIATIONS	7
1 INTRODUCTION	8
1.1 Les LTP et les LTP sans autre précision : de drôles de matriochkas	8
1.1.1 La classification des lymphomes, un processus évolutif	8
1.1.2 Données épidémiologiques	9
1.2 PTCL NOS, un diagnostic d'exclusion, certes, mais des particularités communes	11
1.2.1 Les PTCL NOS en anatomopathologie	11
1.2.2 Clinique des PTCL NOS	13
1.2.3 Origine cellulaire des PTCL NOS	13
1.2.4 PTCL NOS et facteurs pronostics	13
1.3 Cytotoxicité dans les lymphomes T périphériques	14
1.3.1 Les molécules de cytotoxicité	15
1.3.2 Les PTCL : une entité difficile à classer	17
1.3.3 La plasticité : une particularité des lymphocytes T	18
1.3.4 PTCL et Epstein Barr Virus	19
1.3.5 PTCL NOS et cytotoxicité, quelques entités déjà décrites	20
1.4 Aspects moléculaires dans les PTCL NOS : apports de l'analyse de profil d'expression génique (GEP)	21
1.4.1 Corrélations entre phénotype et signature moléculaire dans les PTCL NOS	21
1.4.2 Voies de signalisation dans les PTCL NOS	23
1.4.3 PTCL NOS et cytotoxicité, à l'échelle moléculaire	24
1.4.4 Cellule tumorale d'origine des PTCL NOS	26
2 PATIENTS ET MÉTHODES	28
2.1 Sélection des cas	28
2.1.1 Cohorte issue des dossiers du service de Pathologie de l'Hôpital Henri Mondor (cohorte DIAMIC)	28
2.1.2 Cohorte TENOMIC du LYSA	31
2.1.3 Cas analysés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)	33
2.2 Recueil des données cliniques	33
2.3 Relecture anatomopathologique	33
2.4 Etude immunohistochimique	34
2.5 Association à l'EBV	34
2.6 Etude de la clonalité	34
2.7 Méthodes statistiques	35
3 RESULTATS	36
3.1 Description de la population	36
3.1.1 Caractéristiques cliniques	36
3.1.2 Caractéristiques biologiques	37
3.1.3 Caractéristiques anatomopathologiques	38
3.1.4 Particularités de 7 cas présentant une positivité des transcrits EBER de l'EBV	42
3.1.5 Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique	45
3.2 Analyses de survie	48
3.2.1 Survie globale et survie sans progression	48
3.2.2 Analyse univariée	49
3.2.2.1 Facteurs et scores pronostiques :	49
3.2.2.2 Autres critères cliniques	50
3.2.2.3 Expression de marqueurs anatomopathologiques	51
3.2.2.4 Réponse au traitement	52

3.2.2.5 Résumé de l'analyse univariée.....	53
4 DISCUSSION	54
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXES.....	67
Classification des proliférations T et NK selon l'OMS⁵	67
Synopsis du PHRC TENOMIC	68
Cahier d'observation CRF de l'étude TENOMIC	70
Score de performance ECOG	79
Classification d'Ann Arbor pour le bilan d'extension des lymphomes.....	80
Scores pronostiques utilisés pour les lymphomes T	81
RÉSUMÉ.....	82

ABRÉVIATIONS

ALCL : *anaplastic large cell lymphoma*, lymphome T anaplasique à grandes cellules
ALK : *anaplastic lymphoma kinase*
AITL : *angioimmunoblastic T cell lymphoma* (LAI)
ATLL : *adult T cell leukemia/lymphoma*, leucémie/lymphome T de l'adulte
EATL : *enteropathy-associated T-cell lymphoma*, lymphome T associé aux entéropathies
EBV : Epstein Barr Virus
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
HBV : Virus de l'hépatite B
HCV : Virus de l'hépatite C
HES : Hématoxyline-Eosine-Safran
HIV : Virus de l'immunodéficience humaine
HTLV1 : *Human T-cell lymphotropic virus type 1*, virus T lymphotropique humain de type 1
IDH2 : *Isocitrate dehydrogenase 2*
IPI : *International Prognostic Index*
JAK : Janus kinase
LAI : lymphome T angio-immunoblastique (*AITL*)
LDH : lactate déhydrogénases
LNH : lymphome non hodgkinien
LTP : lymphome T périphérique (*PTCL*)
NFS : numération formule sanguine
NK : *natural killer*
NOS : *not otherwise specified*
OMS : Organisation mondiale de la Santé
OS : *overall survival*, survie globale
PCR : *Polymerase chain reaction*
PFS : *progression-free survival*, survie sans progression (SSP)
PIT : *Prognostic Index for T-cell lymphoma*, index pronostique des lymphomes T périphériques
PTCL : *peripheral T cell lymphoma* (LTP)
PTCL NOS : *peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified* (LTP sans autre précision)
SAM : syndrome d'activation macrophagique
SG : survie globale (OS)
SSP : survie sans progression (PFS)
STAT : *Signal Transducer and Activator of Transcription*
TCR : *T-cell receptor*, récepteur lymphocytaire T
TdT : *Terminal deoxynucleotidyl transferase*
TET 2 : *Ten eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2*

* : la présence d'une astérisque (*) signifie que toutes les données ne sont pas disponibles ou pas indiquées, et/ou que la somme des pourcentages n'est pas égale à 100%

1 INTRODUCTION

1.1 Les LTP et les LTP sans autre précision : de drôles de matriochkas

Avec des taux annuels d'incidence standardisés inférieurs à 6 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, les hémopathies malignes restent des affections rares lorsqu'elles sont étudiées par sous-type histologique¹, mais représentent globalement 10% des nouveaux cas de cancer². En 2012, en France métropolitaine, on estimait à 35 000 le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes (19 400 hommes et 15 600 femmes). Plus de deux tiers des cas étant des hémopathies lymphoïdes.

1.1.1 La classification des lymphomes, un processus évolutif

Dès le milieu des années 1970, la classification de Kiel³ distinguait les lymphomes dérivés des lymphocytes B ou T à partir des connaissances acquises sur leur contrepartie non tumorale. En 1994, la classification REAL⁴ utilisait l'analyse immunohistochimique et moléculaire pour mieux distinguer les différents lymphomes B ou T.

Le terme de lymphome T périphérique (LTP ou PTCL, pour *peripheral T cell lymphoma*) est un terme générique employé souvent pour englober à la fois les proliférations clonales dérivées de populations lymphocytaires T matures post-thymiques (TCR $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$) et NK. Tandis que la définition de LTP inclut techniquement les lymphomes cutanés indolents tels que le mycosis fongoïde, le traitement de ces entités est fondamentalement différent de celui des lymphomes T systémiques agressifs.

La classification OMS⁵ distingue trois grands groupes de proliférations T matures ou lymphomes T périphériques : les lymphomes T de présentation leucémique, les lymphomes T de localisation extra ganglionnaire et les lymphomes T de localisation ganglionnaire (les principales entités sont illustrées dans le *Tableau 1*).

lymphomes T de présentation leucémique	lymphomes T de localisation extra ganglionnaire	lymphomes T de localisation ganglionnaire
<ul style="list-style-type: none">• leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV1+)• leucémie prolymphocytaire T• leucémie agressive à cellules NK• leucémie T à grands lymphocytes à grains	<ul style="list-style-type: none">• lymphome NK/T de type nasal• lymphome T associé aux entéropathies• lymphome T hépatosplénique• lymphome T de type panniculite sous-cutanée• lymphomes T cutanés primitifs	<ul style="list-style-type: none">• lymphome T angio-immunoblastique• lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif• lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-négatif*• lymphome T périphérique sans autre précision

Tableau 1 : principaux lymphomes T périphériques selon l'OMS⁵ (les lymphomes T cutanés primitifs notamment ne sont pas détaillés, cf Annexe 1 pour détails, *entités provisoires)

Ils sont définis sur des arguments cliniques, histologiques et immunophénotypiques, et à l'exception du lymphome anaplasique à grandes cellules, leurs anomalies chromosomiques et

moléculaires sont encore mal connues. Les lymphomes T périphériques posent de vrais problèmes diagnostiques et thérapeutiques et leur pronostic est moins bon que celui des lymphomes B⁶⁻¹¹.

1.1.2 Données épidémiologiques

Plus fréquents en Asie et Amérique du Sud (surreprésentation expliquée par la plus grande incidence des PTCL associés à des virus dans ces régions), les PTCL représentent un groupe d'hémopathies malignes rares en Europe et en France (< 6/100 000/an)¹ et hétérogènes.

Parmi les PTCL, les trois sous-types les plus fréquents sont (*Figure 1*) : le lymphome T périphérique sans autre précision (PTCL NOS, pour *not otherwise specified*), le lymphome T angio-immunoblastique (LAI ou AITL, pour *angio-immunoblastic T cell lymphoma*), et le lymphome anaplasique à grandes cellules (ou ALCL, pour *anaplastic T cell large cell lymphoma*). Ils sont parfois mentionnés comme « les sous-types ganglionnaires » des LTP mais des atteintes extra ganglionnaires sont fréquemment retrouvées¹¹.

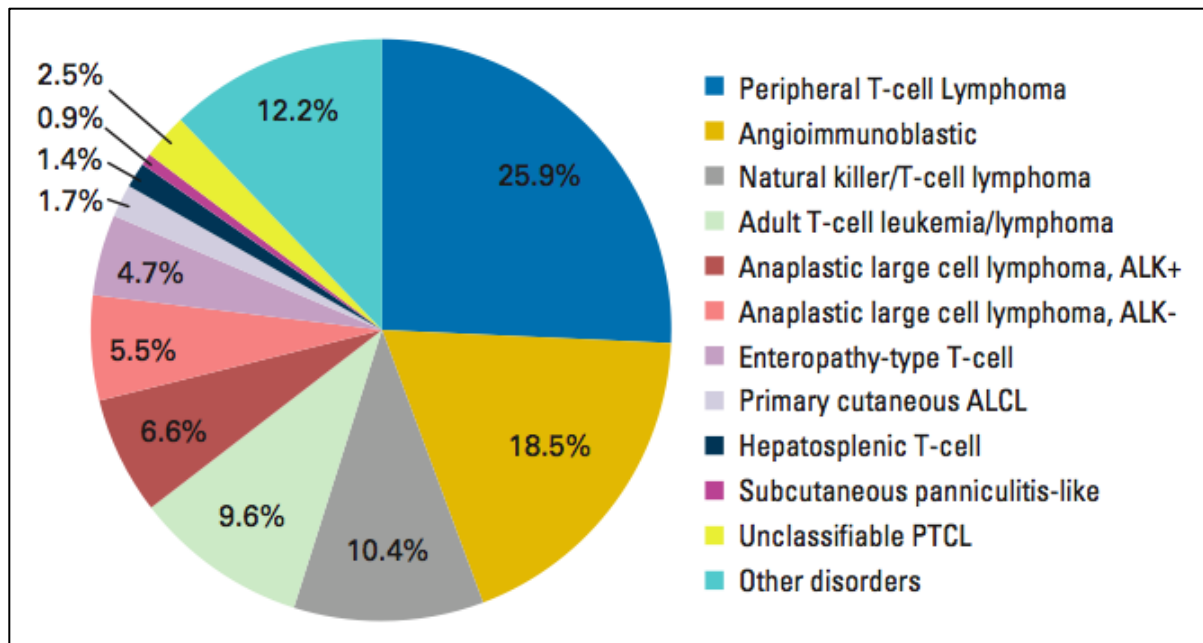


Figure 1 : distribution des PTCL depuis la classification OMS 2008¹¹

Ces sous-types représentent plus de la moitié des cas de LTP. Les sous-types de LTP étiquetés « extra ganglionnaires » sont, par ordre d'incidence décroissante : le lymphome NK/T de type nasal, le lymphome T associé à une entéropathie (EATL), le lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL), le lymphome T hépatosplénique (HSTCL) et le lymphome T sous-cutané de type panniculite (SPTCL).

Bien que ces données remontent à la dernière classification OMS, c'est-à-dire à plus de sept ans aujourd'hui, des données récentes du réseau LYMPHOPATH et du PHRC TENOMIC (cf section Patients & Méthodes et Annexe 2) montrent que ces chiffres restent d'actualité, notamment pour la France (*Figure 2*)¹².

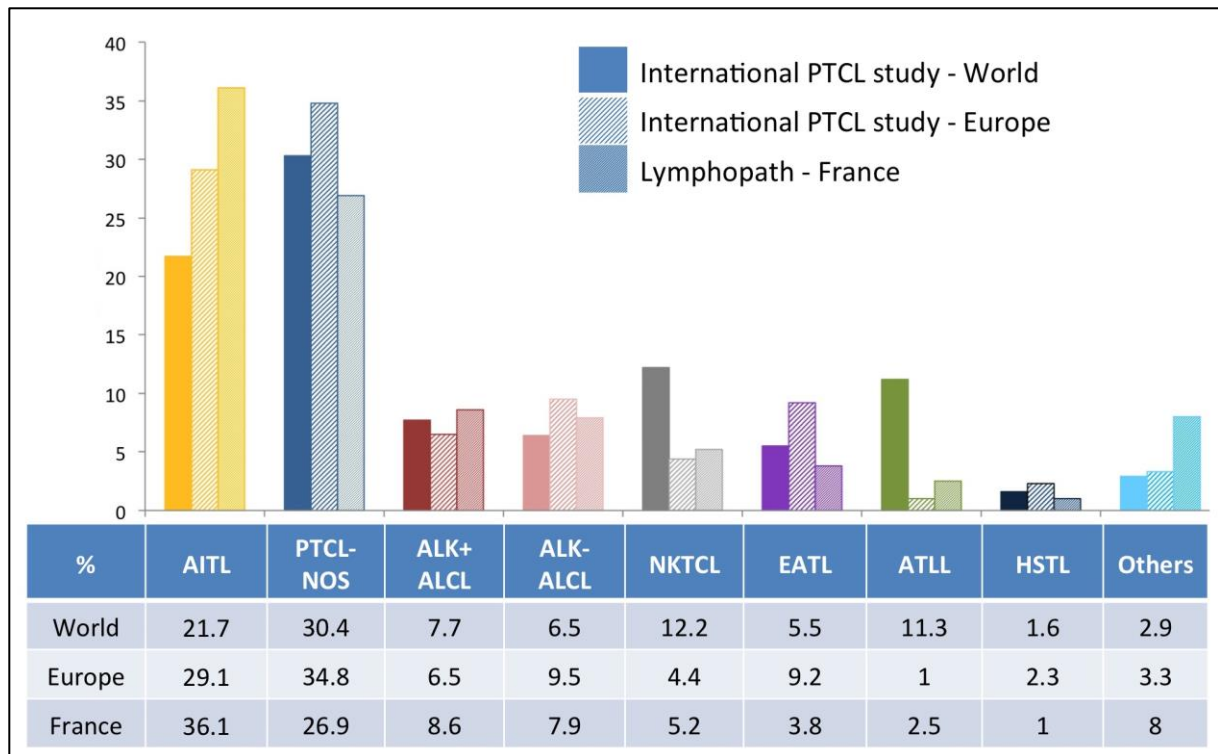


Figure 2 : fréquences relatives des différentes entités de lymphomes T périphériques non cutanés selon le International peripheral T-cell lymphoma project¹¹ (statistiques sur des données au niveau international, n=1314 et européen, n=450) et le registre Lymphopath entre 2010 et 2013 (France, n=2046).¹²

Au sein des LTP, l'OMS définit les LTP sans autre précision (PTCL NOS) comme une catégorie hétérogène de lymphomes T ganglionnaires et extra ganglionnaires, *ne correspondant pas à l'une des entités spécifiquement définies* de lymphomes T dans la classification actuelle⁵.

Ce qui fait donc de cette entité, un diagnostic d'exclusion, par définition. Or, pour exclure les autres « entités spécifiquement définies », il faut déjà bien les avoir identifiées et étudiées. Ainsi, au fur et à mesure que les connaissances sur les lymphomes en général, et les lymphomes T en particulier, se sont améliorées, des classifications issues de consensus entre spécialistes internationaux ont permis de mieux définir les LTP en différents sous-groupes. Chaque nouvelle entité définie morphologiquement, immunophénotypiquement, ou encore par des caractéristiques cytogénétiques et/ou moléculaires laissait place à un ballot de plus en plus petit réunissant les cas indéfinis.

Appelés tour à tour PTCL *not otherwise characterized* (REAL classification en 1994) ou *unspecified* (WHO au début des années 2000), et maintenant *not otherwise specified* depuis 2008, ces miscellanées de lymphomes T encore mal caractérisés tendent à diminuer avec le temps. A quand la dernière poupée russe ?...

Qui sait quel nouveau nom il aura dans les prochaines classifications, et surtout, quand nous pourrions estimer que toutes les entités de LTP ont été suffisamment bien étudiées pour qu'une telle dénomination n'ait plus de raison d'être ?

1.2 PTCL NOS, un diagnostic d'exclusion, certes, mais des particularités communes

On estime à 1 419 le nombre de nouveaux cas de LTP en France en 2012, avec un rapport hommes/femmes de 1,7 (sexe ratio H/F = 1,5-2:1)⁵. Ces lymphomes sont essentiellement des maladies de l'adulte. Leur médiane d'âge est de 67 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. La survie nette à 5 ans des LTP estimée en France en population générale est de 55 % sur la période 2001-2004¹³. Les PTCL NOS représentent environ un quart des LTP dans les pays occidentaux¹¹ et leur pronostic est extrêmement sombre^{9,11,14-18}.

Le LTP dérive d'un lymphocyte T ou NK qui a survécu au passage et à l'éducation dans le thymus. En conséquence, presque tout LTP exprime un récepteur des cellules T (TCR) et a perdu l'expression de la protéine TdT. La pathogénie d'une grande partie des LTP n'est pas bien comprise mais comme dans la plupart des néoplasies, elle est une conséquence d'une différenciation cellulaire dérégulée en raison de signaux de survie cellulaire ou anti-apoptotiques inadéquats.

1.2.1 Les PTCL NOS en anatomopathologie

Poser un diagnostic de LTP peut être difficile. L'obtention d'un prélèvement tissulaire de qualité est souvent problématique et peut prendre du temps. Les biopsies à l'aiguille fine contiennent très rarement suffisamment de matériel pour permettre de porter un diagnostic concluant et non équivoque. Il n'est pas rare que le diagnostic soit difficile même sur une pièce d'exérèse ganglionnaire de qualité.

En ce qui concerne la présentation morphologique, les PTCL NOS forment des infiltrats diffus ou paracorticaux qui effacent l'architecture normale du ganglion. Le spectre cytologique est extrêmement vaste et les cellules tumorales peuvent paraître très polymorphes ou au contraire monotones. En général, les cellules sont pléomorphes (*Figure 3*), de taille moyenne à grande avec des noyaux irréguliers (*Figure 4*), nucléolés et présentant de nombreuses mitoses⁵. Une hyperplasie des veinules post-capillaires, un angiocentrisme ou une angio-invasion sont possibles. Le fond est fréquemment inflammatoire et polymorphe constitué d'un infiltrat d'histiocytes, polynucléaires éosinophiles, petits lymphocytes, plasmocytes, immunoblastes B (clonaux ou non, et parfois infectés par l'EBV).

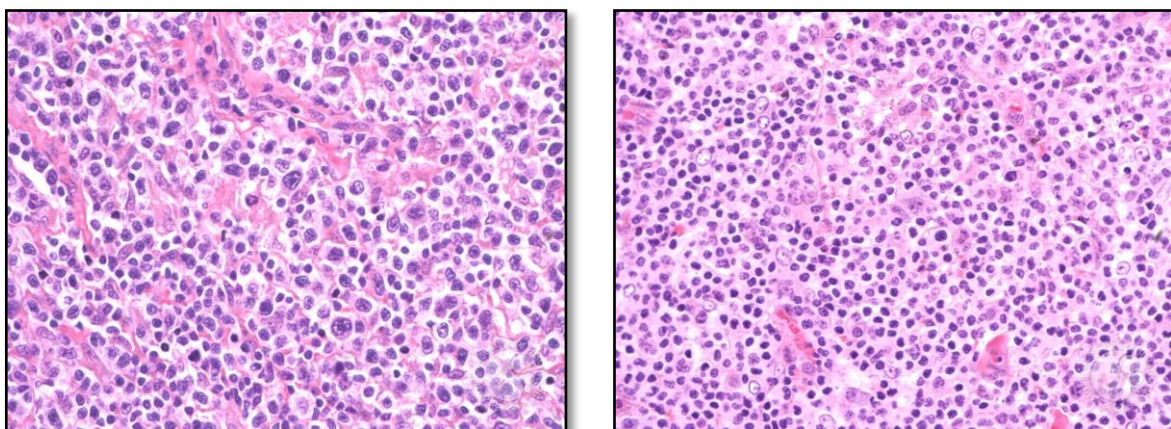


Figure 3 : illustration du pléomorphisme et de l'atteinte diffuse de l'infiltrat dans les PTCL NOS (auteur : Marshall Kadin)

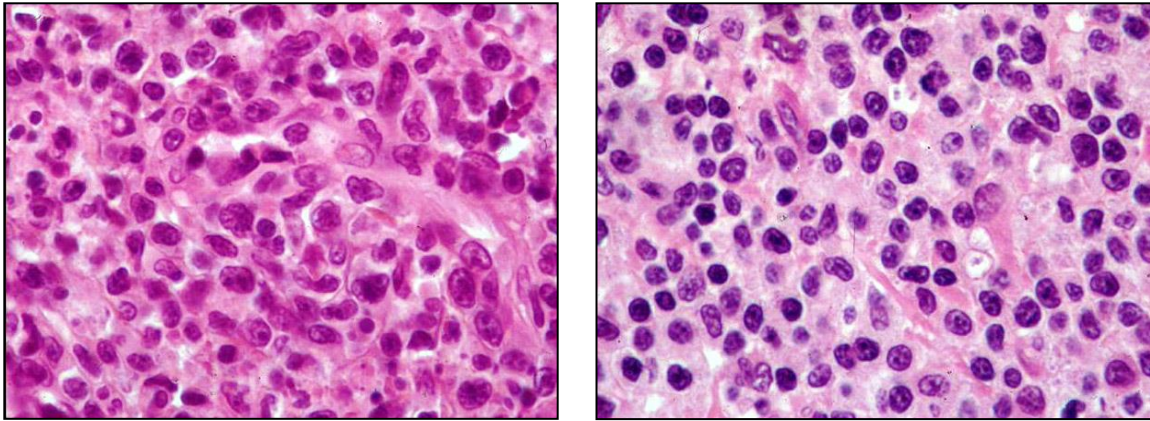


Figure 4 : illustration des atypies nucléaires dans les PTCL NOS. Avec l'aimable autorisation du Pr Philippe Gaulard

Certaines variantes de PTCL NOS ont été décrites comme particulières et notables, ainsi la variante lymphoépithélioïde de type Lennert est un sous-type caractérisé par un infiltrat de nombreux histiocytes épithélioïdes.

Au niveau extra ganglionnaire, l'infiltrat tumoral des PTCL NOS est également diffus et de même composition cellulaire. L'atteinte cutanée spécifique, quand elle est présente, est typiquement localisée au niveau du derme et du tissu sous-cutané. Une atteinte des annexes et la formation de nodules compliqués d'ulcération peuvent être vus dans ce type de lymphome.

En immunohistochimie, les PTCL NOS se caractérisent par un phénotype T aberrant avec la perte fréquente de l'expression du CD5 et/ou du CD7 (Figure 5). Les présentations ganglionnaires sont classiquement caractérisées par un infiltrat CD4+/CD8-, mais les cellules tumorales peuvent exprimer le CD4, ou le CD8, chacun des deux ou ni l'un ni l'autre. La chaîne β F1 du TCR est exprimée en général. Le CD30 peut être exprimé mais souvent de manière hétérogène et sans positivité du CD15 ni de l'EMA, ce qui, associé à la morphologie et au reste des immunomarquages, permet de différencier cette entité des ALCL ou d'un lymphome hodgkinien. Contrairement aux LAI, on n'observe que très rarement une positivité des marqueurs des cellules T « follicular helper » ou TFH (CD10, BCL6, CXCL13, ICOS et/ou PD1). L'expression aberrante de marqueurs B (CD20, CD79a et/ou PAX5) est peu fréquente. Le taux de cellules en cycle est généralement élevé et les cas présentant un KI67 supérieur à 70% sont de moins bon pronostic^{5,19}.

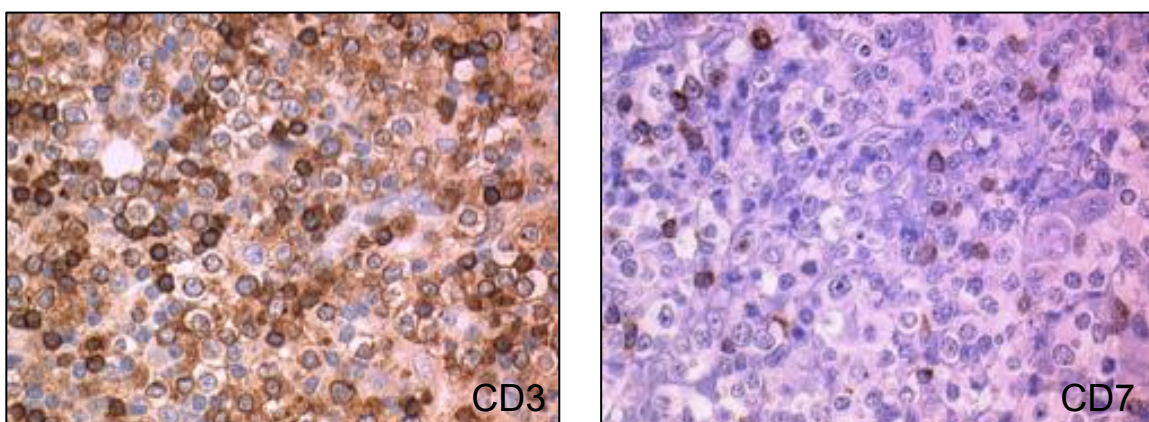


Figure 5 : illustration du phénotype aberrant ou « trou phénotypique » par perte de l'expression d'un ou plusieurs antigènes T dans les PTCL NOS. Avec l'aimable autorisation du Pr Philippe Gaulard

Les protéines cytotoxiques (Perforine, Granzyme B et TIA-1 – pour *T cell intracellular antigen 1*) sont exprimées dans un tiers des cas et l'EBV est détecté par hybridation in situ (sondes EBER) dans 5% des cas de PTCL NOS¹⁷.

1.2.2 Clinique des PTCL NOS

Cliniquement, les lymphomes T périphériques sans autre précision sont des lymphomes agressifs et se présentent généralement à un stade avancé de la maladie. Plus de deux-tiers des patients ont une maladie disséminée (stade III ou IV d'Ann Arbor) et 21% ont une infiltration médullaire au diagnostic¹⁷. La plupart des patients se présentent avec une atteinte ganglionnaire mais il est commun de retrouver une ou plusieurs atteintes extra ganglionnaires de la maladie (tube digestif et peau notamment pour certains entités, mais aussi foie, poumons, glandes salivaires ou système nerveux central) et bien que peu fréquente, une phase circulante peut être associée. Les patients sont souvent symptomatiques avec des symptômes B (fièvre, perte de poids involontaire, sueurs nocturnes), et présentent rarement mais classiquement une atteinte sévère avec une anémie hémolytique et/ou un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Un taux de lactate déshydrogénases élevé est également commun.

1.2.3 Origine cellulaire des PTCL NOS

Un réarrangement clonal des gènes du TCR est retrouvé dans 90% des cas. La plupart des LTP dérive d'un lymphocyte T exprimant un TCR $\alpha\beta$ et beaucoup plus rares sont les lymphomes issus d'un lymphocyte T $\gamma\delta$ ou d'une cellule NK.

Les LTP résulteraient de la prolifération d'un premier clone lymphoïde et par conséquent, les clones suivants portent le même réarrangement clonal du TCR dans le lymphome. Ces TCR clonaux peuvent être détectés en étudiant les réarrangements V(D)J des chaînes bêtas et gamma du TCR par PCR, Southern Blot ou cytométrie en flux et sont utiles comme analyse complémentaire dans le diagnostic de LTP. Cependant, comme pour une grande partie des éléments diagnostiques des LTP, il reste beaucoup de variabilité dans ces analyses.

Ainsi, un test moléculaire de clonalité du TCR positif n'est pas suffisant pour confirmer un diagnostic de LTP, tout comme un test négatif n'exclut pas le diagnostic.

1.2.4 PTCL NOS et facteurs pronostics

Les PTCL NOS sont des lymphomes extrêmement agressifs, répondant mal aux traitements et rechutant souvent. Il n'existe pas de standard de traitement franc, cependant, la polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) est le régime le plus utilisé généralement et peut être considéré comme étant la thérapeutique standard de facto, quoique non entièrement satisfaisante²⁰. En effet, avec une polychimiothérapie conventionnelle de type CHOP, la survie globale à 5 ans est de l'ordre de 30%^{11,21}. Pour les cas exprimant fortement CD30, elle est par contre inférieure à 20%²².

Les facteurs associés au pronostic sont le stade, l'index pronostique international (score IPI)^{5,23}, et possiblement le PIT²⁴ score (index pronostique des lymphomes T périphériques) qui prend en compte l'atteinte médullaire. Par ailleurs, la positivité de l'EBV, la dérégulation de la voie NF κ B, une signature en profil d'expression génique (*gene expression profiling*

(GEP)) témoignant d'une prolifération élevée et l'expression de granules cytotoxiques semblent être corrélés à un pronostic péjoratif^{21,25-28}.

Différents scores pronostiques ont été validés dans les PTCL NOS, comme l'IPI et le PIT. L'index pronostique international (IPI) est généralement utilisé pour les lymphomes agressifs ; il se compose de 5 variables cliniques communes : âge > 60 ans ; performance status selon l'ECOG > 1 (Cf Annexe 4); LDH > la limite supérieure de la normale ; nombre d'atteintes extra ganglionnaires > 1 ; stade de la maladie dans la classification de Ann Arbor > 2.

Le score PIT est un autre index pronostique qui peut également être employé dans les LTP pour guider la décision thérapeutique ; il inclut l'atteinte médullaire notamment, ainsi que des LDH élevées, un stade avancé et le performance status comme critères importants²⁴. D'autres modèles pronostiques ont été conçus pour des sous-types plus rares comme l'ATLL²⁹ et le lymphome NK/T^{30,31}.

Les LTP constituent un groupe très hétérogène de lymphomes ayant un pronostic sombre du fait d'une évolution le plus souvent agressive. Le diagnostic n'est pas aisé et nécessite des anatomopathologistes expérimentés ayant reçu des informations cliniques pertinentes et orientées de la part des cliniciens. Les traitements actuels restant encore relativement peu efficaces, une connaissance approfondie de la biologie (transcriptome, CGH array, puces tissulaires, analyse du réarrangement des gènes du TCR) des LTP semble importante pour améliorer le diagnostic, mais également le pronostic et la réponse aux traitements.

1.3 Cytotoxicité dans les lymphomes T périphériques

Les PTCL NOS représentent, dans la plupart des études, le groupe le plus fréquent des lymphomes T matures et/ou NK selon la classification 2008 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁵. Ce sous-type de lymphome se compose de sous-catégories hétérogènes avec des caractéristiques cliniques, histologiques, cytogénétiques, pronostiques et de réponse au traitement très variées. La classification inclut sous cette dénomination tous les lymphomes T matures qui ne peuvent pas être assignés à une autre entité T spécifique préalablement caractérisée⁴. Les patients de cette catégorie ont fréquemment une évolution clinique agressive en dépit d'une polychimiothérapie; ainsi, des stratégies diagnostiques et thérapeutiques innovatrices sont nécessaires²⁴.

Au cours de la dernière décennie, l'expression des molécules cytotoxiques (Granzyme B, TIA-1 et Perforine) a suscité un intérêt considérable en tant qu'élément important pour définir des lymphomes extra ganglionnaires, tels que le lymphome NK/T de type nasal (ENKTCL), le HSTCL, le EATL ou encore les lymphomes T cutanés primitifs. Dans les LTP ganglionnaires, les molécules cytotoxiques peuvent également être exprimées, notamment dans les ALCL (*Figure 6*).

Classification	TIA-1	Perforin	Granzyme B
Present cases	100% (11/11)	100% (11/11)	100% (11/11)
CD8+ PTCL (33)	ND	90% (9/10)	90% (9/10)
EBV-associated cytotoxic large T-cell lymphoma (39)	100% (8/8)	ND	100% (8/8)
NK-cell lymphoma (40)	100% (14/14)	100% (14/14)	100% (13/13)
NK-cell lymphoma (33)	ND	100% (10/10)	100% (10/10)
Non-hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma (40)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)
Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma (42)	100% (16/16)	100% (16/16)	ND
Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma (40)	100% (10/10)	0% (0/8)	0% (0/10)
ALCL (33)	ND	61% (11/18)	56% (10/18)
ALCL (39)	85% (29/34)	ND	54% (19/35)
Lennert's lymphoma (41)	70% (7/10)	ND	40% (4/10)

Figure 6 : Comparaison de l'expression des molécules cytotoxiques selon le type de lymphome de phénotype cytotoxique³²

1.3.1 Les molécules de cytotoxicité

Les lymphocytes cytotoxiques représentent un groupe hétérogène mais fonctionnellement proche de lymphocytes, qui inclut les cellules NK, les lymphocytes cytotoxiques $T\alpha\beta$ et $T\gamma\delta$. Outre leur fonction cytotoxique commune, ces types cellulaires diffèrent par leur origine, leur phénotype, leur mécanisme d'activation et de reconnaissance de leur cible³³. Cependant, ils partagent un mécanisme commun de lyse cellulaire et utilisent ainsi les mêmes voies de signalisation menant à la mort programmée de la cellule.

La première voie est celle des récepteurs de mort obtenue par la liaison de FASL, TNF et TRAIL (entre autres) à leurs récepteurs, et aboutit à une apoptose dépendante d'une cascade de caspases³⁴. L'autre voie implique la libération de granules contenant des molécules cytotoxiques directement dans la cellule cible.

Après avoir reconnu sa cible, le lymphocyte cytotoxique met en place, grâce à un remodelage du cytosquelette, un trafic intracellulaire des granules (Figure 7), qui vont sécréter leur contenu dans l'espace intermembranaire formant la synapse immunologique. Ces granules contiennent les principales molécules cytotoxiques que sont la perforine, les granzymes et le TIA-1.

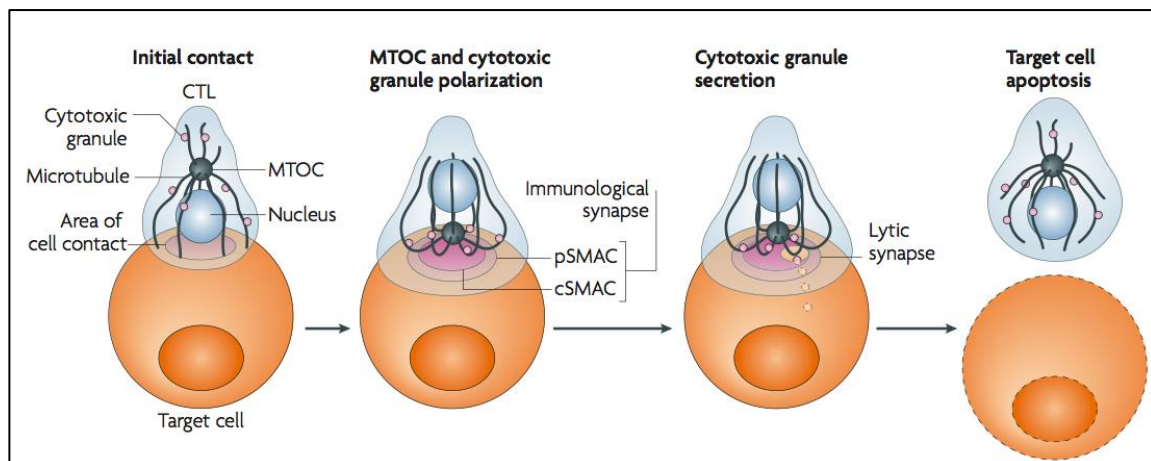


Figure 7 : séquence des événements aboutissant à la lyse d'une cellule cible par un lymphocyte cytotoxique (MTOC : *microtubule-organizing centre*, SMAC : *supramolecular activation complex*, pSMAC pour périphérique et cSMAC pour central)³⁴

La perforine est une protéine sous forme de monomères à l'état basal dans les lymphocytes cytotoxiques. Ces monomères sont contenus dans des granules cytoplasmiques, qui par exocytose sont libérés dans le milieu extracellulaire et en présence d'ions Ca^{2+} s'assemblent

pour former un canal transmembranaire de polyperforine (*Figure 8*). Ce canal modifie l'équilibre osmotique de la cellule cible et participe à sa mort par apoptose. Le lymphocyte cytotoxique libère également la protéine TIA-1 et des granzymes qui empruntent le canal de polyperforine pour déclencher d'autres événements concourant à l'activation des voies de l'apoptose³⁵.

Les granzymes sont des protéases induisant la mort cellulaire par divers mécanismes, soit directement, soit par activation de la voie des caspases (clivage de procaspases, par exemple).

La protéine TIA-1, une fois dans le cytosol de la cellule cible, participe à la fragmentation de l'ADN et induit donc aussi l'apoptose. TIA-1 est exprimé dans les lymphocytes cytotoxiques indépendamment de leur état d'activation³⁶, de même que dans certaines cellules myéloïdes. Il joue un rôle dans de nombreux processus biologiques, comme la modulation de la transcription génique, l'arrêt du cycle cellulaire ou l'autophagie^{35,37,38}.

En revanche, la perforine et les granzymes sont uniquement exprimés dans les cellules cytotoxiques activées et sont associées à l'induction des mécanismes cytolytiques^{34-36,39}.

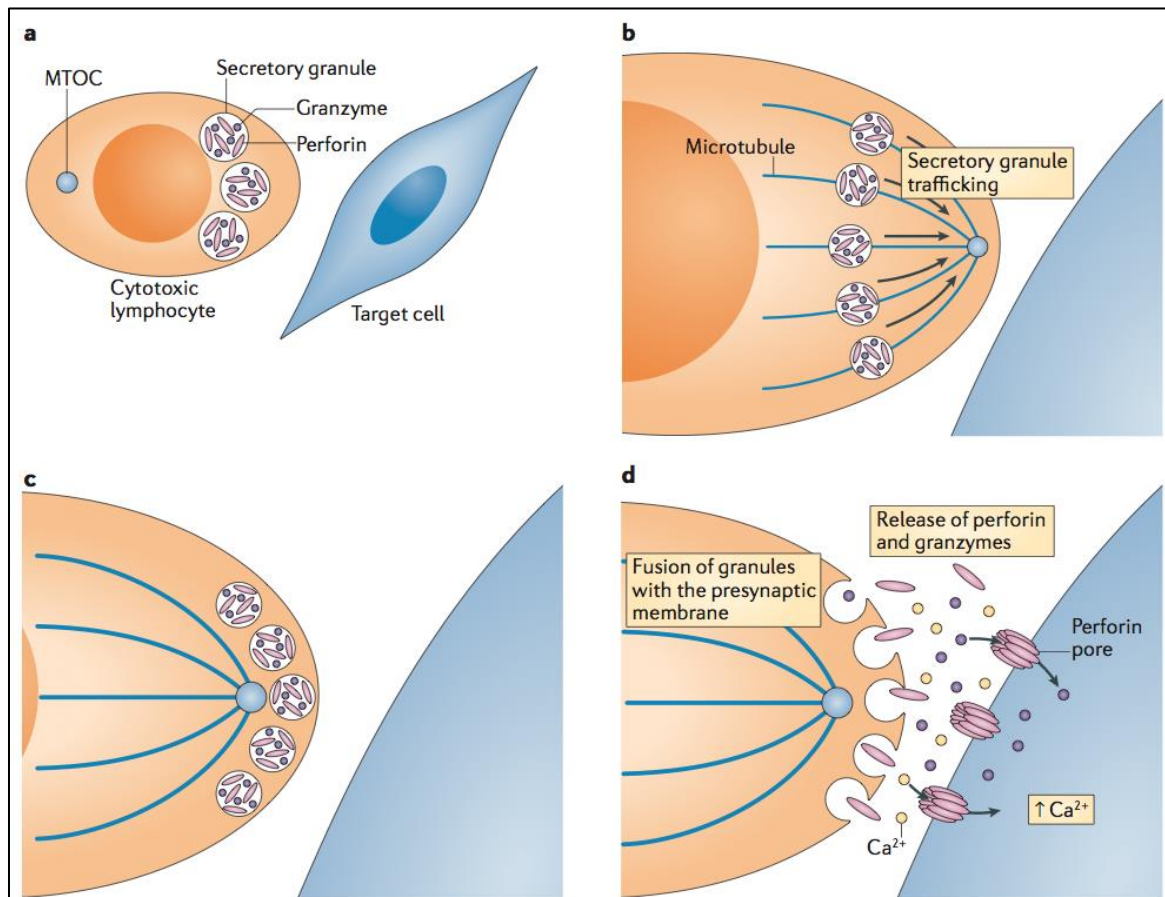


Figure 8 : schéma de l'interaction entre un lymphocyte cytotoxique et sa cellule cible au niveau de la synapse immunologique³⁹

Les lymphomes cytotoxiques sont des hémopathies développées à partir d'un lymphocyte T ou d'une cellule NK et qui expriment au moins un marqueur de cytotoxicité. Du fait de la fréquence d'une population T réactionnelle (parfois cytotoxique) associée au contingent tumoral dans ce type de lymphome, la définition d'un lymphome T ganglionnaire de

phénotype cytotoxique est basée sur la présence d'au moins 30% de cellules tumorales positives pour l'un de ces marqueurs²⁸.

Le phénotype cytotoxique n'est pas systématiquement associé à une positivité du CD8+, et certains lymphomes cytotoxiques sont CD4+ (ALCL ALK+, quelques LTP cytotoxiques ganglionnaires) ou encore doubles négatifs (HSTCL, EATL). Leur présentation clinique est le plus souvent extra ganglionnaire et en général très agressive, mais bien que certaines caractéristiques soient communes à ce sous-groupe, les lymphomes T cytotoxiques forment eux aussi un groupe hétérogène (*Figure 9*) et nécessitent un faisceau d'arguments pour leur diagnostic.

Entity	Predominant Presentation	T-cell or NK-cell Type	Cytotoxic Phenotype†	EBV Status
T-cell large granular lymphocytic leukemia	Leukemic/disseminated	$\alpha\beta$ T cells (rarely $\gamma\delta$ T cells)	Activated	Negative
Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells	Leukemic/disseminated	NK cells	Activated	Negative
Aggressive NK-cell leukemia	Leukemic/disseminated	NK cells	Activated	Positive
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoproliferative disease of childhood	Systemic	$\alpha\beta$ T cells	Activated	Positive
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	Extranodal (upper aerodigestive tract, skin, soft tissue, GI tract, testis, etc.)	NK cells > $\gamma\delta$ T cells > $\alpha\beta$ T cells	Activated	Positive
EATL	Extranodal (small intestine, other)	$\alpha\beta$, $\gamma\delta$ or TCR-silent T cells	Activated	Negative
HSTCL	Extranodal (liver, spleen)	$\gamma\delta$ T cells > $\alpha\beta$ T cells	Nonactivated	Negative
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Skin	$\alpha\beta$ T cells	Activated	Negative
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders	Skin	$\alpha\beta$ or TCR-silent T cells; $\gamma\delta$ T cells in subset of lymphomatoid papulosis	Activated	Negative
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	Skin	$\gamma\delta$ T cells	Activated	Negative
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma (provisional entity)	Skin	$\alpha\beta$ T cells	Variable	Negative
HV-like lymphoma	Skin	$\alpha\beta$ or $\gamma\delta$ T cells or NK cells	Activated	Positive
PTCL, NOS (subset)	Nodal or extranodal	$\alpha\beta$, $\gamma\delta$ or TCR-silent T cells	Variable	Variable
ALK ⁺ anaplastic large cell lymphoma (most)	Nodal (extranodal)	$\alpha\beta$ or TCR-silent T cells	Activated	Negative
ALK ⁻ anaplastic large cell lymphoma (many)	Nodal (extranodal)	$\alpha\beta$ or TCR-silent T cells	Activated	Negative

Figure 9 : Principaux lymphomes T et NK cytotoxiques selon la classification OMS de 2008^{5,40}

1.3.2 Les PTCL : une entité difficile à classer

Contrairement aux lymphomes B, la classification des LTP en fonction de la cellule T ou NK saine équivalente n'est pas possible du fait de la grande hétérogénéité clinique, histologique et phénotypique, et de l'importance de la localisation anatomique du lymphome. De plus, même l'analyse moléculaire de ces lymphomes peine encore à déterminer un phénotype ou génotype précis du fait de la perturbation des analyses par la population T réactionnelle fréquemment associée.

Une approche différente consiste à distinguer les lymphomes T selon qu'ils expriment un TCR $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$. La plupart des lymphocytes T expriment le premier, alors que 5% des TCR seulement sont composés des chaînes γ et δ . Ces deux types de récepteurs ont un processus de maturation différent (*Figure 10*), des fonctions complémentaires (participation des TCR $\gamma\delta$ dans l'immunité innée) et présentent une diversité de fréquence selon le type d'organe (d'une faible proportion dans les ganglions, à une part plus importante dans la rate)⁴⁰. Cependant, certains lymphomes sont à la fois négatifs pour le TCR $\alpha\beta$ et le TCR $\gamma\delta$, ou à l'inverse, expriment les deux récepteurs, au moins dans un pourcentage de la population tumorale⁴¹.

Les PTCL NOS cytotoxiques ont une signature moléculaire particulière en GEP, peuvent être aussi bien CD4+ que CD8+ et expriment indifféremment le TCR $\alpha\beta$ que $\gamma\delta$ ou les deux^{28,40,42,43}. Quelques lymphomes T ganglionnaires cytotoxiques se présentent avec des atteintes extra ganglionnaires concomitantes et des particularités cliniques ou phénotypiques

classiques parmi les PTCL NOS cytotoxiques extra ganglionnaires (positivité pour l'EBV par exemple). Ceci souligne donc le fait que la localisation du lymphome T ne peut pas à elle seule, permettre de le classer dans tous les cas⁴⁰.

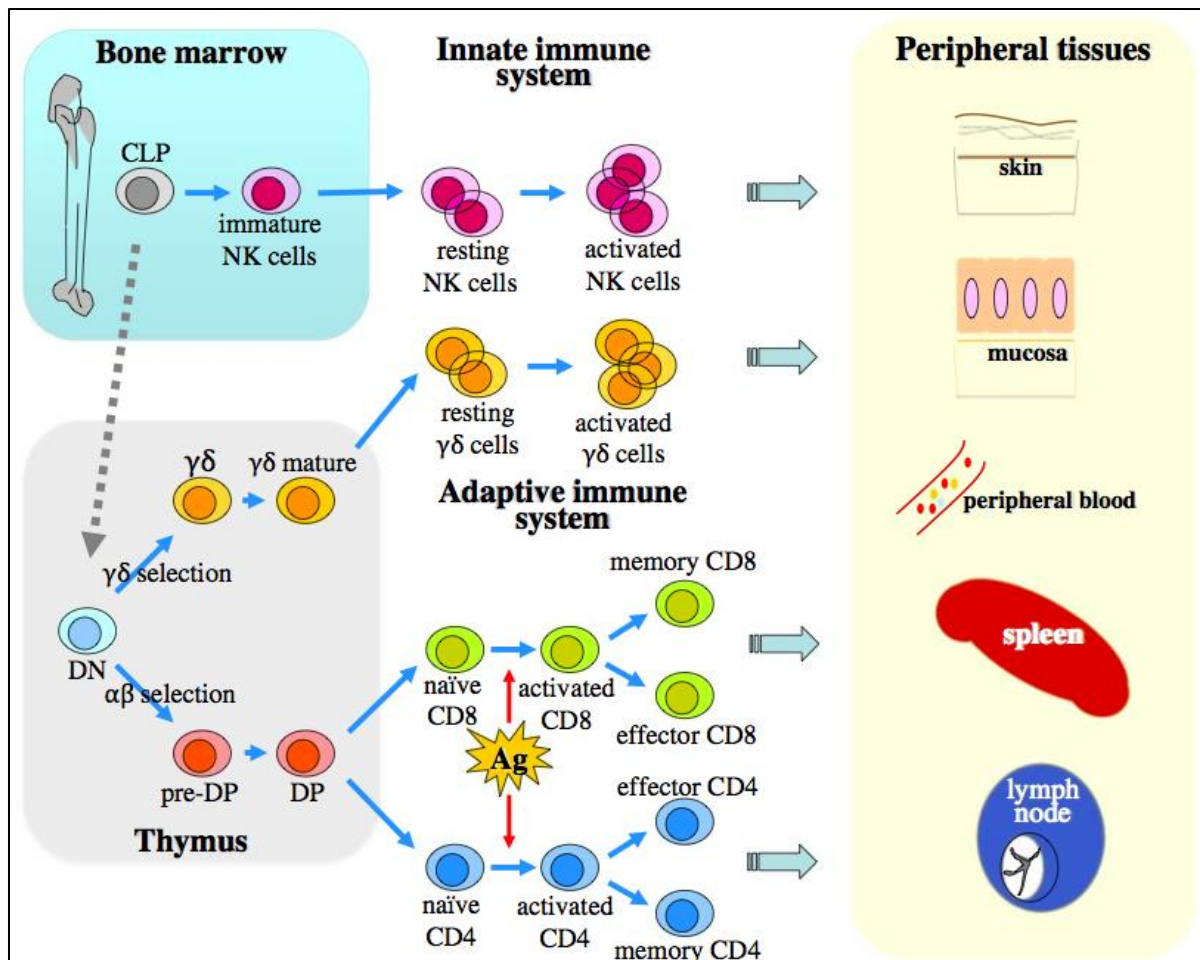


Figure 10 : Maturation des principales populations de lymphocytes T et NK, et distinction selon leur participation au système immunitaire inné ou adaptatif⁴⁰.

1.3.3 La plasticité : une particularité des lymphocytes T

Ces derniers éléments soulignent l'importante plasticité métabolique des lymphocytes $T\alpha\beta$, $T\gamma\delta$ ⁴⁴ ou NK. En tant qu'acteurs majeurs de l'immunité, ces cellules, une fois activées, peuvent se différencier en divers sous-types fonctionnels, selon la nature de la stimulation antigénique et le microenvironnement local⁴⁵. Cette plasticité permet ainsi d'obtenir à partir d'un même type cellulaire d'origine, une population hétérogène de lymphocytes, chacun apte à répondre à un stimulus très spécifique.

Par conséquent, il peut être difficile de déterminer la cellule d'origine du LTP. Ce dernier est donc le plus souvent caractérisé par un faisceau d'arguments, plutôt que par la lignée cellulaire de laquelle il dérive. Cet ensemble d'éléments expliquant la lymphomagenèse comprend notamment le site de développement du lymphome, l'antigène stimulant la réponse immunitaire et la positivité de certains marqueurs particuliers indiquant la fonction exercée par le lymphocyte in situ.

1.3.4 PTCL et Epstein Barr Virus

Dans le cadre du EAFP Lymphoma Workshop qui s'est réuni en 2012, une équipe de spécialistes internationaux ayant repris plus de 200 cas⁴⁶ a recensé une très faible quantité de patients souffrant de LTP associés à l'EBV qui ne répondaient pas stricto sensu à la définition classique de l'ENKTCL (lymphome NK/T extra ganglionnaire de type nasal). La présentation cytologique était relativement monomorphe, contrairement aux ENKTCL, et tous les patients avaient une atteinte ganglionnaire au diagnostic. De manière notable, 3 patients sur 4 présentaient un déficit immunitaire (séropositivité HIV, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et patient âgé de plus de 80 ans). Il est intéressant de noter que ces lymphomes dérivait préférentiellement d'un lymphocyte T que d'une cellule NK et avaient un phénotype cytotoxique sans expression du CD56. Le groupe de spécialistes a donc proposé de distinguer possiblement une entité associée à l'EBV différente de l'ENKTCL qui pourrait être nommée les lymphomes T/NK ganglionnaires.

Plus récemment, une équipe coréenne a repris 15 cas de lymphomes T ou NK ganglionnaires EBV-positifs⁴⁷ qui partageaient des caractéristiques clinicopathologiques communes, comme l'expression de molécules cytotoxiques, une origine cellulaire T $\alpha\beta$ CD8+, des atypies cellulaires, un stade avancé de la maladie et un pronostic péjoratif. Les auteurs proposent également de classer ces lymphomes comme une entité à part entière au sein des lymphomes T et NK matures. Dans cette étude, les deux tiers des prélèvements étaient positifs pour le CD8 et exprimaient un TCR $\alpha\beta$. Par ailleurs, seulement 2 cas (13%) étaient CD56-positifs et aucun patient n'avait de lésions nasales ni un terrain d'immunodépression.

Une équipe japonaise⁴² a repris des cas de LTP avec phénotype cytotoxique et a remarqué certaines particularités clinicopathologiques parmi un groupe de 26 patients souffrant de PTCL NOS cytotoxiques ganglionnaires positifs pour l'EBV. Ces cas représentaient 40% des cas de LTP ganglionnaires avec expression de marqueurs cytotoxiques et dénotaient par l'association fréquente avec des signes B, une prédominance d'hommes d'âge mûr, un envahissement hépatique et la rareté des lésions cutanées spécifiques associées. Au niveau immunohistochimique, ce sous-groupe était fréquemment fortement positif pour le CD8 et négatif pour le CD56. Inversement, les LTP cytotoxiques EBV négatifs étaient plutôt CD4+. Enfin, les cas d'ENKTCL étaient exclus à la fois par la rareté de l'atteinte ganglionnaire associée et le phénotype CD56+. De cette étude, il ressort que le facteur pronostique prédominant serait le phénotype cytotoxique et l'absence d'expression du CD5 plutôt que l'association à l'EBV.

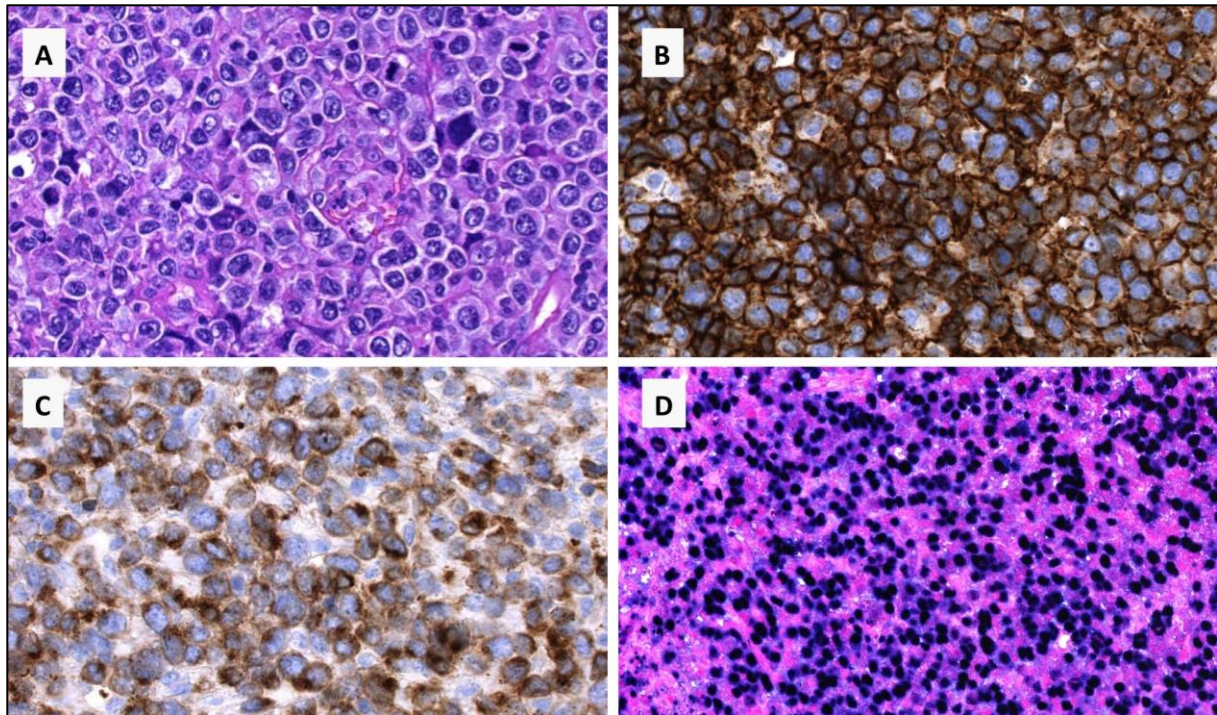


Figure 11 : photos d'un prélèvement fixé de PTCL NOS cytotoxique EBV-positif. Coloration HES montrant une morphologie particulière avec de grandes cellules monomorphes (A). Immunomarquage pour le CD3 (B) et pour le Granzyme B (C). Analyse des transcrits EBER de l'EBV en hybridation in situ (D). Avec l'aimable autorisation du Pr Laurence de Leval

1.3.5 PTCL NOS et cytotoxicité, quelques entités déjà décrites

Le phénotype cytotoxique est également retrouvé, à un niveau plus faible cependant, dans des lymphomes T ganglionnaires lymphoépithélioïdes (ou variante morphologique de PTCL NOS dite de Lennert). Il se caractérise par une prolifération de lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne associés à un infiltrat d'histiocytes épithélioïdes et a la particularité d'avoir un phénotype cytotoxique non activé (c'est à dire exprimant TIA-1, mais ni Granzyme B ni Perforine) et une positivité quasi-constante du CD8^{48,49}.

De manière intéressante, certains patients ayant eu un diagnostic de lymphome lymphoépithélioïde avec phénotype cytotoxique peuvent présenter quelques années plus tard un lymphome T périphérique agressif avec un degré de cytotoxicité plus important⁴⁹. Un autre groupe de LTP ganglionnaires cytotoxiques est caractérisé par la présence de grandes cellules, infectées ou non par l'EBV et une nécrose extensive ou de l'apoptose. Cliniquement, cette entité est souvent associée à une CIVD ou un SAM, et a un pronostic très sombre du fait d'une évolution excessivement agressive^{32,49,50}. Certains de ces cas peuvent avoir été classés en lymphomes systémiques T/NK EBV+ ou une forme variante de lymphome de Lennert⁴⁰.

Certaines équipes ont donc émis l'hypothèse que les PTCL NOS ganglionnaires exprimant des molécules cytotoxiques constitueraient un sous-groupe particulier avec une évolution clinique agressive et une association avec l'EBV dans plus de la moitié des cas^{25,28}. Cette hypothèse semble être appuyée par des études de *GEP*^{43,51}.

La prochaine édition de la classification OMS des tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques devrait permettre de reconnaître quelques nouvelles entités, notamment au sein des LTP dits sans autre précision, et pourquoi pas distinguer les LTP ganglionnaires au phénotype cytotoxique.

1.4 Aspects moléculaires dans les *PTCL NOS* : apports de l'analyse de profil d'expression génique (GEP)

La diversité des présentations morphologiques ainsi que le manque de marqueurs diagnostiques pour la plupart des sous-types de LTP rendent le diagnostic et la classification de ses pathologies difficiles. Après catégorisation des quelques entités spécifiquement définies grâce à l'immunohistochimie et les marqueurs moléculaires, plus d'un tiers des LTP reste inclassable et est donc appelé « sans autre précision » (NOS). En dehors de la t(2 ;5)(p23 ;q35) des ALCL ALK+, aucune anomalie génétique spécifique n'a encore été décrite dans les LTP.

L'analyse des *PTCL NOS* par cytogénétique conventionnelle retrouve des anomalies clonales de nombre et de structure dans la plupart des cas, et ceci le plus souvent quand en histologie les cellules tumorales sont de grande taille. En particulier, des délétions (4q, 5q, 6q, 9p, 10q, 12q et 13q) ont été retrouvées. Un caryotype complexe n'est pas rare^{5,52}, et des gains et pertes récurrents ont été observés par analyse CGH. Une étude a d'ailleurs identifié une association entre le pronostic et la présence de délétions chromosomiques dans un sous-groupe de *PTCL NOS* cytotoxiques CD5+ ganglionnaires⁵³. Cependant, aucune étude n'a pu retrouver d'anomalie récurrente spécifique ni prouver qu'il existe une corrélation entre la complexité du caryotype et un pronostic péjoratif.

Un profil moléculaire associé aux cellules TFH a été retrouvé dans certains *PTCL NOS*, avec le même type de mutations d'*IDH2* (*Isocitrate déshydrogénase 2*) et *TET2* (*Ten-Eleven Translocation methylcytosine dioxygenase 2*), des gènes régulant la méthylation de l'ADN, que dans les LAI⁵⁴⁻⁵⁸.

Par ailleurs, la première translocation récurrente décrite dans les *PTCL NOS* rapportée en 2006 a permis d'identifier un sous-groupe de lymphomes T sans autre précision particulier par sa présentation folliculaire : la t(5 ;9)(q33 ;q22) responsable de la fusion *SYK-ITK*⁵⁹. Certains travaux suggèrent que cette entité serait à rattacher au sous-groupe des LTP TFH de par son phénotype⁶⁰.

Les *PTCL NOS*, de même que d'autres tumeurs, sont caractérisés par une dérégulation des gènes liés à l'apoptose, la prolifération, l'adhésion cellulaire et le remodelage de la matrice extracellulaire. De même qu'au niveau clinique et histologique, ils forment un groupe hétérogène au niveau moléculaire, de sorte que de nombreuses études ont identifié divers sous-groupes moléculaires les caractérisant⁶¹.

Afin d'identifier des sous-groupes distincts au sein de cette entité hétérogène sur le plan clinique et morphologique que sont les *PTCL NOS*, de nombreuses études ont été menées visant à mieux les caractériser au niveau biologique et pronostique⁶².

1.4.1 Corrélations entre phénotype et signature moléculaire dans les *PTCL NOS*

La plupart des *PTCL NOS* étant CD4+, il a d'abord été émis que cette hétérogénéité était liée à l'expression de récepteurs de chimiokines soit Th1 soit Th2. C'est ainsi qu'un groupe a identifié que les patients souffrant d'un *PTCL NOS* exprimant *CCR4* (une chimiokine associée au phénotype Th2) avaient potentiellement un pronostic bien plus défavorable que ceux qui ne l'expriment pas⁶³. Des études de GEP ont cependant démontré que les *PTCL*

NOS peuvent dériver de lymphocytes auxiliaires ou cytotoxiques indépendamment du niveau d'expression du CD4 ou du CD8 par les cellules tumorales^{43,64}.

En 2007, une équipe a décrit une association significative entre la surexpression de gènes de la prolifération en signature moléculaire et un pronostic péjoratif en terme de survie, définissant ainsi un phénotype potentiellement plus agressif de LTP²⁷.

L'équipe de Laurence de Leval a retrouvé, à peu près en même temps, une signature moléculaire différente dans un sous-groupe positif pour le CD30 en immunohistochimie par rapport au groupe négatif pour ce marqueur. Le premier sous-groupe présentant une diminution de l'expression de nombreuses molécules de surface associées à l'activation T et de médiateurs intracellulaires de la voie de signalisation du TCR (*Figure 12*). L'intérêt pronostique et clinique réel de ces divers sous-groupes moléculaires reste cependant à définir, et il serait intéressant d'avoir de plus grandes études sur le sujet. Néanmoins, certaines informations révélées par ces analyses de signatures moléculaires peuvent déjà avoir des implications directes en terme de traitements, en ce qui concerne la positivité du CD30 pour le brentuximab vedotin premièrement, mais aussi la diminution de l'expression du CD52 dans le sous-groupe CD30+ ou la surexpression du PDGFR α (*Platelet derived growth factor receptor alpha*) dans les PTCL NOS^{53,64}.

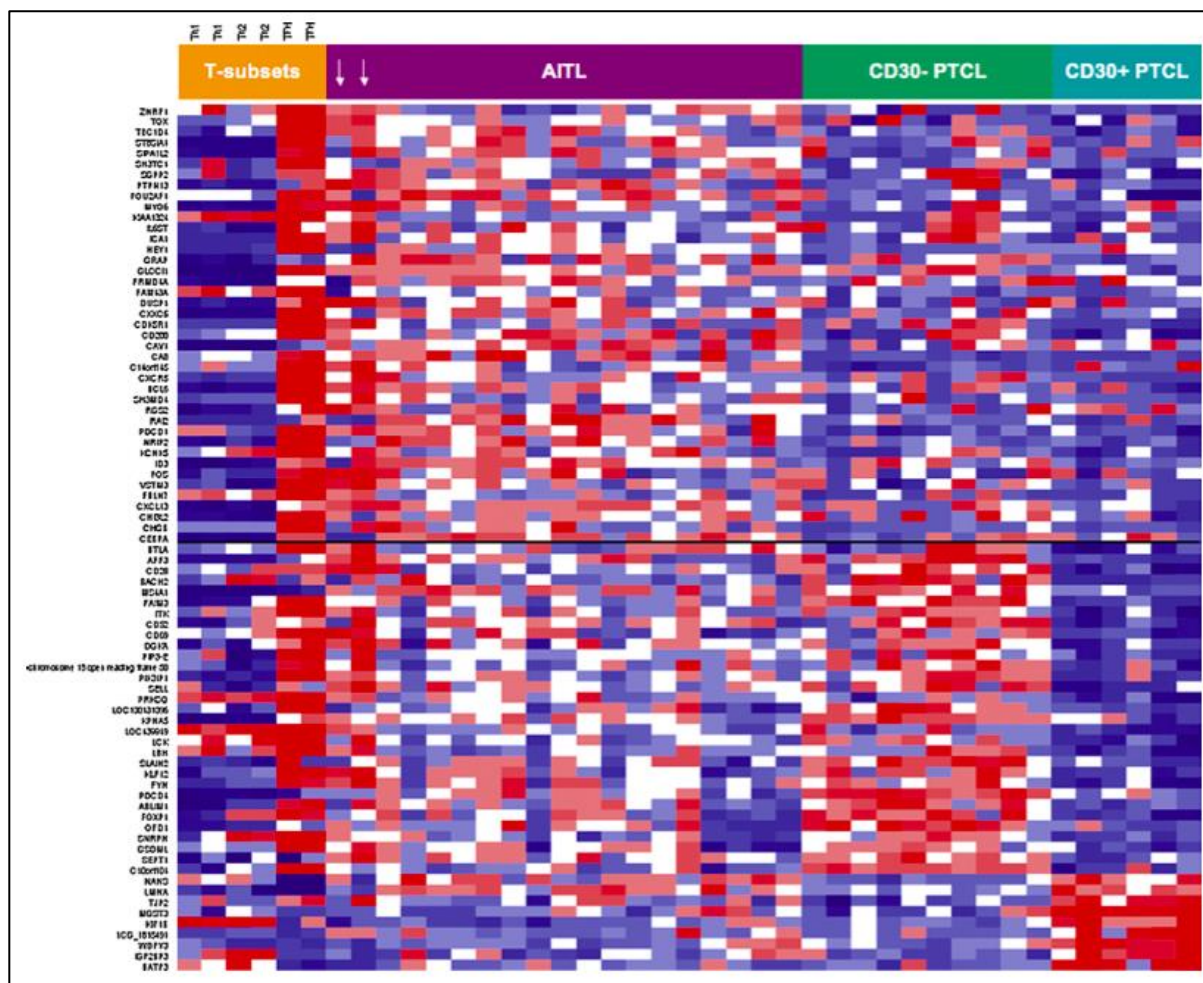


Figure 12 : Signature moléculaire des LAI et PTCL NOS par analyse de profil d'expression génique (GEP). Les données d'expression géniques sont représentées pour des populations de lymphocytes T normaux (à gauche), des populations cellulaires tumorales de LAI (au centre) et des populations cellulaires tumorales de PTCL NOS (à droite, séparées selon l'expression ou non du CD30)⁵³.

1.4.2 Voies de signalisation dans les PTCL NOS

Les études biomédicales d'expression génique sont moins nombreuses et abouties dans le domaine des lymphomes T, en comparaison avec les lymphomes B, du fait de la différence d'incidence et de l'hétérogénéité histologique de cette pathologie. Une des premières études sur le sujet a montré qu'au sein des PTCL NOS et LAI, les cas n'exprimant pas fortement des gènes impliqués dans la voie NFκB seraient de moins bon pronostic (*Figure 13*). Il est intéressant de noter que cette même équipe avait remarqué une association, dans le groupe NFκB, à une expression réduite des marqueurs T habituels. Néanmoins, certains auteurs ont fait remarquer que le microenvironnement, et notamment les cellules réactionnelles accompagnant le contingent tumoral pouvaient « polluer » cette analyse de GEP et handicaper donc lourdement l'identification d'altérations moléculaires spécifiques des LTP⁶⁵.

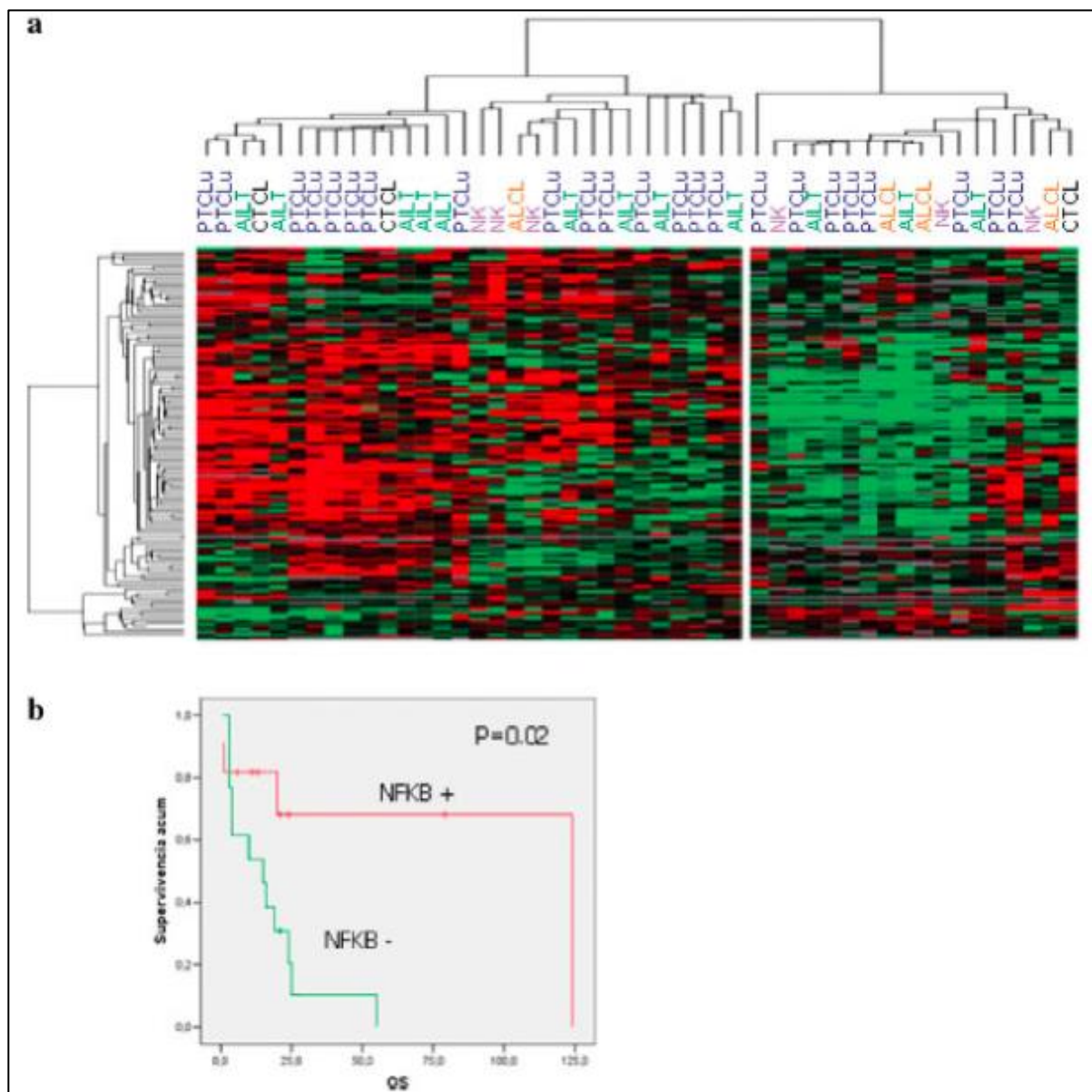


Figure 13 : analyse de cas de PTCL NOS et LAI selon l'expression de 135 gènes de la voie NFκB. Indépendamment du sous-type histologique, les LTP sont divisés en deux grands sous-groupes selon qu'ils ont une expression majorée ou diminuée de ces gènes (a). Courbes de survie des deux sous-groupes (b)⁶⁵.

1.4.3 PTCL NOS et cytotoxicité, à l'échelle moléculaire

L'équipe d'Iqbal avait décrit en 2010 un sous-groupe de 11 PTCL NOS (parmi 144 cas de LTP) exprimant des molécules cytotoxiques et présentant un enrichissement significatif de la signature moléculaire associée aux lymphocytes T CD8+ (comme les gènes cibles des interférons). Ils retrouvaient également une expression augmentée des facteurs de transcription *T-bet* et *Eomes*, ainsi que de leurs gènes cibles.

Les données immunohistochimiques pour ces cas montraient effectivement une surexpression de molécules cytotoxiques (dont TIA-1 et Granzyme B), en revanche, la plupart des cas étaient positifs pour le CD4 plutôt que CD8, confirmant l'hypothèse que l'expression de CD8 n'est pas suffisante pour identifier ce sous-groupe de PTCL NOS. La survie globale des patients était moins bonne (*Figure 14*) dans ce groupe en comparaison avec les autres cas ($p=0,05$)⁴³.

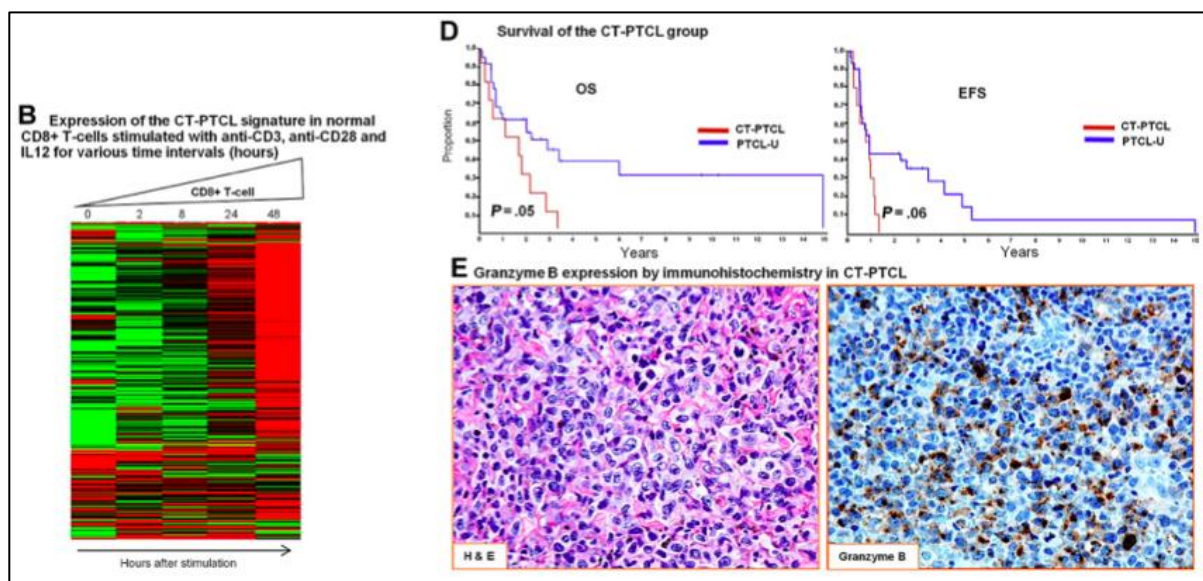


Figure 14 : un sous-groupe de PTCL NOS ayant des caractéristiques de lymphocytes T cytotoxiques. La signature génique associée au sous-groupe des PTCL NOS « cytotoxiques » est fortement exprimée dans les lymphocytes T CD8+ normaux (B). Courbes de survie globale et sans progression pour le sous-groupe « cytotoxique » et pour le reste des autres cas de PTCL NOS montrant un pronostic plus péjoratif pour le premier (D). Photos de lames d'HES et d'immunomarquage pour le granzyme B pour un cas représentatif du sous-groupe de PTCL NOS « cytotoxique » (E)⁴³.

Dans une étude parue l'an dernier, sur 372 cas de LTP pour lesquels le profil d'expression génique était disponible, cette même équipe a permis de reconnaître deux grands sous-groupes moléculaires significativement différents dans leur pronostic au sein des 121 cas de PTCL NOS. Le premier est caractérisé par une expression importante de *GATA3* et ses gènes cibles (parmi lesquels *CCR4*), le second par un haut niveau d'expression de *T-bet* et ses gènes cibles (*CXCR3*, entre autres). Les schémas d'expression des ARN messagers de ces deux voies sont inversés (*Figure 15*)⁵¹.

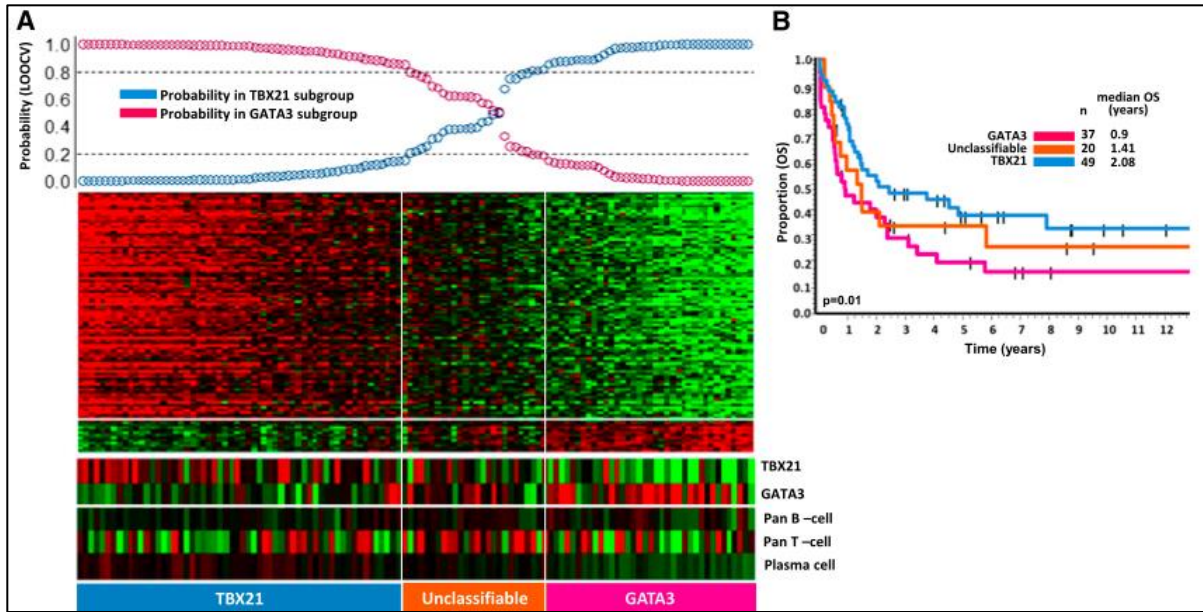


Figure 15 : deux principaux sous-groupes moléculaires de PTCL NOS. Prédiction bayésienne pour les sous-groupes *GATA3* et *T-bet* (A). L'analyse de la survie globale (OS) desdits sous-groupes montre une différence significative (B)⁵¹.

Les auteurs ont ainsi défini une signature génique permettant de distinguer ces deux sous-groupes, de sorte qu'il ne reste que 22 cas « non classés ». Ils ont montré une différence significative en terme de survie : 38% de survie globale à 5 ans pour le groupe *T-bet*, versus 19% pour le groupe *GATA3*. Cependant, au sein du groupe *T-bet*, l'expression de marqueurs de cytotoxicité étaient significativement associés à un pronostic plus défavorable (Figure 16)⁵¹.

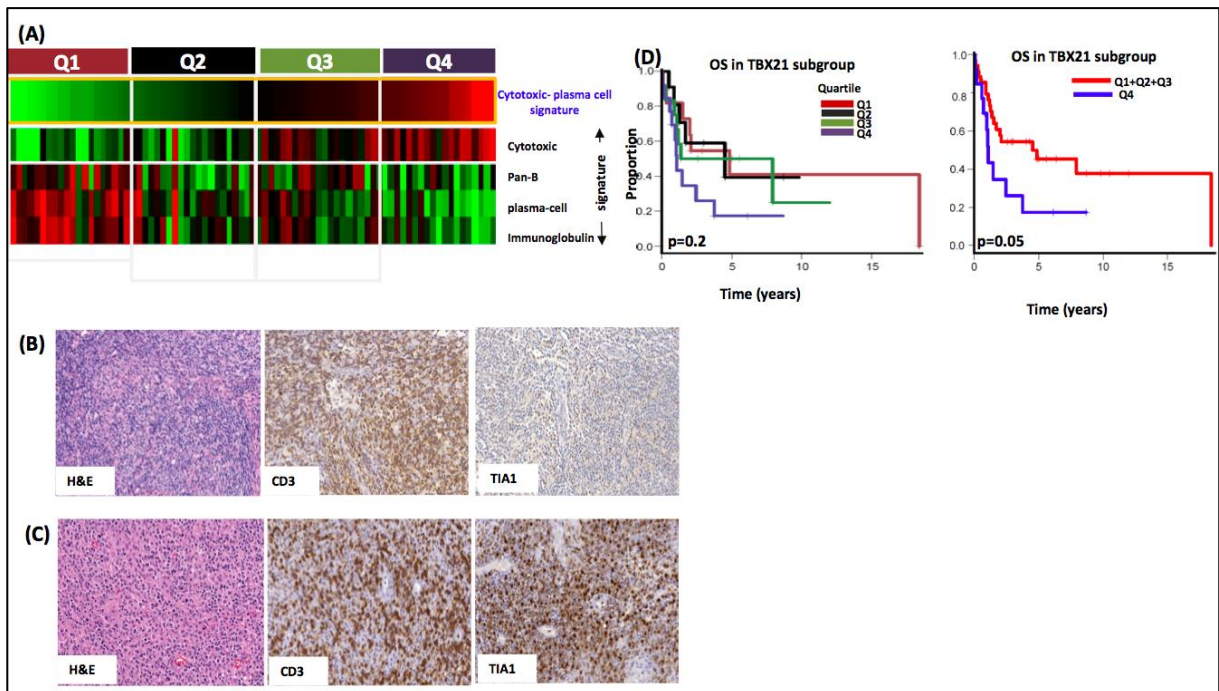


Figure 16 : Au sein du sous-groupe *TBX21* (*T-bet*), les cas sont divisés en quartiles selon le niveau d'expression des signatures géniques entre marqueurs de cytotoxicité ou associés à une différenciation plasmocytaire (A). Les patients ayant un fort niveau d'expression du génotype cytotoxique et une faible signature génique associée à la différenciation plasmocytaire (Q4) présentent le pronostic le plus péjoratif (D). Comparaison entre un faible niveau (Q1, B) et un haut niveau d'expression du TIA-1 (Q4, C) par les cellules en immunohistochimie (B, C)⁵¹.

1.4.4 Cellule tumorale d'origine des PTCL NOS

Ces derniers éléments appuient donc l'hypothèse selon laquelle la lignée cellulaire d'origine de la cellule tumorale, définie sur des critères moléculaires et non du type de TCR, est un déterminant majeur dans la biologie des lymphomes T périphériques. Ainsi, de la même façon que les LAI dérivent d'une cellule TFH, les PTCL NOS dériveraient d'un lymphocyte Th1 ou Th2 (Figure 17)⁶⁶, sans que l'on puisse exactement superposer les signatures moléculaires de l'un ou l'autre type cellulaire normal avec un sous-groupe pathologique.

En effet, l'hétérogénéité retrouvée dans les PTCL NOS en général, et le sous-groupe *T-bet* en particulier, semble être le résultat de la plasticité des lymphocytes T. De nouvelles études sont donc nécessaires pour définir plus précisément les différents sous-groupes et aboutir à une population de « non classés » moléculaires la plus réduite possible. Ceci afin de pouvoir proposer un jour une prise en charge spécialisée selon le sous-groupe de lymphome grâce aux connaissances en terme de physiopathologie et de voies métaboliques altérées, potentiellement accessibles à des thérapeutiques dirigées. Une nouvelle cible pourrait également être le microenvironnement tumoral qui semble jouer un rôle décisif dans le développement des LTP⁶⁶.

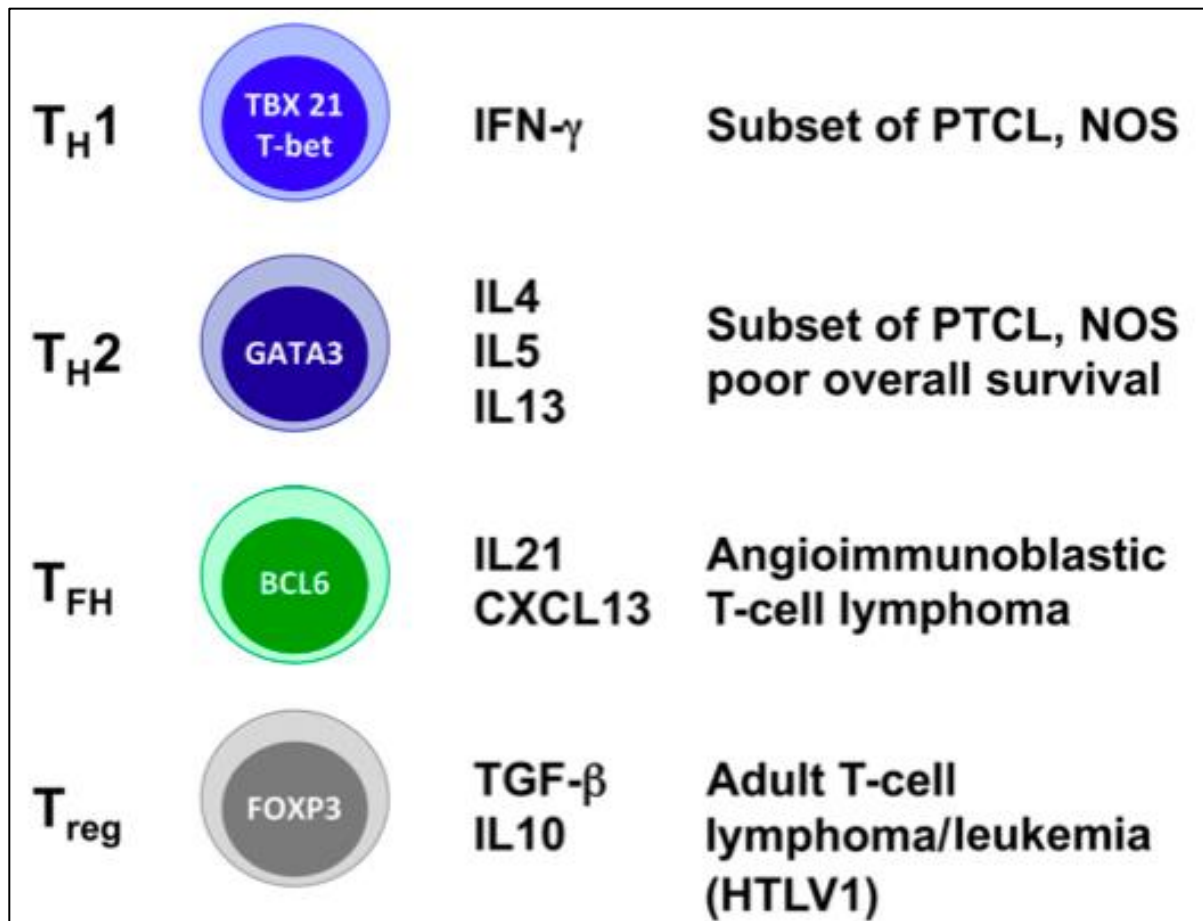


Figure 17 : différentes populations cellulaires T et les lymphomes correspondants⁶⁶.

Une autre étude, en 2005, a distingué à l'aide de *cDNA microarrays* trois sous-groupes de PTCL NOS selon leur signature moléculaire : expression de gènes associés à un mauvais pronostic dans d'autres néoplasies (comme *CCDN2*) ; expression de gènes associés à l'apoptose et l'activation T (tel que *BCL2*) et l'expression de gènes en lien avec la voie

métabolique *JAK/STAT/IFN*. Le premier sous-groupe semblait avoir le pronostic le plus péjoratif⁶⁷.

D'autres pistes thérapeutiques sont explorées grâce aux découvertes récentes des techniques de séquençage de nouvelle génération, comme l'utilité des inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC), ou des voies NOTCH, NFκB, Wnt/β catenin... Cependant, à ce jour, il n'a pas été identifié de lésion récurrente réellement spécifique des PTCL NOS, ce qui confirme donc l'hétérogénéité génétique de cette pathologie, au delà de la diversité des formes cliniques et histologiques. Espérons que l'amélioration des connaissances en terme de GEP et l'intégration des données mutationnelles permettra de définir des sous-groupes moléculaires et ainsi d'améliorer notre compréhension et notre prise en charge des PTCL NOS⁶⁴.

D'autres travaux indiquent que l'expression de marqueurs cytotoxiques dans les LTP est associée à un pronostic péjoratif^{28,69}. Des études de GEP avec de plus grands effectifs seraient nécessaires pour mieux différencier un sous-groupe « cytotoxique » au sein des PTCL NOS.

Afin d'avancer dans l'identification de nouveaux sous-groupes au sein de cette entité hétérogène que sont les lymphomes T périphériques sans autre précision, nous avons repris des prélèvements ganglionnaires à notre disposition via des réseaux de relecture de coupes histologiques en hématologie lymphoïde. L'objectif de ce travail était de réaliser un état des lieux descriptif des caractéristiques cliniques, biologiques et anatomopathologiques au diagnostic d'une cohorte de PTCL NOS diagnostiqués sur une atteinte ganglionnaire exprimant des molécules de cytotoxicité.

2 PATIENTS ET MÉTHODES

2.1 Sélection des cas

Le recueil des cas a commencé le lundi 5 janvier 2015 et a été censuré pour les dernières nouvelles au 31 août 2015. L'ensemble des cas sélectionnés est issu de trois sources, et forme donc une cohorte hybride.

2.1.1 Cohorte issue des dossiers du service de Pathologie de l'Hôpital Henri Mondor (cohorte DIAMIC)

Vingt-six biopsies tissulaires prélevées chez 19 patients ayant un diagnostic final de PTCL NOS (après exclusion donc des autres sous-types spécifiques de PTCL) avec un phénotype cytotoxique (CD8+ et/ou expression de molécules cytotoxiques : Granzyme B, TiA1, Perforine) dans une proportion significative des cellules tumorales (>30%) ont été repris à partir des archives du département de pathologie de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil (Val-de-Marne, France).

Ces cas ont été identifiés à partir du logiciel DIAMIC® (société Infologic-Santé) grâce à un algorithme de sélection à partir de trois critères de sélection : prélèvement « ganglion » (code SG), diagnostic final « PTCL NOS » (code J7P0) et sur les 10 dernières années (2005 à 2015).

Il s'agit de cas transmis pour relecture systématique dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, un réseau national de référence dans l'anatomopathologie des lymphomes organisé dans le cadre du Plan cancer et financé par l'INCa, et qui a permis l'enregistrement prospectif des cas de lymphomes en France grâce à la participation de plus d'une trentaine de centres.

Des 294 cas initialement sélectionnés, il en restait 130 après exclusion des doublons et des erreurs d'enregistrement. Parmi eux, seulement 30 cas ont été revus et 19 ont été gardés pour ce travail. Les causes d'exclusion de l'analyse (ayant fait réduire de plus de cent le nombre de cas étudiés) étaient : erreur de site de prélèvement (si le patient n'avait aucune atteinte ganglionnaire), erreur de diagnostic final, données cliniques insuffisantes, matériel insuffisant ou non disponible pour les analyses complémentaires (*Figure 18*).

En ce qui concerne les renseignements cliniques, les cas finalement gardés sont issus de centres rattachés à TENOMIC directement ou indirectement, pour lesquels des renseignements cliniques étaient accessibles (centres TENOMIC ou proches coopérateurs).

Les principales informations concernant les prélèvements de ces patients sont résumées dans le *Tableau 2*.

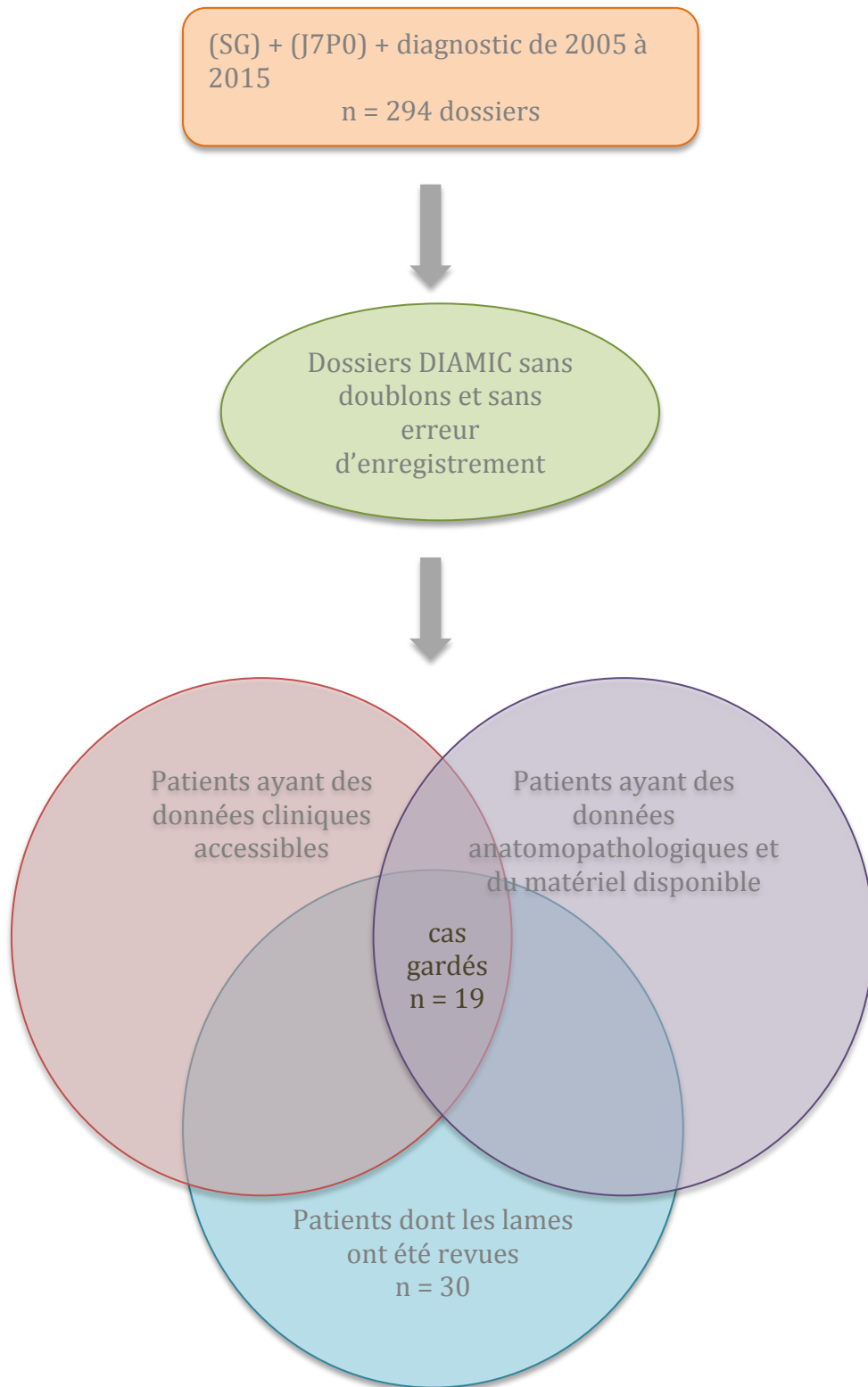


Figure 18 : organigramme représentant les effectifs de patients répertoriés dans le logiciel DIAMIC et représentant la cohorte dite DIAMIC

ID #	identification	Nom	Pré nom	date de naissance	Sexe	Centre	référence initiale	n° DIAMIC	diagnostic initial	date du diagnostic	âge au dg
DL14	DIAMIC	A	M	11/03/1946	F	Clermont-Ferrand	11D01431 13D02119	C035577	PTCL NOS cytotox	15/09/2011	66
DL15	DIAMIC	D	P	02/02/1958	M	Créteil	P652886 + BOM P652800	P652886 + BOM P652800	PTCL NOS	10/01/2014	56
DL16	DIAMIC	K	M	22/08/1934	M	Le Chesnay	13.2318	C033709	PTCL NOS	04/04/2013	79
DL17	DIAMIC	L	A	02/07/1950	M	Créteil	C037445	C037445 rechute : P667737	PTCL NOS cytotox	14/05/2014	64
DL18	DIAMIC	V	G	28/02/1959	F	Ambroise Paré	C13.724 B242389	C035641	PTCL NOS	25/10/2013	55
DL19	DIAMIC	Z	A	04/06/1977	M	Créteil	14G06345 (avicenne)	C039074 C040999 P677842	PTCL NOS cytotox	09/10/2014	37
DL20	DIAMIC	B	O	17/06/1960	F	Créteil	P616352	P616352	PTCL NOS	14/11/2011	51
DL21	DIAMIC	D	G	02/03/1940	M	St Germain en Laye	HE11-3841	C029162	PTCL NOS	30/09/2011	72
DL22	DIAMIC	E	J	29/04/1948	M	Montpellier	GC11-6102	C027650	PTCL Nos cytotox + composante AITL like	15/04/2011	63
DL23	DIAMIC	G	M	25/06/1946	M	Le Chesnay	11/4387	C027914	LNH B riche en T	21/06/2011	65
DL24	DIAMIC	J	P	06/12/1960	M	Clermont-Ferrand	11P031341	C027682	PTCL NOS	23/05/2011	50
DL25	DIAMIC	M	C	04/05/1962	F	Montpellier	GC11-13770	C028803	PTCL NOS	15/09/2011	49
DL26	DIAMIC	R	M	03/10/1939	M	CHIC	A1108266	C028907 antériorité P615645	PTCL NOS	08/11/2011	72
DL27	DIAMIC	D	B	07/06/1957	M	Caen	911676	C023388	LH	21/08/2009	52
DL28	DIAMIC	L	J	05/10/1955	M	Caen	158796 - 158797	C025578	PTCL	27/09/2010	55
DL29	DIAMIC	C	E	15/11/1965	F	Créteil		P675187 P675187 C039542	LH	10/12/2014	49
DL30	DIAMIC	G	M	05/03/1942	F	Laval	14LH14268 15LH02161	C040399	DLBCL	25/03/2015	73
DL31	DIAMIC	M	D	19/06/1984	M	Orléans	15H08817 CR15.7840	C041125 C041291	NK/T nasal	06/05/2015	31
DL39	DIAMIC	G	G	12/03/1948	M	Félix Guyon	11.2044	C027171	NK/T	12/04/2011	63

Tableau 2 : tableau récapitulatif des cas issus des dossiers du service de Pathologie de l'Hôpital Henri Mondor

2.1.2 Cohorte TENOMIC du LYSA

Par ailleurs, vingt-et-une biopsies tissulaires correspondant à dix-sept cas de patients ayant un diagnostic final de PTCL NOS avec expression de marqueurs de cytotoxicité ont été reprises à partir des archives de la cohorte TENOMIC du LYSA (*Tableau 3*).

Le projet TENOMIC est un PHRC national accepté en 2008, regroupant une trentaine de sites du GELA et du GOELAMS, destiné à caractériser sur le plan moléculaire les lymphomes T périphériques non cutanés et non anaplasiques. Il fonctionne sur la base d'un binôme clinicien/pathologiste, ayant à disposition du matériel congelé et des tissus fixés dans le formol puis enrobés de paraffine (ou FFPE pour formalin fixed paraffine embedded) de patients des essais du GELA.

Les objectifs du projet TENOMIC sont :

- l'organisation du recueil d'échantillons tumoraux diagnostiques, et lorsque les conditions de prélèvement le permettent, la mise en suspension pour analyse par cytométrie de flux et tri cellulaire
- l'organisation du recueil des annotations cliniques associées
- l'analyse des prélèvements tumoraux : extraction des acides nucléiques, analyse du transcriptome dans les cas où la qualité des ARNs le permet (estimation, n=150), analyse des marqueurs phénotypiques (par immunohistochimie sur puces tissulaires et/ou cytométrie en flux) et génotypiques (incluant un profil détaillé de réarrangement des gènes des TCR et CGH array)
- l'évaluation génétique de l'hôte (en particulier étude du polymorphisme des gènes de l'immunité)
- la réalisation d'analyses biostatistiques évaluant la corrélation des biomarqueurs avec les annotations histopathologiques, phénotypiques et cliniques, la réponse tumorale et la survie, et l'évaluation de la robustesse des résultats obtenus par les techniques de validation croisée et de rééchantillonnage.

Ce projet s'intègre dans un axe de génomique clinique du cancer, visant à transférer à la pratique clinique des données d'analyses génomiques et post-génomiques dans le but d'améliorer le diagnostic et le pronostic des lymphomes T, en utilisant les tumorothèques des hôpitaux et les plateformes mises en place. Il s'appuie sur la volonté des 2 groupes coopérateurs nationaux GELA et GOELAMS de conjuguer leurs efforts pour une meilleure prise en charge des patients atteints de lymphomes T. L'identification de marqueurs associés à ces tumeurs rares au mauvais pronostic représente une étape nécessaire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (cf Synopsis du PHRC TENOMIC en Annexe 2).

Après relecture collégiale des cas, annotations histopathologiques et cliniques, les 300 cas environ recensés ont fait l'objet d'analyses « -omic » (GEP, array CGH, microARN, transcriptome) et la moitié environ ont bénéficié de l'analyse de mutations ciblées.

Actuellement, le LYSA s'intéresse aux sous groupes restants après exclusion des PTCL TFH, c'est-à-dire exprimant des marqueurs: cytotoxiques, Th1, Th2 et Th17.

Pour information, en 2009-2010 : le projet avait recensé environ 700 PTCL avec CRF, matériel congelé et en paraffine à disposition.

ID #	identification	Nom	Pré nom	date de naissance	Sexe	Centre	référence initiale	n° LYSA-P	diagnostic initial	date du diagnostic	âge au dg
DL1	TENOM 10.020	D	A	17/03/1947	M	Lyon-sud	06SL00967	60106501	PTCL NOS	29/09/2006	60
DL2	TENOM 20.010	A	B	11/02/1958	M	Pessac	S0711734 A/B/MT/ggl	0700817	PTCL NOS	06/09/2007	50
DL3	TENOM 13.004	K	M	27/06/1976	M	Nancy	01B09921	0900256	PTCL NOS	30/10/2001	25
DL4	TENOM 19.007	L	G	29/12/1941	M	Necker	AP00.5680 F/B	0900306	PTCL NOS	15/04/1997	55
DL5	TENOM 09.019	V	H	22/06/1933	F	Limoges	5005943	0900458	PTCL NOS	18/05/2005	72
DL6	TENOM 22.025	L	R	24/07/1944	M	Rouen	B04-756	0900571	PTCL NOS	22/03/2004	60
DL7	TENOM 22.004	P	M	21/03/1946	F	Rouen	B02-556 B02.2320	0900587	N/A	09/10/2002	57
DL8	TENOM 23.014	L	J	27/11/1922	M	Saint Etienne	N0400586	901261	PTCL NOS	11/02/2004	81
DL9	TENOM 07.008	L	F	30/10/1936	M	Liège	04B05512	100061801	PTCL NOS	22/04/2004	68
DL10	TENOM 07.010	N	G	05/03/1962	F	Liège	04B08280	100062101	PTCL NOS	18/06/2004	42
DL11	TENOM 07.007	D	B	10/05/1963	F	Liège	04B05117	100062201	PTCL NOS	15/04/2004	41
DL12	TENOM 04.044	H	R	14/07/1926	M	Créteil	P462838	G1609 1100205	PTCL NOS	18/03/1996	70
DL13	TENOM 04.098	M	C	26/04/1940	F	Créteil	09.927 09.932 09.1679	1200379	PTCL NOS	12/05/2009	69
DL35	AATT	M	P	21/07/1966	M	Reims	13B10795 C 13B10797	1400109	PTCL forme frontière AITL et NOS	13/02/2014	48
DL36	AATT	R	D	04/04/1977	M	Bordeaux	S1214667	1400851	PTCL NOS	12/07/2012	35
DL37	PHRC-T	C	P	18/09/1944	F	Limoges	98.008179	900451	NK/T nasal	22/12/1998	54
DL38	PHRC-T AATT	M	P	03/02/1973	M	Perpignan	13H0883 13H0737	1300478	PTCL NOS	08/02/2013	40

Tableau 3 : tableau récapitulatif des cas issus de la cohorte TENOMIC

2.1.3 Cas analysés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Enfin, trois cas ont été fournis directement par le Pr de Leval de l'Université de Lausanne (Tableau 4).

ID #	identification	Nom	Pré nom	date de naissance	Sexe	Centre	référence initiale	diagnostic initial	date du diagnostic	âge au dg
DL32	cas LdL	?	?	?	M	Lausanne	H1115040	PTCL NOS cytotox	30/11/2011	?
DL33	cas LdL	P	N	05/02/1941	M	Liège	H1216988	PTCL NOS cytotox	29/11/2012	72
DL34	cas LdL	E	A	12/10/1982	M	Lausanne	H0412125 H0713854 H1403983	ALCL ALK-	15/07/2004	22

Tableau 4 : tableau récapitulatif des cas transmis par le Pr de Leval du CHUV

Pour les cas de la cohorte et du CHUV, contrairement à ceux répertoriés dans DIAMIC, il n'y avait pas de restriction sur la date du diagnostic et/ou des rechutes.

Toutes les biopsies ont été relues par au moins un hématopathologiste expert. La confirmation du diagnostic histologique a été accompagnée d'une étude immunohistochimique approfondie comprenant un panel d'anticorps dirigés contre plusieurs antigènes classiquement exprimés par les lymphocytes T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, TCR β F1), dont les marqueurs de cytotoxicité (Granzyme B, Perforine, TiA1).

L'analyse moléculaire par détection des réarrangements des gènes codant pour les chaînes du TCR et de la chaîne lourde des immunoglobulines a également été réalisée.

2.2 Recueil des données cliniques

Pour les patients issus de la cohorte TENOMIC du LYSA-P, les données cliniques étaient disponibles via un cahier d'observation appelé CRF, rempli par le médecin investigateur responsable de l'inclusion du patient.

Les critères cliniques et biologiques utilisés pour ce travail sont en grande partie inspirés du CRF utilisé pour le projet TENOMIC (cf en Annexe 3).

Pour les autres patients, j'ai directement contacté le pathologiste responsable du diagnostic initial pour récupérer le centre de prise en charge clinique du patient puis ai contacté lesdits services cliniques pour récupérer les informations nécessaires via des comptes rendus d'hospitalisation et/ou de consultation.

Pour trois cas sur 39, je n'ai pas eu accès aux données clinicobiologiques.

2.3 Relecture anatomopathologique

Tous les cas issus de la cohorte TENOMIC du LYSA ont été relus par un groupe de pathologistes experts, dont le Pr Philippe Gaulard, et classés selon les critères de la classification OMS de 2008⁵. Les pathologistes ont coté de façon semi-quantitative (de 0 à

+++)) selon une grille d'évaluation validée de manière collégiale, l'aspect morphologique (architecture, nécrose, apoptose, taille des cellules, morphologie cellulaire, aspect des noyaux, aspect de la chromatine, angiocentrisme / angio-invasion, hyperplasie des veinules post-capillaires, infiltrat réactionnel associé).

L'ensemble des documents histologiques issus de la cohorte DIAMIC a été relu par le Pr Philippe Gaulard et moi-même en suivant la même démarche.

2.4 Etude immunohistochimique

Les biopsies tissulaires ont initialement bénéficié d'un panel minimal d'anticorps comprenant au moins CD20, CD3, CD5, CD4 et CD8.

Lors de la relecture, des sections déparaffinées de blocs ganglionnaires fixés dans le formol ont été marquées grâce à une technique d'immunomarquage sur un automate Leica BOND-III (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Allemagne) pour détection des antigènes CD103 (anticorps Abcam®), CD56, TiA1 (anticorps Beckman Coulter®), TCRbetaF1 (anticorps BioSB®), ALK1, CD3, CD8, CD20, CD30, CD79a, EMA, LMP, PAX5 (anticorps Dako®), CD2, CD4, CD5, CD7, CD21, CD23, CD25, EBNA2, Granzyme B, Perforine (Leica Microsystems®) et MIB1 (anticorps Zytomed Systems®).

L'immunomarquage pour TCR gamma a été réalisé par l'équipe du Pr de Leval au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. A la date de l'analyse, la relecture des lames immunomarquées pour le TCR gamma était en cours.

La plupart des immunomarquages a été lue sur lame entière, mais certains cas ont bénéficié de l'étude immunohistochimique par TMA (Tissue MicroArray).

Cette dernière présente le double intérêt de préserver le matériel quand il en reste peu à disposition et d'offrir une technique homogène pour tous les prélèvements avec la possibilité de synchroniser les spots par patient, et ainsi de pouvoir analyser et comparer les différents marquages simultanément pour un même prélèvement.

La lecture a été réalisée par un collège d'hématopathologistes experts après scan des lames de TMA.

2.5 Association à l'EBV

La détection de l'EBV a reposé sur une analyse immunohistochimique utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine membranaire de latence numéro 1 de l'EBV, LMP1, (anticorps Dako®) et par hybridation in situ (HIS) à l'aide des sondes spécifiques reconnaissant les transcrits EBER de l'EBV (Leica Microsystems®).

2.6 Etude de la clonalité

L'étude de la clonalité varie selon les centres. Quand elle n'avait pas été faite dans le centre d'origine ou que le patient avait été pris en charge dans le service d'Hémopathies Lymphoïdes du Pr Haïoun à Henri Mondor, cette analyse était réalisée dans le service d'Immunologie par l'équipe du Pr Delfau-Larue selon la technique suivante. De l'ADN a été extrait à partir de

prélèvements congelés ou des recoupes de blocs tissulaires fixées au formol secondairement déparaffinées et à partir de lymphocytes circulant dans le sang périphérique.

Cette analyse a nécessité l'utilisation du High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, Mannheim, Allemagne). Les réarrangements des gènes codant pour les chaînes du TCR ont été étudiés grâce à une technique utilisant une PCR multiplex avec migration sur gel de polyacrylamide. Les réarrangements du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) ont été étudiés grâce à des techniques issues d'un projet européen dit « Biomed-2 » d'harmonisation des techniques moléculaires dans la détection de clonalité lymphoïde, et après migration des produits de PCR dans un gel de séquence dénaturant (oligonucléotides fluorescents et analyse par un logiciel type Genescan) ou non dénaturant (après formation d'hétéroduplex).

2.7 Méthodes statistiques

Les comparaisons des caractéristiques des patients ont été réalisées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher selon la taille des échantillons comparés. La survie globale (OS) a été définie comme l'intervalle de temps entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles. La survie sans progression (PFS) a été définie comme l'intervalle de temps entre le premier jour du traitement et la survenue d'un échec de traitement, d'une rechute ou du décès, quelle qu'en soit la cause. Le temps de suivi médian a été défini comme étant la médiane de la survie globale des patients vivants au moment de la censure.

L'estimation de la survie a été calculée par la méthode de Kaplan Meier et la comparaison des survies a été réalisée à l'aide du test du Log Rank.

Les différences ont été considérées comme significatives lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05. Toutes les études statistiques ont été réalisées avec le logiciel Prism 6 (GraphPad Software®).

3 RESULTATS

3.1 Description de la population

3.1.1 Caractéristiques cliniques

Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques concernant les trente-neuf patients de la cohorte hybride DIAMIC-TENOMIC-CHUVaudois, proviennent de vingt-trois centres français et suisses.

Elles concernent douze femmes (31%) et vingt-sept hommes (69%). Les dates de diagnostic du lymphome T périphérique s'échelonnent entre le 18 mars 1996 et le 6 mai 2015. L'âge médian au diagnostic est de soixante-cinq ans (range [11 à 81]).

Les principales caractéristiques cliniques de la population au diagnostic sont représentées dans le *Tableau 5* ci-dessous. Vingt-quatre patients (62%) avaient moins de 60 ans au moment du diagnostic. Le lymphome était disséminé au diagnostic avec trente-deux cas (86%) présentant un stade III ou IV selon la classification d'Ann Arbor. Environ deux tiers des patients se plaignaient de signes généraux ou symptômes B au diagnostic, mais ils avaient souvent un bon performance status selon l'OMS (0 ou 1 dans 67% des cas). Quatre-vingt pour cent présentaient au moins une atteinte extra-nodale, dont un envahissement médullaire dans 16 cas/35* (*donnée non disponible pour les 4 cas manquants), une splénomégalie dans 36% des cas, une hépatomégalie chez 21% des patients et une atteinte ORL ou osseuse dans 13% des cas. Par ailleurs, quelques patients avaient une atteinte cutanée spécifique (6%), un épanchement pleural ou une lésion pulmonaire spécifique (6%) ou une atteinte du tube digestif (3%). Trois patients avaient également une atteinte péritonéale et/ou de l'ascite (DL2, DL15 et DL26). Une patiente avait une atteinte cardiaque (DL37) et un autre une atteinte rénale (DL2). Deux patients avaient une phase circulante au diagnostic (DL5 et DL14) et une patiente à la rechute (DL29).

Six des trente-neuf patients ont eu un diagnostic de PTCL NOS après une autre hémopathie maligne, le plus souvent lymphoïde : prolifération lympho-épithélioïde de type Lennert trois ans plus tôt (cas DL4), lymphome de Hodgkin neuf ans auparavant (cas DL7), syndrome myélodysplasique (cas DL9), lymphoprolifération B EBV induite diagnostiquée deux ans auparavant (cas DL14), lymphome B diffus à grandes cellules (cas DL23 et DL30).

Un cas avait sur la biopsie ganglionnaire l'association du lymphome T sans spécificité avec un contingent de lymphome B diffus à grandes cellules (cas DL20).

Deux patients avaient été traités pour un cancer solide plus de dix ans auparavant mais le traitement ne comptait pas de chimiothérapie (carcinome mammaire pour le cas DL13 et adénocarcinome de prostate pour le cas DL17).

Enfin, un patient avait été traité par corticoïdes pour une maladie de système (cas DL22) et un autre a rechuté dans un contexte d'immunodépression pour greffe rénale (cas DL34). Par contre, aucun des patients pour lesquels les sérologies virales étaient disponibles (21/39) n'était séropositif pour le VIH.

Au total donc, huit patients (21%) ont présenté ou aggravé un LTP dans un contexte d'immunodépression ou immunosuppression sous-jacente.

Dans la plupart des cas (78%), les LDH étaient élevées au diagnostic du lymphome, l'IPI score était ≥ 2 chez vingt-huit patients (88%) et le PIT score ≥ 2 chez vingt patients (65%).

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
sexe	homme	27	69	39
	femme	12	31	
âge au diagnostic	< 60 ans	24	62	39
	≥ 60 ans	15	38	
stade	I-II	5	14	37
	III-IV	32	86	
signes généraux	oui	24	65	37
	non	13	35	
atteinte extra ganglionnaire	0	7	20	35
	1	11	32	
	2	12	34	
	≥3	5	14	
	sites :			
- moelle osseuse	16	46*	35	
- foie	7	21*	34	
- rate	13	36*	36	
- ORL	4	13*	32	
- tube digestif	1	3*	32	
- poumon/plèvre	2	6*	32	
- SNC	0	0*	32	
- os	4	13*	32	
- peau	2	6*	35	
Performance Status	0-1	22	67	33
	≥ 2	11	33	
antécédent d'immunodépression/immunosuppression	oui	8	21	39
	non	31	79	
LDH	normales	7	22	32
	élevées	25	78	
IPI	0	2	6	32
	1	2	6	
	2	7	22	
	≥ 3	21	66	
PIT	0	4	13	31
	1	7	22	
	2	8	26	
	≥ 3	12	39	

Tableau 5 : récapitulatif des principales caractéristiques cliniques des patients au diagnostic (* la somme des pourcentages n'est pas égale à 100%)

3.1.2 Caractéristiques biologiques

En ce qui concerne les données biologiques, je n'ai pu recueillir que des données incomplètes (au mieux, pour 23 patients), raison pour laquelle il ne me paraît pas approprié de rendre ces informations sous forme d'un tableau. Les valeurs de la numération formule sanguine

disponibles étaient dans les normes, avec un taux médian d'hémoglobine à 128 g/L (range [61 – 154 g/L]), un taux de plaquettes médian à 200 G/L (range [30 – 385 G/L]) et une médiane des globules blancs à 4,9 G/L (range [0,66 – 10,85 G/L]).

La lymphocytose médiane au diagnostic était de 0,74 G/L (range [0 – 1,73 G/L]). Le taux de gammaglobulines au diagnostic était le plus souvent compris entre 5 et 12g/L (10 cas/17 disponibles).

Les patients étaient tous séronégatifs pour HTLV1, HCV et HIV, un patient s'est présenté avec une séroconversion pour le virus de l'hépatite B (DL24).

Sur les dix-huit patients pour lesquels j'ai pu récupérer la sérologie EBV au diagnostic, neuf ont eu une séroconversion, et le taux médian de la charge virale était de 4,5 log.

Parmi les sept patients pour lesquels le résultat du test de Coombs était disponible, trois sont revenus positifs, dont deux chez des patients avec un antécédent d'immunodépression (DL7 et DL14).

Quatre patients ont présenté un syndrome d'activation macrophagique (SAM), soit au diagnostic (DL18, DL20 et DL38) soit à la rechute (DL20 et DL34).

Le taux des LDH est repris dans le tableau des caractéristiques cliniques, car il s'agit d'un critère des scores pronostiques IPI et PIT.

3.1.3 Caractéristiques anatomopathologiques

Onze des trente-neuf cas (28%) avaient initialement eu un autre diagnostic : lymphome T angio-immunoblastique (cas DL4, DL22 et DL35), lymphome B riche en T (cas DL23), lymphome de Hodgkin (cas DL27 et DL29), lymphome B diffus à grandes cellules (cas DL30), lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK- (cas DL34) et lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal (cas DL31, DL37 et DL39).

Par ailleurs, un patient a initialement eu un diagnostic de PTCL NOS cytotoxique, puis, six mois plus tard, a présenté une rechute sous forme d'un syndrome lymphoprolifératif B EBV+ polymorphe à différenciation plasmocytaire associé au lymphome T (cas DL17).

Les données anatomopathologiques retrouvent des particularités morphologiques reprises dans le *Tableau 6*. L'architecture des prélèvements analysés est principalement diffuse (87%), sans nécrose (66%) et avec peu ou pas d'apoptose (69%).

Comme classiquement décrit pour les LTP sans autre spécificité, les cellules tumorales sont le plus souvent de grande taille (>45% des cas) et leur morphologie est généralement pléomorphe (71%). Les noyaux sont volontiers irréguliers (83%), avec une chromatine nucléolée (60%) et présentant de nombreuses mitoses (64%). On observe peu de cas avec angiocentrisme / angio-invasion ou hyperplasie des veinules post-capillaires. L'infiltrat réactionnel associé est le plus souvent polymorphe (58%).

L'analyse par immunohistochimie retrouve l'expression des marqueurs T CD2 et CD3 par les cellules tumorales dans plus de trois quarts des cas (88% et 80% respectivement). Mais on observe fréquemment une perte de l'expression des antigènes T CD5 (65%) et CD7 (57%) par ces cellules.

Le *Tableau 8* reprend les principales caractéristiques immunohistochimiques pour les prélèvements étudiés.

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
architecture	diffuse	34	87	39
	nodulaire	1	3	
	diffuse partielle	4	10	
nécrose	0	21	66	32
	+	2	6	
	++	0	0	
	+++	9	28	
apoptose	0	13	50	26
	+	5	19	
	++	6	23	
	+++	2	8	
taille des cellules	petite	1	2	38
	moyenne	8	21	
	grande	17	45	
	petite à moyenne	6	16	
	moyenne à grande	4	11	
	petite, moyenne et grande	2	5	
morphologie cellulaire	pléomorphe	24	71	34
	anaplasique	2	6	
	monomorphe	8	23	
aspect des noyaux	monotone	3	10	31
	irrégulier, atypique	20	64	
	volumineux	2	7	
	irrégulier + volumineux	6	19	
aspect de la chromatine	nombreuses mitoses	7	28	25
	nucléolée	8	32	
	nucléolée	7	28	
	+ nombreuses mitoses			
	dense	1	4	
	dense + nombreuses mitoses	2	8	
angiocentrisme / angio-invasion	absent	27	84	32
	présent	5	16	
hyperplasie des veinules post-capillaires	0	15	50	30
	+	14	47	
	++	1	3	
	+++	0	0	
infiltrat réactionnel associé	lymphocytes	3	9	33
	éosinophiles	2	6	
	plasmocytes	0	0	
	histiocytes	9	27	
	polymorphe	19	58	

Tableau 6 : récapitulatif des principales caractéristiques morphologiques des cellules tumorales au sein des prélèvements analysés

Le CD8 est exprimé dans 49% des cas explorés et le CD4 dans 33% des cas. Trois cas sont doubles positifs (CD4+ et CD8+), dont deux avec une perte partielle de l'expression du CD4 (DL36 et DL38), et neuf cas sont doubles négatifs (CD4- et CD8-).

Soixante-huit pour cent des prélèvements retrouve une expression au moins faible (une croix) du TCR β F1. Les données sur la positivité du TCR $\gamma\delta$ sont trop insuffisantes pour tirer des conclusions (seulement 5 marquages/39 disponibles). Les cellules tumorales n'expriment pas la kinase ALK, et pas ou peu le CD56 (2 cas à +++) et le CD25 (3 cas à +++)). Le CD30 est souvent exprimé par les cellules, de manière hétérogène dans 54% des cas et homogène dans 19% des prélèvements.

La recherche des transcrits EBER de l'EBV est disponible pour la totalité des prélèvements, et elle est négative dans 82% des cas, témoignant d'une très rare association de ce type de lymphome avec le virus d'Epstein Barr.

L'index de prolifération estimé à l'aide de l'anticorps KI67 est supérieur à 50% (++ et +++) dans cinquante-neuf pour cent des cas.

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
TiA1	0	2	6	34
	+	0	0	
	++	1	3	
	+++	31	91	
Perforine	0	1	4	28
	+	2	7	
	++	4	14	
	+++	21	75	
Granzyme B	0	3	9	34
	+	3	9	
	++	5	14	
	+++	23	68	
Profil cytotoxique	activé	35	92	38
	non activé	3	8	

Tableau 7 : expression des molécules de cytotoxicité par les cellules tumorales au sein des prélèvements analysés

Par définition, les molécules de cytotoxicité sont exprimées par la plupart des cellules tumorales au sein des prélèvements étudiés, et généralement avec une intensité d'expression maximale (+++), comme le montre le *Tableau 7*. Ainsi, le TIA1 est exprimé dans 94% des cas, la Perforine dans 96% des cas explorés et le Granzyme B est positif dans 91% des prélèvements pour lesquels il a été étudié. Dans la majorité des cas analysés, le profil cytotoxique est activé, et on n'observe que 8% des cas où ni la Perforine ni le Granzyme B sont exprimés (profil cytotoxique non activé).

Des données concernant les réarrangements du gène codant pour les chaînes du TCR ou du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) sont disponibles pour 26 prélèvements.

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
CD2	0	3	9	33
	+	0	0	
	++	1	3	
	+++	29	88	
CD3	0	4	10	39
	+	0	0	
	++	4	10	
	+++	31	80	
CD5	0	24	65	37
	+	0	0	
	++	6	16	
	+++	7	19	
CD7	0	20	57	35
	+	0	0	
	++	5	14	
	+++	10	29	
CD4	0	22	67	33
	+	2	6	
	++	0	0	
	+++	9	27	
CD8	0	19	51	37
	+	0	0	
	++	0	0	
	+++	18	49	
TCR β F1	0	7	32	22
	+	3	14	
	++	0	0	
	+++	12	54	
TCR $\gamma\delta$	0	2	40	5
	+	1	20	
	++	0	0	
	+++	2	40	
CD56	0	28	91	31
	+	1	3	
	++	0	0	
	+++	2	6	
CD25	0	10	72	14
	+	1	7	
	++	0	0	
	+++	3	21	
EBV LMP1	0	15	82	18
	+	1	6	
	++	1	6	
	+++	1	6	
EBV EBER (voir paragraphe iv.)	0	32	82	39
	+	0	0	
	++	1	3	
	+++	6	15	
CD30	0	10	27	37
	+	20	54	
	++	0	0	
	+++	7	19	
ALK	0	20	100	20
	+	0	0	
	++	0	0	
	+++	0	0	
KI67	0	2	9	22
	+	7	32	
	++	5	23	
	+++	8	36	

Tableau 8 : principales caractéristiques immunohistochimiques des cellules tumorales au sein des prélèvements analysés

Comme le montre le *Tableau 9*, on retrouve une clonalité T seule dans 57% des cas et une double population tumorale T et B dans deux cas (DL17 et DL20). En ce qui concerne le patient DL17, ceci peut s'expliquer par la présence d'un syndrome lymphoprolifératif B EBV+ polymorphe à différenciation plasmocytaire associé au lymphome T à la rechute. Pour la patiente DL20, il s'avère que la présentation était particulière car s'y associait un SAM au niveau clinico-biologique et un contingent tumoral B diffus à grandes cellules de type non centro-germinatif au diagnostic.

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
Clonalité	T	22	57%	39
	B	0	0	
	B et T	2	5%	
	non contributif	2	5%	
	non disponible	13	33%	

Tableau 9 : données moléculaires pour les prélèvements analysés

3.1.4 Particularités de 7 cas présentant une positivité des transcrits EBER de l'EBV

Alors que quatre-vingt deux pour cent des prélèvements présentent une négativité du marquage en hybridation in situ pour les transcrits EBER dans cette cohorte, sept cas se démarquent par l'association au virus d'Epstein Barr.

Au sein de ce groupe EBV+, la médiane d'âge au diagnostic est de 50 ans, alors qu'elle est de 56 ans pour les 32 cas restants. La proportion de patients ayant moins de 60 ans au moment de la découverte du lymphome est également plus importante (71% vs 59%) que dans le groupe EBV-, mais cette différence n'est pas significative (OR = 1,1 ; IC95% [0,6-2], p=0,88), possiblement du fait des petits effectifs de l'étude.

On retrouve la même proportion d'hommes et de femmes que dans le groupe EBV- et le même pourcentage de formes localisées/disséminées, comme le montre le *Tableau 10*.

Les patients de ce groupe présentaient plus souvent des signes généraux au diagnostic (86% vs 60%, OR=4,1, IC95% [2,0-8,2], p<0,0001). Ils avaient tous des LDH élevées et un IPI score ≥ 2 (p<0,0001). Ils avaient en général moins d'atteintes extraganglionnaires que dans le groupe EBV- et les sites de ces atteintes sont significativement différents. L'envahissement médullaire était moins fréquent (29% vs 48%) et aucun patient n'avait de splénomégalie au diagnostic ou à la rechute. De manière notable, les quatre patients de toute la cohorte à avoir présenté une atteinte ORL sont dans le groupe EBV+.

On retrouve une proportion plus importante de patients avec un antécédent d'immunodépression (43% vs 16%, p<0,0001) alors que la lymphocytose médiane est plus élevée que dans le groupe EBV-, mais dans ce dernier, très peu de données sanguines étaient disponibles. Au sein de ce sous-groupe, deux patients avaient une sérologie EBV positive compatible avec une séroconversion, dont un avait une charge virale à 6,9 log (DL14 ; donnée non disponible pour l'autre patient). Deux autres patients avaient une sérologie correspondant à une infection ancienne, un patient était séronégatif pour l'EBV et pour les deux patients restants, l'information n'était pas disponible.

Variable	Catégories	EBV + n (%)	EBV – n (%)	Total EBV +/-
sexe	homme	5 (71)	22 (69)	7 / 32
	femme	2 (29)	10 (31)	
âge au diagnostic	< 60 ans	5 (71)	19 (59)	7 / 32
	≥ 60 ans	2 (29)	13 (41)	
stade	I-II	1 (14)	4 (13)	7 / 30
	III-IV	6 (86)	26 (87)	
signes généraux	oui	6 (86)	18 (60)	7 / 30 p < 0,0001
	non	1 (14)	12 (40)	
atteinte extra ganglionnaire	0	3 (42)	4 (14)	7 / 29 p = 0,0003 p < 0,0001
	1	2 (29)	9 (31)	
	2	2 (29)	11 (38)	
	≥3	0	5 (17)	
	sites :			
- moelle osseuse		2 (29)	14 (48)*	
- foie		1 (29)	6 (21)*	
- rate		0	13 (45)*	
- ORL		4 (57)	0*	
Performance Status	0-1	4 (67)	18 (64)	6 / 28
	≥ 2	2 (33)	10 (36)	
immunodépression/ immunosuppression	oui	3 (43)	5 (16)	7 / 32 p < 0,0001
	non	4 (57)	27 (84)	
LDH	élevées	5 (100)	20 (74)	5 / 27 p < 0,0001
IPI	0 - 1	0	4 (15)	5 / 27 p < 0,0001
	≥ 2	5 (100)	23 (85)	
lymphocytose médiane	/mm3	938	702	4 / 19
architecture	diffuse	7 (100)	27 (84)	7 / 32
nécrose	0	3 (43)	18 (72)	7 / 25 p < 0,0001
	+	1 (14)	1 (4)	
	+++	3 (43)	6 (24)	
apoptose	0	2 (40)	11 (52)	5 / 21 p = 0,09
	+	2 (40)	3 (14)	
	++	1 (20)	5 (24)	
	+++	0	2 (10)	
taille des cellules	petite	0	7 (23)	7 / 31 p < 0,0001
	moyenne à grande	7 (100)	24 (77)	
morphologie cellulaire	pléomorphe	4 (57)	20 (74)	7 / 27 p < 0,0001
	anaplasique	2 (29)	0	
	monomorphe	1 (14)	7 (26)	
aspect des noyaux	monotone	2 (29)	1 (4)*	7 / 24 p < 0,0001
	irrégulier, atypique	5 (71)	21 (88)*	
aspect de la chromatine	nombreuses mitoses	5 (100)	11 (55)	5 / 20 p < 0,0001
	peu/pas de mitoses	0	9 (45)	
infiltrat réactionnel associé	monomorphe	1 (20)	13 (46)	5 / 28 p = 0,0001
	polymorphe	4 (80)	15 (54)	

Tableau 10 : particularités cliniques, biologiques et morphologiques des cas positifs pour l'EBV (transcrits EBER) en comparaison avec les cas EBV négatifs (* la somme des pourcentages n'est pas égale à 100%, en rouge les valeurs pour lesquelles la différence est statistiquement significative)

En ce qui concerne les caractéristiques morphologiques des prélèvements, l'envahissement ganglionnaire était toujours diffus, avec une part nécrotique plus fréquente et plus importante (43% de prélèvements avec +++ vs 24% dans le groupe EBV-, $p < 0,0001$). Les cellules tumorales étaient dans tous les cas de taille moyenne et/ou grande, avec une morphologie moins souvent pléomorphe et volontiers anaplasique, au sein d'un infiltrat réactionnel souvent polymorphe (80% vs 54%, $p = 0,0001$). Les noyaux présentaient tous de nombreuses mitoses (100% vs 55%, $p < 0,0001$).

Variable	Catégories	EBV + n (%)	EBV - n (%)	Total EBV+/-
CD5	0/perte partielle +++	6 (100) 0	24 (77) 7 (23)	6 / 31 $p < 0,0001$
CD7	0/perte partielle +++	4 (67) 2 (33)	21 (73) 8 (27)	6 / 29 $p = 0,44$
CD4	0 ++ ou +++	6 (100) 0	16 (59) 11 (41)	6 / 27 $p < 0,0001$
CD8	0 +++	2 (33) 4 (67)	17 (55) 14 (45)	6 / 31 $p = 0,003$
CD4 / CD8	doubles négatifs doubles positifs	2 (33) 0	7 (26) 3 (11)	6 / 27
CD56	0 ++ ou +++	5 (83) 1 (DL31)(17)	23 (92) 2 (8)	6 / 25 $p = 0,09$
CD30	0 ++ +++	0 2 (40) 3 (60)	10 (31) 18 (56) 4 (13)	5 / 32 $p < 0,0001$
TiA1	0 +++	1 (17) 5 (83)	1 (4)* 26 (92)*	6 / 28 $p = 0,005$
Perforine	0 +++	1 (20) 4 (80)	1 (4)* 17 (74)*	5 / 23 $(p = 0,004)$
Granzyme B	0 +++	1 (14) 5 (72)	2 (7)* 18 (67)*	7 / 27 $p = 0,2$
Profil cytotoxique	activé non activé	7 (100) 0	28 (90) 3 (10)	7 / 31 $p = 0,002$
Clonalité	T non disponible	4 (100) 3	18 (82)* 10	4 / 22
Nombre de lignes de traitement	0 1 ≥ 2	1 (17) 4 (66) 1 (17)	1 (4) 6 (22) 20 (74)	6 / 27 $p < 0,0001$
Rechutes	0 1 ≥ 2	3 (50) 2 (33) 1 (17)	8 (30) 12 (44) 7 (26)	6 / 27 $p = 0,01$
Etat aux dernières nouvelles	vivant décédé	1 (DL31)(17) 5 (83)	8 (30) 19 (70)	6 / 27 $p = 0,045$
Survie médiane	OS PFS	14,5 mois 1,8 mois	14,1 mois 4,1 mois	6 / 33 4 / 28

Tableau 11 : particularités immunohistochimiques, moléculaires, de la prise en charge et de la survie du groupe des cas positifs pour l'EBV (transcrits EBER) en comparaison avec les cas EBV négatifs (* la somme des pourcentages n'est pas égale à 100%)

Quand on s'intéresse aux résultats d'immunohistochimie, on note que le CD5 est toujours perdu, au moins partiellement (100% vs 77%, $p < 0,0001$), et qu'aucun prélèvement n'exprime

le CD4, contre 41% des cas CD4+ dans le groupe EBV-. Ces résultats sont exposés dans le Tableau 11.

De manière attendue, deux tiers des cas expriment le CD8 (contre 45% des cas EBV-, $p=0,003$) mais un tiers est donc double négatif (CD4-CD8-), contre un cinquième dans le reste des prélèvements. On ne retrouve pas de particularité concernant le type de TCR exprimé.

L'expression de la protéine oncogène LMP1 n'est retrouvée que dans trois cas (sur cinq disponibles) et les données sur la protéine EBNA2 sont trop rares pour aboutir à des conclusions.

L'étude de l'expression du CD56 est intéressante car sauf un cas particulier (DL31), tous les prélèvements étaient négatifs. Le CD30, en revanche est exprimé, au moins partiellement, dans 100% des cas EBV+ (contre 69% des cas EBV-, $p<0,0001$).

La totalité des prélèvements montrent un profil cytotoxique activé (pour 90% des cas EBV-, $p=0,002$).

Concernant la prise en charge thérapeutique, les patients du groupe EBV+ avaient plus souvent eu moins de deux lignes de traitement ($p<0,0001$) et la moitié n'ont pas rechuté ($p=0,01$). Cependant, quatre-vingt-trois pour cent des cas sont décédés, contre 70% des cas dans le groupe EBV- ($p=0,045$) et la survie sans progression semble nettement plus courte (à pondérer avec le petit effectif pour lequel les données sont disponibles). On ne retrouve néanmoins pas de différence en terme de survie globale.

Les causes de décès pour les cinq patients EBV+ décédés au moment de l'analyse, sont le lymphome pour DL7, DL8 et DL34, et une infection pour DL14 et DL24.

3.1.5 Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique

En première ligne, les patients ont été traités par diverses polychimiothérapies, qui sont regroupées en six catégories (*Tableau 12*) :

- régime CHOP et assimilés chez dix patients (27%)
- régime dose dense, dans lequel les cures sont plus rapprochées (14jours au lieu de 21jours) afin d'accroître la cytotoxicité anti-tumorale (CHOP14, CHOEP, ABVD ou ACVBP) chez dix-huit patients (46%)
- chimiothérapie atténuée chez un patient (2%), consistant en un « mini »CEOP
- deux cas ayant reçu des régimes de chimiothérapie non détaillés (5%)
- deux patients (5%) n'ont pas reçu de chimiothérapie. L'un des deux était trop altéré cliniquement au moment du diagnostic pour tolérer le traitement et est décédé dans le mois.
- dans six cas (15%), je n'ai pas obtenu de données concernant le traitement

Au total donc, vingt-cinq (86% des patients traités pour lesquels le détail du traitement était disponible) ont reçu une polychimiothérapie comportant des anthracyclines en 1^e ligne. A noter que deux patients ont également été traités par radiothérapie en première ligne (DL4 et DL31).

Les chimiothérapies de deuxième ligne sont détaillées ci-dessous :

- régime CHOP ou CHOP-like chez huit patients (36%)
- chimiothérapie atténuée chez trois patients (14%), comprenant ESHAP à doses réduites et ICE à doses réduites
- brentuximab seul ou associé chez deux patients (9%)
- d'autres régimes chez six patients (27%) comprenant bendamustine (un patient), gemcitabine dexaméthasone +/- masitinib dans le cadre du protocole AB10-004 (un patient), GemOx dexaméthasone (deux patients), pralatrexate (un patient) et lenalidomide (un patient)
- aucun traitement dans trois cas (14%), notamment pour cause d'infection (patiente DL14), qui a entraîné le décès dans les semaines suivantes.

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
Traitement de 1 ^e ligne	régime CHOP ou CHOP like	10	27	39
	régime dose dense	18	46	
	chimiothérapie atténuée	1	2	
	autres	2	5	
	non traité	2	5	
	non précisé	6	15	
Traitement de 2 ^e ligne	régime CHOP ou CHOP-like	8	36	22
	régime dose dense	0	0	
	chimiothérapie atténuée	3	14	
	brentuximab seul ou associé	2	9	
	autres	6	27	
	non traité	3	14	
Autogreffe	Oui	6	18	33
	Non	27	82	
	1 ^e ligne	5	15	
	2 ^e ligne	1	3	
	conditionnement par BEAM	6	18	
Allogreffe	Oui	5	15	33
	Non	28	85	
	1 ^e ligne	2	6	
	2 ^e ligne	2	6	
	3 ^e ligne	1	3	
	conditionnement myéloablatif	2	6	
	conditionnement réduit	3	9	

Tableau 12 : résumé des traitements reçus

Pour la 3^e ligne de traitement et les lignes suivantes (trois patients ont reçu trois lignes et trois ont reçu quatre lignes ou plus), les régimes utilisés sont les suivants :

- régime dose dense chez un patient (12,5%)
- chimiothérapie atténuée en 3^e ligne de type Rituximab et corticoïdes ou Pentostatine seule chez deux patients (25%), qui ont par la suite reçu des polychimiothérapies de type ICE ou PCV
- campath avec dexaméthasone chez un patient (12,5%)
- brentuximab associé au Rituximab et à de la radiothérapie splénique (un patient, 12,5%, qui a ensuite reçu du rituximab puis du pralatrexate)
- PI3K Inhibiteur (dans le cadre du protocole BAYER 16349) chez un patient (12,5%)
- deux patients (25%) n'ont pas été traités (dégradation rapide)

Six patients (33%) ont reçu une chimiothérapie intensive de type BEAM suivie d'autogreffe, cinq en première ligne et un en deuxième ligne de traitement. Cinq patients ont bénéficié d'une allogreffe (15%), deux en première ligne, deux en deuxième ligne et un en troisième ligne (pour deux patients l'allogreffe a été précédée d'un conditionnement myéloablatif et pour les trois autres d'un conditionnement atténué).

Au total, vingt-deux des trente-sept patients ayant été traités (59%) ont rechuté à l'issue de la première ligne thérapeutique, après une durée médiane de 3 mois (range [1 – 51]).

Dans la période d'analyse, vingt-quatre patients (62%) sont décédés et neuf sont toujours vivants.

Le suivi médian est de 18,5 mois (range [1 – 134]). Comme le montre le *Tableau 13*, la principale cause de décès est le lymphome (n=16 soit les deux tiers des cas), l'infection étant la seconde (cinq patients, dont deux sont décédés de la progression du lymphome associée à un sepsis).

Variable	Catégories	n	Pourcentage	Total
statut aux dernières nouvelles	vivant	9	23	39
	décédé	24	62	
	inconnu	6	15	
cause du décès	lymphome	14	59	24
	toxicité	2	8	
	infection	3	13	
	lymphome + infection	2	8	
	autre cancer/hémopathie	0	0	
	vasculaire	1	4	
	inconnu	2	8	

Tableau 13 : causes de décès

3.2 Analyses de survie

3.2.1 Survie globale et survie sans progression

Le suivi médian sur cette cohorte a été de 18,5 mois (range [1 – 134]). La survie globale à 2 ans et à 5 ans était respectivement de 53% (IC95% [33,8-69,3]) et 17%(IC95% [5,5-33,9]). La *Figure 19* représente la survie globale pour l'ensemble des patients de cette étude.

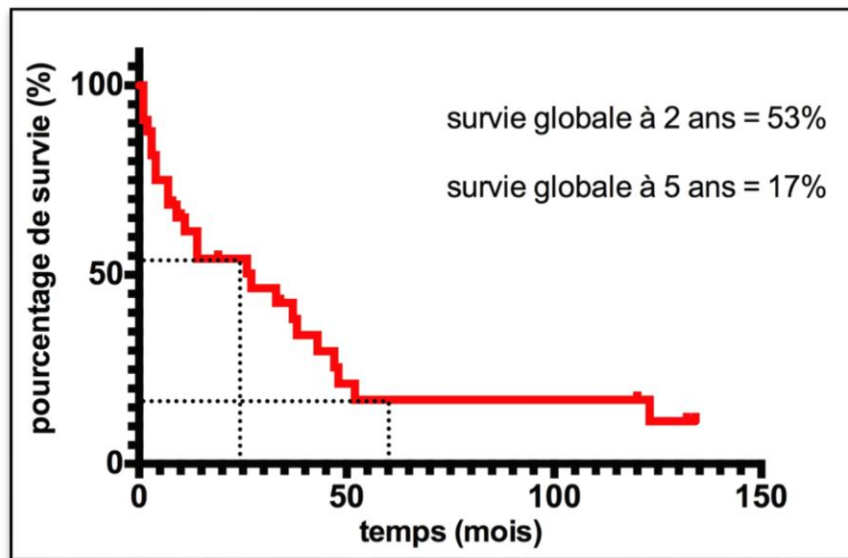


Figure 19 : courbe de Kaplan Meier représentant la survie globale de la cohorte. Les données sont censurées à la date du 31 août 2015 (soit une OS maximale de 134 mois).

A deux ans, la survie sans progression était de 15%, comme l'illustre la *Figure 20*.

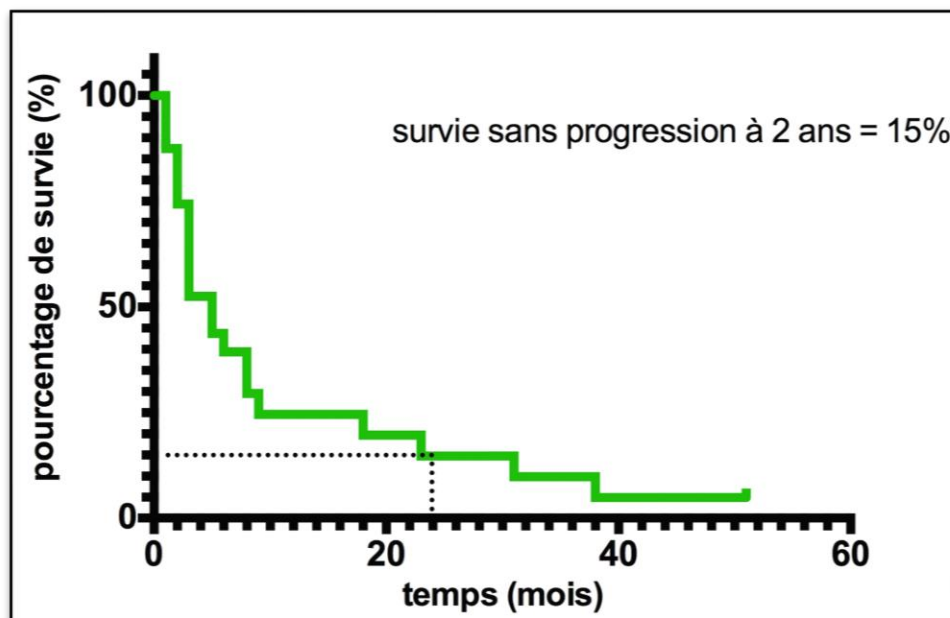


Figure 20 : courbe de Kaplan Meier représentant la survie sans progression de la cohorte.

3.2.2 Analyse univariée

3.2.2.1 Facteurs et scores pronostiques :

L'analyse univariée de la valeur des LDH concernant la survie globale est présentée sur la *Figure 21*. Des LDH élevées apparaissent comme un facteur prédictif de survie en utilisant le test du LogRank ($p=0,0049$).

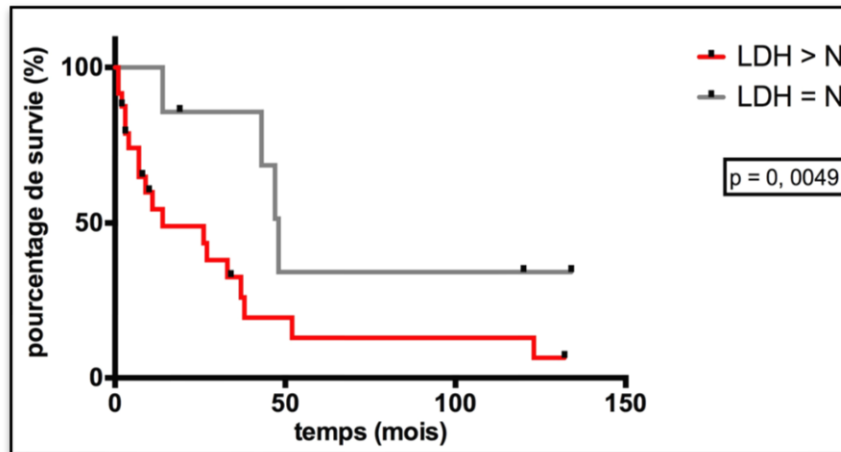


Figure 21 : courbe de la survie globale en fonction du taux de LDH selon la méthode de Kaplan Meier

De même, l'âge ($p=0,008$), le score IPI ($p=0,0059$) et le score PIT ($p=0,0009$) semblent être des facteurs prédictifs de la survie dans cette cohorte. (*Figures 22 & 23*).

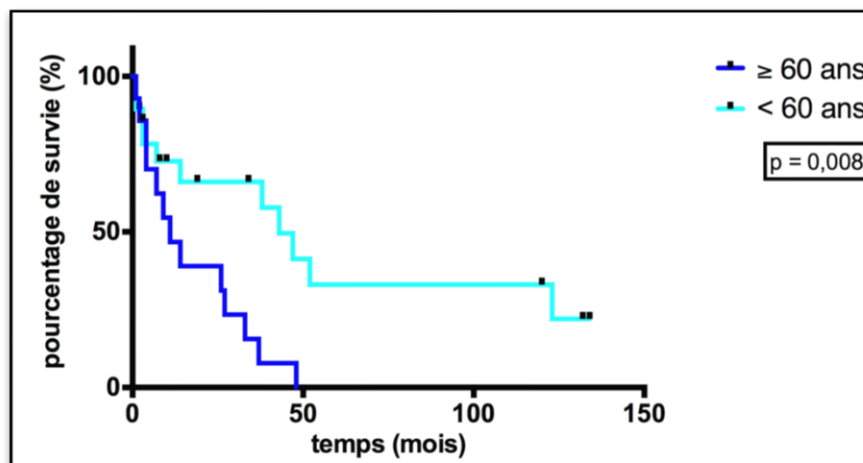


Figure 22 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de l'âge au diagnostic

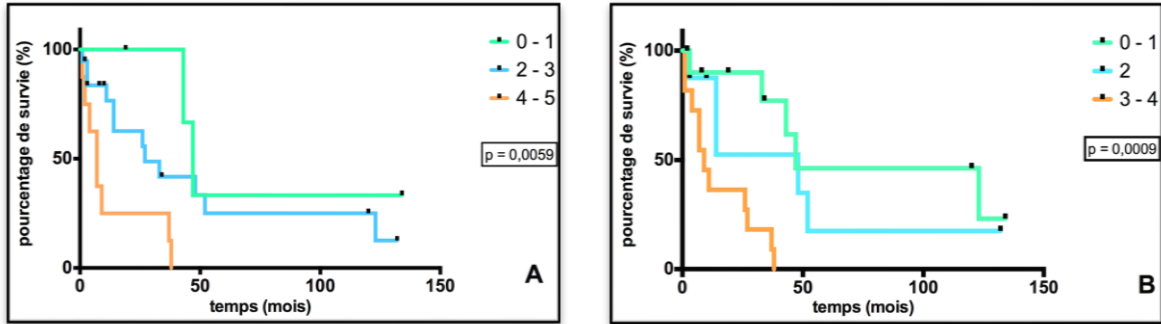


Figure 23 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction des scores IPI (A) et PIT (B)

En revanche, la présence de signes généraux et d'un envahissement médullaire au diagnostic ne permettent pas de prédire la probabilité de survie des patients dans ce travail ($p=0,26$ et $p=0,20$ respectivement, courbes non représentées dans ce manuscrit).

3.2.2.2 Autres critères cliniques

L'analyse univariée de la présence ou non d'antécédents d'immunodépression ou d'immunosuppression précédant le diagnostic ou la rechute du lymphome T périphérique concernant la survie globale est illustrée par la Figure 24. D'après le test du LogRank, ce critère de l'anamnèse n'apparaît pas comme un facteur prédictif de survie ($p=0,38$). A titre informatif, j'ai indiqué les survies à 2 ans observées pour ces deux sous-groupes.

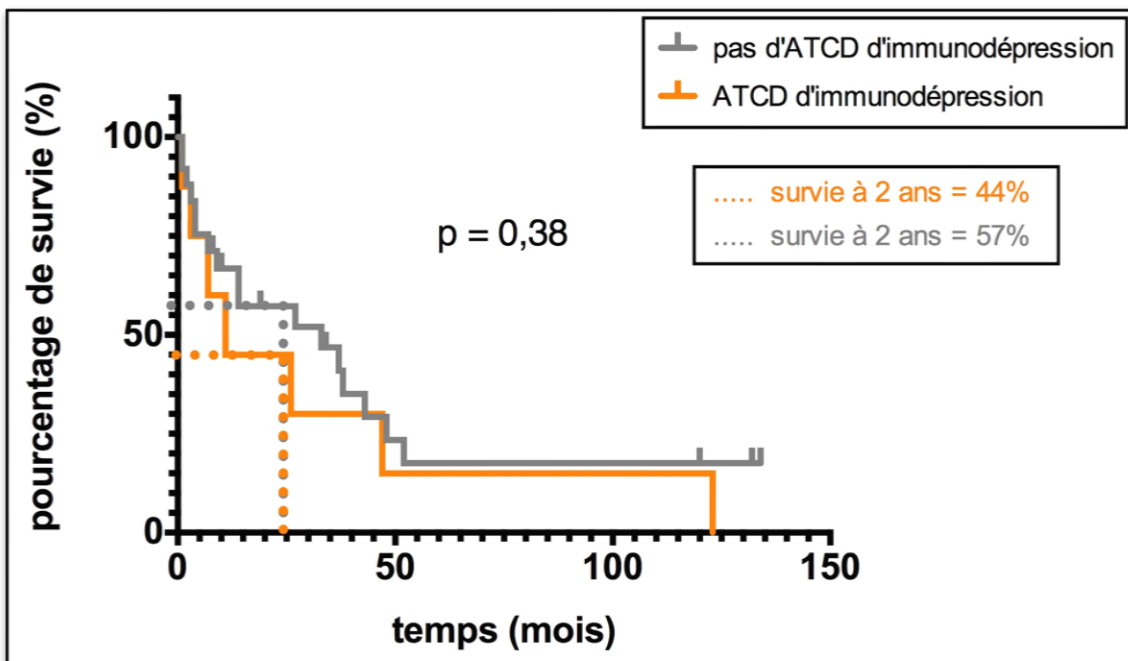


Figure 24 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de la présence ou non d'antécédent d'immunodépression. En pointillés sont indiquées les régressions linéaires pour la survie à deux ans de ces deux courbes.

3.2.2.3 Expression de marqueurs anatomopathologiques

L'expression du CD8 ($p=0,99$), le profil de cytotoxicité au sein du prélèvement ($p=0,37$) et la positivité des transcrits EBER de l'EBV ne sont pas prédictifs de la survie (Figure 25, $p=0,57$).

En revanche, l'expression du CD30 par les cellules tumorales apparaît comme étant un facteur prédictif de la survie statistiquement significatif dans cette cohorte ($p<0,0001$, Figure 26).

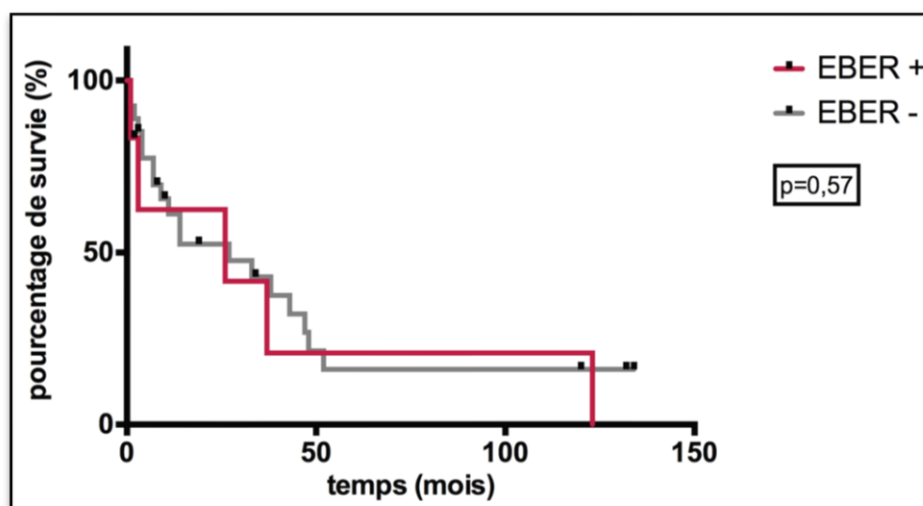


Figure 25 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de la positivité des transcrits EBER de l'EBV

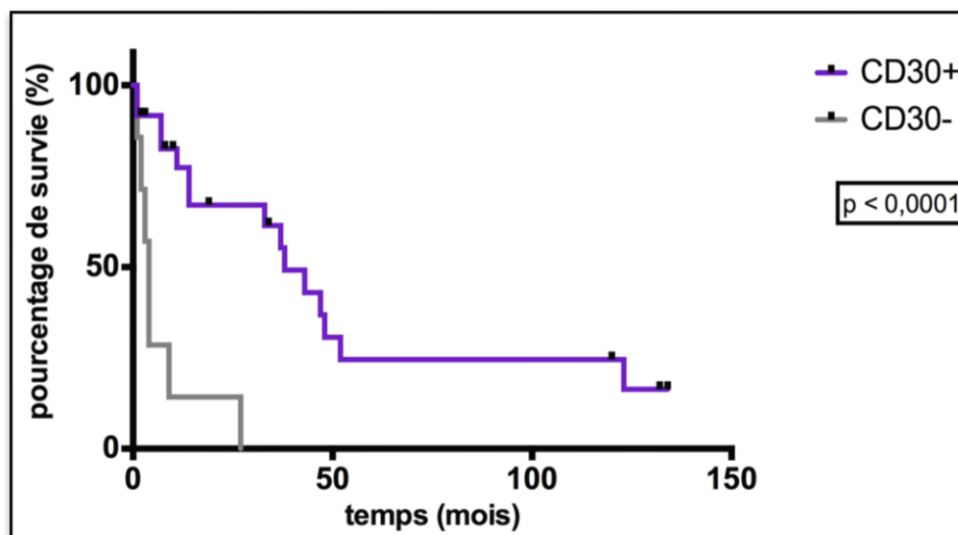


Figure 26 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de la positivité du CD30

3.2.2.4 Réponse au traitement

L'analyse des divers régimes de traitement proposés en 1^e ligne au sein de cette cohorte ne met pas en évidence d'avantage en terme de survie pour un régime en particulier ($p=0,0575$, Figure 27).

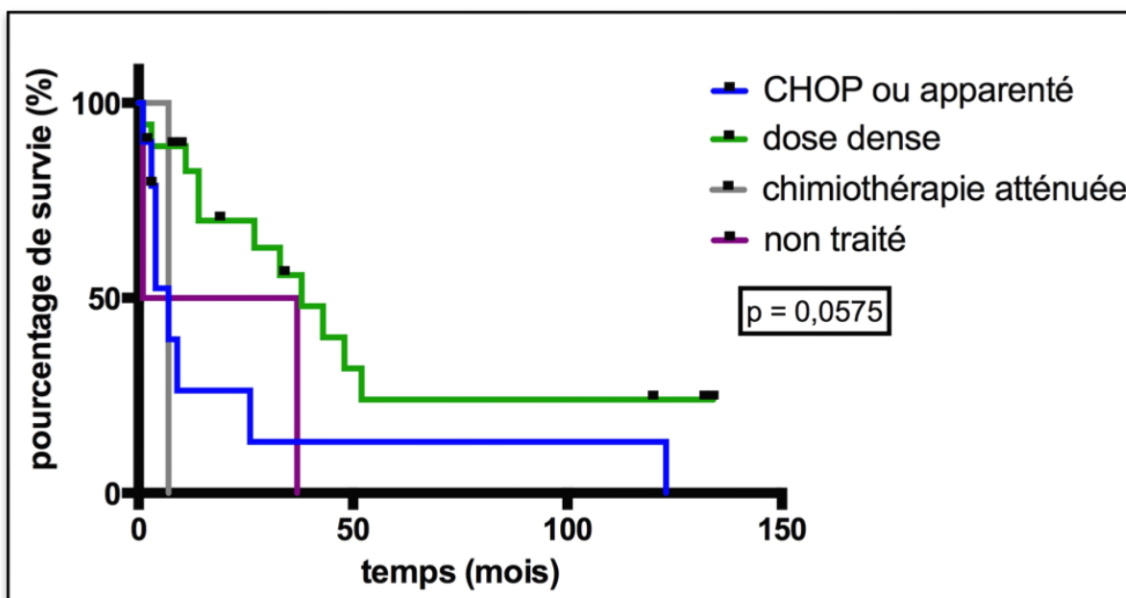


Figure 27 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de l'attitude thérapeutique en 1^e ligne

L'étude de ces mêmes traitements en fonction de la présence ou non d'anthracyclines dans le régime de polychimiothérapie de première ligne ne montre pas non plus d'avantage significatif pour la survie globale ($p=0,09$, courbe non illustrée).

En revanche, il semble que les patients ayant reçu une chimiothérapie atténuée en deuxième ligne ont eu une meilleure survie que les autres ($p<0,001$, Figure 28). Cependant, cette information doit être pondérée par les faibles effectifs que constituent les sous-groupes des traitements de 2^e ligne.

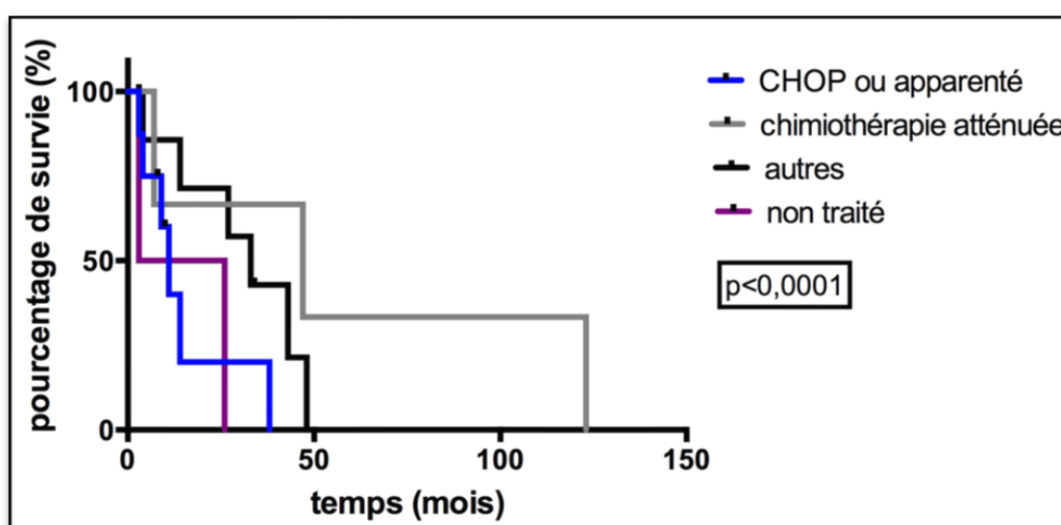


Figure 28 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction du traitement de 2^e ligne

De même, les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif suivi d'autogreffe de cellules souches périphériques ont une meilleure survie ($p=0,0038$, *Figure 29*).

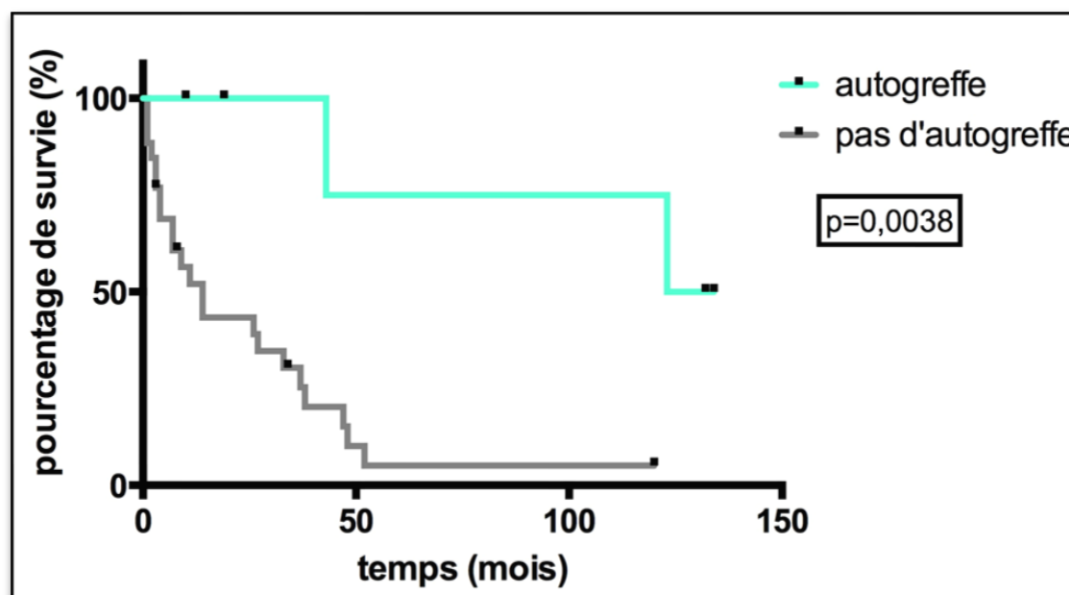


Figure 29 : courbes de Kaplan Meier représentant la survie globale en fonction de l'autogreffe

3.2.2.5 Résumé de l'analyse univariée

Type de critère	Variable	p	significativité
Clinique	âge \geq / $<$ à 60 ans	0,008	oui
	signes généraux +/-	0,26	non
	LDH élevées/normales	0,0049	oui
	envahissement médullaire +/-	0,20	non
	IPI score 0-1 ; 2-3 ; 4-5	0,0059	oui
	PIT score 0-1 ; 2 ; 3-4	0,0009	oui
	antécédent d'immunodépression / immunosuppression +/-	0,38	non
Phénotypique	CD8 +/-	0,99	non
	EBER +/-	0,57	non
	CD30 +/-	<0,0001	oui
	profil cytotoxique activé / non activé	0,37	non
Thérapeutique	1 ^e ligne de traitement (CHOP ; dose dense...)	0,0575	non
	anthracyclines dans le régime de 1 ^e ligne +/-	0,09	non
	2 ^e ligne de traitement (CHOP ; dose dense...)	<0,0001	oui
	intensification suivie d'autogreffe +/-	0,0038	oui

Tableau 14 : résumé des données d'analyse univariée

4 DISCUSSION

Le but de ce travail était de caractériser des marqueurs diagnostiques et pronostiques associés à un sous-groupe de lymphomes T périphériques sans autre précision afin d'y voir plus clair dans cette entité hétérogène encore mal connue.

Afin de répondre à cette question nosologique, j'ai donc repris un maximum de critères cliniques, biologiques et anatomopathologiques pour trente-neuf patients ayant eu un diagnostic de LTP ganglionnaire sans autre précision et exprimant des molécules de cytotoxicité.

La sélection des cas s'est faite à la fois via des cas transmis au service de Pathologie de l'Hôpital Henri Mondor (Créteil) pour relecture systématique dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, à partir des archives de la cohorte TENOMIC du LYSA et enfin grâce à l'aimable participation du Professeur de Leval du CHUV.

Le recueil des informations cliniques et anatomopathologiques concernant ces patients a été réalisé en s'inspirant du cahier de recueil de données (CRF) élaboré pour le projet TENOMIC du LYSA. Les patients de cette série ont été pris en charge dans des services d'hématologie clinique ou de médecine interne, principalement en France, mais parfois en Suisse ou en Belgique. Onze patients (28%) ont été traités dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.

Par rapport au reste des LTP ganglionnaires sans autre précision, les patients de cette cohorte forment un groupe homogène et sans particularité anatomopathologique notable à première vue, en dehors du phénotype cytotoxique. Les caractéristiques cliniques initiales présentées par les patients de cette cohorte sont globalement comparables à celles retrouvées dans les séries de PTCL NOS au sens large et aux rares séries publiées pour ce phénotype en particulier (âge au diagnostic, répartition homme/femme, présence de symptômes B, stade de la maladie, etc)^{5,11,17,20}.

Les caractéristiques histologiques et moléculaires retrouvées sont également globalement comparables à celles disponibles dans la littérature. Le pléomorphisme cellulaire, la présence d'une perte d'expression aberrante d'au moins un antigène T est retrouvée dans vingt-neuf cas (74%), l'expression fréquente du CD8 en l'absence d'expression du CD56, l'expression d'un TCR $\alpha\beta$ dans la majorité des cas (68%) sont quelques uns de ces points communs^{5,17,20,28}.

Concernant les données pronostiques de ce sous-groupe, on observe, au niveau immunophénotypique, un survie significativement meilleure dans le groupe positif pour le CD30 ($p < 0,0001$). Connaissant le meilleur pronostic des ALCL CD30+ au sein des LTP, ces données suggèrent que l'expression du CD30 pourrait, non seulement définir un groupe ayant une signature moléculaire particulière (comme l'avait récemment proposé l'équipe de Laurence de Leval)^{22,53}, mais encore être un critère pronostique. Par ailleurs, si on observe le petit groupe de patients ayant un phénotype cytotoxique non activé, il est intéressant de remarquer qu'ils sont tous positifs pour le CD4, mais ne s'agissant que de trois cas, il ne me paraît pas raisonnable d'en tirer une quelconque conclusion à ce stade.

En comparaison avec les LTP sans autre précision au sens large, ce sous-groupe cytotoxique montre un pronostic plus péjoratif avec une médiane de survie globale à 5 ans de 17% (contre 30 à 35%^{11,62,70-73}), comme retrouvé dans la littérature^{28,42,51}. Notamment, en cas de rechute, le pronostic est sombre, avec une PFS à 2 ans = 15%.

Au sein de cette cohorte, les survivants à long terme (9/39 patients), forment un groupe homogène. Ils sont en général immunocompétents, assez jeunes au diagnostic (78% avaient <60 ans au diagnostic), EBV-négatifs (en dehors du cas particulier du patient DL31) et ont été traités par un régime de type CHOP (deux cas) ou dose-dense (sept cas) en première ligne. En dehors du CD30, les facteurs prédictifs de survie dans cette cohorte sont les scores

pronostiques ($p < 0,05$ pour les scores IPI et PIT) ainsi que certains critères les composant (LDH, $p = 0,0049$ et l'âge, $p = 0,008$), comme retrouvé dans de nombreuses séries^{11,13,17,20}.

En ce qui concerne les régimes de traitement, les patients ayant reçu un traitement intensif suivi d'autogreffe avaient une survie significativement meilleure ($p = 0,0038$), mais on rappelle qu'il ne s'agit que de six patients et que ce résultat est biaisé par le fait qu'ils sont déjà sélectionnés sur leur plus jeune âge, leur bon état général, et une bonne réponse aux traitements précédents.

Ainsi, cette cohorte de 39 patients sélectionnés sur des critères phénotypiques forme un groupe d'étude homogène et cohérent, qui correspond bien à des LTP sans autre précision sous divers aspects, mais se distingue par certains critères particuliers.

Singulièrement, l'analyse des transcrits EBER de l'EBV révèle un sous-groupe particulier au sein de cette cohorte, les PTCL NOS ganglionnaires cytotoxiques EBV+. L'EBV joue-t-il un rôle oncogénique dans ce sous-groupe ? Certains éléments semblent l'affirmer, comme la proportion importante (43%) de patients ayant une immunodépression sous-jacente (57% si l'on prend en compte qu'un patient avait 81 ans au moment du diagnostic) et la présence d'une atteinte extra ganglionnaire ORL, le plus souvent isolée, dans les deux tiers des cas.

S'agit-il de rares cas de lymphomes NK/T de type nasal présentant une atteinte ganglionnaire, ou sommes-nous face à un sous-type particulier de LTP sans autre précision de localisation ORL ? La positivité du CD8 et la clonalité T retrouvée dans la majorité des cas, ainsi que leur phénotype CD5- et CD56- orienterait vers cette dernière possibilité, mais une perte aberrante du CD56, bien que rare, n'est pas impossible dans les lymphomes NK/T de type nasal⁴⁰. Une équipe avait déjà rapporté des cas de lymphomes T EBV+ CD56- ne semblant pas remplir parfaitement les critères diagnostiques de lymphomes NK/T de type nasal et qui se développaient chez des patients immunodéprimés⁴⁶. Les auteurs retrouvaient également une expression variable du CD5 et proposaient d'appeler cette entité les lymphomes T/NK ganglionnaires. Un article récent d'une expérience coréenne sur 15 cas de PTCL NOS ganglionnaires positifs pour l'EBV retrouve les mêmes particularités phénotypiques et confirme qu'il existe une entité de LTP ganglionnaires cytotoxiques EBV+ qui mérite d'être mieux étudiée et distinguée des autres LTP dans la prochaine classification OMS⁴⁷.

Quelques points faibles, cependant, méritent d'être détaillés ici pour pondérer cette hypothèse. Tout d'abord le faible effectif de patients analysés appartenant au sous-groupe EBV+ (sept patients ont une HIS EBER positive), parmi lesquels seulement quatre avaient une atteinte ORL. D'autant plus que, dans le cadre du recueil prospectif d'informations cliniques, étaient considérées comme atteintes ORL aussi bien les atteintes nasales qu'extra-nasales.

Dans l'expérience coréenne, comme dans l'étude de cette cohorte de 39 cas, plus de 80% des patients EBV+ étaient décédés au moment de l'analyse. Mais on ne retrouve pas de différence significative en terme de survie entre les patients positifs et ceux négatifs pour l'HIS EBER. Dans ce sous-groupe EBV+, 83% des patients étaient décédés au moment de l'analyse ($p = 0,045$). La médiane de survie globale est semblable à celle du reste de la cohorte (14,5 mois pour les EBV+ et 14,1 mois pour les EBV-), alors que la survie sans progression est nettement plus mauvaise (1,8 mois pour le premier groupe, et 3,7 mois pour les patients négatifs pour l'EBV), mais on ne retrouve pas de différence significative en analysant les courbes de survie. Ces observations, cependant, sont concordantes avec les données de la littérature^{25,28,32,42,47,50,74}.

Un cas, cependant semble discutable (DL31) car il exprime le CD56 en plus d'être positif pour les transcrits EBER de l'EBV, il n'exprime que le CD3 comme antigène T, est CD8+/CD4- et exprime un phénotype cytotoxique activé. En ce qui concerne son origine cellulaire, il n'exprime pas le TCR β F1 (le marquage du TCR γ δ est en cours) mais l'analyse

moléculaire des prélèvements diagnostiques du patient retrouve un réarrangement clonal des gènes codant pour les chaînes du TCR. Concernant la présentation clinique, celle-ci aussi est particulière, car la lésion endonasale a été découverte dans le bilan d'extension de l'atteinte ganglionnaire cervicale ayant initialement motivé ce jeune homme à consulter un médecin. Il se pourrait donc que ce patient souffre en réalité d'un rare cas de lymphome NK/T extra ganglionnaire de type nasal de phénotype T et ayant une atteinte ganglionnaire associée. Singulièrement, le patient DL31 est le seul du groupe EBV+ à être encore en vie au moment de l'analyse.

Ainsi ce travail pose une question nosologique, à laquelle la prochaine édition de la classification OMS des tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques apportera peut-être des réponses. Une autre hypothèse intéressante est celle d'un éventuel contexte sous-jacent favorisant l'expansion d'une population cytotoxique particulière, à l'origine de ce type de lymphome. Dans cette étude, huit patients avaient un antécédent d'immunodépression ou un contexte d'immunosuppression au moment du diagnostic et/ou de la rechute de leur LTP. Si on ajoute les deux patients ayant un antécédent de cancer mais traités sans chimiothérapie et les deux patients ayant plus de 75 ans à la date du diagnostic, douze patients (31%) présentaient un état d'immunodépression relative précédant le diagnostic de lymphome. L'analyse de la survie des patients selon le terrain immunologique ne retrouve pas de différence significative dans cette étude mais cette observation soulève la question d'une éventuelle stimulation antigénique chronique qui provoquerait l'expansion de la population T cytotoxique. Ce phénomène s'observe dans d'autres lymphomes T cytotoxiques comme l'association de maladies auto-immunes de type lupus aux lymphomes T de type panniculite sous-cutanée⁷⁵⁻⁷⁸, les lymphomes T associés aux entéropathies (EATL) survenant en contexte de maladie cœliaque⁷⁹⁻⁸⁴, les lymphomes T $\gamma\delta$ hépatospléniques (HSTL) post transplantation d'organe ou survenant sur un terrain d'immunosuppression pour une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (MICI)⁸⁵⁻⁹⁹ ou encore les lymphomes anaplasiques à grandes cellules post piqûre d'insecte^{100,101} ou secondaires à une pose d'implant mammaire¹⁰²⁻¹⁰⁷. Cela suggérerait qu'un facteur antigénique, non défini, engendrerait l'émergence d'une population de lymphocytes cytotoxiques qui, dans un contexte d'immunomodulation favorisant l'échappement des cellules tumorales au contrôle immunologique, serait à l'origine du LTP ganglionnaire cytotoxique.

L'analyse des différentes modalités thérapeutiques proposées dans cette étude pose plusieurs questions. La première concerne l'intérêt de proposer du Brentuximab vedotin à ces patients qui expriment souvent (73% des cas) au moins partiellement le CD30. Les bénéfices de cette molécule ne semblant pas dépendre du niveau d'expression du marqueur¹⁰⁸⁻¹¹², il semble que cette option pourrait être envisagée en cas d'échec des traitements standards. Un régime dose-dense en première ligne et l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe semblent apporter dans cette cohorte un bénéfice en terme de survie et pourrait donc être proposés aux patients capables de tolérer des traitements intensifs. Cependant, comme évoqué précédemment, ces résultats sont à pondérer du fait d'éventuels biais de sélection dans ce sous-groupe ayant déjà d'autres facteurs prédictifs d'une meilleure survie (âge, état général, réponse à la première ligne).

La meilleure caractérisation moléculaire de ces lymphomes permettrait d'identifier de nouveaux candidats à cibler pour proposer de nouveaux traitements aux patients. Dans ce but, il pourrait être envisagé que les grands centres proposent un panel diagnostique systématique incluant des molécules « druggable ». Une autre option serait l'étude approfondie de ces lymphomes par séquençage complet de l'exome, mais cela semble encore complexe à réaliser en routine.

Les études moléculaires récentes dans les LTP dérivés de cellules cytotoxiques retrouvent de fréquentes mutations des gènes de la voie JAK/STAT. La voie JAK/STAT est une voie de signalisation prépondérante dans l'hématopoïèse normale et tumorale. Les STAT sont phosphorylés sur leurs résidus Tyrosine via les kinases JAK et sur leurs résidus Sérine par diverses kinases. Suite à leur phosphorylation, les STAT se dimérisent, ce qui permet leur translocation nucléaire et leur liaison à l'ADN, initiant ainsi la transcription de leurs gènes cibles. Les protéines STAT sont impliquées dans la croissance cellulaire, la différenciation, et l'apoptose, en autres fonctions cellulaires fondamentales¹¹³.

Ainsi, la voie JAK/STAT joue un rôle important dans le développement, la survie et la croissance lymphocytaire. En particulier, l'activation de STAT5 participe au développement des lymphocytes T et à l'initiation de la différenciation T $\gamma\delta$. Une équipe du Maryland a retrouvé dans ce contexte, une fréquence importante des mutations du gène *STAT5b* dans les HSTL¹¹⁴. De même, *STAT5* semble être muté dans les EATL et jouer ainsi un rôle dans la lymphomagenèse (données non publiées). Des mutations de la voie JAK/STAT (*JAK3*, *STAT3*, *STAT5*) ont été décrites dans les ALCL^{115,116}, les LGL^{113,117-120}, les lymphomes NK/T¹²¹⁻¹²⁵ et quelques PTCL NOS CD30+¹²⁶. L'apport des inhibiteurs de JAK ou de STAT, mais également des agents déméthylants dans le traitement de ces hémopathies dérivant des lymphocytes cytotoxiques suggère un possible effet qu'il serait intéressant d'étudier dans les LTP ganglionnaires sans autre précision exprimant des molécules de cytotoxicité.

Cette cohorte de 39 patients forme une série nationale unique, qui mérite d'être étendue pour mieux évaluer ce sous groupe de LTP dont le pronostic paraît plus sombre que les PTCL NOS en général.

CONCLUSION

Les lymphomes T périphériques sans autre précision (PTCL NOS) sont des proliférations clonales dérivées de populations lymphocytaires T matures (TCR $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$) et NK. Dans la dernière classification OMS des tumeurs des tissus lymphoïdes, ils forment une catégorie hétérogène de lymphomes T ganglionnaires et extra ganglionnaires, par exclusion des lymphomes T spécifiquement définis. Les PTCL NOS représentent, dans la plupart des études, le groupe le plus fréquent des PTCL mais ont des caractéristiques cliniques, histologiques, cytogénétiques, pronostiques et de réponse au traitement très variées. Leur diagnostic n'est pas aisé et nécessite des anatomopathologistes expérimentés et orientés par le tableau clinique. Leur pronostic est sombre du fait d'une évolution le plus souvent agressive et les traitements actuels restent encore relativement peu efficaces. Dans ce contexte, une connaissance approfondie des PTCL NOS semble importante pour améliorer leur diagnostic, mais également leur pronostic et leur prise en charge. Au cours des dernières années, l'expression des molécules de cytotoxicité (perforine, granzymes et TIA-1) par les lymphomes T a suscité un intérêt particulier en tant qu'élément important pour définir certains lymphomes T extra ganglionnaires. Dans les PTCL ganglionnaires, les molécules cytotoxiques peuvent également être exprimées, comme dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Ces molécules cytotoxiques sont contenues dans des granules des lymphocytes cytotoxiques, qui représentent un groupe hétérogène mais fonctionnellement proche de lymphocytes incluant les cellules NK, les lymphocytes cytotoxiques T $\alpha\beta$ et T $\gamma\delta$. Afin d'avancer dans l'identification de nouveaux sous-groupes au sein de cette entité hétérogène que sont les PTCL NOS, nous avons repris des prélèvements ganglionnaires à notre disposition via des réseaux de relecture de coupes histologiques en hématologie. L'objectif de ce travail était de réaliser un état des lieux descriptif des principales caractéristiques au diagnostic d'une cohorte de PTCL NOS ganglionnaires exprimant des molécules de cytotoxicité. Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques de 39 patients issus de centres français, belges ou suisses ont été colligées et analysées. Nous confirmons ainsi qu'un groupe de « PTCL NOS ganglionnaires cytotoxiques » existe, même en Occident. Bien qu'il soit peu important en terme de fréquence, il est particulier par sa présentation clinique le plus souvent sévère avec une maladie disséminée au diagnostic et un pronostic péjoratif. Dans cette série, les patients étaient souvent des hommes jeunes, avec un stade III-IV dans la classification d'Ann Arbor et des scores pronostiques de risque intermédiaire à élevé. Un phénotype T aberrant avec absence d'expression de CD5 ou CD7 était fréquent, et la moitié des prélèvements exprimait le CD8 et le TCR β F1. L'expression du CD30 était retrouvée chez 73% des patients, et était prédictive d'une meilleure survie globale. Plus de la moitié des cas présentait un réarrangement clonal du gène codant pour les chaînes du TCR et la majorité des prélèvements exprimait un phénotype cytotoxique activé. En dehors des classiques scores pronostiques IPI et PIT, les autres facteurs prédictifs de survie étaient soit phénotypiques (CD30) soit thérapeutiques (autogreffe). Par ailleurs, un petit sous-groupe associé à l'EBV semble se distinguer au sein de cette entité, du fait notamment d'un contexte particulier déjà démontré par d'autres équipes. Ceci suggérerait le rôle d'une stimulation antigénique et/ou d'un contexte d'immunomodulation particulier. Etiopathogénétiquement, cette base peut être utile afin de mieux caractériser ces lymphomes et elle gagnerait à être enrichie dans le cadre du programme TENOMIC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gatta, G. *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 **47**, 2493–2511 (2011).
2. Les cancers en France, Les Données. (2014).
3. Lennert, K. Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticulosos. *Acta Neuropathol. Suppl.* **Suppl 6**, 1–16 (1975).
4. Harris, N. L. *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* **84**, 1361–1392 (1994).
5. Swerdlow, S., Campo, E. & Harris, N. L. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th)*. (IARC Press, 2008).
6. Mounier, N. *et al.* Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 2826–2834 (2004).
7. Cheng, A. L. *et al.* Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades--should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **7**, 725–731 (1989).
8. Coiffier, B. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Agressives). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **1**, 45–50 (1990).
9. Gisselbrecht, C. *et al.* Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* **92**, 76–82 (1998).
10. Lippman, S. M., Miller, T. P., Spier, C. M., Slymen, D. J. & Grogan, T. M. The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: a comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. *Blood* **72**, 436–441 (1988).
11. Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D. & International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 4124–4130 (2008).
12. de Leval, L. *et al.* Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct french information data sets. *Haematologica* (2015). doi:10.3324/haematol.2015.126300
13. Monnereau, A. *et al.* Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **132**, 2378–2387 (2013).
14. Savage, K. J. Aggressive peripheral T-cell lymphomas (specified and unspecified types). *Hematol. Educ. Program Am. Soc. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 267–277 (2005). doi:10.1182/asheducation-2005.1.267

15. Haioun, C. *et al.* Clinical and biological analysis of peripheral T-cell lymphomas: a single institution study. *Leuk. Lymphoma* **7**, 449–455 (1992).
16. Wang, S. S. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* **2014**, 66–75 (2014).
17. Weisenburger, D. D. *et al.* Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* **117**, 3402–3408 (2011).
18. Arrowsmith, E. R. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk. Lymphoma* **44**, 241–249 (2003).
19. Went, P. *et al.* Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 2472–2479 (2006).
20. Lunning, M. A. & Horwitz, S. Treatment of peripheral T-cell lymphoma: are we data driven or driving the data? *Curr. Treat. Options Oncol.* **14**, 212–223 (2013).
21. Piccaluga, P. P. *et al.* Prognostic markers in peripheral T-cell lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **5**, 222–228 (2010).
22. Bisig, B. *et al.* CD30-positive peripheral T-cell lymphomas share molecular and phenotypic features. *Haematologica* **98**, 1250–1258 (2013).
23. Ansell, S. M. *et al.* Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**, 2296–2301 (1997).
24. Gallamini, A. *et al.* Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* **103**, 2474–2479 (2004).
25. Dupuis, J. *et al.* Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood* **108**, 4163–4169 (2006).
26. Piccaluga, P. P. *et al.* Peripheral T-cell lymphoma classification: the matter of cellular derivation. *Expert Rev. Hematol.* **4**, 415–425 (2011).
27. Cuadros, M. *et al.* Identification of a proliferation signature related to survival in nodal peripheral T-cell lymphomas. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 3321–3329 (2007).
28. Asano, N. *et al.* Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am. J. Surg. Pathol.* **29**, 1284–1293 (2005).
29. Katsuya, H. *et al.* Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 1635–1640 (2012).
30. Huang, J.-J. *et al.* A novel prognostic model for extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **29**, 2183–2190 (2012).
31. Xu, P.-P. *et al.* Prognostic factors of Chinese patients with T/NK-cell lymphoma: a single institution study of 170 patients. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **29**, 2176–2182 (2012).

32. Mukai, H. Y. *et al.* Nodal CD8 positive cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathological entity. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **15**, 1131–1139 (2002).
33. Krenacs, L. *et al.* Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T- and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood* **89**, 980–989 (1997).
34. de Saint Basile, G., Ménasché, G. & Fischer, A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 568–579 (2010).
35. Sánchez-Jiménez, C. & Izquierdo, J. M. T-cell intracellular antigens in health and disease. *Cell Cycle Georget. Tex* **14**, 2033–2043 (2015).
36. Boulland, M. L., Kanavaros, P., Wechsler, J., Casiraghi, O. & Gaulard, P. Cytotoxic protein expression in natural killer cell lymphomas and in alpha beta and gamma delta peripheral T-cell lymphomas. *J. Pathol.* **183**, 432–439 (1997).
37. Kawakami, A. *et al.* Identification and functional characterization of a TIA-1-related nucleolysin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 8681–8685 (1992).
38. Felgar, R. E. *et al.* TIA-1 expression in lymphoid neoplasms. Identification of subsets with cytotoxic T lymphocyte or natural killer cell differentiation. *Am. J. Pathol.* **150**, 1893–1900 (1997).
39. Voskoboinik, I., Whisstock, J. C. & Trapani, J. A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 388–400 (2015).
40. Swerdlow, S. H. *et al.* Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *Am. J. Surg. Pathol.* **38**, e60–71 (2014).
41. Gaulard, P. *et al.* Expression of the alpha/beta and gamma/delta T-cell receptors in 57 cases of peripheral T-cell lymphomas. Identification of a subset of gamma/delta T-cell lymphomas. *Am. J. Pathol.* **137**, 617–628 (1990).
42. Kato, S. *et al.* Nodal cytotoxic molecule (CM)-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated peripheral T cell lymphoma (PTCL): a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* **61**, 186–199 (2012).
43. Iqbal, J. *et al.* Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* **115**, 1026–1036 (2010).
44. Lafont, V. *et al.* Plasticity of $\gamma\delta$ T Cells: Impact on the Anti-Tumor Response. *Front. Immunol.* **5**, 622 (2014).
45. Slack, M., Wang, T. & Wang, R. T cell metabolic reprogramming and plasticity. *Mol. Immunol.* (2015). doi:10.1016/j.molimm.2015.07.036
46. Attygalle, A. D. *et al.* Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas and their mimics; taking a step forward - report on the lymphoma workshop of the XVIth meeting of the European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology. *Histopathology* **64**, 171–199 (2014).
47. Jeon, Y. K. *et al.* Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features. *Hum. Pathol.* **46**, 981–990 (2015).
48. Hartmann, S. *et al.* Revising the historical collection of epithelioid cell-rich lymphomas of the Kiel Lymph Node Registry: what is Lennert's lymphoma nowadays? *Histopathology* **59**, 1173–1182 (2011).

49. Kagami, Y. *et al.* Nodal cytotoxic lymphoma spectrum: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* **23**, 1184–1200 (1999).
50. Kagami, Y. *et al.* Cytotoxic large T-cell lymphoma with fulminant clinical course, CD8+ and CD56- phenotype, and its relation to Epstein-Barr virus: a report of two cases. *Int. J. Hematol.* **70**, 105–111 (1999).
51. Iqbal, J. *et al.* Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* **123**, 2915–2923 (2014).
52. Rizvi, M. A., Evens, A. M., Tallman, M. S., Nelson, B. P. & Rosen, S. T. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* **107**, 1255–1264 (2006).
53. de Leval, L., Bisig, B., Thielen, C., Boniver, J. & Gaulard, P. Molecular classification of T-cell lymphomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **72**, 125–143 (2009).
54. de Leval, L. *et al.* The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* **109**, 4952–4963 (2007).
55. Sakata-Yanagimoto, M. Molecular mechanisms of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Rinshō Ketsueki Jpn. J. Clin. Hematol.* **56**, 246–252 (2015).
56. Lemonnier, F. *et al.* Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. *Blood* **120**, 1466–1469 (2012).
57. Iqbal, J. *et al.* Genomic signatures in T-cell lymphoma: How can these improve precision in diagnosis and inform prognosis? *Blood Rev.* (2015). doi:10.1016/j.blre.2015.08.003
58. Ahearne, M. J., Allchin, R. L., Fox, C. P. & Wagner, S. D. Follicular helper T-cells: expanding roles in T-cell lymphoma and targets for treatment. *Br. J. Haematol.* **166**, 326–335 (2014).
59. Streubel, B., Vinatzer, U., Willheim, M., Raderer, M. & Chott, A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* **20**, 313–318 (2006).
60. Huang, Y. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **33**, 682–690 (2009).
61. Piccaluga, P. P. *et al.* Molecular profiling improves classification and prognostication of nodal peripheral T-cell lymphomas: results of a phase III diagnostic accuracy study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 3019–3025 (2013).
62. Savage, K. J. Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev.* **21**, 201–216 (2007).
63. Ishida, T. *et al.* CXCR3 chemokine receptor 3 and CXCR4 chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **10**, 5494–5500 (2004).
64. Piccaluga, P. P., Tabanelli, V. & Pileri, S. A. Molecular genetics of peripheral T-cell lymphomas. *Int. J. Hematol.* **99**, 219–226 (2014).
65. Martinez-Delgado, B. Peripheral T-cell lymphoma gene expression profiles. *Hematol. Oncol.* **24**, 113–119 (2006).
66. de Leval, L. & Gaulard, P. Cellular origin of T-cell lymphomas. *Blood* **123**, 2909–2910 (2014).

67. Ballester, B. *et al.* Gene expression profiling identifies molecular subgroups among nodal peripheral T-cell lymphomas. *Oncogene* **25**, 1560–1570 (2006).
68. Kanavaros, P., Boulland, M. L., Petit, B., Arnulf, B. & Gaulard, P. Expression of cytotoxic proteins in peripheral T-cell and natural killer-cell (NK) lymphomas: association with extranodal site, NK or Tgammadelta phenotype, anaplastic morphology and CD30 expression. *Leuk. Lymphoma* **38**, 317–326 (2000).
69. O'Connor, O. A. *et al.* Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 2492–2499 (2015).
70. Savage, K. J. Update: peripheral T-cell lymphomas. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **6**, 222–230 (2011).
71. Vose, J. M. Update on T-cell lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **19 Suppl 4**, iv74–76 (2008).
72. O'Leary, H. M. & Savage, K. J. Update on the World Health Organization classification of peripheral T-cell lymphomas. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **4**, 227–235 (2009).
73. d'Amore, F., Johansen, P., Houmand, A., Weisenburger, D. D. & Mortensen, L. S. Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients: highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis. Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Blood* **87**, 1045–1055 (1996).
74. Huppmann, A. R., Xi, L., Raffeld, M., Pittaluga, S. & Jaffe, E. S. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in the pediatric age group: a lymphoma of low malignant potential. *Pediatr. Blood Cancer* **60**, 1165–1170 (2013).
75. Ali, L., Young, M. R., Bayerl, M. G., Helm, K. F. & Clarke, L. E. Gamma-Delta T-cell lymphoma arising in a long-standing cutaneous plaque. *J. Cutan. Pathol.* (2015). doi:10.1111/cup.12591
76. Maliniemi, P. *et al.* Molecular characterization of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma reveals upregulation of immunosuppression- and autoimmunity-associated genes. *Orphanet J. Rare Dis.* **9**, 160 (2014).
77. Willemze, R. *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* **111**, 838–845 (2008).
78. Kawamoto, K. *et al.* Clinicopathological characteristics of primary gastric T-cell lymphoma. *Histopathology* **55**, 641–653 (2009).
79. Ferreri, A. J. M., Zinzani, P. L., Govi, S. & Pileri, S. A. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **79**, 84–90 (2011).
80. van de Water, J. M. W. *et al.* Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **24**, 43–56 (2010).
81. Cellier, C. *et al.* Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet Lond. Engl.* **356**, 203–208 (2000).
82. Tack, G. J. *et al.* Origin and immunophenotype of aberrant IEL in RCDII patients. *Mol. Immunol.* **50**, 262–270 (2012).

83. O'Farrelly, C. *et al.* Humoral response to wheat protein in patients with coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* **293**, 908–910 (1986).
84. Ferreri, A. J. M., Govi, S. & Pileri, S. A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **83**, 283–292 (2012).
85. Roelandt, P. R. *et al.* Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma after liver transplantation: report of the first 2 cases and review of the literature. *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* **15**, 686–692 (2009).
86. Hassan, R. *et al.* Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma following seven malaria infections. *Pathol. Int.* **56**, 668–673 (2006).
87. Khan, W. A. *et al.* Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma in immunocompromised patients. Report of two cases and review of literature. *Am. J. Clin. Pathol.* **116**, 41–50 (2001).
88. Belhadj, K. *et al.* Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* **102**, 4261–4269 (2003).
89. Shi, Y. & Wang, E. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Review With an Emphasis on Diagnostic Differentiation From Other T-Cell/Natural Killer-Cell Neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **139**, 1173–1180 (2015).
90. Thai, A. & Prindiville, T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* **4**, 511–522 (2010).
91. Subramaniam, K. *et al.* Hepatosplenic T-cell lymphoma, immunosuppressive agents and biologicals: what are the risks? *Intern. Med. J.* **44**, 287–290 (2014).
92. Ochenrider, M. G., Patterson, D. J. & Aboulaflia, D. M. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a young man with Crohn's disease: case report and literature review. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **10**, 144–148 (2010).
93. Calvaruso, M. *et al.* Challenges and new prospects in hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **55**, 2457–2465 (2014).
94. Abramson, J. S., Kotton, C. N., Elias, N., Sahani, D. V. & Hasserjian, R. P. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 8-2008. A 33-year-old man with fever, abdominal pain, and pancytopenia after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1176–1187 (2008).
95. Subramaniam, K., D'Rozario, J. & Pavli, P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: a review. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 24–30 (2013).
96. Tey, S.-K., Marlton, P. V., Hawley, C. M., Norris, D. & Gill, D. S. Post-transplant hepatosplenic T-cell lymphoma successfully treated with HyperCVAD regimen. *Am. J. Hematol.* **83**, 330–333 (2008).
97. Armitage, J. O. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2013. *Am. J. Hematol.* **88**, 910–918 (2013).
98. Ross, C. W., Schnitzer, B., Sheldon, S., Braun, D. K. & Hanson, C. A. Gamma/delta T-cell posttransplantation lymphoproliferative disorder primarily in the spleen. *Am. J. Clin. Pathol.* **102**, 310–315 (1994).

99. Piccaluga, P. P. *et al.* Anaplastic lymphoma kinase expression as a marker of malignancy. Application to a case of anaplastic large cell lymphoma with huge granulomatous reaction. *Haematologica* **85**, 978–981 (2000).
100. Rannan-Eliya, Y. F. *et al.* Isolated cutaneous anaplastic large cell lymphoma progressing to severe systemic disease with myocardial involvement and central nervous system infiltration. *Pediatr. Blood Cancer* **50**, 879–881 (2008).
101. de Jong, D. *et al.* Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* **300**, 2030–2035 (2008).
102. Sahoo, S. *et al.* Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **127**, e115–118 (2003).
103. Tardío, J. C. & Granados, R. Axillary Lymphadenopathy: An Outstanding Presentation for Breast Implant-Associated ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Int. J. Surg. Pathol.* **23**, 424–428 (2015).
104. Story, S. K., Schowalter, M. K. & Geskin, L. J. Breast implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *The Oncologist* **18**, 301–307 (2013).
105. Adrada, B. E. *et al.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res. Treat.* **147**, 1–14 (2014).
106. Armitage, J. O. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2015. *Am. J. Hematol.* **90**, 665–673 (2015).
107. Duvic, M. *et al.* Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* (2015). doi:10.1200/JCO.2014.60.3787
108. Kim, Y. H. *et al.* Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* (2015). doi:10.1200/JCO.2014.60.3969
109. Jacobsen, E. D. *et al.* Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* **125**, 1394–1402 (2015).
110. Chen, R. *et al.* CD30 Downregulation, MMAE Resistance, and MDR1 Upregulation Are All Associated with Resistance to Brentuximab Vedotin. *Mol. Cancer Ther.* **14**, 1376–1384 (2015).
111. Kim, W. Y. *et al.* Prognostic implications of CD30 expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma according to treatment modalities. *Leuk. Lymphoma* **56**, 1778–1786 (2015).
112. Ferrajoli, A., Faderl, S., Ravandi, F. & Estrov, Z. The JAK-STAT pathway: a therapeutic target in hematological malignancies. *Curr. Cancer Drug Targets* **6**, 671–679 (2006).
113. Nicolae, A. *et al.* Frequent STAT5B mutations in $\gamma\delta$ hepatosplenic T-cell lymphomas. *Leukemia* **28**, 2244–2248 (2014).

114. Amin, H. M. *et al.* Selective inhibition of STAT3 induces apoptosis and G(1) cell cycle arrest in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Oncogene* **23**, 5426–5434 (2004).
115. Cho-Vega, J. H. *et al.* Suppressor of cytokine signaling 3 expression in anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* **18**, 1872–1878 (2004).
116. Steinway, S. N., LeBlanc, F. & Loughran, T. P. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev.* **28**, 87–94 (2014).
117. Andersson, E. I. *et al.* Novel somatic mutations in large granular lymphocytic leukemia affecting the STAT-pathway and T-cell activation. *Blood Cancer J.* **3**, e168 (2013).
118. Rajala, H. L. M. *et al.* Discovery of somatic STAT5b mutations in large granular lymphocytic leukemia. *Blood* **121**, 4541–4550 (2013).
119. Teramo, A. *et al.* Intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to maintain the JAK/STAT pathway aberrantly activated in T-type large granular lymphocyte leukemia. *Blood* **121**, 3843–3854, S1 (2013).
120. Lee, S. *et al.* Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. *Oncotarget* **6**, 17764–17776 (2015).
121. Jerez, A. *et al.* STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood* **120**, 3048–3057 (2012).
122. Bouchekioua, A. *et al.* JAK3 deregulation by activating mutations confers invasive growth advantage in extranodal nasal-type natural killer cell lymphoma. *Leukemia* **28**, 338–348 (2014).
123. Guo, Y. *et al.* Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. *Pathol. Int.* **64**, 263–266 (2014).
124. Kimura, H. *et al.* Rare occurrence of JAK3 mutations in natural killer cell neoplasms in Japan. *Leuk. Lymphoma* **55**, 962–963 (2014).
125. Ohgami, R. S. *et al.* STAT3 mutations are frequent in CD30+ T-cell lymphomas and T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Leukemia* **27**, 2244–2247 (2013).

ANNEXES

Annexe 1

Classification des proliférations T et NK selon l'OMS⁵

Prolifération de Cellules T « précurseurs »

Lymphome/leucémie lymphoblastique T

Proliférations T matures (périphériques)

Disséminées / leucémiques

Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie T à grands lymphocytes à grains
Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK*
Leucémie agressive à cellules NK
Syndrome lymphoprolifératif T EBV+ de l'enfant
Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)

Extra ganglionnaires

Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T hépatosplénique
Mycosis fongoïde
Syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T primitifs cutanés CD30+
Papulose lymphomatoïde
Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Lymphome T primitif cutané gamma-delta
Lymphome T primitif cutané agressif épidermotrope cytotoxique CD8+*
Lymphome T primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+*
Lymphome à type d'hydroa vacciniiforme

Ganglionnaires

Lymphome T périphérique sans autre précision
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-négatif*

*entités provisoires

Synopsis du PHRC TENOMIC

CARACTERISATION DE MARQUEURS MOLECULAIRES DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES ASSOCIES A LA DIVERSITE DES LYMPHOMES T (ET NK) NON CUTANES

Les lymphomes T et NK (LT/NK) représentent 8-12% des lymphomes non hodgkiniens. A côté des lymphomes T cutanés pris en charge par d'autres réseaux cliniques et biologiques et ne faisant donc pas l'objet du présent projet, ils constituent un groupe hétérogène incluant des entités de présentation clinique ganglionnaire (LT angio-immunoblastique, LT périphérique dits « sans spécificité », lymphome anaplasique à grandes cellules), extra- ganglionnaire (LT $\gamma\delta$ hépatosplénique, lymphome NK/T de type nasal, LT sur entéropathie) ou médiastinale (LT lymphoblastique). Ils sont définis par un ensemble d'arguments morphologiques, immunophénotypiques et cliniques. Cependant, leur appartenance aux différentes lignées $T\alpha\beta$, $T\gamma\delta$, NK ainsi que leur stade d'arrêt de maturation est souvent difficile à identifier à partir des panels classiques d'immunohistochimie, et l'analyse de la clonalité des récepteurs T (TCR) a démontré des discordances entre le diagnostic histologique et moléculaire. En dehors du lymphome anaplasique, les anomalies moléculaires qui leur sont associées sont mal connues. Dans l'ensemble, ils sont caractérisés par une résistance aux traitements polychimiothérapeutiques. Peu d'études transcriptomiques ont concerné les LT. Nous évaluons actuellement cette approche chez 54 malades dans le cadre du programme « Carte d'Identité des Tumeurs ». Les données préliminaires indiquent l'existence de signatures environnementales et tumorales qui pourraient avoir un intérêt diagnostique, et montrent l'hétérogénéité moléculaire des LT sans spécificité dont la valeur clinique est méconnue.

Le GELA et le GOELAMS ont mis en place de nouveaux essais thérapeutiques innovants basés soit sur l'ajout de nouvelles molécules comme le bortezomib (GELA LNH05-1T), rituximab (GELA ; RAI), campath (Intergroupe) ou sur l'allogreffe (GOELAMS LTP-2007). Les 2 groupes ont décidé de développer un réseau national visant la constitution d'une cohorte unique de 300 patients ayant un LT non cutané avec un suivi clinique prospectif associé à l'analyse de matériel biologique tumoral et non tumoral. L'objectif est de définir et valider les biomarqueurs (phénotypiques, génotypiques) ayant une valeur pour le diagnostic des différentes entités, et ceux associés au pronostic et à la réponse au traitement.

Le projet dont le financement est demandé consiste à : 1) organiser le recueil des échantillons tumoraux diagnostiques, et lorsque les conditions de prélèvement le permettent, la mise en suspension pour analyse par cytométrie de flux, tri cellulaire ; 2) organiser le recueil des annotations cliniques associées; 3) analyser les prélèvements tumoraux : extraction des acides nucléiques, analyse du transcriptome dans les cas où la qualité des ARNs le permettra (estimation, n=150), analyse des marqueurs phénotypiques (par immunohistochimie sur puces tissulaires et/ou cytométrie en flux) et génotypiques (incluant un profil détaillé de réarrangement des gènes des TCR et CGH array) ; 4) évaluer la génétique de l'hôte (en particulier étude du polymorphisme des gènes de l'immunité) ; 5) réaliser les analyses biostatistiques évaluant la corrélation des biomarqueurs avec les annotations histopathologiques, phénotypiques et cliniques, la réponse tumorale et la survie, et évaluer la robustesse des résultats obtenus par les techniques de validation croisée et de rééchantillonnage.

Ce projet s'intègre dans un axe de génomique clinique du cancer, visant à transférer à la pratique clinique des données d'analyses génomiques et post-génomiques dans le but d'améliorer le diagnostic et le pronostic des lymphomes T, en utilisant les tumorothèques des hôpitaux et les plate-formes mises en place. Il s'appuie sur la volonté des 2 groupes coopérateurs nationaux GELA et GOELAMS de conjuguer leurs efforts pour une meilleure prise en charge des patients atteints de lymphomes T. L'identification de marqueurs associés à ces tumeurs rares au mauvais pronostic représente une étape nécessaire pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

PERSONNES A CONTACTER

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Pr Philippe GAULARD
Département de pathologie - Hôpital Henri Mondor
51, av du Mal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

Tél. : 01.49.81.27.43
Fax : 01 49 81 27 33

e-mail : philippe.gaulard@hmn.aphp.fr

COORDINATRICE PROJET

Virginie FATACCIOLI
Département de pathologie - Hôpital Henri Mondor
51, av du Mal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

Tél. : 01.49.81.27.28
Fax : 01 49 81 27 33

e-mail : virginie.fataccioli@hmn.aphp.fr

METHODOLOGISTE ANALYSE STATISTIQUE ET MEDICO-ECONOMIQUE

Pr Jean-Philippe JAIS
Service de Biostatistique
Hôpital Necker Enfants Malades
149, rue de Sèvres
75015 Paris

Tél. : 01.44.49.46.12
Fax : 01.44.49.46.10

e-mail : jais@necker.fr

UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE

URC - Créteil Paris 12 - Hôpital Henri Mondor
51, av du Mal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

Tél. : 01 49 81 37 53
Fax : 01 49 81 49 87

Dr Patrick MAISON
Médecin responsable

Tél. : 01 49 81 27 67
Fax : 01 49 81 37 99

e-mail : patrick.maison@hmn.aphp.fr

Pauline JOUANY
Coordinatrice d'Etudes Cliniques

Tél. : 01 49 81 47 87
Fax : 01 49 81 49 87

e-mail : pauline.jouany@hmn.aphp.fr

RECOMMANDATIONS POUR REMPLIR LE CAHIER D'OBSERVATION

1. Le cahier d'observation est imprimé sur du papier autocopiant. **Pour remplir les feuilles, utiliser un stylo à bille noir.**
2. Lorsqu'un choix est demandé; cochez la case de la façon suivante : 1 Masculin 2 Féminin
3. Lorsqu'un résultat doit être reporté dans des cases ouvertes, remplir les cases à partir de la droite ex : 30 | 0 | 3 | 0 | ou | 3 | 0 | (erreur si | 3 | 0 |)
4. En cas de modification ou de correction, barrer d'un simple trait les données incorrectes de manière qu'elle reste lisible. **Ecrire la correction à côté, parapher et dater.**
5. Dans le cahier d'observation, la date figurée sous forme |_|_|_|_|_|_|_| correspond au jour/mois/année.
Ex : |_0_|_1_|_|_|_0_|_2_|_|_|_2_|_0_|_0_|_3_| signifie le 1^{er} février 2003

VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Vérification des critères d'inclusion

OUI NON

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Diagnostic de lymphome T périphérique non lymphoblastique, porté sur un prélèvement histologique, à l'exclusion de celui de LT cutané (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary, lymphome anaplasique cutané) |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Age \geq 18 ans |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Patient traité et suivi dans l'un des centres des réseaux des groupes coopérateurs GELA et GOELAMS, avec annotations cliniques disponibles |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Prélèvement tumoral au diagnostic disponible, incluant matériel fixé et inclus en paraffine et matériel congelé - ou produits dérivés |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Recueil oral de la non-opposition du patient pour l'utilisation de l'échantillon tumoral (et/ou de ses produits dérivés) (sauf pour patients décédés) |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Signature du consentement express pour le prélèvement sanguin de 10ml dans le cadre des études génétiques (sauf pour patients décédés) |
| <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Affiliation à un régime d'assurance maladie |

Le patient ne peut pas participer à l'étude si une réponse est NON.

Vérification des critères de non inclusion

OUI NON

- | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diagnostic autre que celle d'un lymphome T périphérique : lymphome B, lymphome T lymphoblastique |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Diagnostic de lymphome T cutané (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary, lymphome anaplasique cutané) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Patient non traité et suivi dans l'un des centres des réseaux des groupes coopérateurs GELA et GOELAMS |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Absence d'annotations cliniques disponibles |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prélèvement tumoral diagnostique non disponible |

Le patient ne peut pas participer à l'étude si une réponse est OUI.

TENOMIC	Initiales Patient _ _ _ _ - _ _ _ _	Identification du Patient	
		N° du centre _ _ _ _	N° du patient _ _ _ _

DONNEES CLINIQUES

Nom du clinicien : Hôpital :

Nom du pathologiste : Hôpital :

Référence du prélèvement (si possible) :

Date de diagnostic : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Patient inclus dans un autre protocole clinique : Oui Non

Si oui : Nom du protocole :

N° d'inclusion :

Bilan

Stade : 1 2 3 4

Nombre d'atteinte(s) extra ganglionnaire(s) : |_|_|_|_|

Site(s) extra ganglionnaire(s) atteint(s) :

ORL : Oui Non

Tube digestif : Oui Non

Poumon/plèvre : Oui Non

SNC : Oui Non

Foie : Oui Non

Os : Oui Non

Atteinte médullaire : Oui Non

Autre :

Bilan biologique et sérologique

LDH : ≤1N >1N

Taux de plaquettes /mm³: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Taux d'hémoglobine (g/dl): |_|_|_|_|, |_|_|

Globules Blancs /mm³: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Lymphocytes % : |_|_|_|_|

Polynucléaires % : |_|_|_|_|

Test de Coombs direct : Positif Négatif Non fait

Taux de gammaglobulines (g/l) : |_|_|_|_|, |_|_|

Sérologie HTLV1 : Positif Négatif Non fait

Autres sérologies: HBV Positif Négatif Non fait

HCV Positif Négatif Non fait

HIV Positif Négatif Non fait

Charge virale EBV sur sang total : Positif Négatif Non fait

TENOMIC	Initiales Patient _ _ _ _ _ - _ _ _ _	Identification du Patient	
		N° du centre _ _ _	N° du patient _ _ _ _

Conditionnement : Myéloablatif
 Atténué

Réponse : Complète
 Partielle
 Maladie stable
 Progression

Rechute / Progression

Oui Non

Si oui, à partir de quelle date : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Histologie de la rechute : Oui Non

Nom du pathologiste : Hôpital :

Traitement de 2nde ligne

Oui Non

Chimiothérapie : Oui Non

Nom de la chimiothérapie :

Date de début de la chimiothérapie : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Nombre de cycles : |_|_|_|

Réponse : Complète
 Partielle
 Maladie stable
 Progression

Radiothérapie : Oui Non

Autogreffe ≥ 2nde ligne : Oui Non

Date : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Conditionnement : BEAM TBI Autre :

Allogreffe ≥ 2nde ligne: Oui Non

Date : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Conditionnement : Myéloablatif Atténué

Réponse : Complète
 Partielle
 Maladie stable
 Progression

TENOMIC	Initiales Patient _ _ _ _ - _ _ _ _	Identification du Patient	
		N° du centre _ _ _ _	N° du patient _ _ _ _

Décès

Date du décès : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Cause du décès : Lymphome :

Toxicité du traitement :

Second cancer :

Autre, préciser :

Inconnu

Etat aux dernières nouvelles

Date de dernières nouvelles : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Etat aux dernières nouvelles : Rémission complète

Rémission partielle

Maladie stable

Progression

TENOMIC	Initiales Patient	Identification du Patient	
	_ _ _ - _ _	N° du centre _ _	N° du patient _ _ _

INFORMATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Nom et coordonnées du pathologiste :.....

N° Compte-rendu anatomopathologique:

Copie du compte-rendu disponible Oui Non

Etude de réarrangement du TCR

Oui Non

Si oui, préciser : Clonal Non clonal

Si oui, technique utilisée :.....

Cytogénétique

Oui Non

Si oui, préciser : Normal

Anormal

Si anormal, préciser (ou au mieux joindre CR).....

Cytométrie en flux

Oui Non

Si oui, Tissu tumoral (résultat) :.....

Sang (résultat) :.....

autre, préciser (résultat) :

Nom et coordonnées du biologiste :.....

Annexe 4

Score de performance ECOG

Echelle de performance permettant de chiffrer l'état de santé général d'un patient. Elle est sous-divisée en 5 grades :

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambuler, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulateur et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Classification d'Ann Arbor pour le bilan d'extension des lymphomes

Stade I

- atteinte d'une seule aire ganglionnaire.
- IE : atteinte localisée d'un seul territoire extra ganglionnaire.

Stade II

- atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
- IIE : atteinte extra ganglionnaire unique de contigüité avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.

Stade III

- atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
- IIIS : avec atteinte splénique.
- IIIE : avec atteinte extra ganglionnaire de contigüité localisée.

Stade IV

- atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire.

Auxquels peuvent être ajoutées les lettres :

- **E** : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë
- **A** : en l'absence de signes B
- **B** : s'il y a amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ou fièvre inexpliquée >38 °C de plus de 8 jours ou sueurs nocturnes profuses
- **X** : Masse tumorale volumineuse — en anglais : *bulky* — (>10 cm ou rapport MT > 0,35 (index cardio-thoracique à la radiographie pulmonaire)).
- **S** : en cas d'atteinte splénique

Scores pronostiques utilisés pour les lymphomes T

Index pronostique international (score IPI)²³

Critères :

- âge < ou ≥ 60 ans
- Performance status de l'ECOG < ou ≥ 1
- LDH normales ou supérieures à la normale
- Stade d'Ann Arbor I-II ou III-IV
- Atteinte extra ganglionnaire < ou ≥ 2 sites

Groupes de risque :

- 0-1 : faible risque
- 2 : intermédiaire faible
- 3 : intermédiaire élevé
- 4-5 : risque élevé

Index pronostique des lymphomes T périphériques (PIT : Prognostic Index for T-cell lymphoma)²⁴

Critères :

- âge < ou ≥ 60 ans
- Performance status de l'ECOG < ou ≥ 1
- LDH normales ou supérieures à la normale
- Envahissement médullaire absent ou présent
-

Groupes de risque :

- 0 : faible risque
- 1 : intermédiaire faible
- 2 : intermédiaire élevé
- 3-4 : risque élevé

RÉSUMÉ

Les lymphomes T périphériques sans autre précision (PTCL NOS) forment un groupe hétérogène de lymphomes. Leur diagnostic est difficile, leur pronostic péjoratif et les traitements actuels sont relativement peu efficaces. Afin d'avancer dans l'identification de nouveaux sous-groupes au sein de cette entité hétérogène, nous avons repris des prélèvements ganglionnaires afin de réaliser un état des lieux descriptif des caractéristiques au diagnostic d'une cohorte de PTCL NOS ganglionnaires exprimant des molécules de cytotoxicité (Perforine, Granzyme B et TIA-1). Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques de 39 patients ont été colligées et analysées. Nous confirmons l'existence d'un groupe particulier par sa présentation clinique sévère et son pronostic très sombre. Dans cette série, les patients étaient souvent des hommes jeunes, avec un lymphome disséminé et des scores pronostiques élevés. La perte du CD5 ou CD7 était fréquente et la moitié des prélèvements exprimait le CD8 et le TCR β . L'expression du CD30 et un phénotype cytotoxique activé étaient très fréquents. Plus de la moitié des cas présentait un réarrangement clonal du gène codant pour les chaînes du TCR. Les scores IPI et PIT, l'expression du CD30 et un traitement intensif suivi d'autogreffe sont des facteurs prédictifs de survie. Un sous-groupe associé à l'EBV semble se distinguer, par un contexte particulier suggérant le rôle d'une stimulation antigénique et/ou d'un contexte d'immunomodulation sous-jacent. Cette base peut être utile afin de mieux caractériser ces lymphomes. Elle gagnerait à être enrichie dans le cadre du programme TENOMIC.

MOTS CLEFS

lymphome T périphérique ; PTCL NOS ; ganglionnaire ; cytotoxicité ; phénotype ; perforine ; granzyme ; EBV

TITRE EN ANGLAIS

cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : a series of 39 patients

MOTS CLEFS EN ANGLAIS

PTCL; PTCL NOS ; nodal ; cytotoxicity ; phenotype ; perforin ; granzyme ; EBV

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06