



Association de papulose lymphomatoïde et d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire: suivi de 8 ans avec analyse de l'évolution clonale

Morgan Avenin

► To cite this version:

Morgan Avenin. Association de papulose lymphomatoïde et d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire: suivi de 8 ans avec analyse de l'évolution clonale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02024323

HAL Id: dumas-02024323

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02024323>

Submitted on 19 Feb 2019

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.

**Association de papulose lymphomatoïde
et d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire :
suivi de 8 ans avec analyse de l'évolution clonale.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 9 Octobre 2018

Par Monsieur Morgan AVENIN

Né le 20 octobre 1989 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur XERRI Luc

Président

Monsieur le Professeur LEPIDI Hubert

Assesseur

Monsieur le Professeur BERBIS Philippe

Assesseur

Madame le Docteur BONNET Nathalie

Assesseur

Monsieur le Docteur TAIX Sébastien

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Sclolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEHGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MARTIN Claude (PU-PH) *Surnombre*
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVIERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 ENJALBERT Alain (PU-PH) *Surnombre*
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) *Surnombre*
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLES Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Luc XERRI,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, de m'avoir accordé votre confiance, et de m'avoir accompagné dans l'aboutissement de ce travail. Merci pour votre soutien, votre disponibilité, et votre investissement dans la transmission de votre savoir. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Hubert LEPIDI,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour l'ensemble de vos cours, de la première à la dernière année de mes études médicales.

A Monsieur le Professeur Philippe BERBIS,

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Pour le temps consacré à cette tâche, je vous suis reconnaissant.

A Madame le Docteur Nathalie BONNET,

Vous me faites l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour votre disponibilité. Merci également pour la précision de vos comptes rendus de consultation qui m'ont largement aidé dans la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Docteur Sébastien TAIX,

Merci pour tout. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, de m'avoir épaulé et encouragé tout au long de mon internat, d'avoir partagé ton savoir, toujours avec humilité, pour tes grandes qualités de pédagogue et tout le temps et l'intérêt que tu m'as accordé. Merci d'avoir été là pour moi, et d'avoir été « génialissimissime ». Bon voyage !

Au service de Biopathologie de l'IPC :

Aux médecins du service, je vous suis reconnaissant :

A Léna, pour ton rire communicatif...

Au Professeur Emmanuelle Charafe, merci pour votre enseignement et pour le temps que vous m'avez accordé.

A Flora, pour ton investissement envers les internes, pour ta rigueur macroscopique, et parce que tu gagnes toujours contre les prothèses de DPC... Is it getting better, or do you feel the same... It's a beautiful day, j'aurais mal fini sans ton pantalon.

A Maria, pour être la seule à souhaiter bon courage aux chirurgiens en répondant tes BE.

A Cécile, je n'ai qu'un mot à dire : WOW ! Promis je m'arrête.

A Marie-Mélanie, pour ta gentillesse et toutes tes petites expressions bien à toi, cavati ?

A Jeanne, merci pour tout. Pour m'avoir épaulé depuis le début, pour tout ce que tu m'as appris, ton pragmatisme et ton intuition. Pour ton enthousiasme constant et ta passion. Pour tes conseils vestimentaires quotidiens (comme si j'en avais besoin...) que j'écoute toujours avec la plus grande attention. Pour m'avoir appris à nager dans les vagues marseillaises. Ou bien pour tes conseils « macro » de qualité (j'insiste Dr Jean Jeanne), ton écoute, nos goûts musicaux en commun ou pas, nos smoothies (il n'y en aura heureusement pas ce soir). Pour les moments où tu essaies de prendre un air grave (à travailler...) Tu locura es mi ciencia.

A mes cointernes, la belle équipe ! A Dona, T'es cent fois trop Mille fois trop A RO-MAIN, pour ton organisation, ton amour de la Guinness, je suis content d'avoir fait mon premier et mon dernier choix avec toi. A Hugo, NihousH, le vrai skater de la bande, deuxième choix et déjà tellement bon (cent fois trop...) C'était un plaisir. Merci pour tout.

Aux aides-labo, Anaëlle, Isa, Deb, Maurine, Fati, Laure, Kim, Alicia merci pour tout.

Aux secrétaires, Elodie, Marie, Pascale, Aurélie, Nathalie, Bénédicte, pour être les meilleures, pour votre bonne humeur, merci.

Aux techniciennes, et en particulier à celles avec qui j'ai eu la chance de passer beaucoup de temps en BE :

A Cathy Souquet, que serait le service sans toi ? Ta personne, ton allure, ta voix qui résonne dans tous les bureaux (ne t'inquiète pas c'est loin d'être la seule) pour tous les surnoms que tu me donnes.

A Cathy Modesti, pour toujours gérer ! A Audrey et Cécile, à bientôt !

A Florence, tu supputes (je t'imagine déjà supputer qu'il manque une lettre) beaucoup trop en ce moment. T'es incroyable... parce que tu donnes tout (t'es pas la seule) parce que peu importe le nombre de pièces à l'arrivée le matin, être ton binôme est un bonheur. Pour le plaisir des yeux à Sormiou, QUI A DIT CA ?

A Isa, pour ta manière de me parler, toujours des plus douces... Je sais bien ce qui se cache derrière tout ça!

A Brigitte, à Mélanie, à Candice et à Séverine merci pour tout, c'est toujours un plaisir de travailler avec vous.

A Julie (et à tangrette) pour ton petit côté nonchalant, pour ta capacité à supporter des avalanches de gums...

A Cindy, Chindy pour les intimes, même le matin je pense à toi...

A l'équipe D'Aix, à Paulette et Joëlle, à Guigui, pour toutes ces matinées ensemble, pour nos conversations sans limite, et nos moments en dehors du travail, à Camille, premier jour : vous, deuxième jour : tu, puis c'est allé vite entre nous, pour tous nos déjeuners, à notre chemin ensemble... A Cristina, pour ce que tu m'as appris, pour ta gentillesse, et tes carottes. A Patrice, merci pour tout.

A toute l'équipe de la Timone, au Professeur Laurent Daniel et au Docteur Corinne Bouvier pour m'avoir donné la chance de participer aux Assises et à Carrefour Pathologie. A Nicolas, merci.

A l'équipe d'Aix de MPR, pour tout, votre accueil, votre humanité, pour ses infirmières incroyables, pour ses excellents médecins, Cécile et Pascal.

A mes parents, merci pour tout. Merci pour l'enfance extraordinaire que vous nous avez offerte, merci pour tout ce que vous m'avez transmis : Maman, pour ta capacité à te réjouir des plaisirs simples de la vie, Papa pour ton calme à toute épreuve... Je suis le plus chanceux des fistons.

A Ma, ma sœur, Tu es merveilleuse. Je t'aime tellement. On s'est vengé à Tokyo, on gagnera à Pékin... Elle a raison ma sœur !

A Nico, mon beau-frère en or, merci pour tout, merci d'avoir tenu à 9 dans notre cabane de Playa.

A Julia, Noah, Livia et Carla, je vous aime les petits.

A Gaby et Éric, ça faisait beaucoup trop longtemps !

A Jojo et Cicou, mes amis de toujours, à tout ce qui nous attend.

A Karty, ma sublime amie, à ta bonté, ta douceur, ta force. A tes conseils (que j'entendais, et que j'écoute enfin). Aux nuits dans ton 10m², à la soirée chez Lucas. A tous nos bons plans avion, en particulier à celui qui a fini en Mongolie Intérieure. A Pondichéry, ses couleurs et Lakshmi - A Fès, et ses odeurs - A Napoli, ses pizzas et aux fleurs de la côte amalfitaine, bien moins belles que toi.

A Mélanie Piankiki, on s'en rappellera toujours de notre rencontre, d'une intensité... A tes danses qui me manquent, au soir où tu m'as dit que t'étais ma sœur (j'omettrai les détails). Hâte de visiter votre maison du bonheur.

A Didi, à toi, toi et à toi pour toujours, Tata je t'ai à l'œil. Ca a toujours été platonique, heureusement qu'on a pu évacuer toute cette tension à la Timone. Une vraie pépite.

A toutes nos soirées ensemble...

A Carole, à tous nos fous rires, à tous nos stages ensemble (on a presque fait un perfect), à tes mimes des plus réalistes dans les couloirs, à notre bain post-garde, et comment dire, à ta passion pour la chirurgie qui m'a sauvé... Merci de m'avoir choisi pour Ezio.

A Vincent, à tous nos barbeuks, à tes figuiers et les traces que j'en garde, à la moto de Saran, à notre nuit d'errance dans le froid parisien. Une vraie Souillon celle-là...

A Coline, pour avoir rendu plus belle ma vie de P1 ... J'aimerais te voir plus souvent.

A Marion Blonde et Marion Brune, pour avoir fait de ce premier stage un des meilleurs.

A Cécile et à Adrien, on est mieux à Marseille...

A Victor, Guillaume, et Tata, vous en avez mis du temps...

A Mika, au Poker, à Bougival... A la Réunion !

A tous mes anciens cointernes, A Clem et Pierre, les meilleurs radiologues de Marseille. A Kim, merci d'être si unique, à ce moment de malaise au multi-têtes, à ta sobriété... A Céline et Marie. A Agathe, Florence, Clémence, Thomas, Florian (si je pouvais te mettre un GIF).

A Anaïs et Loïc, les lyonnais qui ont bien fait de venir dans le Sud.

Au Docteur Aurélie Haffner, Félicitations pepette... j'ai adoré être ton cointerne, merci de m'avoir fait découvrir Saint-Gervais et ses bains, à toutes nos bières ensemble, et aux prochaines.

A Julien, pour nos deux choix ensemble, à l'avion, à nos escales parisiennes de haut-vol, aux courtes nuits dans un 120 cm Rue Quincampoix, ou sous les toits, à ta vitesse de Concorde dans les couloirs du métro ou sur la Corniche! Merci d'avoir raté le match pour moi.

A tous les internes d'anapath marseillais.

ASSOCIATION DE PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE ET D'UN LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES REFRACTAIRE : SUIVI DE 8 ANS AVEC ANALYSE DE L'EVOLUTION CLONALE

I- INTRODUCTION	3
II- LYMPHOPROLIFERATIONS T CUTANÉES CD30+	6
1- DEFINITION.....	6
2- PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE.....	7
2-1 CLINIQUE	7
2-2 HISTOLOGIE	8
2-3 PHENOTYPE ET GENOTYPE	14
2-4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	14
2-5 PRONOSTIC.....	15
2-6 TRAITEMENT.....	16
3- LYMPHOME CUTANÉ PRIMITIF ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES	17
3-1 CLINIQUE	17
3-2 HISTOLOGIE	18
3-3 PHENOTYPE ET GENOTYPE	20
3-4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	20
3-5 PRONOSTIC.....	21
3-6 TRAITEMENT.....	21
III- LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES	22
1- DEFINITION.....	22
2- CLINIQUE	22
3- HISTOLOGIE	23
4- PHENOTYPE ET GENOTYPE	24
5- SOUS-TYPES MOLECULAIRES : GC et ABC.....	25
6- DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	25
IV- ANALYSE DE CLONALITE.....	27
1- REARRANGEMENT DES GENES DES RECEPTEURS POUR L'ANTIGENE.....	27
1-1 REARRANGEMENT DES GENES DE L'IMMUGLOBULINE	27
1-2 REARRANGEMENT DES GENES DU TCR	30
2- DETERMINATION DE LA CLONALITE DES PROLIFERATIONS LYMPHOÏDES.....	31

V- PROBLEMATIQUE	33
VI- MATERIELS ET METHODES	34
1- HISTOIRE CLINIQUE	34
2- PRELEVEMENTS	36
3- ANALYSE DE CLONALITE	36
4- ANALYSE DE L'EVOLUTION CLONALE	37
VII- RESULTATS	38
1- CARACTERISTIQUES CLINIQUES, HISTOPATHOLOGIQUES, ET ANALYSE DE CLONALITE	38
2- SYNTHESE DES RESULTATS OBTENUS	55
2-1 HISTOLOGIE ET PHENOTYPE	55
2-2 ANALYSE DE CLONALITE	57
VIII- ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION	59
IX- CONCLUSION	63
X- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
XI- ABREVIATIONS UTILISEES	69

I- INTRODUCTION

Les lymphomes sont un groupe de maladies résultant de la prolifération maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK à différents stades de différenciation. Cette prolifération maligne est monoclonale et peut se faire aux dépens d'un organe lymphoïde (ganglions lymphatiques, rate, thymus...) ou d'un autre organe (peau, estomac, poumon...).

Les lymphomes de l'adulte se situent au sixième rang des cancers les plus fréquents avec 12 000 nouveaux cas par an estimés en France, et au neuvième rang en terme de mortalité (environ 4 000 décès annuels). Leur fréquence est en augmentation constante dans les pays développés et a doublé au cours des 20 dernières années. Ils sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme. L'immunodépression est un facteur de risque de lymphome.

L'âge médian lors du diagnostic est très variable en fonction des types histologiques.

On distingue le lymphome de Hodgkin (30 % des lymphomes) des lymphomes non hodgkiniens (70%).

Au terme du bilan d'extension, le lymphome sera classé selon les différents stades d'Ann Arbor :

Stade I : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde.

Stade II : Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme.

Stade III : Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique.

Stade IV : Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.

Auxquels il peut être ajouté les lettres :

E : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë.

A : si aucun signe B (cf. ci-dessous).

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.

S : en cas d'atteinte splénique.

Chaque entité lymphomateuse est définie selon ses caractéristiques :

- cliniques (présentation, localisation, âge, terrain)
- morphologiques (architecture de la prolifération tumorale et aspect cytologique)
- immunophénotypiques (expression de différents antigènes, dont les clusters de différenciation par les cellules tumorales)
- moléculaires et cytogénétiques (translocations chromosomiques par exemple).

Le diagnostic de lymphome est donc pluridisciplinaire et repose sur la confrontation des données cliniques, biologiques, morphologiques, immunophénotypiques, moléculaires et cytogénétiques.

Le prélèvement réalisé doit être de taille suffisante (privilégier une exérèse ganglionnaire à une biopsie à l'aiguille) et acheminé à l'état frais au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques. Ce prélèvement frais fera l'objet de lames d'apposition pour étude cytologique, d'une fixation en formol tamponné pour examen morphologique et étude immunohistochimique, et d'une congélation (cryopréservation) pour éventuelles explorations moléculaires ultérieures.

Il existe un réseau national anatomopathologique labellisé par l'INCa pour une double lecture systématisée de tous les cas de lymphomes nouvellement diagnostiqués (réseau Lymphopath). Une fois le diagnostic fait (ou en cas de difficulté diagnostique), le cas est adressé par le pathologiste du service d'origine, à un pathologiste expert du réseau LYMPHOPATH.

En ce qui concerne les lymphomes cutanés, il existe le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) rassemblant 39 équipes pluridisciplinaires constituées chacune d'un dermatologue et d'un pathologiste et pour certaines, d'un biologiste moléculaire.

Il constitue officiellement un centre de référence national pour les lymphomes cutanés, permettant une prise en charge diagnostique et thérapeutique experte.

II- LYMPHOPROLIFERATIONS T CUTANÉES CD30+

1- DEFINITION

Les lymphoproliférations T cutanées CD30+ (LPTCD30) représentent le second groupe de lymphomes cutanés en termes de fréquence après le mycosis fongoïde et comptent pour environ 30% des lymphomes cutanés primitifs. Elles forment un spectre lésionnel, allant de la papulose lymphomatoïde (PLy), au lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPA) et entre lesquels il existe des formes frontières(1). Leur caractéristique commune immunophénotypique est l'expression du CD30 par les lymphocytes T atypiques avec un marquage membranaire, volontiers associé à un amas paranucléaire, attribué à l'accumulation de la protéine dans le Golgi. Le CD30, qui a été découvert en 1982 par Stein (initialement appelé Ki-1), est un récepteur transmembranaire de cytokines appartenant à la superfamille du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFR)(2). Il est impliqué dans le contrôle de la croissance des cellules tumorales en agissant sur l'apoptose et la prolifération. Le CD30 n'est pas spécifique des cellules tumorales, il peut être exprimé par des lymphocytes B ou T activés, par des plasmocytes et certains lymphocytes NK. En pathologie tumorale, il est exprimé dans la maladie de Hodgkin (MH) et peut être exprimé dans certains lymphomes B, lymphomes T, ainsi que dans des proliférations non lymphomateuses tel que le carcinome embryonnaire. Le CD30 n'est pas seulement un marqueur diagnostique et pronostique important, il a également un intérêt théranostique puisque récemment, il est devenu une cible thérapeutique(3).

La PLy et le LCPA présentent des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques qui peuvent se chevaucher, mais diffèrent significativement dans leur présentation clinique. Ils peuvent également montrer des aspects histologiques et immunophénotypiques comparables à ceux d'une atteinte cutanée secondaire par une MH ou par un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique, alors de prise en charge et de pronostic différents. Ceci implique donc la nécessité d'une corrélation clinico-pathologique soigneuse et d'un bilan d'extension, afin de s'assurer de leur nature primitivement cutanée(4,5).

Le profil unique des LPTCD30, en particulier leur capacité d'auto-régression et la discordance entre la morphologie des cellules tumorales suggérant un processus de haut grade de malignité et leur pronostic favorable, font des LPTCD30 un modèle d'étude intéressant de la lymphomagenèse T.

2- PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE

2-1 CLINIQUE

Premièrement décrite en 1968 par le dermatologue Macaulay(6), la PLy se présente sous la forme d'une éruption cutanée papulo-nodulaire chronique, spontanément régressive et récurrente, pouvant affecter les individus de tous âges(7).

Les lésions (*Figure 1*), multiples, mesurent moins de 2 cm (le plus souvent quelques mm) et se localisent le plus souvent aux membres ou au tronc, disséminées ou plus rarement regroupées au niveau d'un site anatomique. Elles peuvent être papuleuses ou nodulaires, érythémateuses, pigmentées ou couleur chair, parfois prurigineuses, ulcérées et nécrotiques, pouvant laisser des cicatrices hypo- pigmentées ou hyper-pigmentées.

L'évolution en poussée avec des récides, entrecoupées de rémissions en rapport avec une régression spontanée dans un laps de temps pouvant aller de quelques semaines à quelques mois est spécifique de la PLy et constitue un argument important dans le diagnostic différentiel(8,9).

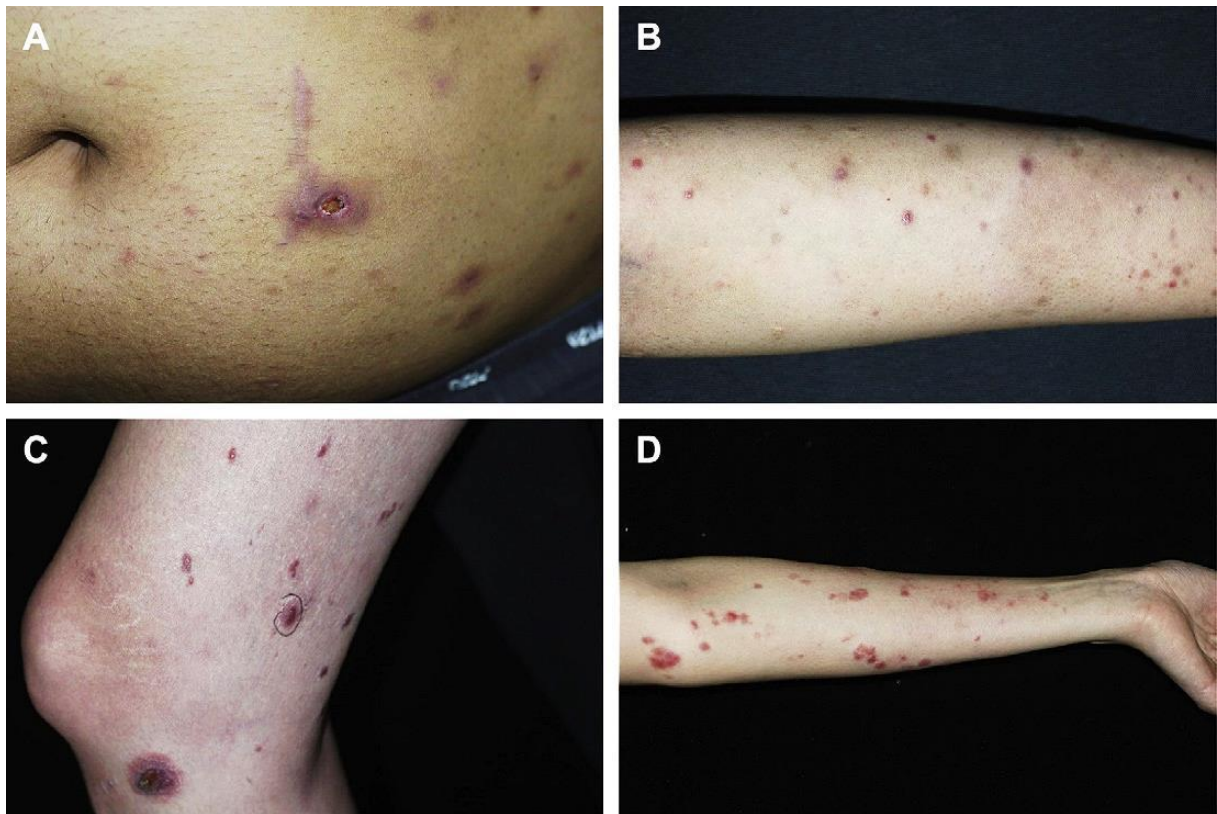


Figure 1 : Aspect clinique de papulose lymphomatoïde du tronc et des membres : A) B) C) D) : Lésions érythémateuses papulo-nodulaires, parfois ulcérées, d'âge différent (d'après Lin J-W et al.(10)).

2-2 HISTOLOGIE

Cinq formes architecturales sont reconnues dans la mise à jour 2016 de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde(11–14). La PLy peut présenter des aspects histologiques variables, y compris chez un même patient, pouvant parfois mimer d'autres entités, nous rappelant que la corrélation clinico-pathologique joue un rôle essentiel dans le diagnostic.

Il est important d'insister sur le fait que cette classification en formes architecturales n'a aucun impact pronostique ou thérapeutique et a pour intérêt de souligner le pléomorphisme histologique particulier de cette lésion et les diagnostics différentiels histologiques qui en découlent.

Type A: Le plus fréquent, représentant 75 % des biopsies de PLy, avec une morphologie pseudo Hodgkin, et un infiltrat diffus, bien limité, d'architecture grossièrement triangulaire à

base épidermique occupant le derme sur toute sa hauteur et constitué d'un mélange de cellules atypiques et de cellules inflammatoires (*Figure 2*).

Les cellules tumorales sont de taille moyenne à grande, de morphologie anaplasique, parfois pléomorphe ou mixte, avec des noyaux de grande taille à la chromatine fine et nucléolée. Certaines cellules tumorales peuvent ressembler à des cellules de Reed-Sternberg. Les cellules atypiques sont dispersées dans le derme, isolées ou en amas, et s'accompagnent d'un infiltrat inflammatoire réactionnel, constitué de petits lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, d'histiocytes et de plasmocytes. Un épidermotropisme lymphocytaire discret peut être visualisé. L'épiderme peut être ulcéré ou hyperplasique.

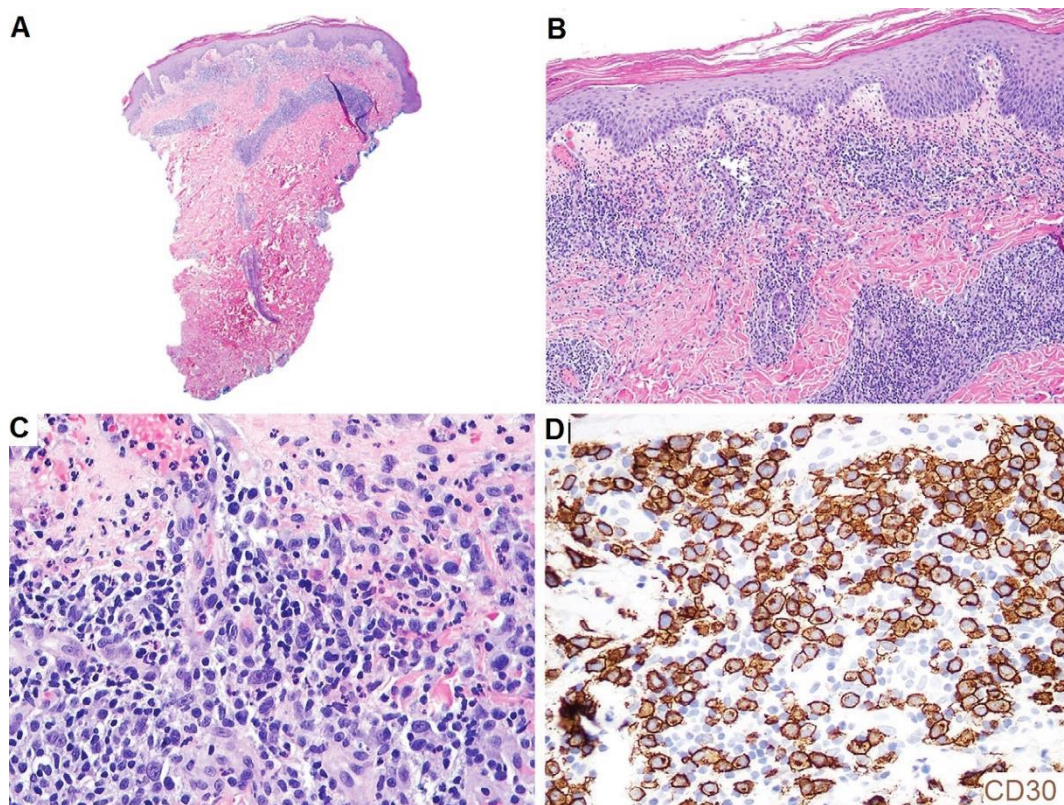


Figure 2 : Papulose lymphomatoïde de type A : A) Infiltrat dermique d'architecture diffuse grossièrement triangulaire à base épidermique (HES X20). B) Cet infiltrat jouxte l'épiderme, sans épidermotropisme majeur (HES X100). C) Il est constitué d'un mélange de lymphocytes normaux, d'histiocytes, de polynucléaires éosinophiles et de cellules lymphoïdes atypiques, pléomorphes, de taille moyenne à grande (HES X400). D) Les cellules lymphoïdes atypiques expriment le CD30, avec un marquage membranaire, associé à un amas paranucléaire (IHC anti-CD30 X400). (D'après Wierser I. et al. (5)).

Type B : Le plus difficile à diagnostiquer car il se caractérise par un infiltrat moins dense, et moins riche en cellules atypiques, en bande sous épidermique avec une morphologie pseudo mycosis fongoïde (MF). Les lymphocytes atypiques sont de taille petite à moyenne, au noyau hyperchromatique pléomorphe pouvant rappeler des cellules de Sézary (*Figure 3*).

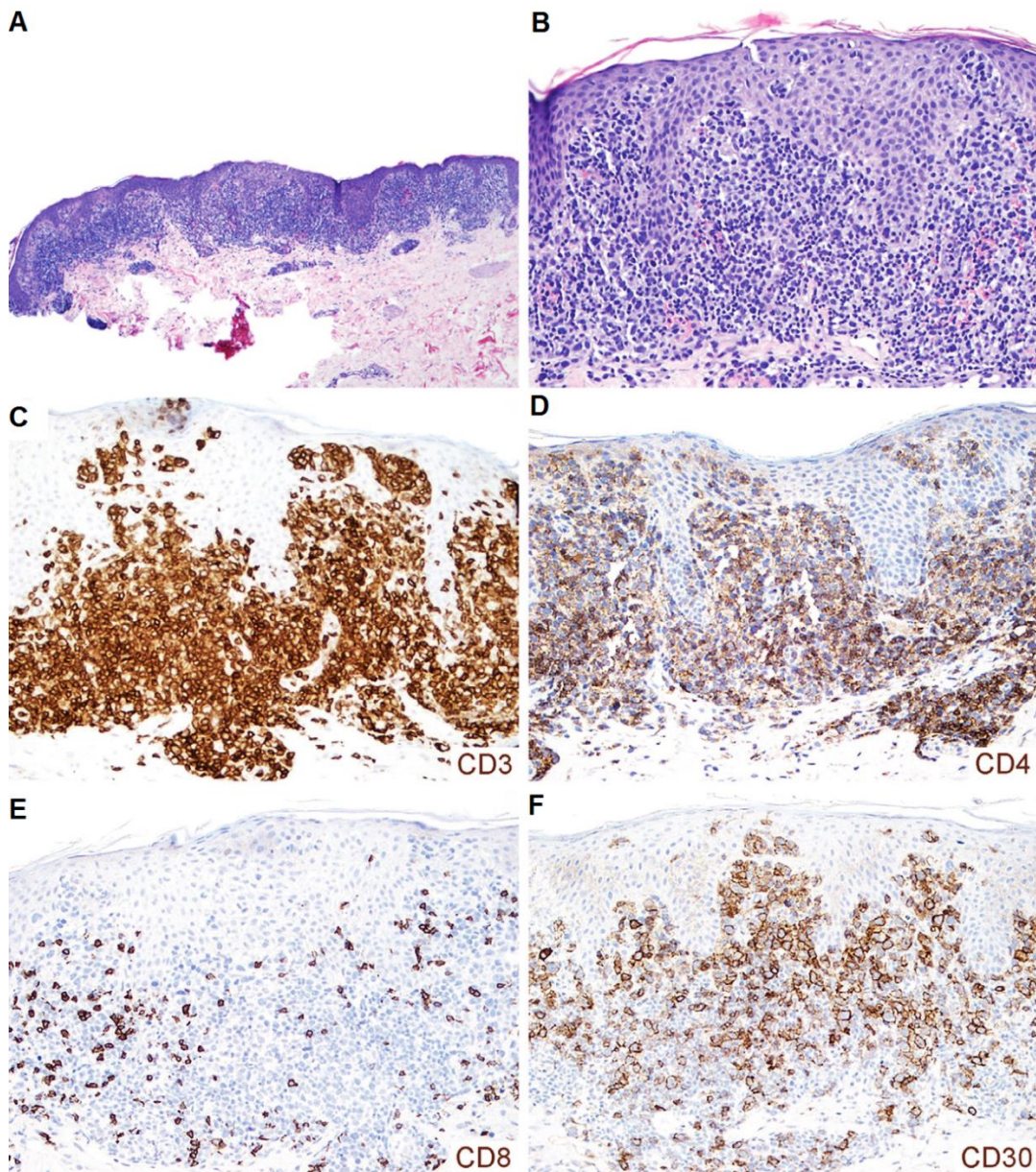


Figure 3 : Papulose lymphomatoïde de type B : A) Infiltrat dermique superficiel en bande avec épidermotropisme (HES X20). B) Epidermotropisme majeur de cellules de taille petite à moyenne au noyau hyperchromatique (HES X100). Les analyses immunohistochimiques montrent que les cellules tumorales sont CD3+ (X100) (C), CD4+ (faible X100) (D), CD8- (X100) (E), CD30+ (X100) (F). (D'après Wierser I. et al. (5)).

Type C : Il se caractérise par un infiltrat nodulaire dermique de morphologie pseudo LCPA, constitué essentiellement de cellules de grande taille, atypiques, anaplasiques avec peu d'éléments inflammatoires associés (Figure 4).

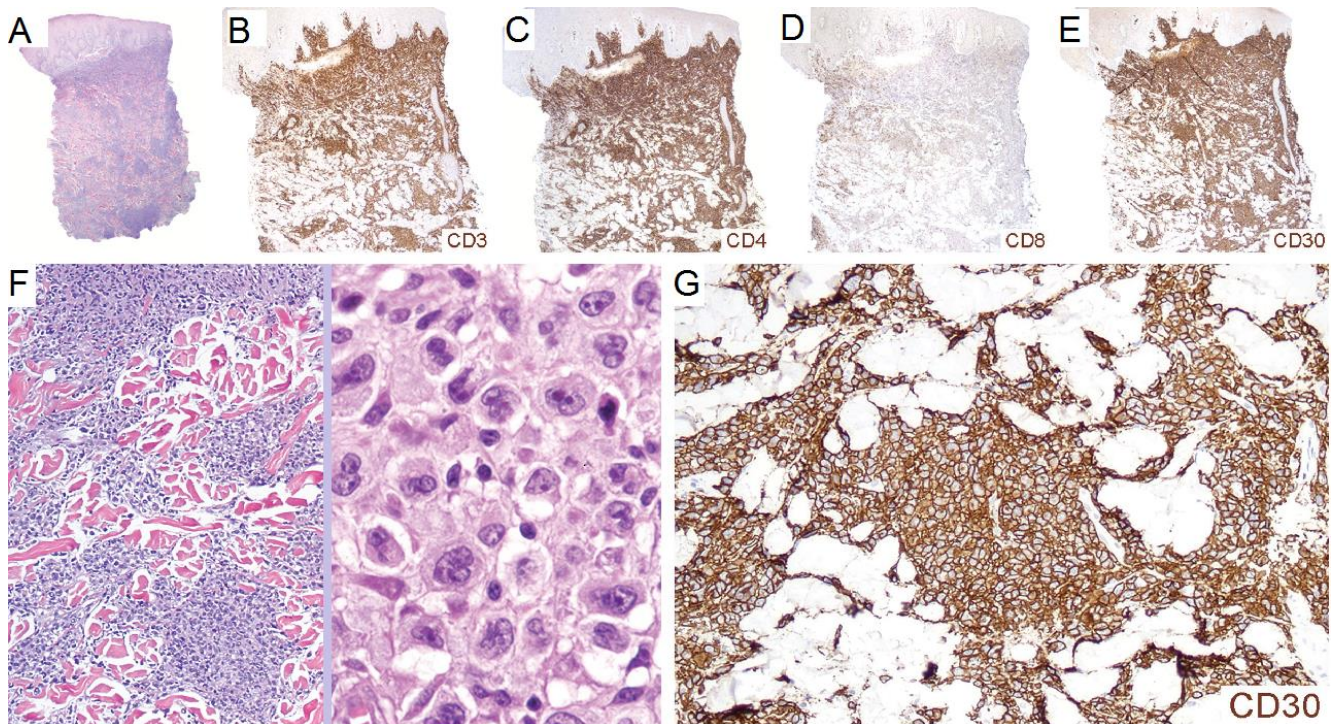


Figure 4 : Papulose lymphomatoïde de type C :

A) Infiltrat pan-dermique dense (HES X20) ; les analyses immunohistochimiques montrent une prédominance de cellules tumorales CD3+ (X20) (B), CD4+ (X20) (C), CD8- (X20) (D), CD30+ (X20) (E).

F) A plus fort grossissement, cet infiltrat est monomorphe, constitué essentiellement de cellules de morphologie anaplasique, de grande taille, au cytoplasme abondant et au noyau arrondi ou polylobé, en fer à cheval ou réniforme, au nucléole proéminent (HES X100 sur la gauche, X630 sur la droite).

G) Les cellules tumorales sont positives pour le CD30 de manière intense et diffuse (X200). (D'après Wierser I. et al. (5)).

Type D : Il se caractérise par un infiltrat particulièrement épidermotrope, pouvant simuler un lymphome agressif T CD8+ épidermotrope (ce dernier se présente cliniquement sous la forme de tumeurs ulcérées ou de plaques, avec altération de l'état général). Les lymphocytes atypiques sont de taille petite à moyenne et de phénotype CD8+ cytotoxique avec forte expression de TiA1 et/ou de granzyme B et parfois de CD56 (Figure 5).

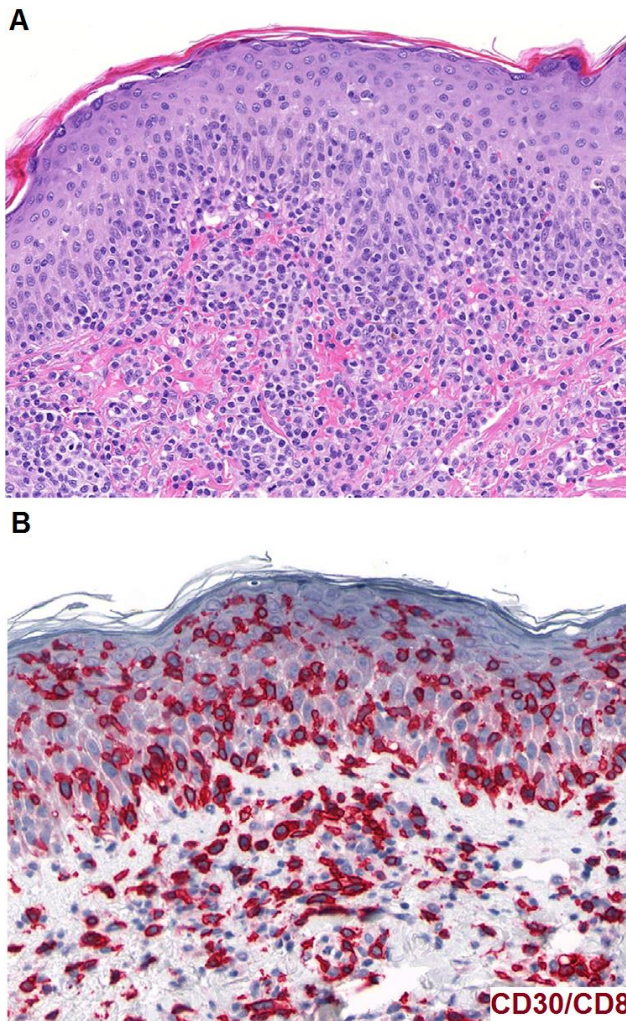


Figure 5 : Papulose lymphomatoïde de type D :

A) Infiltrat à l'épidermotropisme majeur constitué de lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne (HES X250) ;

B) Les analyses immunohistochimiques montrent un phénotype CD30+ et cytotoxique CD8+ (X250).

(D'après Kempf W. (4)).

Type E : Il se caractérise par un infiltrat angiocentrique et angiodestructeur dermique, pouvant simuler un lymphome T/NK de type nasal (ce dernier se présente cliniquement sous la forme de tumeurs ulcérées ou d'infiltration sous cutanée, avec altération de l'état général). Les lymphocytes atypiques sont de taille moyenne, et réalisent des lésions d'angioinvasion à l'origine d'une nécrose de l'épiderme sus-jacent (*Figure 6*).

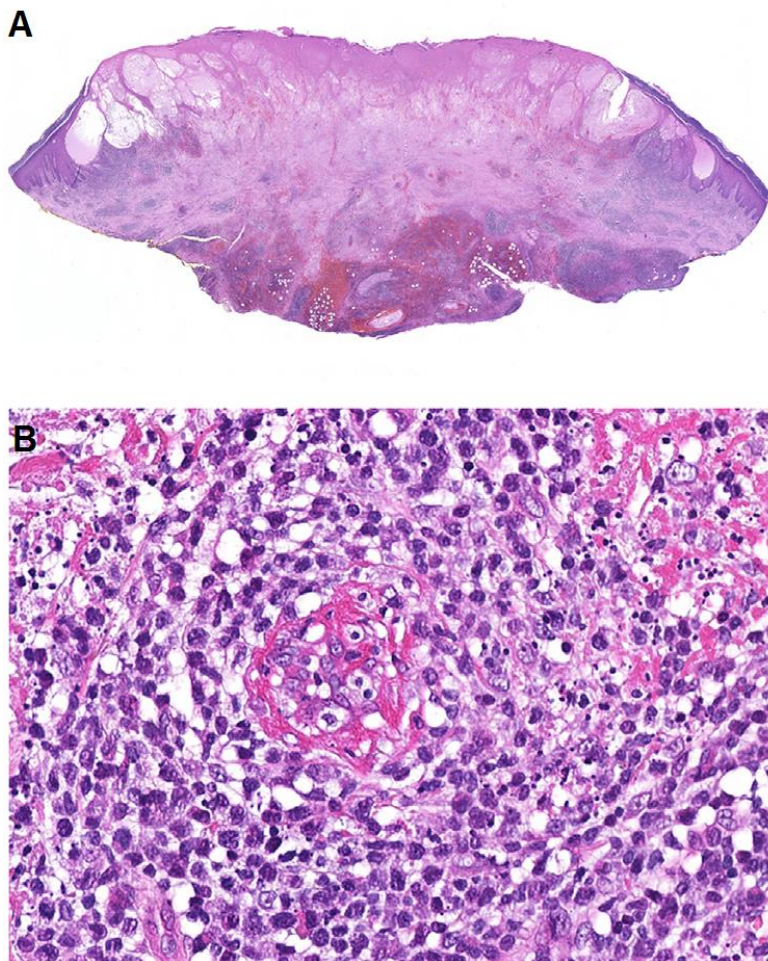


Figure 6 : Papulose lymphomatoïde de type E :

A) Infiltrat angiocentrique et angiodestructeur dermique, avec nécrose épidermique et remaniements hémorragiques dermiques (HES X2).

B) Les lymphocytes atypiques sont de taille moyenne, et infiltrent les parois vasculaires (HES X200).

(D'après Kempf W. (4)).

Récemment trois autres variants ont été proposés : PLy de type F pour folliculaire(15), PLy de phénotype γ/δ (16), et PLy associé aux réarrangements de 6p25.3(17).

2-3 PHENOTYPE ET GENOTYPE

Le CD30 est exprimé par l'ensemble des lymphocytes atypiques dans tous les types de PLy, à l'exception du type B, dans lequel on peut retrouver une expression variable du CD30.

L'expression du CD30 est habituellement membranaire, volontiers associé à un amas paranucléaire, attribué à l'accumulation de la protéine dans le Golgi. Une ou plusieurs pertes d'antigène pan-T parmi le CD2, le CD3, le CD5 et le CD7 peut être observée réalisant alors un trou phénotypique. 90 % des PLy sont CD4+, 10% sont CD8+. L'EMA et PAX5 sont négatifs.

Un réarrangement monoclonal du TCR (récepteur des cellules T) est retrouvé dans la majorité des PLy(18). Les différentes lésions de PLy d'un même patient montrent un clone T identique, mais également les lymphomes qui peuvent lui être associés (LCPA, MF, et localisation ganglionnaire de LPTCD30) (19–23).

2-4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Étant donné le caractère très polymorphe des manifestations histologiques des PLy, et l'expression du CD30 dans de nombreux lymphomes et processus inflammatoires la liste des diagnostics différentiels est longue(24).

Les dermatoses inflammatoires exprimant le CD30 peuvent simuler une PLy de type A ou B. Le problème ne se pose pas pour la PLy de type C et le LCPA en raison de leur richesse en cellules tumorales atypiques. Les arguments en faveur d'une LPTCD30 sont : la morphologie franchement anaplasique, l'existence de nappes de cellules atypiques CD30+, l'intensité de l'expression du CD30 avec amas paranucléaire, l'existence d'un trou phénotypique, et la présence d'un clone T.

Le pityriasis lichénoïde, se manifeste lui aussi par des poussées de lésions papuleuses ayant tendance à la régression spontanée. Les arguments en faveur de ce dernier sont la présence d'une importante parakératose continue, lamellaire, psoriasiforme, renfermant parfois des micro-pustules, une apoptose kératinocytaire étagée, l'absence d'atypie franche des lymphocytes, et les lésions de vascularite lymphocytaire du derme papillaire avec

extravasation érythrocytaire. Il est riche en cellules CD8+ et peut exprimer le CD30 posant surtout la question du diagnostic différentiel avec la PLy de type D.

Les réactions à piqures d'insecte et les pathologies infectieuses (gale) peuvent être riches en cellules T CD30+. L'infiltrat est souvent riche en polynucléaires éosinophiles, et les cellules CD30+ ne présentent pas de franche atypie ni de perte antigénique T.

La distinction entre une PLy de type A et une localisation cutanée de MH peut se fonder sur plusieurs arguments. Le CD15 peut être exprimé par les cellules atypiques des PLy (50% des PLy) et n'est donc pas discriminant. La négativité du PAX5 au niveau des lymphocytes atypiques permet de redresser le diagnostic, en faveur d'une PLy. Les localisations cutanées de MH sont exceptionnelles, l'atteinte cutanée se faisant le plus souvent par contiguïté à partir d'un ganglion massivement envahi.

La distinction entre une PLy de type B et un MF nécessite une corrélation clinico-pathologique, avec la présence de plaques d'évolution chronique et lente qui ne régressent pas spontanément.

La distinction entre une PLy de type C, un LCPA, et une localisation cutanée de lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique qui partagent la même histologie, nécessite une corrélation clinico-pathologique, ainsi qu'un bilan d'extension. Dans de rares cas, la distinction entre une PLy et un LCPA est difficile, même après corrélation clinico-pathologique : ceux sont des formes frontières, ou lésions borderline.

2-5 PRONOSTIC

Leur pronostic est indolent. La PLy persiste des années, parfois des dizaines d'années, mais n'a aucun impact sur la mortalité. Cependant elle peut être associée, précéder ou succéder à un lymphome dans 19 à 41% des cas (9,25,26) généralement un MF, un LCPA, ou une localisation ganglionnaire de LPTCD30. L'article du groupe hollandais d'étude des lymphomes cutanés publié en 2000 ayant porté sur 219 patients rapporte le taux de 19%. L'article du GFELC publiée en 2016 et ayant porté sur 106 patients rapporte le taux de 41%.

2-6 TRAITEMENT

Du fait du pronostic indolent, et qu'il n'existe actuellement pas de traitement prévenant la récurrence de la PLy ou la survenue d'un lymphome associé, la stratégie thérapeutique actuelle préconisée en première intention est celle de la surveillance(27,28). La plupart des patients ne requiert pas de traitement spécifique. Globalement il existe deux approches thérapeutiques(5) :

Approche locale : Les corticoïdes topiques et la photothérapie sont des traitements symptomatiques pour les patients ayant des lésions invalidantes.

Approche systémique : En cas d'échec, d'autres traitements systémiques peuvent être proposés au cas par cas tel que le méthotrexate.

Une autre piste de traitement systémique a récemment été explorée avec le brentuximab vedotin, conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps monoclonal anti-CD30 humain qui est lié par une liaison covalente à la monométhyl auristatine E, un poison du fuseau. La libération de cet agent antinéoplasique se traduit par l'apoptose des cellules tumorales exprimant le CD30. Il est indiqué dans le traitement de la MH récidivante ou réfractaire chez l'adulte. Il est également indiqué dans le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire chez l'adulte. Il a été récemment testé en essai thérapeutique de phase II sur des patients atteints de PLy réfractaire et s'avère partiellement efficace avec un taux de réponse complète évalué à 58%. Des récurrences sont survenues chez 5 patients sur 12(29).

A ce jour, aucune thérapie n'a fait ses preuves dans la prévention du développement de lymphomes associés.

3- LYMPHOME CUTANE PRIMITIF ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES

3-1 CLINIQUE

Le LCPA se manifeste habituellement sous la forme d'une tumeur cutanée unique, de croissance rapide, de taille supérieure à 1,5 cm, ferme, fréquemment ulcérée, pouvant affecter les individus de tous âges(30) (*Figure 7*). Dans 20 % des cas les lésions sont multiples, plutôt regroupées dans une région anatomique ou plus rarement multifocale (deux sites anatomiques ou plus)(5). La tête, le cou et les membres sont les localisations de prédilection. Une régression spontanée est rapportée dans 10 à 42 % des cas, celle-ci est alors le plus souvent partielle(4). Dans 10 % des cas, une évolution extra-cutanée est observée, en particulier au niveau d'un ganglion locorégional(30). Ces localisations ganglionnaires ne doivent pas faire porter à tort le diagnostic de lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique et n'ont pas d'impact pronostique négatif. La corrélation clinico-pathologique a un rôle crucial dans le diagnostic et la stadification afin d'éliminer un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique de localisation cutanée, de pronostic bien plus sombre.



Figure 7 : Aspect clinique d'un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules:
Lésion polypoïde ulcérée de la jambe, avec une lésion satellite de plus petite taille à proximité (d'après Kempf W. (4)).

3-2 HISTOLOGIE

Le LCPA se caractérise histologiquement par un infiltrat nodulaire dermique bien limité, pouvant s'étendre à l'hypoderme, constitué de cellules lymphoïdes de grande taille, et de morphologie pléomorphe, anaplasique, ou immunoblastique, au noyau irrégulier contenant un ou plusieurs nucléoles et au cytoplasme abondant pâle ou éosinophile (*Figure 8*). Les cellules anaplasiques ont un cytoplasme éosinophile bien visible, et un noyau de grande taille, polylobé, réniforme, à chromatine claire renfermant un volumineux nucléole. Il existe parfois une composante inflammatoire intriquée mais la proportion de cellules atypiques de grande taille est généralement supérieure à 75 %. Au niveau de l'épiderme, on peut observer un épidermotropisme, ainsi qu'une ulcération ou une hyperplasie épidermique pseudo-carcinomateuse(30).

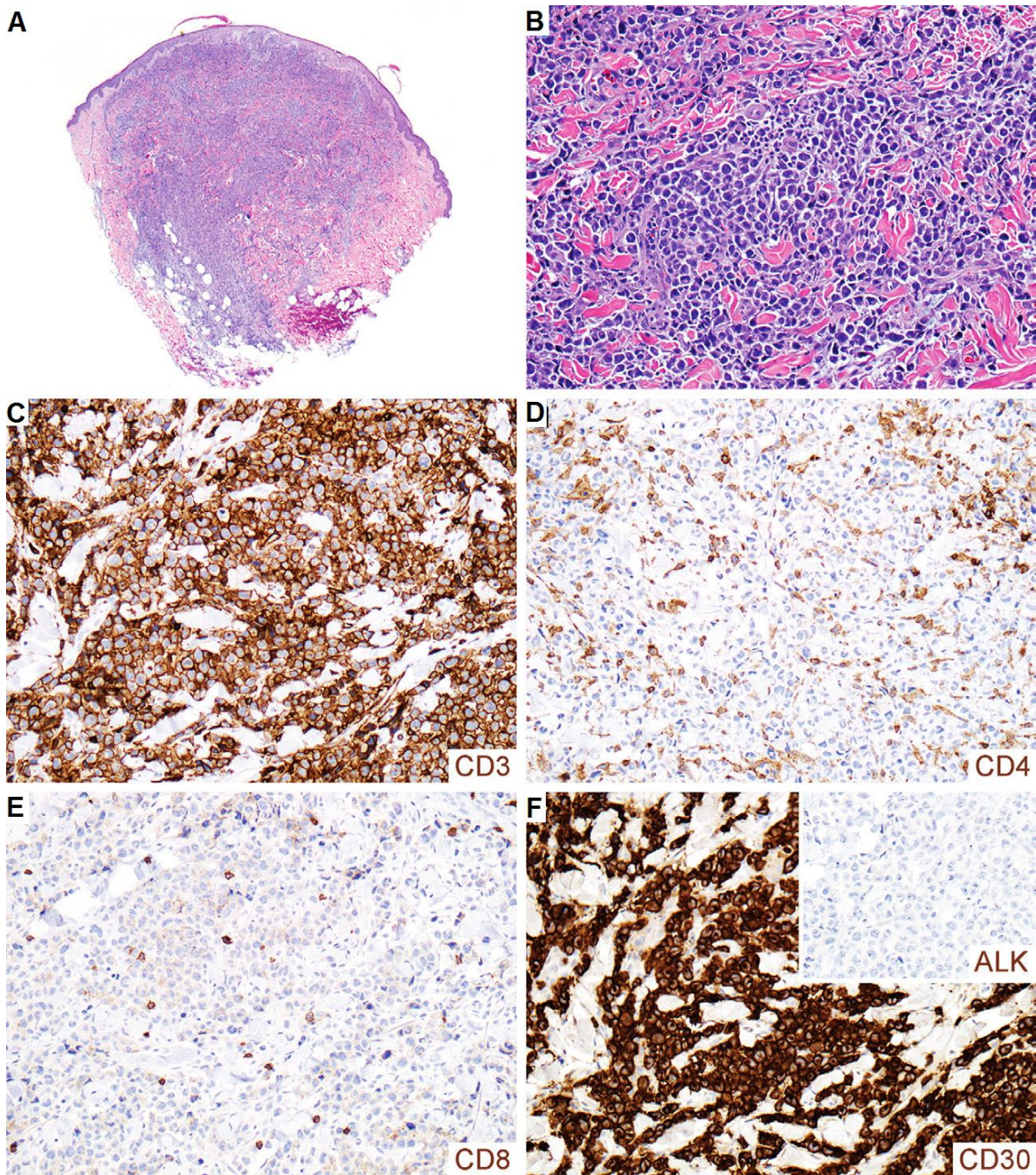


Figure 8 : Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules :

A) Infiltrat pan-dermique dense (HES X20).

B) A plus fort grossissement, cet infiltrat est monomorphe, constitué essentiellement de cellules de morphologie anaplasique, de grande taille (HES X200).

Les analyses immunohistochimiques montrent une prédominance de cellules tumorales CD3+ (X200) (C), CD4- (X200) (D), CD8- (X200) (E), CD30+ ALK- (X200) (F). (D'après Wierser I. et al.(5)).

3-3 PHENOTYPE ET GENOTYPE

Par définition, une proportion de cellules CD30+ supérieure à 75 % est requise pour le diagnostic, bien que rarement la proportion de cellules tumorales peut être réduite (dans la variante pyogénique à polynucléaires neutrophiles). Une ou plusieurs pertes d'antigène pan-T parmi le CD2, le CD3, le CD5 et le CD7 peuvent être observées réalisant alors un trou phénotypique. L'expression du CD4 ou du CD8 est variable(5). L'EMA est le plus souvent négatif ou focalement positif. ALK1 est dans la grande majorité des cas négatifs (en cas de positivité il doit faire évoquer un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique localisé à la peau).

Un réarrangement monoclonal du TCR est retrouvé dans la majorité des LCPA(4).

La seule anomalie moléculaire récurrente décrite dans les LCPA est le réarrangement du locus d'IRF4/DUSP22 en région 6p25.3, retrouvée dans 26 à 57% des LCPA. Cette anomalie est absente dans 97 % des PLy conventionnelles(31).

Si une partie des lymphomes T à grandes cellules anaplasiques systémiques est associée à une translocation impliquant le gène *ALK1*, la grande majorité des LCPA en est indemne(32).

3-4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le LCPA, la PLy de type C le lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique localisé à la peau partagent les mêmes aspects histologiques mais se distinguent par leur présentation clinique. La corrélation clinico-pathologique est la clé du diagnostic.

Des localisations ganglionnaires locorégionales peuvent accompagner le LCPA et ne doivent pas faire porter à tort le diagnostic de lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique. ALK1 est exprimé par environ 60 %(33) d'entre eux et généralement non exprimé par les LCPA(34). Cette expression doit donc faire évoquer un envahissement cutané secondaire lorsqu'elle est retrouvée. La distinction entre un LCPA et un MF transformé nécessite une corrélation clinico-pathologique. En cas de notion d'antériorité de MF, le diagnostic de MF transformé doit être discuté.

3-5 PRONOSTIC

Le pronostic est favorable avec un taux de survie à 5 ans évalué à 95%. L'envahissement ganglionnaire locorégional est retrouvé dans environ 10% des cas, et n'influence pas le pronostic. Les récurrences cutanées sont fréquentes avec une fréquence de l'ordre de 40%(8).

3-6 TRAITEMENT

En cas de régression spontanée complète, observée dans 30 % des cas, on peut proposer une abstention thérapeutique avec surveillance.

En l'absence de régression complète, on peut recourir à la radiothérapie pour les lésions uniques ou localisées et/ou à une exérèse chirurgicale(27). Le Méthotrexate est le traitement de première intention pour les lésions multifocales.

Le brentuximab vedotin a également montré une efficacité dans les formes réfractaires(35).

En cas d'atteinte ganglionnaire, ou d'autre atteinte extra-cutanée, l'indication thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (26).

III- LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES

1- DEFINITION

Les Lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) représentent les lymphomes non hodgkiniens les plus fréquents et sont des lymphomes agressifs, qui constituent un groupe hétérogène sur le plan clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire.

Une minorité d'entre eux correspondent à des entités anatomocliniques ou des sous-types spécifiques bien définis. La plupart des LBDGC n'appartiennent pas à ces rares entités ou sous-types et sont classés actuellement dans le groupe « non spécifique » (« NOS » not otherwise specified) dans la mise à jour 2016 de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde (1). Le LBDGC est une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes néoplasiques B de taille moyenne à grande, dont le noyau est de taille supérieure ou égale à celui d'un histiocyte, ou de taille supérieure à deux fois celle d'un petit lymphocyte.

2- CLINIQUE

La plupart des patients présentent des adénopathies dont la taille augmente rapidement, ou bien des masses tumorales extra-ganglionnaires, en particulier au niveau de l'estomac, mais tous les organes peuvent être atteints, dont la peau, le système nerveux central, l'os...

Le tiers des patients présente une fièvre au long cours, des sueurs nocturnes profuses, ou un amaigrissement, et un envahissement médullaire est retrouvé dans 16% des cas(36). L'âge médian au diagnostic est de 64 ans, mais les individus de tous âges peuvent être affectés(37).

3- HISTOLOGIE

Le ganglion ou le tissu atteint montre un effacement partiel ou complet de son architecture par une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes B de taille moyenne à grande, de morphologie centroblastique, immunoblastique, avec des caractéristiques morphologiques intermédiaires ou anaplasique(1) (*Figure 9*). Elles peuvent être accompagnées d'un fond contenant un nombre variable de cellules réactionnelles telles que des lymphocytes T matures de petite taille, des plasmocytes, des histiocytes ou des polynucléaires. Le LBDGC peut être associé à un lymphome B de bas grade coexistant. Rarement le LBDGC peut montrer des aspects morphologiques trompeurs avec un stroma myxoïde, des cellules de morphologie fusiforme ou en bague à chaton.

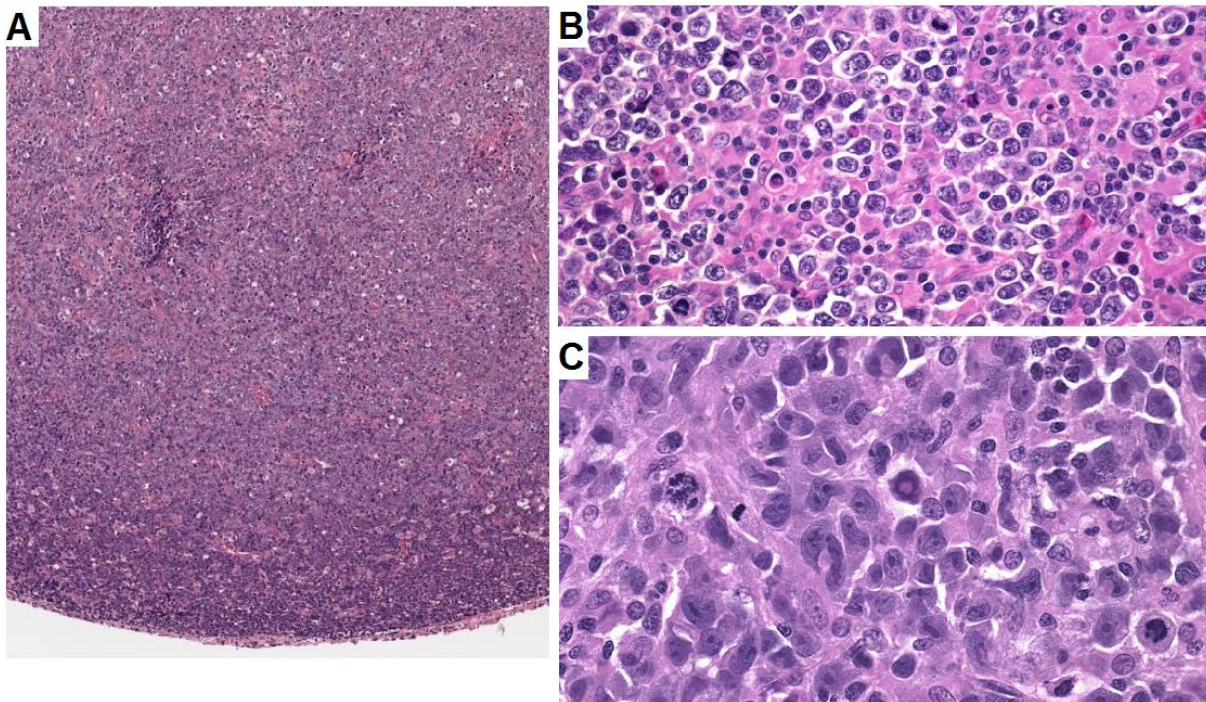


Figure 9 : Lymphome B diffus à grandes cellules ganglionnaire :

A) Destruction de l'architecture ganglionnaire par une lymphoprolifération d'architecture diffuse (HES X40).

B) Cellules lymphomateuses de grande taille, au noyau volumineux à la chromatine fine nucléolée (HES X200).

C) Présence de nombreuses images de mitoses (HES X400).

4- PHENOTYPE ET GENOTYPE

Les cellules tumorales expriment le CD45 et les marqueurs pan-B tels que le CD20, le CD22, le CD79a, et PAX5. L'expression du CD20 peut être perdue au niveau des récurrences après traitement par rituximab. Les marqueurs pan-T sont habituellement négatifs (le CD5 est exprimé dans 5 à 10 % des cas). Le CD10 est positif dans 20 à 40% des cas, le BCL6 est positif dans 60% des cas. Certains LBDGC expriment les marqueurs post-centre germinatif tels que MUM-1. Le taux de positivité de MYC varie de 12 à 65% des LBDGC (la valeur seuil est de 40 % de cellules tumorales positives), et l'expression de la protéine MYC n'est pas forcément associée à un réarrangement de MYC. BCL2 est positif dans 50% des cas (la valeur seuil est de 50% de cellules tumorales positives). Le CD30 est exprimé dans 14 à 25% des cas. L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est fort, pouvant approcher 100 % (38).

Les LBDGC ont un réarrangement monoclonal des gènes de l'immunoglobuline (*IGH*, *IGK*, *IGL*)(39). Les gènes du TCR sont en configuration germinale.

Leur pathogenèse est complexe puisque ces lymphomes sont soit secondaires, c'est-à-dire survenant dans l'évolution d'un autre lymphome B, soit de novo.

10 à 20 % des LBDGC présentent une translocation t(14;18) (q32;q21) qui active le gène *BCL2*, cette translocation étant caractéristique du lymphome folliculaire. De tels cas peuvent être issus de la transformation d'un lymphome folliculaire.

BCL6 joue un rôle important dans la voie de novo, les translocations impliquant la région 3q27 sont observées dans 30% des LBDGC. Les mutations somatiques de *BCL6* sont fréquentes et indépendantes de la présence ou de l'absence de réarrangement du gène.

Les réarrangements de MYC (8q24), caractéristiques du lymphome de Burkitt sont observés dans 10 % des LBDGC. Dans 40 à 60 % de ces cas, ils coexistent avec des réarrangements de *BCL2* et/ou *BCL6*, ce qui reclasse ces lymphomes dans la catégorie lymphome B de haut grade avec réarrangements de MYC et de BCL2 et/ou BCL6(1).

Des mutations de *p53* sont présentes dans 22 % des cas, et pourraient être associées à la transformation d'un lymphome de bas grade sous-jacent.

5- SOUS-TYPES MOLECULAIRES : GC et ABC

En 2000, les premières analyses du transcriptome (40) ont permis d'isoler parmi les LBDGC des LBDGC de type centro-folliculaire (germinal center : GC) dont la signature transcriptionnelle est comparable à celle des cellules B du centre germinatif (expression de CD10, bcl-6...) et des LBDGC de type activé B périphérique (activated B-cell : ABC, non GC) dont la signature est comparable à celle de lymphocytes activés B périphériques sanguins (expression de MUM-1, cycline D2, foxp1, bcl-2...). Les auteurs ont surtout montré que les patients ayant un profil GC ont un meilleur pronostic que ceux ayant un profil ABC ou non-GC, avec un index pronostique international des lymphomes à grandes cellules (IPI) comparable(41).

6- DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Généralement, le diagnostic de LBDGC est aisé, et les simulateurs peuvent être facilement éliminés par l'analyse immunohistochimique. Des pathologies malignes non-lymphomateuses tel que certains carcinomes, mélanomes, séminomes, peuvent être pris pour un LBDGC, à cause d'une architecture diffuse, et dans l'autre sens, par le fait que certains lymphomes peuvent montrer des aspects cohésifs. Les pathologies non lymphoïdes sont constamment négatives pour le CD45, et de plus expriment leurs propres marqueurs spécifiques.

Certains lymphomes T ou NK peuvent présenter une morphologie identique au LBDGC, mais la distinction est le plus souvent rapidement faite par les marqueurs associés à ces lignées. Dans les cas de diagnostic difficile, une étude de clonalité lymphocytaire permet de redresser le diagnostic.

Les cas de LBDGC qui présentent des cellules de taille moyenne, en particulier lorsque cette morphologie est associée à de nombreux corps apoptotiques et un aspect en ciel étoilé, peuvent être difficilement distinguables d'un lymphome de Burkitt sur le plan morphologique. Les cellules tumorales dans le lymphome de Burkitt sont habituellement monomorphes et l'index de prolifération évalué par le Ki-67 est de 100%. La présence d'un

cytoplasme abondant, d'une négativité du CD10, de BCL6, ou d'une positivité de BCL2 sont des arguments qui vont contre le lymphome de Burkitt. Le réarrangement de MYC caractéristique du lymphome de Burkitt, est présent dans seulement 10% des LBDGCs. Les cas frontières, difficiles à classer, sont dénommés lymphome B de haut grade NOS(42,43).

Le variant pléomorphe du lymphome à cellules du manteau peut ressembler à un LBDGC, cependant il comporte fréquemment des territoires d'aspect classique, et la cycline D1 est positive. De rares cas de LBDGC expriment la cycline D1 mais ils sont CD5 et SOX11 négatifs(44).

Un effacement partiel de l'architecture ganglionnaire par une infiltration faite de nombreuses cellules lymphoïdes de grande taille, ainsi que la présence de remaniements nécrotiques peuvent se voir dans certains processus réactionnels immunoblastiques (la mononucléose infectieuse, d'autres infections virales, des réactions médicamenteuses ou post-vaccinales). Contrairement au LBDGC, ces cellules de grande taille ne montrent pas d'atypie nucléaire significative. Sur le plan immunohistochimique, les grandes cellules activées forment un mélange de cellules B et de cellules T, et les cellules B sont à différents niveaux de maturation, expliquant un marquage hétérogène du CD20 (qui est perdu lors de la différenciation plasmocytaire). Les arguments cliniques et biologiques doivent également être pris en compte dans la démarche diagnostique.

IV- ANALYSE DE CLONALITE

1- REARRANGEMENT DES GENES DES RECEPTEURS POUR L'ANTIGENE

Les lymphocytes B et T possèdent la capacité unique de réaliser des réarrangements somatiques continus des gènes des récepteurs pour l'antigène, et ainsi de produire des protéines fonctionnelles, respectivement une immunoglobuline et un récepteur des cellules T (TCR). Les mécanismes de ces réarrangements permettent la génération d'une grande diversité de gènes de l'immunoglobuline et du TCR, impliquée dans la réponse immunitaire spécifique(38).

1-1 REARRANGEMENT DES GENES DE L'IMMUGLOBULINE

Les gènes de l'immunoglobuline codent les immunoglobulines exprimées par les lymphocytes B. Ces protéines sont des hétérodimères, constituées de deux chaînes lourdes identiques, et de deux chaînes légères kappa (κ) ou lambda (λ) identiques.

Ces gènes sont situés sur des locus de différents chromosomes :

- Le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGH) est situé en 14q32.
- Le gène codant la chaîne légère κ (IG κ) est situé en 2p12.
- Le gène codant la chaîne légère λ (IG λ) est situé en 22q11.

En configuration germinale, les gènes des récepteurs pour l'antigène sont composés de nombreux segments d'ADN regroupés en régions de variabilité (V), de diversité (D), de jonction (J) et constante (C).

Les trois gènes (des trois chaînes) contiennent des régions V, J, et C, mais seul le gène de l'IGH contient des régions D (*Figure 10*).

Le locus de l'IGH contient environ 45 segments V, 23 segments D, et 6 segments J. Il comporte également 11 segments C, définissant les 9 classes et sous-classes fonctionnelles des immunoglobulines (IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, and IgE).

Plusieurs mécanismes assurent la diversité des immunoglobulines, dont la diversité combinatoire et la diversité jonctionnelle :

- Diversité combinatoire : De manière précoce, au sein de la moelle osseuse, au cours de la lymphopoïèse B, il se produit d'abord au niveau du gène de l'IGH, une recombinaison génétique entre un segment D et un segment J, puis dans un second temps, un segment V se recombine au réarrangement D-J. Ces événements sont médiés par les gènes activant la recombinaison V(D)J (*RAG1*, *RAG2*). La région VDJ recombinée de l'IGH est alors transcrite. L'ARN messager obtenu contient également les segments constants C μ et C δ . Ce premier transcrit subit des modifications post-transcriptionnelles puis est traduit pour produire la chaîne lourde μ . Si le réarrangement de l'IGH s'avère fonctionnel, il s'en suit un réarrangement des chaînes légères, κ puis λ d'une façon similaire, à ceci près que les chaînes légères n'ont pas de segment D. La première étape de la recombinaison des chaînes légères est donc la formation d'un complexe VJ.
- Diversité jonctionnelle : Lors des processus de recombinaison V(D)J, les mécanismes de réparation de l'ADN entraînent une variabilité des zones de jonction par délétion ou insertion de nucléotides dans les régions variables des immunoglobulines ; la position précise à laquelle les segments génétiques V(D)J se joignent pouvant légèrement varier. Des insertions de courtes séquences variables de nucléotides, créant les régions « N », non codées à l'état germinale sont réalisées au hasard par la terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT). Ces insertions sont spécifiques du stade précoce du développement des lymphocytes où a lieu la recombinaison V(D)J.

Dans le centre germinatif des follicules lymphoïdes des tissus lymphoïdes périphériques, les gènes des immunoglobulines subissent également une hypermutation somatique et une commutation de classe, générant une diversité des gènes des immunoglobulines encore plus importante.

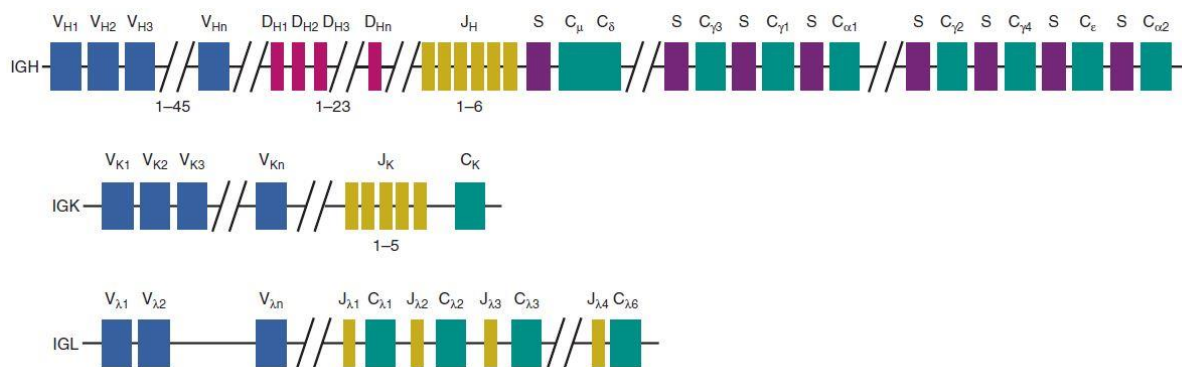


Figure 10 : Représentation schématique des locus de l'IGH, de l'IGK et de l'IGL en configuration germinale :

En haut : le locus de l'IGH comprend de nombreux segments regroupés en trois familles de gènes dits de variabilité (V), de diversité (D) de jonction (J) et constante(C).

Au milieu : le locus de l'IGK comporte des segments V, J et un seul segment C mais pas de segment D.

En bas : le locus de l'IGL comporte des segments V, J et C mais pas de segment D. (D'après Jaffe E. et al.(38)).

1-2 REARRANGEMENT DES GENES DU TCR

Le TCR est une protéine hétérodimérique formée soit d'une chaîne α et d'une chaîne β , soit d'une chaîne γ et d'une chaîne δ . Un lymphocyte T exprime donc soit un TCR $\alpha\beta$ soit un TCR $\gamma\delta$.

Les gènes du TCR (*Figure 11*) sont situés sur des locus de différents chromosomes :

- Les gènes du TCR α et δ sont situés en 14q11.2. En effet le gène du TCR δ est localisé au sein du locus du TCR α .
- Le gène du TCR β se situe en 7p34.
- Le gène du TCR γ se situe en 7p14.

Les précurseurs cellulaires T migrent de la moelle osseuse au thymus pour achever leur différenciation en lymphocytes T périphériques matures. Il existe une hiérarchie des réarrangements des gènes du TCR. En effet, le réarrangement démarre par le TCR δ puis le TCR γ (potentiellement alors à l'origine d'une expression d'un TCR $\gamma\delta$) souvent suivi du TCR β et finalement du TCR α (alors à l'origine d'une expression d'un TCR $\alpha\beta$) avec délétion du TCR δ (le gène du TCR δ est localisé au sein du locus du TCR α).

Cette hiérarchie des réarrangements a des implications concrètes dans l'analyse de clonalité, puisque la plupart des lymphomes expriment le TCR $\alpha\beta$, et ont donc aussi subi un réarrangement du gène du TCR γ .

Le réarrangement des gènes du TCR est comparable à ceux des immunoglobulines (hormis les mécanismes d'hypermutation somatique et de commutation de classe, propres aux lymphocytes B).

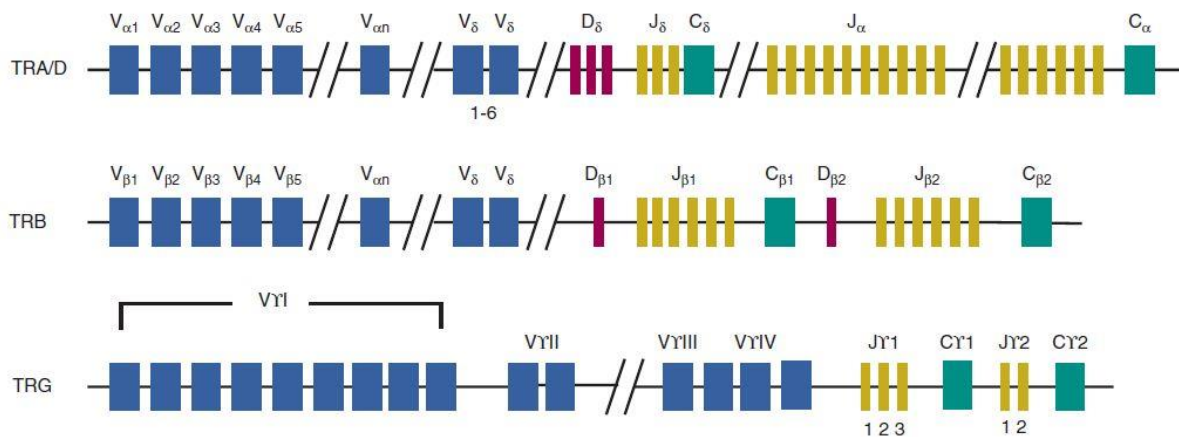


Figure 11 : Représentation schématique des locus du TCR α , du TCR δ , du TCR γ et du TCR β en configuration germinale :

En haut : les gènes du TCR α et du TCR δ sont situés au niveau du même locus, les différents segments δ étant situés entre les segments α .

Au milieu : le locus du TCR β .

En bas : le locus du TCR γ , dépourvu de segment D. (D'après Jaffe E. et al.(38)).

2- DETERMINATION DE LA CLONALITE DES PROLIFERATIONS LYMPHOÏDES

Les analyses de clonalité permettent de déterminer le caractère monoclonal ou non d'une prolifération lymphoïde. Il faut cependant garder à l'esprit qu'un résultat de monoclonalité n'est pas synonyme de malignité, et que l'absence de profil monoclonal n'exclut pas la malignité. Les résultats de ces analyses biologiques doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinico-pathologique. La technique actuellement recommandée est celle de la Polymerase Chain Reaction (PCR) mise en place par le consortium européen EuroClonality/BIOMED-2(45). Cette technique utilise des amorces consensus de régions V et J. En s'appuyant sur le fait que chaque lymphocyte présente un réarrangement unique des gènes de l'immunoglobuline ou du TCR, l'analyse de clonalité d'une population polyclonale montre de multiples produits de PCR de taille variable.

Cette analyse de clonalité se base sur la taille des produits de PCR, exprimée en paires de bases. Deux techniques sont utilisées :

- L'analyse des hétéroduplex(46) consiste à faire migrer le produit de PCR sur gel polyacrylamide après dénaturation et renaturation forcée. En cas de polyclonalité, des hétéroduplex présentant un mésappariement sont créés. Ils migrent alors lentement sur gel d'agarose ou acrylamide et forment un smear alors que les homoduplex monoclonaux migrent rapidement et forment une bande unique. Son seuil de détection minimal est de 5% de cellules tumorales.

- L'analyse de fragments par GeneScan®(47) consiste à rendre fluorescente une des amorces (généralement l'anti-sens) par la fixation à son extrémité 5' d'une molécule capable d'émettre une fluorescence de longueur d'onde déterminée après une excitation laser. Par cette approche, le produit de PCR obtenu après amplification est détectable par la fluorescence émise lors du passage devant la fenêtre de lecture au cours de la migration capillaire électrophorétique sur un analyseur de fragment (GeneScan®). Ceci permet de lui attribuer une taille précise, autorisant d'une part la comparaison 2 prélèvements et d'autre part la reconnaissance de 2 clones identiques. Cela améliore la sensibilité de détection du signal avec un seuil minimal de 0,5 à 1% de cellules tumorales.

Des populations lymphocytaires B ou T polyclonales montrent une distribution pseudo-gaussienne des pics. Une population lymphocytaire B ou T monoclonale montre un pic de taille largement supérieure aux pics du fond polyclonal.

V- PROBLEMATIQUE

La PLy se présente sous la forme d'une éruption cutanée papulo-nodulaire chronique spontanément régressive et récurrente, de profil histologique et phénotypique variables. Il s'agit d'une lymphoprolifération T monoclonale, un réarrangement du TCR étant retrouvé dans la majorité des lésions de PLy.

Elle demeure néanmoins énigmatique, du fait de sa pathogenèse inconnue, et de sa fréquente association à un autre lymphome T cutané, dans 19 à 41% des cas (9,25,26), généralement un mycosis fongoïde, ou un LCPA. La coexistence fréquente de la PLy et du LCPA, ainsi que leur similarité histophénotypique suggèrent une relation biologique entre ces deux entités.

Bien que la PLy et le LCPA partagent un pronostic favorable et une évolution clinique indolente dans la très grande majorité des cas, une localisation ganglionnaire est retrouvée chez 10 % des patients atteints de LCPA posant la question du diagnostic différentiel avec un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique, de pronostic très différent.

La présence d'un réarrangement monoclonal du TCR identique retrouvé chez un même patient au niveau de lésions de PLy et des lymphomes T cutanés associés est connue (19–21). Ceci suggère l'existence d'un précurseur commun à ces différentes entités. Cependant, l'existence d'un lien clonal entre PLy, LCPA, et localisation ganglionnaire de LCPA n'a été que très peu décrite, avec deux uniques articles retrouvés dans la littérature (22,23).

A notre connaissance, l'association de LPTCD30 et de LBDGC n'a été mentionnée qu'une seule fois dans une série française récente(25).

Nous rapportons donc l'évolution parallèle exceptionnelle de PLy, LCPA, localisation ganglionnaire de LCPA, combinés à un LBDGC systémique chez un même patient.

Nous décrivons les caractéristiques cliniques, histologiques, immuno-phénotypiques, et moléculaires des différentes lymphoproliférations survenues chez notre patient. Nous étudions leur évolution clonale par analyse de clonalité lymphocytaire (réarrangement des gènes du TCR et de l'IGH).

VI- MATERIELS ET METHODES

1- HISTOIRE CLINIQUE

En 2010, le patient, âgé de 57 ans, a présenté pour la première fois de multiples lésions cutanées papuleuses ayant fait l'objet d'une biopsie cutanée en faveur d'une LPTCD30 avec régression spontanée. La récurrence des lésions cutanées de façon annuelle avec régression spontanée en quelques semaines a été rapportée par le patient (lésions non biopsiées).

En mai 2013 le patient a présenté un syndrome poly-ganglionnaire sus et sous diaphragmatique. La biopsie ganglionnaire cervicale réalisée montrait un LBDGC. Le patient a bénéficié d'un traitement par R-CHOP. Le TEP-TDM d'évaluation après 6 cycles, et avant autogreffe montrait une disparition de tous les foyers hypermétaboliques.

En décembre 2013, il a été réalisé une autogreffe de cellules souches. La première cure du traitement d'entretien par rituximab a eu lieu en mai 2014.

Lors de la deuxième cure, le patient a présenté une éruption cutanée diffuse avec des lésions papuleuses d'âges différents prédominantes aux membres supérieurs cliniquement similaires à celles de 2010. Une nouvelle biopsie cutanée a été réalisée en faveur d'une PLy de type A.

En août 2014 le TEP-TDM de surveillance a mis en évidence des adénopathies suspectes sus-diaphragmatiques. La biopsie ganglionnaire réalisée a mis en évidence un LBDGC.

En novembre 2014 à l'examen dermatologique il existait de multiples lésions papuleuses, érythémateuses parfois croûteuses, de petite taille, compatibles avec une PLy. Une lésion persistante nodulaire et ulcérée de la face postérieure de la cuisse gauche et une lésion persistante nodulaire de la face postérieure du poignet gauche ont été biopsiées et conclues en faveur de LCPA en regard des données cliniques mentionnées, en particulier leur taille et leur caractère persistant. Leur traitement par radiothérapie en a permis la rémission complète.

En février 2015 le scanner TAP a montré une réponse complète du LBDGC. En août 2015 Le TEP-TDM d'évaluation après chimiothérapie d'entretien par rituximab montrait une prolifération lymphomateuse réalisant une atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique. Le patient ne présentait pas alors de signes généraux. La biopsie d'un volumineux ganglion inguinal gauche a répondu à un lymphome T à grandes cellules anaplasiques ALK négatif, interprétée comme une localisation ganglionnaire de LCPA. Un traitement par brentuximab-vedotin a été initié en octobre 2015.

Le TEP-TDM d'évaluation en décembre 2015 après 3 cures montrait un aspect de réponse métabolique complète de toutes les lésions ganglionnaires sous diaphragmatiques. En revanche, il mettait en évidence l'apparition de nouveaux foyers hypermétaboliques suspects sus-diaphragmatiques. Cette évolution discordante a justifié la réalisation d'une biopsie ganglionnaire cervicale objectivant la récurrence du LBDGC. Un traitement par R-CARBO-DHAP a été initié en février 2016, sans réponse, s'en est suivi des traitements par R-revlimid puis par R-GEMOX, également inefficaces. Le lymphome a progressé sous la forme d'une masse cervicale et parotidienne gauche, et d'une volumineuse masse médiastinale gauche avec altération de l'état général. Un traitement par R-IVAM a été introduit en mai 2016 avec une excellente réponse clinique. En octobre 2016 le TEP-TDM mettait en évidence une progression ganglionnaire au niveau latéro-cervicale gauche et médiastinal gauche. Une nouvelle biopsie ganglionnaire cervicale a été réalisée objectivant à nouveau un LBDGC. Un traitement par R-bendamustine a été initié.

En décembre 2016 le TEP-TDM avant allogreffe montrait un aspect de réponse partielle et de nouvelles lésions cutanées papuleuses disséminées de petite taille sont apparues. Les biopsies réalisées ont mis en évidence une PLY de type A. Une première allogreffe haploidentique avec son fils dans le cadre de la prise en charge du LBDGC réfractaire a eu lieu en janvier 2017. En mars 2017 les lésions cutanées ont complètement régressé. En avril 2017 le TEP-TDM d'évaluation montre un aspect de réponse complète. En juin 2017, le patient présente une nouvelle récurrence de lésions papuleuses diffuses surtout au niveau des deux membres supérieurs, au niveau du thorax et de l'abdomen avec régression spontanée en août 2017.

2- PRELEVEMENTS

Le diagnostic de PLy, de LCPA, et de LBDGC a été posé à partir de la présentation clinique et des critères histopathologiques de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde.

L'analyse morphologique a été réalisée sur des coupes de tissus fixés au formol tamponné 4 % et inclus en paraffine, puis colorées en HES (Hématoxyline Eosine Safran).

Les analyses immunohistochimiques ont été réalisées sur des coupes de tissus fixés au formol tamponné 4 % et inclus en paraffine en utilisant un automate de coloration pour immunohistochimie (Dako®) en respectant les instructions du fabricant.

Les analyses moléculaires de clonalité lymphocytaire ont été réalisées sur l'ADN extrait de 8 prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine.

Notre étude a porté sur les prélèvements suivants :

- Trois exérèses ganglionnaires intéressant la première lésion de LBDGC ainsi que deux de ses rechutes (Mai 2013, Janvier 2016, Novembre 2016)
- Trois biopsies cutanées de PLy (Mai 2014, Décembre 2016, Janvier 2017)
- Une biopsie cutanée intéressant un LCPA (Décembre 2014)
- Une exérèse ganglionnaire montrant un lymphome T à grandes cellules anaplasiques, interprétée comme une localisation ganglionnaire de LCPA (Septembre 2015).

3- ANALYSE DE CLONALITE

Les huit échantillons d'ADN ont été analysés afin de caractériser les loci de la chaîne lourde des immunoglobulines et du récepteur des cellules T β et γ par PCR multiplex en utilisant le kit IdentiClone™ (de chez Invivoscribe®) à la recherche d'un réarrangement monoclonal. Le prélèvement sur bloc, après repérage morphologique de la lésion sur lame, se fait par carottage avec une aiguille de 4 mm de l'appareil à Tissu Micro Array (TMA). Après digestion

(par chaleur et protéinase K), l'extraction est réalisée en utilisant un Kit Quiagen (QIAamp DNA Mini Kit). La concentration d'ADN extrait est mesurée par spectrophotométrie (NanoDrop®). Idéalement, cette concentration doit se situer entre 100 et 400 ng/μL. L'analyse de taille de fragment est réalisée sur l'ABI3130xl3730 Genetic Analyzer avec le logiciel GeneMapper® d'Applied Biosystems.

Conformément aux modalités d'interprétation des résultats rappelées dans la notice des kits de PCR par IdentiClone™ développés à partir de l'étude BIOMED-2(45), nous avons considéré comme un clone la présence d'un pic positif qui, tombant dans la gamme de taille attendue, possède une amplitude d'au moins 3 fois celle du 3^{ème} plus grand pic du fond polyclonal.

Par ailleurs, nous avons considéré comme :

- Polyclonal : la présence d'un aspect global gaussien des courbes obtenues.
- Clone mineur : un pic positif dont la hauteur était comprise entre 3 et 5 fois celle du troisième plus gros pic du fond polyclonal.
- Clone majeur : un pic positif dont la hauteur était supérieure à 5 fois celle du troisième plus gros pic du fond polyclonal.

4- ANALYSE DE L'EVOLUTION CLONALE

Un produit de PCR de taille identique, et donc un réarrangement identique des gènes de L'IGH ou du TCR, présent dans plusieurs prélèvements a été considéré comme marqueur de la parenté clonale de plusieurs processus lymphomateux en s'appuyant sur la théorie monoclonale d'une prolifération tumorale qui dérive d'un clone unique, à savoir une même cellule d'origine, avec patrimoine génétique commun.

L'absence de relation clonale était établie lorsque les réarrangements des gènes de L'IGH ou du TCR étaient différents.

VII- RESULTATS

1- CARACTERISTIQUES CLINIQUES, HISTOPATHOLOGIQUES, ET ANALYSE DE CLONALITE

PRELEVEMENT 1 : Exérèse ganglionnaire latéro-cervicale 27/05/2013

En mai 2013 le patient a présenté un syndrome poly-ganglionnaire sus et sous diaphragmatique. Une exérèse ganglionnaire latéro-cervicale a été réalisée.

L'examen microscopique du prélèvement mettait en évidence un tissu entièrement tumoral siège d'une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse, constituée de cellules de taille moyenne à grande, au noyau de contour irrégulier, et à la chromatine décondensée souvent nucléolée. Des mitoses ainsi que des corps apoptotiques étaient visualisés. Le stroma était fibro-collagénique.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales étaient positives pour le CD45, le CD20, et le CD19. Le CD3, le CD30, p53 D07, et LMP1 étaient négatifs. Le CD10 était négatif (marquage faible, et inférieur à 30 % des cellules tumorales). Le BCL6, MUM1 et p16 étaient fortement positifs sur 100 % des cellules tumorales. CMYC montrait un marquage évalué à 20%.

Au total, le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules NOS de profil non GC (ABC) selon l'algorithme immunohistochimique de Hans a été retenu (*Figure 12*).

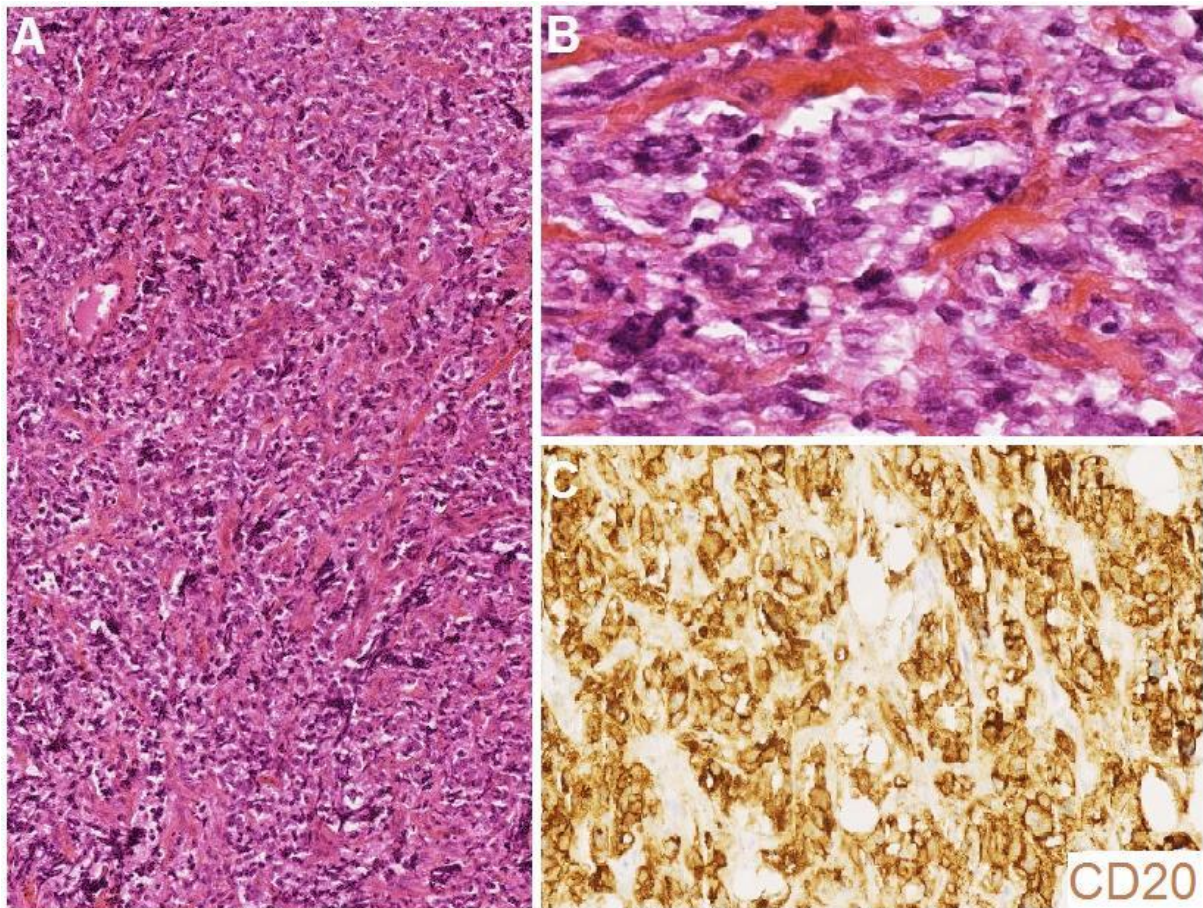


Figure 12 : Prélèvement 1 : Exérèse ganglionnaire latéro-cervicale 27/05/2013

A) Destruction de l'architecture ganglionnaire par une lymphoprolifération d'architecture diffuse.

B) Cellules lymphomateuses de taille moyenne à grande, au noyau volumineux à la chromatine décondensée souvent nucléolée.

C) Positivité membranaire diffuse du CD20.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal T et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus IGH VH-JH à 280 paires de bases correspondant à un profil monoclonal B.

PRELEVEMENT 2 : Biopsie cutanée de l'avant-bras gauche 16/05/2014

Suite au diagnostic de LBDGC, le patient a bénéficié d'un traitement par R-CHOP. Le TEP-TDM d'évaluation après 6 cycles montrait une disparition de tous les foyers hypermétaboliques. En décembre 2013, il a été réalisé une autogreffe de cellules souches. La première cure du traitement d'entretien par rituximab a eu lieu en mai 2014. Lors de la deuxième cure, le patient a présenté une éruption cutanée diffuse avec des lésions papuleuses de petites tailles et d'âge différent prédominantes aux membres supérieurs cliniquement similaires à celles de 2010.

L'analyse histologique retrouvait au sein du derme, la présence d'un infiltrat lymphoïde diffus moyennement abondant, constitué d'une majorité de cellules inflammatoires associées à des cellules de taille moyenne à grande, atypiques, parfois de morphologie anaplasique. Les cellules atypiques avaient un cytoplasme éosinophile et un noyau de grande taille à la chromatine claire, parfois nucléolée. Elles étaient dispersées dans le derme, et s'accompagnaient de petits lymphocytes d'allure réactionnelle, d'histiocytes, et de polynucléaires éosinophiles. Absence d'épidermotropisme.

En immunohistochimie, les cellules atypiques de grande taille étaient positives de façon intense pour le CD30. Le CD2 était également positif. Le CD3, le CD4, le CD8, le CD5, et le CD7 étaient négatifs. Ces pertes d'antigènes T correspondent à un trou phénotypique. ALK1 était négatif. Le CD20 était négatif et soulignait de rares lymphocytes B d'accompagnement.

Au total l'aspect histo-phénotypique était en faveur d'une lymphoprolifération T cutanée primitive CD30+ répondant à une papulose lymphomatoïde de type A après confrontation anatomo-clinique (*Figure 13 et Figure 14*).

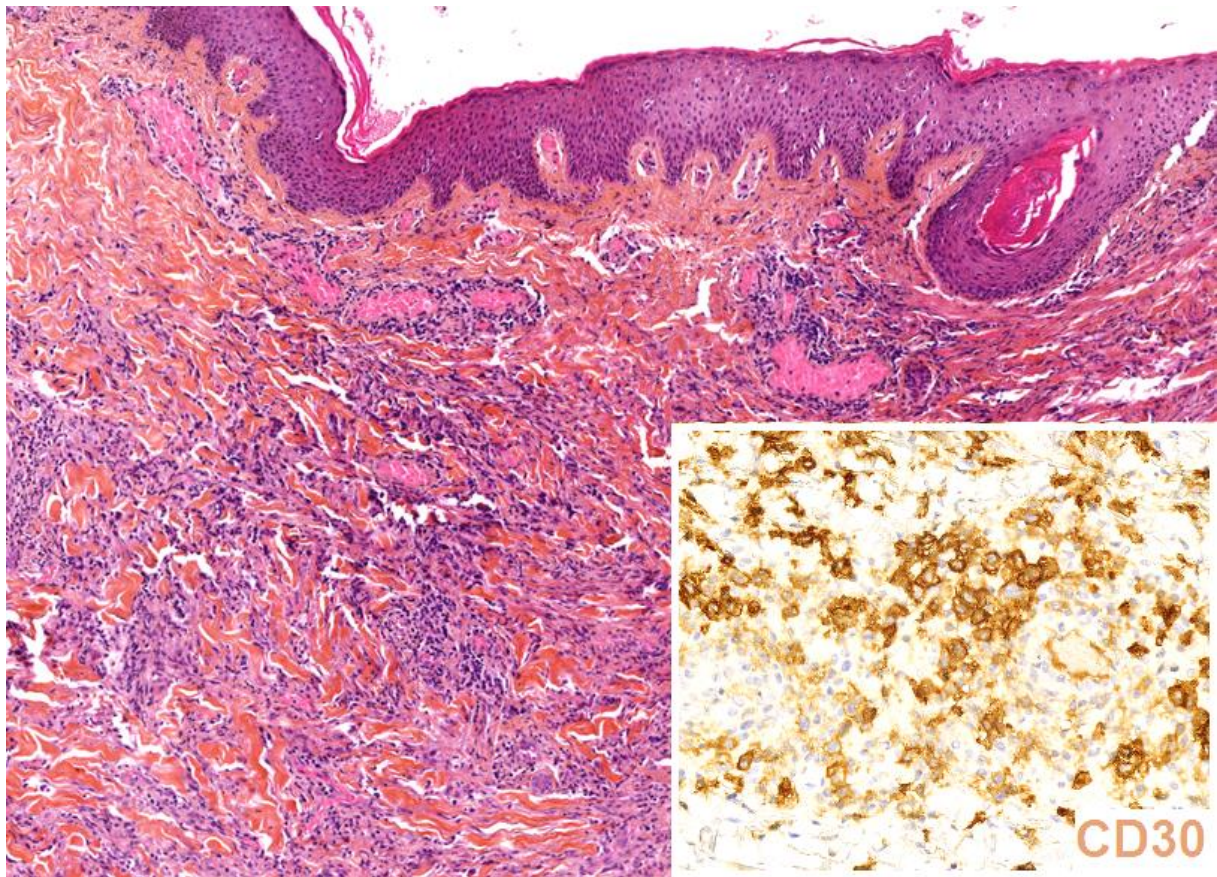


Figure 13 : Prélèvement 2 : Biopsie cutanée de l'avant-bras gauche 16/05/2014

Infiltrat lymphoïde dermique diffus de faible abondance, constitué d'une majorité de cellules inflammatoires associées à des cellules de taille moyenne à grande, atypiques.

En encadré : Cellules atypiques de grande taille positives pour le CD30, avec un marquage membranaire et paranucléaire.

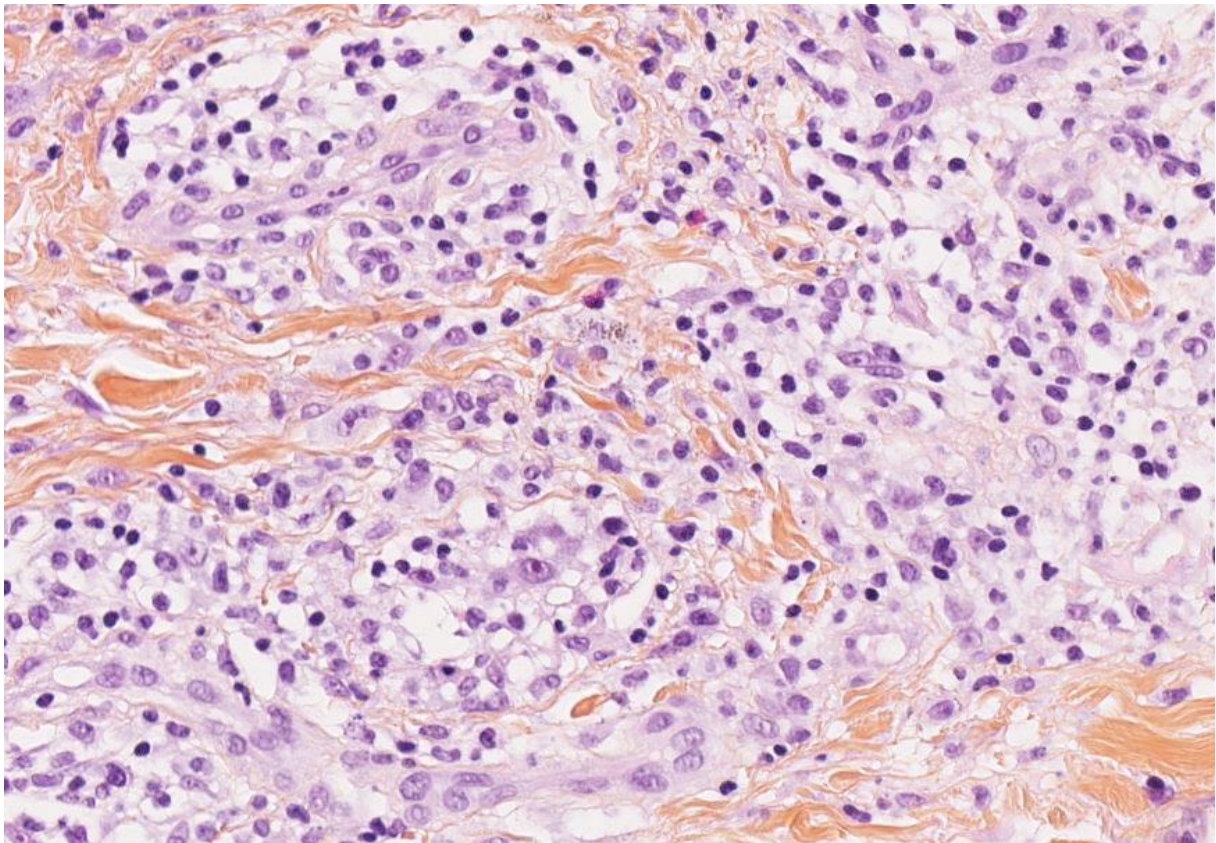


Figure 14 : Prélèvement 2 : Biopsie cutanée de l'avant-bras gauche 16/05/2014

Infiltrat lymphoïde dermique constitué d'une majorité de cellules inflammatoires associées à des cellules de taille moyenne à grande, atypiques, parfois de morphologie anaplasique. Les cellules atypiques ont un cytoplasme éosinophile et un noyau de grande taille à la chromatine claire, parfois nucléolée. Elles sont dispersées dans le derme, et s'accompagnent de petits lymphocytes d'allure réactionnelle, d'histiocytes, et de polynucléaires éosinophiles.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal B et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus TCR β V β -J β à 263 paires de bases correspondant à un profil monoclonal T.

PRELEVEMENT 3 : Biopsies cutanées de la face postérieure de la cuisse gauche et du poignet gauche 15/12/2014

En novembre 2014 à l'examen dermatologique il existait de multiples lésions papuleuses, érythémateuses parfois croûteuses, de petite taille compatibles avec une PLy (Figure 15). Deux lésions persistantes nodulaires et ulcérées de la face postérieure de la cuisse gauche (Figure 16A) et de la face postérieure du poignet gauche (Figure 16B) ont été biopsiées.



Figure 15 : Photographie clinique du bras droit

Multiples lésions papuleuses, érythémateuses parfois croûteuses, de petite taille et d'âge différent.



Figure 16 : Photographie clinique de la cuisse gauche et du poignet gauche

A) Face postérieure de la cuisse gauche : Lésion nodulaire et ulcérée de grande taille associée à de multiples lésions papuleuses, érythémateuses parfois croûteuses, de petite taille et d'âge différent.

B) Face postérieure du poignet gauche : Lésion nodulaire et ulcérée de grande taille.

Au niveau des deux prélèvements, l'étude histologique montrait un aspect superposable. Il s'agissait de fragments superficiels cutanés dont l'épiderme était hyperplasique, irrégulier, spongiotique, hyperparakératosique avec focalement une hyperplasie d'allure pseudo-épithéliomateuse. Le derme sous-jacent était le siège d'un dense infiltrat lymphoïde polymorphe constitué majoritairement de cellules de grande taille, atypiques au noyau de contour irrégulier, et parfois nucléolé et s'entremêlant à une population constituée de petits lymphocytes plus réguliers ou de taille intermédiaire associés à de nombreux polynucléaires. De nombreux polynucléaires étaient en exocytose trans-épidermique avec formation de structures micro-abcédées en surface.

En immunohistochimie, les cellules atypiques de grande taille étaient positives de façon intense pour le CD30. Le CD2 et le CD8 étaient également positifs. Le CD4 était négatif. Le CD3, le CD5, et le CD7 étaient négatifs. ALK1 était négatif. Le CD20, le CD79a, et PAX5 étaient négatifs et soulignaient de rares lymphocytes B d'accompagnement.

Au total l'aspect histo-phénotypique était celui d'une localisation cutanée au niveau de la face postérieure de la cuisse gauche et au niveau du poignet gauche d'une lymphoprolifération CD30+, conclue en faveur d'un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules en regard des données cliniques mentionnées, en particulier la taille et le caractère persistant des lésions (*Figure 17 et Figure 18*).

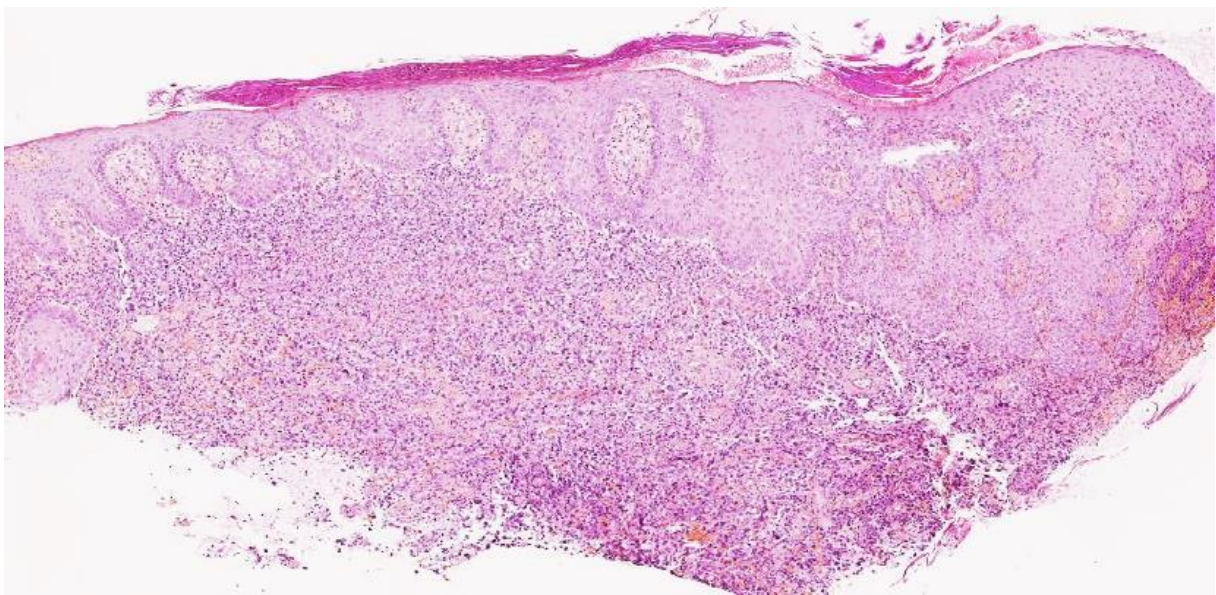


Figure 17 : Prélèvement 3 : Biopsie cutanée de la cuisse gauche 15/12/2014

Fragment cutané revêtu d'un épiderme hyperplasique, irrégulier, spongiotique, hyperparakératosique avec focalement une hyperplasie d'allure pseudo-carcinomateuse. Le derme sous-jacent est le siège d'un infiltrat lymphoïde polymorphe dense et diffus.

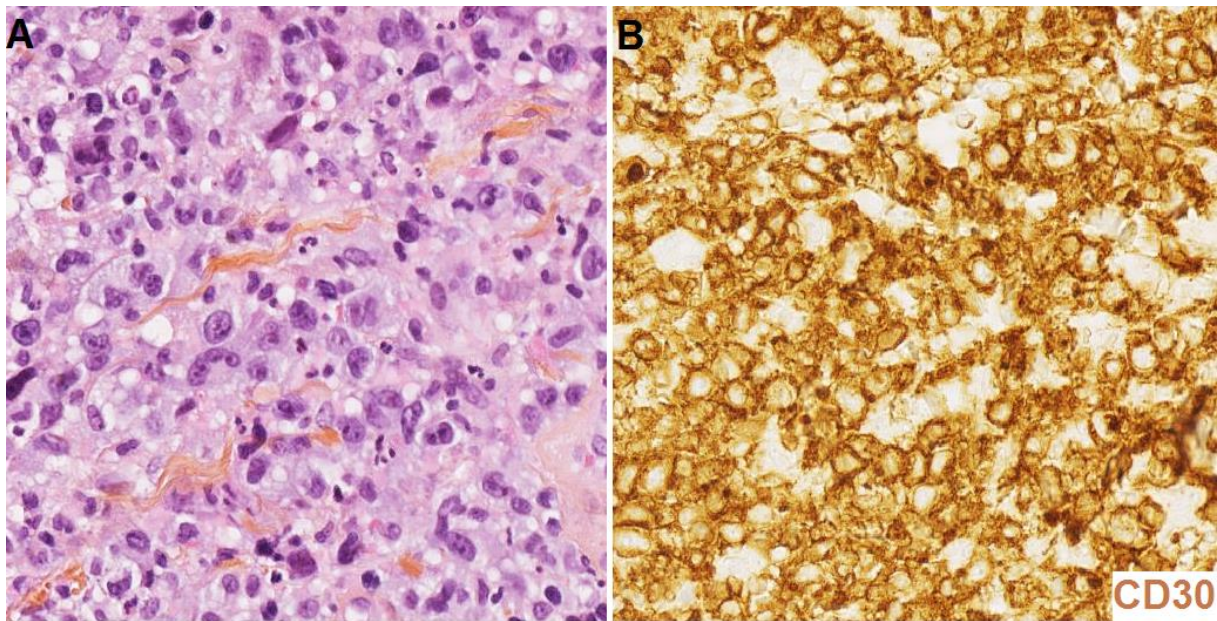


Figure 18 : Prélèvement 3 : Biopsie cutanée de la cuisse gauche 15/12/2014

A) Infiltrat lymphoïde dermique dense polymorphe constitué majoritairement de cellules de grande taille, atypiques de morphologie anaplasique, pléomorphe ou immunoblastique, au noyau de contour irrégulier, et parfois nucléolé. Elles s'entremêlent à une population constituée de petits lymphocytes plus réguliers ou de taille intermédiaire associés à des polynucléaires.

B) Cellules atypiques de grande taille positives pour le CD30, avec un marquage membranaire et paranucléaire.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal B et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus TCR β V β -J β à 263 paires de bases correspondant à un profil monoclonal T.

PRELEVEMENT 4 : Exérèse ganglionnaire inguinale gauche 04/09/2015

Le traitement par radiothérapie des localisations cutanées au niveau de la face postérieure de la cuisse gauche et au niveau du poignet gauche de lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules en a permis la rémission complète. En août 2015 Le TEP-TDM d'évaluation après chimiothérapie d'entretien par rituximab montrait des lésions ganglionnaires hyper métaboliques sus et sous diaphragmatiques. Le patient ne présentait pas alors de signes généraux. L'exérèse d'un volumineux ganglion inguinal gauche a été réalisée.

Les coupes histologiques montraient un tissu entièrement tumoral, siège d'une prolifération lymphomateuse diffuse. Les cellules tumorales étaient de grande taille au cytoplasme éosinophile abondant. Leur noyau était plurilobé, de morphologie anaplasique avec des aspects réniformes, et des nucléoles volumineux.

Le phénotype immunohistochimique montrait une positivité des cellules tumorales pour le CD30, le CD45, le CD43, et l'EMA. Le CD3, le CD5, le CD4, le CD8, le CD20, ALK1 et la CKAE1/AE3 étaient négatifs.

Au total l'aspect histo-phénotypique était celui d'un lymphome T de type anaplasique à grandes cellules CD30+/ALK1 négatif compatible avec une localisation ganglionnaire d'un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (*Figure19*).

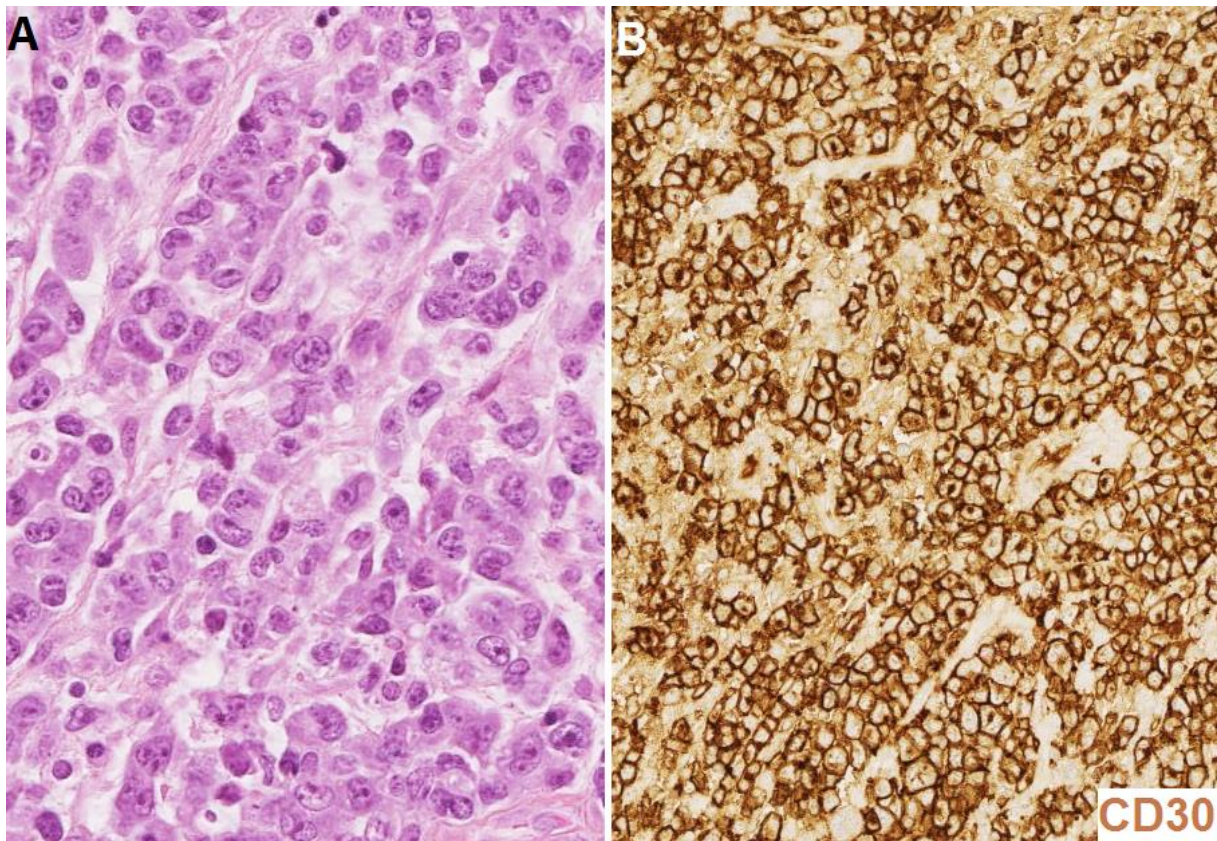


Figure 19 : Prélèvement 4 : Exérèse ganglionnaire inguinale gauche 04/09/2015

A) Prolifération lymphomateuse diffuse de cellules de grande taille au cytoplasme éosinophile abondant et au noyau de morphologie anaplasique (réniforme), et des nucléoles volumineux.

B) Cellules tumorales positives pour le CD30, avec un marquage membranaire et paranucléaire.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal B et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus TCR β V β -J β à 263 paires de bases correspondant à un profil monoclonal T.

PRELEVEMENT 5 : Exérèse ganglionnaire cervicale 20/01/2016

Suite au diagnostic de lymphome T à grandes cellules anaplasiques, interprété comme une localisation ganglionnaire de LCPA sur biopsie d'un ganglion inguinal gauche, un traitement par brentuximab vedotin a été initié en octobre 2015. Le TEP-TDM d'évaluation en décembre 2015 après 3 cures montrait un aspect de réponse métabolique complète de toutes les lésions ganglionnaires sous diaphragmatiques. En revanche, il mettait en évidence l'apparition de nouveaux foyers hypermétaboliques suspects sus-diaphragmatiques. Cette évolution discordante a justifié la réalisation d'une exérèse ganglionnaire cervicale.

L'examen microscopique du prélèvement mettait en évidence un tissu entièrement tumoral siège d'une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse, constituée de cellules de grande taille, au noyau atypique, d'allure le plus souvent centroblastique. Des mitoses ainsi que des corps apoptotiques étaient visualisés. Il s'y associait quelques petits lymphocytes réguliers ainsi que des polynucléaires.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales étaient positives pour le CD20. Le CD3, le CD30, ALK1, p53 D07, et p16 étaient négatifs. Le CD10 était négatif (marquage faible, et inférieur à 30 % des cellules tumorales). BCL6 était positif. MUM1 était négatif. CMYC montrait une forte positivité sur la majorité des cellules tumorales. L'index de prolifération évalué par le Ki-67 était de l'ordre de 90%.

Au total, le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules NOS de profil GC selon l'algorithme immunohistochimique de Hans a été retenu (*Figure 20*).

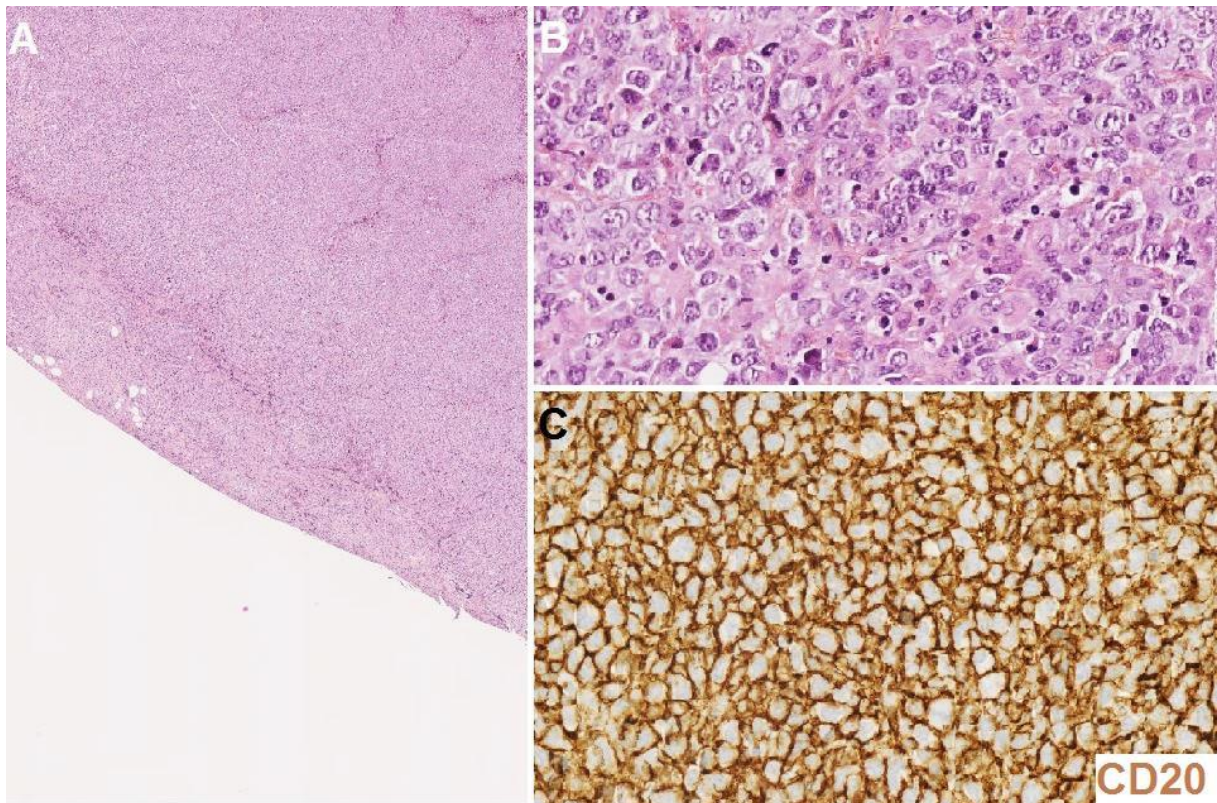


Figure 20 : Prélèvement 5 : Exérèse ganglionnaire cervicale 20/01/2016

A) Destruction de l'architecture ganglionnaire par une lymphoprolifération d'architecture diffuse.

B) Cellules lymphomateuses de grande taille, au noyau volumineux à la chromatine fine nucléolée.

C) Positivité membranaire diffuse du CD20.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal T et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus IGH VH-JH à 280 paires de bases correspondant à un profil monoclonal B.

PRELEVEMENT 6 : Exérèse ganglionnaire latéro-cervicale gauche 02/11/2016

Suite au diagnostic de récurrence de LBDGC au niveau de l'exérèse ganglionnaire cervicale réalisée en janvier 2016, un traitement par R-CARBO-DHAP a été initié en février 2016, sans réponse, s'en est suivi des traitements par R-revlimid puis par R-GEMOX, également inefficaces. Le lymphome a progressé sous la forme d'une masse cervicale parotidienne gauche, et d'une volumineuse masse médiastinale gauche avec altération de l'état général. Un traitement par R-IVAM a été introduit en mai 2016 avec une excellente réponse clinique. En octobre 2016 le TEP-TDM mettait en évidence une progression ganglionnaire au niveau latéro-cervicale gauche et médiastinal gauche. Une nouvelle biopsie ganglionnaire cervicale a été réalisée.

L'examen microscopique du prélèvement mettait en évidence un tissu entièrement tumoral siège d'une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse, constituée de cellules de taille moyenne à grande au noyau atypique, à la chromatine fine, nucléolée.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales étaient positives pour le CD20. Le CD3, le CD30 et la cycline D1 étaient négatifs. CD10 et BCL6 étaient négatifs. MUM1 était positif. L'index de prolifération évalué par le Ki-67 était de l'ordre de 90%.

Au total, le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules NOS de profil non GC (ABC) selon l'algorithme immunohistochimique de Hans a été retenu (*Figure 21*).

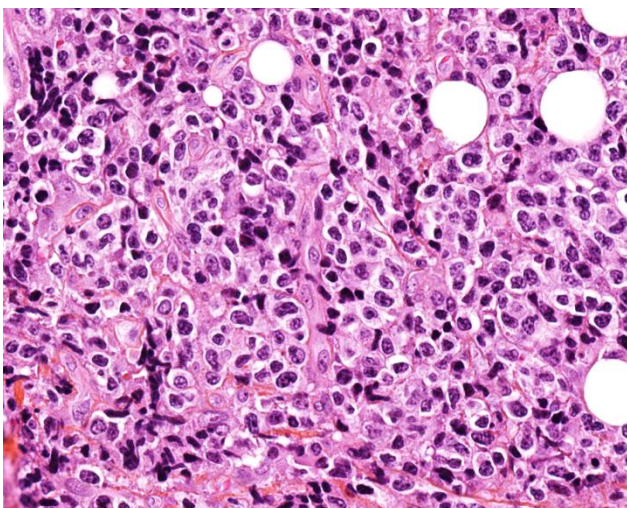


Figure 21 : Prélèvement 6 : Exérèse ganglionnaire latéro-cervicale gauche 02/11/2016

Lymphoprolifération diffuse, de cellules de grande taille, au noyau volumineux dont la chromatine est fine et nucléolée.

PRELEVEMENTS 7 ET 8 : Biopsies cutanées des membres inférieurs 20/12/2016 et 17/01/2017

En décembre 2016 de nouvelles lésions cutanées papulo-nodulaires érythémateuses de petite taille disséminées au niveau des membres inférieurs sont apparues. Des biopsies ont été réalisées le 20/12/2016 et le 17/01/2017.

L'aspect histologique était superposable au niveau de l'ensemble des biopsies. Le tissu cutané présentait une modification épidermique avec une hyperplasie acanthosique, une parakératose, une spongiose, ainsi que quelques cellules suspectes en exocytose. Le derme était le siège d'un infiltrat diffus et dense, de silhouette globale triangulaire à base épidermique, fait de cellules atypiques de taille moyenne à grande, au cytoplasme éosinophile et au noyau volumineux, à chromatine souvent immature et nucléolée. Certains noyaux avaient un aspect réniforme, anaplasique. De nombreuses mitoses étaient visualisées. Associés à ces éléments atypiques, on retrouvait une hyperplasie vasculaire et un infiltrat inflammatoire polymorphe associant lymphocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles et plasmocytes.

En immunohistochimie, le CD2, le CD30, le CD45, granzyme B et le CD43 montraient une positivité intense et diffuse. Le CD3, le CD5, le CD4 et le CD8 étaient faiblement positifs et hétérogènes, en faveur d'un trou phénotypique. Le CD20, PAX5, TIA1, et ALK1 étaient négatifs.

Au total l'aspect histo-phénotypique était en faveur d'une lymphoprolifération T cutanée primitive CD30+ répondant à une papulose lymphomatoïde de type A après confrontation anatomo-clinique (*Figure 22 et Figure 23*).

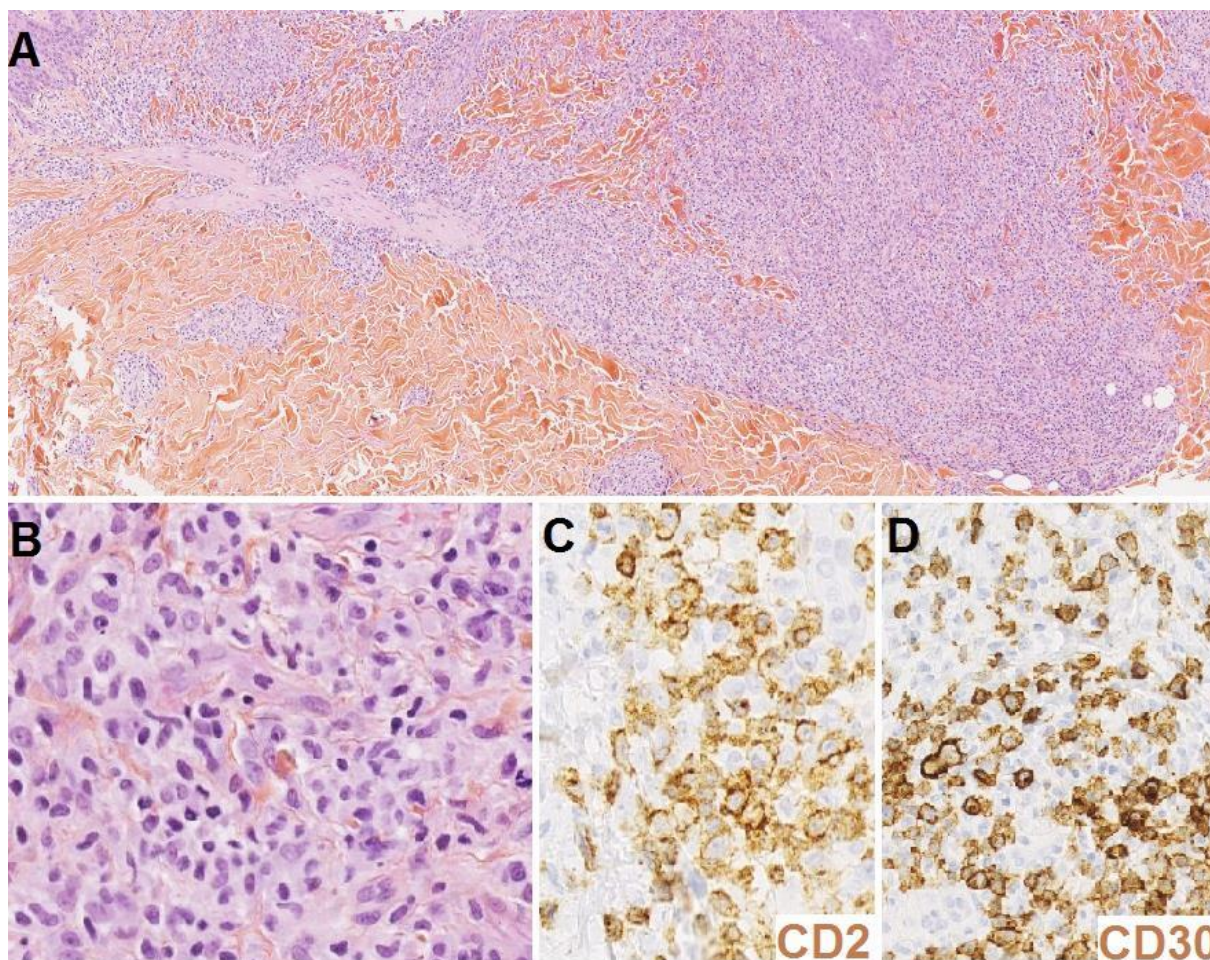


Figure 22 : Prélèvement 7 : Biopsie cutanée des membres inférieurs 20/12/2016

- A) Infiltrat lymphoïde dermique dense de silhouette globale triangulaire à base épidermique.
- B) Cellules atypiques de taille moyenne à grande, au cytoplasme éosinophile et au noyau volumineux, parfois réniforme, à chromatine souvent immature et nucléolée.
- C) Cellules atypiques de grande taille positives pour le CD2, avec un marquage membranaire.
- D) Cellules atypiques de grande taille positives pour le CD30, avec un marquage membranaire et paranucléaire.

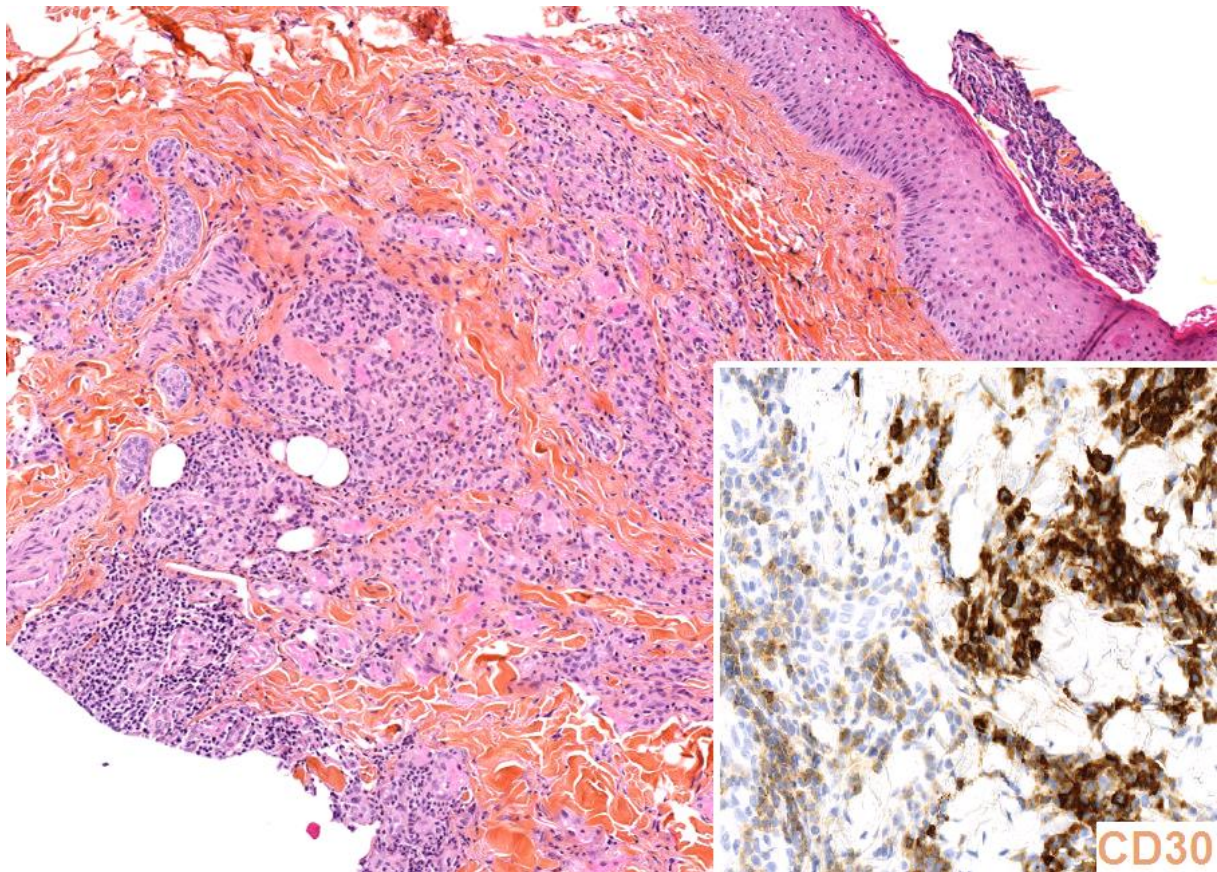


Figure 23 : Prélèvement 8 : Biopsie cutanée des membres inférieurs 17/01/2017

Infiltrat lymphoïde dermique diffus, constitué d'une majorité de cellules inflammatoires associées à des cellules de taille moyenne à grande, atypiques.

En encadré : Cellules atypiques de grande taille positives pour le CD30, avec un marquage membranaire et paranucléaire.

L'étude de clonalité lymphocytaire a permis de montrer un profil polyclonal B et la présence d'un réarrangement majoritaire du locus TCR β V β -J β à 263 paires de bases correspondant à un profil monoclonal T.

2- SYNTHESE DES RESULTATS OBTENUS

2-1 HISTOLOGIE ET PHENOTYPE

L'ensemble des biopsies réalisées sur les lésions cutanées papuleuses de mai 2014, de décembre 2016 et de janvier 2017 montrait des aspects de PLy de type A, caractérisé par un infiltrat dermique diffus d'architecture triangulaire à base épidermique, plutôt bien limité, constitué d'un mélange de cellules atypiques et de cellules inflammatoires. Les cellules tumorales sont de taille moyenne à grande, de morphologie anaplasique ou pléomorphe, au cytoplasme éosinophile et au noyau volumineux à chromatine claire, nucléolée. Elles étaient dispersées dans le derme et s'accompagnaient d'un infiltrat polymorphe comportant des petits lymphocytes réactionnels, des polynucléaires éosinophiles, des plasmocytes et des histiocytes. L'épiderme en regard était hyperplasique avec un épidermotropisme absent ou discret.

La lésion persistante nodulaire et ulcérée de la face postérieure de la cuisse gauche et la lésion persistante nodulaire violacée de la face postérieure du poignet gauche biopsiées mettaient en évidence des localisations de LCPA. L'examen histologique objectivait une prolifération dense dermique d'architecture diffuse, faite de cellules atypiques de grande taille de morphologie anaplasique ou pléomorphe à plus de 75% s'entremêlant à une population constituée de petits lymphocytes de petite taille ou de taille intermédiaire associés à des polynucléaires. L'épiderme montrait une hyperplasie d'allure pseudo-carcinomateuse, et il n'existait pas d'épidermotropisme.

L'analyse immunohistochimique a révélé que les cellules atypiques des lésions de PLy et de LCPA étaient positives de façon intense avec un marquage membranaire et paranucléaire pour le CD30, positives pour le CD2, et exprimaient occasionnellement d'autres marqueurs T (le CD43 et le CD8). Le CD20, le CD3, le CD4, le CD5, le CD7 et ALK1 étaient négatifs.

L'exérèse ganglionnaire inguinale gauche montrait une localisation ganglionnaire d'une LPTCD30 avec une prolifération lymphoïde diffuse constituée de cellules tumorales de grande taille, de morphologie anaplasique ou pléomorphe, au cytoplasme abondant et au volumineux noyau polylobé ou réniforme à chromatine claire nucléolée.

L'analyse immunohistochimique montrait une positivité des cellules tumorales pour le CD30 et l'EMA. Le CD43 était positif. Elles étaient négatives pour les autres marqueurs T. Le CD20 et ALK1 étaient négatifs.

L'ensemble des exérèses ganglionnaires cervicales de mai 2013, janvier 2016 et novembre 2016 répondait à un LBDGC et montrait une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse, constituée de cellules de taille moyenne à grande, au cytoplasme modérément abondant et au noyau à contour irrégulier, et à chromatine décondensée souvent nucléolée avec de nombreuses mitoses ainsi que des corps apoptotiques.

L'analyse immunohistochimique montrait uniformément une positivité intense et diffuse des cellules tumorales pour le CD20 et la négativité du CD30, du CD3 et du CD10. BCL6 et MUM1 montraient des expressions variables.

2-2 ANALYSE DE CLONALITE

Au niveau de l'ensemble des prélèvements répondant à une LPTCD30, y compris la localisation ganglionnaire on observait un profil polyclonal B et un profil monoclonal T commun avec la présence d'un réarrangement majoritaire du locus TCR β V β -J β dont le pic était de même hauteur, à 263 paires de bases en faveur d'un précurseur cellulaire T commun.

Des réarrangements additionnels du TCR étaient également retrouvés au niveau des prélèvements de récidives, attribués à un processus continu de réarrangement des gènes du TCR au niveau du précurseur commun.

Date du prélèvement	site de biopsie	Diagnostic	TCRB Tube A	TCRB Tube B	TCRB Tube C	TCRG Tube A	TCRG Tube B
16/05/2014	peau avant-bras gauche	PLy type A	0	263	0	186	0
15/12/2014	peau poignet gauche	LCPA	0	263 264	193 195	182 208	0
04/09/2015	ganglion inguinal gauche	Localisation LPTCD30	258	263 264	0	155 186 233	0
20/12/2016	peau jambe	PLy type A	0	243 263	0	186 233	0
17/01/2017	peau coude gauche	PLy type A	0	243 263	0	186 233	0

Tableau 1 : Résumé des analyses de clonalité des prélèvements de LPTCD30.

Au niveau de l'ensemble des prélèvements répondant à un LBDGC on observait un profil polyclonal T et un profil monoclonal B commun avec la présence d'un réarrangement majoritaire du locus IGH VH-JH dont le pic était de même hauteur, à 280 paires de bases en faveur d'un précurseur cellulaire B commun.

Date du prélèvement	site de biopsie	Diagnostic	IGH Tube A	IGH Tube B	IGH Tube C
27/05/2013	ganglion cervical	LBDGC	0	280	120 158
20/01/2016	ganglion cervical	LBDGC	0	280	0
02/11/2016	ganglion cervical	LBDGC	344	280	0

Tableau 2 : Résumé des analyses de clonalité des prélèvements de LBDGC.

VIII- ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION

Notre cas apparait exceptionnel, l'association de PLy et de LBDGC n'ayant jamais été étudiée auparavant. En effet, jusqu'à présent un unique cas avait été simplement mentionné dans une série française de 84 patients(25).

Comme l'on pouvait s'y attendre, nos analyses ont montré que le LBDGC et les lésions de LPTCD30 survenues chez notre patient ne sont pas clonalement liés.

L'association de la PLy à d'autres lymphomes T cutanés est connue, et a largement été étudiée, y compris sur le plan moléculaire, avec des analyses de clonalité mettant en évidence un clone T identique, en faveur de l'existence d'un précurseur T commun. En effet il a été montré dans plusieurs publications que les cas de lymphomes T cutanés primitifs, de MF et de LCPA, associés à une PLy partagent un réarrangement monoclonal du TCR identique chez un même patient. Cependant la présence d'un clone identique au niveau d'une localisation ganglionnaire a été beaucoup moins étudiée, puisque nous avons retrouvé seulement deux articles traitant de ce sujet dans la littérature(22,23).

Notre étude permet d'illustrer l'ensemble du spectre clinique et histologique des LPTCD30, ainsi que leur évolution clonale. Au niveau de l'ensemble des prélèvements cutanés réalisés de PLy et de LCPA ainsi qu'au niveau de la localisation ganglionnaire de LPTCD30, l'analyse des réarrangements du TCR a permis de mettre en évidence un clone identique, en faveur de l'existence d'un précurseur T commun, et d'un continuum lésionnel d'une même maladie en dépit de leurs différences cliniques, histopathologiques et immunophénotypiques. Les mécanismes moléculaires déterminant l'expression clinique d'un clone T en PLy, LCPA, ou localisation ganglionnaire ne sont pas connus. Il se pourrait que ces lésions diffèrent également sur le plan génétique, par le biais de l'acquisition de mutations somatiques additionnelles après leur divergence à partir du clone T commun. Chaque processus pourrait être expliqué par l'émergence d'un sous-clone porteur de ses propres anomalies génétiques.

En cas d'atteinte ganglionnaire, le pronostic demeure favorable avec une survie à 5 ans évaluée à 91%, selon la plus grande étude réalisée à ce jour sur les LPTCD30 par groupe hollandais des lymphomes cutanés(9). Cette étude rapporte également que deux patients avec LCPA et localisation ganglionnaire n'ont pas reçu de traitement particulier, une attitude « wait and see » a été adoptée. Chez ces derniers, les lésions cutanées et ganglionnaires ont régressé spontanément.

Le lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique ALK négatif, qui est le principal diagnostic différentiel dans cette situation est de pronostic bien plus péjoratif avec une survie à 5 ans évaluée à 32%(48).

Seule l'évolution clinique permet actuellement d'établir le diagnostic de certitude, une progression cutanée rapide associée à des atteintes ganglionnaires multiples, un état général altéré ou d'autres localisations systémiques, et une résistance au traitement constituent des arguments en faveur du diagnostic de lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique.

Le cas d'un patient rapporté en 2010(49), ayant eu de multiples épisodes de PLy depuis l'enfance, et LCPA paraît intéressant dans notre discussion. Ce dernier, alors âgé de 49 ans a présenté de multiples localisations ganglionnaires ainsi qu'une probable atteinte hépatique par une prolifération lymphomateuse T CD30+ de morphologie anaplasique ayant conduit à son décès. L'histologie à elle seule, ne permet pas de différencier un LCPA d'un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique ALK négatif. En effet il n'existe aucun critère histologique fiable permettant d'affirmer le caractère primitif cutané. Dans ce cas l'analyse de clonalité n'a pas été contributive, probablement pour raisons techniques. Le diagnostic se fait donc à posteriori, sur les arguments cliniques cités ci-dessus.

Dans le futur, Il semble intéressant de poursuivre les analyses de clonalité dans ces situations de diagnostics différentiels complexes. En effet, jusqu'à présent, lorsque des clones communs ont été retrouvés au niveau des lésions cutanées de LPTCD30 et de leur localisation ganglionnaire, le pronostic était favorable, comme le montre notre cas. L'histologie seule ne permettant pas de trancher, l'analyse de clonalité pourrait être utile dans le diagnostic différentiel et aurait donc une valeur pronostique :

- Dans le cas où l'analyse de clonalité retrouve le même clone au niveau de lésions cutanées évocatrices de LPTCD30, et d'une infiltration ganglionnaire lymphomateuse T CD30+ de morphologie anaplasique, il s'agirait d'un LCPA avec localisation ganglionnaire, de pronostic rassurant.

- Dans le cas où l'analyse de clonalité ne retrouve pas de clone commun au niveau de lésions cutanées évocatrices de LPTCD30, et d'une infiltration ganglionnaire lymphomateuse T CD30+ de morphologie anaplasique, il semblerait légitime de soulever l'hypothèse d'un second processus lymphomateux, de type lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique et d'adapter la prise en charge.

Le cas que nous rapportons illustre particulièrement cette hypothèse. En effet chez notre patient le diagnostic de localisation ganglionnaire inguinale de LCPA, qui était située dans le territoire de drainage d'une lésion de LCPA, s'est appuyé entre autre sur la présence d'un clone commun. La valeur diagnostique et pronostique de ce clone commun a été remise en question par le bilan d'extension, qui a mis en évidence de multiples adénopathies sus et sous diaphragmatiques faisant suspecter la survenue d'un lymphome T à grandes cellules anaplasiques systémique surajouté. Le traitement par brentuximab a été partiellement efficace puisqu'il a permis la régression des adénopathies sous diaphragmatiques. Les adénopathies sus diaphragmatiques quant à elles ont progressé, justifiant une nouvelle biopsie exérèse ganglionnaire au niveau d'un site anatomique à distance. Il a donc été réalisé un prélèvement ganglionnaire cervical, mettant en évidence un processus lymphomateux synchrone indépendant, non clonalement lié, correspondant à une récurrence du LBDGC connu.

Nous n'avons pas retrouvé d'étiologie expliquant la survenue de ces multiples pathologies lymphoïdes, notre patient n'ayant aucun signe de déficit immunitaire, ni d'infection à EBV, ni de prédisposition génétique, ni de maladie auto-immune.

Du fait du risque de survenu d'un lymphome associé chez les patients atteints de PLy, une attitude de surveillance à long terme de tous les patients semble nécessaire d'autant plus qu'aucun facteur de risque de développement de lymphome associé n'est connu.

IX- CONCLUSION

Notre cas permet d'illustrer l'ensemble du spectre des LPTCD30, ainsi que l'existence d'une origine clonale commune entre ces différentes entités en faveur d'un continuum lésionnel d'un processus lymphomateux et d'une relation biologique fondamentale entre ces processus pathologiques apparemment distincts.

La PLy, le LCPA et la localisation ganglionnaire de LCPA sont des pathologies de bon pronostic, malgré leur aspect histologique anaplasique hautement agressif.

Une étroite collaboration entre dermatologues, hématologues, et pathologistes experts est essentielle dans leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Parfois, la corrélation clinico-pathologique ne permet pas à elle seule d'établir un diagnostic de certitude et il est alors nécessaire d'adopter une approche « wait and see », avec une surveillance rapprochée, plutôt que de sur-traiter les patients de façon agressive et inadaptée.

Pour l'ensemble des patients atteints d'une pathologie faisant partie du spectre des LPTCD30, le risque de survenue d'un lymphome associé, clonalement lié ou non, implique également une surveillance à long terme.

X- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SH Swerdlow, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2017^e éd. WHO classification of tumours;
2. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. oct 1985;66(4):848-58.
3. van der Weyden CA, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J*. 8 sept 2017;7(9):e603.
4. Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. janv 2017;34(1):22-35.
5. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. août 2016;14(8):767-82.
6. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol*. janv 1968;97(1):23-30.
7. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol*. mars 2004;140(3):306-12.
8. Duvic M. CD30+ neoplasms of the skin. *Curr Hematol Malig Rep*. déc 2011;6(4):245-50.
9. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 15 juin 2000;95(12):3653-61.
10. Lin J-W, Shiau W-J, Lu C-I, Tsai C-Y, Wong W-R, Hui RC-Y. Lymphomatoid papulosis: a clinical and histopathologic review and follow-up study of 34 cases in Taiwan. *Dermatol Sin*. mars 2011;29(1):8-12.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 2016;127(20):2375-90.
12. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*. avr 2004;140(4):441-7.

13. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, Fink-Puches R, Lissia A, Magaña M, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol.* août 2010;34(8):1168-75.
14. Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol.* janv 2013;37(1):1-13.
15. Kempf W, Kazakov DV, Baumgartner H-P, Kutzner H. Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases, with new histopathological findings. *J Am Acad Dermatol.* mai 2013;68(5):809-16.
16. Morimura S, Sugaya M, Tamaki Z, Takekoshi T, Sato S. Lymphomatoid papulosis showing $\gamma\delta$ T-cell phenotype. *Acta Derm Venereol.* oct 2011;91(6):712-3.
17. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, Sluzevich JC, Ketterling RP, Knudson RA, et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol.* août 2013;37(8):1173-81.
18. Steinhoff M, Hummel M, Anagnostopoulos I, Kaudewitz P, Seitz V, Assaf C, et al. Single-cell analysis of CD30+ cells in lymphomatoid papulosis demonstrates a common clonal T-cell origin. *Blood.* 15 juill 2002;100(2):578-84.
19. Stowman AM, Hsia L-L, Kanner WA, Mahadevan MS, Bullock GC, Patterson JW. Multiple cutaneous lymphoproliferative disorders showing a retained tumor clone by T-cell receptor gene rearrangement analysis: a case series of four patients and review of the literature. *Int J Dermatol.* févr 2016;55(2):e62-71.
20. Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol.* avr 1996;106(4):696-700.
21. de la Garza Bravo MM, Patel KP, Loghavi S, Curry JL, Torres Cabala CA, Cason RC, et al. Shared clonality in distinctive lesions of lymphomatoid papulosis and mycosis fungoides occurring in the same patients suggests a common origin. *Hum Pathol.* avr 2015;46(4):558-69.
22. Dawn G, Morrison A, Morton R, Bilsland D, Jackson R. Co-existent primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Clin Exp Dermatol.* nov 2003;28(6):620-4.
23. Eberle FC, Song JY, Xi L, Raffeld M, Harris NL, Wilson WH, et al. Nodal involvement by cutaneous CD30-positive T-cell lymphoma mimicking classical Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol.* mai 2012;36(5):716-25.
24. Janine Wechsler. Pathologie cutanée tumorale. 2ème édition. 2016.

25. Cordel N, Tressières B, D'Incan M, Machet L, Grange F, Estève É, et al. Frequency and Risk Factors for Associated Lymphomas in Patients With Lymphomatoid Papulosis. *The Oncologist*. janv 2016;21(1):76-83.
26. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol*. juill 2009;34(5):576-81.
27. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 13 oct 2011;118(15):4024-35.
28. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2010;137(10):611-21.
29. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol*. 1 déc 2017;153(12):1302.
30. Booken N, Goerdt S, Klemke C-D. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. mai 2012;10(5):331-9.
31. Wada DA, Law ME, Hsi ED, Dicaudo DJ, Ma L, Lim MS, et al. Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. avr 2011;24(4):596-605.
32. Droc C, Cuaing HD, Kadin ME. Need for an improved molecular/genetic classification for CD30+ lymphomas involving the skin. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. avr 2007;14(2):124-32.
33. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 15 avr 1999;93(8):2697-706.
34. Querfeld C, Khan I, Mahon B, Nelson BP, Rosen ST, Evens AM. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncol Williston Park N*. juin 2010;24(7):574-87.
35. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. 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*. 10 nov 2015;33(32):3759-65.
36. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1 juin 1997;89(11):3909-18.

37. Mora J, Filippa DA, Thaler HT, Polyak T, Cranor ML, Wollner N. Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: Analysis of 78 consecutive patients enrolled in 2 consecutive protocols at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer*. 1 janv 2000;88(1):186-97.
38. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Martinez L, éditeurs. *Hematopathology*. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1199 p.
39. Ghorbian S. Molecular pathology diagnosis of diffuse large B cell lymphoma using BIOMED-2 clonal gene rearrangements. *Ann Diagn Pathol*. août 2017;29:28-31.
40. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 3 févr 2000;403(6769):503-11.
41. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 20 juin 2002;346(25):1937-47.
42. Behdad A, Bailey NG. Comprehensive Assessment and Classification of High-Grade B-cell Lymphomas. *Surg Pathol Clin*. mars 2016;9(1):41-54.
43. Beham-Schmid C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *Memo*. 2017;10(4):248-54.
44. Bernard M, Gressin R, Lefrère F, Drénou B, Branger B, Caulet-Maugendre S, et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia*. nov 2001;15(11):1785-91.
45. van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, Evans P a. S, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. déc 2003;17(12):2257-317.
46. Bottaro M, Berti E, Biondi A, Migone N, Crosti L. Heteroduplex analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangements for diagnosis and monitoring of cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 1 juin 1994;83(11):3271-8.
47. Kneba M, Bolz I, Linke B, Hiddemann W. Analysis of rearranged T-cell receptor beta-chain genes by polymerase chain reaction (PCR) DNA sequencing and automated high resolution PCR fragment analysis. *Blood*. 15 nov 1995;86(10):3930-7.
48. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 15 juin 2008;111(12):5496-504.

49. Marschalkó M, Eros N, Holló P, Hársing J, Bottlik G, Bártai A, et al. Secondary ALK negative anaplastic large cell lymphoma in a patient with lymphomatoid papulosis of 40 years duration. *Am J Dermatopathol.* oct 2010;32(7):708-12.

XI- ABREVIATIONS UTILISEES

ABC : Activated B-cell

ALK : Anaplastic lymphoma kinase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

GC : Germinal center

GFELC : Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

HES : Hématoxyline éosine safran

IG : Immunoglobuline

INCa : Institut national du cancer

IPI : Index pronostique international des lymphomes à grandes cellules

LBDGC : Lymphomes B diffus à grandes cellules

LCPA : Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules

LPTCD30 : Lymphoproliférations T cutanées CD30

LYMPHOPATH : Réseau national anatomopathologique des lymphomes

MH : Maladie de Hodgkin

MF : Mycosis fongoïde

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLy : Papulose lymphomatoïde

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TCR : Récepteur des cellules T

TdT : Terminal déoxynucléotidyl transférase

TEP-TDM : Tomographie par émission de positons - Tomodensitométrie

TNFR : Récepteur du facteur de nécrose tumorale

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.