

UNIVERSITÉ DE CLERMONT FERRAND AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE d'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DESCOURS Clémentine

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2019

**Valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire loco-régionale dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ primitivement cutanés**

**Directeur de thèse :**

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service de dermatologie.

**Président du jury :**

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service de dermatologie.

**Membres du jury :**

Monsieur DECHELOTTE Pierre, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service d'anatomo-pathologie.

Monsieur FRANCK Frédéric, Docteur, CHU Clermont Ferrand, service d'anatomo-pathologie.

Monsieur TOURNILHAC Olivier, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service d'hématologie.

UNIVERSITÉ DE CLERMONT FERRAND AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE d'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DESCOURS Clémentine

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2019

**Valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire loco-régionale dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ primitivement cutanés**

**Directeur de thèse :**

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service de dermatologie.

**Président du jury :**

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service de dermatologie.

**Membres du jury :**

Monsieur DECHELOTTE Pierre, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service d'anatomo-pathologie.

Monsieur FRANCK Frédéric, Docteur, CHU Clermont Ferrand, service d'anatomo-pathologie.

Monsieur TOURNILHAC Olivier, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, service d'hématologie.



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie

M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale  
Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

### ***MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel  
Mlle GOUMY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mlle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mlle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mlle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric  
Mlle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mlle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie

### ***MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë  
M. JABAUDON-GANDET Matthieu  
M. BOUVIER Damien  
M. BUISSON Anthony

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction  
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale  
Biochimie et Biologie Moléculaire  
Gastroentérologie

M. COLL Guillaume  
Mme SARRET Catherine  
M. MASDASY Salwan  
  
Mme NOURRISSON Céline

Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques  
Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine  
M. BAILLY Jean-Luc  
Mlle AUBEL Corinne  
M. BLANCHON Loïc  
Mlle GUILLET Christelle  
M. BIDET Yannick  
M. MARCHAND Fabien  
M. DALMASSO Guillaume  
M. SOLER Cédric  
M. GIRAUDET Fabrice  
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène  
Mme LAPORTE Catherine  
M. LOLIGNIER Stéphane  
Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Biophysique et Traitement de l'Image  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie Virologie  
Oncologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Nutrition Humaine  
Oncogénétique  
Pharmacologie Médicale  
Bactériologie  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biophysique et Traitement de l'Image  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Neurosciences – Neuropharmacologie  
Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THÈSE

### **A Monsieur le Professeur Michel D'INCAN**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des internes de dermatologie, afin de leur apporter une formation de qualité et de leur transmettre combien la dermatologie est une discipline noble et passionnante. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

## A NOTRE JURY DE THÈSE

### **A Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE,**

Vous me faites l'honneur, d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. J'aurais aimé pouvoir bénéficier de vos connaissances pendant mon internat. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

### **A Monsieur le Docteur Frédéric FRANCK,**

Vous me faites l'honneur, d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci pour votre patience et vos explications auprès des internes de dermatologie des mercredis midi autour des lames d'anatomo-pathologie. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

### **A Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC,**

Vous me faites l'honneur, d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci pour votre patience et votre gentillesse lors de mes interrogations concernant votre spécialité et pour votre aide précieuse pendant les gardes de fédération. Veuillez agréer l'expression de mes sentiments respectueux et l'assurance de mon profond respect.

## **AUX MEMBRES DU GROUPE LYMPHOME CUTANÉ FRANÇAIS**

**Aux Professeurs Marie BEYLOT BARRY, Stéphane DALLE, Florent GRANGE, Pascal JOLY, Laurent MACHET, Galle QUEREUX, Seskia ORO, Caroline WOLF et aux Docteurs Henri ADAMSKI, Oliva BOCCARA, Isabelle TEMPLIER, Mona MITCOV ainsi qu'à Monsieur Olivier AUGEREAU,**

Vous m'avez donné et consacré de votre temps pour répondre aux questionnaires et vous avez ainsi permis la réalisation de ce travail. Pour tout cela, un grand merci. Ces moments d'échanges m'ont été très enrichissants et j'espère pouvoir continuer à travailler avec vous dans ma vie professionnelle future.

## DÉDICACES PERSONNELLES

### ***A ma petite maman,***

« Ma tête, ma tête, ma tête !! » mais plus encore pour ta joie, ton sourire et ton authenticité omniprésents du quotidien qui me rassurent sur la légitimité des êtres humains,

### ***A mon Maxichou <3,***

Le plus robuste de tous les caribous, le roi des bisous tous doux, moitié matou-moitié minou, grand filou ! Tu es toujours au rendez vous pour ton petit « caillou »...

### ***A mon gros Toinou,***

Quelle nostalgie quand je repense à ta couverture de magie pour soigner ma bobologie ! Mon confident sans abonnement, avec toi pas de chatiment, tu es mon meilleur pansement,

### ***A mon Papa,***

Mon modèle de travail, de rigueur et de courage, un grand sage toujours à la page sans que nuage ou orage ne changent ton cépage. Merci d'avoir ouvert, sans tapage, mes yeux à tout age face au plus beau des paysages,

### ***A Noa,***

Pour les câlins serrés, les promenades avec « le panier » et le vélo « sur la voie ferrée » !

### ***A ma Carotte,***

Pour avoir ouvert mes menottes,

### ***A mes Chris : Christian Denis, Christian Chadeaux, Christian Boissier, Christian Bobin,***

Toujours présents et bienveillants à tous moments,

### ***A Marc Aurèle,***

Pour nos rituels qui me donnent des ailes, « fais de ton âme une citadelle imprenable »,

### ***A Loulou,***

Mon lapinou.

### ***A Melissa,***

Ma colloc' théâtrale à la générosité abyssale,

### ***A Caro et Momo,***

Pour nos footings allegro jonchés de discussions de maestro !

### ***A Anthime***

Sans qui je vais être victime de déprime ! Un millésime pour qui j'ai une profonde estime,

### ***A Alix,***

Mon blablacar favori pour nos dimanches soirs de folie !

### ***A mes copines de Saint Etienne,***

Chloé ma seconde maman toute trouvée, Elise pour notre problème de sérotonine dans

lequel il ne faut pas qu'on s'enlise, Stéphanie pour nos discussions à l'infini et Noémie pour nos appels du dimanche soir, un véritable défouloir !

***A mes copines (et mon copain !) de boutons,***

Jacques (le démoniaque), Axelle (la plus belle), Lulu (la goulue), Cécilia (aux cheveux de magnolia), Mélanie (la fausse Barbie), Camille (la bille qui pétille), Marie (futur chef de pédiatrie), Inès (qui cache sa tendresse), et les autres Iris, Charline, Aude, Elise, Elodie, Justine avec qui je n'ai hélas pas eu l'occasion de travailler encore et qui sont toutes en plein essor !

***Au service de dermato et toute son équipe,***

Qui n'ont fait que confirmer mon intérêt pour la médecine et le soin : Sandrine, Mr D'Incan, Marie Christine et toutes les infirmières et secrétaires !

***A toute l'équipe de médecine interne de NHE et mes cointernes Alba, Camille, Maelle et JC***

Pour leur entraide, pédagogie et bonne humeur !

***Au Dr Le Guenno,***

Pour les 6 semaines les plus intenses (et épuisantes !) mais passionnantes de mon internat.

***Au Dr Philippon,***

Pour les sorties à Ikea le week-end !

***A Aurillac,***

Avec les zin'z et Dr Dorcier dans cet endroit paradisiaque !

***A la grande Fanny, Chouette, Florent et Audrey,***

Les perles de la radiothérapie bien cachées dans le cagibi !

***A Axel,***

Pour m'avoir repris la garde du 22/04/2019 sans excès de zèle !

***A toute la bande pour leurs soirées et leurs sourires : Mathieu, Martin, Antoine, Pierre, Bruno, Corian, Mathias, Lou, Suzon, Pierre, Nicolas, Nathanael, Emma, Smael...***

Sincèrement merci, vous n'imaginez même pas comme vous m'avez aidée et soutenue pendant ces six ans d'externat.

***A tous ceux qui ne sont plus là ; Papi Henri, Mamie Madou, Martine, Michel...***

Je pense souvent à vous et j'aurais sincèrement aimé que vous m'entouriez ce soir.

***Et à tous ceux que j'ai oubliés,***

En espérant qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>17</b>
I.    INTRODUCTION.....	18
II.   LES PAPULOSES LYMPHOMATOIDES.....	20
III.  LES LYMPHOMES T ANAPLASIQUES CUTANES PRIMITIFS A GRANDES CELLULES CD 30+ (LAGC-CD 30+).....	23
a. <i>Clinique</i> .....	23
b. <i>Stade TNM</i> .....	23
c. <i>Epidémiologie</i> .....	24
d. <i>Physiopathologie</i> .....	25
e. <i>Histologie</i> .....	26
f. <i>Immunophenotypage et biologie moléculaire</i> .....	27
g. <i>Difficultés diagnostiques</i> .....	28
i.  Avec un lymphome systémique CD30+ à précession cutanée (sLAGC-CD30+).....	28
ii. Avec un mycosis fongoïde transformé (TMF).....	29
iii. Avec les formes frontières des papuloses lymphomatoïdes.....	32
iv. Avec les lymphoproliférations-B EBV induites.....	33
h. <i>Traitements</i> .....	35
i. <i>Pronostic</i> .....	36
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE</b> .....	<b>38</b>
I.    ARTICLE SCIENTIFIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE AU SEIN DU GFELC.....	38
<i>Introduction</i> .....	39
<i>Material and Methods</i> .....	39
<i>Discussion</i> .....	44
II.   DISCUSSION.....	47
CONCLUSION .....	54
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>55</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>64</b>
ANNEXE I : CLASSIFICATION EORTC 2016 DES TUMEURS LYMPHOCYTAIRES, DENDRITIQUES ET HISTIOCYTAIRES.....	64
ANNEXE II : LE CLUSTER DE DIFFERENCIATION CD30+.....	65
ANNEXE III : STADIFICATION TNM.....	66
ANNEXE IV : QUESTIONNAIRE.....	67
ANNEXE V : PHOTOS.....	70

## ABRÉVIATIONS

**ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase

**BV** : Brentuximab-vedotin

**BOM** : Biopsie ostéo médullaire

**CHOP** : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

**CLA** : Antigène cutané lymphocytaire

**DSS** : Disease specific survival

**EBV** : Epstein-Barr virus

**EMA** : Antigène de membrane épithéliale

**EORTC** : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

**TEP au 18FDG** : Tomographie à émission de positon au 18 fluorodesoxyglucose

**GFELC** : Groupe français d'étude des lymphomes cutanés

**IF** : Interferon

**ILROG** : The International Lymphoma Radiation Oncology Group

**ISCL** : International Society for Cutaneous Lymphomas

**LAGC-CD30+** : Lymphomes T anaplasiques cutanés primitifs à grandes cellules CD 30+

**LB** : Lymphocyte B

**LCP** : Lymphomes cutanés primitifs

**LCPB** : Lymphomes cutanés primitifs B

**LCPT** : Lymphomes cutanés primitifs T

**LCPT-CD30+** : Lymphoproliférations cutanées primitives CD 30+

**LH** : Lymphomes de Hodgkin

**LT** : Lymphocyte T

**LyP** : Papuloses lymphomatoides

**MF** : Mycosis fongoides

**MTX** : Méthotrexate

**NK** : Natural killer

**NPM** : Nucleophosmin

**OS** : Overall survival

**TMF** : Mycosis fongoïdes transformés

**TNF** : Tumor necrosis factor

**sLAGC-CD30+** : Lymphomes T anaplasiques ganglionnaires primitifs à grandes cellules CD 30+

**SS** : Syndrome de Sezary

**USCLC** : United States Cutaneous Lymphoma Consortium

## Introduction

Définir les lymphomes primitivement cutanés (LCP) est complexe car leurs formes anatomo-cliniques sont nombreuses, leurs pathogénies, lorsqu'elles sont (partiellement) connues, différentes, et leurs pronostics évolutifs, variables (1). Il est communément admis d'appeler « lymphome cutané », une prolifération lymphocytaire débutant dans la peau et ne donnant pas de localisations en dehors de celle-ci pendant au moins 6 mois. En réalité, les localisations extra-cutanées des lymphomes cutanés sont rares et tardives lors de l'évolution. Cette définition permet cependant, de mettre en garde le clinicien devant certaines formes de lymphomes systémiques qui peuvent débuter (mais cela reste exceptionnel) par des lésions cutanées. C'est le cas principalement des lymphomes cutanés à cellules B (lymphomes à cellules d'origine centro-folliculaire, lymphomes à grandes cellules rondes Bcl2+, lymphomes de la zone marginale) et des lymphomes T à grandes cellules anaplasiques (LAGC-CD30+).

Cette dernière entité se présente habituellement au dermatologue, sous la forme d'une lésion (tumorale à tendance nécrotique le plus souvent) isolée ou en petit nombre sur un segment corporel. Les recommandations des Société Savantes conseillent d'effectuer une imagerie afin de détecter la présence d'adénomégalies profondes, et dans 10% des cas (Bekkenk 2000), un ganglion pathologique unique est détecté dans l'aire de drainage de la lésion cutanée. La question est alors de savoir s'il faut considérer la maladie comme un lymphome systémique (et alors, sachant que les lymphomes anaplasiques systémiques ont un mauvais pronostic, la traiter lourdement) ou bien, la considérer comme une forme cutanée pure dont on connaît bien le caractère relativement indolent et ses possibilités de guérison moyennant des traitements locaux (radiothérapie ou chirurgie) ou peu toxiques (comme le méthotrexate per os).

En 2000 (2), à partir d'une étude rétrospective de 219 cas de LAGC-CD30+, Bekkenk et collaborateurs ont extrait 11 cas de LAGC-CD30+ se présentant, au moment du diagnostic, avec une ou des lésions cutanées et un ganglion superficiel dans une aire de drainage ; l'analyse de survie de ces patients a montré que leur pronostic était identique à celui des patients n'ayant pas de ganglions. Depuis cette série, qui date de près de 20 ans, aucune autre étude n'a analysé le pronostic de cette forme particulière de LAGC-CD30+ cutané, essentiellement en raison de la rareté de cette situation.

Nous avons profité de l'expérience du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés et de son fichier dans lequel l'immense majorité des cas de lymphomes cutanés français sont répertoriés, pour analyser la survie et les facteurs pronostiques des LAGC-CD30+ avec au moment du diagnostic, la présence d'un ganglion superficiel dans l'aire de drainage.

Dans la première partie de notre Thèse (Partie Bibliographique), nous décrivons les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ ; dans la seconde partie, nous rapporterons les résultats préliminaires de notre étude qui a porté sur la période de recrutement de cas dans le fichier du GFELC entre 1998 et 2008.

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

## I. Introduction

Le groupe des lymphomes primitivement cutanés comporte deux entités distinctes :

-Des lymphomes, tels que le mycosis fongoïde (MF) et apparentés, la papulose lymphomatoïde (LyP) et les lymphomes T érythrodermiques, dans lesquels la peau est l'unique site atteint, en dehors des ganglions superficiels à des stades plus évolués de la maladie.

-Des lymphomes qui partagent, avec certaines entités de lymphomes ganglionnaires, des similitudes cytologiques et immunohistochimiques mais qui restent localisés à la peau pendant au moins 6 mois après l'apparition des premières lésions, et, en général, pendant la totalité de l'évolution de la maladie. Il s'agit de lymphomes B (immunoblastiques, centro-folliculaires et de la zone marginale) et de certains lymphomes T, comme les lymphomes anaplasiques à grandes cellules.

Les lymphomes cutanés primitifs T (LCPT) et B (LCPB) constituent la deuxième localisation la plus fréquente de lymphomes extra ganglionnaires derrière les localisations gastro-intestinales avec une incidence annuelle estimée à 1 pour 100 000 personnes. Cela compte pour environ 19% de tous les lymphomes non Hodgkinien extra-ganglionnaires (3).

Depuis l'amélioration des connaissances sur ces pathologies, différentes classifications se sont vu succéder depuis cinquante ans : Le groupe européen d'étude des lymphomes cutanés de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a proposé en 1997 une première classification adaptée aux lymphomes cutanés (4) actualisée en 2005 par l'OMS (OMS-EORTC) (5). La classification OMS 2008 a ensuite intégré les LPC à l'ensemble des tumeurs hématopoïétiques sans distinction d'organe (6).

La plus récente à ce jour et celle utilisée est la classification OMS 2016 (Annexe 1). En effet, grâce aux résultats de la recherche fondamentale en hématologie ainsi qu'aux efforts

conjointes des cliniciens, pathologistes et biologistes, de nouvelles données moléculaires ont pu être mises en exergue dans cette nouvelle classification (1). Une nouvelle classification parue en 2018 est actuellement en cours de validation.

Les lymphomes T anaplasiques cutanés primitifs à grandes cellules CD30+ (LAGC-CD30+) appartiennent, avec les papuloses lymphomatoides (LyP) et les formes limites, au groupe des lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ (LCPT-CD30+) (5,7,8). Cette entité constitue la deuxième forme la plus fréquente de LCPT soit une part d'environ 30% (2,8–10). Les LAGC-CD30+ et certaines LyP sont très similaires dans leur présentation histologique et immunologique mais leur aspect clinique permet la plupart du temps leur distinction bien que certaines formes se chevauchent (8). Leur bon pronostic les classe parmi les LCPT indolents de la classification OMS 2016.

## II. Les papuloses lymphomatoides

Les papuloses lymphomatoides ont été décrites en 1968 comme des éruptions cliniquement bénignes et spontanément régressives caractérisées par un infiltrat lymphocytaire dense (11). Les papuloses lymphomatoides (LyP) réalisent des poussées récurrentes de multiples papules, de quelques unités à plusieurs centaines, rosées brunâtres qui évoluent vers une ulcération crouteuse voire nécrotique pour régresser complètement en 6 semaines (7). La plupart du temps, les lésions sont peu gênantes mais elles peuvent laisser des cicatrices atrophiques ou pigmentées affichantes d'un point de vue esthétique (12,13) en particulier pour la forme angioinvasive de type E qui provoque de larges ulcères (14).

Cliniquement, les lésions sont disséminées sur l'ensemble du corps dans 87% des cas (2) (Annexe V). Bien que rares, des formes locorégionales (15), des atteintes muqueuses (16) et palmoplantaires de LyP ont été décrites (10). La maladie survient souvent par poussées, qui sont extrêmement récidivantes (94% des cas) et qui se succèdent selon un rythme aléatoire dans le temps (2).

Les diagnostics différentiels, en particulier chez l'enfant, sont le pityriasis lichénoïde varioliforme aigu, les nodules scabieux dans les régions inguinales (les cellules peuvent exprimer le CD30+ mais avec des co-antigènes de type B) et le prurigo strophulus (12).

L'histologie des LyP peut faire suspecter une pathologie maligne si elle est prise isolément sans interprétation dans le contexte clinique, c'est-à-dire, la notion d'une éruption de papules de petites tailles auto-régressives (9). Dans la mise à jour de la classification OMS 2016, 5 variantes histologiques allant du type A à E et une forme génotypique rare associée à un réarrangement du chromosome 6p25 sont décrites (1,9). Si la composante cellulaire diffère d'une variété à l'autre, le caractère localisé de la prolifération au derme moyen et

supérieur, la nécrose épidermique et une architecture globale en coin s'enfonçant dans le derme sont des éléments assez évocateurs de la LyP.

Le type A, (retrouvé dans 75% des biopsies) montre un infiltrat de lymphocytes atypiques et d'histiocytes associés à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (17). Le type B ressemble au mycosis fongoïde (MF) avec un infiltrat épidermotrope composé de lymphocytes de taille moyenne au noyau cérébriforme. Le type C a un aspect histologique proche de celui des LAGC-CD30+ avec un infiltrat de larges cellules CD30+ anaplasiques ou pleiomorphiques, un cytoplasme abondant associé à des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles (7). Des LT CD8+ exprimant CD45R0 sont caractéristiques du type D et peuvent faire évoquer à tort, un lymphome cutané T épidermotrope cytotoxique CD8+. Enfin, le type E se caractérise par un infiltrat de cellules CD30+ infiltrant les parois et lumières des vaisseaux entraînant leur destruction (14). Récemment un sous-type rare a été décrit, associé à des réarrangements du gène DUSP22 (18), et parfois, une curieuse distribution biphasique de la prolifération avec de petits lymphocytes cérébriformes dans le derme supérieur et l'épiderme et des larges cellules d'allure anaplasique dans le derme (19).

Les différents types de LyP ont tous le même pronostic et peuvent même s'associer entre eux chez un même malade (2,9). Un réarrangement monoclonal du gène codant le récepteur à l'antigène des lymphocytes T est détecté dans 40 à 90% des LyP. Cependant, l'absence de clonalité n'exclut pas le diagnostic de LyP et sa recherche a donc peu d'intérêt en routine (5,9,68). Dans une seule étude rétrospective, la présence d'un clone apparaissait associée au risque de développer un lymphome, principalement de type MF (69).

Etant donné leur excellent pronostic, avec une survie à 5 ans de 100% (2), il est légitime de proposer une abstention thérapeutique initiale. Dans le cas où les lésions sont gênantes pour le malade, des UV ou des petites doses de Méthotrexate (MTX) peuvent être proposés

(20). Les polychimiothérapies sont en revanche à proscrire d'autant qu'elles ne préviennent pas le risque de rechute. Plus récemment, Duvic *et al* ont mis en évidence, dans un essai de phase II, l'efficacité du Brentuximab Vedotin (BV, anticorps antiCD30 couplé à l'auristatine) avec une réponse globale et une réponse complète chez respectivement 73% et 35% des patients (21).

Ce bon pronostic doit cependant, être nuancé. En effet, dans une proportion de l'ordre de 15% des cas (les valeurs varient grandement d'une étude à l'autre, de 0 à 68% selon les délais de suivi), la LyP peut s'associer à d'autres formes de lymphomes (MF, lymphome T érythrodermique, LAGC-CD30+), qui curieusement, comportent le même clone. Une surveillance à vie des patients atteint d'une LyP est donc nécessaire (22).

### **III. Les lymphomes T anaplasiques cutanés primitifs à grandes cellules CD 30+ (LAGC-CD 30+)**

#### **a. Clinique**

L'état général des patients est conservé dans la majorité des LAGC-CD30+ contrastant parfois, avec une présentation clinique dermatologique plus bruyante et rapide (9).

Dans la majorité des cas, la maladie est localisée et se manifeste par une tumeur brune violacée (78%) unique ferme à croissance rapide et d'évolution ulcéro-nécrotique assez caractéristique (2). Plus rarement, on rapporte des plaques prurigineuses (4). La tête, le cou et les extrémités sont le siège de prédilection de la maladie (23). Les lésions sont généralement asymptomatiques sans symptômes généraux à type de fièvre, frissons, fatigue, sueurs ou perte de poids. Chez 20% des malades, la présentation est multifocale caractérisée par des lésions cutanées qui évoluent dans plusieurs régions du corps ou sur une aire de plus de 15x15 cm (8,10). Comme pour les LyP, les lésions des LAGC-CD30+ peuvent régresser spontanément dans 10 à 42% des cas dans les mois qui suivent (2,24,25), ne présageant aucunement des 39 à 41% de rechutes cutanées ainsi que des 10 à 13% d'extensions extra cutanées (2,5,25).

Les métastases viscérales sont extrêmement rares et peuvent se manifester entre un délai de 2 mois et 10 ans après le début de la maladie (Annexe 3) (26).

#### **b. Stade TNM**

La classification TNM des lymphomes cutanés non MF et non Syndrome de Sézary date de 2007 (Annexe III).

L'examen clinique permet de définir le stade clinique « T » défini par l'EORTC. Il est important de vérifier l'absence antérieure de plaques érythémateuses qui orienterait vers un TMF. N définit l'atteinte ganglionnaire (par définition absente au diagnostic dans les lymphomes cutanés primitifs mais qui peut survenir au cours de l'évolution). La précession aux lésions cutanées d'une adénopathie ferait évoquer avant tout un sLAGC-CD30+.

M définit l'atteinte viscérale qui est M0 au diagnostic par définition mais qui peut devenir M1 au cours de l'évolution dans de rares cas.

Cette classification TNM a montré une corrélation pronostique dans une série de 80 patients où le stade T3 et la localisation aux membres inférieurs sont associés à une réduction de la survie confirmant les résultats rapportés par Woo *et al.* (26,27).

### **c. Epidémiologie**

Les LAGC-CD30+ représentent 9 à 12% des LCP et 25 à 30% des LPCT (10). L'âge moyen au diagnostic des LAGC-CD30+ varie de 49 à 60 ans et les formes pédiatriques sont exceptionnelles contrairement aux LyP et aux lymphomes primitivement ganglionnaires anaplasiques CD30+ (sLAGC-CD30+) plus souvent retrouvés chez les enfants (9).

Leur pronostic est très différent de celui des lymphomes ganglionnaires primitifs de même histologie puisque leur survie spécifique varie, selon les études, de 76% à 96% à 5 ans, ce qui en fait des lymphomes de bon pronostic (2,5,7,25,28).

Les hommes (incidence de 2 à 3 hommes pour une femme) de plus de 60 ans sont les plus à risque (8). L'immunodépression, qu'elle soit secondaire au VIH ou aux transplantations, majore également ce risque (29–31) Dans leur série de 25 cas publiée en 1995, Kerschmann *et al.*, rapportent que près de trois-quart (71%) des lymphomes cutanés chez les patients infectés par le VIH, sont des LAGC-CD30+. (29). Beylot-Barry *et al.*, en 1999, rapportent sept

cas de LAGC-CD30+ ALK négatif dans une série de 21 patients sidéens ayant un lymphome cutané (32). Dans une série de 35 patients greffés ayant un lymphome cutané, Seckin *et al.* rapportent 8 cas de LAGC-CD30+ (30).

Des traitements immunomodulateurs pourraient être aussi inducteurs de LAGC-CD30+ : Un cas rapporte en 2016 l'arrivée de lésions cutanées de LAGC-CD30+ après initiation d'un traitement par Fingolimod pour une sclérose en plaque ainsi que la résolution des symptômes cutanés suite à l'arrêt (33). Un autre cas similaire avec cette même molécule a été décrit en 2018 chez un homme de 51 ans (34). L'adalimumab, de la même façon est supposé être à l'initiation d'un LAGC-CD30+ chez un patient de 72 ans atteint d'une spondylarthropathie (35). Des cas, associés à l'infection par le virus EBV chez des patients immunodéprimés, ont également été rapportés (36).

#### **d. Physiopathologie**

Leur étiopathogénie est inconnue. Des rétrovirus endogènes dans les cellules tumorales des tissus prélevés ont été identifiés en particulier pour les LyP sans pour autant qu'un lien de cause à effet ait pu être encore élucidé (37). En 1990, l'équipe d'Anagnostopoulos *et al* a détecté le génome du virus HTLV1 sur 6 biopsies des 10 étudiées de LAGC-CD30+ par des techniques de PCR et Southern blot (38).

C'est probablement l'expression de chemokines CCR10, CCR8 et CCR7 agissant comme des « skin homing » dans les LAGC-CD30+ qui expliquent leur rare extension extra cutanée (39).

La fixation du ligand CCL27 produit spécifiquement par la peau recrute lors de la fixation sur son récepteur CCR10 les lymphocytes dans le micro environnement cutané (40). CCR8 quant à lui est préférentiellement exprimé par les lymphocytes résidents dans la peau (41). Cependant, ce mécanisme n'est pas spécifique des LAGC-CD30+ et il est également retrouvé

dans les mycosis fongoïde. Dans d'autres études, des défauts d'expression de TNF-alpha, TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) et de CD95L (FasL) dans l'apoptose pourraient faciliter le développement et la progression des LAGCD-CD30+ (39,42). De même que dans les LyP, une perte du TGF-béta et une surexpression de JUNB sont aussi rapportées dans les LAGCD-CD30+ (43,44).

L'expression aberrante de gènes impliqués dans l'apoptose et la prolifération comme IRF4/MUM1 et PRKCQ peuvent aussi rendre compte d'explications à ces lymphomes (39). L'anomalie génétique la plus fréquente, et retrouvée dans 28% des LAGC-CD30+, est le réarrangement du gène IRF4-DUSP22 (45). Les études concernant l'EBV chez le sujet immunocompétent montrent, qu'à l'inverse des formes systémiques, le virus n'aurait pas de rôle dans l'initiation ni dans la promotion des LAGC-CD30+ (2,46). L'équipe de Kim *et al.* en 2006, retrouve une PCR virale positive pour l'EBV dans 2 cas sur 16 étudiés de LAGCD-CD30+ dans une population sud-coréenne montrant l'association EBV-LAGC-CD30+ rare d'autant que l'EBV est très présent en Asie (47). Contrairement aux lymphomes B CD30+ des immunodéprimés où l'EBV est surexprimé, ce dernier est beaucoup plus rare dans les LAGCD-CD30+ (48).

#### **e. Histologie**

L'examen anatomopathologique des lésions de LAGC-CD30+ met en évidence une atteinte du derme avec, plus rarement, une extension jusqu'à l'hypoderme. L'infiltrat est dense, cohésif, non épidermotrope, diffus avec de larges cellules tumorales CD30+ en nappes. Leur morphologie est le plus souvent anaplasique (grandes cellules rondes nucléolées). Dans 20 à 25% des cas, les cellules prennent un aspect pleomorphe ou immunoblastique et, parfois, elles ressemblent aux cellules de Sternberg de la maladie de Hodgkin (49,50). Leur noyau est

ovalaire irrégulier, rond ou ovale, multinucléolé éosinophile avec autour un cytoplasme abondant (51).

Certaines formes peuvent s'accompagner d'une hyperplasie pseudo-« épithéliomateuse » de l'épiderme, (52), d'une ulcération de l'épiderme, d'un infiltrat neutrophilique et éosinophile dense ou, plus rarement, d'un épidermotropisme notamment si une ulcération est présente (2,4). Les formes riches en neutrophiles et éosinophiles apparaissent comme plus fréquentes chez les immunodéprimés et sont de diagnostic difficile car les cellules tumorales masquées par l'infiltrat de polynucléaires peuvent faire penser, à tort, à un pyoderma gangrenosum (53). D'autres histologies prennent des formes angioinvasives et destructrices (54), des formes sarcomatoides (54–56) ou simulant des kératoacanthomes (9,58).

#### **f. Immunophenotypage et biologie moléculaire**

Les cellules expriment pour plus de 75% d'entre elles, l'antigène CD30 (Annexe II). En général, leur phénotype est de type CD4+ , CD45R0 avec une perte variable de l'expression de certains antigènes lymphocytaires T, comme CD2, CD5 et CD7 (23,48). CD3 est le plus souvent absent et CD8 est présent dans moins de 5% des cas (5). CD56 est exprimé dans 12 à 75% des formes cutanées sans impact sur la survie à la différence des formes systémiques où il est associé à un mauvais pronostic (10). A l'inverse des formes systémiques de LAGC-CD30+, les réarrangements du gène TP 63 sont très rarement présents dans les formes primitivement cutanées (59,60).

Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est retrouvé dans 90% des cas (61). Les expressions de CD25, CD71, HLA-DR, CLA et des protéines cytotoxiques tels que granzyme B, TIA1 et perforine sont observées dans 50% des cas (5,7,62,63). L'expression d'ALK (Anaplastic

Lymphoma Kinase), résultant d'une translocation t(2,5) entre le gène NPM (nucléophosmine) et celui de la protéine ALK, à la différence des formes primitivement ganglionnaires est le plus souvent négative (80% des cas) et serait surtout retrouvée dans les formes de l'enfant. L'équipe d'Oschlies *et al.* a décrit 6 cas de LAGC-CD30+ pédiatriques ALK+ avec une rémission et un pronostic excellent après un suivi médian de 7 ans (trois cas non traités, un cas traité par chimiothérapie et deux cas par radiothérapie) (64).

### **g. Difficultés diagnostiques**

#### **i. Avec un lymphome systémique CD30+ à précession cutanée (sLAGC-CD30+)**

Avant tout et de manière impérative, le clinicien doit s'assurer de la forme primitivement cutanée du lymphome à grandes cellules CD30+ et non systémique avec une atteinte secondaire cutanée.

L'existence de signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) est un élément qui conduit à suspecter une forme systémique à précession cutanée. Ces symptômes sont cependant observés dans les rares formes de LAGC-CD30+ primitivement cutanés, qui, souvent après plusieurs années d'évolution, comportent une extension ganglionnaire profonde (2,12).

L'examen clinique cutané et l'histologie sont à eux seuls limités pour différencier les deux entités. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une tomographie à émission de positon au 18 fluorodesoxyglucose (TEP au 18FDG) est à réaliser dans le bilan initial mais l'indication de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) ne sera pas retenue si l'imagerie est négative (9,20).

Actuellement, l'expression de la protéine ALK est la plus informative (12,65). La translocation t(2;5)(p23;q35) est majoritairement retrouvée dans 60% des sLAGC-CD30+ (66–68). Elle est à l'origine d'une protéine chimérique à activité tyrosine kinase nommée NPM-ALK, secondaire à la fusion entre le gène ALK sur le chromosome 2 et le gène NPM (nucleophosmin) sur le

chromosome 5 (69). Cette protéine de fusion a des propriétés transformantes in vitro de nombreux types cellulaires comme des fibroblastes ou des cellules hématopoïétiques (70). L'expression de ALK confère un meilleur pronostic aux sLAGC-CD30+. Deux autres réarrangements chromosomiques dans les sLAGC-CD30+ ALK négative impliquant le locus *DUSP22-IRF4* sur le chromosome 6p25.3 et le gène *TP63* sur le chromosome 3q28 sont également retrouvés ; le premier étant de bon pronostic et le deuxième de plus sombre pronostic (71). Les cellules tumorales des LAGC-CD30+ n'expriment le plus souvent pas la protéine ALK, sauf dans de rares cas rapportés notamment pédiatriques (64,72,73) ni l'antigène de membrane épithéliale (EMA) à la différence des sLAGC-CD30+ qui sont dans 50 à 85% des cas ALK positif et dans 82% d'EMA positif. La plupart des LAGC-CD30+ ALK positif ont un excellent pronostic mais des cas de progression vers une forme systémique ont été rapportés. Ainsi, il est actuellement impossible de prédire leur évolution (74). Les expressions de CD2, CD3 et de l'antigène cutané lymphocytaire (CLA) sont quant à elles plus évocatrices de LAGC-CD30+ (10,69). Enfin, la translocation  $t(6;7)(p25.3q;q32.3)$  associée à la fois à une surexpression de la protéine *DUSP22* et à une sous expression de la protéine *MIR29A* est retrouvée aussi bien dans les formes systémiques ALK négatives que les formes cutanées ne permettant donc pas de les différencier (75)

## ii. Avec un mycosis fongoïde transformé (TMF)

Le mycosis fongoïde (MF) débute par des plaques érythémateuses, finement squameuses infiltrées ou non et peu nombreuses situées sur les régions du corps non exposées (10). Cette phase peut être précédée d'une période de prurit sine materia et d'une longue errance diagnostic lorsqu'il est pris à tort pour un eczéma chronique ou un psoriasis

récidivant. Cela étant, le pronostic est inchangé pour ces patients en raison du caractère indolent de la maladie (7).

Un tournant évolutif de cette maladie est sa transformation cytologique, c'est-à-dire l'apparition, au sein de l'infiltrat de cellules de type mycosis fongoïde, de nappes de grandes cellules T, anaplasiques. Cela coïncide, la plupart du temps, avec l'apparition de tumeurs nodulaires ulcérées cutanées (5,7,76,77). Dans de rares cas, la transformation est uniquement histologique sans que les lésions cutanées (des plaques infiltrées) ne se soient modifiées.

Cette transformation a une définition histologique avec la présence de plus de 25% de grands lymphocytes atypiques CD30+ ou CD30- (taille qui excède quatre fois ceux de petits lymphocytes normaux) (78). L'épidermotropisme est souvent moins important qu'aux stades initiaux (76). La population T à grandes cellules peut exprimer le CD30 dans 15.5 à 39% des cas (24,79) et perdre l'expression de certains antigènes T. Il est important de montrer la nature T des grandes cellules et de les distinguer par immunohistochimie (CD68) d'un éventuel composant histiocytaire macrophagique dont la signification est différente et le pronostic comme celui d'un MF non transformé (76).

Les TMF ne doivent pas être confondus avec les LAGC-CD30+ car leur pronostic (des TMF) est plus sombre et requière donc une thérapeutique agressive (7,24,76,80). Ainsi, la découverte chez un patient d'une tumeur cutanée dont l'histologie et le profil immunohistochimique est celui d'un LAGC-CD30+, doit fait rechercher minutieusement par l'examen cutané complet, la présence de plaques eczématiformes, situation témoignant alors, d'un TMF et non d'un LAGC primitivement cutané.

L'étude de Fauconneau *et al.* montre une survie à 5 ans de 20.7% pour les TMF contre 77.4% pour les LAGC-CD30+. Ce taux est plus faible qu'attendu pour les LAGC-CD30+ puisque l'étude de Bekkenk *et al.* en 2000 rapportait une survie sans progression à 5 ans de 96% (7). Malgré les différences cliniques de ces deux entités, le dermatologue est en pratique dans la difficulté pour poser un diagnostic certain, l'histologie n'étant pas non plus formelle. Finalement, le diagnostic différentiel est simple, face à un patient qui développe des lésions tumorales riches en grandes cellules (le plus souvent à CD30+) et dont un antécédent de MF en plaques est connu. C'est en revanche plus compliqué dès lors qu'il coexiste au moment du diagnostic, des plaques de type MF avec une histologie typique et des lésions, souvent plus infiltrées, voire, nodulaires, riches en grandes cellules anaplasiques. Dans cette dernière situation, on parlerait alors un TMF d'emblé (7,76).

L'expression de la perforine (7,78) et la perte de 9p21 qui comprend le gène p16 sont des éléments plus fréquemment retrouvés dans les LAGC-CD30+ (81,82). L'équipe de Benner *et al.* en 2012 s'est intéressée aux profils des micro ARNs comme critères moléculaires différentiels et a suggéré que l'étude de l'expression des miR-155, miR-27b, miR-93, miR-29b, miR-92a pourrait constituer un moyen permettant de distinguer le TMF du LAGC-CD30+ (83). Le travail de Fauconneau *et al.*, quant à lui, rapporte en 2015, qu'un âge de plus de 60 ans, un nombre de lésions supérieur ou égal à cinq, une progression précoce, une atteinte du tronc, une absence de régression spontanée, une NFS et des LDH anormaux, un épidermotropisme des cellules CD30+, sont statistiquement plus fréquents dans les TMF.

À l'inverse, un phénotype anormal des lymphocytes T est plutôt en faveur des LAGC-CD30+ (7). Plusieurs travaux ont suggéré que la survenue d'un réarrangement du gène IRF4 sur le locus 6p25 pouvait être un élément discriminant entre les TMF et les LAGC-CD30+ (45,66,84). Cependant, dans leur étude, Fauconneau *et al.* ne retrouvent pas de différence

statistiquement significative entre les deux groupes, qu'il s'agisse de la présence de la translocation IRF4/DUSP22 que de l'expression de la protéine DUSP (7).

Les délétions de CDKN2A/2B sont retrouvées dans 47% des TMF et 12% des LAGC-CD30+ et ne sont pas associées à un mauvais pronostic (85). Cependant, ce marqueur reste insuffisant à lui seul pour statuer et doit être intégré avec l'ensemble de l'histoire clinique et biologique du malade.

L'expression de KIR3DL2(CD158k) est retrouvée aussi bien dans les LAGC-CD30+ que dans les TMF et pourrait être une nouvelle cible thérapeutique avec un anticorps humanisé monoclonal (Anti-KIR3DL2 ou IPH41.2) (86).

Enfin, l'analyse de l'expression de CCR3 et de son ligand, plus spécifiques des LAGC-CD30+ que des TMF pourraient devenir intéressants en pratique mais des études complémentaires restent nécessaires (87).

### **iii. Avec les formes frontières des papuloses lymphomatoides**

Bien que la clinique permette le plus souvent de différencier les deux maladies, il arrive que le doute subsiste entre l'histologie d'un LAGC-CD30+ et celle d'un sous type C de LyP ; toutes deux très similaires avec un infiltrat lymphocytaire monotone composé de grandes cellules CD30+ en nappes avec, d'un point de vue immunohistochimique, un phénotype similaire notamment par l'expression de CD4 et plus rarement de CD8 et CD56 (17).

Les réarrangements chromosomiques des protéines DUSP22-IRF4 sur le locus 6p25 sont retrouvés plus fréquemment dans les LAGC-CD30+ (9). Cette donnée n'est pas constamment rapportée. Ce réarrangement est retrouvé dans 28% des LAGC-CD30+ et peut être présente, bien que rarement, dans d'autres LCPT (84,88). L'équipe de Suga *et al.* s'est intéressé à l'expression tissulaire des chimiokines et retrouve une expression de CXCR3 dans 75% des

LyP (3 cas sur 4) contrairement aux LAGC-CD30+ dans lesquels l'expression est abolie (0 cas sur 4). A l'inverse, ces derniers expriment dans 100% des cas la protéine CCR3 (87).

Enfin, il est fréquent que les différentes formes de LCPT-CD30+ s'associent, si bien qu'il n'est pas surprenant de retrouver chez un même patient des lésions de LAGC-CD30+ et de LyP (89). En 2009, Kunishige *et al.* rapportait sur 34 cas de LyP associé à un autre lymphome cutané, 17% de patients avec des lésions de LAGC-CD30+ concomitantes (90).

Au total, il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques ou moléculaires permettant, avec une grande spécificité, de distinguer une LyP de type C d'un LAGC-CD30+ et qui soient utilisables dans la pratique. C'est finalement la présentation clinique (papules auto régressives pour la LyP, tumeurs d'évolution nécrotique pour les LAGC-CD30+) qui permettent de redresser le diagnostic. Cependant des formes cliniques frontières existent et on considère arbitrairement qu'une lésion, même auto régressive de plus de 1 cm, correspond à un LAGC-CD30+ plutôt qu'à une LyP.

#### **iv. Avec les lymphoproliférations-B EBV induites**

Le spectre des lymphoproliférations-B EBV induites est large allant d'une lymphadénite réactionnelle à de véritables lymphomes agressifs (91). Elles peuvent parfois porter à confusion avec un LAGC-CD30+. Le virus d'Epstein-Barr (EBV), est pourvoyeur d'infections aiguës souvent bénignes mais sa pathogénie s'étend également au développement des néoplasies. Ce virus ubiquitaire a une prévalence mondiale de 90% et reste généralement sous forme latente dans les lymphocytes B mémoires (92). Chez les patients immunocompétents, la survenue des lymphoproliférations EBV induites malignes est inférieure à 5% et est regroupé sous le terme « lymphome B diffus à grandes cellules EBV induits du sujet âgé (plus de 50 ans) » (6). Cependant, la maladie est aussi retrouvé chez des

patients plus jeunes (93). Dans la population âgée, il est supposé que l'immunosénescence modifie l'homéostasie des lymphocytes T en raison d'un manque de production thymique de LT naïfs et d'une accumulation de LT CD8+ viral spécifique. La maladie atteint fréquemment les sites extra ganglionnaires notamment la peau, le poumon, les amygdales et l'estomac (85). L'histologie retrouve généralement une prolifération diffuse de grandes cellules lymphocytaires polymorphes avec un degré variable de petits lymphocytes, de cellules plasmacytoides, d'histiocytes et de cellules épithélioïdes. Leur phénotype est de type B (CD20, PAX5, CD79a, OCT-2 et BOB-1), CD30+ dans 40% des cas et CD15- (94).

Les granulomatoses lymphomatoides atteignent de manière prédominante le poumon, la peau et le système nerveux central. Le rôle de l'EBV et d'une immunodépression sous-jacente sont fortement suspectés sans qu'un lien physiopathologique ait été formellement établi. L'atteinte cutanée concerne 40 à 50% des malades avec le plus souvent des nodules bruns pourpres évoluant vers l'ulcération dans 15% des cas (95). L'histologie est indispensable et montre typiquement un infiltrat inflammatoire angiocentrique, composé d'éléments mononucléés polymorphes avec un nombre variable de grands lymphocytes B atypiques exprimant CD20, PAX5, CD79a et CD30+ au sein de nombreux petits lymphocytes T CD3+ réactionnels. Le pronostic est variable avec comme complication redoutable l'évolution vers une forme agressive de lymphome de type extra nodal dans 7 à 47% des cas (96).

Les ulcères cutanéomuqueux associés à l'EBV peuvent impliquer la peau, les muqueuses oropharyngées ainsi que le tractus gastro intestinal. Cliniquement, les ulcères sont isolés et bien circonscrits. Histologiquement, l'infiltrat est polymorphe avec de larges cellules B atypiques ressemblant aux cellules de Reed Sternberg. Les cellules B sont CD20+ CD30+. Ces

lésions surviennent préférentiellement chez les patients âgés prenant des traitements immunosuppresseurs (97).

Le cluster CD30+ peut également être retrouvé dans les mononucléoses infectieuses (92).

## **h. Traitements**

Les lésions uniques ou localisées de LAGC-CD30+ peuvent être traitées par chirurgie ou radiothérapie. Il est rare que ces deux méthodes soient combinées sauf les cas où les marges chirurgicales ne sont pas saines (10). L'abstention thérapeutique est aussi légitime à proposer en première intention puisque la régression spontanée est observée dans 6 à 42% des cas (10,20,25).

Les doses de radiothérapie sont mal définies : L'EORTC, l'ISCL et l'USCLC en 2011 définissent comme dose optimale, 30 à 46 Gy (20). Le Registre Allemand des Lymphomes Cutanés et le Centre Médical MD Anderson avancent, quant à eux, l'idée qu'il n'y a pas de relation d'effet dose et proposeraient alors, 20 Gy en 8 fractions (98,99). Le Groupe International d'Oncologie Radiothérapie des Lymphomes suggère que la dose de 30 Gy permet un bon contrôle local (100). En 2018, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande une dose totale de 24 à 36 Gy (62). Pour traiter les rechutes ou pour un traitement à titre palliatif, 8 Gy en une ou deux fractions sont proposées par l'équipe de Melchers *et al.* en 2017 (99).

Dans l'étude de Savage *et al.* une chimiothérapie à base d'anthracycline n'a pas montré de différence en terme de survie sans progression et survie globale par comparaison des patients ayant été traités par radiothérapie ou par un seul agent de chimiothérapie ou bien par l'abstention (69). D'autres études viennent confirmer l'absence de bénéfice à traiter ces patients avec des cytotoxiques lourds non dénués d'effets secondaires aigus et tardifs (2).

Pour les patients qui récidivent après une première mise en rémission (30 à 40% des cas), les modalités thérapeutiques varient entre la radiothérapie, de petites doses de MTX, les rétinoïdes oraux, l'interferon alpha ou le brentuximab-vedotin (BV) (2).

Le BV est une thérapie ciblée anti CD30 composée d'un agent cytotoxique antitubuline (l'auristatine) fusionnée à un anticorps monoclonal chimérique anti CD30. L'antigène CD30 est une cible thérapeutique puisqu'exprimé principalement par les cellules tumorales. L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans le traitement des TMF, des sLAGC-CD30+ et des lymphomes de Hodgkin (LH). L'essai multicentrique randomisé de phase 3 ALCANZA publié en 2017 rapporte une réponse globale chez 56,3% des LAGC-CD30+ à la dose de 1,8mg/kg toutes les trois semaines. L'effet indésirable principal est la survenue d'une neuropathie périphérique chez 67% des patients (101). La diminution des doses et l'espacement des injections peuvent limiter cet inconvénient sans pour autant en diminuer son efficacité (102). Le BV est une véritable avancée thérapeutique pour l'ensemble des LCPT puisque des études récentes montrent également son efficacité dans les formes exprimant peu le CD30+ (103,104).

Concernant les LAGC-CD30+ avec atteinte ganglionnaire dans le territoire de drainage, il n'y a actuellement pas de données claires dans la littérature sur les modalités de traitement. En effet, nous disposons de peu d'informations sur leur pronostic exact, si bien que définir un traitement juste et adapté est actuellement complexe.

### **i. Pronostic**

Les LAGC-CD30+ sont considérés comme des lymphomes indolents de bon pronostic, avec une survie globale et spécifique à 5 ans respectivement de 83% et 96% (2). Ce bon pronostic les oppose aux LAGC ganglionnaires. La série de Vergier *et al.* retrouvait qu'une régression

spontanée est un facteur de bon pronostic (24), cependant, elle n'est souvent que partielle (8,12). La précession d'une LyP est sans effet sur le pronostic (24,25).

La localisation des lésions sur les membres est associée à un mauvais pronostic en terme de survie (50 % à 2 ans versus 93%) avec une évolution rapide et une mauvaise réponse au traitement (2,79,99). Cette présentation serait associée à un profil génétique différent avec une activation des gènes STAT5A, HIPK2 HBA2 impliqués dans l'apoptose, une surexpression de MR1 et du taux d'angiotensine II activant les cardiomyocytes, une expression de WDR10 impliqué dans la différenciation et la prolifération cellulaire ainsi qu'une haute affinité de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine IL2 pour les cellules tumorales de LAGC-CD30+ (9,26,27,80). Les formes observées chez les immunodéprimés sont de plus mauvais pronostic car rapides et agressives. La série de patients greffés de Serkin *et al.* en 2013 rapportait six décès (dont cinq liés au lymphome) chez neuf patients suivis pour une LCPT-CD30+(8 LAGC-CD30+, 1 LyP), soit une survie globale de 67% (30).

Dans 10 à 13% des cas, on peut observer une atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage des lésions cutanées. Il y a près de 20 ans, Bekkenk *et al.* ont analysé à partir d'une étude rétrospective de 219 LAGC-CD30+, la survie de 11 cas de LAGC-CD30+ avec une atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage. Les résultats montraient que cette dernière n'impactait pas sur le pronostic (2). Dans cette étude, les auteurs soulignaient également le caractère plus péjoratif de l'atteinte cutanée généralisée avec un risque de progression extra cutanée secondaire plus élevé (17% contre 9%) (8).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### I. Article scientifique : Etude rétrospective au sein du GFELC

## Introduction

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders (LCPT-CD30+) are the second most common form of cutaneous T-cell lymphomas (LCPT). The spectrum represent 30% of primary cutaneous lymphomas (LCP) and include primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (LAGC-CD30+), lymphomatoid papulosis (LyP) and borderline disease (8). LAGC-CD30+ lymphomas exhibit a favorable prognosis with a 5-year-survival rate between 76% and 96% (1,7). In a 20 year old study, Bekkenk *and al* found that the presence of a node in the drainage bassin of skin tumors did not impact the prognosis of the disease (2). Since this small series, no data have been published on the impact on prognosis of locoregional node.

The aim of our study was to determine from a series of patients followed in the French cutaneous lymphoma group (GFELC) the overall survival of LAGC-CD30+ with at the same time or within six month of diagnosis, one or more superficial lymph nodes located in the drainage area (N1, N2). Secondary aims were to know if skin tumors's location (stages T1A to T2C) and if histological staining of lymph node has an impact on overall survival rate.

## Material and Methods

### **Clinical and paraclinical data**

From the French cutaneous lymphoma group (GFELC) database in which 25 departments of dermatology from all over France systematically register cutaneous lymphoma patients for more than 20 years, were extracted those with the diagnosis of anaplastic T cell proliferation. For being registered in the database, each case is reviewed on a clinical plan and histology is reviewed by a panel of expert pathologists. A questionnaire was sent on November 2018 to the clinicians members of the GFELC who registered the cases. This questionnaire allowed to select patients with a primitiv cutaneous LAGC CD30+ with a locoregional node, at the time of diagnostic or in the 6 months after (stades T1a to T2c and N1 or N2 of the Kim and al classification). It allowed to exclude transformed mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis type C and LAGC with extra cutaneous involment and lymphoma with stage N3 node extension.

All the clinical charts were reviewed in November 2018. For each selected patient, were collected data concerning, sex, age, date of cutaneous lesion onset, date of diagnosis of LAGC-CD30+, description of skin lesions, histology of lymph node, successive treatment lines and clinical outcome (treatments responses, date and number of relapses if ever, and, in case of death, the cause and lymphoma stage at this time).

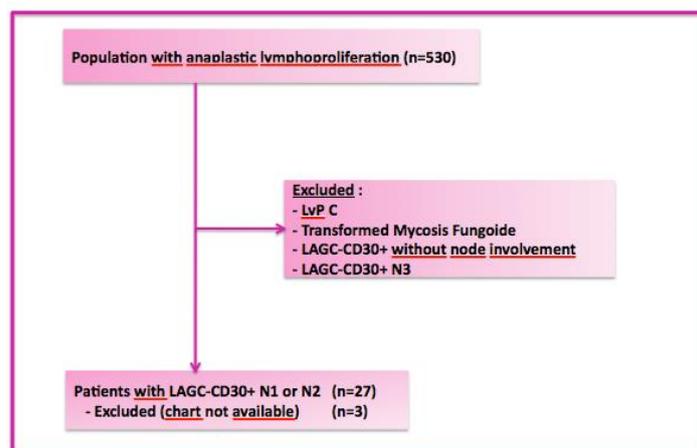


Fig1. Flow Chart

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata software (version 13; StataCorp, College Station, Texas, USA). All tests were two-sided, with a Type I error set at 0.05. Categorical parameters were expressed as frequencies and associated percentages, and continuous data as mean  $\pm$  standard deviation or as median [interquartile range], according to statistical distribution. Censored data (overall survival and disease-specific survival) were estimated using the Kaplan-Meier method. The log-rank statistic was used in univariate analysis to test the prognostic value of the characteristics of the lymph node (histology, location) and the patients' treatments. Then, Cox proportional-hazards regressions were performed to take into account an adjustment on the age of the patients. Results were expressed as hazard ratios and 95% confidence interval.

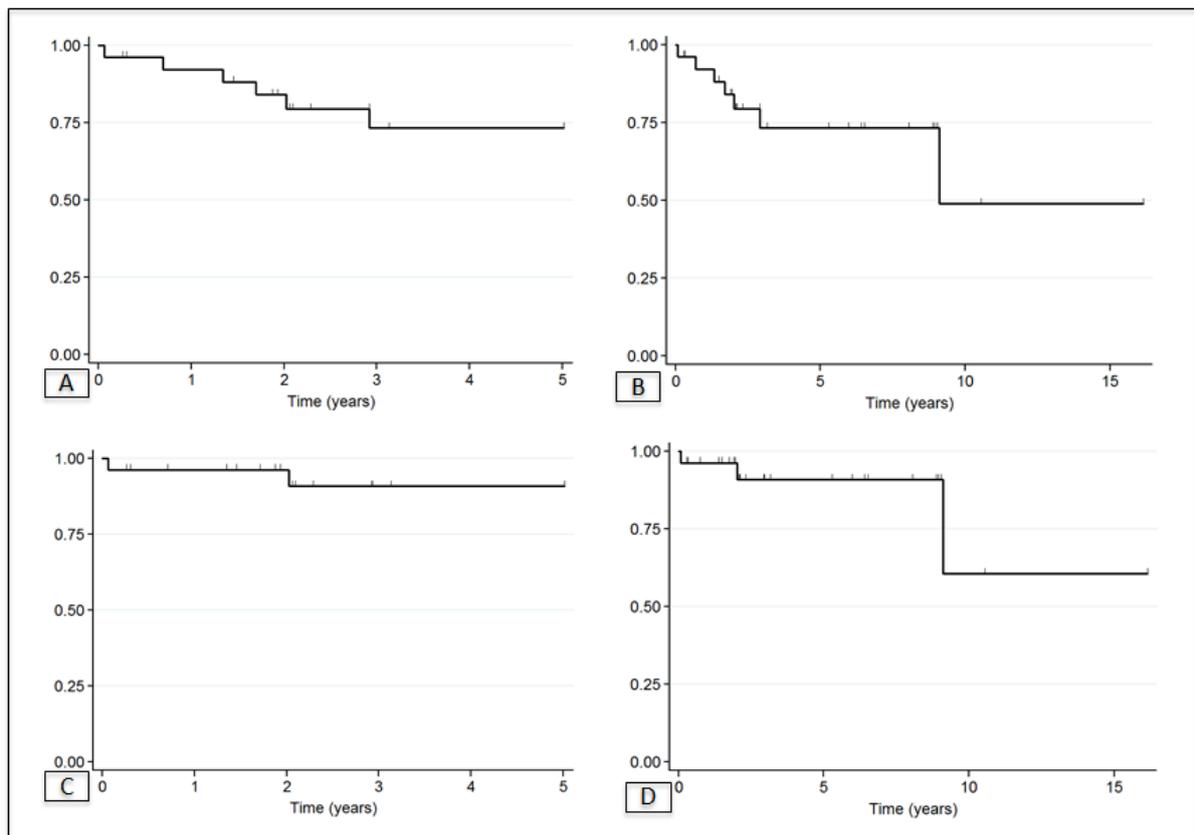


Fig 2. (a-b) Kaplan Meier curve for overall survival at 5 and 15 years for LAGC-CD30+ with loco regional lymph node.  
(c-d) Disease specific survival rate at 5 and 15 years for 27 LAGC-CD30+ with loco regional lymph node

## Results

**Table 1.** The clinical and paraclinical features of study population.

Table 1. Patient, tumors and paraclinical work-up characteristics	
Chatacteristics	Total (n=27)
Age (years), mean +/- ET	52,7 ± 21,02
Female gender, % (n)	48,1 (13)
Distribution lesion % (n)	
Single	55,6 (15)
Grouped	29,6 (8)
Dissiminated	14,8 (4)
Location lesion % (n)	
Low part of body *	48,1 (13)
Head and neck	22,2 (6)
Up part of body**	29,6 (8)
Ulceration % (n)	22,2 (6)
Stage T % (n)	
T1a	37,0 (10)
T1b	18,5 (5)
T2a	18,5 (5)
T2b	11,1 (3)
T2c	14,8 (4)
Cutaneous ALK expression % (n)	
Positive	3,7 (1)
Negative	85,1 (23)
No data	11,1 (3)
Lymphomatoid papulosis % (n)	11,1 (3)
Clinical node (%) n	100 (27)
Lymph node biopsy % (n)	81,5 (22)
Histology % (n)	
CD30+	81,8 (18)
Inflammation	18,2 (4)
Paraclinical exams % (n)	
Echography	18,5 (5)
CT Scan	74,1 (20)
PET Scan	51,9 (14)
BMB	14,8 (4)
No data	3,7 (1)
Stage % (n)	
N1	85,2 (23)
N2	14,8 (4)

\* Upper and lower leg, feet, lower back and buttock  
 \*\* Chest, upper back, upper and lower arms  
 T1a : solitary skin involvement inferior 5 cm in diameter.  
 T1b : solitary skin involvement superior 5 cm in diameter.  
 T2a : all disease encompassing less 15-cm-diameter circular area.  
 T2b : all disease encompassing between 15 to 30-cm-diameter circular area.  
 T2c : all disease encompassing more 30-cm-diameter circular area.  
 N1 : involvement of 1 peripheral lymph node region that drains an area of current or previous skin involvement  
 N2 : involvement of 2 peripheral lymph node regions or involvement of any lymph node region that does not drain an area of current or pervious skin involvement  
 BMA : bone marrow biopsy  
 CT Scan : computed tomography scan  
 PET scan : positron-emission tomography scan

### Clinical and paraclinical features

Twenty seven patients 13 women (48,1 %) and 14 men (51,9%) were included between 1998 and 2008. The mean age at diagnosis was 52,7 (median 57,0 ; range 12 to 86) years. The mean time from lesion onset and diagnosis was 12.1 (median 3; range 0 to 127) months.

Lesions were mainly on the legs (48,1% ; n=13), then on the trunk (29,6 % ; n=8), and the head and neck (22,2 % ; n=6) Solitary tumors were the most frequent (55,6 % ; n=15). Using the TNM system, 15 patients were T1 (37,0% T1a and 18,5% T1b) and 12 were T2 (18,5% T2a ; 11,1% T2b and 14,8% T2c). Ulceration was present in 6 cases (22,2 %) and 3 patients had an associated LyP. ALK's expression was examined in 24 cutaneous biopsy and found negative in 23.

After identification of the locoregional lymph nodes by ultrasonography in 5, CTscan in 20, PETscan in 14, N1 stage was identified in 23 patients (85,2%) and N2 in 4 (14,7%). Lymph node histology (81,5 % n=22) was large T-cells CD30+ (81,8% ; n=18) or inflammatory cell infiltrate (18,2% ; n=4).

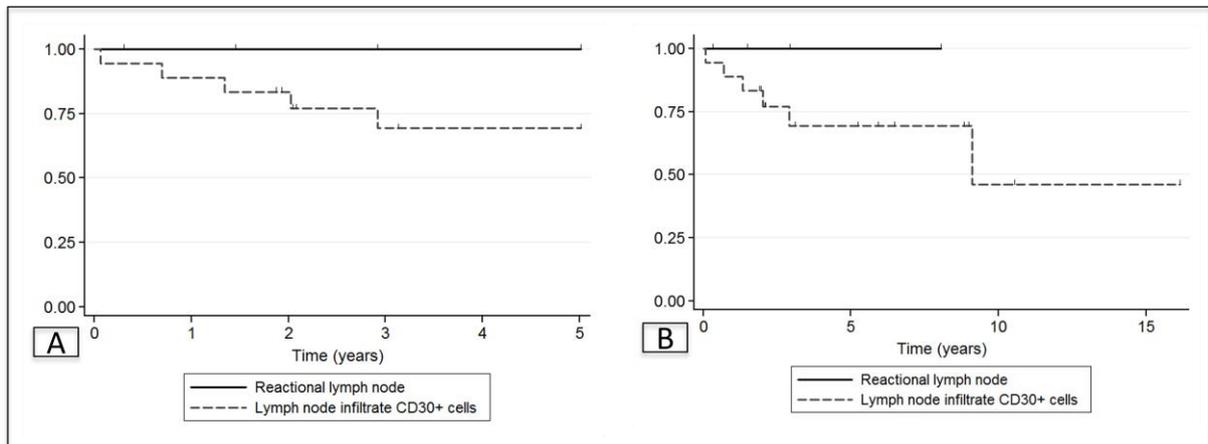


Fig 3. Kaplan-Meier estimate of (A-B) : Overall Survival at 5 and 15 years according to lymph node histology.

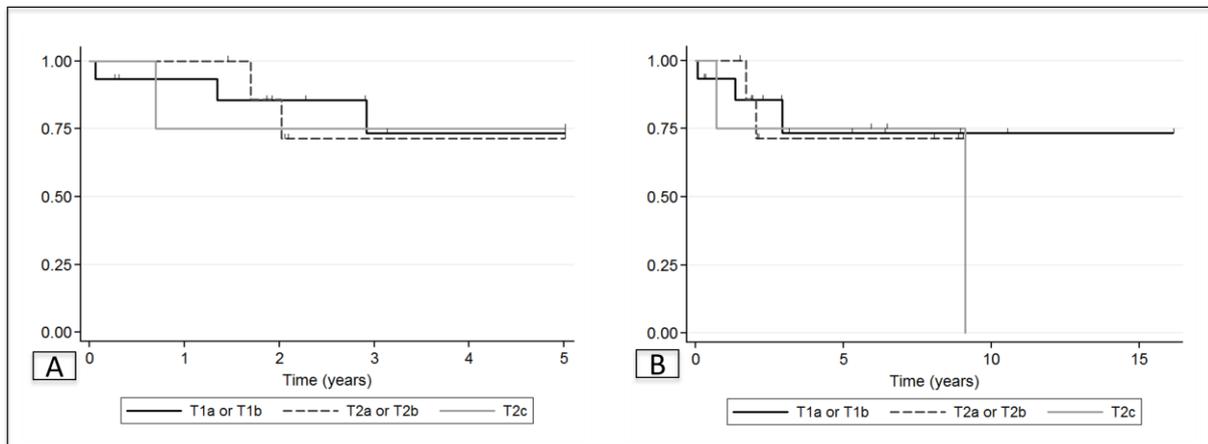


Fig 4. Kaplan-Meier estimate of (A-B) : Overall Survival at 5 and 15 years according to stage T.

### Treatment

First line treatment was for twenty one patients (77,7%) a single treatment (CT for 13 ; RT for 6 and surgery for 2). The other received combined treatments (CT, RT, surgery for 1 ; CT, RT for 3 and surgery, RT for 1). Twenty two patients (81.5%) were in remission (CR for 19 and PR for 3) while two progressed (7.4%). For three patients, data were lacking. Relapse occurred in nine cases (47.7%), in skin and lymph node (4 patients), node (3 patients) and skin (2 patients). Skin and node relapses occurred respectively after 32,8 (median 15 ; range, 6 to 71) months and 20 (median 6 ; range, 6 to 71) months. After first relapse (n=9), treatment was CT for six (66,7%) ; RT for two (22,2%) and surgery for one (n=11,1%). Finally, 6 achieved a remission (CR for 5 and PR for 1) while 3 progressed (33.3%). Second relapse occurred in 2 patients (22,2%) and 1 received MTX allowing CR and 1 interferon but progressed. No more treatments were given.

After RP and P, the second line was CT for 4 patients (2 CHOP, 1 MTX and 1 Brentuximab) and RT for one. Three patients were in remission (CR for 1 and PR for 2) while 2 progressed (40%). The third line was CT for 4, RT for 1 and abstention for 2. Four patients were in remission (CR for 1, PR for 3) while 4 progressed (50%).

The fourth and last line was CT for 2 (one CHOP and one IVA), RT for 1 and abstention for 2 (40%). Two achieved a complete remission (40%) and 3 progressed (60%).

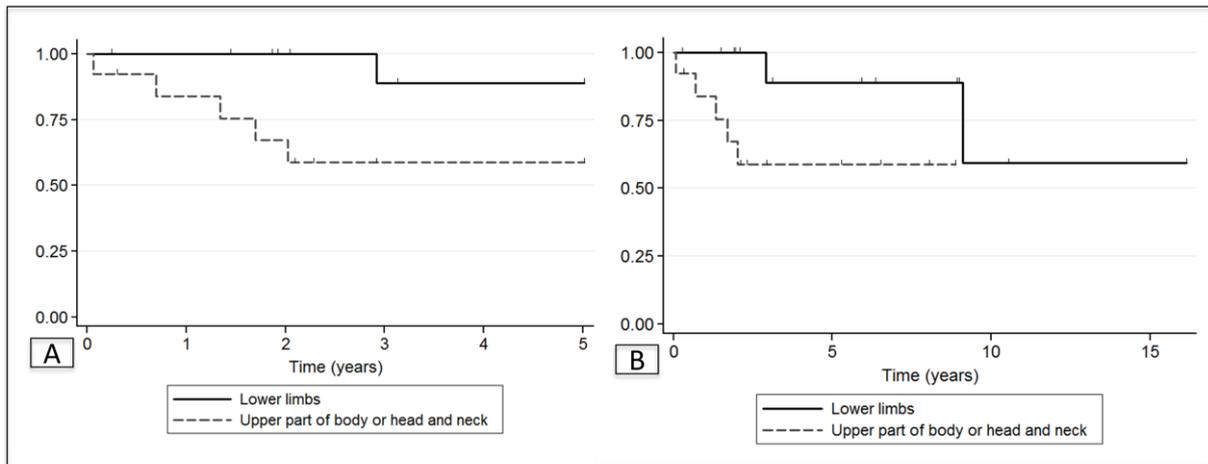


Fig 5. Kaplan-Meier estimate of (A-B) : Overall Survival at 5 and 15 years according to location of lesions.

### Survival and Latest news

After a median follow up of 53,4 (median 34,9 ; range 0.8 to 193,5) months, 7 patients deceased (25,9%), after lymphoma progression in three (42.9%). At the time of data collection, 11 (59,3%) were in remission (16 CR off therapy, 1 PR still under skin and ganglion radiotherapy). Three patients were lost of follow up. Among the other who were in partial remission, 25.9% had skin lesions and 22.2% lymph node. One patient had node progression outside the initial site (external iliac, splenomegaly).

The estimated 5 years overall survival (OS) and disease specific survival (DSS) were respectively 73% and 91% (Figure 2). Regarding histology of lymph node, patients with CD30+ cells infiltrate were associated with a poor prognosis than patients with reactional infiltrate ( $p=0.36$ ) (Figure 3). Five years survival was identical whatever the T stage (Figure 4). However, there was a statistical trend for a better prognosis when skin lesions lied on the legs ( $p=0,08$ ) (Figure 5). A better survival was observed in patients treated with multidrug therapy but it was not statistically significant ( $p=0,13$ ) (Figure 6).

Multivariate analysis was not performed because of the small sample size of patients.

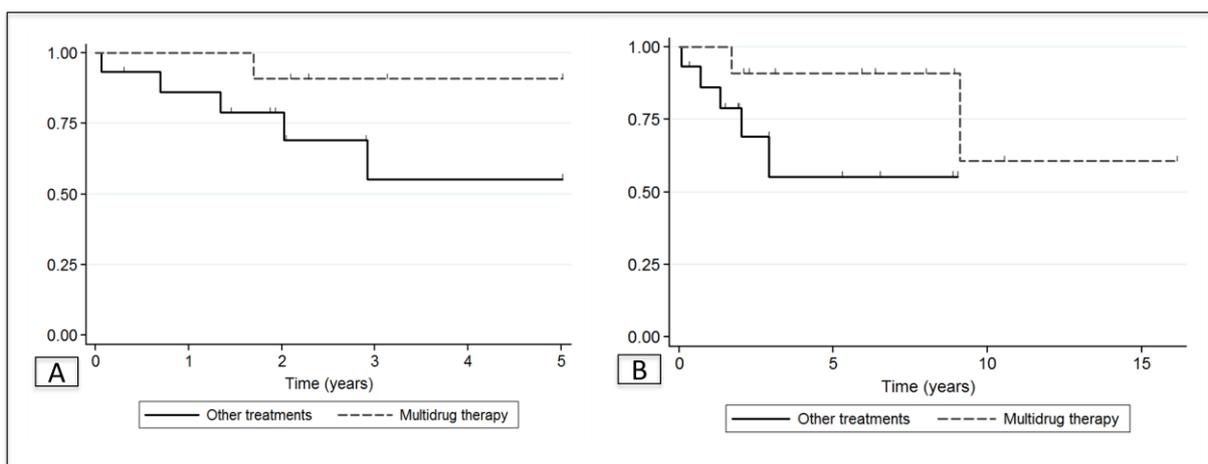


Fig 6. Kaplan-Meier estimate of (A-B) : Overall Survival at 5 and 15 years according to treatments.

Chatacteristics	Total (n=27)
<b>First line treatment % (n)</b>	
CT alone	48.1 (n=13)
CT and RT	11.1 (n=3)
Surgery, CT and RT	3.7 (n=1)
- CHOP	41.2 (n=7)
- CHOP+ Endoxan	5.8 (n=1)
- MTX	23.5 (n=4)
- IF	11.7 (n=2)
- AVCP	5.9 (n=1)
- ALCL 99	5.9 (n=1)
- ABVD+ VIP	5.9 (n=1)
RT alone	22.2 (n=6)
Surgery alone	7.4 (n=2)
Surgery and RT	3.7 (n=1)
None	3.7 (n=1)
<b>First line response % (n)</b>	70.4 (n=19)
RC	11.1 (n=3)
RP	7.4 (n=2)
P	11.1 (n=3)
No data	11.1 (n=3)
<b>First relapse % (n)</b>	
Yes	47.4 (n=9)
Cutaneous	22.2 (n=2)
Lymph node	33.3 (n=3)
Both	44.4 (n=4)
No	52.6 (n=10)
<b>Treatment after first relapse % (n)</b>	
CT alone	66.7 (n=6)
-CHOP	50 (n=3)
-COP	16.7 (n=1)
-Velbe	16.7 (n=1)
-Gemox	16.7 (n=1)
RT alone	22.2 (n=2)
Surgery alone	11.1 (n=1)
<b>Response % (n)</b>	
RC	55.6 (n=5)
RP	11.1 (n=1)
P	33.3 (n=3)
<b>Second relapse % (n)</b>	
Yes	100 (2)
Cutaneous	100 (2)
<b>Treatment after second relapse % (n)</b>	
CT	100 (2)
-MTX	50 (1)
-IF	50 (1)
<b>Response % (n)</b>	
RC	50 (1)
P	50 (1)

Chatacteristics	Total (n=27)
<b>Second Treatment % (n)</b>	
CT alone	80 (4)
-CHOP	50 (2)
-MTX	25 (1)
-Brentuximab	25 (1)
RT	20 (1)
<b>Response % (n)</b>	
RC	10 (1)
RP	40 (2)
P	40 (2)
<b>Third Treatment % (n)</b>	
CT alone	50 (4)
- DHAOX	25 (1)
- Bexarotene	25 (1)
- Aracytine	25 (1)
- Brentuximab	25 (1)
RT	12.5 (1)
None	25.0 (2)
Current therapy	12.5 (1)
<b>Response % (n)</b>	
RC	12.5 (1)
RP	37.5 (3)
P	50 (4)
<b>Fourth Treatment % (n)</b>	
CT alone	40 (2)
- CHOP	50 (1)
- IVA	50 (1)
None	40 (2)
RT	20 (1)
<b>Response % (n)</b>	
RC	40 (2)
RP	0 (0)
P	60 (3)

CT: chemotherapy  
RT: radiotherapy  
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisone.  
COP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisone  
MTX: Methotrexate.  
IF: Interferon.  
AVCP: Adriamycin, Vepesid, Cyclophosphamide, Cisplatin.  
ALCL99: Endoxan Adriamycin, MTX, Ifosfamid, VP16, Cytarabine.  
ABVD+VIP: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine + Vepesid, Ifosfamide, Cisplatin.  
IVA: Ifosfamid, Vincristin, Adryamycin.  
DHAOX: Dexamethasone, cytarabine and oxaliplatin.  
RC: complet response.  
RP: partial response.  
P: progression.

## Discussion

Primary cutaneous T cell lymphomas (LCPT) include clinically and biologically heterogenous group of non-Hodgkin lymphomas defined by clonal proliferation of skin homing malignant T (72). After mycosis fungoides (MF), primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders are the most common group. (2).

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (LAGC-CD30+) accounts for nearly 9% of all LCPT with an excellent prognosis as specific survival is over 90% (5). Our study confirms the overall good prognosis of LAGC-CD30+ with locoregional lymph node with 5 years DFS of 91% CI95=[67,7 ; 97,7] and OS of 73 % CI95=[49,1 ; 87] (3). Prognostic seems to be the same from LAGC-CD30+ without lymph node, as Bekkenk *and al* (2) reported a 5 years OS of 83% and 5 years DSS of 96%, which is consistent with others reports (7,25,27). Concerning sub groupe with lymph node involvement, Bekkenk reported a 5 years DSS of 91%, exactly the same results of our study (2).

Study population represents target population with sex ratio men/women at 1.07 and a mean age of 59.5 years with only one paediatric case. Systemic anaplastic large cell lymphoma (sLAGC-CD30+) and transformed mycosis fungoides (TMF) were eliminated before inclusion. The differential diagnosis between LAGC-CD30+ and TMF can be difficult as the two can be associated and have overlapping features. However, the distinction is crucial, as both entities have opposed prognosis and require different therapy. Medical history and clinical features are mainly helpful (7). The translocation t(2;5)(p23;q35) involving ALK-NPM gene is found in about 60% of sLAGC-CD30+ but is present only a rare subset, less than 10% of LAGC-CD30+. Thus, its presence in cutaneous CD30+ large-cell infiltrates should raise suspicion for secondary cutaneous involvement by sLAGC-CD30+. However, rare and unusual cases of ALK-positive LAGC-CD30+ were described (72,73). The course of ALK-positive LAGC-CD30+ has been heterogeneous with some case showing a more aggressive course. On the other hand, Oschlies and coworkers described a series of 6 pediatric ALK-positive LAGC-CD30+ with complete remission and excellent prognosis (64). In our study, only one patient was ALK-positive and achieved a complete response with a first and only line of chemotherapy after 16 years relapse free survival. Eighty five point two per cent of patients have been diagnosed no later than 6 months after symptoms occurred and only one patient waited 10 years for diagnosis. His prognosis was the same of the rest of population that this also supports LAGC-CD30+ as an indolent disease. Distribution lesion was for 55,6% localized stages and for 54,6% regional stage whereas Liu *and al* found 79% of localized stages when summarizing 10 series of 255 patients (25). Difference between stage T survivals wasn't significant in our study but probably explain by our small sample size (figure 4). Twenty two point two per cent (n=6) had an ulcerated lesion. This rate is less compared with literature data which can be explain by our imprecise question defined in the survey. LyP was associated in 11.1% as reviewed literature (73). Development of LAGC-CD30+ for patients with pre-existing LyP appears to have a similar course as LAGC-CD30+ that develops de novo (24,25). Slightly less than half of lesion was on the low part of body (48.1%). OS was better for this location even if results weren't significant. In 2009, Benner and coworkers evaluate the prognostic significance of cutaneous lesion's site and concluded that patient with leg involvement had significantly worse 5 years disease-specific survival (76%) (26).

Actually, positron emission tomography in combination with computerized tomography (PET-CT) is becoming more widely used and has replaced conventional CT in the radiologic work-up. In our study, 2 CT-scan results have been corrected by PET-CT. Concerning bone marrow biopsy, its value is limited and is not any longer considered to be mandatory, especially in patients with negative radiologic staging examinations (8). In study, majority of conventional CT was realized (74,1%) and four cases was rectified by TEP. The four bone marrow biopsy were normal. No patient had deep lymph node or visceral injuries. Twenty two lymph node involvement have been biopsied and results for 81.8% of an infiltrate of CD30+ cells. To the best of our knowledge, this is the first study which interest histology lymph node and survival was worse for infiltrate CD30+ cells whereas reactive lymph node. Maybe lymph node biopsy should be investigated systematically in order to evaluate prognosis and to adapt treatment (figure 3).

In contrast to Bekkenk's study, there wasn't spontaneous remission as reported between 10 to 42% in literature (2,24). Surgical excision and radiotherapy (around 20 Gy as optimal dose and 8 Gy for relapse) are recommended first-line therapies for solitary or grouped LAGC-CD30+ (20) whereas multiagent chemotherapy is given for multifocal disease or extracutaneous tumor spread beyond locoregional lymph nodes. Although, MTX can be effective in some patients with multifocal LAGC-CD30+ or immunosuppressed patients (20,101). Brentuximab vedotin is an anti-CD30 antibody drug conjugate which objective response around 30%, similar to values seen with romidepsin and vorinostat (101). In our study, CHOP was mostly used in first line. The survival of multidrug therapy group was better than in single treatment group. After complete remission, relapses occurred in 47,7% of patients which is more important than the 39% of relapse in Liu's series (25).

This is the first study to date investigating prognosis of LAGC-CD30+ with locoregional lymph node involvement. All in all, the available data indeed of our study confirm Bekkenk's results. DSS in our study was 91%, approximately the same percentage such as LAGC-CD30+ without locoregional

disease. So effectively, this is a small study with a low-powered and a little sample. Nevertheless, LAGC-CD30+ is a rare disease and the analysis of LAGC-CD30+ with lymph node involvement decrease sampling rate (2). The power of study should improve with the addition of patients from 2008 to 2019. In this présent study, only half of patients were studied.

## II. Discussion

Les lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ (LCPT-CD30+) regroupent deux entités différentes, le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (LAGC-CD30+) et certaines formes de papuloses lymphomatoïdes, la forme C, notamment. Leur point commun est l'expression, par la majorité des cellules tumorales (plus de 75% d'entre-elles pour le LAGC), de la molécule CD30 à leur surface (10). Le pronostic des LAGC-CD30+ est excellent, allant de 75 à 91 % de survie à 5 ans selon les études (8–10). Dans 10 à 13% des cas de LAGC-CD30+, une atteinte extra cutanée est possible, comportant notamment, un ganglion dans l'aire de drainage de la, ou, des lésions cutanées (4,25). Le pronostic de ce type de LAGC n'a été évalué que dans une seule étude déjà ancienne. En effet, en 2000, Bekkenk *et al*, ont extrait d'une large série de 219 cas de LAGC-CD30, 11 cas comportant une atteinte ganglionnaire, loco-régionale histologiquement prouvée. Il s'agissait de 4 hommes et de 7 femmes, d'âge médian 64 ans [27-74] ; à l'issue d'un suivi médian de 58 mois [15-248], 9 étaient en vie, 1 était décédé d'une évolution du lymphome. Ainsi, la survie spécifique de ce groupe de patients était de 91%, soit la même que celle des patients atteints d'un LAGC-CD30+ mais sans adénopathies lors du diagnostic. Depuis 2000, aucune autre équipe n'a tenté de vérifier ces résultats. Or, les LAGC-CD30+ ne sont pas exceptionnels (il s'agit de la seconde forme la plus fréquente de lymphomes T cutanés). De plus, la découverte d'une atteinte ganglionnaire apporte une difficulté lors du choix thérapeutique en ce sens que l'on peut hésiter entre, considérer le lymphome comme un lymphome primitivement cutané et, alors, le traiter avec des protocoles peu agressifs (méthotrexate per os, radiothérapie), ou bien, le considérer comme un lymphome systémique et alors, entreprendre des traitements plus lourds comme des polychimiothérapies ; de surcroît, depuis quelques années, on dispose d'un anticorps thérapeutique, le Brentuximab Vedotin, spécifique des lymphocytes

exprimant CD30 mais dont le remboursement est réservé aux lymphomes CD30+ systémiques et dont le coût est très élevé.

Une meilleure connaissance du profil évolutif des LAGC-CD30+ avec atteinte ganglionnaire loco régionale apparaît donc, importante pour effectuer un choix thérapeutique pertinent et délivrer une information la plus argumentée possible aux patients.

C'est la raison pour laquelle nous avons profité de l'existence du fichier national du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés qui, depuis les années 90, collige la quasi-totalité des cas de lymphomes cutanés survenant en France, pour étudier, le pronostic global et les facteurs pronostiques des LAGC-CD30+ avec atteinte ganglionnaire loco-régionale ainsi que la pratique habituelle des onco-dermatologues pour la prise en charge de ce sous-groupe de lymphomes. Le logiciel de gestion du fichier du GFELC ayant changé en 2008, le travail présenté dans notre Thèse porte sur les cas inclus entre 1998 et 2008. Une seconde partie du travail, en cours, va compléter cette étude par l'analyse du nouveau fichier adopté par le GFELC et portera sur les inclusions entre 2008 et 2018. Pour conduire cette étude, nous avons adressé à chacun des médecins des centres du GFELC qui avaient inclus des patients sous l'un des diagnostics «lymphoproliférations CD30, lymphome CD30, lymphome anaplasique, lymphome CD30 secondaire », un questionnaire permettant de repérer la variété de LAGC-CD30 qui nous intéressait. Il faut noter que le premier fichier du GFELC ne comportait pas pour l'inclusion des patients, un menu déroulant « imposant » des diagnostics si bien que plusieurs formulations différentes des lymphomes CD30 ont dû être utilisées pour rechercher les cas ; cette difficulté ne devrait pas apparaître dans la suite de l'étude car le nouveau fichier comporte des choix d'items diagnostiques précis favorisant la recherche des patients par pathologies. Le questionnaire adressé aux médecins des centres

(voir annexe IV) a permis, en premier lieu, d'exclure de l'étude les mycosis fongoïdes transformés. En effet, on a vu plus haut, qu'au cours de l'évolution du mycosis fongoïde, on peut voir apparaître dans les infiltrats des lymphocytes de grande taille, souvent exprimant CD30+ qui, lorsqu'ils se répartissent en nappes et constituent plus de 75% de l'infiltrat, ont une histologie identique à celle d'un LAGC-CD30+. Cependant, l'histoire naturelle de la maladie est bien différente, plus agressive. Le questionnaire a permis également d'écarter de notre série, les cas de papuloses lymphomatoïdes de type C, dont l'infiltrat est, tant sur le plan morphologique que sur l'aspect immunohistochimique, souvent en tous points identique à ceux des LAGC-CD30+ ; ici encore, le mode évolutif et le pronostic sont bien différents de ceux des LAGC-CD30+. Ainsi restreint aux seuls LAGC, le questionnaire a permis de sélectionner les patients qui, pendant les 6 mois encadrant la date du diagnostic, avaient un ganglion dans l'aire de drainage lymphatique de la, ou, d'une des lésions cutanées. Ce délai de 6 mois a été choisi car, en dehors du mycosis fongoïde, des papuloses n'exprimant pas CD30 et des lymphomes érythrodermiques, qui sont des lymphomes cutanés au sens strict, la découverte de lésions cutanées de type LAGC-CD30 ou de type lymphocytaire B, impose de se poser la question de localisations cutanées précessives d'un lymphome systémique et on estime que, si au bout de 6 mois après l'apparition de la lésion cutanée, l'imagerie ou l'examen clinique ne montrent pas de localisations extra-cutanées, on peut parler de lymphome « primitivement cutané ». En fait, cette précaution s'est révélée inutile, car tous les patients de notre série avaient une atteinte ganglionnaire concomitante au diagnostic des lésions cutanées. Le questionnaire, ainsi restreint à notre population d'étude, a recueilli toutes les informations concernant, la présentation clinique de la maladie (permettant un staging du lymphome), les traitements mis en œuvre et leurs résultats en terme de réponse (complète, partielle, maladie stable ou progression), permettant, au final

d'évaluer, en objectif primaire, la survie spécifique, et, en objectifs secondaires, les taux de rechute et les facteurs pronostiques de l'évolution.

Ainsi, notre étude a porté sur 27 cas de lymphomes LAGC-CD30+ avec, au moment du diagnostic, la présence d'un ganglion dans l'aire de drainage. Le caractère pathologique du ganglion a été authentifié dans tous les cas, soit par l'examen histologique (réalisé dans 22 cas, montrant une infiltration maligne dans 18 cas et une adénite réactionnelle dans 4 cas), soit par l'imagerie (TDM ou Pet-scan) ou par les deux. Il s'agissait de 14 hommes et 13 femmes, d'âge médian au diagnostic de 52,7 ans. Les lésions étaient principalement situées sur les membres inférieurs (48,7%), le tronc (29,6%) la tête et le cou (22,2%). Chez plus de la moitié des patients (55,6%), la lésion était unique, ulcérée dans 22,2% des cas (n=6). Une LyP était retrouvé de manière concomitante chez 11,1% des sujets (n=3). Sur les résultats des 24 biopsies cutanées rapportées, seul un cas était ALK positif. La classification TNM permettait de distinguer 15 patients T1 (37,5% T1a et 18,5% T1b) et 12 patients T2 (18,5% T2a, 11,1% T2b et 14,8% T2c). Le staging ganglionnaire comptait 85,2 % N1 (n=23) et 14,7% N2 (n=4).

La médiane de suivi de cette population a été de 34,9 mois [0,8 ; 193,5]. Ce faisant, à 5 ans, la survie globale observée a été de 73% et la survie spécifique de 91%. Ces résultats sont en tous points indentiques à ceux rapportés, en 2000, dans le travail princeps de Bekkenk *et al.* En comparant avec la survie des LAGC-CD30+ sans atteinte ganglionnaire, nos données sont un peu plus péjoratives que celles retrouvées dans les précédentes études (7,25,27). Bekkenk *et al* retrouvait notamment une survie spécifique de 96% et une survie globale à 83% à 5 ans (2).

Nous avons tenté d'évaluer les facteurs de risque évolutif mais, malheureusement, le manque de puissance statistique ne nous a pas permis de dégager un ou plusieurs facteurs étudiés parmi l'âge au diagnostic, la stade T ou N, la localisation des lésions (membres inférieurs par rapport aux autres localisations) ; seul le type de traitement employé a montré un avantage à une prise en charge par une polychimiothérapie mais avec un  $p$  à la limite de la significativité.

Cliniquement, la maladie peut se manifester par une tumeur unique solitaire, des nodules multiples restant groupés sur un même territoire cutané ou bien encore des lésions disséminées sur tout le corps dans moins de 20% des cas (9,10). Dans notre étude, 55,6 % des lésions étaient localisées, soit une part moins importante que les 79% collectés par Liu et al sur 10 séries de 255 patients (25). La forme ulcérée quant à elle est très largement décrite dans la littérature (105) et pourtant peu retrouvée dans nos résultats probablement de par la question posée trop implicite à ce sujet dans notre questionnaire.

Un peu moins de la moitié de nos patients (48.1%) avait des lésions cutanées sur la partie basse du corps. En 2009, Benner *et al* ont évalué la signification pronostique des sites cutanés des LAGCD-CD30+ et ont constaté une survie spécifique de 76% à 5 ans pour la localisation au niveau des membres inférieurs ; soit un peu moins que les 90% habituellement retrouvés dans les études (26). Dans notre travail, la distribution des lésions sur la partie inférieure du corps montrait une évolution **moins péjorative** que sur le reste du corps bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ( $p=0.08$ ).

La chronologie des symptômes est le plus souvent rapide et bruyante contrastant avec le caractère bénin (9) comme le montre un de nos patients dont la prise en charge a été réalisée 10 ans après le début des lésions et dont le pronostic a été similaire au reste de la population étudiée. La translocation  $t(2;5)(p23;q35)$  des gènes ALK-NPM est retrouvée dans

60% des sLAGC-CD30+ et plus rarement dans 10% des LAGC-CD30+ (72,73). La présence de cette mutation dans un infiltrat CD30+ doit faire rechercher en priorité une origine systémique. L'évolution des LAGC-CD30+ ALK positive est hétérogène dans les études bien que la série d'Oschlies des 6 patients pédiatriques LAGC-CD30+ mutée est rassurante avec une rémission complète au traitement (64). Parmi nos patients, un seul présentant cette mutation a évolué favorablement avec une réponse complète sans rechute à 16 ans d'une première ligne de chimiothérapie par ABVD et VIP.

Actuellement, c'est la TEP qui tend à supplanter le TDM pour le bilan d'extension. La valeur de la biopsie ostéo-médullaire est limitée et ne doit pas être réalisée en cas de bilan d'extension normale (8). Dans notre étude, le bilan d'extension a été réalisé majoritairement par scanner thoraco-abdomino-pelvien et le diagnostic a été redressé par une TEP dans quatre cas. L'échographie quant à elle est insuffisante seule et doit être complétée par un scanner ou au mieux par une TEP. Les biopsies ostéo-médullaires réalisées chez 4 de nos patients étaient toutes normales confirmant les recommandations de ne pas réaliser un cet examen systématiquement. Un seul patient a eu des ganglions profonds au cours de l'évolution associés à une splénomégalie allant dans le sens d'une progression systémique. Ce patient est décédé d'un choc septique non lié à son lymphome. Sur les 22 biopsies ganglionnaires loco régionales, 18 retrouvaient une prolifération de petites et grandes cellules de type sternbergoïde CD30+ en immunohistochimie. Le reste des histologies comportait uniquement du tissu inflammatoire réactionnel. La survie de ce deuxième groupe était meilleure bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ( $p=0,36$ ).

A la différence de la série de Bekkenk, aucun de nos patients n'ont vu leurs lésions régresser spontanément bien que cela soit rapporté fréquemment pour les LAGC-CD30 entre 10 et 42% des cas (2,24) . L'excision chirurgicale et la radiothérapie (20 Gy pour les nodules solitaires et

8 Gy pour les formes multifocales) sont les traitements standards des formes localisées (10). La prise en charge des LAGCD-CD30+ multifocaux et extra cutanés est mal définie et repose sur des combinaisons de chimiothérapies mais en pratique, des traitements plus simples d'utilisation tels que le Methotrexate sont parfois efficaces (10,11). Le Brentuximab Vedotin, qui est utilisé, habituellement, en seconde ligne, autorise un taux de réponses objectives avoisinant les 30%, similaire à ceux observés avec d'autres traitements comme la Romidepsine et le Vorinostat (101). Dans notre population, une polychimiothérapie était la première ligne de traitement chez 14 patients (le plus souvent de type CHOP) permettant une réponse complète dans 87.5% des cas. En comparant les différentes modalités de traitement en première ligne, nous avons observé une tendance au bénéfice pour la polychimiothérapie en termes de survie en comparaison à tout autre traitement bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, possiblement, par manque d'effectif. Quarante sept pourcent des patients ont rechutés après une première ligne soit un peu plus que les 39% de la série de Liu *et al.* (25).

## Conclusion

Notre étude est la première à s'intéresser uniquement à cette population des LAGCD-CD30+ avec une atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage depuis celle de Bekkenk *et al* en 2000. Nos résultats confirment ces travaux princeps, à savoir une survie spécifique et globale similaire à la population des LAGCD-CD30+ sans ganglion locorégional. Il apparaît également qu'une biopsie systématique de l'adénopathie devrait être réalisée en vue de juger le pronostic de la maladie et d'adapter le traitement, d'autant que les données de survie de notre population sont en faveur d'une polychimiothérapie en première ligne. Notre étude est de faible puissance de par le petit échantillon de patients. Des tendances statistiques semblent cependant se dégager, notamment concernant l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique agressive contrairement aux formes cutanées pures. Ce point est particulièrement important car le choix thérapeutique initial est difficile entre des traitements relativement peu agressifs comme le méthotrexate ou la radiothérapie, et des traitements à potentiel iatrogène important ou très coûteux. Nous pensons que l'élargissement de l'étude à un plus grand nombre de patients, travail en cours, en améliorant les conditions d'étude statistique, est susceptible de mieux nous éclairer sur la décision thérapeutique de ce type de lymphome et peut-être, de montrer que leur pronostic n'est pas aussi excellent que semblent l'indiquer l'étude de Bekkenk et la notre.



Clermont-Ferrand, le 20/03/2019  
Pierre CLAVELOU Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 19/03/2019  
Michel D'INCAN, Le Président du Jury

## Bibliographie

1. 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 mai 2016;127(20):2375- 90.
2. 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.
3. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 21 mai 2009;113(21):5064- 73.
4. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1 juill 1997;90(1):354- 71.
5. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*. nov 2005;32(10):647- 74.
6. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019- 32.
7. Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *Br J Dermatol*. juin 2015;172(6):1547- 54.
8. Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. janv 2017;34(1):22- 35.
9. Kempf W, Kerl K, Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. mars 2018;37(1):24- 9.
10. 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.
11. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol*. janv 1968;97(1):23- 30.
12. Kadin ME. Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncol Williston Park N*. 30 nov 2009;23(13):1158- 64.
13. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. janv 2016;74(1):59- 67.

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. Scarisbrick JJ, Evans AV, Woolford AJ, Black MM, Russell-Jones R. Regional lymphomatoid papulosis: a report of four cases. *Br J Dermatol.* déc 1999;141(6):1125- 8.
16. Pujol RM, Muret MPG, Bergua P, Bordes R, Alomar A. Oral involvement in lymphomatoid papulosis. Report of two cases and review of the literature. *Dermatol Basel Switz.* 2005;210(1):53- 7.
17. 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.
18. 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.
19. Kartan S, Johnson WT, Sokol K, Alpdogan O, Gru AA, Nikbakht N, et al. The spectrum of CD30+ T cell lymphoproliferative disorders in the skin. *Chin Clin Oncol [Internet].* 9 janv 2019 [cité 18 mars 2019];8(1). Disponible sur: <http://cco.amegroups.com/article/view/23334>
20. 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.
21. 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.
22. Cordel N, Tressières B, D'Incan M, Mchet 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.
23. Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol.* juill 2003;40(3):244- 56.
24. Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, de Muret A, et al. Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 65 cases. *Am J Surg Pathol.* oct 1998;22(10):1192- 202.
25. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* déc 2003;49(6):1049- 58.
26. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol.* déc 2009;145(12):1399- 404.

27. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol.* juin 2009;145(6):667- 74.
28. Booken N, Goerdts 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.
29. Kerschmann RL, Berger TG, Weiss LM, Herndier BG, Abrahms KM, Heon V, et al. Cutaneous presentations of lymphoma in human immunodeficiency virus disease. Predominance of T cell lineage. *Arch Dermatol.* nov 1995;131(11):1281- 8.
30. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, Francès C, Kanitakis J, Geusau A, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2013;13(8):2146- 53.
31. Yurtsever H, Kempf W, Laeng RH. Posttransplant CD30+ anaplastic large cell lymphoma with skin and lymph node involvement. *Dermatol Basel Switz.* 2003;207(1):107- 10.
32. Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, et al. The Spectrum of Cutaneous Lymphomas in HIV infection: a study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* oct 1999;23(10):1208- 16.
33. Papatthemeli D, Gräfe R, Hildebrandt U, Zettl UK, Ulrich J. Development of a primary cutaneous CD30(+) anaplastic large-cell T-cell lymphoma during treatment of multiple sclerosis with fingolimod. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(14):1888- 90.
34. Cesbron E, Monfort J-B, Giannesini C, Duriez P, Moguelet P, Senet P, et al. [Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferation during treatment with fingolimod: Case report and literature review]. *Ann Dermatol Venereol.* juill 2018;145(6- 7):433- 8.
35. Hruska CJ, Bertoli RJ, Young YD, Burkhart PH, Googe PB. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a patient receiving adalimumab. *JAAD Case Rep.* mars 2015;1(2):56- 9.
36. Tournadre A, D'Incan M, Dubost JJ, Franck F, Déchelotte P, Souteyrand P, et al. Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. *Mayo Clin Proc.* août 2001;76(8):845- 8.
37. Kempf W, Kadin ME, Dvorak AM, Lord CC, Burg G, Letvin NL, et al. Endogenous retroviral elements, but not exogenous retroviruses, are detected in CD30-positive lymphoproliferative disorders of the skin. *Carcinogenesis.* févr 2003;24(2):301- 6.
38. Anagnostopoulos I, Hummel M, Kaudewitz P, Herbst H, Braun-Falco O, Stein H. Detection of HTLV-I proviral sequences in CD30-positive large cell cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Pathol.* déc 1990;137(6):1317- 22.
39. van Kester MS, Tensen CP, Vermeer MH, Dijkman R, Mulder AA, Szuhai K, et al. Cutaneous anaplastic large cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma NOS show distinct chromosomal alterations and differential expression of chemokine receptors and apoptosis regulators. *J Invest Dermatol.* févr 2010;130(2):563- 75.

40. Homey B, Alenius H, Müller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med.* févr 2002;8(2):157- 65.
41. Schaerli P, Ebert L, Willimann K, Blaser A, Roos RS, Loetscher P, et al. A skin-selective homing mechanism for human immune surveillance T cells. *J Exp Med.* 3 mai 2004;199(9):1265- 75.
42. Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, Van Beek P, Meijer CJ, Willemze R. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol.* août 2000;143(2):313- 9.
43. Schiemann WP, Pfeifer WM, Levi E, Kadin ME, Lodish HF. A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 15 oct 1999;94(8):2854- 61.
44. Watanabe M, Ogawa Y, Ito K, Higashihara M, Kadin ME, Abraham LJ, et al. AP-1 mediated relief of repressive activity of the CD30 promoter microsatellite in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol.* août 2003;163(2):633- 41.
45. 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.
46. Hellier I, Dereure O, Segondy M, Guillot B, Baldet P, Guilhou JJ. Unlikely role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol EJD.* juin 2001;11(3):203- 8.
47. Kim YC, Yang WI, Lee M-G, Kim SN, Cho KH, Lee SJ, et al. Epstein-Barr virus in CD30 anaplastic large cell lymphoma involving the skin and lymphomatoid papulosis in South Korea. *Int J Dermatol.* nov 2006;45(11):1312- 6.
48. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood.* 1 déc 2000;96(12):3681- 95.
49. Kong Y-Y, Dai B, Kong J-C, Lu H-F, Shi D-R. Neutrophil/eosinophil-rich type of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular study of nine cases. *Histopathology.* août 2009;55(2):189- 96.
50. Kempf W, Kazakov DV, Paredes BE, Laeng HR, Palmedo G, Kutzner H. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with angioinvasive features and cytotoxic phenotype: a rare lymphoma variant within the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Dermatol Basel Switz.* 2013;227(4):346- 52.
51. Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SC, et al. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol.* déc 1989;135(6):1169- 78.
52. Ansari M, Ardalan FA, Najafi M, Goodarzi A, Ghanadan A. Primary Cutaneous Lymphoma-Associated Pseudoepitheliomatous Hyperplasia Masquerading as Squamous Cell Carcinoma in a Young Adult. :4.

53. Mann KP, Hall B, Kamino H, Borowitz MJ, Ratech H. Neutrophil-rich, Ki-1-positive anaplastic large-cell malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol.* avr 1995;19(4):407- 16.
54. Massone C, El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. The morphologic spectrum of primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma: a histopathologic study on 66 biopsy specimens from 47 patients with report of rare variants. *J Cutan Pathol.* janv 2008;35(1):46- 53.
55. Wang J, Sun NC, Nozawa Y, Arber DA, Chu P, Chang KL, et al. Histological and immunohistochemical characterization of extranodal diffuse large-cell lymphomas with prominent spindle cell features. *Histopathology.* nov 2001;39(5):476- 81.
56. Bassett K, Stutz N, Stenstrom ML, Wood GS, Fleming MG. Primary cutaneous sarcomatoid anaplastic large-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* mai 2012;34(3):301- 4.
57. Chen H, Xiong J-S, Sheng N, Zong W-K, Wang Y-H, Li M, et al. Primary Cutaneous Sarcomatoid Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma With Linear Distributional Lesions. *Am J Dermatopathol.* nov 2017;39(11):863- 6.
58. Lin J-H, Lee JY-Y. Primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma with keratoacanthoma-like pseudocarcinomatous hyperplasia and marked eosinophilia and neutrophilia. *J Cutan Pathol.* juill 2004;31(6):458- 61.
59. Vasmatazis G, Johnson SH, Knudson RA, Ketterling RP, Braggio E, Fonseca R, et al. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 13 sept 2012;120(11):2280- 9.
60. Schrader AMR, Chung Y-Y, Jansen PM, Szuhai K, Bastidas Torres AN, Tensen CP, et al. No TP63 rearrangements in a selected group of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders with aggressive clinical course. *Blood.* 07 2016;128(1):141- 3.
61. Macgrogan G, Vergier B, Dubus P, Beylot-Barry M, Belleanne G, Delaunay MM, et al. CD30-positive cutaneous large cell lymphomas. A comparative study of clinicopathologic and molecular features of 16 cases. *Am J Clin Pathol.* avr 1996;105(4):440- 50.
62. Shikama N. Local radiation for cutaneous T-cell lymphoma other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Chin Clin Oncol.* 19 juill 2018;
63. Geissinger E, Sadler P, Roth S, Grieb T, Puppe B, Müller N, et al. Disturbed expression of the T-cell receptor/CD3 complex and associated signaling molecules in CD30+ T-cell lymphoproliferations. *Haematologica.* oct 2010;95(10):1697- 704.
64. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, Nakazawa A, d'Amore ESG, Hansson U, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica.* janv 2013;98(1):50- 6.
65. Fornari A, Piva R, Chiarle R, Novero D, Inghirami G. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematol Oncol.* déc 2009;27(4):161- 70.
66. Feldman AL, Law M, Remstein ED, Macon WR, Erickson LA, Grogg KL, et al. Recurrent translocations involving the IRF4 oncogene locus in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia.* mars 2009;23(3):574- 80.

67. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood*. 15 avr 1996;87(8):3437- 41.
68. Li G, Salhany KE, Rook AH, Lessin SR. The pathogenesis of large cell transformation in cutaneous T-cell lymphoma is not associated with t(2;5)(p23;q35) chromosomal translocation. *J Cutan Pathol*. août 1997;24(7):403- 8.
69. 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.
70. Bai RY, Dieter P, Peschel C, Morris SW, Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol*. déc 1998;18(12):6951- 61.
71. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 28 août 2014;124(9):1473- 80.
72. Kadin ME, Pinkus JL, Pinkus GS, Duran IH, Fuller CE, Onciu M, et al. Primary Cutaneous ALCL With Phosphorylated/Activated Cytoplasmic ALK and Novel Phenotype: EMA/MUC1+, Cutaneous Lymphocyte Antigen Negative: *Am J Surg Pathol*. sept 2008;32(9):1421- 6.
73. Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC, Swerdlow SH, Willemze R. Non-Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol*. 1 avr 2013;139(4):491- 514.
74. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 11 janv 2019;blood-2018-11-881268.
75. Feldman AL, Dogan A, Smith DI, Law ME, Ansell SM, Johnson SH, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing. *Blood*. 20 janv 2011;117(3):915- 9.
76. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 1 avr 2000;95(7):2212- 8.
77. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 15 août 1998;92(4):1150- 9.
78. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. févr 2014;70(2):374- 6.
79. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 16 févr 2012;119(7):1643- 9.

80. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 1 juin 1999;93(11):3637- 42.
81. Laharanne E, Chevret E, Idrissi Y, Gentil C, Longy M, Ferrer J, et al. CDKN2A-CDKN2B deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. avr 2010;23(4):547- 58.
82. Laharanne E, Oumouhou N, Bonnet F, Carlotti M, Gentil C, Chevret E, et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*. juin 2010;130(6):1707- 18.
83. Benner MF, Ballabio E, van Kester MS, Saunders NJ, Vermeer MH, Willemze R, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma shows a distinct miRNA expression profile and reveals differences from tumor-stage mycosis fungoides. *Exp Dermatol*. août 2012;21(8):632- 4.
84. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Laharanne E, Vergier B, Jouary T, Beylot-Barry M, et al. IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol*. mars 2010;130(3):816- 25.
85. Nicolae-Cristea AR, Benner MF, Zoutman WH, van Eijk R, Jansen PM, Tensen CP, et al. Diagnostic and prognostic significance of CDKN2A/CDKN2B deletions in patients with transformed mycosis fungoides and primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol*. mars 2015;172(3):784- 8.
86. Battistella M, Janin A, Jean-Louis F, Collomb C, Leboeuf C, Sicard H, et al. KIR3DL2 (CD158k) is a potential therapeutic target in primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. août 2016;175(2):325- 33.
87. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y, et al. Differential patterns of CXCR3, CCR3, and CCR10 expression in mycosis fungoides, Sezary syndrome and CD30(+) lymphoproliferative disorders: immunohistochemical study of 43 samples. *J Dermatol Sci*. nov 2011;64(2):142- 4.
88. Droc C, Cualing 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.
89. Zackheim HS, Jones C, Leboit PE, Kashani-Sabet M, McCalmont TH, Zehnder J. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol*. oct 2003;49(4):620- 3.
90. 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.
91. Chaganti S, Heath EM, Bergler W, Kuo M, Buettner M, Niedobitek G, et al. Epstein-Barr virus colonization of tonsillar and peripheral blood B-cell subsets in primary infection and persistence. *Blood*. 18 juin 2009;113(25):6372- 81.
92. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 17 août 2000;343(7):481- 92.

93. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, Steinberg SM, Pham TA, Davies-Hill T, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*. 13 août 2015;126(7):863- 72.
94. Crombie JL, LaCasce AS. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. *Front Oncol*. 2019;9:109.
95. Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer*. janv 1979;43(1):360- 73.
96. de Boysson H, Geffray L. [Lymphomatoid granulomatosis]. *Rev Med Interne*. juin 2013;34(6):349- 57.
97. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. mars 2010;34(3):405- 17.
98. Smith GL, Duvic M, Yehia ZA, Allen P, Garg N, Suki T, et al. Effectiveness of low-dose radiation for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Adv Radiat Oncol*. sept 2017;2(3):363- 9.
99. Melchers RC, Willemze R, Daniëls LA, Neelis KJ, Bekkenk MW, de Haas ERM, et al. Recommendations for the Optimal Radiation Dose in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;99(5):1279- 85.
100. Million L, Yi EJ, Wu F, Von Eyben R, Campbell BA, Dabaja B, et al. Radiation Therapy for Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: An International Lymphoma Radiation Oncology Group Multi-institutional Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2016;95(5):1454- 9.
101. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*. 05 2017;390(10094):555- 66.
102. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30+ cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1503- 9.
103. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol*. déc 2017;56(12):1400- 5.
104. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2015;33(32):3750- 8.
105. Kadin ME, Levi E, Kempf W. Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma is associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor-beta and CD30 ligand. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2001;941:59- 68.
106. 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.

107. Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell*. 2 juill 1993;73(7):1349- 60.
108. Welborn M, Duvic M. Antibody-Based Therapies for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 15 nov 2018 [cité 24 nov 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-018-0402-5>
109. Gorczyca W, Tsang P, Liu Z, Wu C, Dong H, Goldstein M, et al. CD30-positive T-cell lymphomas co-expressing CD15: An immunohistochemical analysis. *Int J Oncol* [Internet]. 1 févr 2003 [cité 24 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.22.2.319>
110. Werner B, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol*. déc 2008;35(12):1100- 7.
111. Kempf W. CD30+ lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators. *J Cutan Pathol*. févr 2006;33 Suppl 1:58- 70.

## Annexes

### Annexe I : Classification EORTC 2016 des tumeurs lymphocytaires, dendritiques et histiocytaires.

#### Néoplasies à cellules B matures

Voir classification WHO EORTC 2016 pour le détail

#### Néoplasies à cellules T et NK matures

- Leucémies prolymphocytaires T
- Leucémies à grands lymphocytes T granuleux
- Lymphoproliférations chroniques à cellules NK
- Leucémies agressives à cellules NK
- Lymphomes T EBV+ systémiques de l'enfance
- Lymphoproliférations Hydroa vacciniforme-like
- Lymphomes et leucémies T de l'adulte
- Lymphomes T ou NK extra-ganglionnaires de type nasal
- Lymphomes T associés à une entéropathie
- Lymphomes T intestinaux monomorphes épithéliotropes
- Lymphomes T indolents du tractus gastro-intestinal
- Lymphomes T hépatospléniques
- Lymphomes T sous cutanés de type panniculite
- Mycosis Fongoïdes
- Syndrome de Sezary
- **Lymphoproliférations cutanées T primitives à grandes cellules CD30+**

#### ***\* Papuloses lymphomatoides***

#### ***\* Lymphomes primitifs cutanés anaplasiques à grandes cellules CD30 +***

- Lymphomes T cutanés primitifs gamma/delta
- Lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes agressifs CD8+
- Lymphoproliférations T CD8 cutanées indolentes de type acral
- Lymphoproliférations T CD4 cutanées primitives pléomorphes CD4 à petites et moyennes cellules
- Lymphomes T périphériques NOS
- Lymphomes T angio immunoblastiques
- Lymphomes T ganglionnaires périphériques à phénotype TFH
- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK +
- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK -
- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules et implants mammaires

#### Lymphome de HODGKIN

Voir classification WHO EORTC 2016 pour le détail

#### Lymphoproliférations post transplantation

Voir classification WHO EORTC 2016 pour le détail

#### Lymphoproliférations à cellules dendritiques et histiocytaires

Voir classification WHO EORTC 2016 pour le détail

## **Annexe II : Le cluster de différenciation CD30+**

C'est en 1982 que l'équipe de Stein a découvert l'antigène Ki-1 ou CD30 comme un récepteur cytokinique impliqué dans la prolifération tumorale des cellules CD30+ (8,105).

Le CD30+, aussi appelé TNFRSF8 ou antigène Ki-1, est un marqueur d'activation des lymphocytes T (106). Ce récepteur transmembranaire est une glycoprotéine de 120kDa appartenant à la superfamille des récepteurs au Tumor Necrosis Factor (TNF) (107). Il est exprimé à la surface des lymphocytes T, B et Natural Killer (NK) (3,8).

Sa fonction physiologique exacte reste encore imprécise. On sait actuellement qu'il est impliqué dans l'activation de l'apoptose, la régulation des lymphocytes T CD4+ (108) et qu'il limite la prolifération des lymphocytes T CD8+ autoréactifs avec un rôle probable dans les maladies auto-immunes (3,9).

On le retrouve dans d'autres lymphomes primitivement cutanés (PLy et les TMF) et systémiques (les cellules de Reed Sternberg des lymphomes de Hodgkin expriment en plus le CD15) (109).

Hormis les lymphomes, il est exprimé par les cellules des carcinomes embryonnaires, ce qui permet leur distinction avec les seminomes qui ne l'expriment pas.

Enfin, on le retrouve dans des pathologies plus bénignes comme les piqûres d'arthropodes, les nodules d'Orf, les nodules scabieux, les leishmanioses, les syphilis, les lésions cutanées herpétiques HSV et VZV... (110,111).

Cet antigène CD30+ est actuellement la cible de traitement ciblé comme le Brentuximab Vedotin (8).

### Annexe III : Stadification TNM

<b>T</b>		
	T1	Tumeur cutanée isolée
		T1a : tumeur <5 cm de diamètre
		T1b : tumeur >5 cm de diamètre
	T2	Atteinte cutanée régionale : multiples lésions sur une région du corps ou sur deux régions contiguës
	T2a	L'ensemble des lésions est sur un territoire <15 cm de diamètre
	T2b	L'ensemble des lésions est sur un territoire >15 cm et <30 cm
	T2c	L'ensemble des lésions est sur un territoire >30 cm
	T3	Atteinte cutanée généralisée
	T3a	Lésions multiples touchant deux territoires non contigus
	T3b	Lésions multiples touchant trois ou plus de trois territoires
<b>N</b>		
	N0	Pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histopathologique
	N1	Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique de drainage d'un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché
	N2	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires périphériques ou atteinte de n'importe quelle aire ganglionnaire ne drainant pas un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché
	N3	Atteinte de ganglions centraux (médiastin, hile pulmonaire, aortique, iliaque)
<b>M</b>		
	M0	Pas d'atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire
	M1	Atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire

## **Annexe IV : Questionnaire**

***Pronostic des lymphomes cutanés à grandes cellules CD30 +, de stades cutanés T1 à T2C avec une atteinte ganglionnaire dans le territoire de drainage au moment du diagnostic et jusqu'à 6 mois.***

*Réponse adéquate à entourer sinon veuillez compléter les pointillés.*

**Lésion cutanée initiale** (photo si possible)

**Date d'apparition des manifestations cutanées ?**

**Date de diagnostic du lymphome cutané CD30+ ?**

**ALK1 Positif ou négatif ?** (fournir le compte rendu anatomo-pathologique)

**Site(s) précis de la ou des lésion(s) ?** (éventuellement photographie)

### **Caractéristiques de la maladie au moment du diagnostic**

**Stade de l'extension cutanée**

T1a (taille lésion < 5cm)

T1b (taille lésion > 5cm)

T2a (ensemble des lésions cutanées dans une zone < 15cm)

T2b (ensemble des lésions cutanées dans une zone entre 15 et 30cm)

T2c (ensemble des lésions cutanées dans une zone > 30cm)

**Bilan d'extension :** (joindre le compte rendu si possible).

Radiographie

Echographie

TDM

TEP

Aucune

Autres : .....

### **Atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage**

**Au moment du diagnostic initial du lymphome cutané jusqu'à 6 mois après ?**

oui/non

**Si réponse « non » :**

**Préciser alors la date d'apparition de l'adénopathie dans l'aire de drainage ?**

**Histologie ganglionnaire ?** (fournir le compte rendu anapath)

**Aire de drainage envahie ?**

**LDH élevées ?** oui / non

**Bilan d'extension au moment de la découverte du ganglion :** (*joindre le compte rendu si possible*).

Radiographie

Echographie

TDM

Aucune

Autres : .....

### **Modalités thérapeutiques**

#### **Première ligne :**

Chirurgie

Radiothérapie

Chimiothérapie (*dont MTX, nom, nombre de cures*)

Abstention

Autres : .....

#### **Réponse après première ligne :**

Réponse complète (RC) :

Réponse partielle (RP) :

Progression ou stable (P) :

#### **Seconde ligne ?** Si oui :

Car non réponse (RP ou P) à la précédente ligne :                    oui        non

Car rechute après rémission complète :                                    oui        non

    Si oui :

Date de rechute :

Rechute cutanée : oui / non. Si oui, localisation :

Rechute ganglionnaire : oui / non. Si oui, localisation :

#### **Si seconde ligne :**

Chirurgie

Radiothérapie

Chimiothérapie

Abstention

Autres : .....

#### **Réponse après seconde ligne :**

Réponse complète (RC) :

Réponse partielle (RP) :

Progression ou stable (P) :

#### **Troisième ligne ?** Si oui :

Car non réponse (RP ou P) à la précédente ligne :                    oui        non

Car rechute après rémission complète :                                    oui        non

    Si oui :

Date de rechute :.....

Rechute cutanée : oui / non. Si oui, localisation : .....

Rechute ganglionnaire : oui / non. Si oui, localisation : .....

#### **Si troisième ligne :**

Chirurgie

Radiothérapie

Chimiothérapie

Abstention

Autres : .....

**Réponse après troisième ligne :**

Réponse complète (RC) :

Réponse partielle (RP) :

Progression ou stable (P) :

**Quatrième ligne ? : Si oui :**

Car non réponse (RP ou P) à la précédente ligne :                    oui        non

Car rechute après rémission complète :                                    oui        non

Si oui :

Date de rechute :.....

Rechute cutanée : oui / non. Si oui, localisation : .....

Rechute ganglionnaire : oui / non. Si oui, localisation : .....

**Réponse après quatrième ligne :**

Réponse complète (RC) :

Réponse partielle (RP) :

Progression ou stable (P) :

**A la date des dernières nouvelles**

**Date des dernières nouvelles :**

**Etat général**

OMS .... /4

**Persistance de l'atteinte cutanée ?**

Oui

Non

Si oui : préciser la nature de l'atteinte cutanée

**Persistance de l'atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage ?**

Oui

Non

**Autres atteintes ganglionnaires ?**

Oui

Non

**Atteinte viscérale ?**

Oui

Non

Si oui : préciser :

**Si décès**

**Date du décès :**

**Cause du décès (barrer les réponses fausses)**

Liée au lymphome

Non liée au lymphome

Non connue

**Annexe V : Photos**

**1 : Papuloses lymphomatoides**





**2 : Lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD 30+ primitivement cutanés**





## **(Conseil national de l'ordre des médecins)**

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction** : les lymphomes T anaplasiques cutanés primitifs à grandes cellules CD30+ (LAGC-CD30+) ont un pronostic excellent avec un taux de survie sans récurrence à 5 ans entre 91 et 96 % à la différence de leurs équivalents histologiques d'origine ganglionnaire. Qu'il y ait ou non une atteinte ganglionnaire régionale, le taux de survie ne semble pas varier notamment dans une seule étude rétrospective portant sur 11 patients réalisée en 2000. L'objectif de notre étude était de déterminer, à partir d'une série de patients suivis dans le groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) le pronostic global de ces patients.

**Matériels et méthode** : grâce à un questionnaire envoyé en novembre 2018 aux membres du GFELC, notre étude épidémiologique rétrospective multicentrique française a étudié 530 patients entre 1998 et 2008. Les critères d'inclusion étaient le stade T1 ou T2 (avec ou sans papulose lymphomatoïde associée) et un ganglion dans l'aire de drainage de la ou des lésions cutanées au moment du diagnostic ou dans les 6 mois suivant le diagnostic. Les critères d'exclusion étaient un mycosis fongoïde transformé et la présence au moment de l'inclusion d'une atteinte viscérale ou ganglionnaire profonde.

**Résultats** : 27 patients ont répondu à nos critères d'inclusion. La majorité des patients présentait une lésion solitaire non ulcérée ALK négative située sur les membres inférieurs. Après la première ligne, 19 patients étaient en rémission complète dont 9 ont rechuté au niveau cutané et/ou ganglionnaire respectivement après une moyenne de 32.8 et 20 mois. La durée moyenne de suivi était de 53.4 mois. Trois patients ont été perdus de vue. L'infiltrat de cellules CD30+ ganglionnaire et la localisation des lésions cutanées sur les membres inférieurs étaient de plus mauvais pronostics qu'un infiltrat réactionnel ganglionnaire ou d'autres localisations sur le reste du corps (respectivement  $p=0.36$  et  $p=0.08$ ). Une polychimiothérapie rapportait une meilleure survie en comparaison aux autres traitements malgré un résultat non significatif ( $p=0.13$ ). La survie globale était de 73% et la survie spécifique de 91%. Il n'y avait pas de différence de survie entre les différents stades T.

**Discussion** : nos résultats confirment les données de Bekkenk *et al.* sur le bon pronostic des LAGC-CD30+ avec atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage. L'histologie ganglionnaire apparaît intéressante pour évaluer le pronostic. De même, une polychimiothérapie en première ligne apparaît donner une survie globale meilleure comparée aux autres modalités thérapeutiques bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs. La localisation sur les membres inférieurs semble en revanche assombrir le pronostic.

**Conclusion** : bien que rétrospective et avec un petit effectif, notre étude est la première depuis celle de Bekkenk en 2000 à s'intéresser à cette sous-population tout en confirmant ses données. La puissance de nos résultats sera probablement meilleure après inclusion des patients entre 2008 et 2018.

**Mots clés** : lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ primitivement cutanés, adénopathie locorégionale, lymphoproliférations CD30+, pronostic, survie, histologie ganglionnaire, stade TNM, polychimiothérapie.