



HAL
open science

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-négatifs systémiques, cutanés et associés aux prothèses mammaires présentent des caractéristiques biologiques communes mais des comportements cliniques différents

Anna Gerbe

► **To cite this version:**

Anna Gerbe. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-négatifs systémiques, cutanés et associés aux prothèses mammaires présentent des caractéristiques biologiques communes mais des comportements cliniques différents. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02753279

HAL Id: dumas-02753279

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02753279>

Submitted on 12 Jun 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITÉ MONTPELLIER
FACULTE DE MÉDECINE MONTPELLIER-NIMES**

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Anna GERBE

Le 05 Avril 2019

TITRE

**Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-négatifs
systémiques, cutanés et associés aux prothèses mammaires
présentent des caractéristiques biologiques communes mais des
comportements cliniques différents**

Directeur de thèse : Mame. le Docteur Vanessa SZABLEWSKI

JURY

Président :

Mame. Valérie COSTES-MARTINEAU PU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Assesseurs :

Mr. Pascal ROGER PU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Mame. Vanessa SZABLEWSKI MCU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Mame Samia GONZALEZ PH d'anatomie et cytologie pathologique.

**UNIVERSITÉ MONTPELLIER
FACULTE DE MÉDECINE MONTPELLIER-NIMES**

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Anna GERBE

Le 05 Avril 2019

TITRE

**Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-négatifs
systémiques, cutanés et associés aux prothèses mammaires
présentent des caractéristiques biologiques communes mais des
comportements cliniques différents**

Directeur de thèse : Mame. le Docteur Vanessa SZABLEWSKI

JURY

Président :

Mame. Valérie COSTES-MARTINEAU PU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Assesseurs :

Mr. Pascal ROGER PU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Mame. Vanessa SZABLEWSKI MCU-PH d'anatomie et cytologie pathologique.

Mame Samia GONZALEZ PH d'anatomie et cytologie pathologique.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORiot Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Héléne
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand

MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

A mes maitres, à mes amis, à ma famille.

A mon jury

Merci à Madame le Pr Valérie Costes-Martineau : c'est un honneur de vous avoir comme présidente de mon jury. Merci à vous pour votre bienveillance, votre pédagogie et votre confiance.

Merci Monsieur le Pr Pascal Roger, qui m'a initiée à l'anapath, à la pathologie mammaire, et m'a appris la rigueur nécessaire à notre métier. C'est un honneur de vous avoir comme membre de mon jury.

Merci à Madame le Dr et MCU Vanessa Szablewski, la meilleure directrice de thèse de tous les temps ! Merci de ta confiance. Merci de m'avoir confié ce sujet, de m'avoir guidée et aidée pour la réalisation de ce travail.

Merci à Madame le Dr Samia Gonzalez. Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et ta pédagogie. J'ai eu beaucoup de chance de faire mes débuts en anapath à tes côtés et je suis très heureuse que tu fasses partie de ce jury.

Merci à Ariane, Frédérique et Marion P., Alicia, Laura et toute l'équipe technique pour leur aide précieuse, sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible !

Merci à Cécile Autissier pour sa participation à ce travail.

Un immense merci à toute l'équipe du CHU de Montpellier :

Aux médecins qui m'ont tant appris : le Professeur V. Costes, le Pr V. Rigau, Le Dr Ramos, Christophe, Vanessa, Benjamin, Isabelle, Hélène, Luc, Mathieu, Assia, Christiane, Yuri.

A mes co-internes Evelyne, François, Mehdi, Marion P, Eric, Ali, Aude, Doran, Nizar, Alicia, Capucine, Florian, Audrey et ceux qui sont passés par l'anapath Aurélie CT, Lucie, Cédric, Amandine, Elise.

Aux techniciens qui m'ont aussi énormément appris et qui forment une belle équipe! Jean Louis, Sylvie, Anthony, Aurélie, Julie, Julie, Coralie, Déborah, Camille et tous les autres.

Merci aussi à David et Nicolas pour leur humour, leurs conseils, leur bonne humeur.

Au secrétariat : Fanny, Aurélie, Cynthia, Marie Gabrielle.

Aux aides labo : Nasser pour toutes ces bonnes idées et trouvailles et son acolyte Sylvie,
à Laetita

A Madame Hertogh pour son oreille attentive.

Merci à Valérie Rigau pour ses anecdotes normandes qui rappellent la maison !

Merci à toute l'équipe de Nîmes qui m'a fait découvrir et aimer l'anapath ! le Pr Roger, Samia, Héliette, Cindy, et toute l'équipe !

Merci à toute l'équipe de Perpignan : au Dr Raynaud et son investissement dans notre formation, à Keltoum pour m'avoir initiée à la dermatopathologie et pour son aide sur ce travail, à Cédric, Karine, Marie Laure, Aline, et à Célia que je remercie aussi pour ses précieux conseils de grimpe !

Merci à toute l'équipe de Lyon qui m'a accueillie pour 6 mois très formateurs ! et à Tat' pour ce partage du bureau ... et de lames ! Merci à Marie et Claire !

Merci à mes anciens collègues d'obstétrique et au Pr De Tayrac qui a su, avec Madame Evelyne Bernard, me conseiller et m'orienter dans une période difficile.

A mon premier Professeur : Mr Douillard, qui m'a appris la discipline, la persévérance et tellement plus !

A mes amis :

A Aude et Jacques, Aude, Lucie, Seb et Suzie, Karine et Steve, Tim qui ont su me faire apprécier la région !

Marine, Tristan et leur fils Valentin : des amis qui ont toujours été là dans les moments difficiles comme dans les bons !

Capucine et Maxence : des amis précieux ! Merci à Capucine pour son aide et ses astuces ;) !!!! et aux parents de Capucine, pour les week-ends gastronomiques et leur sympathie et bonne humeur et à Maxence excellent conseiller juridique ;)
A Barbie toujours là pour les bonnes soirées !

A Cyrielle, oreille attentive depuis... De nombreuses années ! et Thomas, excellent conseillé de sortie de ski ! et leur fils Obin alias le Gluon.

A la team de Perpi ! Yoann, coloc d'exception, Anna toujours de bonne humeur !
Antoine et Anne Gaelle, Guilhem et son fidèle compagnon Macadam ;)
A la confrérie du Gigot

A mes amis Cannais : Bibi ; Coralie et Clément ; Mylène et Tiptet ; Pacou, Valé et leur fils Bastien.

A Matthieu, Isabelle, Bruno et Bastien

A ma famille :

A mes parents, des gens incroyables qui m'ont toujours donné beaucoup d'amour et apporté tellement de soutien.

A ma sœur Fanny, mon frère Luc et sa future femme Judith.

A mon parrain, Régis, qui m'a toujours beaucoup gâtée et nourrie de sensations fortes !

A mes oncles, tantes, cousins et cousines.

Aux amis qui font partie de la famille :

Chapouille, l'experte de la dermatopath et Marie Cath 😊

Les Bens, qui m'ont vu et aidé à grandir !

Philippe et Martine (qui ont toujours la bonne carte de circonstances !)

Martine et Alain

Évelyne, vers qui mes pensées se tournent souvent.

A ma nounou, Valérie, qui tellement bien pris soins de ma sœur et moi !

Professeurs Honoraires	3
PU-PH de classe exceptionnelle	4
PU-PH de 2ème classe	6
Maîtres de Conférences de classe normale	9
PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES	9
Remerciements	10
INTRODUCTION	15
Généralités :	16
Historique des classifications (2,5–10) :.....	16
Stadification.....	17
ALCL ALK – systémiques (sALCL ALK-)	17
Epidémiologie.....	17
Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques	18
Caractéristiques génétiques.....	19
Facteurs pronostiques.....	22
Diagnostic différentiel	24
ALCL ALK- cutanés (cALCL).....	24
Epidémiologie.....	24
Caractéristiques cliniques.....	25
Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques	25
Caractéristiques génétiques.....	25
Facteurs pronostiques.....	26
Diagnostic différentiel	27
ALCL ALK – associé aux prothèses mammaires (BiALCL).....	27
Epidémiologie.....	27
Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques	28
Caractéristiques génétiques.....	29
Facteurs pronostiques :	29
Diagnostic différentiel	29
TRAITEMENTS.....	30
OBJECTIFS DE L’ETUDE	31
MATERIEL ET METHODES	32
Sélection des patients	32
Renseignements cliniques.....	32
Histologie et étude immunohistochimique.....	32
L’immunofluorescence après hybridation in situ (FISH)	34

Caractéristiques des sondes	34
Acquisition des images	35
Interprétation des résultats :	35
Extraction d'ADN et analyse par PCR.	36
Analyse statistique	36
RESULTATS.....	38
Caractéristiques cliniques et histopathologiques.	38
Données cliniques et suivi	38
Caractéristiques morphologiques :	38
Caractéristiques immunohistochimiques :	39
Expression des protéines d'intérêt :	40
Résultats de l'étude en FISH et des réarrangements des gènes du TCR.....	41
Voie PD1/PDL1	43
Relation entre les paramètres biologiques et le pronostic :	44
DISCUSSION	45
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE.....	50
ABREVIATIONS.....	58
SERMENT D'HIPPOCRATE	67
Résumé :	69

INTRODUCTION

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL) sont décrits pour la première fois en 1985 comme des lymphomes à grandes cellules groupées volontiers dans les sinus des ganglions lymphatiques. Ces grandes cellules expriment le Ki1 et le HLA-DR qui est un antigène exprimé par les cellules T activées (1).

Le Ki1 est un anticorps qui reconnaît le CD30, une protéine trans membranaire codée par le gène Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 8 (TNFRSF8). Elle est normalement exprimée par les lymphocytes B et T activés.(2)

Depuis 1985 de nombreux éléments sont venus étayer la description des ALCL.

Ils sont maintenant séparés entre les ALCL surexprimant la protéine Anaplastic Lymphoma Kinase (ALCL ALK+) suite à une translocation du gène correspondant et les ALCL n'exprimant pas la protéine ALK (ALCL ALK-) et ne présentant pas d'anomalie génétique intéressant ce gène. Les ALCL ALK+ sont assez bien connus sur le plan moléculaire. La protéine ALK n'est exprimée dans aucun tissu humain normal en post natal mis à part de rares cellules du système nerveux central (3). Son expression en immunohistochimie, en utilisant un anticorps monoclonal, est corrélée à près de 100 % avec un réarrangement du gène. Dans les ALCL ALK+ une mutation récurrente est donc très souvent retrouvée : il s'agit de la translocation t(2;5)(p23 ;q35) qui aboutit à un transcrit de fusion nucléophosmine-ALK.(4,5) Le gène ALK possède également d'autres partenaires de fusion plus rares (6).

Bien que des avancées récentes permettent une meilleure compréhension des ALCL ALK- de nombreuses interrogations persistent à leur sujet.

Généralités :

Historique des classifications (2,5–10) :

- En 1988 : classification Kiel : « large cell anaplastic lymphoma, Ki-1 positive », un type de lymphome de haut grade B ou T exprimant le Ki-1.
- La terminologie « Anaplastic Large Cell Lymphoma » abrégé en ALC lymphoma est préférée à l'abréviation LCA (large cell anaplastic) lymphoma qui prête à confusion avec Leucocyte Common Antigen (LCA).
- En 1994, la Revised European-American Lymphoma (REAL) classification sépare les ALCL de phénotype B ou nul qui deviennent une entité distincte des ALCL avec phénotype T. Ils sont inclus dans le groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules ou des lymphomes B à grandes cellules primitifs du médiastin.
- Dans la 3^e classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2001, les ALCL ALK+ et ALK- sont considérés comme une même entité.
Les ALCL cutanés sont séparés des ALCL systémiques. Ils sont rattachés aux lymphoproliférations T cutanées primitives CD30+ avec la papulose lymphomatoïde.
- Dans la 4^e classification de l'OMS en 2008, les ALCL sont séparés en deux groupes : les ALCL ALK+ qui sont une entité définitive et les ALCL ALK- qui apparaissent comme entité provisoire, les critères permettant de les distinguer des Lymphomes T périphériques (PTCL) CD30+ étant imparfaits. (3,6)
- Dans la 4^e classification de l'OMS révisée, en 2016, les caractéristiques moléculaires des ALCL ALK- étant mieux définies, ils deviennent une entité définitive.
On voit également apparaître les ALCL ALK- développés sur prothèse mammaire (BiALCL) qui ont pourtant été décrits pour la première fois en 1997 (11–13,13,14)

- Dans la classification EORTC-OMS des lymphomes cutanés primitifs, révisée en 2018, il n'est pas apporté de modifications à la classification des cALCL (15).

Stadification

Le système de Ann Arbor a été initialement décrit pour la stadification des lymphomes de Hodgkin en 1971. Il est aujourd'hui toujours utilisé pour les lymphomes non Hodgkiniens. Il faut néanmoins l'interpréter avec prudence pour la stadification des lymphomes cutanés. En effet, le stade des lymphomes cutanés avec cette classification est soit IE en cas de lésion unique, soit IV en cas de lésions cutanées multiples (16). En 1993, l'index pronostique international (IPI) a été établi pour compléter les données du stade Ann Arbor.

(voir Annexes 1 et 2).

ALCL ALK – systémiques (sALCL ALK-)

Epidémiologie

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules représentent environ 3% des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de l'adulte et 10 à 20 % des LNH de l'enfant (10,17–19).

Ils sont la troisième entité la plus fréquente parmi les lymphomes T ganglionnaires chez les adultes après les Lymphomes T périphériques sans autre spécification (LT NOS) et les lymphomes T angio-immunoblastiques.

Les ALCL ALK+ se voient plutôt chez l'enfant, il s'agit même du lymphome T le plus fréquent chez l'enfant, tandis que Les ACLC ALK- sont se voient plutôt chez l'adulte avec un âge médian de 55 ans. Dans les deux cas on observe une prédominance masculine et des stades élevés (Ann Arbor III et IV). Une atteinte extra ganglionnaire est fréquente (2,11,20).

Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques

Caractéristiques histologiques :

Les ALCL sont caractérisés par la présence en proportion variable d'une population de cellules Hallmark. Ces cellules présentent typiquement un noyau excentré, réniforme ou « en fer à cheval ». (2,3,21,22)

Ces cellules forment volontiers des nids de cellules tumorales cohésives détruisant l'architecture du ganglion ou du tissu au sein duquel elles prolifèrent mais elles peuvent aussi se présenter sous forme d'une infiltration des sinus ganglionnaires. (3,20,22)

On décrit 4 patterns architecturaux principaux d'ALCL : (2,3,6,23)

- Le pattern commun, le plus fréquent (plus de 60% des ALCL) : prédominance de grandes cellules pléomorphes avec aspects « Hallmark »
- Le pattern lymphohistiocytaire (10%), riche en histiocytes qui peuvent masquer la présence des cellules tumorales (retrouvées en général près des structures vasculaires).
- Le pattern hodgkin-like, qui présente une architecture semblable à celle du Lymphome de Hodgkin (LH) dans sa forme scléro-nodulaire.
- Le pattern composite qui associe en proportions variables différents patterns.
- D'autres patterns sont également décrits de façon ponctuelle : myxoïde, à cellules fusiformes, etc.

On décrit pour les ALCL ALK+ un cinquième pattern principal : les ALCL ALK+ à petites cellules. Pour les ALCL ALK- ce pattern n'existe pas puisqu'aucun critère morphologique ou immunohistochimique ne permettrait de le différencier d'un PTCL CD30+ (2,6,11,23).

Caractéristiques immunohistochimiques

Les ALCL sont caractérisés par un marquage fort de presque 100% des cellules tumorales par le CD30 et une perte d'un ou de plusieurs marqueurs T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7). Lorsque tous les marqueurs T sont perdus on parle de phénotype nul. Les plus souvent retrouvés sont le CD4 puis le CD2 et le CD3 (2,22). Les marqueurs cytotoxiques (TiA1, Granzyme B et Perforine) sont souvent exprimés mais le CD8 l'est rarement. L'expression de l'EMA est moins fréquente dans les ALCL ALK- (environ 43%) que dans les ALCL ALK+ (environ 100%). Le phospho-Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (p-STAT3) est exprimé dans environ 43% des cas (6,20).

L'expression du TCR β 1 est très rare de même que celle du CD15. Les marqueurs liés au virus d'Epstein-Barr (EBV) en immunohistochimie ou en hybridation in situ ne sont pas exprimés. Exceptionnellement le CD13, CD33 ou CD68 peuvent être exprimés. (2) De rares cas peuvent exprimer PAX5 (20).

Caractéristiques génétiques

Voie JAK1-STAT3

Des aberrations de la voie de signalisation de JAK1/STAT3 ont un rôle établi dans les cancers liés à l'inflammation (24) .

Dans les ALCL ALK+ les mutations du gène ALK aboutissent à une activation constitutive de la voie JAK1-STAT 3 (7,24,25).

L'activation de STAT3, presque toujours retrouvée dans ALCL ALK+, est détectée dans environ 50% des ALCL ALK-. De multiples altérations génétiques peuvent en être à l'origine :

- Des mutations gain de fonction de STAT3 et JAK1 ont été décrites dans 20% des ALCL ALK- .
- Dans d'autres cas la présence de transcrits de fusion impliquant les tyrosines kinases ROS1 ou TYK2 aboutit également à une activation constitutive de STAT3 (2,11,24,26–30).
- Des phénomènes épigénétiques avec silencing de PTPN6 pourraient également entraîner une activation de STAT3 (31).

- Ces mutations semblent mutuellement exclusives (2).
- Certains auteurs rapportent parmi les ALCL triple négatifs des cas de ALCL ALK- avec réarrangement du gène FRK (également appelé protéine tyrosine kinase-5 (PTK5)), donnant un transcrit de fusion CAPRIN1-FRK dont la surexpression aboutit à une phosphorylation, et donc une activation, de STAT3 (25).

Translocations de DUSP22/IRF4 et P63

Deux mutations récurrentes sont décrites dans les ALCL ALK- (2,3,11,20,22,23,26,27,32,33) :

- En 2011 Feldman et co (34,35) décrivent une anomalie récurrente dans les ALCL ALK- systémiques et cutanés : la translocation t(6;7)(p25.3;q32.3). Elle intéresse le locus 6p25.3 où se situent les gènes DUSP22 (dual specificity protein phosphatase 22) et IRF4 (interferon regulatory factor 4). *DUSP22* et *IRF4* sont séparés seulement par 40 kb. Cette translocation intéresse néanmoins plus souvent le gène DUSP22 et est associé à une diminution de son expression protéique sans altération du profil d'expression de IRF4. Cela peut expliquer que les ALCL expriment IRF4 indépendamment de leur statut transloqué ou non (34). Les translocations de *IRF4/DUSP22* sont rapportées dans les sALCL ALK- et les cALCL avec une fréquence totale de 30% (34,65,67). Les sALCL ALK- présentant cette translocation sont souvent monomorphes, pauvres en grandes cellules pléomorphes, plus riches en cellules en forme de doughnut avec pseudo inclusions nucléaires, et dépourvus de granules cytotoxiques.
- L'autre translocation récurrente concerne le gène TP63, sur le locus 3q28. La protéine p63 appartient à la famille de p53. Elle comporte deux isoformes qui diffèrent au niveau de leur domaine N terminal : la TAp63 aurait un effet suppresseur de tumeur et la Δ Np63 aurait des propriétés oncogéniques (36). La translocation de TP63 dans les ALCL ALK- entraîne en général une fusion avec le gène TBL1XR1 au locus 3q26 par inv(3)(q26q28). Elle est retrouvée dans environ 8% des sALCL ALK-. Elle entraîne la création d'une protéine analogue à une isoforme négative-dominante de la protéine P63 (Δ Np63).

Ces réarrangements de P63 et DUSP22 sont absents dans les ALCL ALK + et sont mutuellement exclusifs. Lorsqu'aucun des deux n'est retrouvé dans les ALCL ALK-, ils sont parfois décrits comme triple négatif (absence de réarrangement pour DUSP22/IRF4, TP63 et ALK) et leur pronostic est

intermédiaire entre celui des ALCL ALK- avec réarrangements de DUSP22/IRF4 et celui des ALCL ALK- avec un réarrangement de TP63 (33).

MYC et IRF4

Le gène IRF4 aussi connu sous le nom de MUM1 (multiple myeloma oncogene-1) appartient à la famille des facteurs de transcription IRF (interferon regulatory factor). MYC est une cible du gène IRF4 (37) et le promoteur du gène IRF4 possède plusieurs sites de liaison avec STAT3 (30). L'expression de IRF4 est retrouvée en immunohistochimie dans la quasi-totalité des ALCL ALK+ et dans 40 à 50% des ALCL ALK-.

Contrairement à ce qui est décrit pour le gène IRF4, très peu de translocations du gène MYC sont retrouvées dans les ALCLALK-. Elles semblent associées à un mauvais pronostic (4,38). En revanche Sibbon et co. (19) retrouvent dans leur série des gains de MYC récurrents.

Plusieurs auteurs rapportent qu'in vitro ou sur des modèles de xénogreffes, le knockdown de MYC ou de IRF4 est toxique pour les lignées de cellules issues de ALCL. Le knockdown de IRF4 diminue également l'expression du gène MYC et de son réseau de gènes cibles. Néanmoins, si l'expression de MYC et de IRF4 est corrélée dans la plupart des ALCL ALK-, ce n'est pas toujours le cas et il existe probablement d'autres mécanismes moléculaires qui régulent l'expression de MYC dans les ALCL ALK+ et ALK- en plus de la surexpression de IRF4 (4). Le knockdown de IRF4 dans les ALCL ALK+ et ALK- affecte en effet divers gènes impliqués dans de nombreux processus de régulation cellulaire notamment le cycle cellulaire (CDKN1A, CDKN2D, E2F6), la prolifération cellulaire (BAG2, CELF1, TYRO3) ou la réparation de l'ADN (ATM, LIG3).

TP53

Dans la série de ALCL AKL- de Boi et cie (18), une perte du locus 17p13.3-p12, où le gène TP53 est localisé, est présente dans 42% des cas. En revanche, Rassidakis et cie (39) dans leur série de ALCL ALK+ et ALK- retrouvent seulement 8% de cas associés à une mutation de TP53 tandis qu'une surexpression de P53 est beaucoup plus fréquente, retrouvée dans 65% des cas en utilisant un cut off de 10 % de cellules tumorales marquées. Ils précisent qu'en cas de mutation

du gène correspondant la surexpression de P53 est plus marquée : elle est retrouvée dans la totalité des cellules tumorales.

La surexpression de P53 est donc fréquente et souvent associée à un mauvais pronostic dans les ALCL (40,41) mais ne semble pas corrélée à la présence d'une mutation du gène correspondant.

Voie PD1/PDL1 :

L'homéostasie du système immunitaire est médiée par l'expression coordonnée de signaux stimulants et inhibiteurs. La voie PD1/PDL1 (programmed death protein 1/programmed death ligand 1) est un checkpoint immunitaire intéressant dans les cancers. Sa fonction est, normalement, de limiter la fonction des effecteurs T dans les tissus périphérique et de limiter les réactions d'auto-immunité, en cas d'inflammation chronique comme lors d'une infection virale chronique, ou lors de la grossesse (42,43). En effet le PD1 est un récepteur exprimé par de multiples cellules du système immunitaire, notamment les cellules T dont il peut inhiber l'action lorsqu'il se lie à son récepteur, le PDL1. Or dans de nombreux cancers, PD1 exprimé par les cellules T interagit avec PDL1 exprimé par les cellules tumorales ou les cellules du microenvironnement tumoral ce qui induit une perte de fonction des lymphocytes T et permet aux cellules tumorales d'échapper à la surveillance du système immunitaire. De nombreuses études se sont intéressées à l'expression de PD1/PDL1 dans les lymphomes, notamment dans les lymphomes B, et particulièrement ceux survenant dans des sites immuno-privilegiés tels que la peau, le médiastin ou le système nerveux central (43-48).

Les mécanismes génétiques qui induisent la surexpression de PDL1 dans les lymphomes sont : les altérations du chromosome 9p24.1 (48-51) (translocations ou amplifications du gène PDL1) ; la présence d'une interruption de la région 3'-non traduite (UTR : 3'-untranslated region) du gène PDL1 (52) ; ou une activation de la voie STAT3 (29,53,54).

Facteurs pronostiques

L'importance des anomalies cytogénétiques est majeure dans le pronostic des sALCL. Aussi les sALCL avec réarrangement de DUSP22/IRF4 sont décrits comme de meilleur pronostic, avec un

pronostic superposable à celui des ALCL ALK+, contrairement aux autres sALCL ALK- dont le pronostic est plus sombre. Les sALCL dits triples négatifs ont un pronostic intermédiaire entre ceux avec translocation de DUSP22/IRF4 et ceux avec un réarrangement de TP63 qui sont de plus mauvais pronostic.

Généralement le pronostic des ALCL ALK- avec les thérapeutiques conventionnelles est moins bon que celui des ALCL ALK+ mais des études ont trouvé des résultats divergents à ce sujet. L'âge semble être un facteur pronostique majeur (55). La différence de pronostic peut être liée à différents facteurs tels que l'IPI ou le performans status, l'âge, le taux sanguin de LDH. Avec la présence ou non d'une infiltration médullaire (qui est assez rares dans les ALCL) ces quatre variables constituent le PIT (Pronostic index for PTCL-U) défini par Gallamini et cie en 2004 (56). En plus de ces quatre variables, le taux sanguin de β 2microglobuline (avec une valeur seuil de 3 mg/L selon le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (19)), le sous type histologique, le stade Ann Arbor et la présence d'un infiltrat inflammatoire d'accompagnement semblent également compter parmi les principaux facteurs pronostiques (17,19). Pour Doghri et cie les deux facteurs pronostiques principaux semblent être le statut Ann Arbor et l'existence d'une infiltration médullaire (57).

Les résultats parfois divergents des différentes études s'expliquent car l'évaluation des facteurs pronostiques dans les sALCL ALK- est difficile du fait de leur hétérogénéité génétique. Par exemple les patients porteurs d'une translocation du gène DUSP22 ont un pronostic semblable aux ALCL ALK+, qui est bien meilleur que celui des patients porteurs d'une mutation de TP63 (26,27). La proportion de cas portant ces mutations n'est pas nécessairement identique d'une cohorte à l'autre. Dans l'étude de Sibbon et cie le réarrangement du gène ALK ne serait un argument de meilleur pronostic que pour les patients de moins de 40 ans (19) mais les caractéristiques génétiques des différents cas de ALCL ALK- ne sont pas pris en compte dans cette étude.

Enfin, la perte de TP53 a été rapportée comme étant de mauvais pronostic dans les PTCL lorsqu'elle est associée à celle de BCL2, une autre protéine impliquée dans les mécanismes d'apoptose (39,41). De même la perte de TP53 dans les ALCL (20) a été rapportée comme facteur de mauvais pronostic.

Diagnostic différentiel

L'OMS reconnaît deux principaux diagnostics différentiels des sALCL ALK- : (20)

- PCTL NOS CD30+ : Les ALCL ALK- se différencient des PTCL NOS notamment par leur signature moléculaire qui est différente (58). Un modèle basé sur l'étude de trois gènes (TNFRSF8, BATF3, TMOD1) permettrait dans 97% des cas de différencier les PTCL NOS CD30 + et les ALCL ALK-, les ALCL ALK- exprimant systématiquement ces trois gènes. (26,59,60)
- Lymphome de Hodgkin (LH): les cas riches en cellules de Reed-Sternberg avec une déplétion lymphocytaire et un infiltrat inflammatoire polymorphe d'accompagnement moins important sont sources d'erreurs diagnostiques. L'immunohistochimie est une aide diagnostique puisque les LH expriment faiblement PAX5 tandis que les ALCL ALK- ne l'exprime qu'exceptionnellement. Le CD30 est également habituellement plus fortement et diffusément marqué dans les ALCL ALK- que dans les LH. L'EBER (ARN nucléaire précoce de l'EBV), s'il est positif, peut également redresser le diagnostic de LH.

ALCL ALK- cutanés (cALCL)

Les lymphomes cutanés primitifs sont définis comme des lymphomes non Hodgkiniens localisés au niveau cutané sans atteinte extra-cutanée au diagnostic (15).

Epidémiologie

Les lymphoproliférations cutanées T CD30 positives sont les lymphoproliférations T cutanées les plus fréquentes après le mycosis fungoïde et représentent approximativement 25% des lymphoproliférations T cutanées primitives (15,61). Les cALCL représentent à eux seuls environ 8% des lymphomes T cutanés primitifs. Ils sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes et chez les adultes que chez les enfants (62).

Caractéristiques cliniques

Cliniquement les cALCL se présentent sous forme d'un nodule ou de plusieurs nodules, rouge-violacés, de croissance rapide, souvent ulcérés. Les extrémités sont souvent atteintes : mains, pieds, extrémité céphalique (tête et cou). 20% des patients présentent une atteinte multifocale. (63)

Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques

Les caractéristiques cytologiques et immunohistochimiques sont les mêmes que celles des sALCL ALK-.

Sur le plan architectural, les cALCL se présentent sous forme de nids de cellules cohésives dans le derme.

Les ALCL ALK- cutanés primitifs expriment rarement l'EMA contrairement aux sALCL ALK-. L'expression de IRF4 est fréquemment retrouvée (74% dans la série de Wada et cie, (65)).

Caractéristiques génétiques

DUSP22/IRF4

Les cALCL présentent souvent une altération génétique également retrouvée dans les sALCL ALK-, à savoir des réarrangements du locus 6p25.3 (gène DUSP22/IRF4) aboutissant à une translocation de IRF4 (11,27,65,67). Cette translocation est retrouvée dans environ 20 à 25% des cALCL. Ils présentent alors des caractéristiques morphologiques particulières avec une organisation biphasique : des petits lymphocytes cérébriformes exprimant le CD30 sont visibles dans l'épiderme et des grandes cellules CD30+ dans le derme expriment peu les marqueurs cytotoxiques (15). Comme pour les sALCL ALK-, cette translocation de IRF4 n'est pas corrélée à l'expression de la protéine en immunohistochimie.

Voie JAK1-STAT3

Une autre altération récurrente a été décrite dans les cALCL : le transcrit du gène de fusion nucléophosmine1-TYK2 est responsable d'une activation constitutive de la voie STAT3 dans les cas de cALCL présentant ce réarrangement. Il est retrouvé dans environ 5% des cas. (66)

TP63

Des cas de translocation de TP 63 dans les cALCL ont également été rapportés mais sont peu nombreux. De même que pour les sALCL ALK-, les cALCL avec réarrangements de TP63 sont de bien plus mauvais pronostic que ceux avec une translocation de DUSP22/IRF4 ou que les triples négatifs. (36,66).

Facteurs pronostiques

Les lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ ont un comportement indolent et un excellent pronostic avec une survie estimée à 5 ans d'environ 95% (64,68) contre 49% pour les sALCL ALK- (65). Environ 20 à 25% des patients présenteront une rémission spontanée, 50% présenteront une récurrence et 20% auront une évolution systémique. (7,64)

L'étendue des lésions cutanées et l'âge au diagnostic ne semblent pas influencer sur le pronostic (68). En revanche certaines localisations sont liées à un plus mauvais pronostic (jambes, tête et cou), de même que la présence d'une atteinte cutanée multifocale au diagnostic. D'autres facteurs de mauvais pronostic ont également été décrits tel qu'un envahissement extra cutané au cours de l'évolution de la maladie (ganglions lymphatiques à distance ou atteinte viscérale), un stade avancé au diagnostic ou encore une perte de nombreux marqueurs T (64). Un envahissement isolé des ganglions lymphatiques régionaux (présent dans 10% des cas au cours de l'évolution) n'impacterait pas le pronostic des cALCL (65,67,68).

La présence d'un réarrangement de DUSP22/IRF4 ne semble pas influencer le pronostic des cALCL (15).

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels principaux concernent les localisations cutanées de lymphomes systémiques (intérêt de l'EMA) et les autres lymphoproliférations T cutanées dont le mycosis fungoïde.

Selon Wada et cie, contrairement à l'expression immunohistochimique de la protéine correspondante, la présence d'une translocation de IRF4 serait un argument fort en faveur d'un cALCL plutôt que d'une autre lymphoprolifération cutanée T avec une valeur prédictive positive de 90% et une spécificité de 99%. 20% des cALCL de leur série présentaient cette translocation (65). Néanmoins le locus 6p25 est également impliqué dans la papulose lymphomatoïde, une autre lymphoprolifération T cutanée CD30 + (11) et un cas de la série de Wada (1/32, 3%) et cie présentait également une translocation de IRF4 en FISH. Pham-Ledard et cie rapportent quant à eux 2 cas de mycosis fungoïde transformé présentant une translocation de IRF4 (67) et selon les recommandations de l'OMS le diagnostic de cALCL doit être porté avec beaucoup de prudence si le patient présente un antécédent de mycosis fungoïde.

Le diagnostic différentiel parmi les lymphoproliférations cutanées primitives T CD30 + repose sur une corrélation anatomo-clinique. En effet les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques peuvent être semblables pour un cALCL ou une papulose lymphomatoïde. L'étude morphologique et immunohistochimique seule ne suffit pas au diagnostic.

ALCL ALK – associé aux prothèses mammaires (BiALCL)

Epidémiologie

Les lymphomes non Hodgkiniens mammaires sont rares et représentent entre 0,01 et 0,5% des tumeurs mammaires malignes. Les plus fréquentes sont les lymphomes B tels que les lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes de la zone marginale extra-ganglionnaires. Les lymphomes T périphériques mammaires sont rares et représentent environ 10 % des lymphomes

mammaires. Entre 2010 et 2016 en France, le réseau Lymphopath a recensé 43830 cas de lymphomes dont 300 de localisation mammaire. Dans cette localisation, il s'agit le plus souvent de lymphome B (n = 274, 91.5%), tandis qu'on ne dénombre que 25 cas de lymphome T (8%). Parmi ces lymphome T le plus fréquent est le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatif. De plus tous les cas de BiALCL étaient associés à la présence d'implants mammaires ce qui n'est pas le cas pour les autres types de lymphomes recensés (12). Les BiALCL sont associés aux implants remplis de solution saline aussi bien qu'aux implants remplis de silicone. Ils peuvent impliquer un seul ou les deux seins (13). Les implants peuvent avoir été posés pour raisons esthétiques ou dans un but de reconstruction après une néoplasie mammaire ou après une mastectomie prophylactique. Le plus souvent les implants associés aux BiALCL sont texturisés (22) mais cela est possiblement lié à la fréquence d'utilisation de ce type d'implants par rapport aux implants lisses. (69) Des auteurs suggèrent un éventuel rôle de la flore bactérienne qui est plus abondante en cas d'implant texturisé. (13,63)

Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques

Les cellules présentent les mêmes caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques que celles des sALCL ALK- et des cALCL.

Le phénotype T cytotoxique est plus souvent retrouvé dans cette localisation. (12) La plupart des BiALCL expriment IRF4/MUM1 et présentent un phénotype cytotoxique activé (13).

On distingue depuis 2016 deux formes cliniquement distinctes de BiALCL : (11–13)

-l'une est dite « séreuse » ou « in situ ». C'est la forme la plus fréquente. Les cellules lymphomateuses sont présentes uniquement dans l'épanchement périprothétique. Dans ce cas la chirurgie seule est recommandée sans traitement complémentaire. Miranda et co montrent d'ailleurs dans leur série que les patientes ayant reçu une chimiothérapie avaient globalement le même pronostic que celles n'en ayant pas reçu (70).

-l'autre est dite « infiltrante » : les cellules lymphomateuses infiltrent la capsule périprothétique sous forme tumorale avec parfois de la nécrose. Cette forme est associée à un risque

d'envahissement ganglionnaire et de diffusion systémique. Elle nécessite un traitement systémique par chimiothérapie.

Pour certains ces deux formes de BiALCL correspondent à des formes plus ou moins agressives d'une même maladie, les caractéristiques des deux formes in situ et infiltrante pouvant être retrouvées simultanément chez une même patiente. (13)

Caractéristiques génétiques

Les BiALCL sont tous ALK -. Ils présentent un phénotype cytotoxique activé.

Les anomalies des voies de signalisations dans les BiALCL sont analogues à celles des sALCL. Ainsi dans les BiALCL des anomalies des voies impliquant TP53, MYC et JAK/STAT3 sont décrites (71). Il s'agit notamment de mutations de TP53 (13,71) et de mutations activatrices de STAT3 (71). Blombery et co rapportent sur deux cas de BiALCL la présence de mutations acquises de STAT3 et JAK1 (24).

Les BiALCL présentent également des réarrangements du TCRG et pour certains du TCRB (TCR : T-cell receptor) (12,71). En revanche aucun cas de BiALCL présentant un réarrangement de DUSP22 n'a été rapporté.

Facteurs pronostiques :

Le pronostic est très différent en fonction du sous type de BiALCL. Les cas présentant une forme in situ ont un pronostic qui se rapproche de celui des cALCL tandis que ceux avec une forme infiltrante ont un pronostic qui se rapproche du pronostic des sALCL ALK-. (13)

Diagnostic différentiel

De même que pour les sALCL ALK- le diagnostic différentiel des BiALCL est parfois difficile avec le LHc surtout s'ils expriment le CD15. L'absence de clone B ou la présence d'un réarrangement du TCR peuvent permettre de redresser le diagnostic. (12)

Certains BiALCL présentent un phénotype NK/T avec expression du CD56 et des marqueurs cytotoxiques. Dans ce cas l'absence d'expression de l'EBV et la présence d'un réarrangement du TCR γ permettent la distinction avec le lymphome extra-ganglionnaire NK/T nasal-type. Une localisation mammaire d'un sALCL ALK- doit également être éliminée. (72)

TRAITEMENTS

Les traitements couramment utilisés pour les ALCL ALK- sont : (2,22)

- Les chimiothérapies, pour les sALCL ALK- :
Le traitement de référence reste la polychimiothérapie par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) ou CHOEP (plus étoposide) (22) avec possibilité d'une transplantation de cellules souches autologues (autologus stem cell transplantation : ASCT) en cas de réponse complète.
- Les immunothérapies sont également utilisées : le Brentuximab vedotine (BV) est un anticorps monoclonal anti CD30 lié à un agent anti mitotique synthétique (monométhyl auristatine E : MMAE). Il est utilisé pour les ALCL (ALK+ ou ALK-) en rechute ou réfractaires associé à une chimiothérapie conventionnelle à base de CHP (cyclophosphamide, doxorubicine, and prednisone) (37). Un essai clinique de phase III vient de montrer la supériorité du BV CHP sur le CHOP pour le traitement des lymphoproliférations T CD30 périphériques (73).
- Pour les cALCL la chirurgie et la radiothérapie représentent la première ligne de traitement actuellement (66).
- Pour les BiALCL, selon les formes, le traitement diffère. Pour la forme « in situ » la chirurgie seule suffit avec retrait de l'implant et de la coque périprothétique tandis que pour les formes « infiltrantes » un traitement complémentaire par voie systémique (souvent une chimiothérapie CHOP) est nécessaire ainsi que parfois une radiothérapie complémentaire.

Certaines thérapeutiques sont encore en cours d'évaluation mais sont prometteuses. STAT3 est une cible thérapeutique connue dans de nombreux cancers. (31) In vitro l'efficacité des traitements par inhibiteurs de JAK1 dépend du statut phosphorylé (donc activé) de STAT3 dans

les sALCL ALK-, les cALCL et les BiALCL. Leur administration diminue la croissance cellulaire et les taux de STAT3 phosphorylée. Les inhibiteurs de JAK n'ont en revanche pas montré d'effet sur les ALCL ALK+ ce qui s'explique : ALK entraîne directement une phosphorylation de STAT3 sans passer par la voie JAK (30,74). Des inhibiteurs de la voie JAK/STAT tels que le Ruxolitinib et Sutinib pourraient donc s'avérer utiles dans le traitement des ALCL ALK- bien qu'ils ne semblent pas efficace pour le traitement des ALCL ALK+.

Enfin le dasatinib, un inhibiteur de kinases, pourrait inhiber la phosphorylation de STAT3 promue in vitro par la voie CAPRIN1-FRK(25). De même, le développement d'inhibiteurs de TYK2 pourrait également s'avérer une piste prometteuse (75).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans cette étude nous avons voulu étudier les biomarqueurs et les gènes spécifiquement impliqués dans la pathogénie des trois formes de ALCL ALK- : la forme systémique, la forme cutanée et la forme développée sur prothèse.

Nous avons choisi de nous intéresser en particulier à des anomalies déjà décrites dans l'une de ces entités mais peu étudiées dans les autres. Nous avons donc étudié l'expression des protéines P53, P63, MUM1, MYC et GATA3, et l'implication de la voie STAT3 /pospho-STAT3, ainsi que les réarrangements des gènes DUSP22, P53 et MYC.

De plus chacune de ces entités ne pouvant survenir que dans certaines localisations spécifiques, cela soulève la question du rôle du microenvironnement. Nous avons donc étudié la voie PD1/PDL1 en immunohistochimie et en FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)

MATERIEL ET METHODES

Sélection des patients

La sélection des patients s'est effectuée de manière rétrospective, au département d'anatomie et cytologie pathologiques du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier. Après une revue de tous les cas de ALCL diagnostiqués ou vus en relecture entre 2004 et 2018 dans le cadre du réseau Lymphopath, nous avons exclu les cas de ALCL ALK+ et ceux pour lesquels le matériel (bloc de paraffine) n'était plus disponible ou pas en quantité suffisante.

Nous avons donc sélectionnés 37 cas de ALCL ALK-. Parmi eux on dénombre 22 cas systémiques, 13 cas cutanés, et deux cas sur prothèses mammaires.

Renseignements cliniques

Les renseignements cliniques, pour chaque cas, ont été collectés par l'intermédiaire du dossier informatique DxCare, des cliniciens qui s'occupaient des patients, ou même directement auprès des patients.

Les renseignements collectés concernaient l'âge au diagnostic, le sexe, la présentation clinique, la prise en charge thérapeutique initiale, la rechute, la progression, le décès, le nombre de lignes de traitement, le statut au dernier suivi.

Le statut Ann Arbor au diagnostic a pu être déterminé dans tous les cas sauf un.

Histologie et étude immunohistochimique.

Le diagnostic de sALCL ALK-, de cALCL et de BiALCL a été fait sur lames colorées à l'hématoxyline-éosine (HE) et sur lame d'immunohistochimie en appliquant les critères de la classification 2016 de l'OMS des pathologies hématologiques et du tissu lymphoïde (20).

Lorsque des techniques nécessaires pour cette étude n'avaient pas été réalisées pour le diagnostic ou étaient manquantes, nous avons réalisés sur les blocs de paraffine des coupes de 3µm d'épaisseur qui ont pu être colorées à l'HE ou techniques en immuno-histo-chimie avec

l'automate Ventana Benchmark XT autostainer (Ventana Tucson, AZ, USA).

Les anticorps suivants ont été utilisés :

- CD3 (clone 2GV6, Ventana, PREP Kit Ventana)
- CD2 (clone MRQ-11 Ventana, PREP Kit Ventana),
- CD5 (clone 4C7, DAKO, Denmark A/S 1:100),
- CD7 (clone CBC-37, DAKO, 1:25),
- CD4 (clone SP35, Ventana, PREP Kit Ventana),
- CD8 (clone SP57, Ventana, PREP Kit Ventana),
- TCR β F1 (clone 8A3, Thermo scientific, Courtaboeuf, France, 1 :50).
- CD30 (clone Ber-H2, Ventana, PREP Kit Ventana),
- ALK1 (clone ALK1, DAKO, 1:50),
- CD15 (clone MMA, Ventana, PREP Kit Ventana),
- Granzyme B (clone GR B-7, DAKO, 1:25),
- TIA1 (clone 2G9, Immunotech, Marseille, France, 1:100),
- Perforin (clone 5B10, Menarini, California USA 1:20),
- CD20 (clone L26, Dako, Denmark A/S, 1:300),
- PAX5 (clone DAK-PAX5, DAKO, 1:25),
- MUM1 (clone MUM1p, Dako, 1:50),
- P63 (clone 4A4, Ventana, PREP Kit Ventana),
- P53 (clone DO7, Ventana, PREP Kit Ventana),
- MYC (clone EP 121, Epitomics, Burlingame, CA, USA 1:100),
- GATA3 (clone L50-823 Biocare medical, California USA 1:50),
- CD68 (clone KP1, DAKO, 1:400),
- PD1 (clone NAT105, Abcam, Paris, France 1:100),
- PDL1 (clone E1L3M, cell signaling, Leiden The Netherlands, 1:200),
- phospho-STAT3 (p-STAT3, clone M9C6, cell signaling, 1:50).

Une association avec l'EBV a été recherchée à l'aide d'une technique d'hybridation in situ avec l'EBER.

Pour MUM1, MYC, GATA3, P63 et P53 nous avons évalué le pourcentage de cellules tumorales positives. Ces marqueurs étant peu étudiés dans les ALCL ALK – nous avons utilisés les valeur seuil de référence déterminées pour ces marqueurs dans d'autres lymphomes. Dans ces études antérieures, l'expression de MYC et de P63 (clone 4A4) déterminée à l'aide de ces valeur seuils

étaient corrélées à la présence de réarrangements des gènes correspondant en FISH. Wang et cie ont utilisé le clone 4A4 qui reconnaît toutes les isoformes de P63 et ont établi que le cut off de 30 % de cellules marquées permet de détecter 100% des cas avec un réarrangement de TP63 en FISH.

L'expression protéique était donc retenue comme positive en cas de marquage nucléaire de respectivement 30% des cellules tumorales pour MUM1 ; 40% pour MYC (76,77) ; 10% pour GATA3 (78); 30% pour P63 (36,79) et 10% pour P53(80,81).

Pour l'évaluation de PD1 et de PDL1, pour chaque cas, nous avons comparé les marquages obtenus avec ces anticorps et avec le CD3, le CD30 et le CD68 pour évaluer spécifiquement l'expression de PDL1 dans les cellules tumorales, positives pour le CD30, et dans les macrophages, positifs pour le CD68, et celle de PD1 dans les lymphocytes T intra-tumoraux (TILs) positifs pour le CD3.

Pour PD-L1 le marquage membranaire et le marquage cytoplasmique ont été retenus (42).

Le marquage de PD1 a été évalué au niveau de la membrane cellulaire et du cytoplasme des TILs (82). Le pourcentage de cellules positives a été évalué pour les deux anticorps et les cas positifs dans 1% ou plus des cellules concernées, quel que soit l'intensité du marquage, ont été considérés comme positifs (42).

L'immunofluorescence après hybridation in situ (FISH)

Caractéristiques des sondes

La FISH sur noyaux interphasiques a été réalisée sur des coupes de 3 µm d'épaisseur. Deux types de sonde ont été utilisées : des sondes « split signal » ou « break apart » pour DUSP22-IRF4 (Zytolight SPEC IRF4, DUSP22 dual color break apart probe, 6p25.3, Zytovision), MYC/8q24 (sonde Y450 ; DAKO A/S) et PDL1 (PDL1, CD274 break apart probe, 9p24.1, Empire Genomics), et une sonde de délétion pour TP53 (TP53 deletion probe, 17p13.1, Cytocell).

Sonde	Fournisseur	Type	Remaniements attendus	Pas de remaniement
DUSP22-IRF4	Zytovision	Break appart	1F1V1R	2F
MYC	DAKO	Break appart	1F1V1R	2F
PDL1	Empire Genomics	Split Signal	1F1V1R	2F
TP53	Cytocell	Délétion	1R2V	2V2R

Acquisition des images

Une prévisualisation des échantillons hybridés était réalisée pour la sélection des champs à numériser.

Puis, pour une interprétation optimale des résultats, nous avons réalisé des captures d'images digitales à l'aide d'un microscope à fluorescence Leica Axioplan (Zeiss Axio Imager M1) équipé d'une caméra CDD (charge-coupled device) couplé à la plateforme de numérisation Metafer, en association avec le logiciel de capture d'images ISIS (MetaSystem, FISH Imaging System, Germany).

Interprétation des résultats :

Au moins 100 noyaux ont été analysés. Pour chaque cas, la présence d'une anomalie génétique était retenue lorsque plus de 15% des cellules analysées présentaient une anomalie. Pour les sondes « break appart », l'anomalie recherchée correspondait à des signaux séparés (= présence d'un réarrangement) ou à la présence de plus de deux signaux de fusion (= amplification). Pour la sonde de délétion, il s'agissait de la perte d'un « signal rouge » malgré la présence de deux signaux « verts » traduisant la perte isolée du locus d'intérêt.

Extraction d'ADN et analyse par PCR.

Pour chaque cas le statut clonal des cellules tumorales a été déterminé par l'étude du réarrangement des gènes du TCR.

L'étude a été faite pour chaque cas sur des copeaux de tissu lésionnel inclus en paraffine, préalablement déparaffinés à l'aide d'une solution de déparaffinisation : Qiamp DNA Blood mini kit® (QIAGEN, France). Chaque réarrangement du TCR a été amplifié par PCR avec les amorces décrites par le groupe BIOMED-2 (83).

Le produit d'amplification par PCR a ensuite été analysé à l'aide d'un séquenceur AB3130XL® (Applied Bioscience) puis par Genescan®.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par le Département d'Information Médicale (DIM) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier à l'aide du logiciel SAS, version 9.

Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

Analyse de la survie (absence d'évènement)

Pour l'analyse de survie, la date d'origine correspondait à la date de diagnostic du lymphome et la date de point à celle du dernier suivi ou du décès. Le temps de survie a ainsi été calculé pour chaque sujet. Tous les sujets vivants à la date de point correspondaient à des données censurées à droite pour la courbe de survie.

Un évènement a été défini comme : décès, rechute ou absence de réponse au traitement.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les probabilités de survie en fonction du temps pour les variables qualitatives et le modèle de Cox a été utilisé pour les variables quantitatives. La comparaison des courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques potentiels a été réalisée à l'aide du test du Log Rank.

Analyse descriptive

Pour la description globale de l'ensemble de l'échantillon, les variables qualitatives ont été étudiées en termes de fréquences et pourcentages des différentes catégories.

Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales et des interquartiles (75ème et 25ème centiles).

Comparaison des données entre les différents sous-groupes.

La comparaison entre les sous-groupes a été réalisée à l'aide des tests de comparaison de moyennes (Student ou Wilcoxon en fonction de la distribution) pour les variables quantitatives et à l'aide d'un test du chi-deux pour les variables qualitatives. Lorsque les conditions de validité du chi-deux n'étaient pas respectées, celui-ci a été remplacé par le test exact de Fisher.

Analyse univariée sur la survie sans évènement (EFS)

La valeur pronostique des marqueurs IHC et des anomalies cytogénétiques, a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression univariée. Le risque d'absence d'évènement a été évalué dans la cohorte globale, puis, pour les ALCL ALK- cutanés et ganglionnaires, par sous-groupe. Les modèles étaient adaptés au type de variable : linéaire pour les variables continues, logistiques pour les variables binaires.

Recherche de valeurs seuils pour les différents marqueurs IHC

Une courbe ROC a été utilisée pour déterminer une valeur seuil pour chaque marqueur IHC à partir de laquelle les sujets auraient la présence ou absence d'un évènement. La courbe ROC porte la sensibilité en ordonnée et (1 – spécificité) en abscisse.

RESULTATS

Caractéristiques cliniques et histopathologiques.

Les caractéristiques des 37 patients sont résumées dans la table 1.

Données cliniques et suivi

La durée médiane de suivi de patients de cette étude est de 15 mois (12-108). Comme cela était attendu, pour les patients présentant une forme systémique de ALCL, la maladie était plus agressive et le pronostic plus sévère que pour les formes cutanées ou sur prothèse mammaire.

La plupart des patients du groupe sALCL ALK- avaient un stade Ann Arbor élevé au diagnostic (stade III ou IV) alors que tous les patients des groupes cALCL et BiALCL se sont présentés avec un stade initial IE. Les patients du groupe sALCL ALK- ont plus souvent reçu un traitement par chimiothérapie que ceux des deux autres groupes (77,8% versus 30,8%, $p=0,013$), ont reçu plus souvent au moins deux lignes de traitement (44,4% versus 0%, $p=0,01$), étaient moins souvent en rémission complète au dernier suivi (36,4% versus 92,9%, $p=0,0013$) et sont souvent décédés à cause de leur maladie (50% versus 0%, $p=0,002$).

Les deux patientes du groupe BiALCL présentaient chacune une des deux formes de BiALCL décrite. L'une présentait un épanchement séreux sans masse. Elle a bénéficié d'un retrait de l'implant et d'une capsulectomie. La deuxième avait un épanchement associé à une masse palpable. Elle a bénéficié d'un retrait de l'implant associé à une polychimiothérapie. Les deux patientes sont en rémission complète sans rechute à la date des dernières nouvelles.

Caractéristiques morphologiques :

Les cellules tumorales, pour tous les cas, étaient de grandes cellules pléomorphes avec un noyau irrégulier (Figure 1). Des cellules « Hallmark » avec le noyau excentré en forme de fer à cheval étaient également toujours présentes mais en nombre variable.

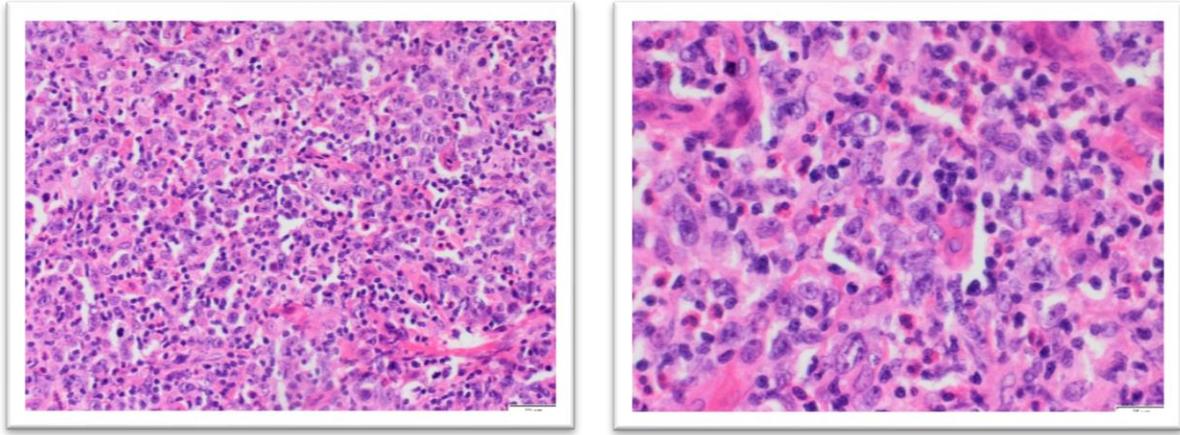


Figure 1: Lames colorées à l'HE. À gauche : objectif X20, à droite : objectif X40

Caractéristiques immunohistochimiques :

Dans tous les cas de cette étude, les cellules tumorales présentaient une forte positivité pour le CD30 (Figure 2) et une négativité de ALK et EBV.

Les cellules tumorales présentaient également un phénotype T incomplet avec perte d'un ou plusieurs marqueurs T, y compris le CD2, le CD3, le CD5 et le CD7. Pour dix des cas (10/37, 27%) dont 4 sALCL ALK-, 4 cALCL et les deux BiALCL, ces quatre marqueurs T étaient perdus.

La plupart des cas étaient positifs pour le CD4. Un cas de sALCL ALK- présentait une co-expression de CD4 et CD8 tandis que 9 cas (5 sALCL ALK- et 4 cALCL) étaient négatif à la fois pour le CD4 et le CD8.

Dans la plupart des cas (25/37, 68%) au moins un marqueur cytotoxique était exprimé parmi le TIA1, le Granzyme B et la Perforine. Douze cas étaient néanmoins négatifs pour ces trois marqueurs dont 9 sALCL ALK- et 3 cALCL.

Expression des protéines d'intérêt :

Pour l'évaluation de l'expression de p-STAT3 seule l'expression nucléaire par les cellules tumorales a été prise en compte (Figure 2). Lorsqu'un marquage était observé, il était présent dans au moins 20% des cellules tumorales, ce qui correspond au seuil de positivité déjà utilisé par certains auteurs (84).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence statistiquement significative d'expression de p-STAT3 entre les sous-groupes ($p=0,073$). Néanmoins l'expression de p-STAT3 avait tendance à être plus souvent observée dans les cALCL (84,6%) et les BiALCL (100%) que dans les sALCL ALK- (54,5%).

MUM1 était significativement plus exprimée dans les formes systémiques que dans les formes cutanées (90,9% versus 46,2%, $p=0,006$).

La P63 n'était exprimée que dans 2 cas de sALCL ALK- et les deux patients sont décédés de leur maladie (Figure 3).

Aucune différence significative entre les sous-groupes n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne l'expression des protéines MYC, et GATA3. Dans la cohorte globale, 27% des cas (10/37) exprimaient MYC et 8,6% des cas (3/35) exprimaient GATA3.

En ce qui concerne la protéine P53 (figure 4), 43,2% des cas (16/37) dont 5cALCL, 11 sALCL ALK- et aucun BiALCL exprimaient cette protéine. Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes et son expression n'était pas corrélée à l'EFS.

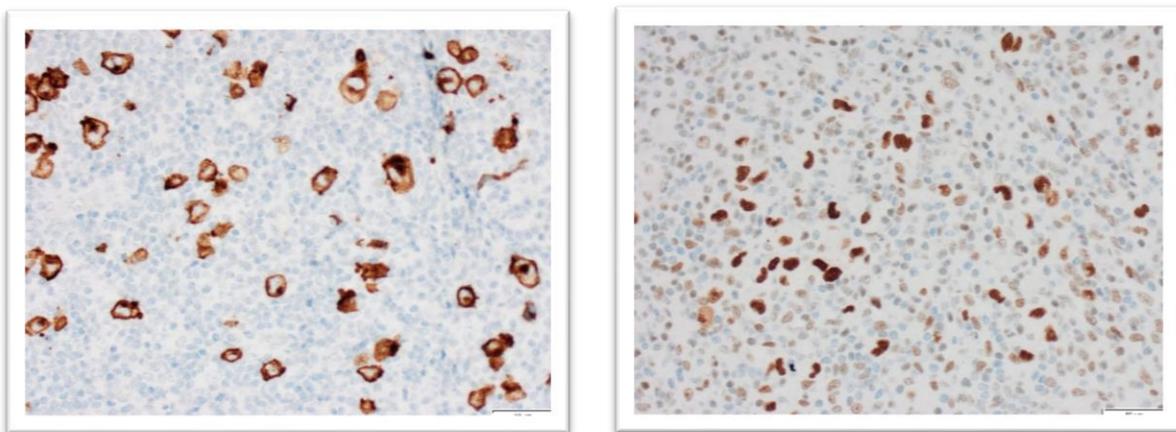


Figure 2 : photos du cas n°36. À gauche : anticorps anti CD30, objectif X20, à droite : anticorps anti pSTAT3, objectif X20 : les cellules tumorales, de grande taille, expriment le CD30. Dans ce cas elles présentent également une surexpression de pSTAT3.

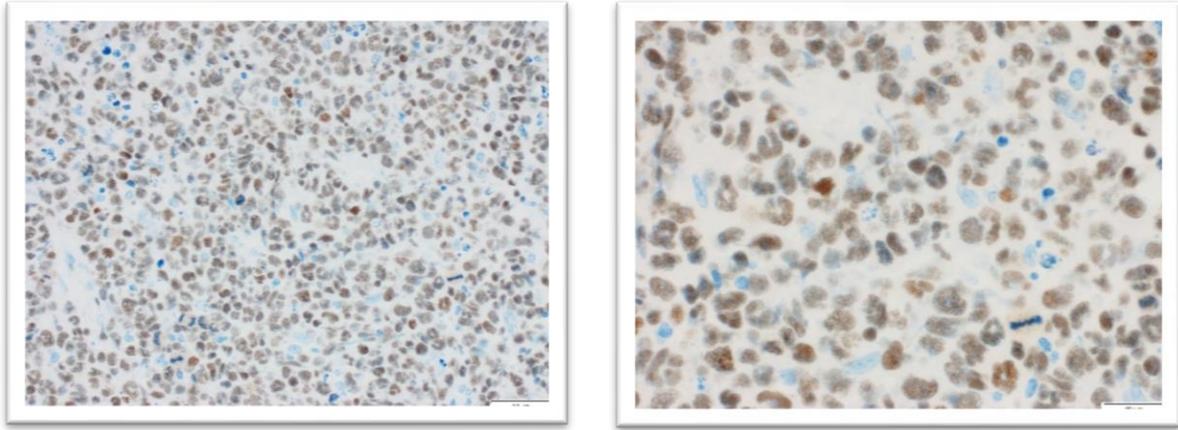


Figure 3 : photos du cas n°33, Lames d'IHC, anticorps anti P63. À gauche : objectif X20, à droite : objectif X40. On observe un marquage modéré à fort exclusivement dans les cellules tumorales, dans presque toutes les cellules tumorales.

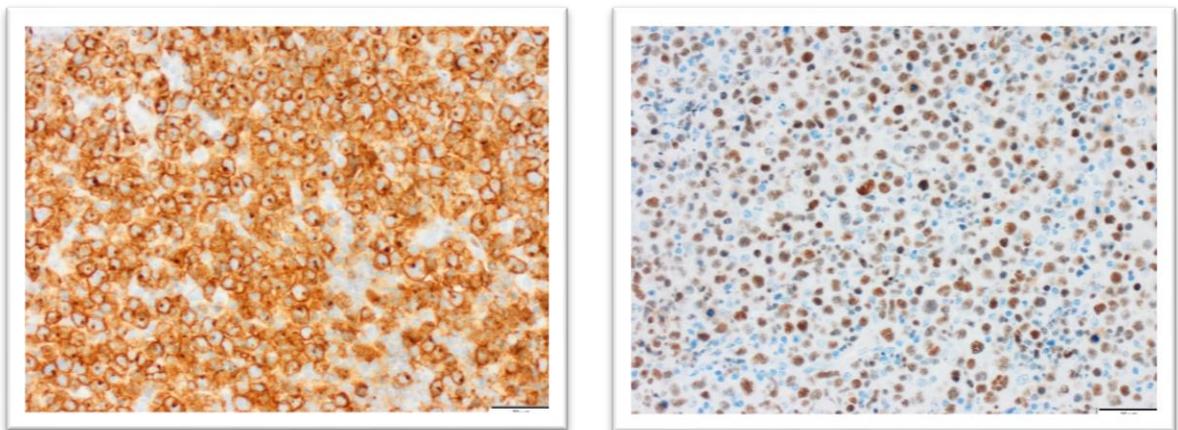


Figure 4 : photos du cas n°28, Lames d'IHC. À gauche : anticorps anti CD30, objectif X20, à droite : anticorps anti P53 objectif X20. On observe un marquage fort des cellules tumorales avec l'anticorps anti CD30 et modéré à fort avec l'anticorps anti P53.

Résultats de l'étude en FISH et des réarrangements des gènes du TCR.

La délétion de TP53 est l'altération cytogénétique la plus fréquemment retrouvée (20,6%) dans la cohorte globale et a été observée dans les trois entités. Néanmoins nous n'avons pu mettre en évidence aucune corrélation entre la présence d'une délétion en FISH et la présence d'une expression protéique dans les cellules tumorales ($p=0,209$). Les 5 cas de sALCL ALK- avec une délétion de TP53 avaient un stade III-IV et trois d'entre eux (3/5, 60%) sont décédés de leur maladie tandis que les cas de cALCL et de BiALCL avec une délétion de TP53 se présentaient avec un stade IE et ont évolué vers une rémission complète.

La présence d'une translocation DUSP22/IRF4 (figure 5) a pu être observée dans des cas systémiques (20%, 4/20) aussi bien que dans des cas cutanés (8,3%, 1/12). Lorsque cette translocation était retrouvée en FISH, dans les 4 cas de sALCL ALK- l'expression protéique de MUM1 était forte, tandis que dans le cas cutané elle était absente. De plus 3 cas sur les 5 (3 sALCL ALK-) ne présentaient aucune expression des marqueurs cytotoxiques (TIA1, Granzyme B et Perforine). Les deux autres (un sALCL ALK- et un cALCL) exprimaient au moins TIA1 et granzyme B.

Parmi tous les cas testés dont le résultat était contributif en FISH avec la sonde MYC aucun ne présentait de réarrangement, de gain ou de perte.

Un réarrangement clonal du TCRgamma a été mis en évidence pour 21 des 30 cas testés.

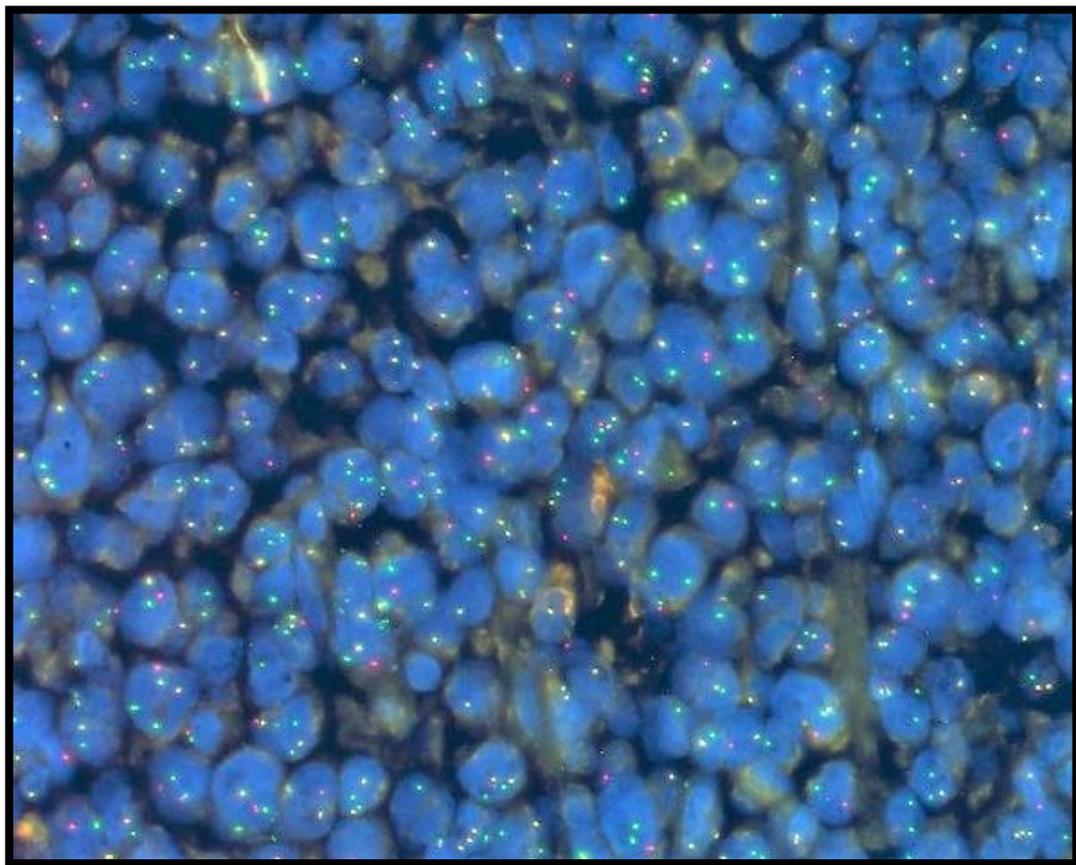


Figure 5 : résultat de l'étude en FISH du cas n°42, IRF4. Présence de signaux de fusion et de signaux rouge et verts dans les cellules tumorales traduisant l'existence d'une translocation du gène IRF4.

Voie PD1/PDL1

Les données concernant l'expression en IHC de PD1 dans les Lymphocytes T intra tumoraux (TILs) et de PDL1 dans les macrophages et les cellules tumorales et l'étude en FISH du gène PDL1 sont présentés dans la table 2.

La co-expression de PDL1 dans les cellules tumorales et dans les macrophages et de PD1 dans les TILs a été observée dans les trois sous-groupes sans différence significative entre eux.

Dans tous les cas testés avec la sonde PDL1, aucune translocation n'a pu être mise en évidence. Néanmoins 6 cas sur les 31 pour lesquels nous avons obtenus un résultat interprétable présentaient une amplification du gène PDL1 (6/33, 18,2%) (figure 7). Ces 6 cas correspondent à 4 sALCL ALK-, 1 cALCL et 1 BiALCL. Parmi eux 3 cas (2 sALCL ALK- et 1 BiALCL) avaient également une perte de TP53, en plus de l'amplification du gène PDL1. Le BiALCL qui présente ces deux altérations cytogénétiques est celui qui se présentait cliniquement avec une masse tumorale palpable.

On note également que la présence de TILs exprimant PD1 (PD1+) était significativement associée à l'expression de PDL1 par les cellules tumorales ($P=0,02$).

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'expression de la protéine PDL1 dans les cellules tumorales tendait à être associée à la présence d'une amplification du gène PDL1 ($P=0,065$).

Enfin il y avait une association statistiquement significative entre l'expression de p-STAT3 et de PDL1 ($P=0,0049$).

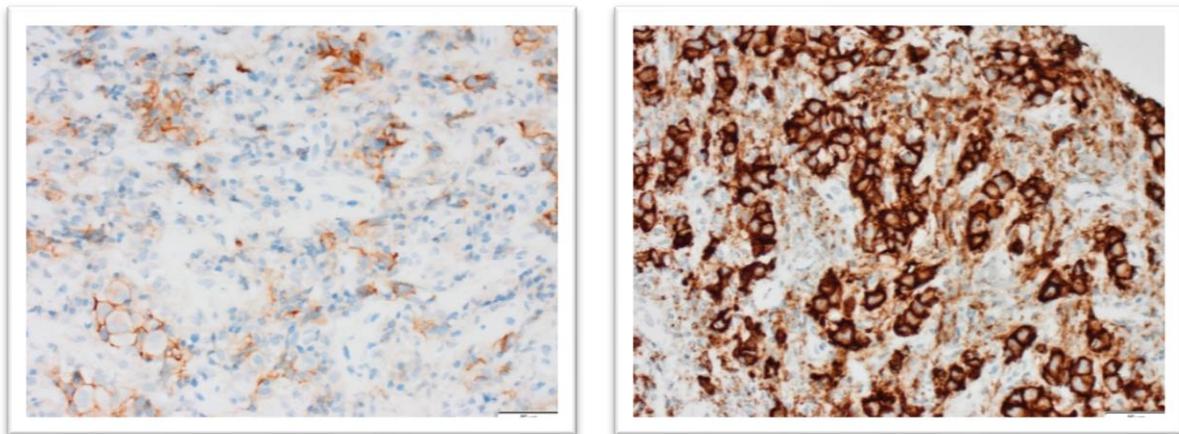


Figure 6 : Lames IHC du cas n°19. A gauche : Anticorps anti PD1 exprimé par les lymphocytes T intra tumoraux, objectif X20, A droite : Anticorps antiPDL1 objectif X20

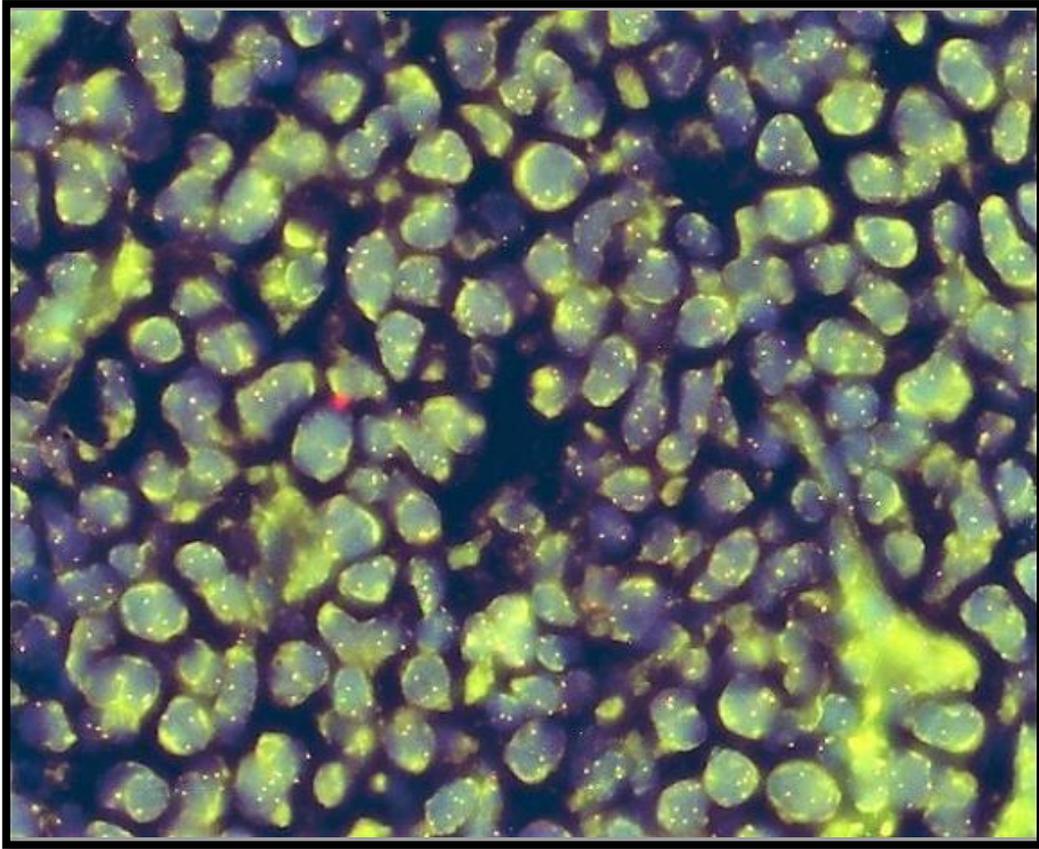


Figure 7 : résultat de l'étude en FISH du cas n°42 avec la sonde PDL1 break apart : on note une augmentation du nombre de signaux de fusion par cellule sans séparation des signaux, traduisant une augmentation du nombre de copie du gène sans translocation.

Relation entre les paramètres biologiques et le pronostic :

Nous avons évalué la corrélation entre les variables d'intérêt et la survie sans événement (EFS) dans les 37 cas de ALCL ALK- de notre cohorte. Les événements correspondent au décès, à la rechute ou à la progression. Les résultats sont présentés dans la table 3.

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'analyse statistique avec le modèle de Cox met en évidence une tendance : l'expression de p-STAT3 tend à être associée à un pronostic plus sombre.

Aucune autre association statistiquement significative entre les paramètres biologiques étudiés et la survie sans événement n'a pu être mise en évidence, que ce soit au niveau de l'expression protéique ou des altérations cytogénétiques.

DISCUSSION

Nous nous sommes intéressés au rôle potentiel de biomarqueurs que nous avons étudiés et comparés dans les trois formes de ALCL ALK - : 22 sALCL ALK-, 13 cALCL et 2 BiALCL.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques des patients, nos résultats sont concordants avec les données de littérature. La plupart des patients présentant un sALCL ALK- avaient un stade III-IV au diagnostic. Leur pronostic était sombre (10) avec des rechutes et une mortalité importante liée à la maladie malgré des traitements systémiques avec des polychimiothérapies. À l'inverse, tous les patients présentaient un cALCL ou un BiALCL avaient une maladie localisée au moment du diagnostic avec un stade IE. Bien que quelques patients avec un cALCL ont été traités avec une chimiothérapie ou ont rechuté comme cela a déjà été rapporté (64,68), ils étaient tous en rémission complète lors du dernier suivi. Les deux cas de BiALCL de cette série correspondaient chacun à une des deux formes décrites dans la littérature (12,72,85). Une patiente présentait un épanchement séreux autour de l'implant tandis que la seconde avait une masse palpable dans le sein. Les deux patientes ont eu une évolution indolente, sans récurrence de la maladie et étaient en rémission complète lors du dernier suivi. La patiente présentant une masse tumorale a bénéficié d'un traitement plus agressif avec une chirurgie mammaire complétée par un traitement systémique par chimiothérapie tel que cela est recommandé (12,70,72,85).

Comme attendu, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les différentes entités en ce qui concerne les aspects histologiques et immunophénotypiques classiques. Tous les cas étudiés présentaient des grandes cellules pléomorphes avec présence de cellules « Hallmark » en nombre variable et une expression forte et diffuse du CD30. La perte des marqueurs T était fréquente dans les trois entités.

Dans la plupart des cas les marqueurs cytotoxiques étaient exprimés tel que cela est habituellement décrit (12,55,70). Néanmoins dans certains cas, dont des sALCL-ALK- et des cALCL, ces trois marqueurs étaient négatifs. Or il est décrit que les ALCL ALK- avec translocation de *DUSP22/IRF4* ne présentent classiquement pas d'expression de ces marqueurs cytotoxiques (32). Dans cette série, parmi les 5 cas avec ce réarrangement (1 cALCL et 4 sALCL ALK-), 3 sALCL ALK- ne présentaient aucune positivité pour les marqueurs cytotoxiques.

Le gène IRF4 appartient à la famille des facteurs de transcription IRF (interferon regulatory factor). Il a été montré que l'expression protéique de MUM1 est associée à un mauvais pronostic en terme de survie dans les PTCL (37). Or dans notre série la surexpression de MUM1 était significativement plus fréquente dans les sALCL ALK- que dans les cALCL. Comme MUM1 est la cible de certains traitements immuno-modulateurs tels que le lénalidomide, qui a démontré son efficacité clinique dans les PTCL (86,87) ; MUM1 pourrait donc être une cible thérapeutique dans certains cas de sALCL ALK-.

En ce qui concerne l'expression protéique de P63, elle est liée dans les ALCL ALK- à des anomalies structurales du chromosome telles que des translocations ou des copies surnuméraires (33,79). Ces anomalies sont connues pour être de mauvais pronostic. Dans cette série seulement 2 cas présentaient une expression de P63. Il s'agit de deux patients présentant un sALCL ALK- qui sont décédés des suites de leur maladie.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation constitutive de la voie STAT3 est décrite dans les ALCL (24,31,88). Nous avons observé dans la cohorte complète 67,6% (25/37) de cas exprimant pSTAT3. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'expression de pSTAT3 était plus fréquente parmi les cALCL et les BiALCL que les sALCL ALK- et elle tend à être corrélée à la survie sans évènement ($p=0,08$). Ces données sont contradictoires avec d'autres études rapportant que l'expression pSTAT3 serait corrélée à une moins bonne survie globale dans certains lymphome T (31,84). Néanmoins ces observations antérieures ne retrouvent une association entre l'expression de pSTAT3 et la moins bonne survie globale que pour les lymphomes T angio-immunoblastiques (AITL) avec un cut off à 80% de cellules tumorales exprimant pSTAT3 pour retenir le marquage comme positif (31). Pour les ALCL ALK- avec un seuil de positivité à 20% des cellules tumorales marquées, l'expression de pSTAT3 n'était associée à un meilleur pronostic qu'en terme de survie globale mais pas en terme de survie sans récurrence donc de survie sans évènement (84).

Les données de la littérature divergent donc en fonction du type de lymphome T étudié. Nos résultats sont concordants avec des résultats antérieurs : dans les ALCL ALK- l'expression de pSTAT3 semble être corrélée à une meilleure survie sans évènement.

Pour certains marqueurs étudiés nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative d'expression des protéines entre les sous-groupes, ni d'influence de l'expression de ces protéines sur la survie sans évènement.

- L'expression de GATA 3 a déjà été étudiée dans les PTCL où elle semble corrélée à un plus mauvais pronostic (78,89). Dans notre série seulement 2 cas de sALCL ALK- et 1 cas de BiALCL exprimaient le GATA3. Nous n'avons pu, devant ces faibles effectifs, observer de corrélation entre l'expression de GATA3 et la survie sans évènement.
- MYC favorise la survie des cellules des ALCL et son expression protéique au sein de celles-ci est associée à un mauvais pronostic selon les données de la littérature (4). De rares cas de ALCL avec réarrangements du gène MYC ont été décrits, en particulier des cas pédiatriques (38,90). Dans notre série, 10 cas présentaient une surexpression de cette protéine (6 sALCL ALK-, 3cALCL et 1 BiALCL de forme « infiltrante ») mais ces anomalies n'avaient pas de valeur statistique.
- La P53 est souvent surexprimée dans les ALCL bien que le gène correspondant soit rarement muté. Malgré le nombre de cas présentant une expression de cette protéine en immunohistochimie, cette expression n'avait aucune signification statistique.

En revanche, en ce qui concerne l'étude en FISH, les délétions de TP53 sont l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment retrouvée dans notre série de cas. Elle est présente dans les trois entités de ALCL ALK- avec une fréquence comparable. Les mutations de TP53 sont rapportées dans les lymphomes B et T (91,92) mais la surexpression de la protéine P53 est positivement corrélée à la présence de mutation (91) du gène TP53 seulement dans des lymphomes T, pas dans les ALCL en particulier. Dans cette étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'expression de la protéine P53 et la présence d'une délétion de TP53 ($p=0.20$). De plus les altérations de TP53, par mutation et/ou délétion sont associées à un mauvais pronostic dans les pathologies hématologiques malignes (92–94). Bien que la présence d'une délétion de TP53 ne soit pas corrélée à l'EFS dans notre série, 3 des 5 patients présentant un sALCL ALK- associé à cette anomalie sont décédés de leur maladie et la patiente avec un BiALCL associé à une délétion de TP53 présentait une masse tumorale.

Les translocations de *IRF4/DUSP22* sont rapportées dans les sALCL ALK- et les cALCL (34,65,67) mais pas dans les BiALCL (12). Les résultats de notre étude sont donc cohérents avec les données de la littérature.

Les translocations de *DUSP22/IRF4* ont été proposées comme causales de la surexpression protéique de MUM1 dans les PTCL (33). Néanmoins dans cette série peu de cas présentaient cette anomalie cytogénétique tandis qu'un plus grand nombre de cas présentaient une surexpression de la protéine MUM1. De plus le seul cas de cALCL qui présentait une translocation de *DUSP22/IRF4* ne présentait pas de surexpression de la protéine MUM1 en immunohistochimie puisque le marquage était présent seulement dans 5% des cellules tumorales.

Ces résultats sont concordants avec les résultats d'autres études qui ne trouvent pas de différence d'expression de *IRF4* entre les ALCL ALK- qui présentent une translocation de *DUSP22/IRF4* et ceux qui ne présentent pas cette translocation (34).

Aucun réarrangement de *MYC* n'a été détecté dans notre série.

En ce qui concerne le microenvironnement tumoral, nous avons identifié l'expression protéique de PD1/PDL1 en immunohistochimie dans la plupart des cas de ALCL ALK- sans différence entre les trois entités. L'amplification du gène *PDL1* était la deuxième altération cytogénétique la plus fréquente et était retrouvée dans les trois entités. Nous avons pu démontrer une tendance à la corrélation entre l'expression de *PDL1* et l'amplification du gène *PDL1* et une association significative entre l'expression *PDL1* et celle de *pSTAT3* dans les cellules tumorales. L'utilité de l'expression de PD1/PDL1 pour prédire le pronostic reste à éclaircir dans les lymphomes. Certains auteurs rapportent que l'expression de *PDL1* par les cellules tumorales est corrélée à une moins bonne survie globale dans les lymphomes à grandes cellules B (DLBCL : diffuse large B cell lymphomas) (95). D'autres parviennent à la même conclusion avec quelques nuances : l'impact pronostique de l'expression de *PDL1* dans la cohorte de DLBCL de Xing et cie n'est statistiquement significatif que pour la survie globale mais pas pour la progression après une première ligne de traitement, la survie sans récurrence, ou la survie sans progression (96) dans les lymphomes à grandes cellules B. Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence d'association entre l'EFS et l'expression de PD1/PDL1 ou l'amplification du gène *PDL1*.

A notre connaissance cette étude est la première à rapporter un cas de BiALCL avec une amplification de PDL1 au locus 9p24.1 et une délétion de TP53. Cette patiente se présentait cliniquement avec une masse tumorale et a donc reçu un traitement systémique. Elle est vivante sans récurrence ou progression à la date de point.

CONCLUSION

L'expression de pSTAT3 semble être corrélée à une meilleure survie sans événement. Bien qu'il existe une association significative entre l'expression PDL1 et celle de pSTAT3 dans les cellules tumorales, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'EFS et l'expression de PD1/PDL1 ou l'amplification du gène PDL1.

La présence d'une délétion de TP53 tend à être liée à un pronostic plus sévère. L'immunohistochimie ne peut cependant pas être utilisée pour détecter ces mutations puisque l'expression de la protéine n'est pas corrélée à la présence d'un réarrangement du gène correspondant.

L'expression de la protéine P63 semble être associée à un mauvais pronostic dans cette étude et une étude du gène correspondant est en cours pour vérifier le lien entre la surexpression de cette protéine et un réarrangement du gène correspondant.

Les sALCL ALK- sont le type de ALCL qui présentent le plus mauvais pronostic. Dans cette étude la surexpression de MUM1 était significativement plus fréquente dans les sALCL ALK- que dans les cALCL ce qui peut s'avérer une piste pour le traitement des sALCL par immunomodulateurs comme le légalidomide. De plus la présence d'une surexpression de la protéine MUM1 est indépendante de la présence d'une translocation du gène correspondant.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop JCEH*. 2017;57(3):120-42.
3. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2 juill 2015;126(1):17-25.
4. Weilemann A, Grau M, Erdmann T, Merkel O, Sobhiafshar U, Anagnostopoulos I, et al. Essential role of IRF4 and MYC signaling for survival of anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1 janv 2015;125(1):124-32.
5. Villalva C, Bougrine F, Delsol G, Brousset P. Bcl-2 expression in anaplastic large cell lymphoma. *Am J Pathol*. mai 2001;158(5):1889-90.
6. Delsol G, Brugières L, Gaulard P, Espinos E, Lamant L. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negative. *Hematol Meet Rep Former Haematol Rep [Internet]*. 11 juin 2009 [cité 17 oct 2018];3(1). Disponible sur: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/hmr/article/view/530>
7. Boi M, Zucca E, Inghirami G, Bertoni F. Advances in understanding the pathogenesis of systemic anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol*. 1 mars 2015;168(6):771-83.
8. 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.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 sept 1994;84(5):1361-92.
10. ten Berge RL, de Bruin PC, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, van der Valk P, Meijer CJLM. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology*. nov 2003;43(5):462-9.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 2016;127(20):2375-90.
12. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2016;27(2):306-14.

13. Leberfingher AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 1 déc 2017;152(12):1161-8.
14. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* août 1997;100(2):554-5.
15. 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;
16. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 15 juill 2007;110(2):479-84.
17. Agrawal K, Shet T, Sridhar E, Dhende S, Sengar M, Arora B, et al. Story of survival in anaplastic large cell lymphoma - sometimes more than the anaplastic lymphoma kinase status: An evaluation of pathologic prognostic factors in 102 cases. *Indian J Pathol Microbiol.* déc 2017;60(4):533-40.
18. Boi M, Rinaldi A, Kwee I, Bonetti P, Todaro M, Tabbò F, et al. PRDM1/BLIMP1 is commonly inactivated in anaplastic large T-cell lymphoma. *Blood.* 10 oct 2013;122(15):2683-93.
19. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2012;30(32):3939-46.
20. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., éditeurs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p. (World Health Organization classification of tumours).
21. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugières L, Terrier-Lacombe MJ, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood.* 15 mars 1998;91(6):2076-84.
22. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer Treat Res.* 2019;176:127-44.
23. King RL, Dao LN, McPhail ED, Jaffe ES, Said J, Swerdlow SH, et al. Morphologic Features of ALK-negative Anaplastic Large Cell Lymphomas With DUSP22 Rearrangements. *Am J Surg Pathol.* janv 2016;40(1):36-43.
24. Blombery P, Thompson ER, Jones K, Arnau GM, Lade S, Markham JF, et al. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):e387-390.
25. Hu G, Dasari S, Asmann Y, Greipp P, Knudson R, Benson H, et al. Targetable fusions of the FRK tyrosine kinase in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia.* févr 2018;32(2):565-9.

26. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr Treat Options Oncol.* juill 2017;18(7):45.
27. Gaulard P, de Leval L. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 14 janv 2016;127(2):175-7.
28. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood.* 27 2017;130(4):410-23.
29. Atsaves V, Tsesmetzis N, Chioureas D, Kis L, Leventaki V, Drakos E, et al. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Leukemia.* 2017;31(7):1633-7.
30. Bandini C, Pupuleku A, Spaccarotella E, Pellegrino E, Wang R, Vitale N, et al. IRF4 Mediates the Oncogenic Effects of STAT3 in Anaplastic Large Cell Lymphomas. *Cancers.* 18 janv 2018;10(1).
31. Han JJ, O'byrne M, Stenson MJ, Maurer MJ, Wellik LE, Feldman AL, et al. Prognostic and therapeutic significance of phosphorylated STAT3 and protein tyrosine phosphatase-6 in peripheral-T cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 12 nov 2018;8(11):110.
32. 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.
33. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, Ketterling RP, Bedroske PP, Luoma IM, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood.* 27 2017;130(4):554-7.
34. 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.
35. 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.
36. Chavan RN, Bridges AG, Knudson RA, Ketterling RP, Comfere N, Wada DA, et al. Somatic rearrangement of the TP63 gene preceding development of mycosis fungoides with aggressive clinical course. *Blood Cancer J.* 17 oct 2014;4:e253.
37. Heo MH, Park HY, Ko YH, Kim WS, Kim SJ. IRF4/MUM1 expression is associated with poor survival outcomes in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Cancer.* 2017;8(6):1018-24.
38. Liang X, Branchford B, Greffe B, McGavran L, Carstens B, Meltesen L, et al. Dual ALK and MYC rearrangements leading to an aggressive variant of anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* juill 2013;35(5):e209-213.
39. Rassidakis GZ, Thomaidis A, Wang S, Jiang Y, Fourtouna A, Lai R, et al. p53 gene mutations are uncommon but p53 is commonly expressed in anaplastic large-cell lymphoma. *Leukemia.* sept 2005;19(9):1663-9.

40. Li HL, Huang XP, Zhou XH, Ji TH, Wu ZQ, Wang ZQ, et al. Correlation of seven biological factors (Hsp90a, p53, MDM2, Bcl-2, Bax, Cytochrome C, and Cleaved caspase3) with clinical outcomes of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Biomed Environ Sci BES*. déc 2011;24(6):630-41.
41. Jung JT, Kim DH, Kwak EK, Kim JG, Park TI, Sohn SK, et al. Clinical role of Bcl-2, Bax, or p53 overexpression in peripheral T-cell lymphomas. *Ann Hematol*. sept 2006;85(9):575-81.
42. Shukuya T, Carbone DP. Predictive Markers for the Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016;11(7):976-88.
43. Shi M, Roemer MGM, Chapuy B, Liao X, Sun H, Pinkus GS, et al. Expression of programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) is a distinguishing feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma and associated with PDCD1LG2 copy gain. *Am J Surg Pathol*. déc 2014;38(12):1715-23.
44. Four M, Cacheux V, Tempier A, Platero D, Fabbro M, Marin G, et al. PD1 and PDL1 expression in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma are frequent and expression of PD1 predicts poor survival. *Hematol Oncol*. déc 2017;35(4):487-96.
45. Menguy S, Prochazkova-Carlotti M, Beylot-Barry M, Saltel F, Vergier B, Merlio J-P, et al. PD-L1 and PD-L2 Are Differentially Expressed by Macrophages or Tumor Cells in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*. mars 2018;42(3):326-34.
46. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, Broekaert SMC, Schön MP, Kerl K, et al. Tumor Microenvironment and Checkpoint Molecules in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma- New Therapeutic Targets. *Am J Surg Pathol*. juill 2017;41(7):998-1004.
47. Hayano A, Komohara Y, Takashima Y, Takeya H, Homma J, Fukai J, et al. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Primary Central Nervous System Lymphomas: A Clinicopathological Study. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5655-66.
48. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Mottok A, Tan KL, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 27 mars 2014;123(13):2062-5.
49. Twa DDW, Mottok A, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Tan KL, et al. Recurrent genomic rearrangements in primary testicular lymphoma. *J Pathol*. juin 2015;236(2):136-41.
50. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 18 févr 2016;127(7):869-81.
51. Georgiou K, Chen L, Berglund M, Ren W, de Miranda NFCC, Lisboa S, et al. Genetic basis of PD-L1 overexpression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 16 2016;127(24):3026-34.
52. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 16 2016;534(7607):402-6.
53. Horlad H, Ma C, Yano H, Pan C, Ohnishi K, Fujiwara Y, et al. An IL-27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD-L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma. *Cancer Sci*. nov 2016;107(11):1696-704.

54. Ma C, Horlad H, Pan C, Yano H, Ohnishi K, Fujiwara Y, et al. Stat3 inhibitor abrogates the expression of PD-1 ligands on lymphoma cell lines. *J Clin Exp Hematop JCEH*. 5 juill 2017;57(1):21-5.
55. 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.
56. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 1 avr 2004;103(7):2474-9.
57. Doghri R, HadjKacem LB, Houcine Y, Charfi L, Driss M, Kacem K, et al. Prognostic factors of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma: a single-institution experience. *Ann Hematol*. avr 2018;97(4):725-6.
58. Hassler MR, Pulverer W, Lakshminarasimhan R, Redl E, Hacker J, Garland GD, et al. Insights into the Pathogenesis of Anaplastic Large-Cell Lymphoma through Genome-wide DNA Methylation Profiling. *Cell Rep*. 04 2016;17(2):596-608.
59. Scarfò I, Pellegrino E, Mereu E, Kwee I, Agnelli L, Bergaggio E, et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood*. 14 janv 2016;127(2):221-32.
60. Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, Limongi T, Kwee I, Bergaggio E, et al. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 9 août 2012;120(6):1274-81.
61. Nikolaenko L, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders. *Cancer Treat Res*. 2019;176:249-68.
62. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):492-503.
63. Martin JM, Wu H, Barta SK. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Chin Clin Oncol*. 11 oct 2018;
64. 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.
65. 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.
66. Prieto-Torres L, Rodriguez-Pinilla SM, Onaindia A, Ara M, Requena L, Piris MA. Molecular alterations in primary cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 10 janv 2019;
67. 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.

68. Booken N, Goerdt S, Klemke C-D. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. mai 2012;10(5):331-9.

69. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. mars 2015;135(3):713-20.

70. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2014;32(2):114-20.

71. Blombery P, Thompson E, Ryland GL, Joyce R, Byrne DJ, Khoo C, et al. Frequent activating STAT3 mutations and novel recurrent genomic abnormalities detected in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Oncotarget*. 16 nov 2018;9(90):36126-36.

72. Aladily TN, Medeiros LJ, Alayed K, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a newly recognized entity that needs further refinement of its definition. *Leuk Lymphoma*. avr 2012;53(4):749-50.

73. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 19 janv 2019;393(10168):229-40.

74. Chen J, Zhang Y, Petrus MN, Xiao W, Nicolae A, Raffeld M, et al. Cytokine receptor signaling is required for the survival of ALK- anaplastic large cell lymphoma, even in the presence of JAK1/STAT3 mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 2017;114(15):3975-80.

75. Prutsch N, Gurnhofer E, Suske T, Liang HC, Schleder M, Roos S, et al. Dependency on the TYK2/STAT1/MCL1 axis in anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 21 août 2018;

76. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3452-9.

77. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2012;30(28):3460-7.

78. Zhang W, Wang Z, Luo Y, Zhong D, Luo Y, Zhou D. GATA3 expression correlates with poor prognosis and tumor-associated macrophage infiltration in peripheral T cell lymphoma. *Oncotarget*. 4 oct 2016;7(40):65284-94.

79. Wang X, Boddicker RL, Dasari S, Sidhu JS, Kadin ME, Macon WR, et al. Expression of p63 protein in anaplastic large cell lymphoma: implications for genetic subtyping. *Hum Pathol*. 2017;64:19-27.

80. Zhang A, Ohshima K, Sato K, Kanda M, Suzumiya J, Shimazaki K, et al. Prognostic clinicopathologic factors, including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Pathol Int.* déc 1999;49(12):1043-52.
81. Chatzitoliou A, Venizelos I, Tripsiannis G, Anastassopoulos G, Papadopoulos N. Prognostic significance of CD95, P53, and BCL2 expression in extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* sept 2010;89(9):889-96.
82. Krishnan C, Warnke RA, Arber DA, Natkunam Y. PD-1 expression in T-cell lymphomas and reactive lymphoid entities: potential overlap in staining patterns between lymphoma and viral lymphadenitis. *Am J Surg Pathol.* févr 2010;34(2):178-89.
83. van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, Evans P a. S, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* déc 2003;17(12):2257-317.
84. Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, Yared MA, Tsioli P, Leventaki V, et al. Differential expression and clinical significance of tyrosine-phosphorylated STAT3 in ALK+ and ALK- anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2003;9(10 Pt 1):3692-9.
85. Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, Haideri N, Ye D, Azevedo SJ, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a report of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* juill 2012;36(7):1000-8.
86. Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A, Stefoni V, Gandolfi L, Quirini F, et al. Lenalidomide monotherapy for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. *Leuk Lymphoma.* août 2011;52(8):1585-8.
87. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, Thieblemont C, Quach H, Delarue R, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2013;49(13):2869-76.
88. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudio M, Chiesa N, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 13 avr 2015;27(4):516-32.
89. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 8 mai 2014;123(19):2915-23.
90. Monaco S, Tsao L, Murty VV, Nandula SV, Donovan V, Oesterheld J, et al. Pediatric ALK+ anaplastic large cell lymphoma with t(3;8)(q26.2;q24) translocation and c-myc rearrangement terminating in a leukemic phase. *Am J Hematol.* janv 2007;82(1):59-64.
91. Huang H-S, Liao C-K, Liu T-T, You H-L, Wang M-C, Huang W-T. TP53 mutations in peripheral mature T and NK cell lymphomas: a whole-exome sequencing study with correlation to p53 expression. *Hum Pathol.* oct 2018;80:145-51.

92. Gallo M, Cacheux V, Vincent L, Bret C, Tempier A, Guittard C, et al. Leukemic non-nodal mantle cell lymphomas have a distinct phenotype and are associated with deletion of PARP1 and 13q14. *Virchows Arch Int J Pathol.* déc 2016;469(6):697-706.
93. Stengel A, Kern W, Haferlach T, Meggendorfer M, Fasan A, Haferlach C. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases. *Leukemia.* 2017;31(3):705-11.
94. Stefancikova L, Moulis M, Fabian P, Vasova I, Zedek F, Ravcukova B, et al. Prognostic impact of p53 aberrations for R-CHOP-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Oncol.* déc 2011;39(6):1413-20.
95. Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, Arakawa F, Ichikawa A, Niino D, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 5 nov 2015;126(19):2193-201.
96. Xing W, Dresser K, Zhang R, Evens AM, Yu H, Woda BA, et al. PD-L1 expression in EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma: clinicopathologic features and prognostic implications. *Oncotarget.* 13 sept 2016;7(37):59976-86.
97. [guide_lymphome_hodgkin_web.pdf](#) [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf
98. Netgen. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012 [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-351/Prise-en-charge-du-lymphome-B-diffus-a-grandes-cellules-en-2012>

ABREVIATIONS

ALCL : lymphomes anaplasiques à grandes cellules

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

ALK - : ALK négatif (pas de surexpression de la protéine ALK, absence de marquage en immunohistochimie)

CD : cluster de différenciation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DLBCL : diffuse large B cell lymphomas : Lymphome B diffus à grande cellules

DUSP22 : dual specificity protein phosphatase 22

EBV : virus d'Epstein-Barr

EBER : ARN nucléaire précoce de l'EBV

EFS : evenement free survival : survie sans évènement

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization : Hybridation In Situ avec marqueurs fluorescents

HE : hématoxyline-éosine

IPI : index pronostique international

IRF4 : Interferon Regulatory Factor 4

JAK1 : Janus Kinase 1

Ki1 : Kinase 1

LCA : Leucocyte Common Antigen

LH : lymphome de Hodgkin

LHc : lymphome de Hodgkin classique

LNH : Lymphomes non Hodgkiniens

LT NOS : Lymphomes T périphériques sans autre spécification

Lymphopath : le réseau Lymphopath est un réseau gouvernemental dont le but est la relecture par un expert hématopathologiste de tous les nouveaux cas de lymphomes et de suspicion de lymphome en France. (12)

MUM1 : multiple myeloma oncogene-1

OMS : organisation mondiale de la santé

PTCL : Lymphomes T périphériques

PD1 : programmed death protein 1

PDL1 : programmed death ligand 1

STAT 3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

pSTAT 3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 dans sa forme phosphorylée, donc activée.

REAL : Revised European-American Lymphoma

TBL1XR1 : transducin-beta-like 1 receptor 1

TCR : T-cell receptor

TILs : lymphocytes T intra-tumoraux

TNFRSF8 : Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily 8

TP : tumor protein

UTR : 3'-untranslated region

Table1 – données cliniques et histopathologiques

Clinique	ALCL ALK- N=37	sALCL ALK- n=22	cALCL n=13	BiALCL n=2
Patients				
Age moyen (intervalle)	58 (7-91)	59 (9-91)	56 (7-80)	65 (55-75)
Sexe masculin, n (%)	24/37 (64,9)	14/22 (63,6)	10/13 (76,9)	0/2 (0)
Sexe féminin, n (%)	13/37 (35,1)	8/22 (36,4)	3/13 (23,1)	2/2 (100)
Stade Ann Arbor				
I, n (%)	1/35 (2,9)	1/20 (5)	0/13 (0)	0/2 (0)
II, n (%)	2/35 (5,7)	2/20 (10)	0/13 (0)	0/2 (0)
III, n (%)	4/35 (11,4)	4/20 (20)	0/13 (0)	0/2 (0)
IV, n (%)	12/35 (34,3)	12/20 (60)	0/13 (0)	0/2 (0)
IE, n (%)	16/35 (45,7)	1/20 (5)	13/13 (100)	2/2 (100)
Prise en charge initiale				
Exrèse chirurgicale, n (%)	12/29 (41,4)	4/18 (22,2)	8/11 (72,7)	NC
Radiothérapie (traitement local), n (%)	3/29 (10,3)	0/18 (0)	3/11 (27,3)	NC
Chimiothérapie (traitement systémique), n (%)	17/29 (58,6)	14/18 (77,8)	3/11 (27,3)	NC
Retrait de l'implant, n (%)*	1/2 (50)	NC	NC	1/2 (50)
Retrait de l'implant + chimiothérapie, n (%)*	1/2 (50)	NC	NC	1/2 (50)
Nombre de lignes de traitement**				
0, n (%)	13/31 (41,9)	4/18 (22,2)	8/11 (72,7)	1/2 (50)
1, n (%)	10/31 (32,3)	6/18 (33,3)	3/11 (27,3)	1/2 (50)
≥2, n (%)	8/31 (25,8)	8/18 (44,4)	0/11 (0)	0/2 (0)
Données de survie				
Rémission complète à la DDN, n (%)	21/26 (58,3)	8/22 (36,4)	11/12 (91,7)	2/2 (100)
Vivant avec la maladie à la DDN, n (%)	4/36 (11,1)	3/22 (13,6)	1/12 (8,3)	0/2 (0)
Rechute, n (%)	9/36 (25)	6/22 (27,3)	3/12 (25)	0/2 (0)
Décédé de la maladie, n (%)	11/36 (30,6)	11/22 (50)	0/12 (0)	0/2 (0)

Phénotype				
CD2 +, n (%)	23/37 (61,2)	15/22 (68,2)	8/13 (61,5)	0/2 (0)
CD3 +, n (%)	13/37 (35,1)	8/22 (36,4)	5/13 (38,5)	0/2 (0)
CD5 +, n (%)	9/37 (24,3)	4/22 (18,2)	5/13 (38,5)	0/2 (0)
CD7 +, n (%)	2/35 (5,7)	1/20 (5)	1/13 (7,7)	0/2 (0)
CD30 +, n (%)	37/37 (100)	22/22 (100)	13/13 (100)	2/2 (100)
TCRβF1 +, n (%)	4/37 (10,8)	2/22 (9,1)	2/13 (15,4)	0/2 (0)
CD4 +, n (%)	28/37 (75,7)	17/22 (77,3)	9/13 (69,2)	2/2 (100)
CD8 +, n (%)	4/37 (10,8)	3/22 (13,6)	1/13 (7,7)	0/2 (0)
CD15 +, n (%)	6/37 (16,2)	4/22 (18,2)	1/13 (7,7)	1/2 (50)
TIA1 +, n (%)	19/36 (52,8)	10/21 (47,6)	9/13 (69,2)	1/2 (50)
Granzyme B +, n (%)	22/36 (61,1)	11/21 (52,4)	10/13 (76,9)	1/2 (50)
Perforine +, n (%)	18/37 (48,7)	11/22 (50)	6/13 (46,2)	1/2 (50)
CD20 +, n (%)	1/37 (2,7)	0/22 (0)	1/13 (7,7)	0/2 (0)
PAX5 +, n (%)	1/37 (2,7)	1/22 (4,5)	0/13 (0)	0/2 (0)
ALK1 +, n (%)	0/37 (0)	0/22 (0)	0/13 (0)	0/2 (0)
MUM1 +, n (%)	28/37 (75,7)	20/22 (90,9)	6/13 (46,2)	2/2 (100)
P63 +, n (%)	2/37 (5,4)	2/22 (9,1)	0/13 (0)	0/2 (0)
P53 +, n (%)	16/37 (43,2)	11/22 (50)	5/13 (38,5)	0/2 (0)
MYC +, n (%)	10/37 (27)	6/22 (27,3)	3/13 (23,1)	1/2 (50)
GATA3 +, n (%)	3/35 (8,6)	2/21 (9,5)	0/12 (0)	1/2 (50)
p-STAT3 +, n (%)	25/37 (67,6)	12/22 (54,5)	11/13 (84,6)	2/2 (100)
EBER +, n (%)	0/37 (0)	0/22 (0)	0/13 (0)	0/2 (0)

Altérations Cytogénétiques

Translocation de <i>MYC</i> , n (%)	0/31 (0)	0/20 (0)	0/9 (0)	0/2 (0)
Translocation de <i>DUSP22/IRF4</i> , n (%)	5/33 (15,2)	4/20 (20)	1/12 (8,3)	0/1 (0)
Délétion de <i>TP53</i> , n (%)	8/27 (29,6)	5/15 (33,3)	2/10 (20)	1/2 (50)

ALCL ALK-: Lymphome anaplasique à grandes cellules sans surexpression de ALK; sALCL ALK- : ALCL systémique ;
cALCL: ALCL primitif cutané; BiALCL: ALCL développé sur prothèse mammaire; NC: non concerné; * Concernant
seulement les BiALCL, ** parmi les patients présentant un traitement initial systémique par chimiothérapie; DDN : date des
dernières nouvelles, + : expression significative en immunohistochimie.

Table 2- Voie PD1/PDL1

A- Résultats de l'analyse en immunohistochimie de l'expression PDL1 et de PD1 et de l'analyse du gène PDL1 en FISH.

	ALCL ALK- N=37	sALCL ALK- N=22	cALCL N=13	BiALCL N=2
Immunohistochimie				
PDL1 dans les cellules tumorales, n (%)	22/37 (59,5)	14/22 (63,6)	6/13 (46,2)	2/2 (100)
PDL1 dans les macrophages, n (%)	25/37 (67,6)	16/22 (72,7)	7/13 (53,8)	2/2 (100)
PD1 dans les TILs, n (%)	19/37 (51,4)	13/22 (59,1)	4/13 (30,8)	2/2 (100)
Cytogénétique				
Amplification de PDL1, n (%)	6/33 (18,2)	4/19 (21,1)	1/12 (8,3)	1/2 (50)

B- Corrélation entre l'expression de PD1 dans les TILs et PDL1 dans les cellules tumorales (n=37)

	Expression de PDL1	Absence expression de PDL1	Valeur de p
Expression de PD1			
positive, n (%)	15 (78,9)	4 (21,1)	
négative, n (%)	7 (38,9)	11 (61,1)	0,02

C- Corrélation entre l'expression de PDL1 dans les cellules tumorales et l'amplification du gène PDL1 (n=33)

	Expression de PDL1	Absence d'expression de PDL1	Valeur de p
Amplification du gène <i>PDL1</i>			
Présente, n (%)	6 (100)	0 (0)	
Absente, n (%)	15 (55,6)	12 (44,4)	0,065

D- Corrélation entre l'expression de PDL1 et celle de p-STAT3 dans les cellules tumorales (n=37)

	Expression de p-STAT3	Absence d'expression de p-STAT3	Valeur de p
Expression de PDL1			
Présente, n (%)	19 (86,4)	3 (13,6)	
Absente, n (%)	6 (40)	9 (60)	0,0049

Table 3 :

A- Corrélation entre les paramètres biologiques et la survie sans évènement dans la cohorte globale des ALCL ALK- (n=37) :

Analyse univariée (modèle de Cox)	Survie sans évènement	
Variable pronostique	HR (95% CI)	Valeur de p
Expression de la protéine MYC	1,970 (0,382-10,166)	0,418
Expression de la protéine MUM	0,692 (0,128-3,752)	0,669
Expression de la protéine P63	0,289 (0,027-3,127)	0,306
Expression de la protéine P53	0,600 (0,147-2,455)	0,477
Expression de la protéine GATA3	2,154 (0,174-26,668)	0,55
Expression de la protéine p-STAT3	3,456 (0,836-14,294)	0,08
Expression de la protéine PDL1 dans les cellules tumorales	1,296 (0,315-5,332)	0,719
Expression de la protéine PDL1 dans les macrophages	1,250 (0,263-5,936)	0,778
Expression de la protéine PD1 dans les TILS	0,360 (0,086-1,506)	0,161

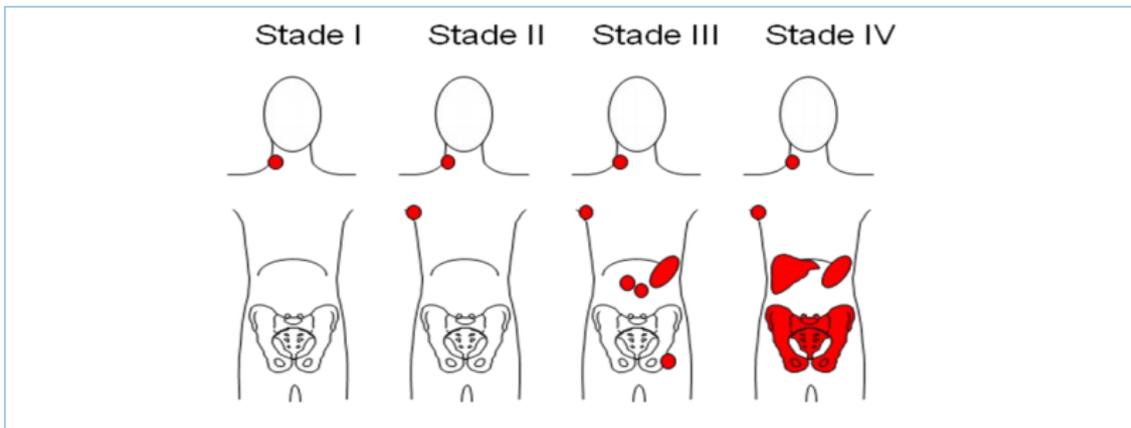
B- Corrélation entre la présence d'une anomalie cytogénétique et la survie sans évènement dans la cohorte globale des ALCL ALK- (n=37) :

	Présence d'un évènement	Absence d'évènement	Valeur de p
Translocation de <i>DUSP22/IRF4</i>			
Présente, n (%)	1 (20)	4 (80)	
Absente, n (%)	12 (48)	13 (52)	0,355
Deletion de <i>TP53</i>			
Présente, n (%)	4 (50)	4 (50)	
Absente, n (%)	5 (31,3)	11 (68,7)	0,412
Amplification de <i>PDL1</i>			
Présente, n (%)	2 (40)	3 (60)	
Absente, n (%)	11 (44)	14 (56)	1

Annexe 1

Stade Ann Arbor (97)

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III ₁	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III ₂	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III ₁
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



Annexe 2 :

Index pronostique International (98)

Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables	
• Age	≥ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	≥ 2
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables	
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Echelle d'activité de l'Eastern Oncology Group (ECOG) : pour le calcul de l'IPI

- 0 Activité normale
- 1 Capable de réaliser de petits travaux
- 2 Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps
- 3 Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% du temps
- 4 Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

- Admis (e) 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 (se) et reconnaissant (e) 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 (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Introduction: Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL) de localisation systémique (s), cutanée (c), ou développés sur prothèse mammaire (Bi) ALK négatifs (ALK-) sont notamment définis par la présence de grandes cellules “Hallmark” avec un noyau en fer à cheval et une forte expression du CD30. Malgré des caractéristiques histologiques et phénotypiques communes ils ont des caractéristiques cliniques et un pronostic très différents.

L’objectif de ce travail est de mieux caractériser les trois entités de ALCL ALK- et de chercher des différences d’expression de certains biomarqueurs qui pourraient être impliqués dans leur pathogénie.

Méthode : 22 sALCL, 13 cALCL et 2 BiALCL ont été étudiés. Pour chacun nous avons étudié en immunohistochimie l’expression des protéines P53, P63, MUM1, MYC, GATA3, p-STAT3, PD1 et PDL1 et recherché des réarrangements des gènes *DUP22*, *TP53*, *MYC* et *PDL1* à l’aide de techniques de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization).

Résultats : Comme attendu, les sALCL ALK- avaient un comportement plus agressif que les cALCL et les BiALCL. Il n’y avait aucune différence d’expression des protéines d’intérêt entre les différents sous-groupes hormis pour la protéine MUM1 qui était significativement plus souvent surexprimée dans les sALCL ALK- que dans les cALCL. L’activation de la voie STAT3 et l’expression de PD1/PDL1 étaient observées dans les différents sous-groupes. Les délétions de TP53 et l’amplification du gène PDL1 étaient les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes et étaient retrouvées dans les 3 entités. Aucun des paramètres étudiés n’étaient associés au pronostic.

Conclusion : Malgré un comportement clinique différent, les sALCL ALK-, les cALCL et les BiALCL partagent des caractéristiques biologiques similaires. De plus grandes cohortes devraient être étudiées avec l’approche décrite ici pour déterminer plus précisément le rôle et l’impact pronostic de ces biomarqueurs et voies de signalisation dans chaque sous-groupe.

Mots Clefs:

Lymphome anaplasique, cutané, prothèse mammaire, PDL1, STAT3.