

Caractérisation histo-phénotypique et moléculaire des récidives lymphomateuses après traitement par CAR T-cells

Alexandre Bardet

▶ **To cite this version:**

Alexandre Bardet. Caractérisation histo-phénotypique et moléculaire des récidives lymphomateuses après traitement par CAR T-cells. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03401968

HAL Id: dumas-03401968

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03401968

Submitted on 25 Oct 2021

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Caractérisation histo-phénotypique et moléculaire des récidives lymphomateuses après traitement par CAR T-cells

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2021

Par Monsieur Alexandre BARDET

Né le 26 novembre 1991 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

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

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur XERRI Luc	**Président**
Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	**Assesseur**
Monsieur le Professeur LEPIDI Hubert	**Assesseur**
Monsieur le Docteur SCHIANO DE COLLELA Jean-Marc	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

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

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

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

1989

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

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

ANATOMIE *4201*

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

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

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

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

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

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

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

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

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

NEUROLOGIE *4901*

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

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

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

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

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

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

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

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

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

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480-*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

Remerciements

À mon Directeur de Thèse et Président du Jury, Monsieur le Professeur Luc XERRI,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance et associé à ce projet très intéressant, puis pour votre accompagnement tout au long de mon travail. Merci également pour votre enseignement au cours de ces deux semestres où j'ai eu la chance d'effectuer à vos côtés à l'IPC.

Au Professeur Régis COSTELLO,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Au Professeur Hubert LEPIDI,

Je vous remercie pour votre enseignement, distillé tout au long de mon cursus, depuis la première année jusqu'à ce jour. Merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Au Docteur Jean-Marc SCHIANO DE COLELLA,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À toutes les personnes qui ont travaillé sur ce projet,

De Toulouse à Marseille en passant par Lyon et Paris, merci pour votre collaboration et votre expertise.

Aux équipes médicales et techniques de la Timone, de l'IPC et de l'Hôpital Nord,

Que je sois passé une, deux, trois fois dans vos services, j'ai beaucoup apprécié chacun de mes stages et à chaque endroit j'ai eu la chance de rencontrer des personnes compétentes, attentionnées et disponibles. Encore merci pour toutes ces expériences.

Un merci particulier au Dr Sébastien Taix pour son enseignement et son aide précieuse tout au long de mon internat.

Aux Toulonnais,

Merci de m'avoir si bien accueilli et intégré dans votre équipe (si bien que je pense à vous chaque fois que je prends mon vélo 😉).

Aux Avignonnais,

Pour les bons moments passés au cours de mon semestre en 2018, et tous ceux à venir ! À très bientôt !!

Au service de médecine légale,

Et tout particulièrement au Dr. Clémence Delteil, pour son enseignement, sa gentillesse et sa patience. (On aurait tous besoin de rencontrer une Clémence au cours de son internat !).

Au service de biologie moléculaire (« Oncobiologie ») du Pr. Ouafik,

Merci à tous, Isa, Éric, Antoine, L'Houcine et toute l'équipe technique, pour ce super stage ! J'aurais aimé pouvoir passer une 2ème fois dans le service comme Coralie (la référence); merci de m'avoir bien encadré pour mon DU.

À mes cointernes,

Anciens ou actuels, merci d'avoir partagé tous ces stages avec moi, toujours dans la bonne humeur ! Je ne vous oublierai pas.

(Mention spéciale à ma twin Marie, et au Meilleur socle à vie : Thomas).

À mes amis,

Charly, Déborah, Audrey, Aurélia, Fabien, Fabrice, Bruno, Théo, … une longue liste de Docteurs déjà expérimentés que je suis fier de rejoindre !

À mes parents, mes frères et sœur, toute ma famille,

Un grand Merci pour m'avoir toujours soutenu et poussé à donner le meilleur pour atteindre mes objectifs.

À Audrey et Léo,

Mes deux soleils enfin, merci pour votre soutien et votre amour au quotidien : sans vous cette thèse aurait peut-être été finie plus tôt (ou pas ??), mais elle n'aurait certainement pas le même goût… 😊 J'ai hâte de commencer notre nouvelle vie à trois « à la campagne » !!

Table des matières

Introduction 1

Matériel et méthodes 4

Choix des patients 4

Histologie et immunohistochimie 4

Polymerase chain reaction (PCR) 4

Array comparative genomic hybridization (aCGH) 5

Next Generation Sequencing (NGS) 5

RNA sequencing 6

Résultats 7

Etude de cas 7

Observation #1 7

Observation #2 11

Observation #3 13

Observation #4 15

Observation #5 17

Observation #6 19

Observation #7 21

Observation #8 23

Observation #9 24

Synthèse des résultats 27

Discussion 30

Conclusion 36

Bibliographie 37

Annexes 40

Introduction

Il existe certaines formes de lymphomes B dont l'agressivité représente un défi thérapeutique majeur. Il s'agit principalement de la grande famille des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), mais l'on peut également inclure dans cette catégorie les lymphomes de « haut grade » qui résultent d'une transformation de lymphomes B « à petites cellules » et les lymphomes de Burkitt.

Le lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome non hodgkinien le plus couramment rencontré, touche majoritairement les adultes avec une légère prédominance masculine (H/F = 1,5). L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. En France environ 5000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Le traitement conventionnel de ces lymphomes, associant un anti-CD20 (le rituximab) à une chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), permet d'obtenir une bonne réponse à long terme chez environ 60% des patients(1). Cependant le pronostic reste péjoratif pour les patients non répondeurs ou en rechute précoce. Au cours des dernières années les connaissances à propos des LBDGC ont progressé et il apparait aujourd'hui que les LBDGC constituent un groupe très hétérogène d'entités, de par leurs cellules d'origine (phénotype GC (Germinal Center) ou ABC (Activated B-Cell)) et leurs anomalies moléculaires(2). Ces disparités expliquent qu'il existe également une grande différence en termes de pronostic et de réponse thérapeutique en fonction du sous-type de LBDGC.

Dans ce contexte, l'apparition de nouvelles thérapies, dites immunothérapies, visant à diriger le système immunitaire du patient contre les cellules tumorales, représente une avancée majeure pour ces patients.

L'immunothérapie basée sur les CAR T-cells (Chimeric antigen receptor T-cells ou cellules T à récepteur antigénique chimérique, ou CART), a été développée au cours des deux dernières décennies. Elle repose sur l'administration au patient de lymphocytes T génétiquement modifiés afin qu'ils expriment à leur surface un récepteur hybride(3). Celui-ci est constitué d'un domaine extracellulaire de type sc-FV (single chain variable fragment), habituellement exprimé par les lymphocytes B dans le cadre de la reconnaissance antigénique, fusionné à un domaine activateur du lymphocyte T, la chaîne CD3ζ (Figure 1). La présence d'un domaine co-stimulateur associé, de

type CD28 ou 4-1BB va permettre la prolifération des lymphocytes T ainsi dirigés contre les cellules portant l'antigène ciblé.

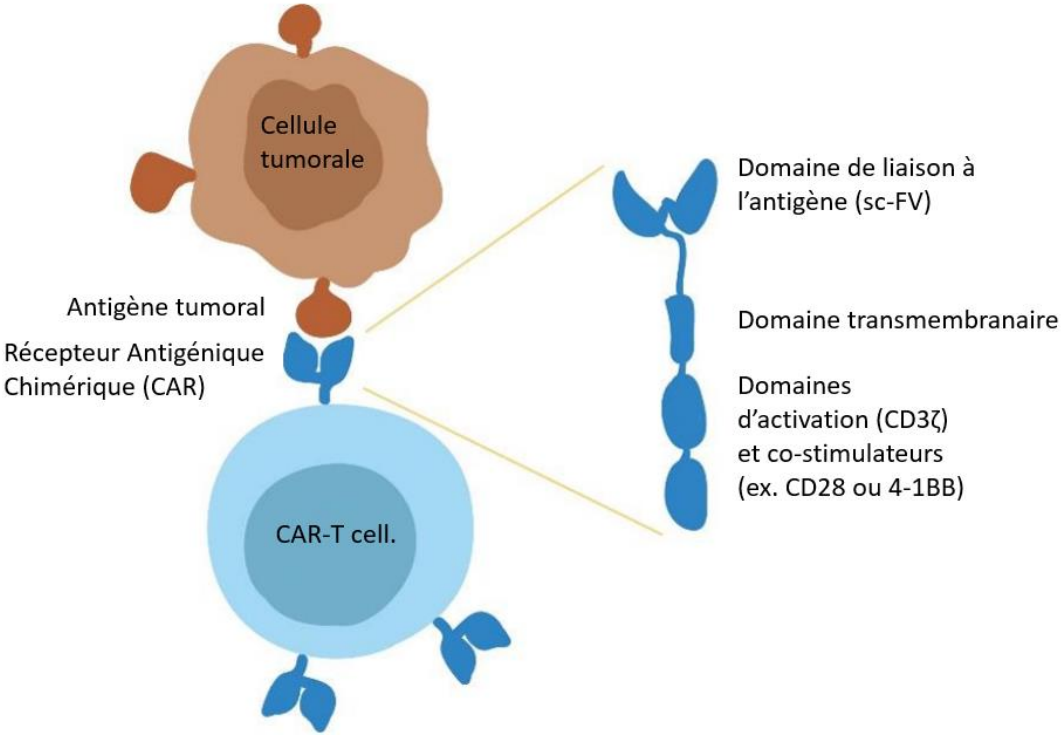


Figure 1 : Structure schématique de CART

D'après Titov et al., « Advancing CAR T-Cell Therapy for Solid Tumors »(2).

Plusieurs générations de CART ciblant le CD19 ont été développées et des produits comme l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel, CART de 2ème génération, disposent aujourd'hui d'Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) et des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) réfractaires. Bien que les résultats obtenus dans le cadre des LBDGC soient moins spectaculaires que pour les LAL, où le taux de rémission varie entre 70 et 90%, l'introduction des CART-cells a tout de même permis d'obtenir une réponse complète à long terme chez environ 40 % des patients atteints de LBDGC réfractaires(4–6). De nombreux travaux sont actuellement menés afin de déterminer les causes et mécanismes de rechute ou résistance à ces traitements, dans le but d'améliorer l'efficacité des CART.

La plupart des études ont été menées sur des patients atteints de LAL, notamment dans un contexte pédiatrique. Le mécanisme de résistance le plus communément retrouvé est l'échappement antigénique par perte d'expression du CD19 à la surface des cellules tumorales(7), de façon similaire à ce qui est observé après un traitement par rituximab (anti CD20). La perte du CD19 peut être la conséquence de plusieurs phénomènes, plus ou moins complexes, comme la survenue d'altérations moléculaires (mutations sur le gène CD19) et la régulation post-transcriptionnelle (variations lors de l'épissage, modifications des histones, …) (8–12). Les cellules porteuses de mutations facilitant l'échappement sont alors sélectionnées sous l'effet de la pression de sélection clonale importante exercée par les CART.

Les mécanismes de résistance dans le cadre des LBDGC ont fait l'objet d'un nombre plus restreint de publications du fait de l'introduction plus récente des CART dans cette indication. Du fait du caractère solide de ces tumeurs et de l'hétérogénéité des voies moléculaires impliquées dans les LBDGC, il est décrit une plus grande variété de mécanismes de résistance que dans les LAL. En effet les notions d'hétérogénéité tumorale et la présence éventuelle de cellules bi-phénotypiques (CD19 négatives) sont ici à prendre en compte(13). Il semblerait également que le microenvironnement tumoral puisse jouer un rôle non négligeable dans la réponse aux CART, notamment par la présence de macrophages associés à la tumeur (TAM) (14) et l'expression des récepteurs PD1 et PDL1(2).

Ainsi l'objectif de notre étude était d'étudier les caractéristiques morphologiques, phénotypiques et moléculaires des lymphomes B traités par CAR T-cells et réfractaires au traitement, et de proposer des hypothèses quant aux mécanismes de résistance impliqués.

Matériel et méthodes

Choix des patients

Dix-neuf échantillons pré- et post-CART ont été analysés, provenant de neuf patients atteints de lymphomes B de haut grade réfractaires au traitement (conventionnel et CART). Ces derniers étaient suivis dans différents centres français et la plupart d'entre eux avaient auparavant été traités par R-CHOP suivi de plusieurs lignes de traitement. Tous les échantillons ont été examinés par trois pathologistes experts (CL, CS et LX). Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau 1. L'autorisation des comités d'éthique était obtenue en accord avec la déclaration d'Helsinki.

Histologie et immunohistochimie

Les échantillons, fixés au formol tamponné 10%, étaient inclus en paraffine puis ont fait l'objet de colorations standard. Les anticorps utilisés pour les techniques immunohistochimiques sont détaillés en annexe 1.

Les analyses en FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) étaient réalisées sur des coupes paraffinées à 3µm à l'aide de sondes «break-apart» pour MYC/8q24, BCL2/18q21 et BCL6/3q27 (sondes Y5410, Y5407 et Y5408 ; Dako A/S).

Polymerase chain reaction (PCR)

L'ADN génomique tumoral était extrait à partir de coupes paraffinées à 10µm à l'aide du kit Qiagen QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen Inc. Valencia, CA). Les échantillons amplifiés étaient ensuite quantifiés à l'aide du kit « Qubit dsDNA broad range assay » sur automate Qubit Fluorometer (Thermo Scientific).

Les réarrangements des gènes codant pour les immunoglobulines (IG) et les récepteurs T (TCR) étaient étudiés en PCR multiplex ciblant TCRβ, TCRɣ, IGH et IGK, à l'aide de primers BIOMED-2 dans des conditions PCR standard(15). Chaque réaction était réalisée en duplicate. Les produits

d'amplification étaient analysés par électrophorèse capillaire en hétéroduplex (QIAxcel, QIAGEN, Hilden, Allemagne) et GeneScan.

De plus, la présence de CAR T-cells était mise en évidence dans l'ADN extrait à partir de 6 échantillons post-CART (patients #1, #2, #3, #5, #7 et #8), à l'aide de primers de PCR spécifiques des gènes de fusion 4-1BB et CD3 Zeta. Le gène *GAPDH* était utilisé en tant que gène contrôle.

Array comparative genomic hybridization (aCGH)

Cette technique permet de mettre en évidence les variations du nombre de copies de l'ADN (copy number alterations, CNAs), à l'aide de puces micro-array haute résolution selon le principe d'hybridation génomique comparative (SurePrint G3 Human 4x180 ; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EU).

L'ADN tumoral était marqué au Cy5 et co-hybridé avec un échantillon commercial de référence marqué au Cy3 (Promega Madison, WI, EU), puis scanné à l'aide de l'automate Agilent Autofocus Dynamic Scanner (G2565BA ; Agilent). L'extraction des données était effectuée à l'aide du logiciel Agilent FEATURE EXTRACTION (version 10.7.1). L'analyse des données et leur visualisation était réalisée sur le logiciel Agilent GENOMIC WORKBENCH (version 6.5).

Next Generation Sequencing (NGS)

Un séquençage haut débit (Next Generation Sequencing, NGS) à l'aide d'un large panel ciblé était réalisé selon la méthode de capture, avec une profondeur médiane d'environ 1425 reads et 96% de cibles supérieures à 220 reads. Les échantillons étaient séquencés sur un automate Illumina NextSeq 500. Le séquençage exonique complet de 795 gènes impliqués dans des cancers (notamment les lymphomes) était réalisé. Les reads étaient alignés sur la séquence de référence (Human genome, GRCh38) à l'aide du logiciel BWA mem (v0.7.17) et dédupliqués à l'aide du logiciel Picard MarkDuplicates (v2.18.27). Les variants étaient pris en compte s'ils présentaient une fréquence allélique minimale de 5%. Après élimination des artéfacts et polymorphismes, les variants détectés sur les deux brins et associés à des mutations faux-sens, décalages du cadre de lecture, insertion/délétion, du site d'épissage et non-sens étaient conservés.

RNA sequencing

Les ARN étaient isolés à partir de coupes pré et post-CART du patient #1, à l'aide du Trizol reagent kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, EU). La préparation des librairies était effectuée à l'aide du kit TruSeq mRNA Sample Prep Kit v2 (Illumina), puis celles-ci étaient séquencées sur un automate NextSeq500. Les transcrits étaient quantifiés avec le logiciel kallisto puis normalisés et transformés en Log (cpm) grâce au logiciel EdgeR (Bioconductor).

Résultats

Etude de cas

Observation #1

Histoire clinique

Il s'agit d'un homme né en 1976, pour lequel était diagnostiqué en juin 2010 un lymphome folliculaire de grade 1-2, avec critères de forte masse tumorale *(prélèvement 1.1)*, traité en première ligne par R-CHOP (6 cycles) puis par rituximab en maintenance pendant 2 ans.

Le patient rechutait en août 2015 sous la forme d'un lymphome folliculaire de grade 1-2 *(prélèvement 1.2)*, nécessitant une deuxième ligne thérapeutique par rituximab et bendamustine (5 cycles).

En septembre 2016, devant une nouvelle poussée évolutive, une 3ème ligne thérapeutique par idelalisib était instaurée jusqu'en juillet 2017. Une biopsie ganglionnaire *(prélèvement 1.3)* montrait une évolution en lymphome folliculaire de grade IIIA, stade IV, avec atteinte splénique et hépatique. Le patient réalisait deux cures d'obinutuzumab-avadomide (CC-122), dans le cadre du protocole de phase 1b CC122-NHL-001.

Au mois d'octobre 2017, une 5ème ligne thérapeutique par R-DHAC était mise en place, avec réponse partielle au TEP scanner.

En février 2018, une nouvelle biopsie ganglionnaire *(prélèvement 1.4)*, au niveau de la zone la plus hyper-métabolique au TEP, était en faveur d'un lymphome folliculaire de grade II. Une 6ème ligne de traitement par ZEVALIN ne permettait pas d'obtenir une réponse tumorale. En juillet 2018, en l'attente d'inclusion dans l'étude ZUMA-5, le patient recevait une association cyclophosphamide-prednisone puis rituximab-bendamustine.

La biopsie ganglionnaire réalisée en octobre 2018, précédant l'administration de CART, montrait une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules.

En décembre 2018 avait alors lieu l'injection de CART au CHU Lyon Sud. En mars 2019, trois mois après la ré-infusion de CART, le patient rechutait et une radiothérapie complémentaire était réalisée.

En juillet 2019, la dernière biopsie *(prélèvement 1.5)* retrouvait un lymphome B diffus à grandes cellules dont les aspects histophénotypiques étaient ceux d'un lymphome T primitif NOS, avec translocation t(14;18) de stade IV avec atteinte ganglionnaire, médullaire et splénique.

Le patient décédait des suites de sa maladie le 24/10/2019.

Histologie et étude immunohistochimique

- Exérèse ganglionnaire, juin 2010 *(prélèvement 1.1)*:

On visualisait un ganglion entièrement détruit par une prolifération lymphoïde s'arrangeant en follicules de taille variable et constituée de petites cellules au cytoplasme peu abondant et aux noyaux hyperchromatiques et anguleux. En immunohistochimie, les cellules exprimaient un phénotype B CD20+ CD79a+. Elles étaient également positives pour le CD10 et BCL6.

Le diagnostic de lymphome B folliculaire de grade 1-2 selon l'OMS était posé.

- Biopsie ganglionnaire, août 2015 *(prélèvement 1.2)*:

On observait une prolifération lymphoïde de même aspect que celle décrite ci-dessus. Sur le plan phénotypique les cellules exprimaient toujours CD20, BCL2, CD10 et BCL6. Elles n'exprimaient pas la Cycline D1, le CD5 ni le CD23.

Ces aspects étaient en faveur d'une récidive du lymphome B folliculaire de grade 1-2 selon l'OMS.

- Biopsie ganglionnaire, juillet 2017 *(prélèvement 1.3)*:

On observait cette fois-ci une prolifération d'architecture diffuse constituée de cellules au cytoplasme éosinophile relativement abondant dotées de noyaux aux contours irréguliers et finement nucléolés, centroblastiques.

Le profil immunohistochimique était inchangé. L'index de prolifération (Ki67) était estimé à 80%.

Il s'agissait donc d'un lymphome B folliculaire de grade 3 selon l'OMS.

- Biopsie ganglionnaire, février 2018 *(prélèvement 1.4)*:

On visualisait une lymphoprolifération d'architecture folliculaire, constituée d'une majorité de cellules centrocytiques aux noyaux clivés, de taille petite à moyenne, associées à quelques centroblastes. Des figures de mitoses étaient visualisées. Il n'existait pas de plages de grandes cellules.

En immunohistochimie les cellules exprimaient toujours CD10, BCL6 et BCL2 mais n'exprimaient plus le CD20. Le CD21 montrait un réseau régulier de cellules folliculaires dendritiques sous-tendant les nodules tumoraux. L'index de prolifération (Ki67) était estimé à 20-30%.

Ces aspects étaient plutôt en faveur d'un lymphome B folliculaire de grade 1-2 selon l'OMS.

- Biopsies et prélèvement chirurgicaux d'un ganglion axillaire droit et biopsie ostéo-médullaire en crête iliaque, juillet 2019 *(prélèvement 1.5)*:

Au niveau du ganglion axillaire, on observait une prolifération tumorale diffuse. Les cellules tumorales étaient de taille moyenne à grande et d'allure monotone. Elles étaient caractérisées par des noyaux aux contours modérément irréguliers, parfois incisurés et une chromatine de maturité intermédiaire parfois finement nucléolée.

Au niveau médullaire, on observait une infiltration des espaces interstitiels par des lymphocytes d'aspect comparable à ceux décrits ci-dessus.

En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient diffusément les marqueurs T : CD2, CD43 et CD3; ainsi que Bcl2 et le Bcl6. Elles exprimaient modérément le CD45 et faiblement HGAL.

Elles n'exprimaient plus les marqueurs de différenciation B CD20 et CD19. Les marqueurs CD23, CD21, CD10, MUM1, PD1, ICOS, CXCL13, CD68, CD123, CD1a, la TdT, le TCRβF1, myélopéroxydases étaient négatifs. L'index de prolifération (Ki67) était estimé à 70%. Au niveau médullaire, les lymphocytes exprimaient également le CD3 et le CD2. Ils n'étaient pas marqués par le CD20, le CD19, le CD79a et le CD5.

Cytologie et profil phénotypique

En juillet 2019, un phénotypage sur moëlle osseuse mettait en évidence la présence d'un contingent (92%) de cellules anormales CD2+, sCD3- / cCD3+, CD5+, CD7+ partiel, CD4- et CD8-.

Le phénotypage sanguin montrait de façon similaire un contingent de cellules lymphoïdes T atypiques CD2+, CD5-, CD7+ partiel, cCD3+, représentant 27% de la cellularité sanguine. Les cellules n'exprimaient pas de marqueurs d'immaturité.

Analyses de clonalité

Les analyses de clonalité montraient alors, sur les derniers prélèvements suspects de correspondre à un lymphome T, la présence d'un clone lymphoïde B au niveau du locus *IGH* (réarrangement majoritaire VH-JH à 266pb et 125pb) et l'absence de clone T.

Cytogénétique

Les analyses pré- et post-CART étaient concordantes entre elles et montraient la présence d'une fusion *IGH-BCL2* correspondant à une translocation t(14;18). Il n'était pas retrouvé d'anomalie de *MYC* ni de *BCL6*.

Données moléculaires :

Une analyse en séquençage haut débit était réalisée sur 5 prélèvements : un pré-CART et 4 post-CART (ganglion sur bloc FFPE, biopsie ostéo-médullaire, ganglion sur tissu congelé et sang).

Vingt variants étaient présents avant et après traitement, avec des VAF similaires (VAF médianes de 34,0 et 34,6, comprises entre 7,8 et 70,4% et entre 7,4 et 67,8% respectivement) ; dont des mutations faux-sens en régions codantes sur les gènes *GNA13*, *TNFRSF14*, *IGLL5*, *CD28, EP300* et *CD79A*. Des mutations dans des zones d'épissage étaient également mises en évidence sur le gène *BCL2*.

Huit variants n'étaient présents qu'en pré-CART dont une mutation frameshift (décalage du cadre de lecture) sur le gène *KMT2B* et une mutation de *MS4A1* (zone d'épissage).

L'analyse des prélèvements post-CART montrait l'apparition de 8 nouveaux variants, impliquant les gènes *PAX5, CD79a, KRAS, NCAM, NCOR1, CASP8, ADAMST16* et *MYH9* avec des VAF comprises entre 28,6 et 34,7%.

L'analyse par la technique de RNA sequencing montrait une différence d'expression concernant 1666 gènes avant et après traitement. Parmi eux, 151 étaient significativement surexprimés tandis que 1515 étaient sous-exprimés après CART, dont un grand nombre impliqués dans la différenciation et le développement de la lignée B. Des niveaux d'expression 5 à 10 fois

moins élevés étaient observés pour *PAX5, CD22, CD19, CD79A, CD79B* et *MSA1*. Il n'était pas observé d'épissage alternatif de *CD19*.

Les analyses comparatives de méthylation de l'ADN, portant sur 850000 îlots CpG situés sur 26645 gènes, montraient des variations du niveau global de méthylation. En post-CART, on observait un taux de méthylation accru au niveau des régions « shores » et « shelves » (zones voisines des îlots CpG), de manière significative ($p=2.888^{-06}$ et $p=2.472^{-07}$ respectivement). 8980 gènes présentaient des régions hypo- ou hyper-méthylées. Parmi les gènes comportant des domaines hyper-méthylés dans la région 5'UTR et au niveau du premier exon, *BTK, CD79B, PAX5, TBX21, CD3G, HLA-DRA* et *IL4, CD19* et *CD79A* étaient présents. De plus, on observait une hypo-méthylation de la première région exonique de *CD2*.

Les données de CGH-array montraient en pré- et post-CART des gains importants au niveau du chromosome 7. Les prélèvements post-CART présentaient également des gains au niveau des chromosomes 8, 9 et 12, plus marqués qu'en pré-CART. Le reste du profil était sensiblement normal.

Observation #2

Histoire clinique

Il s'agit d'une patiente de 57 ans qui présentait une asthénie associée à une perte de poids et des douleurs sciatiques. Le bilan initial montrait une lymphadénopathie généralisée, associée à des atteintes multi-viscérales rénales, osseuses, médullaires, surrénaliennes et péritonéales. Une biopsie para-sternale *(prélèvement 2.1)* permettait de poser le diagnostic de lymphome B diffus de haut grade, avec réarrangement de *BCL2* et *MYC*, de stade IV.

Une thérapie de première ligne de type R-DA-EPOCH était réalisée mais trois mois plus tard la patiente présentait une rechute neuro-méningée révélée par une paralysie faciale et confirmée par l'analyse cytologique et en cytométrie de flux du LCR.

En 2ème ligne, l'association chimiothérapie-nivolumab était poursuivie pendant 6 mois en attente de CART et permettait d'obtenir une réponse partielle au TEP-scanner après 6 cycles.

Neuf mois après la première injection de CART, une récidive était diagnostiquée au niveau mammaire *(prélèvement 2.2)*. Une seconde injection de CART était alors réalisée après traitement de lymphodéplétion (fludarabine et cyclophosphamide).

Cinq semaines après la seconde injection, la patiente présentait une progression diffuse ganglionnaire et viscérale avec syndrome cave supérieur et épanchement pleural droit. L'étude du liquide pleural *(prélèvement 2.3)* montrait la présence de grandes cellules lymphoïdes B atypiques avec la translocation *MYC* connue. La patiente décédait 22 jours après cette rechute.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie para-sternale avant traitement par CART *(prélèvement 2.1)*:

Il s'agissait d'une prolifération lymphoïde s'organisant en plages diffuses de cellules de taille moyenne à grande et au cytoplasme basophile, d'aspect monotone. Les noyaux étaient volumineux, aux contours irréguliers. En immunohistochimie, les cellules exprimaient fortement et diffusément le CD20, PAX5, CD79a, BCL2 et CD10. Le CD19 présentait un faible marquage nucléaire et le BCL6 montrait une positivité nucléaire hétérogène. MUM1 et TdT étaient négatifs. L'index de prolifération Ki67 était évalué à 75%.

Ces aspects étaient en faveur d'un lymphome B diffus de haut grade de type GC.

- Biopsie mammaire après 1ère injection de CART *(prélèvement 2.2)*

De même que sur le prélèvement précédent, on observait une prolifération lymphoïde d'architecture diffuse constituée de cellules de taille moyenne à grande. Les cellules comportaient un cytoplasme peu abondant basophile et des noyaux arrondis ou ovoïdes, à chromatine assez homogène. Des nucléoles, uniques ou multiples, étaient visibles. De nombreux macrophages à corps tingibles étaient responsables d'un aspect « en ciel étoilé ». Le profil immunohistochimique était superposable à celui du diagnostic initial.

- Ponction pleurale après 2nde injection de CART *(prélèvement 2.3)*

Le liquide pleural comportait de larges cellules lymphoïdes atypiques. Ces dernières exprimaient CD45, BCL2, et faiblement CD19, CD20 et CD22 en cytométrie de flux. Elles n'exprimaient pas CD79a, PAX5, CD10, CD68.

Cytogénétique :

Une étude cytogénétique (caryotype et FISH) était réalisée sur des prélèvements pré et post-CART.

Celle-ci montrait des résultats identiques avant et après traitement :

- Un réarrangement *IGH-BCL2* avec translocation t(9;14)
- Un réarrangement *CMYC-Ig λ* avec translocation t(8;22)
- Une translocation entre les chromosomes 3 et 19, impliquant *BCL6*.

Données moléculaires :

Le séquençage haut débit montrait la présence de 13 variants communs aux trois échantillons pré-CART, post-CART1 et post-CART2, dont 11 entrainant des mutations faux-sens en région codante, sur les gènes *IGLL5*, *TNFRS14*, *CREBBP*, *CARD11*, *EZH2*, *SOCS1*, *STAT6*, *EP300*, *KMT2D* et *TNFAIP3*. Six variants n'étaient retrouvés que sur le prélèvement pré-CART dont une mutation faux-sens en région codante du gène *BTK*.

11 variants étaient présents uniquement en post-CART, dont des mutations de *KRAS* et *MAP2K2*.

L'analyse du post-CART2 était moins contributive du fait du très grand nombre de mutations retrouvées à des pourcentages <5% et de la faible profondeur de lecture (<150 copies par gène).

Observation #3

Histoire clinique

Il s'agit d'un patient de 68 ans présentant initialement en avril 2018 un lymphome B de haut grade de type GC selon l'algorithme de Hans, BCL2+ MYC-, stade IV *(prélèvement 3.1)*.

Le patient était traité par COP puis 8 cures de R-CHOP entre avril et septembre 2019. Le TEP de fin de traitement montrait une très bonne réponse métabolique en dehors de la persistance d'un foyer hyper-métabolique du flanc gauche et d'un foyer mésentérique.

Devant la progression du lymphome, une 2ème ligne par RDHAC était mise en place entre février et avril 2019. Le TEP montrait en fin de traitement une progression tumorale, motivant l'inclusion du patient dans le protocole Zuma-1. La réinjection des CART était réalisée le 26/06/2019.

Le TEP à M1 montrait une réponse complète, avant rechute localisée à M3 *(prélèvement 3.2)*. La perte d'expression du CD19 justifiait la mise en route d'un traitement par lénalidomide en monothérapie, au lieu d'une seconde injection de CART. Le patient décédait des suites de sa maladie 14 mois après la réinfusion de CART.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie péritonéale, avril 2018 *(prélèvement 3.1*)

L'étude histologique montrait une prolifération lymphomateuse diffuse disséquant le tissu adipeux et formée de cellules de taille intermédiaire, avec des noyaux aux contours modérément irréguliers et nucléolés de façon éparse.

En immunohistochimie, les cellules exprimaient le CD19 (positivité faible et focale), CD20, CD79, CD10, BCL6, BCL2 (100%) et CMYC (70%). MUM1 était négatif. Le CD3 et le CD5 montraient une population T réactionnelle. La détection de l'EBV en hybridation in situ était négative.

On concluait à un lymphome B de haut grade selon l'OMS 2016 (aspect intermédiaire entre un lymphome de Burkitt et un lymphome B diffus à grandes cellules).

- Biopsie d'une masse du flanc gauche, octobre 2019, post-CART *(prélèvement 3.2*)

On observait toujours une prolifération lymphomateuse diffuse, d'aspect identique à celle décrite ci-dessus. Une zone de nécrose tumorale était également visualisée.

En immunohistochimie le profil CD20+, CD10+, BCL6+, BCL2+, MUM1- , CD3-, CD5- était inchangé. L'index de prolifération Ki67 était estimé à 90%. MYC était exprimé par 90% des cellules.

Ces aspects étaient compatibles avec une localisation du lymphome B de haut grade de type GC connu.

Cytogénétique :

L'analyse par FISH interphasique, réalisée en pré- et post-CART, retrouvait dans les deux cas un réarrangement du gène *BCL2* en faveur d'une translocation. Il n'était en revanche pas été retrouvé de réarrangement de *MYC* ni de *BCL6*.

Données moléculaires:

Les résultats du séquençage haut débit montraient la présence en pré- et post-CART de respectivement 12 et 11 variants. Sept variants étaient communs, avec une profondeur de lecture comprise entre 933 et 2638 copies par gène et une fréquence allélique des variants comprise entre 20 et 61%. Ces variants étaient situés en région codante des gènes *STAT6, NOTCH2, KMT2D, TP53* et *EP300*. Trois variants étaient retrouvés uniquement sur le pré-CART, dont une mutation faux-sens en région codante de *DDX3X*. Trois autres variants n'étaient présents que sur le post-CART, impliquant les gènes *INPP4B, KMT2A* et *PIK3R2*.

Observation #4

Histoire clinique

Nous décrivons le cas d'un patient âgé de 70 ans, sans antécédent, qui présentait en juillet 2018 une altération de l'état général associée à la découverte d'une masse abdominale (score IPI=3) isolée. Une biopsie de cette masse *(prélèvement 4.1)* permettait de poser le diagnostic de lymphome de Burkitt, avec réarrangement du gène *MYC*.

Six cures de R-CHOP étaient réalisées permettant d'obtenir une réponse partielle, malheureusement suivie de l'apparition de nodules péritonéaux hypermétaboliques. Une deuxième ligne de chimiothérapie de rattrapage par R-DHAC était mise en place entre le 4/1/19 et le 6/2/19. Le TEP réalisé au décours de celle-ci montrait une progression de la maladie avec atteinte colique, péritonéale diaphragmatique, médullaire et du psoas.

Après inclusion dans l'essai Zuma-1, la réinjection de CART était effectuée le 10/4/19. Un syndrome de relargage cytokinique de grade 2 était observé. Le TEP du 7/5/19 objectivait une réponse métabolique partielle. En juillet 2019 la rechute était documentée *(prélèvement 4.2)*.

Une deuxième injection de CART était effectuée en décembre 2019. Cependant le patient décédait de sa maladie en janvier 2020.

Histologie et immunohistochimie

- Exérèse d'un ganglion péritonéal du 13/07/2018 *(Prélèvement 4.1)*:

On observait une prolifération lymphoïde diffuse constituée de cellules de grande taille d'allure monotone. Celles-ci présentaient un noyau volumineux, souvent nucléolé et aux contours irréguliers. Il existait un aspect en ciel étoilé avec la présence de nombreux macrophages à corps tingibles et corps apoptotiques. Quelques plages de nécrose tumorale étaient observées.

En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient le CD20, CD19, BCL6, C-MYC (70%) et très faiblement CD10. Elles n'exprimaient ni MUM1 ni BCL2. Le CD5 montrait la présence de lymphocytes T résiduels. EBER, HHV8, CD30 et Cycline D1 étaient également négatifs. L'index de prolifération Ki67 était de l'ordre de 90%.

Ces aspects de lymphome B diffus à grandes cellules avec morphologie intermédiaire Burkitt-like devaient faire rechercher un réarrangement au locus des gènes *MYC, BCL2* et *BCL6*.

- Biopsies d'une masse para vertébrale gauche après traitement par CART, juillet 2019 *(prélèvement 4.2)*:

L'étude microscopique montrait une prolifération diffuse en « ciel étoilé » constituée de cellules lymphoïdes dont les aspects étaient superposables à ceux décrits ci-dessus. En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient toujours le CD79a, le BCL6 et faiblement le CD10. On notait la perte de la positivité du CD20 et une expression plus faible du CD19. 80% des cellules exprimaient C-MYC.

FISH et Cytogénétique :

Les prélèvements pré et post-CART comportaient un réarrangement isolé de *MYC* au niveau du locus 8q24, en faveur d'un lymphome de Burkitt.

Données moléculaires :

L'analyse en séquençage haut débit a permis d'identifier 8 variants communs en pré et post-CART, impliquant notamment *TP53, ZFHX3* et *MYH9*. Trois autres variants n'ont été identifiés que sur le prélèvement pré-CART, au niveau des gènes *DDX3X*, *NOTCH2* et *TCF3*, avec des fréquences alléliques comprises entre 1 et 7%.

Quatre variants n'ont été retrouvés que sur le prélèvement post-CART, au niveau des gènes *PIK3C2G, PIK3R1, B2M* et *PARP1*.

Observation #5

Histoire clinique

Il s'agit d'une patiente de 66 ans atteinte d'un LBDGC diagnostiqué en septembre 2018 avec atteinte multifocale (ganglion, pancréas, rein, os, rétro orbitaire). Le diagnostic était posé sur une biopsie rétro orbitaire gauche *(prélèvement 5.1)*.

Un traitement de première ligne associant R-CHOP et méthotrexate était réalisé jusqu'en janvier 2019, suivi d'une deuxième ligne par R-DHAC (4 cures) qui permettait d'obtenir une réponse complète. Il n'était pas réalisé d'autogreffe en raison d'un état général altéré.

Une réinjection de CART était effectuée en mars 2020 devant une nouvelle progression *(prélèvement 5.2)*.

En juin 2020, trois mois après CART, une progression avec infiltration musculaire et sous cutanée était documentée (*prélèvement 5.3)* et nécessitait 5 nouvelles cures par obinutuzumab-lenalidomide et radiothérapie. A la fin de l'étude, 15 mois après réinfusion de CART, la patiente était en rémission complète.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie orbitaire gauche du 08/09/2018 *(prélèvement 5.1)*:

L'étude histologique montrait une prolifération tumorale diffuse, représentée par des cellules lymphoïdes atypiques de grande taille. En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient de façon diffuse les marqueurs B dont le CD19. Le CD10 était négatif tandis que BCL6 et le MUM1 étaient positifs. L'EBER était négatif. L'index de prolifération (Ki67) était estimé à 90%.

Ces aspects étaient donc en faveur d'un lymphome B diffus à grandes cellules de type non GC.

- Biopsie d'un nodule sous cutané occipital gauche du 25/03/2019 *(prélèvement 5.2)*

Histologiquement on observait une lymphoprolifération diffuse s'accompagnant de remaniements nécrotiques. Les cellules, de taille moyenne à grande, étaient pourvues d'un noyau aux contours irréguliers et à la chromatine hétérogène.

En immunohistochimie, les cellules présentaient un profil similaire à celui décrit lors du prélèvement initial. A noter une positivité de MYC sur environ 40% des cellules tumorales.

- Biopsie d'un nodule cutané du 29/06/2020 après traitement par CART *(prélèvement 5.3)*

L'examen microscopique mettait en évidence une prolifération lymphomateuse diffuse, semblable à celle décrite lors des prélèvements antérieurs. En immunohistochimie les cellules tumorales exprimaient comme précédemment les marqueurs B CD20, CD79, PAX5, CD19. Les marqueurs centrogerminatifs étant inchangés. 80% des cellules tumorales étaient positives pour MYC.

Cytogénétique :

La même anomalie était retrouvée en FISH sur les prélèvements pré- et post-CART, à savoir un réarrangement isolé au niveau du gène *BCL6* (3q27). Il n'était pas mis en évidence de réarrangement de *MYC* ni de *BCL2*.

Données moléculaires :

Les résultats de l'analyse NGS étaient d'interprétation difficile du fait du très faible nombre de copies pour chaque variant et du grand nombre de variants identifiés (48). Cependant 9 mutations communes aux échantillons pré- et post-CART ont pu être mises en évidence, au niveau des gènes

NEB, BARD1, PAX5 et *PIK3R1*. 3 variants n'étaient présents que sur le prélèvement post-CART, impliquant les gènes *ADNP*, *BRIP1*, *RAB35*.

Observation #6

Histoire clinique

Il s'agit d'un enfant âgé de 5 ans qui présentait en mars 2020 une volumineuse masse para-pharyngée associée à une altération de l'état général et une perte de poids. Un diagnostic de lymphome de Burkitt *(prélèvement 6.1)* de stade II était posé, en l'absence de localisation à distance et d'infiltration médullaire. Une chimiothérapie de type COP était débutée en première ligne, avec bonne réponse initiale. Après une nouvelle progression de la maladie en juin 2020 *(prélèvement 6.2)*, plusieurs lignes de chimiothérapie étaient poursuivies, associées à une radiothérapie cervicale et un anti CD20 (rituximab).

Une thérapie par CART était introduite en 7ème ligne de traitement en août 2020, s'accompagnant d'un CRS de grade II et d'un syndrome d'activation macrophagique.

L'évaluation tumorale à J15 post-CART retrouvait une diminution partielle de la masse para-pharyngée droite d'aspect mal limité. Devant la persistance de cette masse un mois après la réinjection de CART, une biopsie était réalisée *(prélèvement 6.3)*. Celle-ci retrouvait un infiltrat de cellules tumorales lymphoïdes B associé à une composante histiocytaire majoritaire et inhabituelle. 10 mois après traitement, le patient était en rémission complète.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie de la masse para-pharyngée droite et d'une lésion mandibulaire gauche du 14/03/2020 *(Prélèvement 6.1)*:

L'étude histologique des deux lésions montrait les mêmes aspects morphologiques : on observait une prolifération tumorale d'architecture massive, formée de cellules rondes de taille moyenne à la

chromatine fine et au cytoplasme par endroit un peu basophile. Les noyaux étaient arrondis et comportaient le plus souvent un nucléole para-central. De très nombreux macrophages à corps tingibles étaient visualisés.

En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient le CD20, le CD79a, le CD10 (100%), le BCL6 (100%) le Ki67 (100%) et MYC (100%). BCL2 était négatif.

Le diagnostic retenu était celui d'un lymphome de Burkitt.

- Biopsie de la masse cervicale droite: 1ère rechute (juin 2020) *(Prélèvement 6.2)*:

On visualisait un matériel majoritairement nécrotique dont les artéfacts limitaient l'analyse cytologique. Il existait une prolifération pseudo-cohésive de cellules tumorales de taille moyenne, relativement monomorphe. Les noyaux étaient pourvus d'un ou plusieurs petits nucléoles. De nombreuses mitoses étaient visualisées. Il n'existait pas d'image « en ciel étoilé ».

L'analyse immunohistochimique était également limitée du fait de la nécrose massive. Les cellules présentaient un profil similaire à celui décrit précédemment, à l'exception du CD20 exprimé de façon hétérogène. Le CD 19 montrait un marquage faible et hétérogène.

Il s'agissait donc d'une poursuite évolutive du lymphome de Burkitt connu.

- Biopsies cervicales sous-digastrique et rétro-pharyngée du 14/09/20 (post-CART) *(Prélèvement 6.3)*:

On observait d'importants remaniements fibro-collagéniques et une vascularisation abondante, associés à des zones d'architecture diffuse comportant de nombreux histiocytes et un infiltrat lymphoïde. Il n'existait pas de plages de nécrose. Les lymphocytes visualisés étaient de taille petite à moyenne, plus rarement de grande taille et pourvus d'un petit nucléole.

L'examen immunohistochimique montrait une absence de marquage lymphoïde B par PAX5, CD20, CD19. De très rares cellules exprimaient le CD79a. La population lymphoïde exprimait majoritairement les marqueurs T CD2, CD3, CD5, CD7, avec légère prédominance de CD4. Le CD163 était fortement exprimé par les cellules histiocytoïdes. On observait une perte d'expression du CD10 et du BCL6 et une absence d'expression de C-MYC. Le Ki67 était estimé à 15-20%.

Au total il s'agissait d'un infiltrat lymphoïde T avec composante histiocytaire abondante, sans reliquat évident du lymphome de Burkitt connu et traité. En revanche, l'étude de clonalité

retrouvait une population lymphoïde monoclonale B au niveau du locus IGH, sous la forme de réarrangement VH-JH à 340 pb (tube A), 275 pb (tube B) et 140 pb (tube C), identique à celle du prélèvement initial.

FISH et Cytogénétique :

Une étude en FISH sur cellules interphasiques était réalisée sur le prélèvement initial et montrait un réarrangement de *MYC*.

A l'inverse, sur le prélèvement réalisé après CART, il n'était pas retrouvé de réarrangement de *MYC*.

CGH-array :

L'étude réalisée sur le prélèvement initial montrait un profil peu remanié, compatible avec le diagnostic de lymphome de Burkitt. Il existait une amplification de MCL1 et des pertes en 6q et de TP53 (del17p), respectivement facteurs de résistance au traitement et de progression de la maladie.

Données moléculaires :

L'analyse NGS montrait la présence de variants au niveau de 13 gènes d'intérêt sur le prélèvement pré-CART, dont *TP53, POLE, BCL2* et *MYC*. Les résultats étaient ininterprétables sur le prélèvement post-CART du fait du faible pourcentage de cellules tumorales.

Observation #7

Histoire clinique

Nous décrivons le cas d'un patient présentant en 2006, à l'âge de 53 ans, un lymphome B folliculaire. Deux lignes de chimiothérapie, en 2006 par RCVP puis en 2010 par R-FC et radiothérapie axillaire droite étaient effectuées. En 2018, le patient rechutait sous la forme d'un lymphome folliculaire de grade 3a, réfractaire à 4 lignes de chimiothérapie. En mai 2020, une transformation en LBDGC de phénotype GC était documentée *(prélèvement 7.1)*, suivie de 2 lignes de radio chimiothérapie. Le TEP à 3 mois montrait une reprise évolutive au niveau du creux axillaire droit *(prélèvement 7.2)*. En décembre 2020, le patient recevait en 9ème ligne de traitement une ré-

infusion de CART. Le TEP à 1 mois post-CART était en faveur d'une réponse partielle (Deauville 4). Une prise en charge en soins palliatifs était proposée en février 2021 après une nouvelle rechute *(prélèvement 7.3)*.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie exérèse d'un ganglion axillaire droit (22/01/2020) *(prélèvement 7.1)*

On observait une lymphoprolifération d'architecture majoritairement diffuse, avec quelques territoires vaguement nodulaires et d'importants remaniements fibreux. Les cellules tumorales étaient de taille petite à moyenne, aux noyaux clivés d'allure centrocytique. De nombreux centroblastes (>15 par champ à fort grandissement) étaient visualisés. Il n'était pas noté de plages de grandes cellules.

En immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient les marqueurs B dont CD19, faiblement. Elles exprimaient également les marqueurs centrogerminatifs CD20 et BCL6. Le Ki67 était de l'ordre de 40%.

Ces aspects étaient en faveur d'une rechute sous la forme d'un LBDGC de type GC.

- Biopsies d'une masse axillaire droite (28/05/2020) *(prélèvement 7.2)*

L'examen histologique montrait une lymphoprolifération diffuse constituée de cellules non cohésives, de taille moyenne à grande, relativement monomorphes, au sein d'abondants remaniements nécrotiques. Les cellules étaient caractérisées par un noyau parfois nucléolé à la chromatine de maturité intermédiaire. De nombreuses figures de mitoses étaient visualisées. On ne notait pas de modification significative du profil immunohistochimique à l'exception de la négativation post-rituximab du CD20.

Ces biopsies confirmaient la transformation en LBDGC de type GC.

- Biopsie osseuse (10/02/2021) *(prélèvement 7.3)*

L'examen histologique montrait une prolifération lymphoïde diffuse, sur fond nécrotique, dont les aspects cytologiques et immunohistochimiques étaient superposables à ceux décrits ci-dessus, en faveur d'un lymphome B de haut grade de type centrogerminatif.

FISH:

Sur le prélèvement pré-CART du 28/5/20, un réarrangement de *BCL2* était mis en évidence, sans réarrangement associé du gène *MYC*.

CGH-array :

On mettait en évidence une délétion del17p, incluant *TP53*, présente en pré- et post-CART.

Observation #8

Histoire clinique

Il s'agit d'une patiente âgée de 55 ans qui présentait en décembre 2019 un LBDGC de type non centrogerminatif au niveau de l'amygdale droite *(prélèvement 8.1)*, parallèlement à un carcinome épidermoïde du canal anal usT3N+. Ce dernier était traité par radio-chimiothérapie jusqu'en mai 2020, tandis que la patiente recevait également quatre cures de R-CHOP. Une rechute du LBDGC était documentée en juillet 2020, toujours au niveau de l'amygdale. Une deuxième ligne par R-DHAP, puis deux autres par obinutuzumab-lenalidomide, corticothérapie et radiothérapie, étaient poursuivies. En février 2021, une rémission amygdalienne complète était visualisée au TEP-scan, associée à l'apparition d'une adénopathie latéro-cervicale droite.

Une ré-infusion de CART était réalisée le 22/02/2021. Le TEP à M1 montrait une régression morpho-métabolique partielle de l'adénopathie latéro-cervicale droite. A M2 (avril 2021), on observait une rechute franche du LBDGC amygdalienne et latéro-cervicale droite *(prélèvement 8.3)*. Le carcinome épidermoïde du canal anal semblait contrôlé. Une nouvelle ligne de traitement par R-ifosfamide-étoposide était débutée en mai 2021.

Histologie et immunohistochimie

- Biopsie amygdalienne droite, novembre 2019 *(prélèvement 8.1)*

Histologiquement, il s'agissait d'une prolifération lymphoïde constituée de grandes cellules de morphologie centroblastique. Sur le plan immunohistochimique, les cellules exprimaient fortement les marqueurs B CD20, CD79a, PAX5, plus faiblement le CD19, ainsi que le BCL6 et MUM1. Elles n'exprimaient pas le CD10. A noter une expression nette du PDL1 par les macrophages intra-tumoraux et une faible positivité du PD1 sur les cellules tumorales.

Il s'agissait donc d'un LBDGC de type non-GC.

- Biopsie amygdalienne droite, août 2020 (*prélèvement 8.2*)

On observait une rechute lymphomateuse dont les caractéristiques histo-phénotypiques étaient strictement superposables à celles décrites initialement.

- Biopsie d'une adénopathie cervicale droite, mars 2021 *(prélèvement 8.3)*

Sur ce prélèvement post-CART, on visualisait une prolifération d'architecture diffuse, largement nécrotique. Les cellules tumorales étaient de taille moyenne et d'allure assez monotone. En immunohistochimie, on observait une négativation complète des marqueurs CD20, CD19 et PAX5; le CD79a étant toujours exprimé mais plus faiblement. Le profil centrogerminatif était inchangé, en faveur d'un LBDGC non-GC. On retrouvait une population macrophagique abondante exprimant CD163 et PDL1 ainsi qu'une expression marquée du PD1 par les cellules lymphoïdes.

FISH

Aucun réarrangement n'était mis en évidence sur les prélèvements pré- et post-CART.

CGH-array

On mettait en évidence une délétion del17p, incluant TP53, présente en pré- et post-CART.

Observation #9

Histoire clinique

Il s'agit d'un enfant âgé de 13 ans présentant en 2019 trois épisodes successifs d'invagination intestinale aigüe, amenant à la découverte d'une ulcération accompagnée d'un nodule iléal distal.

La résection iléale *(prélèvement 9.1)* permettait de poser le diagnostic de lymphome de Burkitt. Plusieurs lignes de traitement par R-CHOP et R-VICI notamment ne permettaient pas d'obtenir une réponse durable.

Le patient était inclus dans le protocole BIANCA et recevait une infusion de CART (tisagenlecleucel) le 11/02/2020. Dans les suites on constatait l'augmentation de volume d'une masse du cuir chevelu au niveau du vertex. Une biopsie cutanée *(prélèvement 9.2)* permettait de confirmer une localisation du lymphome connu.

Trois semaines après la réinjection des CART, on objectivait une disparition de la masse du cuir chevelu et une réponse partielle au traitement. Cependant une reprise rapide de la progression de la maladie était observée et le patient décédait le 06/04/20.

Histologie et immunohistochimie

- Résection iléale du 19/04/2019 *(prélèvement 9.1)* :

Il s'agissait d'un segment digestif comportant une lésion polypoïde, blanchâtre, de 3 cm de diamètre. L'étude microscopique montrait une prolifération lymphoïde d'architecture diffuse soulevant la muqueuse en l'ulcérant à sa partie interne et dissociant les faisceaux de la musculeuse jusqu'à la sous-séreuse. La prolifération présentait un aspect en « ciel étoilé » avec de nombreux macrophages à corps tingibles et des lymphocytes de taille moyenne et d'aspect monotone. Au plus fort grandissement les cellules tumorales présentaient des noyaux à la chromatine discrètement mottée au sein de laquelle on observait parfois un petit nucléole. De nombreuses images de mitoses et d'apoptoses étaient visibles.

En immunohistochimie les cellules tumorales exprimaient un phénotype B CD20+, CD79a+, CD19+ faible. Le CD3 et CD5 soulignaient la présence de quelques lymphocytes T dispersés. Les cellules étaient également CD10+, BCL6+. A noter l'hétérogénéité du BCL2, exprimé faiblement dans un secteur de la prolifération.

L'ensemble des cellules exprimait MYC. Le Ki67 était proche de 100%. EBER était négatif.

Après intégration des résultats obtenus en FISH *(ci-dessous*), on concluait à un lymphome de Burkitt, particulier de par son expression hétérogène du BCL2.

- Biopsie cutanée au punch du 25/02/2020, à J13 post-CART *(Prélèvement 9.2)* :

On observait une prolifération lymphoïde au niveau du derme profond et de l'hypoderme, fortement remaniée par de la nécrose et d'importants phénomènes de caryorrhexie rendant difficile l'interprétation. Les cellules lymphoïdes étaient de taille moyenne à grande et présentaient des noyaux aux contours souvent irréguliers, le plus souvent pourvus d'un ou plusieurs nucléoles. De nombreuses figures d'apoptose et de mitose étaient une nouvelle fois visibles. L'étude immunohistochimique montrait un profil similaire à celui décrit sur le prélèvement initial. Le BCL2 était négatif.

FISH et Cytogénétique :

L'étude en FISH du prélèvement initial mettait en évidence un réarrangement de *MYC* isolé.

Sur le prélèvement post-CART, d'interprétation difficile du fait de son caractère majoritairement nécrotique, il n'était pas retrouvé de réarrangement de *MYC*, *BCL2* ni *BCL6*.

Données moléculaires :

L'analyse NGS n'a permis d'identifier que deux variants communs aux prélèvements pré- et post-CART (*PRMD1* et *CMYA5*). Huit variants n'étaient présents qu'en pré-CART, au niveau notamment des gènes *MYC* (x3) et *TP53*.

Synthèse des résultats

Notre étude portait sur neuf patients (6 hommes et 3 femmes), âgés de 5 à 71 ans. L'âge moyen des patients était de 50 ans et l'âge médian 60 ans. Tous les patients étaient atteints de lymphomes B agressifs avec échec de plusieurs lignes de traitement (dont R-CHOP) (tableau 1). Il s'agissait de lymphomes folliculaires transformés en LBDGC (n=2), de LBDGC de novo (n=3, dont 1 GC et 2 non-GC), d'un lymphome de haut grade « double hit » et de lymphomes de Burkitt (n=3). L'intervalle médian entre l'administration de CART et la rechute était de 4 mois [1,5-15 mois]. Après un suivi médian de 6 mois [1,5-15 mois], quatre patients étaient vivants (dont un en progression) et cinq étaient décédés de leur maladie (tableau 2).

Après CART, sept patients présentaient une récidive dont le diagnostic était inchangé par rapport au diagnostic initial. A l'inverse, les prélèvements réalisés chez les patients #1 et #6 après CART montraient des caractéristiques histophénotypiques différentes du diagnostic initial.

D'un point de vue morphologique on distinguait ainsi un groupe de 7 patients (#2, #3, #4, #5, #7, #8, #9) dont les tumeurs se caractérisaient initialement sous la forme d'une prolifération diffuse de cellules de taille moyenne (#2 et #9) à grande (#3, #4, #5, #7, #8). Les cellules présentaient le plus souvent des noyaux volumineux aux contours irréguliers, à l'exception du cas #9 correspondant à un lymphome de Burkitt. Ce dernier présentait des cellules d'allure monotone aux noyaux plus réguliers, arrondis et un aspect « en ciel étoilé » à faible grandissement en lien avec la présence de nombreux macrophages à corps tingibles.

Pour ces sept mêmes patients on observait, lors de la récidive post-CART, peu de modifications histologiques. L'architecture diffuse et la taille des cellules tumorales étaient conservées. On notait pour les patients #2 et #9 une majoration des atypies cytonucléaires lors de la récidive et une perte de l'aspect « monotone » du lymphome de Burkitt (cas #9). Enfin on observait pour trois d'entre eux l'apparition de foyers de nécrose tumorale.

A l'inverse, les patients #1 et #6 présentaient après CART des tumeurs aux caractéristiques modifiées. Le patient #1, initialement atteint d'un lymphome B diffus à grandes cellules (évolution d'un lymphome folliculaire), présentait après infusion de CART une prolifération toujours diffuse de cellules de tailles moyennes à grandes mais d'aspect plus monotone. Le patient #6 dont le

diagnostic avant CART était celui d'un lymphome de Burkitt rechutait sous la forme d'une prolifération en plages diffuses composée majoritairement d'histiocytes.

Sur le plan immunohistochimique, les différences observées avant et après CART étaient les suivantes (tableau 3) :

Concernant les marqueurs lymphoïdes B, 6 patients sur 9 présentaient une perte complète ou presque de l'expression du CD20 entre le prélèvement initial et la récidive post-CART. Parmi ces six patients, quatre d'entre eux avaient une perte concomitante du CD79a et du PAX5.

Le CD19 était complètement perdu chez les patients #1, #6, #8 et #9 et d'intensité diminuée après CART chez deux autres patients (patients #3 et #4) (Figure 2). Trois patients (#2, #5 et #7) ne présentaient pas de baisse d'intensité du marquage. Celui-ci était particulièrement diffus et intense avant et après CART pour le patient #2.

On observait après CART chez les patients #1 et #6 une nette positivité (Figure 3), au niveau des cellules tumorales, des marqueurs lymphoïdes T CD2, CD3, CD7 pour le patient #1 et CD2, CD3, CD4, CD7 et CD8 pour le patient #6.

Les sous-types GC et non-GC étaient inchangés, avec un maintien des profils d'expression de MYC, BCL2 et BCL6 pour tous les patients.

Concernant le microenvironnement tumoral, il n'existait aucune différence d'expression des marqueurs PD1 et PDL1 après traitement. La plupart des patients présentaient un faible niveau d'expression de PD1 ; à l'exception des patients #5 et #8 (Figure 4). Ces deux patients exprimaient fortement PD1 au niveau des cellules lymphomateuses tandis que PDL1 était principalement exprimé par les cellules du stroma et les macrophages périphériques (TAM).

Le CD163 était modérément exprimé en pré-CART par 5 patients sur 9 et faiblement par trois autres patients. Après CART, 4 patients présentaient un renforcement de la positivité du CD163 (#1, #5, #7). On observait de façon similaire au PDL1 un marquage renforcé en périphérie lésionnelle.

Enfin l'index de prolifération Ki67 était élevé (80 à 100%) pour tous les patients, globalement stable avec une discrète tendance à l'augmentation notamment pour les patients 1 et 2.

Concernant les anomalies chromosomiques, une étude en CGH-array était réalisée par paire pré- et post-CART pour 6 patients , tandis que pour le patient #6, seul l'échantillon pré-CART était

analysable. Tous les génomes étaient complexes et comportaient de multiples anomalies, avec un pourcentage de génome altéré se situant aux alentours de 23% [11–42%]. Il existait globalement une stabilité du nombre d'altérations chromosomiques entre les échantillons pré- [50-356, moyenne 142] et post-CART [71-328, moyenne 142]. 48% des altérations étaient communes en pré et post-CART. 3 patients sur 7 présentaient une délétion del17p, incluant *TP53*, également retrouvée après CART.

Concernant le profil moléculaire étudié en NGS, des résultats ont pu être recueillis pour 7 paires pré/post-CART et un pré-CART isolé (cas #6). 162 gènes sur les 795 ciblés comportaient au moins un variant d'intérêt. Pour les échantillons pré-CART, 199 variants sur 130 gènes étaient mis en évidence, contre 236 sur 137 gènes pour les patients post-CART. Les mutations ponctuelles (« single nucleotide variant ») pré- et post-CART (respectivement n=192 et n=221) étaient plus fréquentes que les insertions et les délétions (n=18 et n=22). Les mutations faux sens étaient les plus fréquentes (80,5% et 82,3% dans les échantillons pré- et post-CART respectivement) suivies des mutations non-sens (7,14% et 6,17%) et des décalages du cadre de lecture (5,24% et 6,59%). En pré-CART le nombre de variants était compris entre 16 et 44 (médiane=25). Ce nombre était légèrement plus élevé en post-CART mais de façon non significative (médiane=30,5). Au total 49 mutations (23%) présentes lors du diagnostic étaient perdues en post-CART, tandis que 57 mutations n'étaient retrouvées que lors de la rechute post-CART. Les gènes les plus fréquemment mutés étaient des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et la modification des histones, tels que *KMT2D*, *EP300* (mutés en pré et post-CART chez 6 et 4 patients respectivement), ainsi que des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose (*BCL2* et *TP53*). Les échantillons post-CART comportaient, par rapport aux pré-CART, plus fréquemment des variants sur les gènes de la voie PIK3 (*PIK3R1*, *PIK3R2*, *PIK3C2G*), ou impliqués dans la lymphomagénèse (*B2M*, *MYC*, *CD79A* et *KMT2A*), incluant des gènes associés à une évolution plus agressive (*INPP4B*, *SF3B1*, *SYNE1*). Pour le patient #1, la plupart des mutations étaient portées par des gènes du programme B : une mutation de *MS4A1* était déjà présente en pré-CART, tandis qu'en post-CART étaient détectés des variants sur les gènes *CD79A* et *PAX5*.

Discussion

Ce travail, par l'étude de 9 cas de patients présentant des lymphomes B de haut grade ou lymphomes de Burkitt, a permis de caractériser sur le plan histophénotypique et moléculaire les récidives après traitement par CART. Dans notre cas il s'agissait de CART de 2ème génération administrés dans le cadre d'essais thérapeutiques. La réinfusion de CART survenait, pour ces patients, entre la 3ème et la 9ème ligne de traitement.

Les résultats obtenus dans notre étude permettent de suggérer des mécanismes de résistance chez les patients atteints de lymphomes agressifs, de façon similaire à ce qui est connu pour les leucémies aigues traitées par CART.

Deux grands mécanismes de rechute sont classiquement évoqués pour les leucémies, à savoir les rechutes « antigène positives » et celles « antigène négatives »(16).

Les rechutes « antigène positives » sont caractérisées par une conservation de l'expression du marqueur ciblé par le CART, ici le CD19. L'origine de la récidive serait classiquement dans ces cas à rechercher au niveau de la persistance et de l'efficacité intrinsèque des CART elles-mêmes plutôt que dans une résistance acquise de la tumeur(16). Ce mécanisme pourrait être évoqué chez 3 de nos patients, qui n'ont montré aucune modification immunohistochimique de l'expression du CD19.

A l'inverse, la plupart des patients de notre étude (6/9) ont présenté une diminution partielle ou totale de l'expression du CD19, ce qui suggère que ce mécanisme de rechute « antigène négatif » pourrait être assez fréquemment en cause dans la rechute post-CART. Il est à noter que pour la majorité des patients il s'agissait d'une expression initialement souvent très faible et/ou focale. L'intensité d'expression du CD19 n'a pas été un élément facile à quantifier, en l'absence de seuil reconnu et reproductible dans la littérature. De plus cette intensité faible et/ou hétérogène étant également largement retrouvée dans les prélèvements pré-CART, elle pourrait être un élément explicatif d'une moindre sensibilité de ces patients a priori.

Dans le cadre de la rechute « antigène négative » (disparition de l'expression du CD19), la persistance et l'activité des CART ne serait pas en cause et l'on aurait tendance à évoquer le rôle de la pression de sélection thérapeutique qui permettrait à un sous-clone n'exprimant pas le CD19 au

niveau membranaire de devenir majoritaire. De plus dans 5 cas sur 9 la perte antigénique ne s'est pas limitée au CD19 mais a également concerné les autres marqueurs de la lignée B dont CD20, CD79A et PAX5, phénomène déjà décrit dans le cadre des LAL(17) et pouvant également être rattaché à la pression thérapeutique exercée par les CART. Il a été décrit par ailleurs le cas d'un patient atteint de LBDGC, traité par CART anti-CD19 et anti-CD22, qui lors de sa rechute avait n'exprimait plus ces deux marqueurs(18). On pouvait également observer que pour la patiente #2, la perte soudaine du CD19 et des autres marqueurs B n'était intervenue qu'après la deuxième réinfusion de CART, suggérant que des administrations répétées de CART pourraient avoir un effet synergique sur la sélection clonale des cellules tumorales.

Etant donné qu'aucune mutation du gène *CD19* n'a été retrouvée dans notre étude, ce mécanisme ne semble pas représenter une cause majeure de perte d'expression du CD19 post-CART. A l'inverse, nous avons mis en évidence, chez le patient #1, le rôle des modifications épigénétiques dans la modulation de l'expression du *CD19*. Nous observions en effet une disparition du programme B tant au niveau de l'ARNm qu'au niveau protéique. Ce phénomène s'accompagnait d'une expression, lors de la rechute, de plusieurs marqueurs T dont CD2, CD3 et CD7, évocatrice d'une différenciation T incomplète. L'appartenance de ces cellules au même clone tumoral n'était possible que par la mise en évidence de réarrangements identiques au niveau du gène des Ig et *BCL2*. De plus, parmi les 28 mutations somatiques présentes sur l'échantillon post-CART, 20 étaient déjà présentes sur l'échantillon pré-CART. On notait l'apparition d'un variant au niveau du gène *PAX5* et en RNAseq des niveaux d'expression divisés par 5. Ces constatations sont en accord avec le rôle bien connu de *PAX5* dans le maintien de la lignée B(19,20). Il a d'ailleurs été montré sur des modèles murins que des cellules LAL-B portant des mutations de *PAX5* pouvaient être transformées en cellules T par le biais d'une reconfiguration épigénétique(20,21).

A notre connaissance, un changement de lignée B en T aussi radical n'a jamais été rapporté chez l'Homme dans ce cadre. Les phénomènes de transdifférenciation des lymphomes B non hodgkiniens impliquent plutôt des transformations vers des phénotypes histiocytaires ou à cellules dendritiques(22). Il est connu qu'une expression aberrante de marqueurs T peut survenir dans des formes rares de lymphomes B diffus, notamment les sous-types plasmablastiques, ALK-positifs et lymphome primitif des séreuses(23). Cependant ces patterns aberrants ne sont que très exceptionnellement retrouvés dans d'autres types de LNH B. Il a déjà été décrit un cas de transformation d'un lymphome B traité par CART en tumeur sarcoma-like, avec extinction du

programme B, impliquant des mécanismes épigénétiques (méthylation), mais sans expression de marqueurs T(24). Ainsi le cas du patient #1, de façon très intéressante et unique, pourrait illustrer le fait que la plasticité des cellules B tumorales peut les conduire, sous l'effet de la pression des CART, jusqu'à un changement de lignée B en T.

La différenciation histiocytaire observée pour le cas #6 apparaît comme un phénomène rare mais classique dans le cadre des lymphomes B non hodgkiniens. Cependant il s'agit de transformations histologiques déroutantes avec des cellules histiocytoïdes dépourvues d'atypies majeures, faisant plus spontanément évoquer un processus réactionnel. L'existence de pseudo-tumeurs riches en histiocytes, post-chimiothérapie, est connue chez les patients atteints de lymphomes et semble associée à un bon pronostic(25). Cependant dans notre cas la progression sur le plan clinique était rapide et la mise en évidence d'un clone identique pour les deux tumeurs a permis de confirmer l'hypothèse d'une rechute lymphomateuse avec transdifférenciation histiocytaire.

Ainsi ces changements morpho-phénotypiques post-CART peuvent représenter un piège important pour les pathologistes. D'un point de vue pratique, il faut notamment se méfier du caractère hétérogène du marquage CD19, au sein d'un même échantillon, et plus spécialement lors des rechutes tumorales. L'impact clinique de la négativité du CD19, sur échantillons biopsiques notamment, demeure incertain(4).

Les résistances au traitement dans le cadre des lymphomes diffèrent de celles classiquement décrites dans le cadre des leucémies, particulièrement du fait de la présence d'un environnement tumoral. En effet il a récemment été décrit que l'organisation de la réponse cellulaire au sein du tissu tumoral et sa composition joueraient un rôle prépondérant dans la réponse aux immunothérapies dans le cadre des lymphomes(26). Dans notre série, chez 2 patients sur 9 on observait une forte expression du PD1 par les cellules tumorales aussi bien en pré- qu'en post-CART, tandis qu'une expression significative de PDL1 était visualisée sur les macrophages péritumoraux. Ces observations sont concordantes avec de précédentes séries qui montraient que les tumeurs présentant les scores de PD1/PDL1 les plus élevés répondaient moins bien au traitement par CART. Nous pouvons dans notre cas émettre l'hypothèse que l'interaction PD1/PDL1 jouerait un rôle sur la présence de macrophages PDL1+ dans le microenvironnement et ainsi dans l'inhibition des CART cells.

D'un point de vue moléculaire, nous avons observé que le nombre de variants observés au diagnostic semble comparable à celui observé après CART ; des résultats similaires ayant déjà été publiés(18). De façon intéressante, il semblerait que des altérations génomiques préexistantes puissent intervenir dans l'échappement post-CART. En effet, des réarrangements de *MYC* (n=4/9) ou une délétion del17p (n=3/7) étaient souvent observés en pré-CART, ainsi que des mutations de *TP53* (n=4/9). Ces constatations sont en accord avec de précédentes études suggérant le rôle de ces altérations dans les mécanismes de résistance(27) et constitueraient un facteur prédictif de moins bonne réponse au traitement. De plus, parmi les variants observés en post-CART (*B2M*, *MYC*, *CD79A*, *SF3B1*, *KMT2A, SYNE1)*, la plupart sont des mutations « driver » bien connues dans les LNH B. Cependant, à l'exception de *B2M*, ces gènes ne sont impliqués que de façon exceptionnelle dans les LBDGC, suggérant un biais clonal induit par les CART.

Par ailleurs nous avons observé une perte de plusieurs variants pré-CART. La VAF de ces variants étant le plus souvent faible au départ, leur disparition pourrait ainsi s'expliquer par le fait qu'ils n'étaient présents que sous la forme d'une sous-population de cellules tumorales qui aurait été éliminée par les CART.

Nous avons également retrouvé en post-CART des variants intéressant des gènes qui, en temps normal, ne sont impliqués que dans des tumeurs non hématopoïétiques, tels que *NTRK2*, *INPP4B*, *MYH9*, *ADAMST16* ou *CASP8.* De façon similaire, des mutations impliquant la voie RAS (*KRAS*, *MAP2K2*) ou les voies PIK3R1/PIK3R2, habituellement observées dans les tumeurs non lymphoïdes, ont été observées même si dans de rares cas des variants impliquant les gènes *MAP2K1, BRAF* et *PIK3CA* peuvent être retrouvés dans les LBDGC(28). L'apparition de ces variants semble compatible avec une sélection clonale secondaire au traitement par CART cells.

Au total, le profil mutationnel observé chez ces patients atteints de LBDGC semble montrer que la pression de sélection imposée par les CART favoriserait de nombreuses voies d'activation secondaires. Cette pression semble parfois suffisamment importante pour activer des voies jusqu'alors impliquées quasi exclusivement dans des processus carcinomateux plutôt que lymphomateux. Ce mécanisme serait particulièrement impliqué dans les rechutes CD19+, soit 3 cas sur 9 dans notre série. Pour ces trois cas la rechute ne semble pas imputable à un défaut de CART, leur présence étant documentée dans les prélèvements post-CART.

L'activation post-CART de voies telles que RAS, TRK et PIK3-AKT, potentielles cibles thérapeutiques, pourrait représenter une opportunité afin d'améliorer le devenir de ces patients traités par CART cells(29).

Cependant, il est à noter que plusieurs paramètres pouvant induire des biais sont à prendre en compte dans notre étude :

Deux types de CART (axicabtagene ciloleucel et tisagenlecleucel) ont été administrés aux patients. Même si le mode de production et les cibles thérapeutiques sont théoriquement similaires pour ces produits, il se peut que des mécanismes non connus à ce jour influencent le mode de résistance au traitement.

D'autre part il faut prendre en compte le fait que plusieurs sous-types de lymphomes B de haut grade étaient représentés dans l'étude, ces entités reposant sur des mécanismes oncogéniques différents(30). Ces lymphomes présentent chacun un protocole thérapeutique précis et les CART n'occupent pas encore une place stable et reproductible au sein des différentes lignes thérapeutiques. Cette disparité peut jouer un rôle car certaines tumeurs auront été soumises à une pression thérapeutique plus intense que d'autres.

Il faut également prendre en compte la qualité et la diversité des échantillons. Pour certains prélèvements les analyses ont en effet été effectuées sur un matériel peu abondant, voire en grande partie nécrotique. Les prélèvements biopsiques comportent, à l'inverse des exérèses ganglionnaires, le risque d'un biais d'échantillonnage en lien avec l'hétérogénéité tumorale. Ce risque n'existait pas au cours des études menées chez les patients atteints de leucémies.

Sur le plan histophénotypique, étant donné que les prélèvements provenaient de différents centres, des conditions pré-analytiques hétérogènes (processus de fixation, coloration, techniques d'immunohistochimie) pourraient influer sur les résultats obtenus. La réalisation et l'analyse immunohistochimique (pourcentage de cellules tumorales marquées, intensité de marquage) de façon reproductible n'a pas toujours été possible du fait de l'absence de procédures de référence.

Concernant l'analyse en NGS, malgré le grand nombre de gènes d'intérêt inclus dans les panels réalisés, il se pourrait que certaines régions ou gènes possiblement impliqués dans le mécanisme de résistance n'aient pas été explorés. De plus il subsiste toujours, malgré l'utilisation de bases de données spécialisées et de logiciels prédictifs, des difficultés à établir le caractère contributif et/ou

pathogène des variants retrouvés. Enfin certains échantillons présentaient un très grand nombre de mutations ponctuelles, avec une profondeur de lecture (nombre de reads) très faible, nous ayant amené à conclure à un état dégradé de l'ADN extrait plutôt qu'à de véritables variants d'intérêt.

Conclusion

Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, histophénotypiques et moléculaires de neuf patients atteints de LBDGC et réfractaires au traitement par CAR T-cells. Deux grands mécanismes de rechute semblent se dégager de notre travail, de façon similaire à ce qui est décrit dans la littérature et notamment dans les leucémies aigues lymphoblastiques B.

En effet il ressort de notre étude que la majorité des patients, lors de leur rechute, perdait l'expression membranaire du CD19 et, dans une moindre mesure, d'autres marqueurs B (CD20, PAX5, CD79). Les données moléculaires suggèrent que ce mécanisme, dit de rechute « antigène négative », serait lié à une pression de sélection clonale très puissante de la part des CART cells et reposerait de façon majeure sur des modifications épigénétiques modulant l'expression des gènes du programme B. L'apparition de mutations au niveau du gène CD19 n'a par contre jamais été mise en évidence. Ce mécanisme de rechute souligne la grande plasticité des cellules tumorales lymphoïdes. Ainsi deux patients ont présenté lors de leur récidive post-CART un changement de lignée. Le cas du patient #1, dont les cellules tumorales exprimaient un phénotype T quasi complet après CART, illustre parfaitement ce phénomène.

Certains patients ont également rechuté selon un mode « antigène positif », avec expression conservée des marqueurs cibles. La disparition ou l'insuffisance de CART ayant été mise hors de cause, il semblerait que ces tumeurs aient pu développer d'autres voies moléculaires de résistance, dont certaines sont bien connues et habituellement rencontrées dans les tumeurs solides non hématopoïétiques, comme la voie des MAP kinases (KRAS…), illustrant une nouvelle fois la plasticité des cellules soumises à la pression des CART.

Ces dernières données pourraient ouvrir la voie à de nouvelles solutions thérapeutiques pour ces patients, avec l'utilisation de thérapies ciblant ces voies moléculaires d'échappement.

Bibliographie

1. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood. 1 janv 2015;125(1):22‑32.

2. Titov A, Valiullina A, Zmievskaya E, Zaikova E, Petukhov A, Miftakhova R, et al. Advancing CAR T-Cell Therapy for Solid Tumors: Lessons Learned from Lymphoma Treatment. Cancers. 3 janv 2020;12(1):125.

3. Glover M, Avraamides S, Maher J. How Can We Engineer CAR T Cells to Overcome Resistance? Biol Targets Ther. mai 2021;Volume 15:175‑98.

4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 3 janv 2019;380(1):45‑56.

5. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. N Engl J Med. 18 févr 2021;384(7):673‑4.

6. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. Lancet Oncol. janv 2019;20(1):31‑42.

7. Gardner R, Wu D, Cherian S, Fang M, Hanafi L-A, Finney O, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CART-cell therapy. Blood. 19 mai 2016;127(20):2406‑10.

8. Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, Welp K, Gryder B, Qin H, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. Nat Commun. nov 2016;7(1):12320.

9. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of *CD19* Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. Cancer Discov. déc 2015;5(12):1282‑95.

10. Fischer J, Paret C, El Malki K, Alt F, Wingerter A, Neu MA, et al. CD19 Isoforms Enabling Resistance to CART-19 Immunotherapy Are Expressed in B-ALL Patients at Initial Diagnosis: J Immunother. juin 2017;40(5):187‑95.

11. Asnani M, Hayer KE, Naqvi AS, Zheng S, Yang SY, Oldridge D, et al. Retention of CD19 intron 2 contributes to CART-19 resistance in leukemias with subclonal frameshift mutations in CD19. Leukemia. avr 2020;34(4):1202‑7.

12. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M, et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. Nat Med. oct 2018;24(10):1504‑6.

13. Cheng J, Zhao L, Zhang Y, Qin Y, Guan Y, Zhang T, et al. Understanding the Mechanisms of Resistance to CAR T-Cell Therapy in Malignancies. Front Oncol. 21 nov 2019;9:1237.

14. Zhou J, Tang Z, Gao S, Li C, Feng Y, Zhou X. Tumor-Associated Macrophages: Recent Insights and Therapies. Front Oncol. 25 févr 2020;10:188.

15. 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.

16. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 5 mars 2019 [cité 3 févr 2021]; Disponible sur: http://www.nature.com/articles/s41571-019-0184-6

17. Singh N, Orlando E, Xu J, Xu J, Binder Z, Collins MA, et al. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapies. Semin Cancer Biol. oct 2020;65:91‑8.

18. Shalabi H, Kraft IL, Wang H-W, Yuan CM, Yates B, Delbrook C, et al. Sequential loss of tumor surface antigens following chimeric antigen receptor T-cell therapies in diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. mai 2018;103(5):e215‑8.

19. Xie H, Ye M, Feng R, Graf T. Stepwise Reprogramming of B Cells into Macrophages. :14.

20. Sigvardsson M. Molecular Regulation of Differentiation in Early B-Lymphocyte Development. Int J Mol Sci. 30 juin 2018;19(7):1928.

21. Somasundaram R, Åhsberg J, Okuyama K, Ungerbäck J, Lilljebjörn H, Fioretos T, et al. Clonal conversion of B lymphoid leukemia reveals cross-lineage transfer of malignant states. Genes Dev. 15 nov 2016;30(22):2486‑99.

22. Egan C, Lack J, Skarshaug S, Pham TA, Abdullaev Z, Xi L, et al. The mutational landscape of histiocytic sarcoma associated with lymphoid malignancy. Mod Pathol. févr 2021;34(2):336‑47.

23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 mai 2016;127(20):2375‑90.

24. Zhang Q, Orlando EJ, Wang HY, Bogusz AM, Liu X, Lacey SF, et al. Transdifferentiation of lymphoma into sarcoma associated with profound reprogramming of the epigenome. Blood. 22 oct 2020;136(17):1980‑3.

25. Fang H, Chuang HH, Strati P, Hu S, Shuai W, Medeiros LJ, et al. Postchemotherapy Histiocyte-rich Pseudotumor Mimicking Residual Lymphoma: A Report of 11 Cases Correlating Clinicopathologic and Radiologic Findings. Am J Surg Pathol. 1 févr 2021;45(2):160‑8.

26. Epperly R, Gottschalk S, Velasquez MP. A Bump in the Road: How the Hostile AML Microenvironment Affects CAR T Cell Therapy. Front Oncol. 28 févr 2020;10:262.

27. Rushton CK, Arthur SE, Alcaide M, Cheung M, Jiang A, Coyle KM, et al. Genetic and evolutionary patterns of treatment resistance in relapsed B-cell lymphoma. Blood Adv. 14 juill 2020;4(13):2886‑98.

28. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 12 avr 2018;378(15):1396‑407.

29. Hahn WC, Bader JS, Braun TP, Califano A, Clemons PA, Druker BJ, et al. An expanded universe of cancer targets. Cell. mars 2021;184(5):1142‑55.

30. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. mai 2018;24(5):679‑90.

Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques pathologiques des échantillons analysés.

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9
Diagnostic initial	LF	LBHG double hit, type GC	LBDGC, NOS, type GC	LBDGC, NOS, type GC	LBDGC, NOS, type non-GC	LB	LF	LBDGC, NOS, type non-GC	LB
Diagnostic après CAR-T (rechute)	LBHG, PTCL-like	LBHG double hit, type GC	LBDGC, NOS, type GC	LB	LBDGC, NOS, type non-GC	LBHG, avec différenciation histiocytaire	LF	LBDGC, NOS, type non-GC	LB
Réarrangement FISH au diagnostic	*BCL2*	*MYC* et *BCL2*	*BCL2*	*MYC*	*BCL6*	*MYC*	*BCL2*	Non	*MYC*
Réarrangement FISH après CAR-T (identique: oui/non)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	NA
Réarrangement du gène des Immunoglobulines (identique: oui/non)	Oui (*IGH*)	NA	Oui (*IGH*)	Oui (*IGH*)	Oui (*IGK*)	Oui (*IGH*)	NA	NA	Oui (*IGH*)

Tableau 2 : Place des CART au sein des différentes lignes de traitement, pour les 9 observations.

#	Diagnostic initial	1ère	2ème	3ème	4ème	5ème	6ème	7ème	8ème	9ème	10ème
1	lymphome B folliculaire	juin 2010: RCHOP (6 cycles) puis rituximab pendant 2 ans	août 2015: Ritux - Bendamustine (5 cycles)	sept 2016: idelalisib (10 mois)	juillet 2017: obinutuzumab + CC-122 (2 cycles)	oct 2017: R-DHAC	avril 2018: ibritumomab tiuxétan	juillet à déc 2018 (en attente de CAR-T): cyclophosphamide + prednisone / Ritux + bendamustine	déc 2018: ifosfamide + etoposide puis axicabtagene ciloleucel (Zuma)	mars 2019: radiothérapie	juillet 2019 (LNH T): mercaptopurine-methotrexate après 1 cure d'ESHAP
2	lymphome B de haut grade double hit BCL2/MYC	juillet 2017: R-DA-EPOCH	R-DA-EPOCH + nivolumab (6 cures)	mars 2018: tisagenlecleucel	janv 2019: tisagenlecleucel	avril 2019: DOD					
3	LBDGC type GC	avril à sept 2018: COP (1 cure) puis R-CHOP (8 cures)	janvier 2019: RDHAC (3 cures)	juin 2019: axicabtagene ciloleucel	janvier 2020: lenalidomide	août 2020: DOD					
4	Lymphome de Burkitt	juillet 2018: R-CHOP (6 cures) après R-CVP debulking	janvier 2019: RDHAC (3 cures)	avril 2019: axicabtagene ciloleucel (+R-GEMOX / fludarabine-cyclophosphamide) (Zuma)	juillet 2019: lenalidomide puis cyclophosphamide / prednisone	déc 2019: axicabtagene ciloleucel 2ème injection	jan 2020: DOD				
5	LBDGC type non GC	sept 2018 à janvier 2019: R-CHOP + méthotrexate	mars 2019: R-DHAC (4 cures) (RC)	rechute mars 2020: obinutuzumab + lenalidomide (1 cure) puis axicabtagene ciloleucel le 23/3/20	rechute juin 2020. sept 2020: obinutuzumab + lenalidomide (5 cures) + radiothérapie	nov 2020: RGemOX + radiothérapie	DDN juillet 2021: rémission complète				
6	Lymphome de Burkitt	mars-avril 2020: COP / COPADM (protocole LMB01 sans ritux)	mai 2020: R-CYVE	mai 2020: R-VICI	juin 2020: R-COP	juillet 2020: ICE / R-ICE + radiothérapie	juillet 2020: prednisone vincristine cyclophosphamide	aout 2020: tisagenlecleucel (protocole Bianca)	sept 2020: Chirurgie	DDN juillet 2021: rémission complète	
7	lymphome folliculaire 3a	2006: RCVP	2010: R-Fludarabine-cyclophosphamide et radiothérapie du creux axillaire	2018 : R-chloraminophene	juin 2019: obinutuzumab-bendamustine	R-CHOP jusqu'en décembre 2019	fév 2020: idelalisib	avril 2020: obinutuzumab + revlimid (3 cures) + radiothérapie + greffe allogénique.	août 2020: GemOX (3 cures)	déc 2020: tisagenlecleucel	DDN juillet 2021: stable
8	LBDGC non GC	déc 2019: R-CHOP (4 cures) + 2R	juillet 2020: R-DHAP (2 cures)	nov 2020: obinutuzumab+lenalidomide (1 cure)	déc 2020: corticothérapie+radiothérapie amygdalienne	fév 2021: axicabtagene ciloleucel	DDN: mai 2021: R-ifosfamide-étoposide				
9	Lymphome de Burkitt	avril à juillet 2019: protocole LMB01 stade 3 gr B risque standard: COP / CPADM / CYM	sept/oct 2019: R-CHOP / R-VICI	nov 2019: intensification par thiotépa / réinjection CSP	janv 2020: ritux + chimio intrathécale (methotrexate, hydrocortisone, cytarabine)	11/2/20: tisagenlecleucel	30/3/20: DOD				

Tableau 3 : Caractéristiques histophénotypiques pré et post-CART.

NE : non exploitable ; NR : non réalisé.

Patient #	Sexe / Âge	Date	Diag. Initial	Délai post CAR-T (mois)	Marqueurs B				Marqueurs CG		Marqueurs de prolifération		Micro-environnement tumoral		
					CD20	CD79a	CD19	PAX5	CD10	BCL6	BCL2	Ki67 (%)	MYC (%)	CD163	PD1	PDL1
1	M / 43	2010	lymphome B folliculaire	10	+	+	+	+	+	+	+	80	NR	NR	NR	NR
		oct-18			-	+	+	+	+	+	+	NR	NR	-	2+ périph	-
		août-19			-	-	-	-	-	+	+	90	NR	3+	-	-
2	F / 60	sept-17	lymphome B de haut grade	9 11 (2)	+	+	+/-	+	+	+/-	+	75	100	2+	+/-	-
		janv-19			+	+	+/-	+	+	NE	+	90	NR	1+/2+	+/-	-
		mars-19			+/-	-	+/-	-	-	NE	+	NR	NR	NR	+/-	-
3	M / 68	avr-18	LBDGC NOS type GC	4	+	+	+/-	NR	+	+	+	100	70	2+	2+	2+
		oct-19			+	+	-	NR	+	+	+	90	90	NI	-	NE
4	M / 71	juil-18	lymphome de Burkitt	3	+	+	+	NR	+/-	+	-	90	80	1+	-	-
		juil-19			-	+	+/-	NR	+/-	NR	-	90	70	1+	-	-
5	F / 66	mars-19	LBDGC NOS non-GC	3	+	+	+	+	-	+	+	90	40	2+	3+	1+ macro
		juin-20			+	+	+	+	-	+	+	95	80	1+/2+ focal	3+	1+ macro
6	M / 5	mars-20	lymphome de Burkitt	1	+	+	NR	+	+	+	-	100	100	NE	-	NE
		juin-20			+/-	+	+/-	+	+	+	-	100	100	1+	-	+/-
		sept-20			-	-	-	-	-	-	-	20	-	3+	-	2+
7	M / 69	janv-20	lymphome folliculaire 3a	2	+/-	+	+/-	+	+	+	+	40	-	1+	NR	NR
		mai-20			-	+	+/-	NR	+	+	+	70	40	NR	-	2+ macro
		févr-21			-	+	+/-	+	+	+	+	80	NR	2+ périph	NR	2+ macro
8	F / 55	nov-19	LBDGC NOS non-GC	3	+	+	+/-	+	-	+	+	NR	NR	2+	1+	2+ macro
		août-20			+	NR	-	+	-	+	+	95	NR	1+	2+	1+
		mai-21			-	+/-	-	-	-	+	+	95	50	2+	2+	2+
9	M / 13	avr-19	lymphome de Burkitt	<1	+	+	+/-	NE	+	+	+/-	100	100	2+	2+ périph	2+ périph
		févr-20			+	+	-	NE	+	+	-	90	100	3+	NE	NE

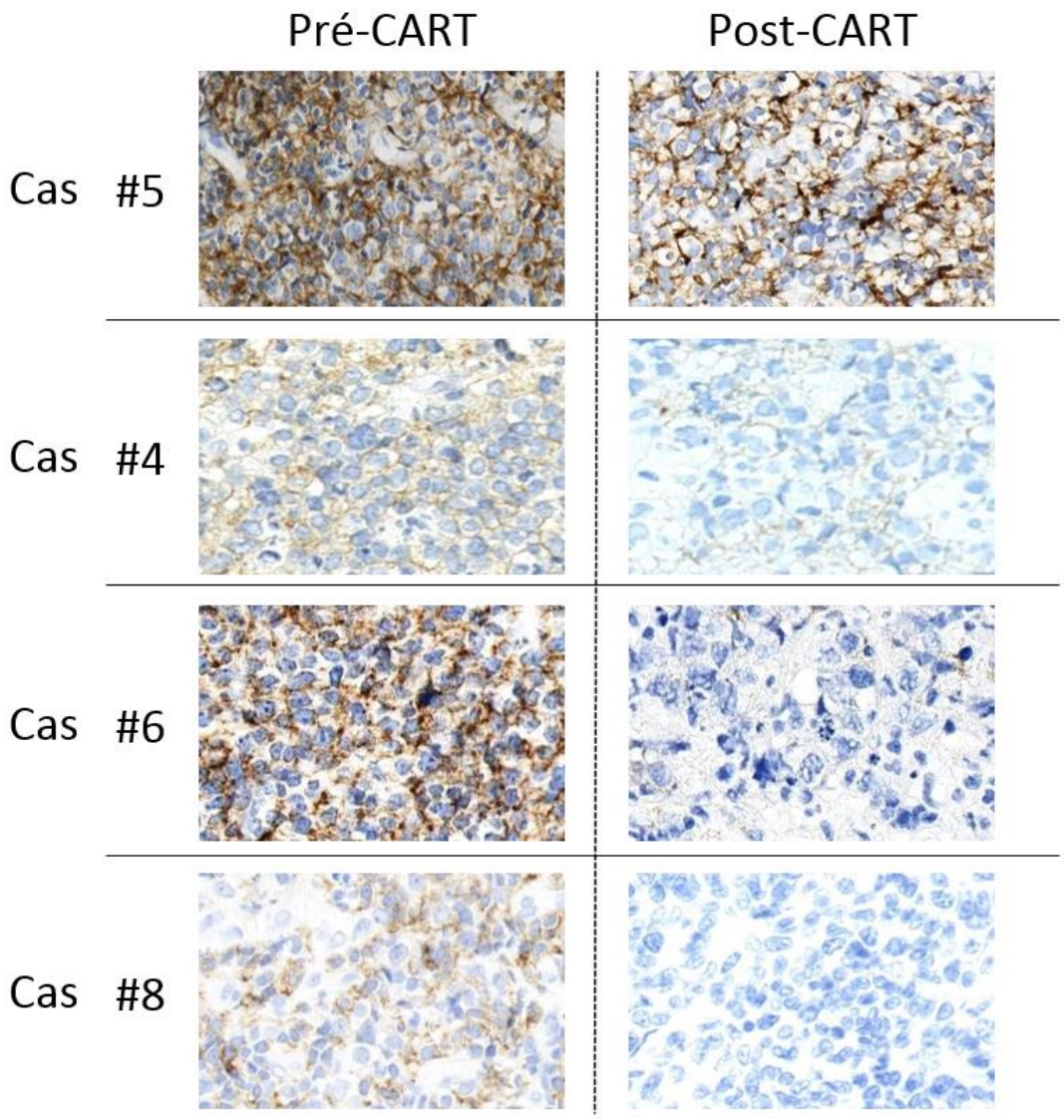


Figure 2 : Variations de l'expression du CD19 après CART (x200).

L'expression du CD19 après CART était conservée (#5), diminuée (#4) ou complètement perdue (#6 et #8), en comparaison des échantillons pré-CART qui présentaient une positivité diffuse (#5, #4, #6) ou hétérogène (#8) du CD19.

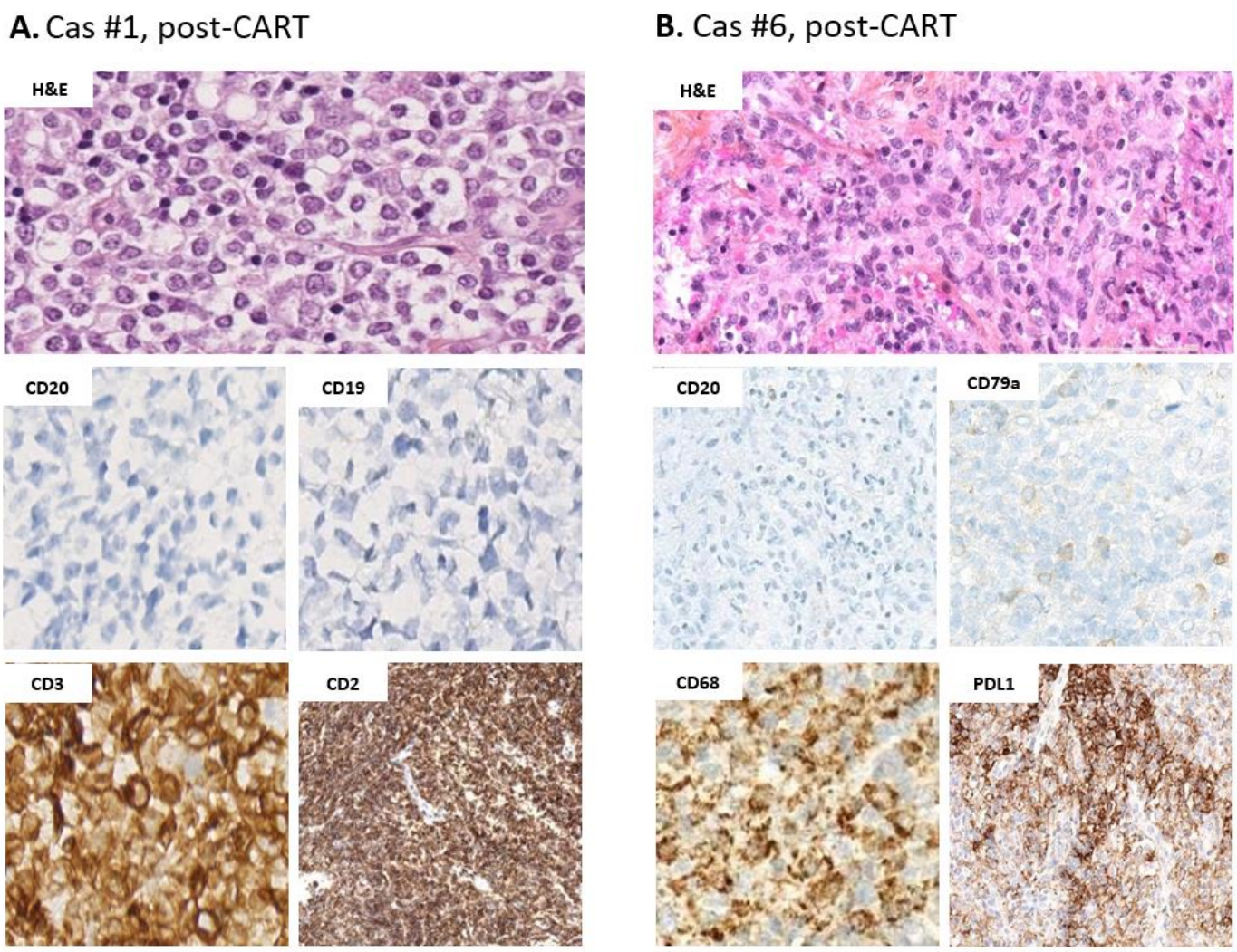


Figure 3 : Caractéristiques histo-phénotypiques de trans-différenciation post-CART, cas #1 et #6.

A : Le patient #1 présentait en post-CART une lymphoprolifération de haut grade avec perte des marqueurs B dont CD20 et CD19, associée à l'expression nouvelle de marqueurs T dont CD3 et CD2 (HE, x400 ; CD20, x400 ; CD3, x400 et CD2, x100) ;

B : Dans le cas du patient #6, apparition en post-CART de caractères morphologiques et phénotypiques histiocytaires, avec la perte de marqueurs B (CD20 et CD79a) et la positivité du CD68 et du PDL1 (HE, x200 ; CD20, x200 ; CD79a, x400 ; CD68, x100 et PDL1, x200).

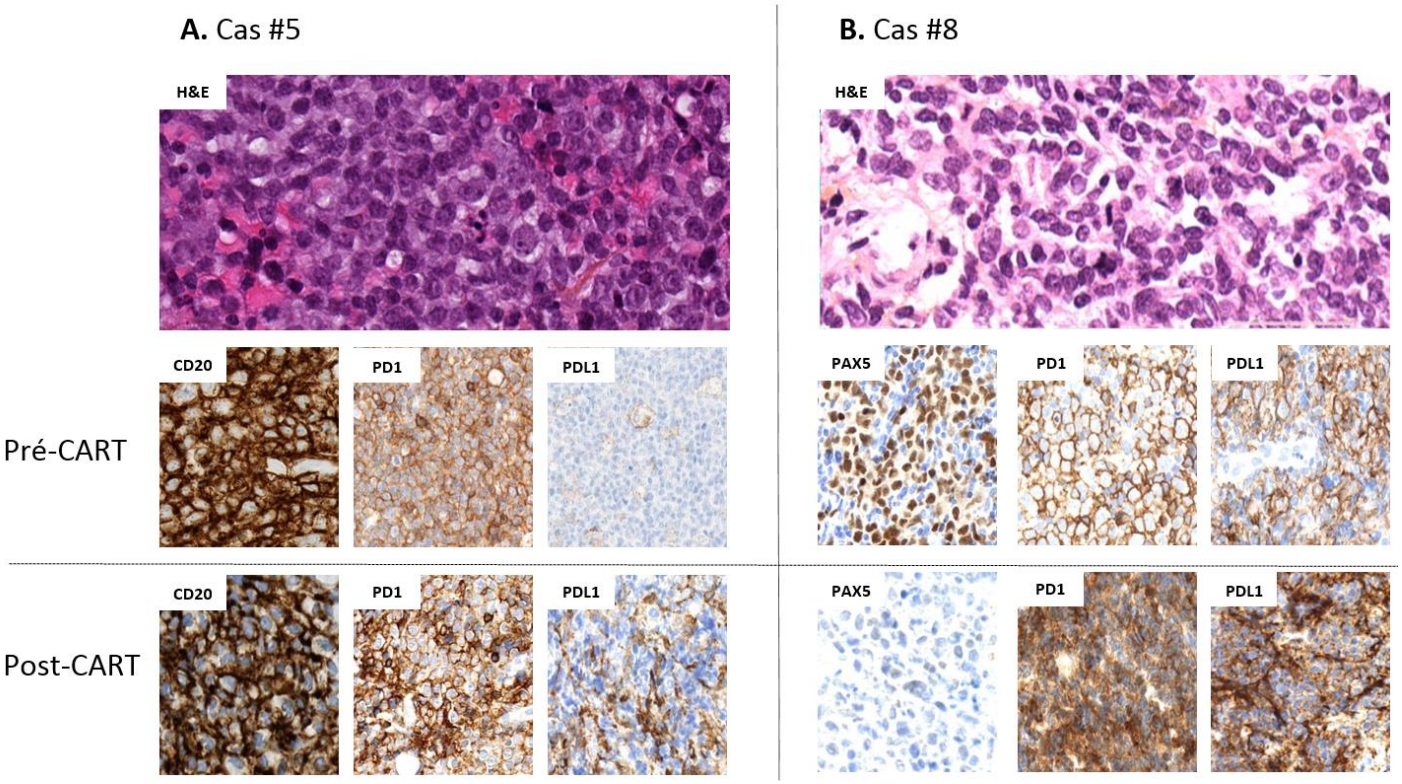


Figure 4 : Expression de PD1 et PDL1 avant et après traitement par CART.

Expression forte et conservée de PD1 au niveau des cellules tumorales (#5 et #8). Expression modérée (#5) à forte (#8), également conservée, du PDL1 au niveau des macrophages péritumoraux.

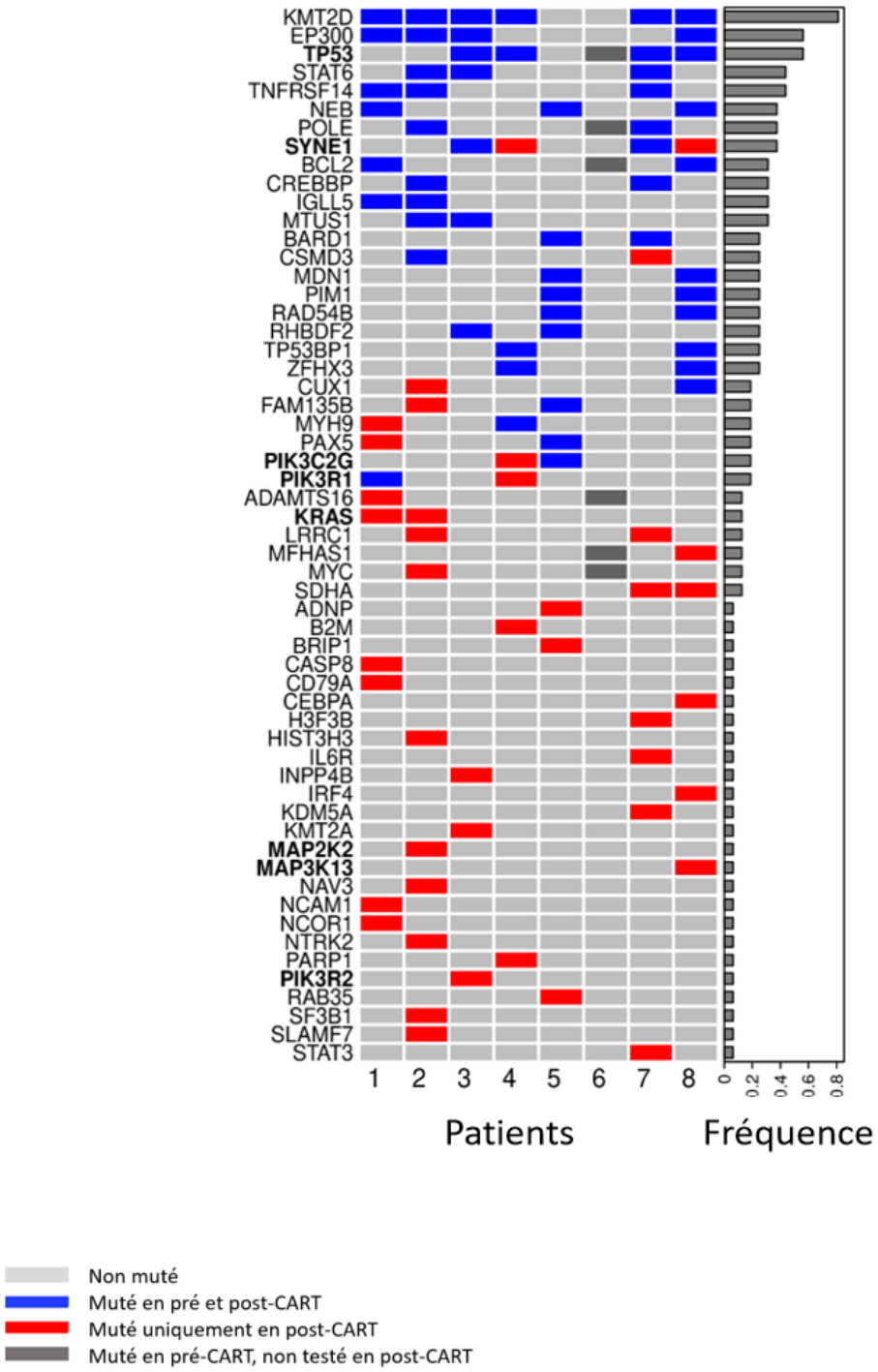


Figure 5 : Variants identifiés en NGS, pour les observations #1 à #8.

Figure 6 : résultats de l'analyse en CGH-array.

(Les zones bleue et rouge correspondent respectivement à des pertes et gains de matériel chromosomique).

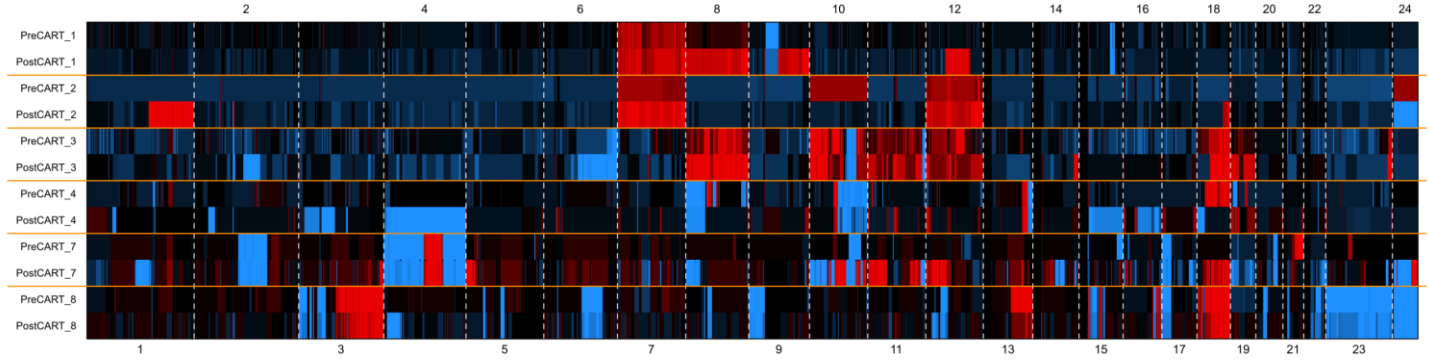
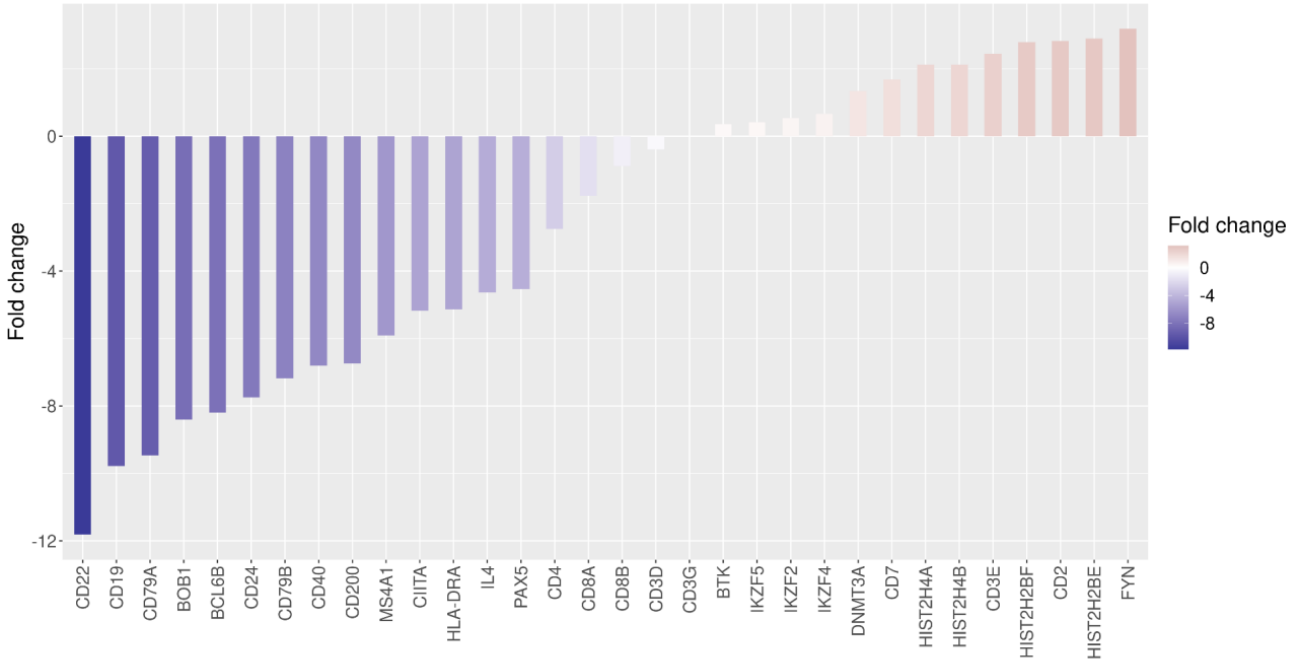


Figure 7 : RNA sequencing sur les prélèvements pré et post-CART du patient 1 : différentiel d'expression (*Fold change*) pré/post-CART sur les principaux gènes d'intérêt.



Annexe 1 : Liste des anticorps utilisés.

Anticorps	Clone	Source	Dilution
CD20	L26	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD3	LN10	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
PAX5	SP34	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD79a	SP18	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD19	LE-CD19	AGILENT	1 :100
CD5	SP19	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD2	MRQ-11	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD10	SP67	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
MUM1	EP190	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
BCL6	GI191E/A8	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
BCL2	SP66	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
MYCp	Y69	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD21	EP3093	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD163	MRQ-26	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
CD68	KP1	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
PD1	NAT105	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué
PDL1	QR1	DIAGOMICS	1:100
Ki67	30-9	Ventana Medical Systems, Tucson, USA	pré-dilué

Annexe 2 : Liste des variants détectés en NGS.

Gène	Echantillon	VAF (%)	Protéine	Transcrit
ADAMTS16	post-CART_1	31,96	p.C392Y	NM_139056
ADAMTS16	preCART_6	47,29	p.Y777H	NM_139056
ADNP	post-CART_5	38,48	p.H183R	NM_015339
AKAP9	post-CART_7	35,08	p.I2074V	NM_005751
AKAP9	preCART_7	41,41	p.I2074V	NM_005751
ANGPT2	post-CART_3	21,79	p.F288L	NM_022457
ANGPT2	preCART_3	22,66	p.F288L	NM_001147
ANKRD11	post-CART_5	34,74	SPLICE SITE	NM_013275
ANKRD11	preCART_5	39,84	SPLICE SITE	NM_013275
ANKRD11	preCART_6	47,61	p.S1260L	NM_013275
APOB	post-CART_8	44,82	p.T3854P	NM_000384
APOB	preCART_4	11,08	p.T1980P	NM_000384
APOB	preCART_8	42,34	p.T3854P	NM_000384
ARID1A	preCART_6	43,85	p.Q521X	NM_006015
ARID1B	preCART_6	42,52	p.Y440X	NM_017519
ARID5B	post-CART_3	59,04	p.A895S	NM_022457
ARID5B	preCART_3	68,68	p.A895S	NM_032199
ATR	post-CART_8	47,71	p.Y26fs*0	NM_001184
ATR	preCART_8	45,77	p.Y26fs*0	NM_001184
ATRX	post-CART_2a	52,74	p.R2474C	NM_000489
ATRX	post-CART_2b	46,97	p.R2474C	NM_000489
ATRX	preCART_2	45,74	p.R2474C	NM_000489
B2M	post-CART_4	25,18	p.X120L	NM_004048
BARD1	post-CART_5	46,46	p.E27Q	NM_000465
BARD1	post-CART_7	48,07	p.F387L	NM_000465
BARD1	preCART_5	39,39	p.E27Q	NM_000465
BARD1	preCART_7	48,61	p.F387L	NM_000465
BCL2	post-CART_1	33,67	p.G205A	NM_000657
BCL2	post-CART_1	31,83	p.S203G	NM_000657
BCL2	post-CART_1	33,97	p.A198T	NM_000657
BCL2	post-CART_1	30,63	SPLICE SITE	NM_000633
BCL2	post-CART_1	30,19	SPLICE SITE	NM_000633
BCL2	post-CART_8	25,15	p.G205D	NM_000657
BCL2	preCART_1	34,11	p.G205A	NM_000657
BCL2	preCART_1	35,45	p.S203G	NM_000657
BCL2	preCART_1	34,04	p.A198T	NM_000657
BCL2	preCART_1	23,78	SPLICE SITE	NM_000633
BCL2	preCART_1	24,16	SPLICE SITE	NM_000633
BCL2	preCART_6	45,38	p.D64E	NM_000633
BCL2	preCART_8	17,70	p.G205D	NM_000657
BCL2L11	post-CART_2a	42,25	p.W93X	NM_001204113
BCL2L11	post-CART_2b	43,59	p.W93X	NM_001204113
BCL2L11	preCART_2	43,40	p.W93X	NM_001204113
BCL2L11	preCART_8	30,23	p.L52V	NM_138625
BCL6	preCART_1	8,89	p.P344A	NM_001706
BRCA2	post-CART_3	38,89	p.K2196X	NM_022457
BRCA2	preCART_3	25,49	p.K2196X	NM_000059
BRIP1	post-CART_5	44,31	p.S854G	NM_032043
BTK	preCART_2	27,43	p.E70G	NM_000061
CARD11	post-CART_2a	44,99	p.D357V	NM_032415
CARD11	post-CART_2b	98,19	p.D357V	NM_032415
CARD11	preCART_2	56,89	p.D357V	NM_032415
CASP8	post-CART_1	29,23	p.S21Pfs*4	NM_001228
CCND3	post-CART_2a	67,24	p.I290K	NM_001760
CCND3	post-CART_2b	44,83	p.I290R	NM_001760
CCND3	preCART_2	50,62	p.I290R	NM_001760
CD22	post-CART_7	45,54	p.P787L	NM_001771
CD22	preCART_7	48,96	p.P787L	NM_001771
CD276	post-CART_2a	46,59	p.S234C	NM_001024736
CD276	post-CART_2b	43,24	p.S234C	NM_001024736
CD276	preCART_2	31,58	p.S234C	NM_001024736
CD28	post-CART_1	47,92	p.(Arg198His)	NM_006139.4
CD28	post-CART_1	34,04	p.(Pro196His)	NM_006139.4
CD28	preCART_1	42,80	p.(Arg198His)	NM_006139.4
CD28	preCART_2	2,22	p.(His139Tyr)	NM_006139.4
CD4	post-CART_4	57,38	p.T298I	NM_000616
CD4	preCART_4	42,60	p.T298I	NM_000616
CD79A	post-CART_1	28,57	p.K173Sfs*18	NM_001783
CD79B	post-CART_5	40,28	p.Y196S	NM_000626
CD79B	preCART_5	42,49	p.Y196S	NM_000626
CDKN2A	post-CART_1	67,76	p.M1V	NM_058195
CDKN2A	preCART_1	70,41	p.M1V	NM_058195
CEBPA	post-CART_8	16,00	p.A152G	NM_004364
CHURC1-FNTB;FNTB	post-CART_2a	50,00	p.P321H	NM_002028
CHURC1-FNTB;FNTB	post-CART_2b	95,08	p.P321H	NM_002028
CHURC1-FNTB;FNTB	preCART_2	45,45	p.P321H	NM_002028
CIC	preCART_6	53,31	p.A543V	NM_001304815
CITA	preCART_4	39,62	p.(Ser781_Val782delinsLeuAla)	NM_000246.3
CREBBP	post-CART_2a	96,41	p.Y1482C	NM_004380
CREBBP	post-CART_2b	97,01	p.Y1482C	NM_004380
CREBBP	post-CART_7	71,43	p.H1470Tfs*79	NM_004380
CREBBP	preCART_2	92,09	p.Y1482C	NM_004380
CREBBP	preCART_7	42,05	p.Y1503D	NM_004380
CREBBP	preCART_7	42,59	p.H1470Tfs*79	NM_004380
CRLF2	post-CART_5	41,38	p.G16R	NM_022148
CRLF2	preCART_5	35,15	p.G16R	NM_022148
CSMD3	post-CART_2a	43,31	p.Y2792C	NM_052900
CSMD3	post-CART_2b	64,29	p.Y2792C	NM_052900
CSMD3	post-CART_7	42,40	p.I1348M	NM_052900
CSMD3	post-CART_7	39,51	p.E493D	NM_052900
CSMD3	preCART_2	49,03	p.Y2792C	NM_052900
CUX1	post-CART_2b	11,05	p.R411W	NM_181552
CUX1	post-CART_8	71,05	p.P1417L	NM_181552
CUX1	preCART_8	47,32	p.P1417L	NM_181552
DDX3X	preCART_3	32,74	p.(Arg326Cys)	NM_001356.4
DDX3X	preCART_4	7,39	p.(Leu338*)	NM_001356.4
DDX3X	preCART_6	44,89	p.V657Gfs*1	NM_001356
DUSP2	post-CART_8	34,13	p.S184N	NM_004418
DUSP2	post-CART_8	44,05	p.G134D	NM_004418
DUSP2	preCART_8	20,39	p.S184N	NM_004418
DUSP2	preCART_8	15,17	p.G134D	NM_004418
EIF4E	preCART_8	6,57	p.L155P	NM_001130679
EP300	post-CART_1	34,78	p.Y1467D	NM_001429
EP300	post-CART_2a	44,72	p.A2255V	NM_001429
EP300	post-CART_2b	40,00	p.A2255V	NM_001429
EP300	post-CART_3	36,51	p.Y1467H	NM_022457
EP300	post-CART_8	36,42	p.D1399E	NM_001429
EP300	preCART_1	35,73	p.Y1467D	NM_001429
EP300	preCART_2	54,27	p.A2255V	NM_001429
EP300	preCART_3	35,17	p.Y1467H	NM_001429
EP300	preCART_8	15,72	p.D1399E	NM_001429
EPHA7	post-CART_4	26,60	p.Y754X	NM_004440
EPHA7	preCART_4	43,09	p.Y754X	NM_004440
EPHA7	preCART_4	11,90	SPLICE SITE	NM_004440
ERBB2IP	preCART_6	51,09	p.Q1215P	NM_001253697
ERBB3	preCART_6	49,16	p.S1119G	NM_001982
EZH2	post-CART_2a	39,18	p.Y646N	NM_004456
EZH2	post-CART_2b	100,00	p.Y646N	NM_004456
EZH2	preCART_2	61,34	p.Y646N	NM_004456
FAM135B	post-CART_2b	42,11	p.E1327K	NM_015912
FAM135B	post-CART_5	44,76	p.P389S	NM_015912
FAM135B	preCART_5	42,40	p.P389S	NM_015912
FANCD2	preCART_6	46,97	p.A1149V	NM_033084
FANCI	post-CART_1	49,16	p.A188V	NM_018193
FANCI	preCART_1	43,82	p.A188V	NM_018193
FAT1	post-CART_3	41,71	p.S1168L	NM_022457
FAT1	preCART_3	44,93	p.S1168L	NM_005245
FGF4	post-CART_7	44,95	p.P175S	NM_002007
FGF4	preCART_7	33,03	p.P175S	NM_002007
FLT1	post-CART_1	31,53	SPLICE SITE	NM_002019
FLT1	preCART_1	24,64	SPLICE SITE	NM_002019
FOXA1	post-CART_8	33,06	p.P140L	NM_004496
FOXA1	preCART_8	21,43	p.P140L	NM_004496
FOXO1	post-CART_5	27,62	p.S175Rfs*154	NM_002015
FOXO1	preCART_5	27,57	p.V194Afs*137	NM_002015
GNA13	post-CART_1	65,70	p.(Val98Glu)	NM_006572.6
GNA13	preCART_1	68,38	p.(Val98Glu)	NM_006572.6
GNAS	post-CART_3	54,00	p.S554L	NM_022457
GNAS	preCART_3	39,00	p.S554L	NM_001077490
GNPTAB	post-CART_2a	43,58	p.V840L	NM_024312
GNPTAB	post-CART_2b	30,49	p.V840L	NM_024312
GNPTAB	preCART_2	28,28	p.V840L	NM_024312
H3F3B	post-CART_7	35,33	p.P17A	NM_005324
H3F3C	post-CART_2a	44,93	p.Y99S	NM_001013699
H3F3C	post-CART_2b	63,19	p.Y99S	NM_001013699
H3F3C	preCART_2	59,89	p.Y99S	NM_001013699
HEATR5B	preCART_6	49,15	p.S653C	NM_019024
HIST1H1C	post-CART_7	38,57	p.K178R	NM_005319
HIST1H1C	preCART_7	52,94	p.K178R	NM_005319
HIST1H3B	preCART_5	32,50	p.L66del	NM_003537
HIST1H3C	post-CART_7	38,49	p.P67S	NM_003531
HIST1H3C	preCART_7	35,87	p.P67S	NM_003531
HIST1H3D	post-CART_5	39,62	p.S87R	NM_003530
HIST1H3D	preCART_5	38,14	p.S87R	NM_003530
HIST1H3I	post-CART_5	37,55	p.Q126Hfs*31	NM_003533
HIST1H3I	preCART_5	37,07	p.Q126Hfs*31	NM_003533
HIST1H3J	post-CART_5	43,73	p.F79L	NM_003535
HIST1H3J	preCART_5	41,63	p.F79L	NM_003535
HIST2H3D	post-CART_5	45,79	p.F105L	NM_001123375
HIST2H3D	preCART_5	49,39	p.F105L	NM_001123375
HIST3H3	post-CART_2b	5,50	p.S29R	NM_003493
HIST3H3	post-CART_2b	5,53	p.S29T	NM_003493
HIST3H3	post-CART_2b	5,50	p.S29C	NM_003493
HIST3H3	post-CART_2b	8,37	p.V25A	NM_003493
HSPG2	post-CART_2a	41,03	p.P1135L	NM_005529
HSPG2	post-CART_2b	55,22	p.P1135L	NM_005529
HSPG2	preCART_2	38,60	p.P1135L	NM_005529
ID3	preCART_6	41,67	p.Q100H	NM_002167
ID3	preCART_6	48,41	p.L70V	NM_002167
IGLL5	post-CART_1	50,75	p.(Ala44Thr)	NM_001178126.2
IGLL5	post-CART_2a	86,60	p.(Asp49Asn)	NM_001178126.2
IGLL5	preCART_1	50,54	p.(Ala44Thr)	NM_001178126.2
IGLL5	preCART_2	86,06	p.(Asp49Asn)	NM_001178126.2
IGLL5	preCART_8	28,57	p.C3Y	NM_001256296
IKZF1	post-CART_4	32,97	SPLICE SITE	NM_006060
IKZF1	preCART_4	42,72	SPLICE SITE	NM_006060
IL6R	post-CART_7	34,62	p.A351T	NM_000565

INPP4A	post-CART_1	47,41	p.I301V	NM_001566
INPP4A	preCART_1	48,16	p.I301V	NM_001566
INPP4B	post-CART_3	29,31	p.S270P	NM_022457
INSRR	post-CART_1	32,88	p.I787V	NM_014215
INSRR	preCART_1	34,64	p.I787V	NM_014215
IRF4	post-CART_8	34,50	p.G20D	NM_002460
ITPKB	post-CART_2a	41,90	p.(Tyr376Ser)	NM_002221.3
ITPKB	post-CART_2b	73,14	p.(Tyr376Ser)	NM_002221.3
ITPKB	preCART_2	41,86	p.(Tyr376Ser)	NM_002221.3
KDM5A	post-CART_7	24,43	p.C636S	NM_001042603
KIT	preCART_3	13,71	p.H519R	NM_000222
KLC1	post-CART_3	56,88	p.D186N	NM_022457
KLC1	preCART_3	25,06	p.D186N	NM_005552
KMT2A	post-CART_3	18,39	p.D2000Gfs*2	NM_022457
KMT2B	preCART_1	12,13	SPLICE SITE	NM_014727
KMT2B	preCART_1	11,61	SPLICE SITE	NM_014727
KMT2B	preCART_1	15,09	p.R2273Pfs*51	NM_014727
KMT2C	post-CART_1	7,37	p.G908C	NM_170606
KMT2C	preCART_1	8,13	p.G908C	NM_170606
KMT2D	post-CART_1	22,66	p.G4971Vfs*23	NM_003482
KMT2D	post-CART_2a	39,62	p.G5295E	NM_003482
KMT2D	post-CART_2a	31,08	p.N5111Qfs*26	NM_003482
KMT2D	post-CART_2b	31,28	p.G5295E	NM_003482
KMT2D	post-CART_3	55,88	p.Q2702X	NM_022457
KMT2D	post-CART_3	17,92	p.F2494Vfs*11	NM_022457
KMT2D	post-CART_4	14,88	p.T382Hfs*1	NM_003482
KMT2D	post-CART_7	53,81	p.K1201Nfs*10	NM_003482
KMT2D	post-CART_8	60,35	p.P2108Rfs*35	NM_003482
KMT2D	preCART_1	27,89	p.G4971Vfs*23	NM_003482
KMT2D	preCART_2	25,51	p.G5295E	NM_003482
KMT2D	preCART_3	38,24	p.Q2702X	NM_003482
KMT2D	preCART_3	18,18	p.F2494Vfs*11	NM_003482
KMT2D	preCART_4	22,40	p.T382Hfs*1	NM_003482
KMT2D	preCART_7	32,48	p.K1201Nfs*10	NM_003482
KMT2D	preCART_8	18,75	p.P2108Rfs*35	NM_003482
KRAS	post-CART_1	32,76	p.K117N	NM_004985
KRAS	post-CART_2b	23,68	p.A146T	NM_004985
LRRC1	post-CART_2a	48,91	p.V455F	NM_018214
LRRC1	post-CART_7	36,09	p.T521A	NM_018214
MAP2K2	post-CART_2b	7,14	p.V8M	NM_030662
MAP3K13	post-CART_8	21,02	p.Q717X	NM_004721
MAP3K4	post-CART_5	41,73	p.G1521S	NM_005922
MAP3K4	preCART_5	40,76	p.G1521S	NM_005922
MBD1	preCART_4	18,71	p.R173P	NM_002384
MDC1	post-CART_1	36,36	p.V410F	NM_014641
MDC1	preCART_1	46,43	p.V410F	NM_014641
MDN1	post-CART_5	42,52	p.E4050D	NM_014611
MDN1	post-CART_8	82,34	p.Y5557C	NM_014611
MDN1	preCART_5	38,70	p.E4050D	NM_014611
MDN1	preCART_8	44,29	p.Y5557C	NM_014611
MFHAS1	post-CART_8	34,38	p.G110A	NM_004225
MFHAS1	post-CART_8	40,28	p.V106G	NM_004225
MFHAS1	preCART_6	26,49	p.V106G	NM_004225
MS4A1	post-CART_1	49,28	p.I64L	NM_021950
MS4A1	post-CART_1	31,34	p.L66Rfs*74	NM_021950
MS4A1	post-CART_1	48,20	p.L66R	NM_021950
MS4A1	preCART_1	8,33	SPLICE SITE	NM_021950
MSH3	post-CART_3	44,74	p.T1099M	NM_022457
MSH3	preCART_3	37,50	p.T1099M	NM_002439
MTUS1	post-CART_2a	44,36	p.K113Q	NM_001001924
MTUS1	post-CART_2b	49,38	p.K113Q	NM_001001924
MTUS1	post-CART_3	51,61	p.S467L	NM_022457
MTUS1	preCART_2	46,70	p.K113Q	NM_001001924
MTUS1	preCART_3	52,22	p.S467L	NM_001001924
MYC	post-CART_2a	52,06	p.S53I	NM_002467
MYC	preCART_6	46,15	p.V7M	NM_002467
MYC	preCART_6	54,71	p.S77C	NM_002467
MYH9	post-CART_1	27,36	p.I433T	NM_002473
MYH9	post-CART_4	26,17	p.K403N	NM_002473
MYH9	preCART_4	43,02	p.K403N	NM_002473
NAV3	post-CART_2a	36,22	p.A1355E	NM_014903
NCAM1	post-CART_1	33,44	p.V723A	NM_000615
NCOA3	post-CART_5	48,05	p.S752F	NM_006534
NCOA3	post-CART_5	29,52	p.Q1270_Q1272del	NM_006534
NCOA3	preCART_5	44,07	p.S752F	NM_006534
NCOA3	preCART_5	34,16	p.Q1270_Q1272del	NM_006534
NCOR1	post-CART_1	34,74	p.K1998Q	NM_006311
NCOR2	post-CART_5	50,00	p.G1519V	NM_006312
NCOR2	preCART_5	36,67	p.G1519V	NM_006312
NEB	post-CART_1	46,08	p.F3553S	NM_004543
NEB	post-CART_5	41,76	p.A3749T	NM_004543
NEB	post-CART_8	46,39	p.V196I	NM_004543
NEB	preCART_1	45,21	p.F3553S	NM_004543
NEB	preCART_5	47,00	p.A3749T	NM_004543
NEB	preCART_8	51,10	p.V196I	NM_004543
NOTCH2	preCART_6	11,74	p.S220R	NM_024408
NSMCE4A	post-CART_5	41,22	p.S5N	NM_017615
NSMCE4A	preCART_5	43,65	p.S5N	NM_017615
NTRK2	post-CART_2a	39,42	p.T793M	NM_006180
PAK6	post-CART_2a	48,84	p.V372G	NM_020168
PAK6	post-CART_2b	46,51	p.V372G	NM_020168
PAK6	preCART_2	46,81	p.V372G	NM_020168
PAK7	post-CART_5	36,88	p.W39X	NM_020341
PAK7	preCART_1	8,09	p.D421A	NM_020341
PAK7	preCART_5	36,05	p.W39X	NM_020341
PARD3	post-CART_5	50,00	p.Y1313C	NM_019619
PARD3	preCART_5	43,96	p.Y1313C	NM_019619
PARK2	post-CART_7	49,48	p.P73R	NM_004562
PARK2	preCART_7	43,40	p.P73R	NM_004562
PARP1	post-CART_4	32,39	p.Y13D	NM_001618
PARP4	post-CART_4	21,47	p.V1712E	NM_006437
PARP4	preCART_4	21,20	p.V1712E	NM_006437
PARP4	preCART_6	21,80	p.S1685F	NM_006437
PAX5	post-CART_1	31,37	p.Q260H	NM_016734
PAX5	post-CART_5	42,86	p.P8S	NM_016734
PAX5	preCART_5	35,00	p.P8S	NM_016734
PDPK1	post-CART_5	4,05	p.E256K	NM_002613
PDPK1	preCART_5	3,93	p.E256K	NM_002613
PGR	post-CART_7	84,29	p.P186L	NM_000926
PGR	preCART_7	53,33	p.P186L	NM_000926
PIK3C2G	post-CART_4	7,04	p.K435N	NM_004570
PIK3C2G	post-CART_5	40,91	p.P1089R	NM_004570
PIK3C2G	preCART_5	44,40	p.P1089R	NM_004570
PIK3CD	post-CART_7	36,00	p.G330C	NM_005026
PIK3CD	preCART_7	38,64	p.G330C	NM_005026
PIK3R1	post-CART_1	20,48	p.S190del	NM_181504
PIK3R1	post-CART_4	11,37	p.D170_E173del	NM_181504
PIK3R1	preCART_1	19,79	p.S190del	NM_181504
PIK3R2	post-CART_3	17,24	p.A194P	NM_022457
PIM1	post-CART_5	71,63	p.H68Y	NM_001243186
PIM1	post-CART_5	68,40	p.A85V	NM_001243186
PIM1	post-CART_5	60,33	p.G91V	NM_001243186
PIM1	post-CART_5	59,17	p.M1I	NM_002648
PIM1	post-CART_5	37,78	p.H68Y	NM_002648
PIM1	post-CART_5	72,22	p.E79D	NM_002648
PIM1	post-CART_5	46,36	p.Q127X	NM_002648
PIM1	post-CART_5	28,03	p.E135X	NM_002648
PIM1	post-CART_5	24,10	p.L139Cfs*134	NM_002648
PIM1	post-CART_5	28,50	p.L164F	NM_002648
PIM1	post-CART_5	40,48	p.K194N	NM_002648
PIM1	post-CART_5	38,18	p.D239N	NM_002648
PIM1	post-CART_8	38,05	p.A41T	NM_001243186
PIM1	post-CART_8	36,91	p.E135K	NM_002648
PIM1	post-CART_8	32,14	p.V151L	NM_002648
PIM1	post-CART_8	33,73	p.L184F	NM_002648
PIM1	preCART_5	72,16	p.H68Y	NM_001243186
PIM1	preCART_5	69,31	p.A85V	NM_001243186
PIM1	preCART_5	65,06	p.G91V	NM_001243186
PIM1	preCART_5	63,40	p.M1I	NM_002648
PIM1	preCART_5	20,00	p.L25M	NM_002648
PIM1	preCART_5	38,30	p.H68Y	NM_002648
PIM1	preCART_5	17,12	p.P125A	NM_002648
PIM1	preCART_5	36,62	p.Q127X	NM_002648
PIM1	preCART_5	39,72	p.E135X	NM_002648
PIM1	preCART_5	41,87	p.K194N	NM_002648
PIM1	preCART_5	37,50	p.D239N	NM_002648
PIM1	preCART_8	20,15	p.A41T	NM_001243186
PIM1	preCART_8	26,36	p.E135K	NM_002648
PIM1	preCART_8	14,81	p.V151L	NM_002648
PIM1	preCART_8	19,08	p.L184F	NM_002648
PLCG2	post-CART_3	50,76	p.S398R	NM_022457
PLCG2	preCART_3	47,95	p.S398R	NM_002661
POLE	post-CART_2a	43,72	p.E947G	NM_006231
POLE	post-CART_2b	61,19	p.E947G	NM_006231
POLE	post-CART_7	37,84	p.P1403L	NM_006231
POLE	preCART_2	61,82	p.E947G	NM_006231
POLE	preCART_6	44,74	p.R259H	NM_006231
POLE	preCART_7	53,27	p.P1403L	NM_006231
POLG	post-CART_8	48,36	p.A467T	NM_002693
POLG	preCART_8	52,27	p.A467T	NM_002693
PREX2	post-CART_5	35,94	p.V83I	NM_024870
PREX2	preCART_5	33,53	p.V83I	NM_024870
PTPRD	preCART_1	7,77	p.F1907Y	NM_002839
PTPRS	post-CART_3	59,95	p.T996M	NM_022457
PTPRS	preCART_3	51,56	p.T996M	NM_002850
PTPRT	post-CART_1	49,73	p.V1247M	NM_007050
PTPRT	preCART_1	39,71	p.V1247M	NM_007050
RAB35	post-CART_5	9,23	p.D123H	NM_006861
RAD50	preCART_6	43,53	p.L870R	NM_005732
RAD54B	post-CART_5	41,56	p.V836I	NM_012415
RAD54B	post-CART_8	29,83	p.K617Sfs*11	NM_012415
RAD54B	preCART_5	40,26	p.V836I	NM_012415
RAD54B	preCART_8	17,11	p.K617Sfs*11	NM_012415
RECQL4	post-CART_3	50,41	p.S1148F	NM_022457
RECQL4	preCART_3	49,38	p.S1148F	NM_004260
REV1	post-CART_8	46,64	p.E1222G	NM_016316
REV1	preCART_8	45,61	p.E1222G	NM_016316
REV3L	post-CART_5	43,12	p.Y2985F	NM_002912
REV3L	preCART_5	42,32	p.Y2985F	NM_002912
RFWD2	post-CART_3	51,77	p.V99G	NM_022457
RFWD2	preCART_3	41,89	p.V99G	NM_022457
RHBDF2	post-CART_3	44,25	p.L251P	NM_022457
RHBDF2	post-CART_5	44,33	p.H590N	NM_024599
RHBDF2	preCART_3	42,86	p.L251P	NM_024599
RHBDF2	preCART_5	54,44	p.H590N	NM_024599
ROBO1	post-CART_5	41,42	p.R1544X	NM_002941
ROBO1	preCART_5	39,57	p.R1544X	NM_002941
RPL22	post-CART_4	7,55	p.L7P	NM_000983

RPL22	*preCART_4*	*6,69*	*p.L7P*	*NM_000983*
RPTOR	*post-CART_5*	*35,75*	*p.A324T*	*NM_020761*
RPTOR	*preCART_5*	*39,09*	*p.A324T*	*NM_020761*
RUNX3	*post-CART_5*	*41,07*	*p.T14I*	*NM_004350*
RUNX3	*preCART_5*	*36,00*	*p.T14I*	*NM_004350*
SDHA	*post-CART_7*	*16,02*	*p.H621Y*	*NM_004168*
SDHA	*post-CART_8*	*10,31*	*p.H621Y*	*NM_004168*
SF3B1	*post-CART_2b*	*39,58*	*p.E902Q*	*NM_012433*
SLAMF7	*post-CART_2b*	*8,29*	*p.E256Q*	*NM_021181*
SLX4	*post-CART_5*	*39,69*	*p.D50E*	*NM_032444*
SLX4	*preCART_5*	*39,53*	*p.D50E*	*NM_032444*
SMARCA2	*post-CART_1*	*61,22*	*p.T723A*	*NM_003070*
SMARCA2	*preCART_1*	*55,83*	*p.T723A*	*NM_003070*
SOCS1	*post-CART_2a*	*82,00*	*p.I211T*	*NM_003745*
SOCS1	*post-CART_2a*	*55,32*	*p.I67M*	*NM_003745*
SOCS1	*post-CART_2a*	*37,25*	*SPLICE SITE*	*NA*
SOCS1	*post-CART_2b*	*90,67*	*p.I211T*	*NM_003745*
SOCS1	*post-CART_2b*	*45,79*	*p.I67M*	*NM_003745*
SOCS1	*post-CART_2b*	*44,00*	*SPLICE SITE*	*NA*
SOCS1	*preCART_2*	*75,00*	*p.I211T*	*NM_003745*
SOCS1	*preCART_2*	*40,74*	*p.I67M*	*NM_003745*
SOCS1	*preCART_2*	*41,46*	*SPLICE SITE*	*NA*
STAT3	*post-CART_7*	*36,55*	*p.D173H*	*NM_003150*
STAT6	*post-CART_2a*	*42,80*	*p.(Asp419His)*	*NM_003153.5*
STAT6	*post-CART_2b*	*50,18*	*p.(Asp419His)*	*NM_003153.5*
STAT6	*post-CART_3*	*61,37*	*p.(Val141Ile)*	*NM_003153.5*
STAT6	*post-CART_7*	*25,71*	*p.D419G*	*NM_003153*
STAT6	*preCART_2*	*54,15*	*p.(Asp419His)*	*NM_003153.5*
STAT6	*preCART_3*	*59,14*	*p.(Val141Ile)*	*NM_003153.5*
STAT6	*preCART_7*	*38,58*	*p.D419G*	*NM_003153*
SYNE1	*post-CART_3*	*17,86*	*p.S7115T*	*NM_022457*
SYNE1	*post-CART_4*	*19,49*	*p.D652Gfs*24*	*NM_033071*
SYNE1	*post-CART_7*	*47,03*	*p.L7167F*	*NM_033071*
SYNE1	*post-CART_8*	*28,96*	*p.Q1807K*	*NM_033071*
SYNE1	*preCART_3*	*19,02*	*p.E7155A*	*NM_033071*
SYNE1	*preCART_7*	*34,38*	*p.L7167F*	*NM_033071*
TBL1XR1	*post-CART_5*	*38,09*	*p.S503P*	*NM_024665*
TBL1XR1	*preCART_3*	*5,42*	*p.T229R*	*NM_024665*
TBL1XR1	*preCART_5*	*40,38*	*p.S503P*	*NM_024665*
TCF3	*preCART_6*	*45,33*	*SPLICE SITE*	*NM_003200*
TET1	*post-CART_8*	*46,52*	*p.Q683E*	*NM_030625*
TET1	*preCART_8*	*44,29*	*p.Q683E*	*NM_030625*
TET2	*post-CART_5*	*0,00*	*p.E1319Vfs*7*	*NM_001127208*
TET2	*preCART_5*	*0,00*	*p.E1319Vfs*7*	*NM_001127208*
TNFAIP3	*post-CART_2a*	*38,40*	*p.T604M*	*NM_006290*
TNFAIP3	*post-CART_2b*	*50,00*	*p.T604M*	*NM_006290*
TNFAIP3	*preCART_2*	*44,03*	*p.T604M*	*NM_006290*
TNFRSF14	*post-CART_1*	*62,95*	*p.N110I*	*NM_003820*
TNFRSF14	*post-CART_1*	*62,84*	*p.C111R*	*NM_003820*
TNFRSF14	*post-CART_2a*	*91,20*	*p.Q130X*	*NM_003820*
TNFRSF14	*post-CART_2b*	*96,88*	*p.Q130X*	*NM_003820*
TNFRSF14	*post-CART_7*	*29,31*	*p.A140S*	*NM_003820*
TNFRSF14	*post-CART_7*	*38,10*	*p.S207X*	*NM_003820*
TNFRSF14	*preCART_1*	*59,00*	*p.N110I*	*NM_003820*
TNFRSF14	*preCART_1*	*58,88*	*p.C111R*	*NM_003820*
TNFRSF14	*preCART_2*	*84,07*	*p.Q130X*	*NM_003820*
TNFRSF14	*preCART_7*	*21,52*	*p.A140S*	*NM_003820*
TNFRSF14	*preCART_7*	*42,03*	*p.S207X*	*NM_003820*
TP53	*post-CART_3*	*36,36*	*p.G245S*	*NM_022457*
TP53	*post-CART_3*	*33,33*	*p.P151S*	*NM_022457*
TP53	*post-CART_4*	*35,42*	*p.S241P*	*NM_000546*
TP53	*post-CART_4*	*24,84*	*p.R175H*	*NM_000546*
TP53	*post-CART_7*	*70,30*	*p.G266R*	*NM_000546*
TP53	*post-CART_8*	*64,98*	*p.R158L*	*NM_000546*
TP53	*preCART_3*	*28,37*	*p.G245S*	*NM_000546*
TP53	*preCART_3*	*32,39*	*p.P151S*	*NM_000546*
TP53	*preCART_4*	*38,46*	*p.S241P*	*NM_000546*
TP53	*preCART_4*	*43,59*	*p.R175H*	*NM_000546*
TP53	*preCART_6*	*43,26*	*p.R248Q*	*NM_000546*
TP53	*preCART_7*	*72,73*	*p.G266R*	*NM_000546*
TP53	*preCART_8*	*17,78*	*p.R158L*	*NM_000546*
TP53BP1	*post-CART_4*	*15,15*	*p.S320C*	*NM_005657*
TP53BP1	*post-CART_8*	*47,63*	*p.G1476C*	*NM_005657*
TP53BP1	*preCART_4*	*53,85*	*p.S320C*	*NM_005657*
TP53BP1	*preCART_8*	*39,30*	*p.G1476C*	*NM_005657*
TRPC1	*preCART_6*	*44,94*	*p.G13S*	*NM_003304*
USH2A	*post-CART_2a*	*50,93*	*p.C5122R*	*NM_206933*
USH2A	*post-CART_2b*	*73,64*	*p.C5122R*	*NM_206933*
USH2A	*preCART_2*	*46,02*	*p.C5122R*	*NM_206933*
WRN	*post-CART_1*	*57,52*	*p.E535V*	*NM_000553*
WRN	*preCART_1*	*44,05*	*p.E535V*	*NM_000553*
WRN	*preCART_6*	*46,77*	*p.T573A*	*NM_000553*
ZFHX3	*post-CART_4*	*42,40*	*p.L2326W*	*NM_006885*
ZFHX3	*post-CART_8*	*28,33*	*p.A472_E478del*	*NM_006885*
ZFHX3	*preCART_4*	*36,42*	*p.L2326W*	*NM_006885*
ZFHX3	*preCART_8*	*16,98*	*p.A472_E478del*	*NM_006885*
ZFP36L1	*post-CART_8*	*30,66*	*p.A76V*	*NM_004926*
ZFP36L1	*preCART_8*	*23,17*	*p.A76V*	*NM_004926*

Abréviations

- COP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone
- CPADM: rituximab, prednisone, cyclophosphamide, méthotrexate, doxorubicine, hydroxycortisone, adriamycine
- CL : Pr. Camille LAURENT (Institut National du Cancer, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse)
- CRS : syndrome de relargage cytokinique
- CS : Dr. Charlotte SYRYKH (Institut National du Cancer, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse)
- CYM: cytarabine, méthotrexate
- DOD : décédé des suites de la maladie (« *dead of disease »*)
- EPOCH: étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine
- ESHAP: étoposide, solumédrone; cytarabine, cisplatine
- FISH : fluorescence in situ hybridization
- GC : germinal center
- IGH: immunoglobulin heavy chain locus
- IGK: immunoglobulin kappa locus
- LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
- LB: lymphome de Burkitt
- LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules
- LBHG : lymphome B de haut grade
- LF: lymphome folliculaire
- LX : Pr. Luc XERRI (Institut Paoli-Calmettes, Marseille)
- NA: non applicable/non disponible
- RCHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
- R-CVP: rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone
- R-CYVE: rituximab, cytarabine, étoposide
- R-DA-EPOCH : rituximab, prednisolone, étoposide phosphate, doxorubicine, vincristine, cyclophosphamide

- R-DA-EPOCH: rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine
- RDHAC: rituximab, carboplatine, cytarabine, dexaméthasone
- R-GemOX: rituximab, gemcitabine, oxaliplatine
- R-ICE: rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide
- R-VICI: rituximab, vincristine, idarubicine, ifosfamide, carboplatine, dexaméthasone

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre