



**HAL**  
open science

**Lymphoproliférations post transplantation : étude  
épidémiologique du registre national Français:  
K-VIROGREF**

Antoine Tichadou

► **To cite this version:**

Antoine Tichadou. Lymphoproliférations post transplantation : étude épidémiologique du registre national Français: K-VIROGREF. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04237481

**HAL Id: dumas-04237481**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04237481>**

Submitted on 11 Oct 2023

**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

**Lymphoproliférations post transplantation: étude épidémiologique du  
registre national Français: K-VIROGREF**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2023**

**Par Monsieur Antoine TICHADOU**

**Né le 24 juillet 1991 à Aix-En-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur COSTELLO Régis**

**Président**

**Madame le Professeur MOAL Valérie**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) VENTON Geoffroy**

**Assesseur**

**Madame le Docteur FARNAULT DE LASSUS Laure**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur CHOQUET Sylvain**

**Directeur**



**Lymphoproliférations post transplantation: étude épidémiologique du  
registre national Français: K-VIROGREF**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2023**

**Par Monsieur Antoine TICHADOU**

**Né le 24 juillet 1991 à Aix-En-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur COSTELLO Régis</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur MOAL Valérie</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) VENTON Geoffroy</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur FARNAULT DE LASSUS Laure</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur CHOQUET Sylvain</b>	<b>Directeur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
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

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ 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

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUBE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
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  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
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  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## 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

## EMERITAT

### 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	VIALETTE 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
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 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

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
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	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

### 2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
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	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS 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.)

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

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

APPAY Romain (MCU-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)

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

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

**ANGLAIS 11**

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)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**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)

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)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (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)

GUEDJ Eric (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 Médicale  
 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)

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)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (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)

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (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)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
 JALOUX Charlotte (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)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH) *Retraite au 1/10/2022*  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 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)

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) Retraite au 1/10/2022*

#### 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)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (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)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

#### 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 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)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (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 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***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)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**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)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**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)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903***BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****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)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804***AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

## Remerciements

### Membres du Jury

A Monsieur le Professeur COSTELLO Regis, merci d'avoir accepté d'être président de mon jury. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en me proposant un poste dans votre service, à la suite d'un semestre intense comme seul interne. Je garderai toujours un profond respect pour ce que vous avez réussi à construire, parfois (voir souvent) contre vents et marées.

A Monsieur le Docteur CHOQUET Sylvain, directeur de thèse, merci de m'avoir accordé ta confiance, qui plus est à un Marseillais débarquant dans le tumulte du monde parisien. J'espère avoir fait honneur par ce travail aux 10 ans de constitution de ce registre initié par tes soins.

Je tiens tout particulièrement à te remercier pour ton accessibilité, ta gentillesse et tes enseignements toujours d'une clarté et d'une simplicité déconcertante. Si j'ai un regret dans mon internat, c'est de n'avoir fait qu'un inter-CHU. Je pense que ce sentiment récompense votre accueil au sein du service d'hématologie de la Pitié-Salpêtrière.

A Madame le Professeur MOAL Valérie, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu plaisir à réaliser un semestre dans votre service avec mon compagnon de route (MT), ce fut parfois difficile mais d'un enseignement profond par votre implication.

J'ai appris chez vous, la rigueur que demande la médecine, la connaissance des dossiers et des antécédents des patients sur le bout des doigts et la remise en question perpétuelle de tout ce qui est écrit et dit. Je tente tous les jours de mettre à profit vos enseignements.

A Madame le Docteur FARNAULT DE LASSUS Laure, un grand merci pour ton aide intense dans ce projet et la réalisation de cet écrit. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton sens clinique et scientifique inné. Un grand merci pour ton humanité. Je pense que tout se résume au fait que j'ai vraiment hâte de travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur VENTON Geoffroy, merci pour ton aide au quotidien dans mes projets, même s'ils sont parfois bien éloignés de tes prérogatives. Merci d'ambiancer le service par tes danses endiablées, tes blagues illimitées mais pas toujours très bonnes et ton chic de lancer des discussions philosophiques sur tout et n'importe quoi. Merci pour la quantité astronomique de BOM que tu m'envoies car je manquai vraiment de travail. Merci également de me prêter régulièrement ton bureau durement hérité du Pr SEBAHOUN.

Comme Laure, j'ai vraiment hâte de travailler pleinement au quotidien avec toi, et de construire.

## Membres de la Famille

A mes parents, oh wait ! A ma mère ! (Priorité aux vivants), merci d'avoir toujours été là pour nous, même dans les moments difficiles. Merci de ton soutien au quotidien notamment durant ces premières années de médecine où la maison tournait en fonction de mon planning. Merci pour ces colères froides qui ont toujours été un plaisir à déclencher. Merci de m'avoir appris que je pouvais casser une cuillère en bois rien qu'avec mon avant-bras. Merci pour ta finesse d'esprit, ton sens de la répartie et du beau. Même si l'expressivité n'est pas le qualificatif de la famille sache que je suis très fière d'être ton fils, que je suis là où j'en suis grâce à toi et que je t'aime !

A ma sœur, merci d'avoir été ma collègue de jeu et surtout de bêtises ! Merci d'avoir souvent pris les punitions à ma place. Merci pour ces poignets cassés alors que je suis toujours vierge de fracture. Merci pour cette chute vertigineuse dans le trou de la piscine, maintenant je peux te le dire ... je ne t'ai toujours pas poussée. Pas merci pour avoir fêté 2 fois 60 ans à maman. Merci d'être ce que tu es et d'être présente même à 17000 km. Profite c'est rare mais je t'aime.

A mon frère, merci d'avoir été mon compagnon de bagarres, tu as bien appris aujourd'hui. Merci d'avoir accepté de courir dans le jardin pendant qu'on te visait avec le sniper à billes. Merci d'avoir accepté toutes les conneries que je te proposais de faire, mais aujourd'hui l'élève a dépassé le maître ! Merci de mettre l'ambiance par tes blagues et par tes aventures rocambolesques. Mais fait attention à toi, tu arrives doucement dans la période où tu vas prendre du plomb dans la tête et du gras dans le bidon. Aujourd'hui je peux te le dire, je t'aime mais je ne te prêterai jamais ma voiture.

A mes grands-parents, Merci pour ces souvenirs inoubliables de vacances à Chalon en champagne ou à la Ciotat. Merci à papy pour ces kilos de tartines avec des baguettes ficelles ! Merci à mamie de n'avoir jamais réussi à m'attraper. Merci pour votre gentillesse et votre présence au quotidien. Je suis très fier de vous avoir comme grands-parents et je vous aime.

A Estelle, Merci d'être là au quotidien pour calmer le feu follet qui est en moi (certains dirons la biquette enflammée). Merci de calmer mes ambitions (mais pas trop quand même) et de m'écouter quand je divague ou que je fais des plans sur la comète. Merci de prendre soin de nous. Merci pour ton sens de l'organisation, ce qui n'est clairement pas une de mes qualités. Je n'ai qu'une hâte, c'est de partager ma vie avec toi, de construire notre chez nous et notre famille. Rien n'est plus grand pour moi, Je t'aime.

A Fabien, le couz, merci pour tes cartes dragon ball-z que je devrais réussir à revendre très chères ! Merci de m'avoir initié au monde de la nuit ! merci pour ces vacances en Tunisie post-P1 all-inclusive sauf pour le Martini ! Merci pour ton sens de la famille et merci de me permettre d'être le parrain de ta fille, j'en suis très fier. Surtout un grand merci d'avoir été le premier avec du bidou, je me sens moins seul ! Sache que je t'aime plus que trois fois mille !

A ma marraine, Merci pour ces tee-shirts avec des oursons alors que j'avais 14 ans. Merci pour ta gentillesse, ton goût immodéré pour les voyages ou le rhum ! Merci d'être toujours là pour nous.

A Yves et Claire, merci pour votre présence même après le décès de papa ! cela témoigne d'un grand sens de la famille. Merci pour votre gentillesse.

A Mireille et Rolland, merci pour ces repas de vaches maigres ! Merci pour votre présence et votre sens de l'accueil. Merci de toujours faire le lien.

A la famille Combetto, Merci pour ces souvenirs à l'étang, pour ces belles pêches et pour ces balades en nature. Cela fait partie de mes meilleurs souvenirs d'enfance. Sachez que je serai toujours là pour vous.

A Émile et Baptiste, mes petits cousins, sachez que ma maison vous sera toujours ouverte !

A ma belle-famille, merci pour votre accueil (pistolet à la main !). Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Je suis très heureux que vous fassiez parti de la famille.

A Bernard, pour ces parties de boules à Aubagne !

Aux amis de la Famille, les Mazzoni, les Freynet, Lydia et Jean merci d'être encore là.

A mon parrain malgré tout.

A mes mentors, YB, GL, PV, merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

## Aux Amis

La team LACO

A ma biche, A notre première rencontre, ce jour-là je me souviens m'être dit : « ce mec, soit je le frappe soit il devient mon meilleur pote ». On connaît la suite ! Même si le travail et les obligations nous éloignent, je n'oublie pas ! et bientôt je pourrais embêter la progéniture ! Une grosse pensée pour tes parents également !

A Julien, merci d'avoir fait ton témoin de mariage. Merci pour ces souvenirs à Lacordaire, les déguisements de mardi gras, ton jeu de vache mémorable à la pastorale et ces sorties aux Lecques. Tu es une des rares personnes qui allie à la fois le travail et la magouille. A ce voyage à Budapest, QUE TU AS ORGANISE. Sache que je serai toujours présent pour te faire le deuxième maxillaire. Une pensée également pour Nadège.

A Valentin, que dire si ce n'est qu'on a connu des hauts et des bas ! Mais la vie fait que nous nous rapprochons finalement ! Ou alors Léa est la responsable x). Nous sommes toujours bien reçus et heureux de faire partie du club du million. Merci pour les nombreux accueils en Corse mais pas merci pour la farce empoisonnée au cyprès, un 15 aout. Une pensée pour ton père et ton papy. Une grande bise à vous 3.

A Caro, Eh oui j'écris à mon ex (Estelle ne lit pas), Merci pour ta folie qu'elle se présente sur tes cheveux ou par tes paroles parfois insensées. Merci d'avoir toujours été présente ! Une grosse pensée pour tes parents et chouchou.

A Cissou, toujours collègue jamais très proche, mais le rapprochement actuel me fait plaisir ! Merci pour ce sens de l'entreprise et de l'investissement, c'est toujours un plaisir d'échanger. Bientôt tu seras abonné à Ganay. Une bise à Pauline également et rendez-moi mes impôts !

A Manon, une grosse pensée pour toi et ce que tu as vécu dernièrement. Un gros merde pour tes chefs à Necker et en espérant vous compter dans le club des heureux propriétaires bientôt. N'oublie pas de réserver un créneau d'urgence pédiatrique quotidien pour la progéniture du groupe.

Aux perdus de vue Hedi et Jean

## Aux 10 ans des 15 merdes

A Jacques-EMMANUEL, tu es bien évidemment l'être avec l'humour le plus fin et raffiné de ce groupe. Merci pour ces 6 mois de coloc à Paris, même si on ne t'a pas trop vu, comme ton ex ! Merci d'être toujours là en dehors des heures du boulot (soit 5 heures par semaine) même si j'admire ta force de travail. Merci pour ta décompensation actuelle, cela nous occupe en potins. Une pensée au couteau de ton père et à ces folles soirées à Istres. Merci pour le gardiennage des chats, je sais qu'ils vont te manquer ! Une seule déception dans ma vie à tes côtés ... tu n'as toujours pas mangé du figatelli.

A Maxence, cet être parfait, beau intelligent et je vais m'arrêter là. A ces moments en stage de néphro externe ou interne, à ce wall of shame, cette PL à 21h, cette sonde naso-laryngo-gastrique sur les bons conseils de notre cheffe de service. A quand la sonde urinaire ? A la soirée trichesse, aux emmerdes de ton appart. A cette caresse de la vachette, lunette sur le bec. A ton dégrèvement lorsque tu es bien bourré. A la sciure de bois des toilettes sèches dans les cheveux des filles. A ton tube de moelle dans le SYSMEX (heureusement que le prélèvement était hémodilué comme souvent). A ta spécialité actuelle, néphrologue option maladie du sang. A mon magasin préféré : FATHER & SONS.

A Hugo, merci pour ta monotonie. Tu es l'élément stable du groupe et ça fait du bien. Toujours le mot juste. Toujours sûr de ton fait, jamais dans la notion. Sponsor officiel de Hackett, 1<sup>er</sup> contributeur des impôts et des propriétaires d'appartements marseillais. A la soirée trichesse, au MAY TEA, et à notre adoration commune du maïs. Merci pour ton intelligence inférieure de 80 places à celle de Maxence. A tes félicitations pour ne pas avoir publié. Merci le fratelinho et sans RANCUNE.

A Antoine Lanfranchi, puisque nous ne pouvons plus t'appeler crotale. Merci pour ces moments aussi fous les uns que les autres. Merci pour ces discussions endiablées et tes arguments d'une logique au moins logarithmiquement inverse à ton QI (enfin j'espère). A ta persévérance en toute situation. Et vive la Salsa !

A Jory, pour ta nonchalance extraordinaire et ta maturité. Merci pour ta connaissance illimitée des voitures au moins aussi grande que celle des actrices pornos. Merci pour ton aide en déménagement ou en transport de moto qui a chuté, et pour ta disponibilité. A notre co-présidence, il y a fort fort longtemps. Merci pour ces discussions longues, intenses et très sentimentales. A nos conquêtes communes, la bise de Notre Dame de la Garde.

A Remy, merci d'être un membre imminent de ma cohorte. Merci d'être toujours là pour animer les discussions et ce même quand on n'a pas envie de discuter. A ta gentillesse, ta générosité et à ces (trop) nombreux verres offerts. A ton sens de toujours mettre les pieds dans le plat et de jouer à mettre mal à l'aise des inconnus. A ta force de cassage de dent. Aux nombreuses tours de moto, aux baskets frottées et à la sortie de virage. Au projet de Bar que j'espère concrétiser un jour ! Reviens nous vite !

A Clio, je me rends compte que tu mérites d'être le 16<sup>ème</sup> membre du groupe. A notre détestation commune. A ta défense de la cause féminine. A ton accueil dans cette coloc de l'enfer avec Tarik. A ton lapin que j'ai loupé malgré plusieurs flèches. A ta présence pour Remy et à ton abnégation.

A EDDY, mon petit fillot, un fils dont je suis fier sauf le jour d'un certain Wei, toi aussi tu es un amateur d'histoires rocambolesques et merci pour ça. A ta sensibilité de gauche qui nous vaudra toujours de longues discussions. A ton implication quotidienne dans la vie universitaire, ça a toujours été un plaisir de travailler et d'échanger avec toi. Je m'arrête là pour que tu n'aies pas d'ennui.

A KEWAN, car ta gueule me suffit pour partir en fou rire. A ta capacité de potentialiser la connerie de ce groupe quand tu te ramènes de Nice.

A EVAN et JEFF puisque je vous ai toujours connu comme un seul homme. Le digne successeur des idiots de l'AEM2. Merci pour ces nombreuses conneries au Crit. Merci Evan de ne pas savoir te servir d'un télépéage. Merci JEFF d'être officiellement le dernier du groupe à ne pas être thésé.

A Raph, pour ces balades à moto et ces nombreuses sessions de Kite ! hâte que tu reviennes !

A Vincent, pour ces nombreux combats dans le sable au WED et pour faire officiellement parti du club des motos de papa.

A JB cet éternel fiancé devenu végétarien, écolo, globetrotteur mais qui reste toujours le plus con d'entre nous.

A Nathan, pour tous ces restos ensemble

Aux Puputes :

A Pauline, même si, par la force des choses, nous nous éloignons un peu, je ne t'oublie pas ainsi que ces nombreuses sorties et conneries que l'on a pu faire/dire depuis la P2. Et pour toutes ces fois où je t'ai fait chier !

A Manon, de la même manière nous nous éloignons un peu, mais je ne t'oublie pas et je suis très content pour toi de ce que tu construis. Je n'oublierai jamais ta vélocité pour trancher dans le lard.

A Truchette, c'est presque le contraire, nous nous rapprochons ! J'admire ton courage pour supporter cet homme même si parfois je me demande si ce n'est pas l'inverse. Je n'oublierai jamais notre première rencontre (pour beaucoup d'ailleurs) complètement déchirée à poil dans la piscine. Ce soir-là, je me suis dit on va bien s'entendre.

## Aux amis de route

A Mathilde, pour ce semestre de folie, ta présence dans un moment difficile de ma vie même si j'ai bien compris que sortir tous les soirs jusqu'au bout de la nuit n'était pas une contrainte pour toi ^^ . A ces quelques soirées à Paris et à ton super mari que j'embrasse !

A Ahmed, pour ces années d'asso inoubliables et le nombres d'emmerdes qu'on a dû surmonter. Et pour ce nouvel an inoubliable avec Edeline.

A Momo, ce mec de Gardanne city, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, C'est toujours un plaisir de te voir.

A Vassili, ce chypriote (gréco-turque) qui ne manque jamais d'imagination pour truander. A cette BMW break recouverte d'auto-collant interAsso.

A Lucie, cette vieille toujours présente pour se bourrer la gueule au champagne.

A DP et Juliette, même si cela fait quelques temps que le quatuor ne s'est pas réuni !

A Florian et Renaud, pour vos conseils, votre bonne humeur et pour ces nombreuses réunions aboutissant à la FAMI !

A Adela et Pierre, merci de m'avoir formé, mais pas merci pour les innombrables rachats ou ces trop nombreuses et longues passations !

A Noémie la vadrouilleuse, toujours un plaisir de te recroiser.

A claire, pour sa capacité illimitée à rougir dès qu'on parle de choses gênantes (autant dire tous le temps) et pour avoir passé le fameux stade du je sors avec les copains de Maxence sans Maxence. Mais tu as oublié ? DE RESTER CALME (ou de talk moins much).

A Magali, Pour ces 5 années passées ensemble, dans la galère mais aussi dans la joie. Merci pour ton implication sans faille auprès des internes. Merci d'avoir tenu le Syndicat pendant mes absences, au fil du temps, de plus en plus fréquentes. Tu es une belle personne et nous avons de la chance de t'avoir.

A Julie, la plus chiante des trésorières mais peut-être la meilleure ? Au Triumvirat qui nous permettait de nous sentir moins seul. Au travail que tu fournis au quotidien pour tenir à jour la Cytogénet ! et à l'année de retard de CR, qui aujourd'hui n'est plus qu'une vieille blague. Hâte de rendre tout ça, ensemble, efficient !

A Dorian, mon successeur des choix et bientôt du Syndicat ! Merci pour ton implication, ton travail et ta gentillesse. Je suis très content que tu prennes la suite.

A Romane et Elisa, Les 2 acharnées de travail et de justesse. Heureusement que vous étiez là ! J'estime avoir eu beaucoup de chance de vous connaître et de partager ces moments avec vous. Votre avenir est souriant !

### Aux autres Teams

A ensemble de l'AEM2, pour cette année magique. Je pense à Doudou, Pierre, Etienne, Marine, Céline, Arnaud, Laurie que je n'avais pas encore citées.

Aux Pious que j'ai vu passer, MGP, Alexandre, Nicolas, Clara, MB.

Aux vieux que je n'ai pas cité.

A la Team des JEA, pour un congrès de galère mais un gala magique sur l'île de Gaby.

A l'ANEMF, pour cet enfer et ces réveils difficiles.

A la TEAM du Crit, pour le meilleur CRIT d'été de tous les temps ! EVAN DONNE MOI LA VIDEO.

Au SAIHM et aux nombreux membres des bureaux que j'ai connus et que je ne vais pas citer pour ne pas dépasser le nombre de page que constitue ma thèse.

A ce Fameux TRIUMVIRAT !

A l'ensemble des mes co-internes, et de mes chefs que j'ai connu en stage et auprès desquels j'ai beaucoup appris. Merci pour ces bons moments.

Aux hématos, particulièrement à Claire Marie Pauline Valerio Cata Yosr Ferdi Guillaume! et Julien pour son flegme à tout épreuve, son amour des soins palliatifs et sa virtuosité à ne traiter que les moins de 50 ans.

Au service de la Conception, particulièrement Anaïs l'écolière, Sarah (alias Marion serra) pour le nombre de conneries qu'elle débite par jour et parce que tu connais du monde, romain pour ces discussions de pur mal et ses anecdotes qui font de lui une légende de l'AP-HM et enfin à Cheveux !

Une pensée également pour Vadim et Cédric !

A la TEAM sushi du mardi !

A la Team, des abonnés de l'OM en tribune Ganay car on est trop vieux mais on a quand même l'ambiance du virage sud !

## In memoriam

A mon père, déjà 6 ans. Nous nous sommes déjà tout dit. J'espère te rendre fier parce que j'ai accompli. J'espère faire vivre ta mémoire parce que tu m'as transmis. Je n'oublierai jamais une de tes phrases : « ce qui fait la différence dans la vie ? c'est l'énergie. » je t'aime.

A Mathilde, ma petite cousine, merci pour ta gentillesse et ta joie de vivre à toute épreuve. Je ne cesserai jamais de penser à toi.

A Gerard Guerinel, pour tes précieux conseils en P1, pour ton amour de l'opéra au moins aussi puissant que ton amour pour la cuisine de ma mère. Je ne t'oublis pas.

A ma co-interne Charlotte, tu es partie bien trop tôt.

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>MATERIELS ET METHODE .....</b>	<b>4</b>
2.1	UNIFORMISATION DES DONNEES .....	5
2.2	DEFINITION .....	6
2.3	ANALYSES STATISTIQUES .....	6
<b>3</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
3.1	ÉPIDEMIOLOGIE .....	8
3.1.1	<i>Données générales</i> .....	8
3.1.2	<i>SNC-LPT vs LPT-S (tableau 1)</i> .....	9
3.1.3	<i>LPT B CD20+ selon RSST ou CTI (Tableau 2)</i> .....	10
3.1.4	<i>LPT de type plasmocytaire</i> .....	10
3.1.5	<i>LPT de type LH</i> .....	11
3.1.6	<i>LPT de type LT</i> .....	11
3.2	TRAITEMENT ET SUIVI .....	12
3.2.1	<i>Données générales</i> .....	12
3.2.2	<i>SNC-LPT vs LPT-S</i> .....	13
3.2.3	<i>LPT B CD20+ selon RSST ou CTI</i> .....	13
3.2.4	<i>LPT de type plasmocytaire</i> .....	15
3.2.5	<i>LPT de type LH</i> .....	15
3.2.6	<i>LPT de type LT</i> .....	16
<b>4</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>17</b>
4.1	DONNEES GENERALES.....	17
4.2	FACTEURS A RISQUE DE LPT .....	17
4.2.1	<i>Type de greffe</i> .....	17
4.2.2	<i>Statut sérologique EBV</i> .....	18
4.2.3	<i>Immunosuppression</i> .....	19
4.3	SNC-LPT vs LPT-S .....	20
4.4	LPT B CD20+ SELON RSST OU CTI.....	21
4.5	LPT DE TYPE PLASMOCYTAIRE .....	23
4.5.1	<i>Cas des LPT de type lymphome plasmablastique</i> .....	23
4.5.2	<i>Cas des LPT de type hyperplasie plasmocytaire</i> .....	24
4.6	LPT DE TYPE LH.....	24
4.7	LPT DE TYPE LT.....	25
4.8	STATUT CD30 .....	25
4.9	STATUT DU BCL-2 .....	27
4.10	CAS DES LPT B CD20 - (DONNEES NON PRESENTEES).....	28
4.11	CAS DES LPT-S AVEC ATTEINTE DU SNC SECONDAIRE ET INFLUENCE DU CNS-IPI.....	28
4.12	CAS DES PATIENTS TRAITES SANS BIOPSIE .....	28
4.13	RECHUTE .....	29
4.14	NOUVELLES THERAPIES .....	29
4.14.1	<i>Cellules Autologues Cytotoxiques spécifiques de l'EBV (CTL anti-EBV)</i> .....	29
4.14.2	<i>Lymphocytes T à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-T cells)</i> .....	30
<b>5</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>FIGURES ET TABLEAUX .....</b>	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>43</b>

## 1 Introduction

Depuis sa première description en 1969 par Penn et al (1), Les lymphoproliférations post transplantation (LPT), après transplantation d'organe solide (TOS), sont devenues les tumeurs malignes les plus fréquentes après le cancer de la peau. Elles sont la première cause de mortalité liée au cancer chez les transplantés adultes, exception faite des carcinomes hépatocellulaires du transplanté hépatique. L'incidence croissante des LPT est liée à l'augmentation du nombre de patients transplantés ainsi qu'à l'augmentation de leur survie post transplantation, à l'âge plus avancé des donneurs et des receveurs (2), à l'utilisation de nouveaux régimes immunosuppresseurs (3) ainsi qu'à l'amélioration de la classification anatomopathologique (4). Cette incidence est également variable (de 1% à 20%) selon le type d'organe transplanté (5). D'autres facteurs sont susceptibles d'augmenter considérablement le risque de LPT comme les infections virales. L'infection par le Virus Epstein-Barr (EBV) est essentielle dans la pathogénèse d'une majorité de LPT, principalement chez ceux survenant de manière précoce par rapport à la transplantation (<1 an) (6,7).

La prise en charge des LPT a considérablement évolué ces 15 dernières années. Longtemps fondées sur la baisse de l'immunosuppression exposant à une moindre toxicité mais conduisant à des réponses très limitées (8) et/ou sur la chimiothérapie de l'immunocompétent (CTI) avec cette fois une meilleure efficacité, certes, mais une mortalité toxique pouvant atteindre 31% dans les différentes séries (9–13), il devenait alors essentiel de mettre en œuvre une stratégie thérapeutique adaptée à la fragilité de ces patients alliant efficacité et faible toxicité. L'utilisation du Rituximab (R) dans le traitement des LPT B CD20+ a rapidement fait ses preuves à la fois en raison de sa faible toxicité mais aussi d'une relative efficacité. Cette stratégie s'est avérée insuffisante dans une proportion conséquente de cas, avec 50 à 70% de patients réfractaires et/ou rapidement progressifs (14–17). C'est finalement l'approche fondée sur un traitement séquentiel (ST) qui a montré les résultats les plus encourageants (18). Cette stratégie séquentielle a par la suite été améliorée avec la mise en place d'un traitement séquentiel stratifié par risque (RSST) (19).

Devant de tels bouleversements dans le diagnostic notamment grâce à la nouvelle classification anatomopathologique, et dans la prise en charge de ces maladies rares, il devient aujourd'hui primordial de constituer des cohortes conséquentes et fiables afin d'améliorer encore la compréhension des LPT et de protocoliser au mieux leur prise en charge (20). C'est l'une des fonctions des réseaux cancers rares labélisés par l'institut national du cancer (INCa) dont fait partie le réseau K-VIROGREF.

Le but de ce travail est de réaliser une enquête épidémiologique des LPT recensées en France via le réseau d'expert national français K-VIROGREF, et de confirmer l'apport du RSST dans un contexte de vie réelle.

## 2 Matériels et méthode

Le réseau K-VIROGREF a été structuré en 2011, Il s'agit d'un réseau expert national initié grâce à un financement et une labélisation de l'INCa, sur appel d'offre, afin de structurer le soin et la prise en charge des tumeurs rares de l'adulte en France. Au sein du réseau, une étude épidémiologique, clinique et anatomopathologique d'une cohorte de patients adultes atteints de cancers viro-induits (ou non pour les LPT) après transplantation a été mise en place.

Ce registre, comprend actuellement les données de 27 hôpitaux de 20 villes de France. Les patients atteints de LPT ont été recrutés au moment du diagnostic ou de la rechute entre le 1er juillet 2013 et le 1er juillet 2023. Étaient inclus les LPT liées ou non à l'EBV, après TOS ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH).

Au total, 527 LPT ont été répertoriées entre juillet 2013 et 2023. Un patient a été exclu parce qu'il n'avait pas reçu d'informations sur son consentement. Un autre patient a été exclu car il s'agissait d'une rechute d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) après ACSH ; 37 lymphomes indolents dont 8 Lymphomes folliculaires, 9 Lymphomes à cellules du manteau, 15 Lymphomes de la zone marginale (dont 1 lymphome du MALT) et 5 lymphomes lymphoplasmocytaires (dont 1 syndrome de Bing Neel) ont été exclus des analyses car ne faisant pas partie officiellement des LPT selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022 (4). Tous les diagnostics de LPT ont été posés à la suite d'une biopsie tumorale, à l'exception de 4 patients qui avaient une virémie sanguine positive et un TEP scanner très évocateur. Le statut EBV tumoral a été analysé sur les biopsies tumorales par recherche d'une positivité pour EBER (hybridation in situ de l'ARN encodé dans l'EBV) et/ou en immunohistochimie (IHC) par détection de protéine latente virales de type III (LMP1). Le statut sérologique EBV du donneur et du receveur ont été récupérés sur le bilan pré-greffe du dernier organe transplanté. La charge virale EBV sanguine a été réalisée par PCR quantitative et convertie en log pour les besoins statistiques. Le traitement était laissé à l'appréciation du centre d'origine après avis consultatif de la RCP nationale K-VIROGREF. Les comités d'éthiques locaux responsables ont approuvé le registre et tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit conformément à la déclaration d'Helsinki.

## 2.1 Uniformisation des données

A des fins statistiques, les immunosuppresseurs (IS) ont été regroupés en 3 classes : les anti-activateurs comprenant les anticalcineurines (tacrolimus et ciclosporine) et l'inhibiteur du signal 2 de costimulation du TCR (belatacept), les antiprolifératifs comprenant les analogues des purines (azathioprine et mycophenolate mofetil ou sodique) et les inhibiteurs de mTOR (everolimus et sirolimus) et enfin, les corticostéroïdes. Par la suite, 2 groupes ont été constitués, le premier sans traitement IS ou avec monothérapie IS et le second avec une plurithérapie IS.

Cinq groupes ont été constitués en fonction de l'organe transplanté : le groupe greffe rénale comprend les greffes de rein, de rein + pancréas et de rein + foie ; le groupe greffe hépatique comprends les greffes de foie et de pancréas, le groupe de greffe cardiaque comprend les greffes cardiaques et les greffes cœur + poumon ; le groupe des greffes pulmonaires comprend les greffes bi-pulmonaires, les greffes poumon + foie et les greffes poumon + rein ; enfin le groupe ACSH comprend les greffes de CSH et les greffes de CSH + foie.

Les LPT ont été regroupées en 6 groupes :

- Les lésions précoces CD20+, comprenant les hyperplasies folliculaire florides, les ulcérations de type MonoNucléose Infectieuse (MNI-Like) ;
- Les LPT polymorphes B ;
- Les LPT de type Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC) comprenant également les LBDGC de type Burkitt-like ;
- Les LPT de type lymphome de Hodgkin (LPT-LH) ;
- les LPT de type Lymphome T (LPT-LT) ;
- les LPT de type plasmocytaire regroupant les hyperplasies plasmocytaires considérées comme des lésions précoces dans la littérature, les LPT de type lymphome plasmablastique et les myélomes multiples et/ou plasmocytome(s).

## **2.2 Définition**

Le dernier organe greffé comprend le dernier organe greffé dans le cadre d'un seul organe ou la somme des organes greffés si ceux-ci sont différents (exemple greffé pulmonaire puis greffé rénal secondairement, appartenant donc au groupe des greffes pulmonaires). La date du dernier organe greffé correspond à la date de la dernière transplantation qui précède le diagnostic de la LPT indépendamment du nombre de greffes précédentes. Concernant les épisodes de rejet du transplant survenues avant l'apparition de la LPT, seuls les rejets aigus cellulaires et/ou humoraux traités ont été pris en compte. Les LPT précoces sont définis par la survenue de la LPT dans l'année suivant la dernière greffe. Les patients réfractaires ont été définies comme la rechute dans l'année du diagnostic ou dans les 6 mois après la fin du traitement. Le syndrome de forte masse tumorale (qualifié de « Bulky ») est défini par une masse supérieure à 7 cm présente sur au moins une imagerie (21). La perte du greffon a été définie comme une dysfonction terminale du transplant nécessitant la reprise d'une hémodialyse, ou la réalisation d'une deuxième transplantation ou le décès survenu sur perte du greffon durant les 5 ans de suivi.

## **2.3 Analyses statistiques**

Les analyses univariées de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) ont été calculées à l'aide des variables collectées pour l'étude. La SSP a été calculée à partir du diagnostic de la LPT jusqu'au moment de la rechute/progression de la maladie ou du décès. La SG a été mesurée à partir de la date du diagnostic de la LPT, jusqu'à la date du décès. La réponse complète (RC) a été définie comme la résolution complète de la maladie telle qu'attestée par l'imagerie. La mortalité précoce liée au traitement (MPT) a été définie comme tout décès non lié à la progression, survenu jusqu'à un an après la fin du traitement. Le lien entre les facteurs de risques associés à la survie (SSP/SG) a été analysé à l'aide de la méthode Kaplan-Meier et les différences de survie entre les groupes de traitement ont été évaluées à l'aide du test du log-rank. Les rapports de risque et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été rapportés.

Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide des modèles de risques proportionnels de Cox intégrant les variables significativement associées à la survie à l'issue de l'univariée et significativement différentes entre les groupes constitués pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé sur Médistique. pvalue.io, une interface utilisateur graphique du logiciel d'analyse statistique R pour les publications médicales scientifiques. 2021. Disponible sur : <https://www.pvalue.io/fr> .

## 3 Résultats

### 3.1 Épidémiologie

#### 3.1.1 Données générales

Au total, 525 patients ayant eu une TOS ou ACSH ont été inclus dans K-VIROGREF et 37 lymphomes indolents ont été exclus car ne faisant pas parti de la définition des LPT selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022 en vigueur (4), 488 patients adultes ont été analysés, 399 LPT systémiques (LPT-S) dont 15 avec une atteinte du système nerveux central (SNC) secondaire et 89 (18.3%) LPT avec atteinte du SNC exclusive (SNC-LPT) (figure 1). Les greffes concernaient 62 % de reins, 17 % de foies, 7% de cœurs, 6 % de poumons et 8% d'ACSH. L'âge moyen de la transplantation était de 44.4 ans (tableau 1). Six pourcents des patients ont bénéficié d'une greffe multi-organes en un ou deux temps. 14% des patients ont été greffés au moins 2 fois avant l'apparition d'une LPT et 83% des patients ont été transplantés une seule fois pour un seul organe. Le délai moyen entre la dernière transplantation et le diagnostic de LPT était de 9 ans, 17% des diagnostics étant posés au cours de la première année. L'âge moyen de diagnostic de LPT était de 53.8 ans dont 40% avaient plus de 60 ans et 62% étaient des hommes. L'histologie était de type lésionnel précoce dans 3 % des cas, polymorphe dans 14 % des cas et de type lymphome dans 83 % des cas. Le statut EBV in situ était positif sur la biopsie dans 55 % des cas (figure 2). Le statut CD20 était positif dans 87% des cas, BCL2 dans 58% (données disponibles pour 49% de la cohorte) et CD30 dans 43% des cas (données disponibles pour 44% de la cohorte). Trente-cinq pourcent des patients avaient un « Performance Status » (PS) supérieur à 1, 38.5% des LPT avaient un Index Pronostic International (IPI) > 2. Les manifestations extra nodales étaient fréquentes, impliquant le tractus digestif (28%), le SNC (21%), le foie (15%), les os (13%), les poumons (10%), le greffon et les séreuses (9%), enfin 7.6% des patients avaient une atteinte « Bulky » ; 36% avaient une atteinte viscérale exclusive dont 47% étaient des SNC-LPT ; 76 % des patients étaient au stade III ou IV d'Ann Arbor et 30 % présentaient plus d'une manifestation extra-nodale. Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était élevé (> limite supérieure de la normale) chez 61% des patients.

Le statut sérologique EBV au moment de la greffe a pu être récupéré pour 273 patients soit 56% de la cohorte. Parmi eux : 79% des patients avaient un statut sérologique EBV receveur positif (EBVR +) au moment de la greffe et 21% des patients avaient un statut sérologique EBV receveur négatif (EBVR -) considéré à haut risque de LPT (tableau 1). Les patients EBVR - étaient systématiquement plus jeunes au moment de la transplantation et très significativement plus jeunes au moment du diagnostic de LPT (45.1 ans vs 55 ans pour les EBVR + ;  $p < 0.001$ ). Chez les EBVR -, le délai d'apparition post transplantation de la LPT était 2 fois plus court que chez les EBVR + (3.1 ans vs 7.3 ans ;  $p < 0.001$ ) et les LPT survenaient d'avantage la 1<sup>ère</sup> année de greffe (47% vs 20% ;  $p < 0.001$ ). Lorsqu'elle était positive, la charge virale était significativement plus élevée chez eux (3.72 log vs 3.02 log pour les EBVR + ;  $p = 0.011$ ). Par ailleurs, chez ces patients EBVR -, les LPT étaient d'avantage liés à l'EBV (82% vs 53% pour les EBVR + ;  $p < 0.001$ ) et exprimaient d'avantage le CD30 (75% vs 51% pour les EBVR + ;  $p = 0.023$ ). Enfin, ils présentaient plus régulièrement une atteinte du greffon (19% vs 6.5% pour les EBVR + ;  $p < 0.01$ ), une atteinte hépatique (26% vs 14% pour les EBVR + ;  $p = 0.03$ ), et 22% présentaient une atteinte pulmonaire (vs 7.9% pour les EBVR + ;  $p < 0.01$ ) (données non présentées). Concernant le traitement immunosuppresseur : La plurithérapie immunosuppressive au moment du diagnostic concernait 89% des patients, dont 100% des greffés pulmonaires, 97% de greffés cardiaques, 95% des greffés rénaux et 72% des greffés hépatiques ; 2% des patients n'avaient aucun traitement immunosuppresseur à la suite d'une ACSH et au moins 17% des patients avaient été traités pour un rejet aigu avant l'apparition de la LPT.

### 3.1.2 SNC-LPT vs LPT-S (tableau 1)

Comparativement aux LPT-S (comprenant les LPT-S avec atteinte SNC secondaire), Les SNC-LPT survenaient chez des transplantés significativement plus âgés (48.4 ans vs 43.5 ans pour les LPT-S ;  $p < 0.01$ ). Ils survenaient dans 94% des cas après la 1<sup>ère</sup> année (vs 80% pour les LPT-S ;  $p < 0.01$ ) sans que nous ne mettions en évidence une différence dans les délais d'apparitions (9.9 ans vs 9.2 ans pour les LPT-S ;  $p = 0.39$ ). La SNC-LPT était une pathologie à prédominance féminine contrairement aux LPT-S (53% vs 34% ;  $p < 0.001$ ) et compliquait majoritairement la transplantation rénale (70% vs 60% pour les LPT-S ;  $p = 0.053$ ).

Les SNC-LPT étaient de type Lymphome dans 81% des cas, CD30+ dans 91% des cas et CD20+ et EBV liés dans la quasi-totalité des cas (98%). Lorsque le statut IHC a été recherché pour ces 3 paramètres, 88% des SNC-LPT présentaient la même signature anatomopathologique CD20+/CD30+/EBV liés ; cette signature n'était en revanche retrouvée que dans 25% des S-LPT ( $p<0.001$  ; données non présentées). La virémie EBV était positive dans 89% des SNC-LPT (vs 74% pour les S-LPT ;  $p<0.01$ ) et 96% survenaient sous plurithérapie immunosuppressive (vs 87% pour les S-LPT ;  $p=0.019$ ).

### **3.1.3 LPT B CD20+ selon RSST ou CTI (Tableau 2)**

Concernant l'étude comparative entre le RSST et la prise en charge par immuno-chimiothérapies des lymphomes B classiques de l'immunocompétents (CTI), nous avons constitué une cohorte de 270 patients atteints d'une LPT B CD20+ à l'exception des SNC-LPT, des LPT-S avec atteinte du SNC secondaire et des Lymphomes B de type Burkitt-like possédants tous encore, *à ce jour*, des recommandations thérapeutiques calquées sur la prise en charge de l'immunocompétent.

Soixante-treize pourcent des patients ont été traité selon le RSST et 27% des patients ont été traités selon le CTI. Les 2 groupes étaient globalement comparables à l'exception du statut EBV lié (24% pour les CTI vs 46% pour les RSST ;  $p<0.01$ ), du score pronostique IPI de haut risque (32% pour les CTI vs 16% pour les RSST ;  $p=0.022$ ) et d'une prépondérance des formes de LPT de type LBDGC (93% pour les CTI vs 81% pour les RSST ;  $p=0.047$ ).

### **3.1.4 LPT de type plasmocytaire**

Parmi les LPT de type plasmocytaire (n=18), 12 étaient des LPT de type lymphome plasmablastique, 3 des myélomes/plasmocytomes et 3 des lésions précoces de type hyperplasie plasmocytaire. Comparativement aux autres diagnostics anatomopathologiques (Tableau 4 en annexes), les LPT de type plasmocytaire survenaient de façon plus précoce (5 ans vs 9.75 en moyenne pour les LPT-LBDGC ;  $p=0.028$ ) et indépendamment du type d'organe transplanté ( $p<0.01$ ).

Tous les LPT de type plasmocytaire étaient CD20 négatif, très majoritairement EBV liées (82% vs 48% pour les LPT-LBDGC ;  $p<0.001$ ), 100% étaient EBVR +, et possédaient la charge virale EBV sanguine la plus importante comparativement aux autres LPT (4.21 log vs 2.74 log pour les LPT-LBDGC ;  $p<0.001$ ). L'atteinte osseuse était la plus représentée (22%) suivie de l'atteinte digestive (11%).

### **3.1.5 LPT de type LH**

Les LPT de type LH (n=21) concernaient très majoritairement des hommes (76%) ; 1 était cérébral exclusif, et 1 seul était CD20+. Comparativement aux autres diagnostics anatomopathologiques (Tableau 4 en annexes), ces patients étaient plus souvent greffés rénaux (76% vs 62% pour les LPT-LBDGC ;  $p=0.037$ ). Ils étaient majoritairement EBV liés (76% vs 48% pour les LPT-LBDGC ;  $p<0.001$ ). Tous les LPT de type LH sont survenus après un an de greffe, à l'exception d'un patient transplanté pour la deuxième fois. Enfin, 58% des patients avaient au moins une atteinte extra ganglionnaire dont 38% une atteinte osseuse et 10% une atteinte médullaire et/ou pulmonaire et/ou du greffon.

### **3.1.6 LPT de type LT**

Douze patients ont reçu un diagnostic de LPT de type Lymphome T dont 2 avec une atteinte SNC secondaire. Comparativement aux autres diagnostics anatomopathologiques (Tableau 4 en annexes), le délai moyen de survenue était le plus long (11.5 ans vs 9.75 en moyenne pour les LPT-LBDGC ;  $p=0.028$ ) pour l'âge moyen au diagnostic le plus haut (61.7 ans vs 54.7 ans en moyenne pour les LPT-LBDGC ;  $p=0.031$ ) ; 88% des patients étaient CD30+ ( $p<0.001$ ), 89% étaient EBV non liés ( $p<0.001$ ) et avaient la charge virale EBV sanguine la plus faible (1.77 log vs 2.74 log pour les LPT-LBDGC ;  $p<0.001$ ) malgré un statut EBVR - chez 29% (n=2) des patients. L'atteinte cutanée était l'atteinte viscérale la plus fréquente (17%) et 25% des patients avaient plus d'une atteinte extra ganglionnaire. L'ensemble des patients étaient sous plurithérapie immunosuppressive.

## 3.2 Traitement et suivi

### 3.2.1 Données générales

Sur les 488 LPT, 49% ont reçu un traitement par CTI et 48% ont reçu le RSST. 3% ont donc reçu un traitement initial différent qui consistait essentiellement en la seule réduction de l'immunosuppression (RIS) (Tableau 4 en annexes). Chez ces 3% de patients (n=13), 46% ont présentés une rémission complète (RC) parmi lesquels 100% étaient des formes précoces ou des LPT polymorphes B. De manière anecdotique, 3 patients ont reçu pour des maladies localisées, une chirurgie d'exérèse considérée comme complète au moment du diagnostic (associée ou non à une RIS). Ces 3 patients étaient des LPT-LBDGC et 1 seul a finalement progressé. Sur la totalité de la cohorte, 70% des patients étaient en RC à l'évaluation de fin de 1<sup>ère</sup> ligne, 6% étaient en Réponse partielle (RP) ou maladie stable (MS), 12% étaient réfractaires, et 12% étaient décédés avant la mise en traitement ou la 1<sup>ère</sup> évaluation (Tableau 1). Parmi les patients vivants après la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, 29% d'entre eux étaient réfractaires ou ont finalement rechuté. Après l'évaluation de fin de 2<sup>ème</sup> ligne, 28% étaient en RC, 8% en RP ou MS, 37% étaient réfractaires et 28% sont décédés (données non présentées). Enfin parmi les patients vivant en seconde progression, seulement 14% étaient en RC à l'évaluation en fin de 3<sup>ème</sup> ligne, 6% en RP ou MS, 47% étaient réfractaires et 33% sont décédés au cours du traitement (données non présentées).

Au total sur notre série, le taux de survie globale (SG) à 5 ans du diagnostic était de 54.6% (IC95% ; de 49.6% à 60.0%) (Figure 3A). La survie sans progression (SSP) à 5 ans du diagnostic était de 47.4% (IC95% ; de 42.6% à 52.8%) pour une médiane de 3.9 ans (Figure 3B).

Concernant le statut du greffon aux dernières nouvelles, 90% (n=348) des patients ont conservé un greffon fonctionnel à 5 ans. Parmi eux 2% (n=8) avaient présenté un rejet aigu traité sans perte du greffon durant ces 5 ans. 10% des patients (n=37) ont perdu leur greffon, 33 étaient des receveurs de greffons rénaux (dont 24 sont retournés en dialyse et 2 ont bénéficiés d'une seconde greffe), 3 de greffons hépatiques et 1 de greffon cardiaque.

Les 4 patients ayant perdu leur greffon hépatique ou cardiaque sont décédés (Tableau 1). Concernant la MPT toutes lignes confondues, 44% des causes de décès lui était attribuable (données non présentées).

### 3.2.2 SNC-LPT vs LPT-S

Au total, 85% des SNC-LPT ont bénéficié d'une baisse de l'immunosuppression sans différence significative avec les LPT-S, dont 1 LPT polymorphe B a obtenu une RC sur cette seule action (Tableau 1).

Comparativement aux LPT-S, 94% des patients SNC-LPT ont reçu une CTI en 1<sup>ère</sup> intention (vs 39% pour les LPT-S ;  $p < 0.001$ ), le RSST n'étant pas indiqué dans ces situations. Au total, 62% des patients souffrant d'une SNC-LPT étaient en RC à l'issue de l'évaluation de fin de 1<sup>ère</sup> ligne, 10% en RP ou MS, 12% étaient réfractaires et 16% des patients sont décédés avant la mise en traitement ou l'évaluation de fin de traitement sans différence significative avec les LPT-S ( $p = 0.24$ ) ; 26% (n=21) des SNC-LPT vivants ont progressé à l'issue de la 1<sup>ère</sup> ligne (vs 26% pour les LPT-S ;  $p = 0.98$ ) dont 81% étaient réfractaires (vs 83% pour les LPT-S ;  $p = 0.75$ ). A l'exception d'un 1<sup>er</sup> patient qui a obtenu une RC post 2<sup>ème</sup> ligne par R-Holoxan-ARAc et d'un 2<sup>nd</sup> ayant obtenu une RP sous ibrutinib, (tous deux après une 1<sup>ère</sup> ligne par R-MTX-ARAc), aucun autre patient n'a pu obtenir de RC ou RP à l'issue des lignes suivantes (n=18). A noter qu'un patient SNC-LPT avec une forme de LPT de type polymorphe B a rechuté sous une forme de LPT-S de type LBDGC et est rapidement décédé. Les SNC-LPT avaient une MPT plus importante (27% vs 16% pour les LPT-S ;  $p = 0.018$ ).

Le taux de SG à 5 ans des SNC-LPT était de 39.3% (IC95% ; de 29.9% à 51.8%) et une médiane de survie de 1.8 ans, contre, pour les LPT-S, un taux de survie de 58.4% (IC95% ; de 52.8% à 64.5%) et une médiane de survie non atteinte (>5ans ;  $p < 0.001$ ) (Figure 1E). Enfin le taux de SSP à 5 ans pour les SNC-LPT était de 37.2% (IC95% ; de 27.9% à 49.6%) contre 49.9% (IC95% ; de 44.5% à 56%) pour les LPT-S, avec une médiane de SSP de 1.5 ans pour les SNC-LPT vs 4.9 ans pour les LPT-S (Figure 3F).

### 3.2.3 LPT B CD20+ selon RSST ou CTI

Parmi les patients traités selon le RSST (n=197), 42% (n=83) des patients étaient en RC post 4R et ont bénéficié du schéma 8R (exception faite d'un patient qui a reçu 4 R-CHOP de consolidation), 30.6% (n=60) étaient en RP ou MS et ont reçu dans le cadre du RSST 4 cures de R-CHOP à l'exception de 18% (n=11) d'entre eux, uniquement en RP, qui ont reçu une consolidation par 4R.

Vingt-quatre pourcents (n=47) des patients étaient réfractaires et ont tous reçu une consolidation par 4 cures de R-CHOP (exception faite de 2 patients qui sont décédés avant de recevoir le R-CHOP). Enfin, 3.6% (n=7) des patients sont décédés avant l'évaluation post 4R (Tableau 3). Comparativement au groupe CTI, il n'existait pas de différence significative sur l'évaluation de la réponse de fin de 1<sup>ère</sup> ligne : 76% des patients traités selon le RSST ont obtenu une RC (vs 69% pour la CTI), 3.2% une RP ou MS (vs 9.2% pour la CTI), 11% étaient réfractaires (vs 12% pour la CTI) et 10% sont décédés à la fin du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (vs 9.2% pour la CTI ;  $p=0.25$ ). Dans le RSST, 25% (n=43) des patients vivants ont rechuté ou étaient réfractaires (vs 36% pour le CTI ;  $p=0.12$ ). Cependant, 46% des patients traités selon le RSST en 1<sup>ère</sup> ligne ont été mis en RC en 2<sup>ème</sup> ligne vs 11% pour les patients traités selon le CTI ( $p=0.028$ ). Il est important de noter que dans le groupe RSST, 5 patients dont 4 rechutes et 1 réfractaire ont de nouveau reçu le RSST en 2<sup>ème</sup> ligne. 4/5 ont été consolidés par 4R.

Après la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, 49% des patients du groupe RSST (n=17) ont obtenu une RC à 5 ans vs 7.7% (n=1) dans le groupe CTI ( $p=0.017$ ) (Tableau 3). Ces différences de réponse et de rechute disparaissaient lors du traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (données non présentées).

Le taux de survie à 5 ans des patients dans le groupe RSST était de 61.9% (IC95% ; de 54.3% à 70.5%), pour une médiane de survie non atteinte, contre un taux de survie dans le groupe CTI de 48.8% (IC95% ; de 36.9% à 64.9%), pour une médiane de survie de 4.9 ans ( $p=0.098$ ) (Figure 4E). Cette donnée était comparable pour la SSP (Figure 4F) et en analyse multivariée (Figure 7 en annexes).

Concernant les rechutes dans les 2 groupes, il est important de noter que 2% (n=5) ont eu une histologie à la rechute différente de celle du diagnostic, parmi lesquels 4 LPT-LBDGC ont rechuté : 1 en LPT de type polymorphe B (sous forme cérébral), 2 en LPT de type LH, 1 en LNH indolent type LZM. 1 LPT polymorphe B a rechuté sous forme de LPT-LBDGC (données non présentées). Enfin notons que 2% (n=5) des patients atteints d'une LPT-S ont rechuté avec une atteinte cérébrale secondaire et tous sont décédés. Parmi ces patients, 80% avaient un CNS-IPI de haut risque et 20% avaient un CNS-IPI intermédiaire au diagnostic (données non présentées).

### 3.2.4 LPT de type plasmocytaire

Parmi les LPT de type plasmocytaire, 67% des patients ont reçu de la chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> intention et 28% des patients ont reçu le RSST avec obtention d'une unique RC.

Au total à la fin de l'évaluation de 1<sup>ère</sup> ligne, 44% des patients étaient en RC, 28% en RP ou MS, 17% étaient réfractaires et 11% sont décédés (Tableau 4 en annexes) ; 41% (n=7) des patients ont finalement progressé à l'issue de la première ligne et tous ont été réfractaires aux lignes suivantes, à l'exception d'un seul patient ayant obtenu une RC2. Un patient souffrant d'un plasmocytome a progressé sous forme d'une LPT de type lymphome plasmablastique cérébral et est rapidement décédé.

Comparativement aux autres diagnostics, Le taux de SG à 5 ans des patients atteint d'une LPT de type plasmocytaire était de 44.1% (IC95% ; de 25.1% à 77.6%) pour une médiane de survie de 1.8 ans ( $p=0.053$ ) (Figure 3C). Le taux de SSP à 5 ans était lui de 36.5% (IC95% ; de 18.8% à 70.6%) pour une médiane atteinte à 10 mois ( $p<0.01$ ) (Figure 3D).

Sur les 53% (n=9) de patients décédés à la date des dernières nouvelles, 55.6% (n=5) sont décédés de MPT (données non présentées).

### 3.2.5 LPT de type LH

Au total, 90.5% des patients ont reçu une baisse de l'immunosuppression et une CTI par ABVD avec ou sans bleomycine, 9.5% (n=2) des patients ont reçu le RSST dont 1 patient est en RC.

Au total 100% des patients étaient en RC à l'issue de l'évaluation de la 1<sup>ère</sup> ligne et un seul a finalement rechuté (actuellement en MS sous PEMPROLIZUMAB en dialyse) (Tableau 4 en annexes). 2 patients sont décédés avant la 1<sup>ère</sup> évaluation.

Comparativement aux autres diagnostics, le taux de SG à 5 ans des patients atteints d'une LPT de type LH était de 73% (IC95% ; de 55.2% à 96.6%) pour une médiane de survie non atteinte ( $p=0.053$ ). Le taux de SSP à 5 ans du diagnostic était lui de 65.7% (IC95% ; de 46.4% à 93%) pour une médiane non atteinte ( $p<0.01$ ) (Figure 3D). Sur les 25% (n=5) de patients décédés à la date des dernières nouvelles, 60% (n=3) sont décédés de MPT.

### 3.2.6 LPT de type LT

Tous les patients (n=11) ont reçu une RIS associée à une CTI dont 36% (n=4) ont reçu du brentuximab-vedotin. Comparativement aux autres diagnostics, 55% des patients étaient réfractaires ou sont décédés durant la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie ( $p=0.041$ ) (Tableau 4 en annexes), 62% des patients vivants ont rechuté ou étaient réfractaire en 1<sup>ère</sup> ligne, et 1 seul a finalement été mis en RC à 5 ans.

Comparativement aux autres diagnostics, le taux de SG à 5 ans des patients atteints d'une LPT de type lymphome T était de 51.9% (IC95% ; de 28.7% à 93.9%) pour une médiane de survie non atteinte ( $p=0.053$ ). Le taux de SSP à 5 ans du était lui de 29.2% (11.5% ; 74.1%) pour une médiane de 1 an ( $p<0.01$ ) (Figure 3D). Sur les 45% (n=5) de patients décédés à la date des dernières nouvelles, 60% (n=3) sont décédés de MPT.

## 4 Discussion

### 4.1 Données générales

Une caractéristique clinique décrite dans de nombreuses séries de LPT est l'atteinte fréquente de sites extra-nodaux (22–25). Notre étude retrouve une atteinte digestive dans 28% des cas ce qui est cohérent avec les données de la littérature (22-25% des LPT)(26–29). De la même manière, nous retrouvons une atteinte cérébrale dans 21% des cas (10 à 20% dans la littérature)(30–32) et il s'agit d'une atteinte SNC primitive pour 86% de ces patients. Viennent ensuite les atteintes hépatiques, osseuses et pulmonaires. De manière comparable, à l'étude de Caillard et al (33), les LPT avec atteinte viscérale du greffon, dans notre cohorte, avaient un délai de survenue deux fois plus court que pour les autres atteintes viscérales ( $p < 0.001$ ) et concernaient un nombre significatifs de patients EBVR - ( $p < 0.01$ ) (données non présentées). L'atteinte du greffon ne représentait que 9% ( $n=35$ ) des atteintes viscérales des LPT dans notre cohorte contre 24% ( $n=44$ ) dans l'étude de Caillard et al. Cette différence ne peut s'expliquer par la proportion de patients EBVR - (21% dans notre cohorte et 16% dans l'étude de Caillard et al), malgré un mode de recrutement différent dans notre étude. Mais probablement par l'utilisation plus importante ces 15 dernières années du tacrolimus et du mycophenolate mofetil qui sont devenus les traitements de référence du régime d'entretien.

L'utilisation du tacrolimus et du mycophenolate mofetil étant associés à un risque plus faible de LPT du greffon dans l'étude de Caillard et al (33).

### 4.2 Facteurs à risque de LPT

#### 4.2.1 Type de greffe

Les LPT sont une complication bien connue des TOS et de l'ACSH. Nous retrouvons dans notre cohorte une part prépondérante de LPT secondaire à une transplantation rénale. La part respective de chaque organe transplanté dans notre cohorte de LPT est similaire aux données de la littérature. (24,30,34) (Figure 2). Il est largement prouvé que le risque cumulé de LPT, passé le sur-risque de la 1<sup>ère</sup> année (33), augmente avec le nombre d'années du transplant (35).

Ceci pourrait également expliquer, en plus du nombre absolu de transplantation supérieur, la prépondérance des LPT post transplantation hépatiques et rénales ; ces deux greffes ayant la plus longue médiane de survie.

Le délai moyen de survenue d'une LPT était de 9 ans post transplantation dans notre étude contre 4,5 ans en moyenne dans la littérature (34,36), Il est probable que la constitution d'un registre national et d'une RCP nationale de LPT dans le cadre de K-VIROGREF, ait conduit à un enregistrement plus systématique des LPT survenant à distance de la greffe. Ces derniers ayant pu, par le passé, être considérés à tort comme des lymphomes primitifs non liés à la transplantation. Le faible nombre de patients ayant reçu une transplantation pédiatrique (n=16) et par conséquent le faible nombre de patient à haut risque (EBVR -) de LPT dans notre registre peuvent également expliquer cette différence.

Nous avons comparé nos données de patients transplantés avec les différents rapports annuels de l'agence de biomédecine (37). La moyenne d'âge au moment de la transplantation dans notre étude était identique avec celle rapportée par l'agence de biomédecine en France entre 2011 et 2020 (44.4 ans contre 45.5 ans).

64.7% des patients greffés en France de 2011 à 2020 étaient des hommes ce qui est similaire aux 62% d'hommes dans notre cohorte. Sur ces même dix dernières années, 46% des transplantations en France étaient des transplantations rénales, 17.5% des transplantations hépatiques, 6% des transplantations cardiaques ou cardio-bipulmonaire, 4.7% des transplantations pulmonaires et 26% des ACSH. Il existe clairement dans notre cohorte une surreprésentation rénale et pulmonaire qui les places comme un facteur de risque à minima de 1.7% de LPT post greffe rénale, 1.8% post greffe pulmonaire, 1.3% post greffe cardiaque et 0.8% post greffe hépatique (données non présentées). En revanche, il existe très probablement une sous-déclaration des cas de LPT post ACSH dans notre cohorte.

#### **4.2.2 Statut sérologique EBV**

Nos données confirment une fois de plus le risque de LPT devant un statut sérologique considéré comme à haut risque (EBVR -) (5,38-42). Pour les patients EBVR -, les LPT concernaient des patients plus jeunes, avec un temps moyen entre la transplantation et la LPT deux fois plus court que chez les EBVR +. Près de 50% des LPT des sujets EBVR - survenaient la 1<sup>ère</sup> année de greffe (43).

Ces LPT étaient le plus souvent EBV-liées, avaient une charge virale EBV sanguine significativement augmentée, et exprimaient majoritairement le CD30.

Comme attendu, ces patients présentaient une atteinte du greffon plus fréquente. On retrouve une proportion importante, à ce jour peu expliquée, d'atteinte pulmonaire et hépatique. Les patients EBVR - étaient le plus souvent traités par le RSST et semblaient plus sensible au R puisque 60% n'ont reçu que du R. Les patients EBVR - avaient un meilleur taux de SG à 5 ans que les EBVR +, 81.9% (IC95% de 71.8% à 93.5%) vs 48.4% (IC95% de 41.4.% à 56.6%) ( $p<0.001$ ) (Figure 5A-B).

Ces résultats nous confortent dans la nécessité de connaître le statut EBV au moment du diagnostic de la LPT afin de stratifier le risque et la prise en charge (Ces données n'étaient accessibles que pour 56% de la cohorte). Enfin, chez ces patients à haut risque, ces résultats soulignent l'intérêt d'un suivi régulier de la charge virale EBV comme le recommande la société américaine de transplantation et de maladie infectieuses (44) afin de permettre une prise en charge précoce et ainsi une meilleure survie.

#### **4.2.3 Immunosuppression**

Starzl et al ont été les premiers à prouver que la RIS était une thérapeutique efficace dans le traitement des LPT après TOS (45). Dans notre étude, la RIS seule a été appliqué chez 3% des patients, principalement des lésions précoces ou polymorphes B pour 46% de patients en RC (46,47). Les patients qui ont bénéficiés d'une RIS en association ou non à un traitement ont moins progressés (26% vs 48%  $p<0.001$ ) et avaient un taux de SG à 5 ans meilleur (56.9% vs 40.6% ;  $p=0.013$ )(données non présentées), sans pour autant montrer plus d'évènements majeurs sur le greffon ( $p=0.85$ ) à la différence d'autres études (48). Ces bons résultats sont néanmoins à nuancer devant la diversité des stratégies de RIS en fonction des centres. L'antiprolifératif était majoritairement arrêté et l'anti-activateur souvent diminué, mais d'autres centres ont privilégiés l'arrêt de l'anti-activateur ou l'introduction d'un inhibiteur des mTOR en lieu et place de l'antiprolifératif classique. Enfin, certains centres conservaient uniquement la corticothérapie à dose plus élevée (20mg en général), et reprenaient l'IS à 6 mois de la fin du traitement de la LPT.

Ces attitudes thérapeutiques diverses interrogent sur la nécessité d'avoir une stratégie de RIS claire au moment du diagnostic, ainsi que sur son maintien et son évolution dans le temps. Il reste évident que cette uniformisation doit prendre en compte l'organe transplanté ainsi que les facteurs de risques de rejet présents chez chaque patient (49–51).

### **4.3 SNC-LPT vs LPT-S**

Les SNC-LPT sont des formes fréquentes de LPT correspondant à 18,3% des LPT de notre cohorte et 7 à 15 % des dans la littérature (30,31). Ils sont associés à un pronostic plus sombre dans notre cohorte avec un taux de SG à 5 ans de 39.3%, et une médiane de 1.8 ans comme dans la littérature (24,28,52). Nous confirmons les particularités démographiques et clinico-pathologiques des SNC-LPT par comparaison aux autres LPT-S : les SNC-LPT sont le plus souvent de type lymphome, de survenue tardive, chez des patients féminins, greffés rénaux, et plus altérés (33,53). Il est à noter que la valeur prédictive du sexe féminin (53%) est probablement sous-estimée puisque seulement 36% des greffés en France ces dix dernières années étaient des femmes. La prédominance rénale peut s'expliquer en partie par une médiane de survie bien meilleure pour un greffon rénal et/ou par des patients transplantés de plus en plus âgés. Les SNC-LPT semblent avoir une signature histologique bien spécifique CD20 +/CD30 +/EBV liés pouvant être expliquée par la prépondérance de la forme polymorphe liée au CD30 +, et par la prédominance des formes de type LBDGC, non-GC, dans les atteintes du SNC (54) également liées à l'expression du CD30+ dans les LPT (55).

Le délai moyen entre le temps de greffe et le diagnostic du SNC-LPT était proche de 9 ans dans notre étude, soit 2 fois plus que le délai moyen rapporté dans la littérature (30,53), 89% des SNC-LPT de notre étude avaient une charge virale positive dans le sang, ce qui est en contradiction avec le faible pourcentage de virémie EBV positive chez les SNC-LPT rapporté par Evens et al (53). Cette différence s'explique probablement par la prise en compte des charges virales détectables mais non quantifiables dans notre étude, et souligne l'importance de ne pas négliger la charge virale sanguine, même faible, chez les patients transplantés dans l'aide au diagnostic des LPT-S et SNC-LPT ; cela d'autant plus que les SNC-LPT subissent un retard diagnostique important lié au risque supposé de la biopsie et à la présentation atypique en imagerie par rapport aux lymphomes primitifs du SNC de l'immunocompétent.

Ces pathologies pouvant mimer des infections cérébrales redoutées chez ces patients plus fortement immunodéprimés comme la toxoplasmose, l'infection à CMV ou encore la tuberculose - poussant régulièrement les médecins à réaliser un premier traitement d'épreuve contre ces pathogènes. Il est certain que ce retard de prise en charge grève le pronostic déjà sombre de ces patients.

#### **4.4 LPT B CD20+ selon RSST ou CTI**

Dans cette étude comparative en vie réelle, les patients traités en RSST souffraient de pathologies plus souvent liées à l'EBV, et donc de survenue précoce, 51,8% des patients de notre cohorte ont reçu dans le cadre du RSST un traitement par R en monothérapie contre 25% dans l'essai prospectif de Trappe et al (19). Cette différence s'explique en partie par le fait que seuls les patients en RC continuaient un traitement de consolidation par 4R dans l'étude de Trappe et al, alors que dans notre étude, 9 patients en RP ont poursuivi du R en monothérapie. Sur ces 9 patients en RP, 5 (66.7%) ont pu obtenir une RC à l'issue des 8R.

Ainsi, chez les patients en RP post 4R, la consolidation par 4R semble être une stratégie efficace, comme décrit par Gonzalez-Barca et al (14). De plus, les patients décédés en cours de RSST avant l'évaluation à 4R ou avant de recevoir le traitement de consolidation ont été conservés dans le groupe R en monothérapie. Au total 82 patients (1 patients en RC a reçu du R-CHOP en consolidation) étaient en RC après les 4 premières cures de R, soit 41.6% des patients traité selon le RSST, ce qui est supérieure à l'étude de Trappe et al. Finalement, le taux de réponse global au RSST était de 76% (70% dans l'étude de Trappe et al), et l'estimation Kaplan-Meier sur 10 ans était de 53.6% (IC95% de 44.1% à 65.1%) avec une survie médiane non atteinte (données non présentées) alors que cette médiane était de 6.6 ans dans l'étude de Trappe et al. Cette différence peut s'expliquer par une plus grande proportion de patients greffés pulmonaires et cardiaques dans la publication de Trappe et al (même si notre étude comprenait également des ACSH), par une plus grande proportion de patients ayant reçu un traitement par 8R dans notre cohorte et/ou par l'amélioration du management des greffes compliquées d'une LPT ces dix dernières années. La MPT était de 11% dans notre étude, globalement similaire à celle rapportée dans les autres études (18,19,56), bien que nous ayons également intégré dans nos analyses la MPT liée au traitement des rechutes. Mais celle-ci reste néanmoins la cause de plus d'un décès sur trois dans notre étude.

Treize patients dont 8 formes de LPT-LBDGC, inclus en intention de traiter dans le RSST, n'ont pas reçu de consolidation après l'obtention d'une RC post 4R. Sur ces 13 patients, un seul a progressé dans les 6 mois et a à nouveau été traité par 4R hebdomadaires puis consolidé, cette fois-ci, par 4R lui ayant permis d'obtenir une RC durable.

Ainsi, malgré des publications moins encourageantes (19,57,58), il semble qu'un traitement par 4R sans consolidation, sur des patients ciblés avec une faible masse tumorale ( tous avaient un IPI < 4 et au maximum une seule atteinte extra-ganglionnaire) soit une attitude envisageable. Et ce, y compris pour les formes de type LPT-LBDGC, comme le confirme par ailleurs la publication de Zimmerman et al (56) et la 1<sup>ère</sup> étude prospective dans les LPT de Choquet et al (16).

La force de notre étude pour confirmer l'apport du RSST dans le traitement des LPT B CD20+ en vie réelle repose sur 5 points majeurs :

1) Tout d'abord la réponse à 4R est un élément pronostique majeur identique à la réponse de fin de 1<sup>ère</sup> ligne ( $p < 0.01$ ). Les patients qui ne répondaient pas à 4R et recevaient 4 cures de R-CHOP avaient une survie au moins équivalente aux patients sous CTI, signifiant que, retarder la chimiothérapie en traitant préalablement les patients par immunothérapie seule, n'entraîne pas de perte de chance pour ces patients, y compris les plus graves (IPI>4) alors que la tolérance est bien meilleure (59).

2) En cas de rechute post 1<sup>ère</sup> ligne, 46% (n=19) des patients ont été mis en RC en 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique dans le schéma RSST vs 11% (n=2) après CTI ( $p=0.028$ ) (Tableau 3). Cette différence significative disparaît pour le traitement de 3<sup>ème</sup> ligne.

3) Après la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, les patients du groupe RSST avaient en plus une réponse complète plus durable puisque 49% (n=17) des patients n'ont pas progressé à 5 ans contre 7.7% (n=1) dans le groupe CTI ( $p=0.017$ ) (Tableau 3).

3) Dans notre cohorte, aucun patient biopsié après une rechute n'a montré la perte de l'expression du CD20 (donnée non présentée).

4) De manière surprenante, 5 patients ont été traités par RSST en deuxième ligne et ont tous été mis en RC, quel que soit le délai de la rechute. Parmi ces 5 patients, 1 était considéré comme réfractaire après un premier traitement par RSST comprenant seulement 4R (progression à moins de 6 mois de RC), 1 patient avait été traité par 4R puis 4-Rmini-CHOP, et 1 avait reçu une CTI par R-ACBVP en 1<sup>ère</sup> ligne, les deux derniers patients avaient reçu 8R. Ces données positionnent le RSST comme une thérapeutique envisageable à nouveau en 2<sup>ème</sup> ligne.

5) En ce qui concerne la CTI, les patients n'ayant pas reçu d'anthracyclines car probablement considérés comme trop fragiles (n=7) sont finalement tous décédés dans les 5 ans dont 57% (n=4) de MPT (données non présentées). Il semble aujourd'hui clair que ces patients auraient pu bénéficier du RSST.

Notre étude démontre ainsi que le RSST est un traitement efficace qui doit être appliqué en 1<sup>ère</sup> ligne de toute LPT B CD20+, et ce, quel que soit la gravité de la maladie initiale. Le RSST se positionne en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de ces LPT, y compris les plus agressifs (60,61), et également comme une option thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne intéressante pour le traitement des rechutes. Enfin, si un traitement par Chimiothérapie doit être initié, celui-ci doit comporter une anthracycline, y compris dans le RSST.

## **4.5 LPT de type plasmocytaire**

### **4.5.1 Cas des LPT de type lymphome plasmablastique**

Bien qu'associé au sous-groupe des LPT de type lymphome B (4) la LPT de type lymphome plasmablastique est une entité récente (62,63), et se distingue dans notre étude par une survenue plus précoce, majoritairement associée à l'EBV, dans un contexte d'immunosuppression forte, et par un statut CD20 négatif (100%).

Fait étonnant, cette entité survient de manière comparable dans chaque groupe de greffe, à l'exception d'un seul patient transplanté hépatique. Sa survenue semble reliée à un fort contexte d'immunodépression comme décrit dans la littérature (64). La LPT de type lymphome plasmablastique reste une entité réputée agressive avec 63% des patients qui ont progressés dans notre cohorte.

Leur médiane de survie extrêmement faible de 1.8 ans est équivalente à celle des SNC-LPT. La MPT était majeure et représentait 40% des causes de décès probablement dû au traitement plus agressif et au terrain fortement immunodéprimé de ces patients. Il est important de noter que parmi les patients en RC, 30% (n= 2) ont reçu un traitement de consolidation par autogreffe en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne (dont un patient greffé pulmonaire), et sont toujours vivants sans maladie. Ainsi, lorsqu'elle est possible, la consolidation par autogreffe semble être un élément majeur du traitement de cette pathologie.

#### **4.5.2 Cas des LPT de type hyperplasie plasmocytaire.**

Bien qu'appartenant à la classe histologique des lésions précoces (4), les LPT de type hyperplasie plasmocytaire se distinguent très nettement des caractéristiques des autres formes précoces tel que l'hyperplasie folliculaire floride. Nos patients étaient plus âgés et tous CD20 négatifs. Ils ont tous répondu au traitement séquentiel (2 RC et une RP), néanmoins un seul de ces 3 patients est encore vivant en RC à 5 ans. Bien que considérée comme de pronostic favorable, la littérature se résume à quelques séries de cas parfois discordants (65–67). Notre cohorte est trop faible pour pouvoir approfondir nos connaissances sur cette entité qui reste extrêmement rare.

#### **4.6 LPT de type LH**

La LPT-LH fait partie des formes les plus rares avec les LPT-LT (< 5% dans la littérature et 5% dans notre cohorte)(68),  $\frac{3}{4}$  des LPT-LH de notre série étaient liées à l'EBV ce qui est cohérent avec la littérature. (69,70). Comme chez l'immunocompétent, il existait une surreprésentation des hommes dans cette pathologie (76%)(71). Le traitement de la LPT-LH est superposable au traitement de l'immunocompétent, 100% de nos patients étaient en RC en 1<sup>ère</sup> ligne et 2 patients sont décédés en 1<sup>ère</sup> ligne de TRM. Sur les patients en RC1, un seul patient a finalement rechuté et le taux de SG à 5 ans était excellent, de l'ordre 73% (IC95% ; de 55.2% à 96.6%) confirmant les résultats de l'étude de King et al (72). Le taux de survie de ces patients immunodéprimés, fragiles, semble comparable à celui de l'immunocompétent, ce qui confirme en partie les résultats de Rosenberg et al. (73).

A la différence de la série pédiatrique de Kampers et al (74) qui n'avait pas mis en évidence de rémission à long terme sous R seul, 2 patients de notre cohorte ont reçu le RSST. Un patient a progressé et a rapidement été rattrapé par de l'ABVD avec l'obtention d'une RC à long terme, le second patient (LH non lié à l'EBV) a été mis en RC à long terme par 8R. Comme chez l'immunocompétent, l'enjeu futur de cette pathologie concerne la baisse de la toxicité de nos traitements (75) notamment pour les patients souffrant d'une LPT-LH identifiés comme à haut risque de MPT (âge et insuffisance rénale)(73).

#### **4.7 LPT de type LT**

Dans notre cohorte la LPT de type lymphome T (LPT-LT) semble encore plus rare que la LPT-LH (68), on notera que notre cohorte ne comprend aucune lymphoprolifération NK, probablement en raison de son origine européenne. Cette pathologie survient de manière très tardive chez des patients le plus souvent multi greffés, et tous sous plurithérapie immunosuppressive et est exceptionnellement EBV liée, comme décrit dans la littérature (76,77).

Malgré l'apport du brentuximab-vedotin dans la prise en charge des LPT de type LT CD30+, cette pathologie garde un pronostic sombre avec un taux de SG à 5 ans de 51.9% (IC95% ; de 28.7% à 93.9%) (78) notamment chez les patients avec une atteinte cérébrale secondaire (17%) et/ou CD30 - (9%). Même si ces données doivent être interprétées avec vigilance au vu de l'intervalle de confiance. Il reste important de souligner que les caractéristiques clinico-pathologiques et cytogénétiques semblent similaires à celles des lymphomes périphériques à cellules T de l'immunocompétent (79). Cela mériterait cependant d'être confirmé depuis l'uniformisation de la classification des lymphoproliférations de l'immunodéprimé, intégrant maintenant d'autres types d'immunodéficiences (4).

#### **4.8 Statut CD30**

Le CD30 est une protéine transmembranaire de la famille des récepteurs des facteurs de nécrose tumorale (TNF). Il est utilisé comme marqueur de certaines hémopathies tel que le Lymphome de Hodgkin ou les lymphomes anaplasiques.

Sa surexpression est également décrite dans la majorité des LPT comme les LPT polymorphes B et les LPT-LBDGC de sous type non-GC (80,81) ce qui diffère de l'immunocompétent (82). L'EBV est un inducteur connu de l'expression du CD30 sur les cellules B in vivo (83) et sa surexpression est corrélée à la positivité de l'EBV tumoral (55,80,81,84), ce qui pourrait expliquer cette surexpression dans les LPT ; 75% des LPT polymorphes B de notre cohorte (n=33/44) exprimaient le CD30 contre près de 100% dans l'étude Vase et al (n=17/18)(81) et Hartley et al (n=7/7)(80). Cette différence s'explique par un seuil de positivité du CD30 en IHC, laissé à l'appréciation de l'anatomopathologiste de chaque centre dans notre étude. Néanmoins son apport pronostic reste débattu. Dans l'étude Vase et al, sa surexpression semble un facteur pronostic favorable de SG à 5 ans, mais ce résultat est contradictoire avec les études de Hartley et al ou de Kinch et al qui ne retrouvent pas de lien entre expression du CD30 et pronostic (55,80). Même si nous n'avons pu récupérer le statut IHC du CD30 que chez 44% des patients de la cohorte (n=214), celle-ci représente, à notre connaissance, la plus grande série ayant étudié le CD30 comme un facteur pronostic.

Nous confirmons que la surexpression du CD30 est corrélée à l'expression tumorale de l'EBV (79% vs 36%  $p<0.001$ ), même si le lien physiopathologique mérite encore d'être éclairci, aussi bien dans le cadre des LPT que dans le cadre des lymphomes de l'immunocompétent EBV induits (85). Similairement au statut EBV tumoral, la surexpression de CD30 ne semble pas être un facteur pronostic de survie ( $p=0.85$ ) (Figure 5C et D en annexes), et ce même en prenant en compte les LPT de type LH exprimant en grande majorité le CD30 et connus pour être de pronostic favorable.

Nous avons mis en évidence que le CD30 fait partie d'une signature spécifique des LPT cérébraux, qu'ils soient de type polymorphe B ou de type lymphome : la signature CD20+/CD30+/EBV liés présente chez 88% des SNC-LPT.

Enfin, le CD30 demeure une cible thérapeutique essentielle avec l'apport du brentuximab-vedotin chez des patients qui restent fragiles face à la chimiothérapie traditionnelle (55,86).

Il nous paraît dès lors essentiel de recommander la recherche systématique de l'expression du CD30 en IHC sur les biopsies de LPT.

## 4.9 Statut du BCL-2

BCL-2 est une protéine anti-apoptotique localisée dans la membrane mitochondriale. Sa surexpression dans certaines hémopathies malignes de l'immunocompétent est responsable d'une chimiorésistance et d'un pronostic péjoratif (29,87,88). Sa surexpression majoritaire dans les LPT EBV liées est connue depuis la fin des années 1990 et se confirme dans notre étude (50% vs 28% pour les LPT EBV-  $p < 0.01$ ) (données non présentées) (89,90). Bien que le statut BCL-2 ne soit disponible que chez 49% des patients ( $n=239$ ), nous mettons clairement en évidence l'impact pronostique très péjoratif de la positivité du BCL-2 sur la SG à 5 ans (taux de survie 45.2% vs 68.5% pour les LPT BCL2 - ;  $p < 0.01$ ) (figure 5E et F en annexes).

Outre son aspect pronostique avéré, l'arrivée de thérapies ciblées comme le venetoclax, inhibiteur de BCL-2 utilisé de manière croissante dans les Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et certains lymphomes de l'immunocompétent, apparaît comme un candidat thérapeutique potentiel pour les LPT. Même si, à ce jour, la corrélation entre le niveau d'expression de BCL-2 et l'efficacité du venetoclax n'a pas été mise en évidence.

Son utilisation nécessitera néanmoins dans un premier temps une surveillance pharmacoguidée du dosage plasmatique du venetoclax et des anticalcineurines et/ou inhibiteurs de mTOR car leur métabolisme passe tous par le cytochrome P450 (CYP3A4).

Dans le même esprit, une combinaison RITUXIMAB+ABT-737 (91) qui est le premier mimétique BH3 produit, a montré une excellente efficacité dans des modèles de xénogreffes (92) de souris transfectées par des lignées cellulaires lymphoblastoïdes EBV infectées, lignées considérées comme un bon modèle in-vitro des LPT (93,94).

Enfin, des résultats encourageant prouvent que le venetoclax passe la barrière hémato-encéphalique (95–97), ce qui est un motif d'espoir chez nos patients souffrant d'une atteinte cérébrale exclusive ou secondaire représentant quand même, plus de 20% des LPT de notre cohorte dont 82% étaient positifs pour le BCL-2 ( $n=31/38$ ).

#### **4.10 Cas des LPT B CD20 - (données non présentées)**

Treize patients atteints d'une LPT-S B étaient CD20 - sur la biopsie (7 LPT-LBDGC et 6 LPT polymorphes B) et 67% étaient associés à l'EBV, 6 patients ont reçu le RSST et étaient tous en progression ou en RP après 4R. Tous ont reçu un complément par chimiothérapie de type R-CHOP, 67% ont progressé et 50% sont finalement décédés, tous dans l'année du diagnostic. Ceci démontre le pronostic sombre des LPT-S B CD20 -, l'efficacité très partielle du traitement séquentiel et le besoin criant d'apport de thérapies nouvelles chez ces patients. Chez les patients ayant des LPT-S ou SNC-LPT B CD20 - et EBV liées, le tabeclucel semble être une option thérapeutique intéressante.

#### **4.11 Cas des LPT-S avec atteinte du SNC secondaire et influence du CNS-IPI.**

Quinze cas de notre cohorte étaient des LPT-S avec une atteinte du SNC secondaire dont 87% étaient de type Lymphome. Vis-à-vis des autres LPT-S, Ils possédaient plus souvent une atteinte circulante et/ou de la moelle osseuse ainsi qu'une atteinte pulmonaire et avaient un PS selon l'OMS plus péjoratif (98). (Données non présentées).

Concernant le CNS-IPI, Celui-ci a montré sa valeur prédictive des rechutes dans le SNC, puisqu'aucun patient qui avait un CNS-IPI de faible risque n'a rechuté sous forme cérébrale, vs 4,5% pour les CNS-IPI intermédiaire, et 21% pour les CNS-IPI de haut risque. Ceci est superposable à la publication de Schmitz et al (99) même si le faible nombre de rechutes dans le SNC explique probablement l'absence de significativité (données non présentées).

#### **4.12 Cas des patients traités sans biopsie**

Dans notre cohorte, 4 patients ont reçu le RSST sans biopsie, ils avaient tous une charge virale EBV sanguine extrêmement élevée (moyenne de 5,3 log), les  $\frac{3}{4}$  étaient EBVR - et avaient une atteinte exclusivement ganglionnaire, 50% étaient de survenue précoce (<1 an).

Ils ont tous ont été mis en RC à long terme par 8R.

### **4.13 Rechute**

Il est important de noter que 2 LPT-LBDGC ont rechutés sous forme de LPT de type LH ce qui est une caractéristique déjà décrite dans la littérature, notamment par Stubbins et al (100) et dont la physiopathologie sous-jacente potentiellement induite par l'EBV (nos 2 cas étaient EBV liés) et les facteurs de risques tel qu'une primo infection EBV, doivent être confirmés. En sus, 1 LPT-LBDGC a rechuté sous forme de LPT polymorphique B et 2 LPT polymorphes B ont rechuté sous forme de LPT-LBDGC dont un a reprogressé sous forme à nouveau de LPT polymorphique B. Ces exemples suggèrent un continuum potentiellement EBV induit entre ces LPT-S de type LBDGC et les LPT de type polymorphique B. Ce continuum est suggéré également chez les SNC-LPT dans notre cohorte.

Devant les difficultés diagnostiques de ces pathologies ( plusieurs patients ont été multi-biopsiés au diagnostic dans notre cohorte ou ont eu un redressement diagnostique par le réseau de relecture Lymphopath), la coexistence parfois de plusieurs formes (LPT synchrones)(101–103), et la connaissance de cas de LPT métachrones (100,104,105) plaide pour la répétition des examens histologiques, notamment chez les patients EBV liés résistants au RSST.

### **4.14 Nouvelles thérapies**

#### **4.14.1 Cellules Autologues Cytotoxiques spécifiques de l'EBV (CTL anti-EBV)**

Dans notre cohorte, 4 patients ont reçu du tabeclucel d'un ou deux donneurs pour des LPT en rechute ou réfractaire (LPT-R/R), 1 patient est en RC à long terme, 1 autre patient souffrant d'une LPT de type lymphome plasmablastique est actuellement en RP, les deux autres ont progressés. Les CTL anti-EBV semblent une option thérapeutique encourageante dans les cas de LPT EBV+ R/R (y compris LPT CD20 -) (106), notamment cérébraux, ou chez des patients fragiles car ce traitement possède peu d'effets secondaires (aucune MPT sur ces 4 patients) comme rapportés dans la littérature (107,108).

#### **4.14.2 Lymphocytes T à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-T cells)**

Deux patients de notre cohorte ont reçu des CAR-T cells pour des LPT R/R. Actuellement 1 patient est à plus de 3 ans de RC, le second patient a rechuté après 18 mois de RC.

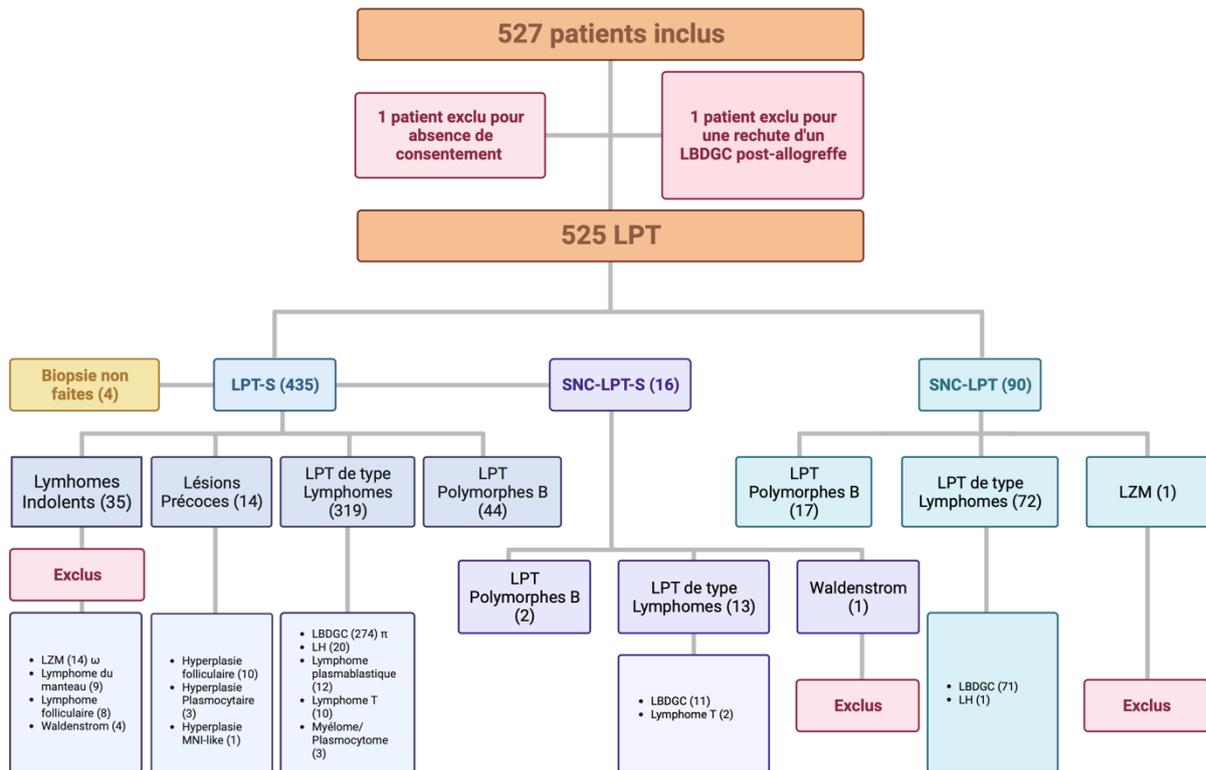
Il est important de notifier qu'aucun de ces 2 patients n'a présenté d'altération de son greffon (foie et rein). En cela les CAR-T cells semblent être une option à affiner chez ces patients, même si les données diffèrent sur de faibles séries (109,110), l'arrêt de l'immunosuppression au profit d'une corticothérapie exclusive semble nécessaire et son utilisation en dehors des greffes rénales ou hépatiques est à éviter. Leur production s'avère ainsi possible, même chez des patients fortement immunodéprimés (111).

## 5 Conclusion

A notre connaissance, notre étude représente la plus importante cohorte de cas de LPT publiée chez l'adulte. Celle-ci a vocation à représenter une base épidémiologique et de prise en charge, de référence. Elle est la 1<sup>ère</sup> à comparer directement, avec un nombre suffisant de patients les différentes histologies rencontrées dans les LPT. Elle place les SNC-LPT comme une atteinte extra-nodale extrêmement fréquente parmi les LPT, avec des caractéristiques épidémiologiques, histologiques, de prise en charge et de survie très spécifiques. Elle confirme à grande échelle l'apport de certains facteurs pronostiques comme le score IPI ou le statut BCL-2 en IHC et réfute celui du statut CD30 ou de l'EBV en IHC tout en soulignant l'intérêt de leur recherche systématique en anatomopathologie. Il s'agit également de la 1<sup>ère</sup> étude à soulever l'intérêt du score CNS-IPI dans la stratification de risque de rechute sous forme d'atteinte du SNC chez ces patients.

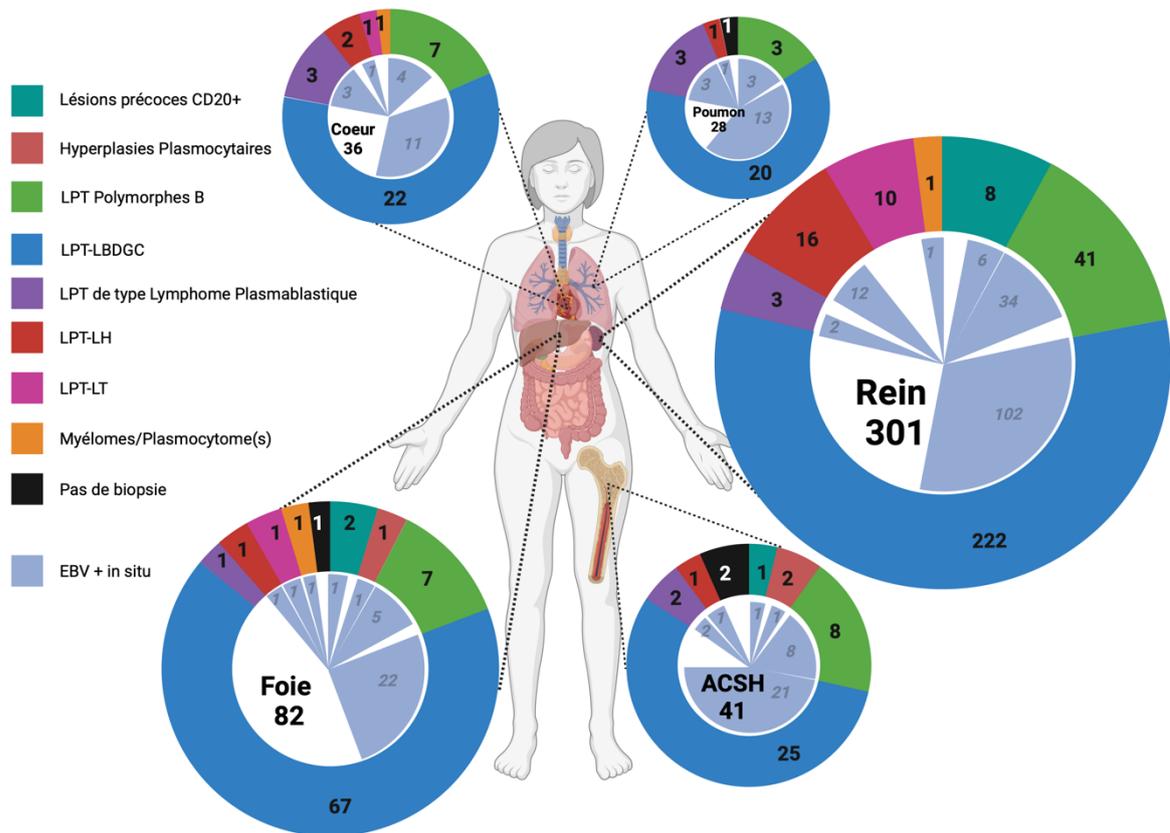
Enfin, cette étude confirme en vie réelle, l'apport du RSST en 1<sup>ère</sup> ligne ou éventuellement en rechute comme une arme supplémentaire indépendante dans l'arsenal thérapeutique, principalement chez les cas de LPT-S B CD20+, et ce même pour les formes les plus agressives.

## 6 Figures et tableaux



**Figure 1 : Organigramme des inclusions dans K-VIROGREF.**

Les lymphomes indolents comprenant les Lymphomes de la Zone Marginale (LZM), les lymphomes à cellules du manteau, les lymphomes folliculaires et les lymphomes lymphoplasmocytaires (Maladie de Waldenström) ont été exclus pour la suite des analyses.  $\omega$  : comprend 1 lymphome du Malt gastrique *Helicobacter pylori* (HP) induit.  $\pi$  : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC) dont 19 Lymphomes de type Burkitt-like. Lymphome de Hodgkin (LH).



**Figure 2 : Diagnostic des sous types de LPT et leur association à l'EBV en fonction de l'organe Transplanté.**

*Le groupe LPT précoce comprend les LPT de type hyperplasie floride folliculaire et hyperplasie plasmocytaire ainsi que les LPT de type MNI-like. Le groupe LPT monomorphe B comprend les LBDGC ainsi que les Burkitt-like. EBV+ in situ correspond à la positivité de l'EBV sur la pièce anatomopathologique. Cette recherche est manquante pour 6 LPT monomorphe B, 3 LPT de type Lymphome T 1 LPT précoce et 1 Myélome/plasmocytome.*

CHARACTERISTIQUES GENERALES	LPT (N=488)	SNC-LPT (N=89)	LPT-S (N=399)	N	P
<b>A LA TRANSPLANTATION</b>					
AGE 1 <sup>ERE</sup> GREFFE, MOYENNE (ECART-TYPE)	42.6 (17.0)	46.9 (15.1)	41.7 (17.2)	488	<0.01
AGE DERNIERE GREFFE, MOYENNE	44.4 (16.3)	48.4 (14.5)	43.5 (16.6)	488	<0.01
SEXE RECEVEUR, MASCULIN	305 (62.5%)	42 (47%)	263 (66%)	488	<0.001
FEMININ	183 (37.5%)	47 (53%)	136 (34%)		-
STATUT EBV A LA GREFFE					
EBVR +	215 (78.8%)	33 (77%)	182 (79%)	273	0.73
EBVR -	58 (21.2%)	10 (23%)	48 (21%)		-
DERNIER ORGANE GREFFE					
REIN	301 (62%)	62 (70%)	239 (60%)	488	0.053
FOIE	82 (17%)	10 (11%)	72 (18%)		-
ACSH	41 (8.4%)	2 (2.2%)	39 (9.8%)		-
CŒUR	36 (7.4%)	9 (10%)	27 (6.8%)		-
POUMON	28 (5.7%)	6 (6.7%)	22 (5.5%)		-
>1 TRANSPLANTATION	67 (14%)	10 (11%)	57 (14%)		0.45
>1 ORGANE GREFFE	29 (6%)	8 (9%)	21 (5.3%)		0.18
REJET AVANT LPT	78 (17.3%)	17 (20%)	61 (17%)	452	0.39
<b>LPT AU DIAGNOSTIC</b>					
AGE AU DIAGNOSTIC, MOYENNE	53.8 (15.9)	58.4 (12.6)	52.7 (16.4)	488	<0.001
≥60 ANS	196 (40%)	42 (47%)	154 (39%)		0.13
TEMPS GREFFE/DIAGNOSTIC, MOYENNE, M	112 (94.9)	119 (93.3)	110 (95.3)	488	0.39
≤1 AN	82 (17%)	5 (6%)	77 (19%)		<0.01
PS ≥1	153 (35%)	38 (45%)	115 (33%)	432	0.046
PCR EBV SANGUINE POSITIVE	333 (76.7%)	70 (89%)	263 (74%)	434	<0.01
CHARGE VIRALE AU DIAG LOG, MOYENNE	2.94 (1.90)	3.18 (1.40)	2.89 (1.99)	434	0.12
LDH AUGMENTES	266 (61%)	46 (57%)	220 (62%)	437	0.4
PLURITHERAPIE IS	429 (88.3%)	85(96%)	344(87%)	486	0.019
<b>HISTOLOGIE AU DIAGNOSTIC</b>					
LPT-LBDGC π	356 (73.6%)	71 (80%)	285 (71%)	484	<0.01
LPT POLYMORPHES B	66 (13.6%)	17 (19%)	49 (12%)		-
LPT-LH	21 (4.3%)	1 (1.1%)	20 (5%)		-
LPT-PLASMOCYTAIRE η	18 (3.7%)	0 (0%)	18 (4.6%)		-
LPT-LT	12 (2.5%)	0 (0%)	12 (3%)		-
Lésions précoces CD20+ φ	11 (2.3%)	0 (0%)	11 (2.8%)		-
CD20+	420 (86.8%)	87 (98%)	333 (84%)	484	<0.001
EBV+ IN SITU	262 (55.4%)	87 (98%)	175 (46%)	473	<0.001
CD30+	121 (56.5%)	31 (91%)	90 (50%)	214	<0.001
BCL-2+	138 (57.7%)	28(88%)	110 (53%)	239	<0.001
KI67, MOYENNE	0.766 (0.201)	0.619 (0.220)	0.797 (0.182)	290	<0.001
<b>EVALUATION</b>					
RIS	367 (82.7%)	73 (85%)	294 (82%)	444	0.54
EVALUATION DE FIN DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE					
RC	308 (70.5%)	51 (62%)	257 (72%)	437	0.2
DC	51 (11.7%)	13 (16%)	38 (11%)		-
PROGRESSION	51 (11.7%)	10 (12%)	41 (12%)		-
RP-MS	27 (6.1%)	8 (9.8%)	19 (5.4%)		-
RECHUTE OU REFRACTAIRE	111 (25.7%)	21 (26%)	90 (26%)	432	0.98
STATUT GREFFE AUX DN Ψ					
PERTE DU GREFFON	37 (11,1%)	11 (15%)	26 (8,4%)	386	0.12
REJET SANS PERTE DU GREFFON	8 (2.1%)	0 (0%)	8 (2.6%)		-

**Tableau 1 : Données générales et comparaison LPT-S/SNC-LPT.**

*Lymphomes post transplantation de type Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LPT-LBDGC) π : comprend les LPT de type « Burkitt-like » (n=19), Lymphomes post transplantation de type Lymphome de Hodgkin (LPT-LH), Lymphomes post transplantation de type Plasmocytaires (LPT-Plasmocytaires) η comprenant les lymphomes Plasmablastiques (n=12), les myélomes/plasmocytomes (n=3) et les lésions précoces de type Hyperplasies Plasmocytaires (n=3). Lymphomes post transplantation de type Lymphome T (LPT-LT), Lésions précoces CD20+ φ comprenant les Hyperplasie Folliculaires Florides (n=13) et les lésions cutanéomuqueuses de type « MonoNucléose Infectieuse (MNI)-like » (n=1). RC : Rémission Complète ; DC= patients décédés avant l'évaluation ; RP : Réponse Partielle ; MS : Maladie Stable ; Ψ 40 ACSH non pris en compte.*

CHARACTERISTIQUES GÉNÉRALES	LPT B CD20+ (270)	CTI (N=73)	RSST (197)	N	P
<b>A LA TRANSPLANTATION</b>					
AGE DERNIERE GREFFE, MOYENNE	43.7 (16.5)	43.1 (17.1)	43.5 (16.6)	270	0.32
<b>STATUT EBV A LA GREFFE</b>					
EBVR +	123 (78.8%)	33 (89%)	90 (76%)	156	0.078
EBVR -	33 (21.2%)	4 (11%)	29 (24%)		-
<b>DERNIER ORGANE GREFFE</b>					
REIN	166 (61.5%)	47 (64%)	119 (60%)	270	0.46
FOIE	55 (20.4%)	17 (23%)	38 (19%)		-
ACSH	23 (8.5%)	5 (6.8%)	18 (9.1%)		-
CŒUR	14 (5.2%)	1 (1.4%)	13 (6.6%)		-
POUMON	12 (4.4%)	3 (4.1%)	9 (4.6%)		-
>1 TRANSPLANTATION	39 (14.4%)	13 (18%)	26 (13%)		0.34
>1 ORGANE GREFFE	17 (6.3%)	5 (6.8%)	12 (6.1%)		0.18
REJET AVANT LPT	41 (15.9%)	8 (12%)	33 (17%)	258	0.33
<b>LPT AU DIAGNOSTIC</b>					
AGE AU DIAGNOSTIC, MOYENNE	53.2 (16.4)	55.2 (14.5)	52.4 (17)	270	0.19
≥60 ANS	108 (40%)	34 (47%)	74 (38%)		0.18
<b>TEMPS GREFFE/DIAGNOSTIC, MOYENNE, M</b>					
≤1 AN	56 (20.7%)	10 (14%)	46 (23%)	270	0.52
PS ≥1	82 (32.9%)	23 (40%)	59 (32%)	249	0.24
<b>STADE ANN ARBOR</b>					
I-II	63 (23.3%)	13 (18%)	50 (25%)	270	0.19
III-IV	207 (76.7%)	60 (82%)	147 (75%)	-	-
>1 ATTEINTE EXTRANODALE	89 (33%)	30 (41%)	59 (30%)	-	0.084
BULKY	27 (10%)	11 (15%)	16 (8.1%)	-	0.091
PCR EBV SANGUINE POSITIVE	171 (71.3%)	32 (56%)	139 (76%)	240	<0.01
CHARGE VIRALE AU DIAG LOG, MOYENNE	2.68 (1.95)	2.09 (2.15)	2.86 (1.85)	240	0.017
LDH AUGMENTES	151 (60.6%)	47 (73%)	104 (56%)	249	0.015
<b>SCORE IPI</b>					
FAIBLE RISQUE	79 (29.3%)	18 (25%)	61 (31%)	270	0.022
RISQUE INTERMEDIAIRE	136 (50.4%)	32 (44%)	104 (53%)		-
HAUT RISQUE	55 (20.4%)	23 (32%)	32 (16%)		-
PLURIETHERAPIE IS	232 (86.6%)	55 (77%)	177(90%)	268	<0.01
<b>HISTOLOGIE AU DIAGNOSTIC</b>					
LPT-LBDGC	228 (84.4%)	68 (93%)	160 (81%)	270	0.016
LPT-NONLYMPHOME	42 (15.6%)	5 (7%)	37 (19%)		-
EBV+ IN SITU	108 (40.3%)	17 (24%)	91 (46%)	268	<0.01
CD30+	49 (41.5%)	3 (13%)	46 (48%)	118	<0.001
BCL-2+	91 (55.2%)	22 (52%)	69 (56%)	165	0.68
KI67, MOYENNE	0.794 (0.170)	0.853 (0.136)	0.777 (0.175)	180	<0.01

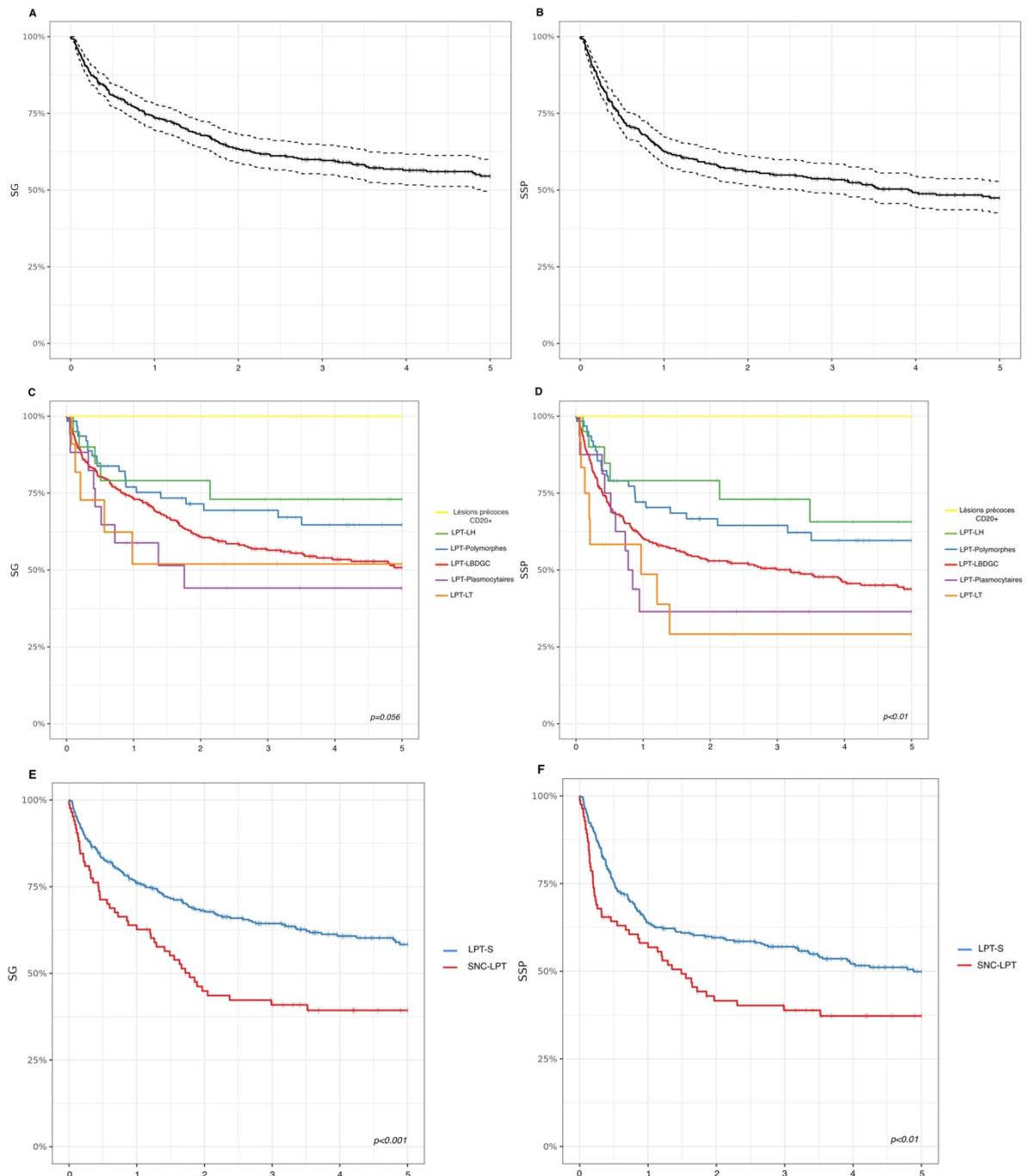
**Tableau 2 : Comparatif en univarié des caractéristiques globales sur le groupe LPT B CD20+ en fonction du traitement.**

CTI = ChimioThérapie de l'Immunocompétent, RSST= Traitement Séquentiel Stratifié par Risque. LPT-NonLymphome comprend les LPT-polymorphes B CD20+ (n=36) et les Hyperplasies Folliculaires Florides CD20+ (n=7) RIS = Réduction ImmunoSuppresseurs.

CHARACTERISTIQUES GÉNÉRALES	LPT B CD20+ (270)	CTI (N=73)	RSST (197)	N	P
<b>EVALUATION DE FIN DE 1<sup>ERE</sup> LIGNE</b>					
RC	190 (74.5%)	45 (69%)	145 (76%)	255	0.25
PROGRESSION	28 (11%)	8 (12%)	20 (11%)	-	-
DC	25 (9.8%)	6 (9.2%)	19 (10%)	-	-
RP-MS	12 (4.7%)	6 (9.8%)	6 (3.2%)	-	-
<b>RECHUTE OU REFRACTAIRE POST 1<sup>ERE</sup> LIGNE</b>	<b>64 (27.8%)</b>	<b>21 (36%)</b>	<b>43 (25%)</b>	<b>230</b>	<b>0.12</b>
<b>EVALUATION DE FIN DE 2<sup>EME</sup> LIGNE</b>					
PROGRESSION	21 (35.6%)	9 (50%)	12 (29%)	59	<b>0.0493</b>
RC	21 (35.6%)	2 (11%)	19 (46%)	-	-
DC	11 (18.6%)	5 (28%)	6 (15%)	-	-
RP-MS	6 (10.2%)	2 (11%)	4 (9.8%)	-	-
<b>RECHUTE OU REFRACTAIRE POST 2<sup>EME</sup> LIGNE</b>	<b>30 (62.5%)</b>	<b>12 (92%)</b>	<b>18 (51%)</b>	<b>48</b>	<b>0.017</b>
<b>STATUT GREFFE AUX DN <math>\Psi</math></b>					
PERTE DU GREFFON	21 (9.3%)	6 (11%)	15 (8.9%)	226	0.93
REJET SANS PERTE DU GREFFON	6 (2.7%)	1 (1.8%)	5 (3%)	-	-

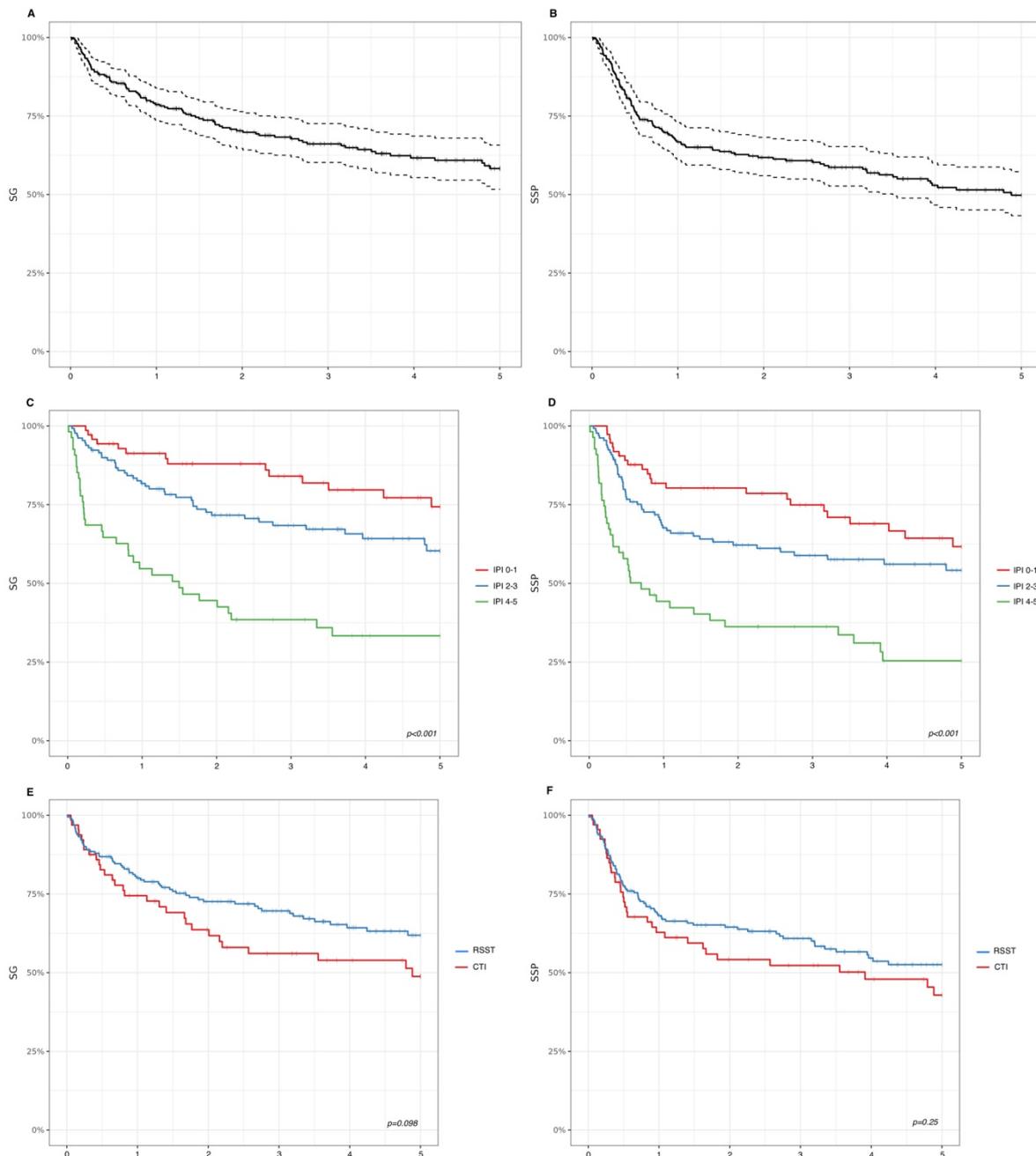
**Tableau 3 : Comparatif de l'évaluation en univarié sur le groupe LPT B CD20+ en fonction du traitement**

CTI = ChimioThérapie de l'Immunocompétent, RSST= Traitement Séquentiel Stratifié par Risque. RC : Rémission Complète ; DC= patients décédés avant l'évaluation ; RP : Réponse Partielle ; MS : Maladie Stable ; DN : Dernières Nouvelles ;  $\Psi$  22 ACSH non pris en compte; RC : Rémission Complète ; DC= patients décédés avant l'évaluation ; RP : Réponse Partielle ; MS : Maladie Stable ; DN : Dernières Nouvelles ;  $\Psi$  22 ACSH exclues.



**Figure 3 : Survie globale et Survie sans progression sur l'ensemble de la cohorte.**

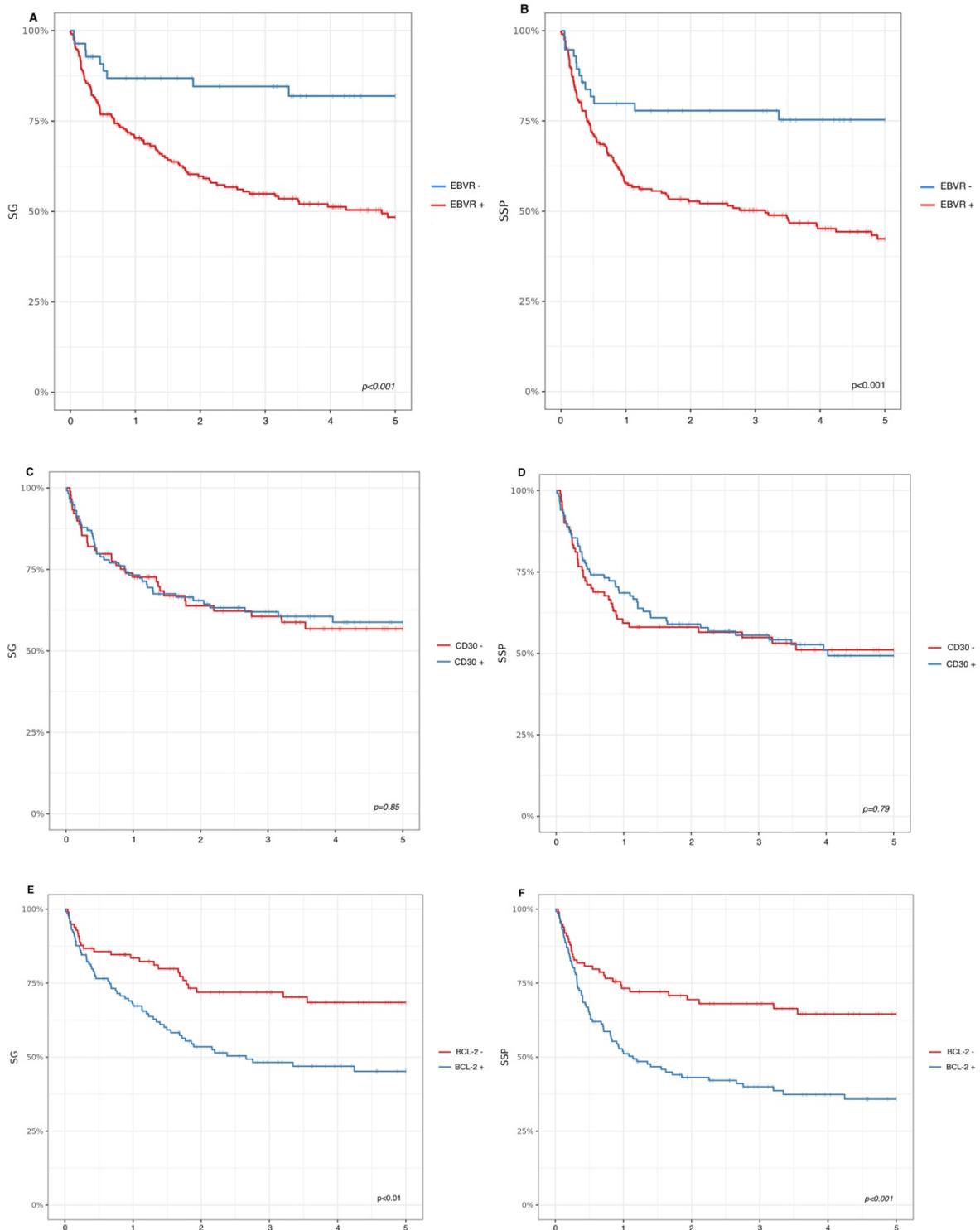
A) Survie globale (SG). B) Survie sans progression (SSP). C) Survie globale en fonction de l'histologie. D) Survie sans progression en fonction de l'histologie. E) Survie globale en fonction de l'atteinte SNC exclusive. F) Survie sans progression en fonction de l'atteinte SNC exclusive. Lymphomes post transplantation de type Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LPT-LBDGC) comprenant les « Burkitt-like », Lymphomes post transplantation de type Lymphome de Hodgkin (LPT-LH), Lymphomes post transplantation de type Plasmocytaires (LPT-Plasmocytaires) comprenant les lymphomes Plasmablastiques, les myélomes/plasmocytomes et les lésions précoces de type Hyperplasie Plasmocytaires. Lymphomes post transplantation de type Lymphome T (LPT-LT), Lésions précoces CD20+ comprenant les Hyperplasie Folliculaires Florides et les lésions cutanéomuqueuses de type « MonoNucléose Infectieuse (MNI)-like ». Lymphome post transplantation avec atteinte du Système Nerveux Central exclusive (SNC-LPT ; n=89) et Lymphome post transplantation avec atteinte Systémique (LPT-S ; n=399).



**Figure 4 : Survie globale et Survie sans progression sur le groupe LPT B CD20+.**

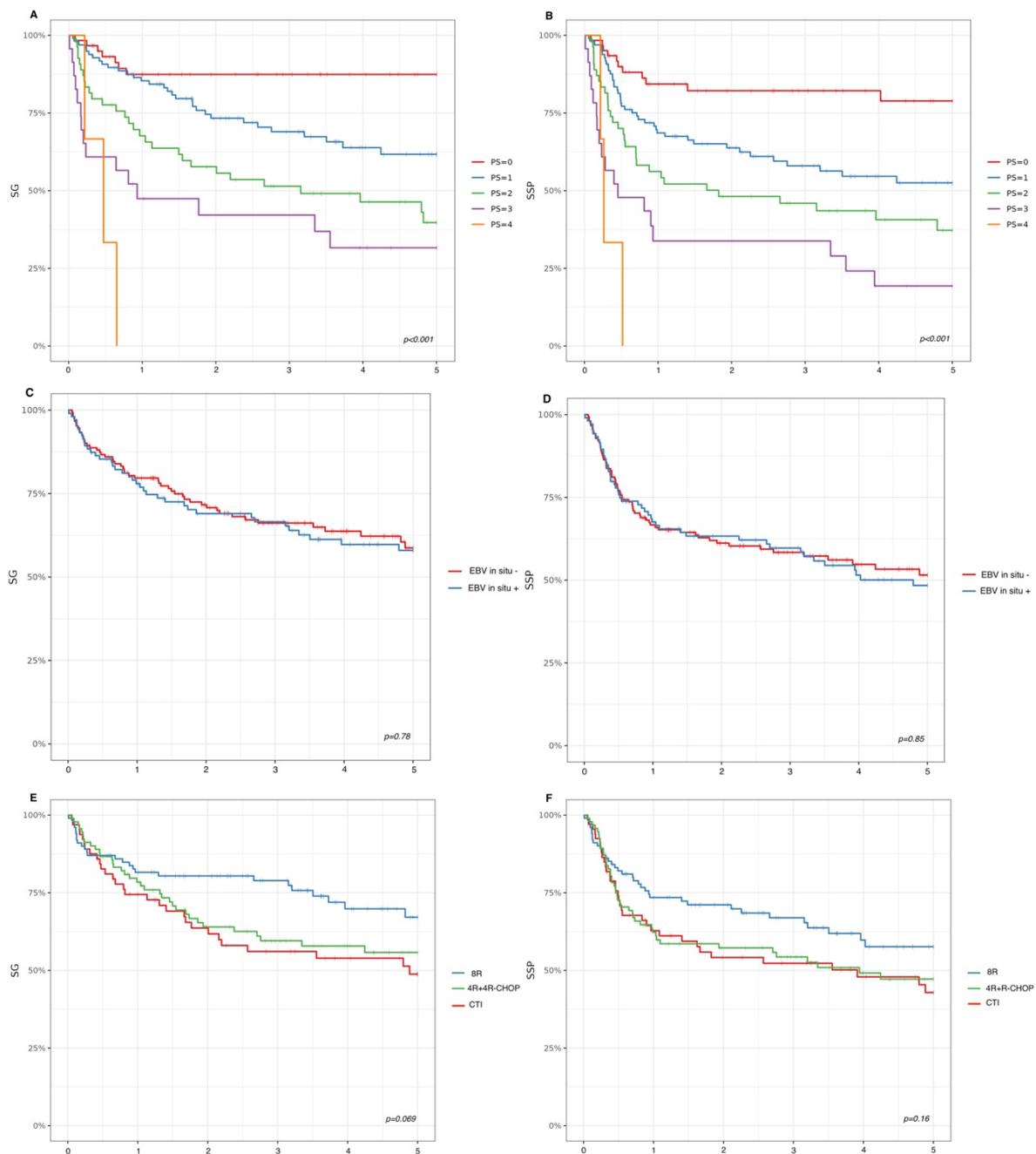
A) Survie globale (SG). B) Survie sans progression (SSP). C) Survie globale en fonction du score pronostic IPI. D) Survie sans progression en fonction du score pronostic IPI. E) Survie globale en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. F) Survie sans progression en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. IPI 0-1= faible risque ; IPI 2-3= risque intermédiaire ; IPI 4-5= haut risque. CTI= ChimioThérapie de l'Immunocompétent, RSST = Traitement Séquentiel Stratifié par Risque.

## 7 Annexes



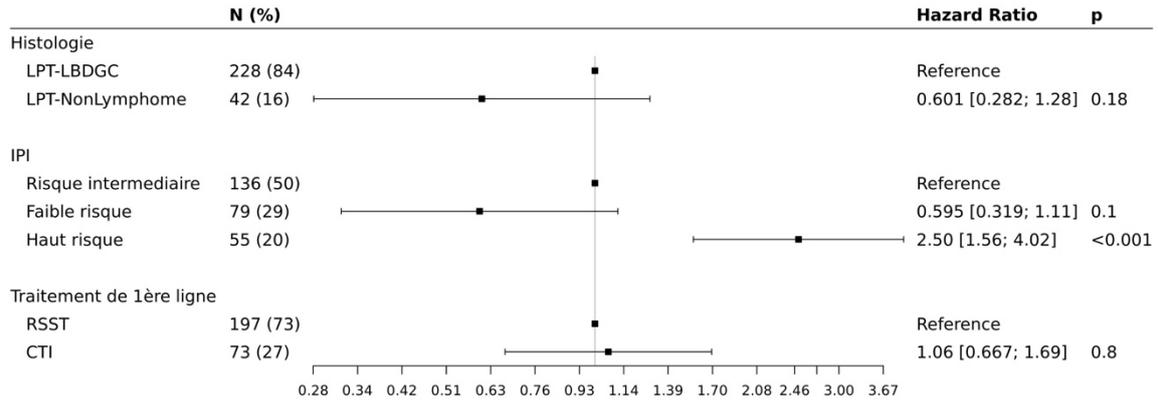
**Figure 5 : Survie globale et Survie sans progression sur l'ensemble de la cohorte.**

A) Survie globale (SG) en fonction du statut EBV receveur au moment de la greffe. B) Survie sans progression (SSP) en fonction du statut EBV receveur au moment de la greffe. C) Survie globale en fonction du statut CD30 en IHC. D) Survie sans progression en fonction du statut CD30 en IHC. E) Survie globale en fonction du statut BCL-2 en IHC. F) Survie sans progression en fonction du statut BCL-2 en IHC.



**Figure 6 : Survie globale et Survie sans progression sur le groupe Lymphome post transplantation CD20+.**

A) Survie globale (SG) en fonction du PS. B) Survie sans progression (SSP) en fonction du PS. C) Survie globale en fonction du Statut EBV en IHC. D) Survie sans progression en fonction du statut EBV en IHC. E) Survie globale en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et de la réponse à 4R. F) Survie sans progression en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et de la réponse à 4R.



**Figure 7 : Survie globale suivant le traitement en multivarié sur le groupe Lymphome post transplantation CD20+.**

*LPT-NonLymphome comprend les LPT -Polymorphes B CD20+ (n=36) et les Hyperplasies Folliculaires Florides CD20+ (n=7) ; CTI = ChimioThérapie de l'Immunocompétent, RSST= Traitement Séquentiel Stratifié par Risque.*

CHARACTERISTIQUES GENERALES	LPT-LBDGC (N=356) $\pi$	LPT- POLYMORPHE B (N=66)	LPT-LH (N=21)	LPT- PLASMO- CYTAIRES (N=18) $\eta$	LPT-LT (N=18)	LESIONS PRECOCES CD20+ (N=11) $\varphi$	N	P
<b>A LA TRANSPLANTATION</b>								
AGE 1 <sup>ERE</sup> GREFFE, MOYENNE (ECART-TYPE)	43 (16.9)	41 (17.3)	41 (19)	45.2 (14.9)	46.2(18)	35 (18.7)	484	0.63
AGE DERNIERE GREFFE, MOYENNE	44.9 (16.2)	42.2 (17.6)	42.8 (17.6)	47 (15.7)	49.9 (16.0)	36 (17.6)	484	0.31
SEXE, MASCULIN	221 (62%)	38 (58%)	16 (76%)	12 (67%)	8 (67%)	7 (64%)	484	0.78
FEMININ	135 (38%)	28 (42%)	5 (24%)	6 (33%)	4 (33%)	4 (36%)		
STATUT EBV A LA GREFFE								
EBVR +	151 (80%)	32 (78%)	12 (86%)	11 (10%)	5 (71%)	2 (29%)	269	<b>0.02</b>
EBVR -	38 (20%)	9 (22%)	2 (14%)	0 (0%)	2 (29%)	5 (71%)		-
DERNIER ORGANE GREFFE								
REIN	222 (62%)	41 (62%)	16 (76%)	4 (22%)	10 (83%)	8 (73%)	484	<b>0.037</b>
FOIE	67 (17%)	7 (11%)	1 (4.8%)	3 (17%)	1 (8.3%)	2 (18%)		-
ACSH	25 (7%)	8 (12%)	1 (4.8%)	4 (22%)	0 (0%)	1 (9.1%)		-
CŒUR	22 (6.2%)	7 (11%)	2 (9.5%)	4 (22%)	1 (8.3%)	0 (0%)		-
POUMON	20 (5.6%)	3 (4.5%)	1 (4.8%)	3 (17%)	0 (0%)	0 (0%)		-
>1 TRANSPLANTATION	51 (14%)	6 (9.1%)	2 (9.5%)	4 (22%)	3 (25%)	1 (9.1%)		0.45
>1 ORGANE GREFFE	26 (7.3%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)		0.65
REJET AVANT LPT	51 (16%)	17 (27%)	3 (15%)	4 (24%)	1 (9.1%)	0 (0%)	448	0.24
<b>LPT AU DIAGNOSTIC</b>								
AGE AU DIAGNOSTIC, MOYENNE	54.7 (15.4)	50.3 (16.8)	53.5 (18.4)	52.4 (13.7)	61.7 (13.9)	41.9 (17)	484	<b>0.031</b>
≥60 ANS	152 (43%)	19 (29%)	10 (48%)	5 (28%)	8 (67%)	1 (9.1%)		<b>0.013</b>
TEMPS GREFFE/DIAGNOSTIC, MOYENNE, M ≤1 AN	117 (96.6) 55 (15%)	97.9 (85.9) 16 (24%)	131 (93.1) 1 (4.8%)	64.8 (78.4) 5 (28%)	138 (111) 1 (8.3%)	67.2 (73) 2 (18%)	484	<b>0.028</b> <b>&lt;0.001</b>
PCR EBV SANGUINE POSITIVE	229 (74%)	54 (87%)	18 (86%)	15 (94%)	5 (50%)	8 (73%)	430	<b>0.022</b>
CHARGE VIRALE AU DIAG LOG, MOYENNE	2.74 (1.87)	3.52 (1.82)	3.22 (1.56)	4.21 (1.78)	1.77 (2.04)	3.23 (2.3)	434	<b>&lt;0.001</b>
LDH AUGMENTES	199 (63%)	35 (56%)	10 (48%)	12 (80%)	8 (73%)	1 (12%)	434	<b>0.018</b>
ATTEINTE VISCERALE								
SNC	82 (23%)	19 (29%)	1 (4.8%)	0(0%)	2 (17%)	0 (0%)	484	<b>&lt;0.01</b>
Circulant/moelle	19 (53%)	0 (0%)	2 (9.5%)	1 (5.6%)	3 (25%)	-		<b>0.017</b>
Cutané/musculaire	18 (5.1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.6%)	2 (17%)	-		0.25
Greffon	35(9.8%)	6 (9.1%)	2 (9.5%)	1 (5.6%)	0 (0%)	-		0.93
Hépatique	64 (18%)	5 (7.6%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (8.3%)	-		<b>0.029</b>
Osseuse	43 (12%)	9 (14%)	8 (38%)	4 (22%)	1 (8.3%)	-		<b>0.024</b>
Pulmonaire	37 (10%)	9 (14%)	2 (9.5%)	2 (11%)	0 (0%)	-		0.77
Rénale/surrénale	21 (5.9%)	6 (9.1%)	1 (4.8%)	1 (5.6%)	0 (0%)	-		0.89
Séreuses	37 (10%)	3 (4.5%)	0 (0%)	2 (11%)	1 (8.3%)	-		0.37
Digestive	113 (32%)	20 (30%)	1 (4.8%)	2 (11%)	0 (0%)	-		<b>&lt;0.001</b>
ATTEINTE EXTRANODALE >1	96 (27%)	14 (21%)	3 (14%)	5 (28%)	3 (25%)	-		0.27
STADE ANN ARBOR >2	221 (78%)	37 (76%)	14 (70%)	16 (89%)	9 (75%)	4 (36%)	394	<b>0.049</b>
PS ≥1	119 (38%)	19 (32%)	4 (19%)	5 (31%)	4 (40%)	1 (14%)	428	0.44
PLURITHERAPIE IS	315 (89%)	57 (86%)	17 (81%)	15 (83%)	12 (100%)	10 (91%)	482	0.57
<b>HISTOLOGIE AU DIAGNOSTIC</b>								
CD20+	348 (98%)	60 (91%)	1 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	484	<b>&lt;0.001</b>
EBV+ IN SITU	169 (48%)	54 (82%)	16 (76%)	14 (82%)	1 (11%)	8 (80%)	473	<b>&lt;0.001</b>
CD30+	58 (44%)	33 (75%)	21 (100%)	1 (17%)	7 (88%)	1 (33%)	214	<b>&lt;0.001</b>
BCL-2+	125 (60%)	10 (56%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	239	0.052
KI67, MOYENNE	0.792 (0.18)	0.624 (0.20)	0.300 (0.20)	0.811 (0.28)	0.887 (0.06)	0.200 (-)	290	<b>&lt;0.001</b>
<b>TRAITEMENT ET EVALUATION</b>								
RIS	263 (82%)	50 (78%)	18 (95%)	12 (75%)	12 (100%)	9 (90%)	440	0.28
TRAITEMENT DE 1ERE LIGNE								
RSST	159 (48%)	34 (55%)	2 (9.5%)	5 (28%)	0 (0%)	7 (70%)	451	<b>&lt;0.01</b>
CTI	167 (51%)	23 (37%)	19 (90.5%)	12 (67%)	11 (100%)	0 (0%)		
AUTRE	3 (0.91%)	5 (8.1%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	3 (30%)		
EVALUATION DE FIN DE 1 <sup>ERE</sup> LIGNE								
RC	214 (68%)	50 (81%)	17 (89%)	8 (44%)	5 (45%)	10 (100%)	433	<b>&lt;0.01</b>
DC	40 (13%)	4 (6.5%)	2 (11%)	2 (11%)	3 (27%)	0 (0%)		-
PROGRESSION	42 (13%)	3 (4.8%)	0 (0%)	3 (17%)	3 27%	0 (0%)		-
RP-MS	17 (5.4%)	5 (8.1%)	0 (0%)	5 (28%)	0 (0%)	0 (0%)		-
RECHUTE OU REFRACTAIRE	90 (33%)	8 (14%)	1 (5.9%)	7 (47%)	5 (62%)	0 (0%)	377	<b>&lt;0.001</b>

**Tableau 4 : Comparatif en univarié en fonction de l'histologie.**

Lymphomes post transplantation de type Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LPT-LBDGC)  $\pi$ : comprend les LPT de type « Burkitt-like » (n=19), Lymphomes post transplantation de type Plasmocytaires (LPT-Plasmocytaires)  $\eta$  comprenant les lymphomes Plasmablastiques (n=12), les myélomes/plasmocytomes (n=3) et les lésions précoces de type Hyperplasies Plasmocytaires (n=3), Lésions précoces CD20+  $\varphi$  comprenant les Hyperplasie Folliculaires Florides (n=13) et les lésions cutanéomuqueuses de type « MonoNucléose Infectieuse (MNI)-like » (n=1). RIS = Réduction Immunosuppresseurs. CTI = ChimioThérapie de l'Immunocompétent, RSST= Traitement Séquentiel Stratifié par Risque. Autre= chirurgie et/ou RIS seul. RC : Rémission Complète ; DC= patients décédés avant l'évaluation ; RP : Réponse Partielle ; MS : Maladie Stable.

## 8 Bibliographie

1. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant Lymphomas in Transplantation Patients. *Transplant Proc.* 1969 Mar;1(1):106–12.
2. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):549–62.
3. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):729–43.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1720–48.
5. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2001 Jun;3(2):70–8.
6. Ferla V, Rossi FG, Goldaniga MC, Baldini L. Biological Difference Between Epstein-Barr Virus Positive and Negative Post-transplant Lymphoproliferative Disorders and Their Clinical Impact. *Front Oncol.* 2020;10:506.
7. Markouli M, Ullah F, Omar N, Apostolopoulou A, Dhillon P, Diamantopoulos P, et al. Recent Advances in Adult Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Cancers.* 2022 Dec 1;14(23):5949.
8. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, Gordon LI, Stiff PJ, Miller AM, et al. Prospective Study of Sequential Reduction in Immunosuppression, Interferon Alpha-2B, and Chemotherapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Transplantation.* 2008 Jul 27;86(2):215–22.
9. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Haematologica.* 2007 Feb 1;92(2):273–4.
10. Orjuela M, Gross TG, Cheung YK, Alobeid B, Morris E, Cairo MS. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2003 Sep 1;9(10 Pt 2):3945S–52S.
11. Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, Drusin RE, Chen JM, Schulman LL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone chemotherapy. *Cancer.* 1993 Nov 1;72(9):2782–5.
12. Fohrer C, Caillard S, Koumarianou A, Ellero B, Woehl-Jaeglé ML, Meyer C, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):602–12.
13. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, Wimperis JZ, Grant JW, Marcus RE, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2006 Aug 15;82(3):375–81.
14. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007 Nov;92(11):1489–94.
15. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of Anti-CD 20 Antibody Rituximab in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *Am J Transplant.* 2005;5(12):2901–6.
16. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2006 Apr 15;107(8):3053–7.

17. Leblond V, Sutton L, Dorent R, Davi F, Bitker MO, Gabarre J, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Apr;13(4):961–8.
18. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):196–206.
19. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):536–43.
20. Boussen I, Algrin C, Rossignol J, Durot E, Guenounou S, Bonnet A, et al. Management of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in the Real Life: The French Attitude Between 2010 and 2013. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):4230.
21. Kumar A, Burger IA, Zhang Z, Drill EN, Migliacci JC, Ng A, et al. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. *Haematologica*. 2016 Oct;101(10):1237–43.
22. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLT with Rituximab or Chemotherapy. *Am J Transplant*. 2006 Mar 1;6(3):569–76.
23. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post Transplant Lymphoproliferative Disorders: Risk, Classification, and Therapeutic Recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar 1;13(1):122–36.
24. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1038–46.
25. Ghobrial IM, Habermann TM, Maurer MJ, Geyer SM, Ristow KM, Larson TS, et al. Prognostic analysis for survival in adult solid organ transplant recipients with post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7574–82.
26. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2052–9.
27. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders Occurring After Renal Transplantation in Adults: Report of 230 Cases From the French Registry. *Am J Transplant*. 2006 Nov 1;6(11):2735–42.
28. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, Choquet S, Hermine O, Porcher R, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):772–8.
29. Oton AB, Wang H, Leleu X, Melhem MF, George D, Lacasce A, et al. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. *Leuk Lymphoma*. 2008 Sep;49(9):1738–44.
30. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):863–70.
31. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Roy-Chaudhury P, First MR, et al.

- Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: Significance of Central Nervous System Involvement. *Transplant Proc.* 2005 Mar 1;37(2):954–5.
32. Penn I, Porat G. Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1995 Jan 27;59(2):240–4.
  33. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al. Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Adult Kidney and Kidney Pancreas Recipients: Report of the French Registry and Analysis of Subgroups of Lymphomas. *Am J Transplant.* 2012 Mar 1;12(3):682–93.
  34. Vergote VKJ, Deroose CM, Fieuws S, Laleman W, Sprangers B, Uyttbroeck A, et al. Characteristics and Outcome of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders After Solid Organ Transplantation: A Single Center Experience of 196 Patients Over 30 Years. *Transpl Int.* 2022 Dec 14;35:10707.
  35. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Kidney Transplantation: A Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2021 Aug;78(2):272–81.
  36. Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, Skelton WP, Wang Y, Patel NM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients. *Exp Hematol Oncol.* 2017 Sep 29;6:26.
  37. Rapports d'activités de l'Agence de la biomédecine - (&hellip;) - Agence de la biomédecine [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/Rapports-d-activites-de-l-Agence-de-la-biomedecine-Archives>
  38. Swerdlow AJ, Higgins CD, Hunt BJ, Thomas JA, Burke MM, Crawford DH, et al. Risk of lymphoid neoplasia after cardiothoracic transplantation. a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation.* 2000 Mar 15;69(5):897–904.
  39. Walker RC, Paya CV, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, et al. Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant.* 1995 Mar 1;14(2):214–21.
  40. Ho M, Miller G, Atchison RW, Breinig MK, Dummer JS, Andiman W, et al. Epstein-Barr Virus Infections and DNA Hybridization Studies in Posttransplantation Lymphoma and Lymphoproliferative Lesions: The Role of Primary Infection. *J Infect Dis.* 1985 Nov;152(5):876–86.
  41. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3354–62.
  42. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation.* 2005 Nov 15;80(9):1233–43.
  43. Gwon JG, Kim YH, Han DJ. Different causes of early and late-onset post transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplantation patients after 2000. *Asian J Surg.* 2019 Apr;42(4):551–6.
  44. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13652.
  45. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet Lond Engl.* 1984 Mar 17;1(8377):583–7.
  46. Ullah A, Lee KT, Malham K, Yasinzai AQK, Khan I, Asif B, et al. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) in the US Population: Demographics, Treatment

- Characteristics, and Survival Analysis. *Cureus*. 15(5):e39777.
47. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, Kotloff RM, Oltoff KM, Somer BG, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation*. 2001 Apr 27;71(8):1076–88.
  48. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of Immunosuppression as Initial Therapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder★. *Am J Transplant*. 2011 Feb 1;11(2):336–47.
  49. Vacher-Coponat H, Moal V, Indreies M, Purgus R, Loundou A, Burtey S, et al. A Randomized Trial With Steroids and Antithymocyte Globulins Comparing Cyclosporine/Azathioprine Versus Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil (CATM2) in Renal Transplantation. *Transplantation*. 2012 Feb 27;93(4):437.
  50. Vasco M, Benincasa G, Fiorito C, Faenza M, De Rosa P, Maiello C, et al. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: An update. *Transplant Rev*. 2021 Apr 1;35(2):100609.
  51. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant*. 2021 Jul;35(7):e14320.
  52. Maecker B, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, et al. CNS or Bone Marrow Involvement As Risk Factors for Poor Survival in Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Children After Solid Organ Transplantation. *J Clin Oncol*. 2007 Nov;25(31):4902–8.
  53. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era. *Am J Transplant*. 2013 Jun 1;13(6):1512–22.
  54. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, Tang SS, Campos C, Schartz D, et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):1018–29.
  55. Kinch A, Amini RM, Hollander P, Molin D, Sundström C, Enblad G. CD30 expression and survival in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2020 Jun;59(6):673–80.
  56. Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, Pott C, Dührsen U, Hahn D, et al. Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after Solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLT-2 trial. *Leukemia*. 2022 Oct;36(10):2468–78.
  57. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1661–7.
  58. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoquaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007 Aug;86(8):599–607.
  59. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):987–94.
  60. Zimmermann H, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkuhl H, Oertel S, Atta J, et al. Burkitt post-transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients: sequential immunochemotherapy with rituximab (R) followed by cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or R-CHOP is safe and effective in an analysis of 8 patients. *Cancer*. 2012 Oct 1;118(19):4715–24.
  61. Walczak P, Choquet S, Dantal J, Boutboul D, Suarez F, Baron M, et al. Post-

- transplantation Burkitt lymphoma: a retrospective study of 55 patients. *Haematologica*. 2023 Mar 9;
62. Assessment UENC for E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 26]. Available from: [https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference\\_id/786623](https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/786623)
  63. Borenstein J, Pezzella F, Gatter KC. Plasmablastic lymphomas may occur as post-transplant lymphoproliferative disorders. *Histopathology*. 2007 Dec;51(6):774–7.
  64. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, Pott C, Neumayer HH, Lehmkühl H, et al. Plasmablastic Posttransplant Lymphoma: Cytogenetic Aberrations and Lack of Epstein-Barr Virus Association Linked With Poor Outcome in the Prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation*. 2012 Mar 15;93(5):543.
  65. Dunphy CH, Galambos C, Polski JM, Evans HL, Gardner LJ, Grosso LE, et al. Extranodal posttransplant plasmacytic hyperplasia with subsequent posttransplant plasmacytic malignancy: six-year interval case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 Mar;126(3):351–6.
  66. Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Odakowska U, Suleiman W, Prątnicki A, Szymanska-Giemza O, et al. Plasmacytic hyperplasia—the early form of posttransplant lymphoproliferative disorder—with atypical morphology and clinical course in patient after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2003 Sep 1;35(6):2320–2.
  67. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rose EA, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood*. 1995 Jan 15;85(2):552–65.
  68. Singavi AK, Harrington AM, Fenske TS. Post-transplant Lymphoproliferative Disorders. In: Evens AM, Blum KA, editors. *Non-Hodgkin Lymphoma: Pathology, Imaging, and Current Therapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2023 Aug 21]. p. 305–27. (Cancer Treatment and Research). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13150-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13150-4_13)
  69. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation*. 1996 Jan 15;61(1):71–6.
  70. Bierman PJ, Vose JM, Langnas AN, Rifkin RM, Hauke RJ, Smir BN, et al. Hodgkin's disease following solid organ transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1996 Mar;7(3):265–70.
  71. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):45–59.
  72. King RL, Khurana A, Mwangi R, Fama A, Ristow KM, Maurer MJ, et al. Clinicopathologic Characteristics, Treatment, and Outcomes of Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: A Single-institution Experience Using 2017 WHO Diagnostic Criteria. *HemaSphere*. 2021 Sep 6;5(10):e640.
  73. Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, Evens AM. Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(6):560–5.
  74. Kampers J, Orjuela-Grimm M, Schober T, Schulz TF, Stiefel M, Klein C, et al. Classical Hodgkin lymphoma-type PTLTD after solid organ transplantation in children: a report on 17 patients treated according to subsequent GPOH-HD treatment schedules. *Leuk Lymphoma*. 2017 Mar 4;58(3):633–8.
  75. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;95(8):978–89.
  76. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Tousseyn T, Barrionuevo C, Nakamura S, Jaffe ES. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch*. 2023;482(1):227–44.

77. Dockrell DH, Strickler JG, Paya CV. Epstein-Barr virus-induced T cell lymphoma in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Jan;26(1):180–2.
78. Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A, Sheaff M, Cavenagh J, Raftery MJ, et al. Post Transplant T-Cell Lymphoma: A Case Series of Four Patients from a Single Unit and Review of the Literature. *Am J Transplant*. 2004 Sep 1;4(9):1534–8.
79. Margolskee E, Jobanputra V, Jain P, Chen J, Ganapathi K, Nahum O, et al. Genetic landscape of T- and NK-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncotarget*. 2016 May 27;7(25):37636–48.
80. Hartley C, Vaughan JW, Jarzembowski J, Kroft SH, Hosking P, Harrington AM, et al. CD30 Expression in Monomorphic Posttransplant Lymphoproliferative Disorder, Diffuse Large B-Cell Lymphoma Correlates With Greater Regulatory T-Cell Infiltration. *Am J Clin Pathol*. 2017 Nov 20;148(6):485–93.
81. Vase MØ, Maksten EF, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, Andersen C, Møller MB, et al. Occurrence and prognostic relevance of CD30 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1677–85.
82. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2715–24.
83. Siemer D, Kurth J, Lang S, Lehnerdt G, Stanelle J, Küppers R. EBV transformation overrides gene expression patterns of B cell differentiation stages. *Mol Immunol*. 2008 Jun;45(11):3133–41.
84. Schober T, Framke T, Großhennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B. CD30 in pediatric post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma*. 2015 Mar 4;56(3):832–3.
85. High incidence of EBV genome in CD30-positive non-Hodgkin's lymphomas - Kanavaros - 1992 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711680311>
86. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C, et al. Brentuximab Vedotin Plus AVD for First-Line Treatment of Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (BREACH): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):327–35.
87. Rantanen S, Imonni O, Joensuu H, Franssila K, Knuutila S. Causes and Consequences of BCL2 Overexpression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jan 1;42(5):1089–98.
88. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic Significance of Bcl-2 Protein Expression and Bcl-2 Gene Rearrangement in Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):244–51.
89. Chetty R, Biddolph S, Kaklamanis L, Cary N, Stewart S, Giatromanolaki A, et al. bcl-2 protein is strongly expressed in post-transplant lymphoproliferative disorders. *J Pathol*. 1996 Nov;180(3):254–8.
90. Chetty R, Biddolph SC, Kaklamanis L, Cary N, Stewart S, Giatromanolaki A, et al. EBV latent membrane protein (LMP-1) and bcl-2 protein expression in Reed-Sternberg-like cells in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Histopathology*. 1996 Mar;28(3):257–60.
91. Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, Armstrong RC, Augeri DJ, Belli BA, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature*. 2005 Jun 2;435(7042):677–81.

92. Robert A, Pujals A, Favre L, Debernardi J, Wiels J. The BCL-2 family protein inhibitor ABT-737 as an additional tool for the treatment of EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorders. *Mol Oncol*. 2020 Oct;14(10):2520–32.
93. Vakiani E, Basso K, Klein U, Mansukhani MM, Narayan G, Smith PM, et al. Genetic and phenotypic analysis of B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders provides insights into disease biology. *Hematol Oncol*. 2008 Dec;26(4):199–211.
94. Craig FE, Johnson LR, Harvey SAK, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol Am J Surg Pathol Part B*. 2007 Sep;16(3):158–68.
95. Beziat G, Gauthier M, Protin C, Oberic L, Lerebours F, Carlier J, et al. Venetoclax with high-dose methotrexate and rituximab seem effective and well-tolerated in the treatment of central nervous system involvement of chronic lymphocytic leukemia: A case report. *Clin Case Rep*. 2020 Feb;8(2):269–73.
96. Badawi M, Menon R, Place AE, Palenski T, Sunkersett G, Arrendale R, et al. Venetoclax Penetrates the Blood Brain Barrier: A Pharmacokinetic Analysis in Pediatric Leukemia Patients. *J Cancer*. 2023;14(7):1151–6.
97. Reda G, Cassin R, Dovrtelova G, Matteo C, Giannotta J, D’Incalci M, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid and may be effective in chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica*. 2019 May;104(5):e222–3.
98. ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. [cited 2023 Sep 25]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
99. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150–6.
100. Stubbins RJ, Mabilangan C, Rojas-Vasquez M, Lai RL, Zhu J, Preiksaitis JP, et al. Classic Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are often preceded by discordant PTLT subtypes. *Leuk Lymphoma*. 2020 Dec 5;61(14):3319–30.
101. La Fortune K, Zhang D, Raca G, Ranheim EA. A Unique “Composite” PTLT with Diffuse Large B-Cell and T/Anaplastic Large Cell Lymphoma Components Occurring 17 Years after Transplant. *Case Rep Hematol*. 2013 May 7;2013:e386147.
102. Yin CC, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Jones D, Farhood AI, Thomazy VA. EBV-associated B- and T-cell posttransplant lymphoproliferative disorders following primary EBV infection in a kidney transplant recipient. *Am J Clin Pathol*. 2005 Feb;123(2):222–8.
103. Lones MA, Mishalani S, Shintaku IP, Weiss LM, Nichols WS, Said JW. Changes in tonsils and adenoids in children with posttransplant lymphoproliferative disorder: report of three cases with early involvement of Waldeyer’s ring. *Hum Pathol*. 1995 May;26(5):525–30.
104. Gheorghe G, Albano EA, Porter CC, McGavran L, Wei Q, Meltesen L, et al. Posttransplant Hodgkin lymphoma preceded by polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder: report of a pediatric case and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Feb;29(2):112–6.
105. Ranganathan S, Webber S, Ahuja S, Jaffe R. Hodgkin-like posttransplant lymphoproliferative disorder in children: does it differ from posttransplant Hodgkin lymphoma? *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2004;7(4):348–60.
106. Liu JY, Zhang JM, Zhan HS, Sun LY, Wei L. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ

transplant recipients: a systematic review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2021 Dec;34(12):2483–93.

107. Gallot G, Vollant S, Saïagh S, Clémenceau B, Vivien R, Cerato E, et al. T-cell therapy using a bank of EBV-specific cytotoxic T cells: lessons from a phase I/II feasibility and safety study. *J Immunother Hagerstown Md 1997*. 2014 Apr;37(3):170–9.

108. EBV-specific cytotoxic T lymphocytes for refractory EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients: a systematic review. [cited 2023 Aug 26]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tri.14107>

109. Portuguese AJ, Gauthier J, Tykodi SS, Hall ET, Hirayama AV, Yeung CCS, et al. CD19 CAR-T therapy in solid organ transplant recipients: case report and systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Apr;58(4):353–9.

110. Krishnamoorthy S, Ghobadi A, Santos RD, Schilling JD, Malone AF, Murad H, et al. CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2021 Feb;21(2):809–14.

111. Kline K, Chen W, Kallen ME, Koka R, Omili D, Fan X, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of a kidney transplant patient with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Hum Vaccines Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2216116.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

