

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude descriptive rétrospective multicentrique des caractéristiques
clinicopathologiques d'une série française de lymphomes
plasmoblastiques primitifs cutanés**

Présentée et soutenue publiquement le 02 juillet 2021 à 16H

Au Pôle Formation

Par Tristan LANEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Romain DUBOIS

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LISTE DES ABREVIATIONS

BCR : B cell receptor (récepteur des cellules B)

DLBCL : diffuse large B cell lymphoma (lymphome B diffus à grandes cellules)

EBER : Epstein Barr virus encoded RNAs (ARNs encodés par le virus Epstein Barr)

EBNA : Epstein Barr nuclear antigen (antigène nucléaire de l'EBV)

EBV : Epstein Barr Virus

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization (Hybridation *in situ* fluorescente)

HES : Hématoxyline Eosine Safran

HIS : Hybridation *in situ*

IHC : Immunohistochimie

LMP : latent membrane protein (protéine membranaire latente)

LPB : lymphome plasmoblastique

LPBC : lymphome plasmoblastique primitif cutané

LPBS : lymphome plasmoblastique systémique

NCAM : neural cell adhesion molecule

NOS : not otherwise specified (sans spécificité)

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

TDM : tomодensitométrie

TEP scanner : tomographie par émission de positons couplé à un scanner

TFH : T follicular helper

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES MATIERES

| | | |
|-----|---|----|
| I. | INTRODUCTION | 6 |
| A. | Cadre | 6 |
| B. | Définition | 7 |
| C. | Historique | 7 |
| D. | Epidémiologie..... | 8 |
| E. | Facteurs de risques..... | 8 |
| F. | Clinique | 8 |
| G. | Pronostic | 9 |
| H. | Traitement..... | 10 |
| I. | Caractéristiques pathologiques | 12 |
| 1. | Macroscopie | 12 |
| 2. | Morphologie..... | 12 |
| 3. | Immunohistochimie (IHC)..... | 13 |
| 4. | Lien avec l'EBV..... | 14 |
| 5. | Cytogénétique..... | 14 |
| J. | Diagnostics différentiels..... | 15 |
| 1. | Les lymphomes de différenciation terminale | 15 |
| 2. | Les lymphomes EBV +..... | 18 |
| 3. | Les lymphomes de l'immunodéprimé..... | 18 |
| K. | EBV | 21 |
| L. | cMYC | 24 |
| M. | Physiologie | 26 |
| 1. | Les immunoglobulines | 26 |
| 2. | Le BCR | 29 |
| 3. | La maturation plasmocytaire | 32 |
| 4. | Le lymphome plasmoblastique..... | 34 |
| N. | Lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés..... | 38 |
| O. | GFELC | 39 |
| II. | OBJECTIFS DE L'ETUDE | 41 |
| A. | Objectif Principal | 41 |
| B. | Objectifs secondaires | 42 |

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Rôle de MYC et de l'EBV dans les LPBC..... | 42 |
| 2. | Expression de PD1 et PDL1 dans les LPBC | 42 |
| III. | MATERIEL ET METHODE | 43 |
| A. | Projet d'étude | 43 |
| 1. | Critères d'inclusions..... | 43 |
| 2. | Critères de non inclusion..... | 43 |
| 3. | Recueil clinique..... | 44 |
| 4. | Rapatriement du matériel..... | 45 |
| 5. | Recensement du matériel | 46 |
| 6. | Relecture des cas | 46 |
| 7. | Complément d'étude..... | 47 |
| 8. | Critères d'exclusion..... | 49 |
| 9. | Organisation de la série | 50 |
| B. | Objectifs secondaires | 51 |
| 1. | Immunohistochimie PD1 et PDL1 | 51 |
| 2. | Hybridation <i>in situ</i> EBER..... | 53 |
| 3. | Fluorescence <i>in situ</i> hybridization – FISH MYC | 54 |
| IV. | RESULTAT | 56 |
| A. | Projet d'étude et critères d'inclusion | 56 |
| B. | Données cliniques | 56 |
| C. | Rapatriement et recensement des cas | 56 |
| D. | Complément d'étude | 57 |
| E. | Critères d'exclusion | 58 |
| F. | Relecture des cas..... | 60 |
| 1. | Données cliniques..... | 60 |
| 2. | Morphologie..... | 60 |
| 3. | Etude immunohistochimique | 61 |
| 4. | Etude de la monotypie des chaînes légères..... | 63 |
| 5. | Etude par hybridation <i>in situ</i> EBER | 63 |
| G. | Organisation de la série..... | 64 |
| 1. | Données cliniques..... | 64 |
| 2. | Morphologie..... | 68 |
| 3. | Etude immunohistochimique | 69 |
| 4. | Etude de la monotypie des chaînes légères..... | 71 |
| 5. | Etude par hybridation <i>in situ</i> EBER | 72 |
| H. | Objectifs secondaires | 74 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 1. | Etude immunohistochimique de PD1 et PDL1..... | 74 |
| 2. | Etude de MYC par FISH | 76 |
| I. | Description des cas | 78 |
| 1. | Cas numéro 1 | 78 |
| 2. | Cas numéro 2 | 83 |
| 3. | Cas numéro 3 | 88 |
| 4. | Cas numéro 4 | 92 |
| 5. | Cas numéro 5 | 96 |
| V. | Discussion | 99 |
| A. | Matériel | 99 |
| B. | Cas exclus de la série | 102 |
| C. | Caractéristiques globales de la série. | 103 |
| 1. | Données cliniques..... | 103 |
| 2. | Morphologie | 106 |
| 3. | Etude immunohistochimique | 106 |
| 4. | Etude de la monotypie des chaînes légères..... | 110 |
| 5. | Etude par hybridation <i>in situ</i> EBER | 111 |
| D. | Objectifs secondaires | 114 |
| 1. | Etude immunohistochimique de PD1 et PDL1..... | 114 |
| 2. | Etude de MYC par FISH | 116 |
| VI. | Conclusion | 117 |
| VII. | Références..... | 118 |
| VIII. | ANNEXES | 126 |
| A. | Annexe 1 : Courrier de rapatriement de cas : | 126 |
| B. | Annexe 2 : Déclaration de conformité à la CNIL. | 128 |

RESUME

Contexte

Le lymphome plasmoblastique est un lymphome agressif survenant chez l'immunodéprimé et dans la sphère ORL. L'atteinte cutanée primitive des lymphomes plasmoblastiques fait l'objet d'une quinzaine de cas rapportés dans la littérature. L'objectif de cette thèse a été de décrire les caractéristiques anatomocliniques des lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés.

Méthode

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective multicentrique des patients ayant reçu un diagnostic de lymphome plasmoblastique cutané validé par le groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Le matériel anatomo-pathologique et les données cliniques ont été centralisés, revus et étudiés par un binôme dermatologue anatomopathologiste.

Résultats

Douze lymphomes plasmoblastiques cutanés ont été inclus dont 5 étaient primitivement cutanés (LPBC). Les LPBC se sont présentés comme des nodules qui étaient plutôt localisés aux membres inférieurs. Les patients étaient âgés de 50 à 91 ans. Trois patients étaient immunocompétents et deux étaient immunodéprimés VIH négatifs. Trois patients présentaient des troubles trophiques cutanés sur l'emplacement de la lésion. Les cinq patients avaient une survie allant de 4 à 34 mois. Les LPBC avaient tous une morphologie plasmoblastique. Ils exprimaient tous les CD138 et/ou MUM1 et n'exprimaient ni CD20 ni PAX5. Deux cas exprimaient le CD79a, un cas le CD3 et un cas le CD56. EBER était exprimé dans les trois cas qui présentaient des troubles trophiques cutanés. MYC était réarrangé dans les deux cas EBER négatifs.

Conclusion

Le lymphome plasmoblastique cutané est une maladie rare de mauvais pronostic. Cette série permet d'ajouter 5 cas aux 13 cas rapportés dans la littérature. L'hypothèse que les LPBC sont différents des LPB peut être soulevée par plusieurs arguments. Mais d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

I. INTRODUCTION

A. Cadre

Le lymphome est un groupe de maladies regroupant les différents cancers développés à partir des cellules lymphoïdes.

A la différence des tumeurs solides, les proliférations de cellules lymphoïdes peuvent soit circuler dans le système sanguin soit se concentrer au même endroit dans un tissu. Par convention, les proliférations circulantes sont dénommées leucémies et les proliférations localisées dans un tissu sont dénommées lymphomes. On différencie les lymphomes localisés aux tissus lymphoïdes (les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus et la moelle hématopoïétique) des lymphomes localisés aux tissus non lymphoïdes. Ces derniers sont regroupés sous le terme de lymphome extra ganglionnaire. L'Organisation mondiale de la santé publie une classification des lymphomes qui permet d'uniformiser les diagnostics internationalement. Cette classification est mise à jour tous les 7 à 10 ans, la dernière date de 2017. Dans cette classification, les proliférations lymphoïdes sont classées en fonction de leurs caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques. Leur nomenclature commence par le nom de lymphome ou de leucémie en fonction de sa présentation classique. Il s'ensuit une série de qualificatifs propres à leurs différentes caractéristiques (historique : lymphome de Burkitt, morphologie : lymphome B diffus à grande cellules, moléculaire : lymphome B folliculaire avec réarrangement d'IRF4, etc...).

Néanmoins, toutes les proliférations lymphoïdes peuvent être circulantes ou localisées, à un stade initial ou tardif. Il est alors possible de voir un « lymphome X » se présentant

par une forme circulante ou une « leucémie Y » se présentant par une forme localisée. La définition lymphome ou leucémie d'une entité est définie arbitrairement par la classification de l'OMS en fonction de la fréquence de présentation d'une prolifération lymphoïde donnée. Les dénominations « lymphome » ou « leucémie » peuvent donc évoluer entre la découverte clinique et les différentes étapes diagnostiques.

Pour des raisons historiques, les lymphomes B matures se subdivisent en lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens.

B. Définition

Le lymphome plasmoblastique est un lymphome non hodgkinien, de phénotype B, très agressif. Il se caractérise par des plages de cellules lymphoïdes qui ressemblent aux immunoblastes ou plasmoblastes. Ces cellules expriment les marqueurs B tardifs (CD138 et MUM1) sans expression des marqueurs B précoces (CD20 et PAX5).

C. Historique

Le lymphome plasmoblastique a été initialement décrit en 1997. Delecluse et al, décrivent une série de 16 cas touchant la cavité buccale et dont 15 patients étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il s'ensuivit de nombreux rapports de cas et de séries chez des patients VIH positifs et VIH négatifs (1).

D. Epidémiologie

Le lymphome plasmoblastique est un lymphome rare, dont la prévalence dans la population n'est pas connue. Il est rencontré de 1 à 90 ans, les cas pédiatriques représentant moins de 5% des cas. Il touche plus fréquemment les patients immunodéprimés et d'autant plus si cette immunodépression est secondaire au VIH. Il a été estimé à 2% des lymphomes secondaires au VIH. Il touche trois fois plus l'homme que la femme.

E. Facteurs de risques

Le LPB est rencontré chez l'immunodéprimé. Cette immunodépression est fréquemment secondaire à l'infection par le VIH, mais peut être aussi liée à une autre cause, comme à un traitement immunosuppresseur ou l'âge.

De plus, chez une partie des patients, les cellules tumorales sont infectées par le Virus d'Epstein-Barr (EBV).

F. Clinique

Quel que soit le statut d'immunocompétence, le lymphome plasmoblastique se présente fréquemment par une masse extra ganglionnaire de la cavité buccale (44%). La seconde localisation est le tube digestif (14%). Les autres sites retrouvés sont les ganglions lymphatiques (7%), la peau (6%), la moelle osseuse (4%), l'appareil génito urinaire (4%),

les cavités nasales (3%), le système nerveux central (3%), le foie (2%), le poumon (2%) (2).

Le stade à la découverte est généralement de III à IV selon la classification d'Ann Arbor.

G. Pronostic

Les patients avec un LPB non traité ont une survie globale qui varie de 3 mois pour les HIV + à 4 mois pour les HIV - (3). Avec les thérapeutiques actuelles, la survie médiane s'étend de 12 à 18 mois (4,5).

Lors du diagnostic, le pronostic est évalué à l'aide de l'index pronostique international (IPI), qui est un score clinico-biologique pronostique pour les lymphomes agressifs. Il se base sur l'âge, le « Performans Status » (score établi par l'OMS pour apprécier l'état général du patient), le taux de LDH, le stade selon la classification d'Ann Arbor et le nombre de sites extra ganglionnaires atteints.

Les patients qui présentent une réponse totale après la première ligne de chimiothérapie ont un meilleur pronostic (6). Il existe quelques cas rapportés de patients en réponse totale après restauration immunitaire, par introduction d'une thérapie antirétrovirale chez deux patients HIV (7,8), et par arrêt du méthotrexate chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde (9).

H. Traitement

Du fait de l'agressivité et la rareté de la maladie, il n'y a pas de traitement de référence établi. La chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) serait insuffisante pour la majorité des patients. En 2015 les recommandations orientaient vers des thérapies plus agressives comme :

-EPOCH (étoposide, vincristine, doxorubicine, bolus de cyclophosphamide et prednisone) (10).

-CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine avec du méthotrexate en alternance avec de l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine (11).

-Hyper-CVAD (hyper-fractionné de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone en alternance avec du méthotrexate et de la cytarabine (12).

Actuellement, le bortezomib, un inhibiteur du protéasome, semble apporter un effet bénéfique soit en monothérapie soit associé à de l'EPOCH (5,13,14).

Néanmoins, de nouvelles thérapeutiques, testées sur de faibles échantillons, pourraient présenter un intérêt, comme les traitements antirétroviraux, la radiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, un anti CD30 (brentuximab vedotin), le lénalidomide, les anti-IL6, les inhibiteurs de PIK3CA, et un anti CD38 (isatuximab).

D'autres thérapeutiques émergentes ciblent la voie de carcinogénèse impliquant MYC. La conformation tridimensionnelle de la protéine MYC ne lui permet pas d'être directement ciblée. Des thérapeutiques se sont développées en ciblant les acteurs de la transduction du signal de MYC, comme les protéines BET (bromodomain and

extraterminal). JQ1 est une nouvelle molécule qui permet d'inhiber les protéines BET. Après avoir montré des effets sur les modèles cellulaires et murins, JQ1 est en cours d'évaluation sur le myélome multiple (15).

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont des thérapies émergentes depuis plusieurs années. Leur utilisation s'étend des carcinomes aux lymphomes. Leur importante efficacité dans plusieurs pathologies agressives en font des thérapeutiques attendues dans les maladies de mauvais pronostic, comme dans le LPB. Actuellement, leur utilisation dans les LPB se résume à quelques cas publiés dans la littérature (16).

I. Caractéristiques pathologiques

1. Macroscopie

Les lymphomes plasmoblastiques se présentent macroscopiquement comme des masses blanches d'aspect « chair de poisson », plus ou moins nécrosées.

2. Morphologie

Le LPB présente un spectre morphologique varié. Les cellules ont une morphologie qui s'étend de l'immunoblaste au plasmoblaste. L'immunoblaste est caractérisé par : un très fort rapport nucléocytoplasmique, un volumineux noyau rond ou ovoïde, un cytoplasme très grêle, une chromatine fine dispersée le long de la membrane nucléaire, et un volumineux nucléole central. Par rapport à l'immunoblaste, le plasmoblaste présente : un cytoplasme plus développé, un noyau plus petit, déjeté en périphérie du cytoplasme, une chromatine plus mottée et un nucléole plus fin (17). L'architecture est faite de nappes de forte densité cellulaire. Fréquemment, il s'y associe un nombre élevé de figures de mitoses, des corps apoptotiques et des macrophages à corps apoptotiques. Des plages de nécrose confluentes sont occasionnelles (18).

Les LPB de morphologie immunoblastique se distinguent des LPB de morphologie plasmoblastique. Les LPB de morphologie immunoblastique sont fortement associés à une localisation orale et au VIH. Les LPB de morphologie plasmoblastique sont plus associés à une atteinte autre que la cavité orale (ganglionnaire et extra ganglionnaire) et moins associés au VIH (17).

3. Immunohistochimie (IHC)

Les cellules tumorales ont un phénotype plasmocytaire. Par définition, elles expriment les marqueurs plasmocytaires : le CD138, le CD38, le VS38c, MUM1/IRF4 (Interferon Regulating Factor 4), PRDM1/BLIMP1, XBP1, et elles n'expriment pas les marqueurs lymphocytaires B précoces : le CD20 et le PAX5. Le CD45, marqueur hématopoïétique au sens plus large, habituellement négatif sur les plasmocytes et les érythrocytes, est exprimé dans une minorité des cas.

Par ailleurs, les immunoglobulines intra cytoplasmiques sont habituellement exprimées. L'IgG et les chaînes légères Kappa et Lambda sont les plus fréquentes.

Le CD30 est connu pour être un marqueur d'activation lymphocytaire B et T exprimé dans différents lymphomes. Son rôle dans la différenciation plasmocytaire a récemment été décrit (19). Le CD30 est retrouvé de façon variable dans les LPB.

EMA/MUC1 est habituellement positif. L'index de prolifération Ki67, évalué par l'anticorps MIB-1, est classiquement supérieur à 90%. Le CD79a et le CD56 (associés aux LPB de morphologie plasmoblastique), sont parfois exprimés. Des marqueurs T peuvent parfois présenter un marquage aberrant (comme le CD43 et le CD45RO). Le CD10 est retrouvé dans 20% des cas. Bcl2, Bcl6 et la Cycline D1 sont habituellement négatifs. P53 a été décrit dans la majorité des cas de petites séries.

4. Lien avec l'EBV

a) Hybridation *in situ* EBER

L'hybridation *in situ* à la recherche des petits ARN encodés par l'EBV (EBER) est positive dans la majorité des cas. La proportion des cas qui sont positifs pour l'EBER varie en fonction du statut et du mode d'immunosuppression. Les LPB associés au VIH sont positifs à 75%, ceux associés à une immunodépression non liée au VIH sont positifs à 65% et ceux survenant chez l'immunocompétent ne sont positifs que dans 50% des cas (18).

b) Immunohistochimie

La majeure partie des LPB ont une latence de type I (EBER +, LPM1 -, EBNA2 -). Néanmoins, une latence de type III est observée chez les patients VIH + et les transplantés (2).

5. Cytogénétique

Le profil cytogénétique est peu décrit dans la littérature. Les caryotypes décrivent des anomalies complexes. L'anomalie la plus récurrente est le réarrangement de MYC retrouvé dans 45% des cas (20). Parmi ces cas, la translocation t(8;14) (q24;q32) impliquant MYC avec IGH est retrouvée dans 98% des cas. Le gène de la chaîne légère Kappa est aussi décrit comme partenaire. Une minorité des cas avec un réarrangement

de MYC n'ont pas de partenaires retrouvés. Plusieurs études décrivent la plus forte prévalence du réarrangement de MYC chez les patients HIV positifs (20).

J. Diagnostics différentiels

1. Les lymphomes de différenciation terminale

La différenciation terminale, ou différenciation plasmocytaire, est définie par un immunophénotype particulier. Cet immunophénotype est celui du plasmocyte, la cellule B la plus différenciée. Il est caractérisé par l'expression des marqueurs plasmocytaires (CD138, CD38, MUM1/IRF4) et par l'absence d'expression des marqueurs lymphocytaires B plus précoces (CD20 et PAX5). Les cellules tumorales présentant un phénotype de différenciation terminale ont, classiquement, une morphologie plasmocytaire ou plasmoblastique. Néanmoins, certaines cellules tumorales peuvent ressembler à des cellules plus immatures comme l'immunoblaste.

Le LPB n'est pas le seul lymphome B à présenter une différenciation terminale. Les lymphomes qui peuvent avoir une morphologie plasmoblastique et un immunophénotype plasmocytaire, sont : le myélome plasmocytaire (anciennement myélome multiple), le lymphome primitif des séreuses et sa variante extra cavitaire, le lymphome B à grande cellules ALK+, le lymphome B diffus à grandes cellules HHV8+.

a) **Le myélome plasmocytaire**

Le myélome plasmocytaire est avant tout une maladie clinico-biologique qui reste extrêmement plus fréquente que le lymphome plasmoblastique. La prolifération des plasmocytes qui la caractérise, s'exprime biologiquement par la sécrétion d'une immunoglobuline ou d'une de ses parties dans le sang circulant. Quand la sécrétion est importante ou prolongée, elle peut provoquer, une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et une lyse osseuse caractéristique. La prolifération plasmocytaire est essentiellement retrouvée dans la moelle osseuse. Rarement ou en cas de maladie avancée d'autres organes peuvent être touchés par la prolifération. La forme circulante isolée existe mais reste exceptionnelle. Le LPB se présente comme une lésion extra médullaire qui ne sécrète pas d'immunoglobuline. Ces deux pathologies peuvent être rencontrées quel que soit le statut d'immunocompétence.

D'un point de vue morphologique et immunophénotypique, le myélome plasmocytaire et le LPB sont presque identiques. La seule différence est liée à l'EBV, qui est très rarement positif dans le myélome multiple et qui est retrouvé dans 50 à 70% des LPB (18).

Le diagnostic différentiel entre un lymphome plasmoblastique et un myélome plasmocytaire dépend plus de la confrontation clinico-radio-biologique que de l'examen du pathologiste (21).

b) **Le lymphome primitif des séreuses**

Le lymphome primitif des séreuses se présente comme des épanchements séreux sans masse identifiable. Les cellules tumorales sont retrouvées en suspension dans les

épanchements. Néanmoins, de rares cas se présentent comme des masses isolées, souvent à proximité des séreuses, et sont nommés lymphomes primitifs des séreuses extra cavitaires. Ils présentent une morphologie plasmocytaire ou plasmoblastique avec un immunophénotype de différenciation terminale. L'EBV est souvent détecté. Néanmoins, cette maladie est liée à l'HHV8 qui est détectable en immunohistochimie dans les cellules tumorales.

Le lymphome plasmoblastique ne se présente pas par des épanchements séreux et n'est pas lié à l'HHV8.

c) **Lymphome B diffus à grandes cellules HHV8 +**

Le lymphome B diffus à grandes cellules HHV8 + est un lymphome très rare qui se développe, habituellement, chez les patients porteurs de la maladie de Castleman multicentrique du sujet VIH + souvent en immunosuppression sévère. Les cellules tumorales ont pour origine un lymphocyte B immature IgM+. De ce fait, bien que leur morphologie soit plasmoblastique, leur gène des immunoglobulines n'a pas subi les mécanismes d'hypermutation somatique et de commutation de classe. De plus, les cellules sont infectées par l'HHV8.

Même si la présence d'une maladie de Castleman multicentrique et l'absence d'hypermutation somatique et de commutation de classe sont des arguments en faveur du DLBCL HHV8, ils peuvent être rencontrés chez des patients porteurs d'un LPB. Néanmoins, la détection immunohistochimie de l'HHV8 permet de porter le diagnostic.

d) **Lymphome B à grandes cellules ALK+**

Ce lymphome présente majoritairement de grands noyaux avec un nucléole proéminent et un cytoplasme éosinophile bien développé. Quelques cas arborent une morphologie plasmoblastique. La détection de la protéine ALK permet de classer le diagnostic. Par définition aucun LPB n'exprime la protéine ALK.

2. Les lymphomes EBV +

L'EBV est impliqué et détecté dans de nombreux lymphomes B, T et NK(22). Plusieurs lymphomes agressifs B peuvent présenter une infection des cellules tumorales par l'EBV comme le lymphome de Burkitt, le DLBCL EBV+ NOS, le DLBCL associé à l'inflammation chronique, la papulose lymphomatoïde, le lymphome B intravasculaire à grandes cellules, l'ulcère muco-cutané EBV positif et le PEL. A l'exception du cas du PEL discuté précédemment, les autres entités ont un clone tumoral B mature précoce (CD20 et PAX5 positifs et CD138 et MUM1 négatifs) et ne ressemblent morphologiquement pas au lymphome plasmoblastique.

3. Les lymphomes de l'immunodéprimé

Les patients immunodéprimés ont un risque plus élevé que les patients immunocompétents de développer un lymphome. L'OMS 2016 différencie quatre classes de lymphoproliférations liées à l'immunodépression : les désordres lymphoprolifératifs post transplantation, les lymphomes associés au VIH, les lymphoproliférations liées aux déficits immunitaires constitutionnels et les lymphoproliférations liées aux autres causes

d'immunodépression. Quelle que soit la cause d'immunosuppression, les désordres hémato-pathologiques peuvent être classés en désordres non destructeurs, lymphoprolifération destructrice polymorphe, lymphoprolifération destructrice monomorphe et lymphome de Hodgkin classique. Bien que le lymphome plasmoblastique soit une lésion destructrice et monomorphe, ces deux caractères peuvent être difficiles à apprécier sur de petits prélèvements. De plus, ces désordres hématologiques sont souvent secondaires à une réactivation de l'EBV et peuvent tromper le pathologiste, d'autant plus si l'information clinique d'immunosuppression ne lui a pas été remise. C'est pourquoi il est important de revenir sur ces notions.

a) **Désordres non destructeurs**

Les désordres non destructeurs sont surtout décrits chez les patients transplantés et ceux atteints d'un déficit immunitaire constitutionnel. Il s'agit d'hyperplasie folliculaire, d'hyperplasie plasmocytaire et de mononucléose infectieuse. Outre le caractère non destructeur, l'hyperplasie plasmocytaire peut avoir un côté monomorphe. Mais les cellules restent de petite taille, avec une morphologie de plasmocyte mature, et vont présenter une polytypie.

b) **Lymphoprolifération destructrice polymorphe**

La lymphoprolifération destructrice polymorphe est une entité encore mal comprise. Elle est décrite dans tous les types d'immunosuppression. Elle se présente par une prolifération destructrice de cellules B polymorphe pouvant prendre l'aspect des cellules B à tous leurs stades de maturation (immunoblastes, cellules lymphoïdes de taille moyenne, plasmocytes). Certains immunoblastes peuvent avoir une morphologie Reed-Sternberg like. L'inquiétude peut

être exacerbée par les nombreuses mitoses, la présence de nécrose, les cellules EBV + et parfois la présence d'une monotypie focale. Le profil oligoclonal en génétique laisse à penser que cette entité n'est pas un lymphome. Ce diagnostic peut-être extrêmement difficile à différencier de véritables lymphomes comme le Hodgkin ou un B diffus à grande cellules ou bien encore d'une mononucléose infectieuse. Néanmoins, dans le lymphome plasmoblastique, bien que les clones tumoraux puissent s'associer avec quelques lymphocytes B matures et plasmocytes, la prolifération de cellules plasmoblastique reste prépondérante.

c) **Lymphoprolifération destructrice monomorphe**

C'est dans cette catégorie que sont classés tous les lymphomes de l'immunodéprimé à l'exception du lymphome de Hodgkin classique. Les lymphomes sont plus fréquents dans tous les types d'immunosuppression. Quelle que soit la catégorie, le lymphome B diffus à grandes cellules reste le type le plus fréquent. Il est suivi du lymphome de Burkitt, du lymphome plasmoblastique, du myélome plasmocytaire, du lymphome T périphérique NOS, etc... Pour tous les lymphomes les critères diagnostiques restent les mêmes que chez l'immunocompétent. Outre la fréquence de ces pathologies, cette forme de classification a permis de mettre en évidence quelques variations morphologiques selon le type d'immunosuppression. Néanmoins, elle ne modifie pas la liste de diagnostics différentiels.

d) **Lymphome de Hodgkin classique**

Les lymphomes de Hodgkin sont aussi plus fréquemment rencontrés chez les immunodéprimés quelle qu'en soit la cause. Cette catégorie a permis de décrire la variation de fréquence des sous-types selon le type d'immunosuppression. La morphologie étant comparable à celle de l'immunocompétent, le lymphome de Hodgkin

de l'immunodéprimé ne fait pas partie des diagnostics différentiels du lymphome plasmoblastique.

K. EBV

L'Epstein Barr virus (EBV) ou human gammaherpesvirus 4 (HHV4) est un virus ubiquitaire oncogénique appartenant à la famille des *herpesviridae* et à la sous-famille des *gammaherpesvirinae*(23). Il a été découvert en 1964 par M. Epstein, et son étudiante Y. Barr à partir de cellules d'un lymphome de Burkitt africain(24). Par la suite, ce virus a été détecté chez 90% de la population mondiale. La primo infection se fait pendant l'enfance, à des âges plus précoces dans les pays en voie de développement. Elle est asymptomatique dans plus de deux tiers des cas aux Etats-Unis. La contamination se fait par la salive et sa forme symptomatique initiale, la mononucléose infectieuse, a été nommée « maladie du baiser » (« kissing disease ») (25). Ce virus cause aussi des pathologies malignes comme des lymphomes (Burkitt, Hodgkin, les lymphoproliférations post transplantations) ou encore des carcinomes (nasopharyngés, gastriques, mammaires). Bien que son potentiel tumorigène soit démontré in vitro (26), la majeure partie de la population porteuse du virus ne développe pas de pathologies malignes (27).

Lors de la primo infection, le virus diffuse à travers la sphère ORL où il va s'intégrer à deux cibles physiologiques importantes que sont les cellules épithéliales et les lymphocytes B. Dans ces deux cibles, le génome viral peut soit s'intégrer au génome (provirus) soit rester dans le noyau sous la forme d'un ADN circulaire non intégré au

génomique (épisode). Une fois installé, le virus va soit induire une réplication lytique, soit entrer dans une des phases latentes. La réplication lytique se passe au niveau des cellules épithéliales. Le virus se multiplie et la lyse cellulaire libère les virions qui vont se répandre dans la matrice extra cellulaire ou la salive afin de contaminer d'autres cellules épithéliales, d'autres hôtes ou d'autres lymphocytes B du chorion (28). En phase latente, le virus peut soit rester quiescent, soit diriger la cellule à se différencier ou se multiplier. Il existe 4 phases latentes de l'EBV qui sont définies par un profil d'expression des protéines et des ARN viraux. En effet l'EBV s'exprime à travers la production de 9 protéines, 2 ARNs non codants (EBERs) et 44 micro ARNs (ou BART-BHRF1 miARNs) (29). Les 9 protéines sont composées de 6 protéines nucléaires (EBNAs 1, 2, 3A, 3B, 3C et LP) et de 3 protéines membranaires (LMP 1, 2A et 2B). Les différentes latences ont tout d'abord été retrouvées dans les pathologies malignes liées à l'EBV, puis, ont été reliées à la physiopathologie de la persistance asymptomatique de l'EBV. Lors de la persistance asymptomatique, l'EBV commence par infecter un lymphocyte B immature et exprime toutes ses protéines et ARNs (latence III). Ceci a pour effet d'induire la différenciation du lymphocyte immature en centroblaste au sein d'un centre germinatif. Dans le centre germinatif, le centroblaste va cesser d'exprimer EBNA2 (latence IIa) ou LMP1 (latence IIb) afin de se différencier en lymphocyte B mémoire. Une fois devenue lymphocyte B mémoire, la cellule cesse d'exprimer ses protéines et ARNs (latence 0). Ce lymphocyte B mémoire peut se multiplier pour former d'autres lymphocytes B mémoires en réexprimant EBER 1 et 2, EBNA1, LMP2A et B et les miARNs (latence I) (Figure 1) (28,29). Les latences de type I, II et III ont été reliées respectivement au lymphome de

Burkitt, au lymphome de Hodgkin et aux lymphoproliférations post transplantation (Tableau 1).

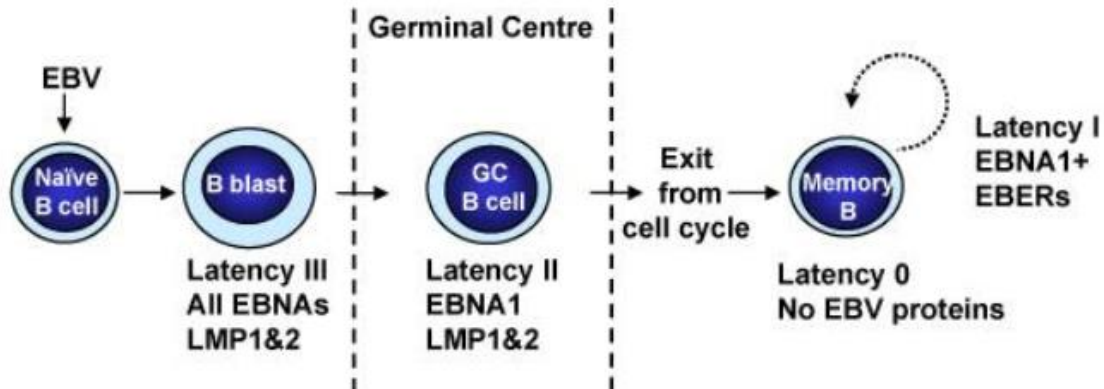


Figure 1. Latence de l'EBV pendant la phase de persistance asymptomatique au sein des lymphocytes B

| LATENCE | EXPRESSION | PROFIL IHC | PERSISTANCE ASYMPTOMATIQUE DE L'EBV | PATHOLOGIES MALIGNES ASSOCIEES |
|------------|--|-----------------------------|---|--|
| 0 | Aucune | EBER – LMP1 – EBNA2 – | Lymphocyte B mémoire quiescent | Aucune |
| I | EBNA 1 LMP2A et 2B EBERS miARNs | EBER+ LMP1 – EBNA2 - | Multiplication du lymphocyte B mémoire | Lymphome de Burkitt Carcinome gastrique |
| IIA | EBNA 1, 3A, 3B, 3C, LP. 3LMP EBERS miARNs | EBER+ LMP1 + EBNA2 - | Différenciation d'un centroblaste en un lymphocyte B mémoire. | Lymphome de Hodgkin Carcinome mammaire |
| IIB | 6 EBNA LMP 2A et 2B EBERS miARNs | EBER+ LMP1 – EBNA2 + | | Carcinome nasopharyngé |
| III | 6 EBNA 3LMP EBERS | EBER+ LMP1 + EBNA2 + | Différenciation d'un lymphocyte B | Lymphoprolifération post transplantation |

Tableau 1. Caractéristiques des latences de l'EBV

Le moyen par lequel l'EBV induit des proliférations malignes n'est pas clairement défini. Néanmoins, toutes les protéines et ARNs exprimés par l'EBV ont un rôle anti apoptotique (30). Ce climat permet à d'autres altérations, comme celles de cMYC de devenir oncogénique(30).

L. cMYC

MYC est une famille de gènes régulateurs et proto oncogènes qui codent pour des facteurs de transcription. Elle comprend trois gènes : c-myc(MYC), i-myc(MYCL) et n-myc(MYCN). Les facteurs de transcription de cette famille sont impliqués dans la régulation de la neurogenèse, la myogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire, la détermination sexuelle et d'autres processus essentiels dans les organismes eucaryotes.

Néanmoins, c-MYC ou « v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog » emprunte aussi le nom de MYC dans la littérature. C'est un proto oncogène, dénommé comme tel en 1982 en rapport à son homologie avec le gène v-myc (avian Myelocytomatosis Virus). Initialement décrit comme le partenaire de IGV dans le lymphome de Burkitt, il est désormais considéré comme un régulateur de 10 à 15% de tous les gènes humains. MYC intègre les signaux de différentes voies de signalisation pour réguler de nombreuses fonctions comme, la croissance et la prolifération cellulaire,

la transcription, la traduction, le métabolisme cellulaire et l'apoptose. Il se situe en 8q24. Il comporte trois exons, dont seuls les deux derniers sont codants, et quatre promoteurs, dont le promoteur P2 qui assure 80 à 90% de sa transcription. Les courtes demi vies de son ARN messenger et de sa protéine, la nécessité d'une régulation positive pour atteindre des concentrations efficaces et sa capacité à induire l'apoptose dans la cellule où il s'active, sont autant de paramètres à délicatement contrôler pour qu'il puisse s'exprimer. MYC n'est donc pas activé comme les autres proto oncogènes par des mutations activatrices dans ses séquences codantes. MYC agit par l'expression non contrôlée de sa protéine intacte par différents mécanismes : mutation par insertion, amplification génique, translocation ou activation par d'autres voies de signalisation (RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, IKAROS/IRF4, DIS3/LIN28/Let-7)(15,31).

Dans le LPB, MYC est surexprimé soit par translocation (49% des cas) soit par amplification (11% des cas)(32). Contrairement au lymphome de Burkitt, les LPB avec un réarrangement de MYC ont un caryotype complexe. Ceci laisse penser que le réarrangement se produit au cours de l'évolution de la maladie. Le fort index de prolifération du LPB pourrait être expliqué par le réarrangement de MYC (31). Des réarrangements de MYC ont aussi été décrits dans des myélomes plasmocytaires agressifs en progression (33,34). Des lymphomes indiscernables entre LPB et myélomes plasmocytaires avec une morphologie plasmoblastique et des réarrangements de MYC sur caryotypes complexes laissent à penser que MYC contribue à la morphologie plasmoblastique et à l'agressivité de la maladie (35).

M. Physiologie

1. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines codées par de nombreux gènes. Elles peuvent être membranaires ou sécrétées. Leurs rôles sont variés. Lorsqu'elles ont pour but de se lier à des antigènes, elles sont communément appelées anticorps.

a) Structure

Ces anticorps sont formés de quatre chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, reliées entre elles par des ponts disulfures. Les gènes codants les chaînes lourdes sont situés sur le chromosome 14 (locus 14q32.33), ceux codant les chaînes légères Kappa sur le chromosome 2 (locus 2p11.2), ceux codant les chaînes légères Lambda sur le chromosome 22 (locus 22q11.2). Chaque chaîne légère est composée d'un domaine variable (VL) et d'un domaine constant (HL), alors que les chaînes lourdes sont composées d'un domaine variable (VH) et de 3 à 4 domaines constants (CH). Pour un anticorps donné, les deux chaînes lourdes et légères sont respectivement identiques (Figure 2). Les domaines variables servent à la reconnaissance de l'antigène et les domaines constants servent à ce que l'anticorps soit reconnu par différents autres acteurs.

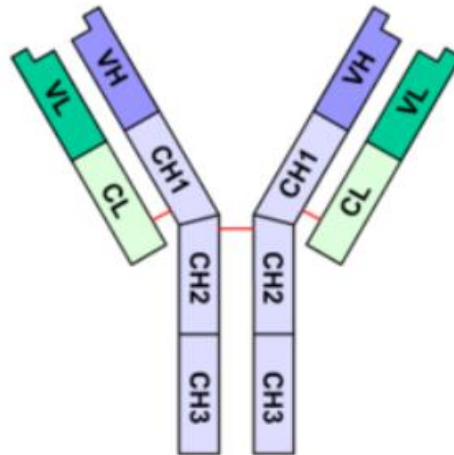


Figure 2. Structure d'une immunoglobuline

b) Les domaines constants : les isotypes

Les isotypes correspondent aux différents types d'immunoglobulines qui se distinguent les unes des autres par le changement de structure du domaine constant de la chaîne lourde. On distingue 5 classes d'immunoglobulines (IgM IgD IgG IgA IgE) et 6 sous-classes d'immunoglobulines : 4 IgG (IgG1 2 3 et 4) et 2 IgA (IgA1 et 2). Chacune de ces classes et sous-classes correspond à différents loci du gène. Les isotypes d'anticorps n'ont que la partie constante qui varie, leur partie variable et donc leur spécificité vis-à-vis un antigène ne change pas. Ces différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines vont permettre à l'anticorps d'être fixé sur différentes cibles, afin de varier leur fonction.

Les chaînes légères n'ont qu'un locus de chaîne lourde sur leur chromosome.

c) **Les domaines variables : la recombinaison VDJ**

Les domaines variables ont pour objectif de reconnaître une grande quantité d'épitopes différents. Pour ce faire, le fragment protéique du domaine variable est issu d'un processus singulier, appelé recombinaison V(D)J.

Les domaines variables des immunoglobulines sont composés de 3 types de segments : les segments V, les segments D et les segments J. Le nombre de segments V et J varie selon que l'on soit sur la chaîne lourde ou sur l'une des chaînes légères. Seule la partie variable des chaînes lourdes comporte le segment D, les chaînes légères ne comportent que les segments V et J. Chaque segment comporte un promoteur avec des exons et un intron lui permettant de synthétiser une partie de la protéine.

La recombinaison VDJ est la première étape du processus partant du génome complet à la formation d'une immunoglobuline issue seulement d'un seul segment V, D, J et H (segment des chaînes lourdes). Le principe de la recombinaison est d'éliminer une partie de l'ADN présente entre deux segments afin qu'ils se placent à côté. Elle se déroule dans la moelle osseuse au sein des précurseurs lymphoïdes pour former des lymphocytes B immatures. Pour les chaînes lourdes, elle débute par l'élimination d'une partie de l'ADN entre un segment D et un segment J choisi au hasard, c'est la recombinaison D-J. Elle est suivie par la recombinaison V-DJ. Pour les chaînes légères il se produit une seule recombinaison V-J.

Par la suite, la transcription et un épissage alternatif vont finir de rapprocher le domaine variable (VDJ) avec le domaine constant (H) (Figure 3).

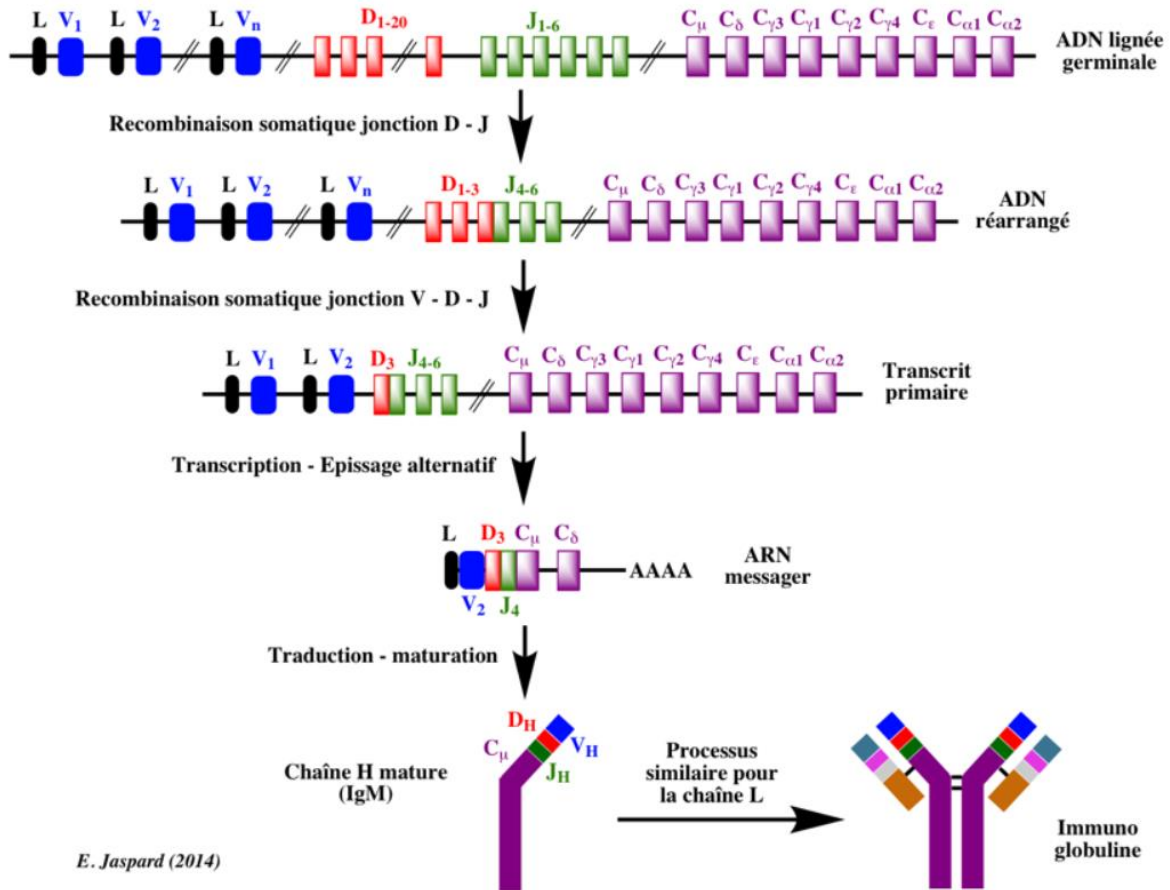


Figure 3. Processus de la recombinaison VDJ

Ces différentes étapes, dont le choix des différents partenaires est aléatoire, aboutissent à la grande diversité d'antigènes reconnaissables.

2. Le BCR

Les lymphocytes B de la cellule immature au lymphocytes B mémoires, sont caractérisés par la présence d'une protéine membranaire appelée : le récepteur des lymphocytes B (B cell receptor ou BCR). Ce BCR est composé d'une immunoglobuline

associée à une protéine transmembranaire, le CD79. Le CD79 est un hétérodimère composé des sous unités alpha (CD79a) et beta (CD79b). Sa partie cytoplasmique permet la transduction du signal par la phosphorylation de kinases de la famille Src. Parmi les lymphocytes B, seul le plasmocyte cesse d'exprimer cette protéine membranaire dès le stade de plasmoblaste. Le BCR a une structure qui va évoluer avec la maturation du lymphocyte. Le BCR va être élaboré au cours de la recombinaison VDJ dans la moelle osseuse. En cas d'activation, son affinité et sa fonction vont être précisées au cours des mécanismes d'hypermutation somatique et de commutation de classe au sein des centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires.

a) **Elaboration du BCR**

La première étape de constitution du BCR se passe dans la moelle osseuse. Les progéniteurs B, appelés pro lymphocytes, n'expriment pas encore le BCR. Les pro-lymphocytes B précoces vont avoir subi le réarrangement D-J de la chaîne lourde. Puis les pro-lymphocytes B tardifs vont subir le réarrangement V-DJ de la chaîne lourde. Au stade de grandes cellules pré-B, les cellules vont exprimer cette chaîne légère immature associée à une pseudo chaîne légère pour former un BCR immature appelé : pré-BCR. A cette étape le pré BCR est testé, si les cellules n'expriment pas de pré-BCR elles sont éliminées. Au stade de petites cellules pré-B, il se produit le réarrangement V-J de la chaîne Kappa. Si le réarrangement n'est pas productif, la chaîne Lambda se réarrange.

Si l'une des chaînes légères a été produite, le lymphocyte exprime alors un BCR avec une IgM et devient un lymphocyte B immature. Ce BCR est de nouveau testé de

manière à éliminer les cellules qui réagissent soit trop soit pas du tout avec les antigènes du soi. Les lymphocytes ayant passé cette sélection se mettent à produire des IgM et des IgD par épissage alternatif et portent le nom de lymphocytes B matures naïfs. Ces lymphocytes vont quitter la moelle pour aller terminer leur maturation dans les organes lymphoïdes secondaires.

b) **Conséquence de l'activation du BCR**

Les lymphocytes B matures naïfs vont rejoindre les organes lymphoïdes secondaires où ils attendent d'être activé par la fixation d'un antigène sur l'immunoglobuline de leur BCR. Lorsque le BCR est activé, il induit la formation d'un centre germinatif afin que deux mécanismes se mettent en place pour augmenter la spécificité vis-à-vis de l'antigène et la spécificité de la réaction immunitaire. Il s'agit de l'hypermutation somatique et de la commutation de classe.

(1) L'hypermutation somatique

Lors de l'hypermutation somatique, des mutations ponctuelles sont produites dans les régions variables du gène. Les nouvelles immunoglobulines vont avoir une nouvelle affinité vis-à-vis de l'antigène initial. Si l'affinité est diminuée la cellule meurt, si l'affinité augmente la cellule vit.

Cette étape a pour objectif de sélectionner des cellules avec un BCR plus affin pour l'antigène ayant initié cette étape.

(2) La commutation de classe

Les lymphocytes matures naïfs expriment déjà l'IgM et l'IgD car ce sont les deux loci les plus proches de la région VDJ sur le gène. Le locus de l'IgD est étroitement lié avec le locus de l'IgM et ces deux loci sont généralement exprimés ensemble. La commutation de classe a pour but de remplacer les loci de l'IgM-IgD par un autre locus afin d'exprimer un autre isotype d'immunoglobuline. Elle se réalise par une excision irréversible des brins d'ADN entre la partie VDJ et le locus de l'isotype choisi.

Le changement d'isotype d'immunoglobuline permet de choisir le type de réponse immunitaire voulu.

Maintenant que l'on sait comment est élaboré le BCR, passons à son application : la production de plasmocytes.

3. La maturation plasmocytaire

La production d'un plasmocyte à partir d'un lymphocyte B mature naïf peut emprunter deux voies : la voie directe et la voie indirecte.

a) Voie directe

Une partie mineure des plasmocytes peut emprunter une voie de maturation rapide où les lymphocytes B naïfs vont directement se différencier en plasmocytes, sans passer par un centre germinatif. Dans les ganglions, cette étape a lieu dans le cortex.

Les plasmocytes qui dérivent de cette voie ne présentent ni hypermutation somatique ni commutation de classe de leur gène des immunoglobulines (36). Ils expriment seulement une IgM de faible affinité. Cette étape a l'avantage d'être plus rapide que le passage par un centre germinatif et permet une première vague d'immunité.

b) **Voie indirecte**

Les plasmocytes sont majoritairement produits à travers une étape plus longue qui se produit au sein des centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires.

Lorsque le lymphocyte B mature naïf voit son BCR activé par un antigène, il va présenter une brève expression de MYC, qui va rapidement être inhibée par l'activation de Bcl6. Le lymphocyte B mature naïf entre dans la zone sombre du centre germinatif. Son noyau va s'agrandir et sa chromatine se décondenser pour devenir un centroblaste. Le centroblaste va réaliser une étape d'hypermutation somatique. Puis le centroblaste migre dans la zone claire du centre germinatif où les BCR les plus affins sont sélectionnés. Le remodelage de la chromatine aboutit à des cellules à petit noyau clivé, appelées centrocytes. Les cellules avec des BCR peu affins subissent des phénomènes d'apoptose et sont phagocytées par les macrophages à corps apoptotiques (appelés autrefois macrophages à corps tingibles).

Grâce à la stimulation de la voie NF Kappa B, du facteur 4 de régulation de l'interféron (IRF4) et par la diminution de BCL6, MYC peut être réactivé. Cette réactivation permet aux centrocytes de migrer de nouveau dans la zone sombre pour subir une nouvelle hypermutation somatique, sous le contrôle de ID3. Puis la cellule revient dans

la zone claire. Ce mécanisme peut être réalisé plusieurs fois et a pour objectif d'affiner davantage le BCR.

Dans la zone claire, le centrocyte peut subir le mécanisme de commutation de classe. A la sortie du centre germinatif, une partie des centrocytes devient des lymphocytes B mémoires et l'autre partie des plasmocytes. La différenciation en lymphocyte B mémoire passe par l'activation de Bcl6 qui active PAX5. La différenciation en plasmocyte passe par l'activation de BLIMP1/PRDM1 qui, dans un premier temps, active MYC et inhibe PAX 5, BCL6 ce qui permet la transformation d'un centrocyte en plasmoblaste. A partir de cette étape les cellules expriment le CD38 et le CD138. Dans un second temps, BLIMP1 va inhiber MYC et permettre au plasmoblaste se différencier en plasmocyte (37). Les immunoglobulines produites par le plasmocyte sont sécrétées en extra cellulaire et la majeure partie des plasmocytes cesse d'exprimer le BCR.

Les plasmocytes issus de cette voie vont exprimer des IgG, des IgA ou des IgE. Par la suite, ces plasmocytes migrent majoritairement dans la moelle osseuse et minoritairement dans le chorion des muqueuses digestives où ils vont devenir le réservoir de l'immunité humorale, respectivement systémique et muqueuse.

4. Le lymphome plasmoblastique

La physiopathologie du lymphome plasmoblastique est encore en partie incomprise. Une partie des LPB seraient issus de cellules B ayant transité par un centre germinatif et une autre partie serait directement dérivée des lymphocytes B matures naïfs

(38). Néanmoins, la fréquence de l'EBV et d'altérations de MYC dans ces lymphomes laissent à penser que leurs mécanismes oncogènes guident la lymphomagenèse.

a) **EBV**

L'EBV est associé à la prévention de l'apoptose des lymphocytes B par différents mécanismes liés à ses protéines et ARNs. Elle agit sur les voies intrinsèques et extrinsèques de l'apoptose.

Pour la voie extrinsèque, LMP1, qui mime CD40, va à l'aide des lymphocytes T, activer le voie NF- κ B va, à son tour, activer FLIP qui va inhiber la caspase 8. LMP1 protège ainsi la cellule de l'apoptose induite par la voie extrinsèque médiée par FAS.

La voie intrinsèque, qui est médiée par le BCR et le TGF β , va être inhibée à plusieurs niveaux. La voie NF- κ B, activée par LMP1, va inhiber ATF3 et BAX, deux protéines inductrices de l'apoptose. LMP2A va s'associer avec Syk et Src pour inhiber l'apoptose. Les miARNs BHRF1 vont inhiber BAK et les protéines BH3-only pour inhiber l'apoptose. EBNA 3A et EBNA 3C vont non seulement inhiber une des protéines BH3-only mais aussi protéger la cellule de l'apoptose induite par MYC (Figure 4).

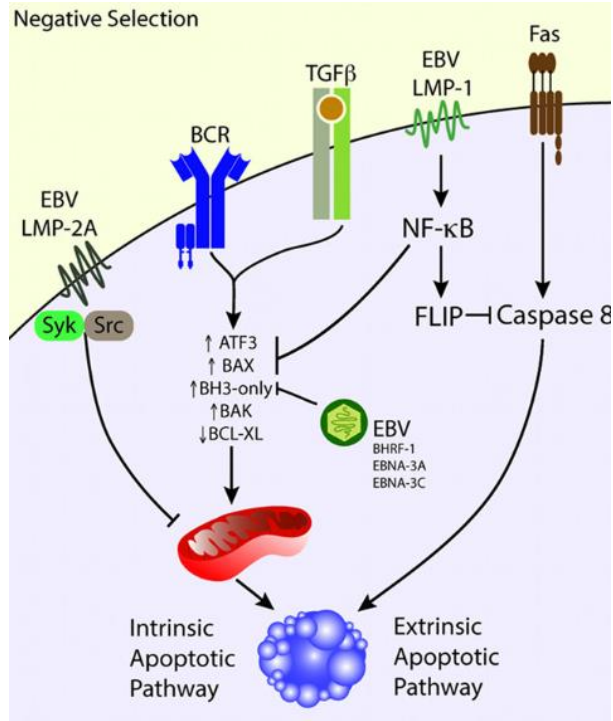


Figure 4. Mécanismes anti apoptotiques induits par l'EBV dans les lymphocytes B

b) MYC

Plus précisément que précédemment décrit, le plasmoblaste est suspecté dériver d'un centrocyte qui a activé sa voie NF- κ B, qui exprime IRF4/MUM1 et n'exprime pas Bcl6. A partir de cette cellule, BLIMP1 induit dans un premier temps la différenciation en plasmoblaste et dans un second temps la maturation en plasmocyte.

Une augmentation de MYC inhiberait Bcl6 et forcerait un grand nombre de centrocytes à se différencier en plasmoblastes sous l'effet de BLIMP1. Et, MYC empêche BLIMP1 d'induire la différenciation du plasmoblaste en plasmocyte (Figure 5) (2).

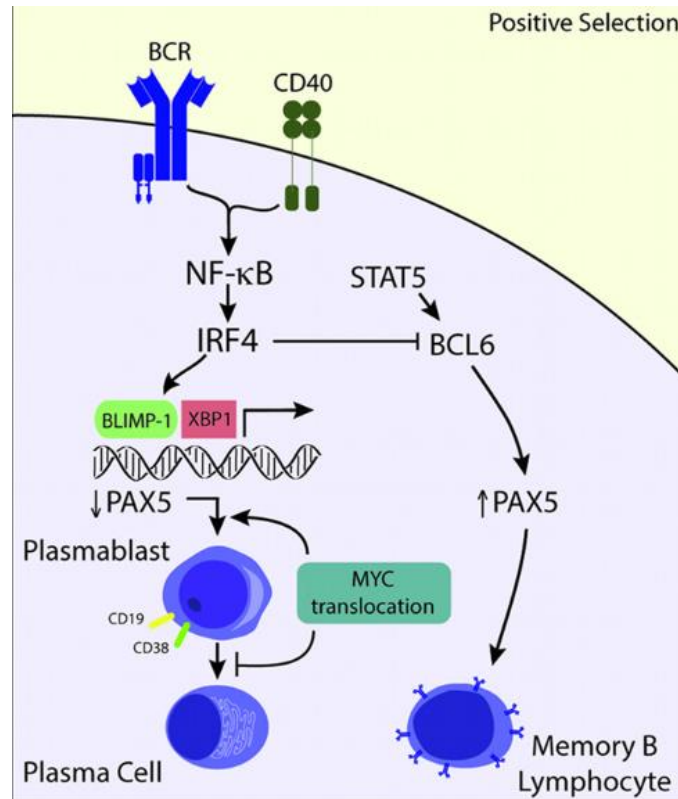


Figure 5. Induction de la formation de plasmoblastes secondaire au réarrangement de MYC

N. Lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés.

Les lymphomes cutanés primitifs sont des maladies rares, évaluées en France à 1,06/100000 habitants (39). Les lymphomes T représentent 80% de ces lymphomes et les lymphomes B seulement 20%. Parmi les lymphomes B, la classification de l'OMS 2018 reconnaît 3 entités : le lymphome des zones marginales primitif cutané, le lymphome centro-folliculaire primitif cutané et le lymphome diffus à grandes cellules B de type jambe primitif cutané. Il existe de très rares cas de lymphomes B primitifs cutanés ne rentrant pas dans la classification de l'OMS, comme le lymphome B EBV induit ou le lymphome plasmoblastique primitif cutané (LPBC).

Le lymphome plasmoblastique est connu, par l'intermédiaire d'une trentaine de rapports de cas, comme pouvant avoir une présentation cutanée. La présentation cutanée est un terme vague qui fait référence au mode de découverte de la maladie. Ce terme regroupe deux entités qui peuvent être différenciées après un bilan d'extension : les métastases cutanées de lymphomes plasmoblastiques extra cutanés et les lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés. Si le bilan d'extension retrouve au moins une localisation extra cutanée du LPB alors la lésion cutanée est considérée, par argument de fréquence, comme une métastase du LPB. Si le bilan d'extension est négatif alors le LPB est considéré comme un LPBC.

Les LPBC sont seulement connus à travers une quinzaine de cas rapportés de la littérature dont le premier date de 2003 (40). Quelques données thérapeutiques et pronostiques divergent de celles des LPB. Il est légitime de se demander si le LPBC agit comme un LPB ou comme une entité à part entière.

O. GFELC

Le groupe français d'étude des lymphomes cutanés est une association ayant pour objet l'étude et la prise en charge des lymphomes cutanés et des hémopathies cutanées bénignes et malignes.

Elle se donne pour objectifs de :

- Conduire et promouvoir la recherche dans ce domaine et toutes études pouvant s'y rattacher directement ou indirectement
- Participer à la formation permanente de ses membres,
- Participer à l'organisation de réunions d'enseignement, de formation continue ou de congrès dans ce domaine,
- Organiser des réunions nationales de recours de concertation multidisciplinaire en onco-dermatologie dans ces domaines.
- Publier et diffuser tous travaux se rattachant à l'objet de l'Association

Il est constitué d'un centre expert national (Saint-Louis, Paris) et de 38 centres experts régionaux dont 3 belges et 2 suisses. Chaque centre comprend au minimum un clinicien dermatologue et un pathologiste (plus, pour certains centres, un biologiste moléculaire). Les réunions ont lieu 6 fois par an sur 2 jours avec :

- Une journée « pathologie » consacrée à la relecture des prélèvements cutanés au microscope multi tête (3 centres relisant chacun 100 cas / réunion)
- Une 1/2 journée de RCP de recours nationale (dermatologues et pathologistes) avec présentation anatomoclinique des cas difficiles ou rares pour décision diagnostique et/ou thérapeutique.

- Une 1/2 journée de présentation et discussion des travaux et des protocoles/essais cliniques en cours ou à venir.

Sa base de données comprend plus de 10000 patients enregistrés avec par exemple en 2014 enregistrement de 1229 nouveaux cas de lymphomes cutanés, 1182 relectures anatomopathologiques et 112 dossiers présentés en RCP nationale. Cette base permet de promouvoir des dizaines de protocoles et d'essais cliniques et aboutit à de nombreuses publications.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

A. Objectif Principal

La présentation cutanée d'un lymphome plasmoblastique est extrêmement rare. La littérature fait mention d'une quinzaine de cas cutanés primitifs et secondaires.

L'objectif principal de notre étude était donc, à partir d'une série de cas recueillis sur la base de données du GFELC :

-de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, morphologiques, phénotypiques, ainsi que la réponse thérapeutique et la survie associées aux lymphomes plasmoblastiques de présentation cutanée.

B. Objectifs secondaires

1. Rôle de MYC et de l'EBV dans les LPBC

La dérégulation du gène MYC et l'activation de l'EBV ont été décrits comme des drivers de divers lymphomes. Cette identification permet de mieux comprendre la lymphomagenèse et d'appuyer l'intérêt de développer des thérapies ciblées.

Un des objectifs secondaires a été d'évaluer l'expression des ARN de l'EBV par les cellules tumorales.

Un deuxième objectif secondaire a été d'évaluer la présence d'un réarrangement du gène MYC dans les cellules tumorales.

2. Expression de PD1 et PDL1 dans les LPBC

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont des thérapies émergentes ayant montré d'importants bénéfices sur certains cancers solides. Leur utilisation est en partie validée par l'expression immunohistochimique des protéines PD1 et PDL1. L'extension de leur utilisation à l'hématologie est en progression.

Un des objectifs secondaires a été d'analyser l'expression immunohistochimique des protéines PD1 et PDL1 par les cellules tumorales et leur microenvironnement.

III. MATERIEL ET METHODE

A. Projet d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective multicentrique dont le projet a été d'étudier la localisation cutanée d'un lymphome rare, le lymphome plasmoblastique. Cette étude s'est appuyée sur la base de données nationale du GFELC. Les données ont été analysées par un binôme clinicien-anatomopathologiste. Une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée avec nos confrères dermatologues (annexe 2). Les médecins dermatologues, hématologues et anatomopathologistes de chaque patient ont été contactés pour leur présenter le projet d'étude, le protocole. Les patients vivants ont reçu une notice d'information et une lettre de non opposition.

1. Critères d'inclusions

Pour être inclus dans cette étude les patients devaient avoir reçu un diagnostic de lymphome plasmoblastique retenu en RCP nationale au GFELC.

2. Critères de non inclusion

Tous les patients qui s'étaient opposés à cette étude n'ont pas été inclus.

3. Recueil clinique

Les données cliniques ont été choisies en fonction de la littérature. Ces données ont été recueillies par l'intermédiaire d'une fiche de recueil adressée aux cliniciens des patients.

Ces fiches répertoriaient les données suivantes :

-Caractéristiques épidémiologiques :

Age ; sexe ; infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; antécédent de transplantation et/ou de greffe d'organe ; autre antécédent d'immunosuppression (hémopathie maligne autre que le lymphome plasmoblastique, cancer solide, traitement immunosuppresseur, autre situation).

-Caractéristiques cliniques :

Localisation des lésions ; type de lésions élémentaires ; surface du tégument atteint ; présence d'adénopathies(localisation) ; présence d'une hépatosplénomégalie.

-Caractéristiques biologiques :

Sérologie et/ou PCR EBV sur sang.

-Caractéristiques cytologiques :

Présence de cellules lymphomateuses (% de cellules tumorales) sur le médullogramme et/ou la biopsie ostéo-médullaire.

-Caractéristiques morphologiques :

Présence d'adénopathies (localisation) et/ou hépatosplénomégalie sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien ; présence d'un hypermétabolisme ganglionnaire (localisation) et/ou d'un hypermétabolisme hépatique et/ou splénique et/ou osseux sur la Tomographie à Emission de Positron (TEP).

-Thérapeutiques instaurées et réponse au traitement :

Les thérapeutiques instaurées pour chaque patient étaient relevées, et le profil de réponse selon la/les thérapeutique(s) instaurée(s) était analysé.

L'efficacité thérapeutique était classée comme suit :

- Réponse complète
 - Réponse partielle
 - Pas de réponse (stabilisation)
 - Majoration des lésions (progression)
- Survie :

La survie des patients a été analysée. La date des dernières nouvelles et la situation du patient (en vie/décédé) à cette date ont été recueillies.

4. Rapatriement du matériel

Le matériel ayant permis de faire le diagnostic a été collecté dans le service d'anatomie et cytologie pathologique du CHRU de Lille. Ce matériel comprenait : les blocs de paraffine, les lames, le compte rendu anatomopathologique et, si tel était le cas, les comptes rendus des analyses complémentaires réalisées en biologie moléculaire ou en cytogénétique. La demande de rapatriement dans le service de pathologie du CHRU de Lille s'est effectuée par e-mail, auprès des pathologistes référents au GFELC (annexe 1). Pour les cas qui n'étaient pas archivés dans les centres régionaux membres GFELC, nous avons contacté le pathologiste initial possédant le matériel. En l'absence de réponse une relance était effectuée.

5. Recensement du matériel

Dès leur réception dans le service, chacun des cas a été identifié via un numéro Diamic® spécifique à la recherche. Les paillasses étaient constituées de la feuille d'enregistrement Diamic®, du compte rendu anatomopathologique du GFELC et du courrier de demande de rapatriement du matériel. En fonction des cas, un compte rendu moléculaire ou cytogénétique était annexé.

Pour chaque cas, nous avons recensé le nombre de blocs et de lames reçus. Les blocs ont été analysés pour s'assurer que la silhouette correspondait bien aux lames reçues et pour estimer la quantité de matériel restant. Les lames ont été comptées et comparées au nombre de lames recensées dans le compte rendu anatomopathologique du GFELC. Ce matériel a été classé et conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les lames ont été numérisées via le scanner de l'institut : scanner de lames Ventana iScan HT de la société ROCHE®. Le fichier numérique pouvait être visualisé avec le logiciel Viewer Ventana iScan HT de la société ROCHE®.

6. Relecture des cas

Les lames HES et les lames d'étude immunohistochimique et d'hybridation *in situ* transmises ont été revues en microscopie optique par le trinôme dermatologue, pathologistes junior et sénior. La morphologie et l'expression des différents anticorps et sondes ont été évaluées. Pour les cas dont les lames immunohistochimiques étaient manquantes, les résultats mentionnés dans le compte rendu écrit étaient colligés. Toutes

ces données ont été centralisées dans un tableur Excel®. Après relecture des cas, un complément d'étude a été nécessaire pour certains dossiers.

7. Complément d'étude

a) Coloration standard

Après avoir fait le bilan du matériel reçu, nous avons réalisé une lame colorée par l'Hématoxyline, l'Eosine et le Safran (HES) pour les cas qui ne comportaient pas de coloration standard. Cette coloration a été réalisée sur un automate de coloration Tissue-Tek Prisma® Plus de la société Sakura®.

b) Immunohistochimie complémentaire à visée diagnostique

Dans certains cas et afin d'éliminer les diagnostics différentiels, des techniques immunohistochimiques complémentaires ont été réalisées avec les anticorps anti ALK et HHV8.

Les caractéristiques des anticorps primaires utilisés sont présentées dans le tableau 2.

| <i>Anticorps</i> | <i>Fabricant</i> | <i>Clone</i> | <i>Hôte</i> | <i>Dilution</i> | <i>Kit de révélation</i> |
|------------------|------------------|--------------|-------------|-----------------|--------------------------|
| <i>ALK</i> | Ventana/ROCHE | ALK1 | Souris | Prédilué | Ultraview |
| <i>HHV8</i> | Ventana/ROCHE | 13B10 | Souris | Prédilué | Optiview |

Tableau 2. Caractéristiques des anticorps primaires ALK et HHV8

A partir des blocs de tissus fixés puis enrobés en paraffine (FFPE), des coupes de 3 à 5 microns ont été préparées à l'aide d'un microtome. Les coupes ont été montées sur des lames chargées positivement, Dako FLEX (référence K8020) sans y ajouter de lamelle.

Les différentes étapes pré analytiques comprenant le déparaffinage, le démasquage, l'incubation, l'amplification et la révélation ont été réalisées par un automate Benchmark Ultra (Roche, Ventana Medical Systems, Etats-Unis). Elles sont présentées dans le tableau 3.

| <i>Anticorps</i> | <i>ALK</i> | <i>HHV8</i> |
|--------------------------|---|---|
| <i>Déparaffinage</i> | 72°C | 72°C |
| <i>Démasquage</i> | CC1 90 min T 100°C | CC1 64 min T 95°C |
| <i>Incubation</i> | 32 min | 32 min |
| <i>Amplification</i> | Non | Non |
| <i>Contre coloration</i> | Hématoxyline 8 min puis Bluing reagent 4 min | Hématoxyline 8 min puis Bluing reagent 4 min |

Tableau 3. Paramètres IHC des anticorps primaires ALK et HHV8

c) Hybridation *in situ* complémentaire à visée diagnostique

Sur un cas, une hybridation *in situ* des chaînes légères Kappa et Lambda a été réalisée. Seule une étude immunohistochimique avait été réalisée et montrait la présence d'une polytypie.

Les sondes Kappa, (référence 800-2843) et Lambda, Ventana, ROCHE (référence 800-2844) utilisées sont produites par la société Ventana, ROCHE. Les caractéristiques des différentes étapes pré analytiques sont présentées dans le tableau 4.

| <i>Sonde</i> | <i>Déparaffinage</i> | <i>Démasquage 1</i> | <i>Démasquage 2</i> | <i>Kit</i> | <i>Contre coloration</i> |
|---------------|----------------------------|-----------------------|---|--|--|
| <i>Kappa</i> | Chauffage 72°C 4 min | CC2 86°C 20 min | Enzymatique ISH protease 3 16 min | iVIEW Blue ISH (Ventana, ROCHE) | Hématoxyline 8 min + Bluing reagent 4 min |
| <i>Lambda</i> | Chauffage 72°C 4 min | CC2 86°C 20 min | Enzymatique ISH protease 3 16 min | iVIEW Blue ISH (Ventana, ROCHE) | Hématoxyline 8 min + Bluing reagent 4 min |

Tableau 4. Caractéristiques des sondes Kappa et Lambda

8. Critères d'exclusion

Après confrontation des données pathologiques et cliniques actualisées à septembre 2020, nous avons exclu de notre série les cas ne répondant pas aux critères diagnostiques de lymphomes plasmoblastiques : les cas présentant une expression des anticorps ALK ou HHV8, les patients avec un antécédent de myélome multiple et les patients pour lesquels nous n'avons pas pu obtenir les renseignements cliniques.

9. Organisation de la série

Parmi les cas répondant aux critères diagnostiques du lymphome plasmoblastique, les données cliniques nous ont permis de distinguer deux situations :

- ❖ Les lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés (LPBC)
- ❖ Les atteintes secondaires cutanées de lymphomes plasmoblastiques systémiques (LPBS).

Étaient considérés comme primitifs cutanés les lymphomes qui avaient une :

-absence de lésion extra cutanée identifiée cliniquement et au TDM.

-absence d'adénopathie clinique ou au TDM en dehors des territoires de drainage de la lésion cutanée.

-absence d'hépatomégalie et de splénomégalie clinique et au TDM.

-absence de cellules tumorales sur le myélogramme et/ou sur la biopsie ostéo médullaire.

-absence d'hypermétabolisme splénique, hépatique, osseux et ganglionnaire en dehors des territoires de drainage de la lésion cutanée sur le TEP scanner.

Afin de limiter le coût technique de l'étude, seuls les LPBC ont été retenus pour la suite des objectifs.

B. Objectifs secondaires

1. Immunohistochimie PD1 et PDL1

Dans le cadre de nos objectifs secondaires, les LPBC ont été complétés par une étude immunohistochimique des anticorps anti PD1 et anti PDL1.

Les caractéristiques des anticorps primaires utilisés sont présentées dans le tableau 5.

| <i>Anticorps</i> | <i>Fabricant</i> | <i>Clone</i> | <i>Hôte</i> | <i>Dilution</i> | <i>Kit de révélation</i> |
|------------------|------------------|--------------|-------------|-----------------|--------------------------|
| <i>PD1</i> | Ventana | NAT 105 | Souris | Pré dilué | Ultra view |
| | Roche | | | | |
| <i>PDL1</i> | Dako | 22C3 | Souris | 1/50 | Opti view |

Tableau 5. Caractéristiques des anticorps primaires PD1 et PDL1

A partir des blocs de tissus fixés puis enrobés en paraffine (FFPE), des coupes de 3 à 5 microns ont été préparées à l'aide d'un microtome. Les coupes ont été montées sur des lames chargées positivement, Dako FLEX (référence K8020) sans y ajouter de lamelle.

Les différentes étapes pré analytiques comprenant le déparaffinage, le démasquage, l'incubation, l'amplification et la révélation ont été réalisées par un automate Benchmark Ultra (Roche, Ventana Medical Systems, Etats-Unis). Elles sont présentées dans le tableau 6.

| <i>Anticorps</i> | <i>PD1</i> | <i>PDL1</i> |
|--------------------------|---|---|
| <i>Déparaffinage</i> | 72°C | 72°C |
| <i>Démasquage</i> | CC1 64 min à 95°C | CC1 32 min à 100°C |
| <i>Incubation</i> | 16 min | 60 min |
| <i>Amplification</i> | Non | 12 min par étape |
| <i>Contre coloration</i> | Hématoxyline 8 min puis Bluing reagent 4 min | Hématoxyline 8 min puis Bluing reagent 4 min |

Tableau 6. Paramètres IHC des anticorps primaires PD1 et PDL1

L'analyse du marquage s'est effectuée au microscope optique. Par analogie avec l'étude de Laurent et al. (41) l'évaluation des anticorps anti PD1 et PDL1 s'est faite de manière semi quantitative. Seul un marquage membranaire a été considéré comme positif. Les tumeurs ont été classées en trois catégories en fonction du pourcentage de cellules marquées : soit moins de 5% des cellules tumorales et moins de 10% des cellules du microenvironnement, soit de 5 à 29% des cellules tumorales et ou 10 à 29% des cellules du microenvironnement, soit plus de 30 % des cellules tumorales ou plus de 30% des cellules du microenvironnement.

2. Hybridation *in situ* EBER

Dans le cadre de nos objectifs secondaires, les LPBC ont été complétés par une étude des ARN de l'EBV, par hybridation *in situ* avec la sonde EBER (Epstein-Barr virus-encoded RNA).

A partir des blocs de tissus fixés puis enrobés en paraffine (FFPE), des coupes de 3 à 5 microns ont été préparées à l'aide d'un microtome. Les coupes ont été montées sur des lames chargées positivement, Dako FLEX (référence K8020) sans y ajouter de lamelle.

La sonde EBER (référence 800-2842) est produite par Ventana, ROCHE.

Les différentes étapes pré analytiques présentées dans le tableau 7 ont été réalisées par un automate Benchmark Ultra (Roche, Ventana Medical Systems, Etats-Unis).

| <i>Sonde</i> | <i>Déparaffinage</i> | <i>Démasquage 1</i> | <i>Démasquage 2</i> | <i>Kit</i> | <i>Contre coloration</i> |
|--------------|----------------------------|-----------------------|---|--|--------------------------|
| <i>EBER</i> | Chauffage 72°C 4 min | CC2 86°C 20 min | Enzymatique ISH protease 3 16 min | iVIEW ISH plus II (Ventana, ROCHE) | Red stain 4 min |

Tableau 7. Paramètres HIS de la sonde EBER

La validation de la technique a été effectuée par l'ajout d'un témoin externe positif sur les lames. L'étude a été considérée comme positive lorsque l'on observait au microscope optique un signal bleu au sein de cellules tumorales. Lorsque les cellules ne présentaient

aucun signal bleu et que le témoin externe était bien positif, alors le cas était considéré comme négatif.

3. Fluorescence *in situ* hybridization – FISH MYC

Dans le cadre de nos objectifs secondaires, une recherche du réarrangement cMYC a été réalisée par FISH.

A partir des blocs de tissus fixés puis enrobés en paraffine (FFPE), des coupes de 3 microns ont été préparées à l'aide d'un microtome. Les coupes ont été montées sur des lames chargées positivement, Dako FLEX (référence K8020) sans y ajouter de lamelle. Les lames ont été séchées au micro-ondes 2 min 30 puissance 800 Watts pour 1 panier & 3 min puissance 800 Watts pour 2 paniers. Le déparaffinage a été fait à température ambiante sous une sorbonne en plongeant les lames successivement dans des bains de xylène (30 minutes), éthanol absolu, éthanol 95°, éthanol 70° (trempage rapide). Les lames ont été lavées avec du tampon WASH deux fois 3 minutes à température ambiante. Le prétraitement a été réalisé en immergeant les lames dans la solution de prétraitement à 97 +/- 2 °C pendant 10 minutes puis en les laissant revenir à température ambiante en 15 minutes. Les lames ont été lavées deux fois 3 minutes dans une solution de lavage. La digestion enzymatique a été réalisée par incubation avec la pepsine DAKO pendant 7 minutes à 37°C. Puis les lames ont été lavées deux fois 3 minutes dans une solution de lavage. La déshydratation a été réalisée par le trempage rapide des lames dans des bains successifs d'éthanol 70°, éthanol 95° et éthanol absolu (deux trempages). Les sondes Abbott LSI MYC Dual Color Break Apart Rearrangement ont été diluées (1 microL de

sonde + 7 microL de tampon d'hybridation + 2 microL d'eau distillée), appliquées et scellées avec le FixoGum. La codénaturation de la sonde a été réalisée en augmentant la température du Thermobrite à 75°C pendant 10 minutes. L'hybridation a été réalisée par l'incubation pendant 16h à 37°C dans le Thermobrite. Les lamelles ont été décollées à l'aide d'un passage de 10 minutes à 65°C +/- 2°C dans le tampon SSC. Après une étape de lavage puis de déshydratation, les lames ont été montées avec 10mL de DAPI. Une lamelle a été posée et scellée avec du vernis à ongles.

La lecture se fait 20 minutes plus tard sur un microscope OLYMPUS DX63 couplé au logiciel de la société Bioview. Une première lecture est faite par un technicien et l'ingénieur responsable de la FISH, qui évaluent la qualité de la technique et font un compte du nombre de réarrangements. Une seconde lecture a été faite par le binôme de pathologistes junior et sénior. Si la tumeur possédait plus de 15% des cellules avec un split alors la tumeur était considérée comme réarrangée. Si la tumeur présentait moins de 15% des cellules avec un split, le réarrangement tumoral n'était pas retenu. Ce seuil de 15% est issu d'un consensus et est utilisé dans d'autres études françaises d'hématologie, comme l'étude LYSARC.

IV. RESULTAT

A. Projet d'étude et critères d'inclusion

La base de données du GFELC comprenait environ 10000 patients. Parmi ces 10 000 cas, 18 diagnostics de LPB avaient été retenus par la RCP nationale. Sur ces 18 cas, le matériel a été obtenu sur 17 cas et les données cliniques sur 16 cas. Aucun des patients ne s'est opposé à cette étude.

B. Données cliniques

La quantité d'informations cliniques reçue a été variable. Pour un cas, les données étaient très succinctes. Pour 16 cas nous avons les données issues des fiches de recueil des données standardisées. Pour certains cas, les cliniciens référents avaient joint des comptes rendus de consultation qui nous permettaient d'accéder à des données cliniques plus poussées, comme tous les antécédents ou encore l'histoire de la maladie.

C. Rapatriement et recensement des cas

Sur les 17 cas reçus, tous comportaient un bloc de paraffine. Les blocs dataient de 2004 à 2019. Un des cas avait son bloc épuisé. Le matériel était appréciable sur 16 cas, car un cas a été rendu avant l'analyse de ce critère. Ces cas étaient issus pour 5 d'entre eux (31%) de biopsies chirurgicales et pour 11 (69%) d'entre eux de biopsies au punch. Les

5 cas issus de biopsies chirurgicales avaient un matériel abondant. Parmi les cas issus de biopsies au punch, 6 cas avaient une quantité modérée de matériel et 5 cas avaient une faible quantité de matériel. Quatre cas n'avaient aucune lame accompagnant leur bloc. Les 12 autres cas comptaient entre 1 et 40 lames (une moyenne de 19,6 lames par cas). Parmi ces cas, 11 ont été remis avec une coloration standard de type HE.

D. Complément d'étude

Sur les 5 cas qui n'avaient pas été remis avec une coloration standard nous avons réalisé une coloration HES pour deux d'entre eux. Pour les 3 autres cas, deux répondaient à ce stade à des critères d'exclusion. Le dernier cas possédait une description détaillée dans le compte rendu initial et cette description était adaptée à notre classification. Il a été décidé de préserver le matériel.

De plus, afin de mieux apprécier la morphologie de deux cas de LPBC nous avons réalisé une coloration HES supplémentaire à la coloration standard remise.

Il a été réalisé des études immunohistochimiques avec l'anticorps anti HHV8 pour deux cas et avec l'anticorps anti ALK pour deux cas.

Enfin un cas n'avait pas été exploré sur la monotypie de chaîne légère et il a été réalisé une hybridation *in situ* avec les sondes Kappa et Lambda.

E. Critères d'exclusion

Après avoir confronté nos données anatomopathologiques avec les données cliniques, les critères d'exclusion ont pu être appliqués.

Parmi les 16 cas, nous avons exclu un patient porteur d'un lymphome de morphologie plasmoblastique dont les cellules tumorales exprimaient l'HHV8 en le reclassant en lymphome B diffus à grandes cellules HHV8+ selon l'OMS 2016. Un autre cas a été exclu car nous n'avons pas réussi à obtenir les informations cliniques. Enfin nous avons écarté de cette série trois patients qui présentaient des antécédents de myélome multiple et dont leur lésion cutanée de morphologie plasmoblastique ne présentait aucun marquage pour l'EBER. En effet, les myélomes multiples peuvent donner des lésions cutanées de morphologie plasmoblastique. Le myélome multiple de morphologie plasmoblastique et un lymphome plasmoblastique ont une morphologie et un profil immunohistochimique identique. Seule l'expression de l'EBER permet d'orienter vers le lymphome plasmoblastique. En l'absence d'EVB, la localisation secondaire d'un myélome multiple reste, par argument de fréquence, le diagnostic à envisager (18).

Notre série s'est donc établie sur 12 cas de lymphomes plasmoblastiques de présentation cutanée (Figure 7).

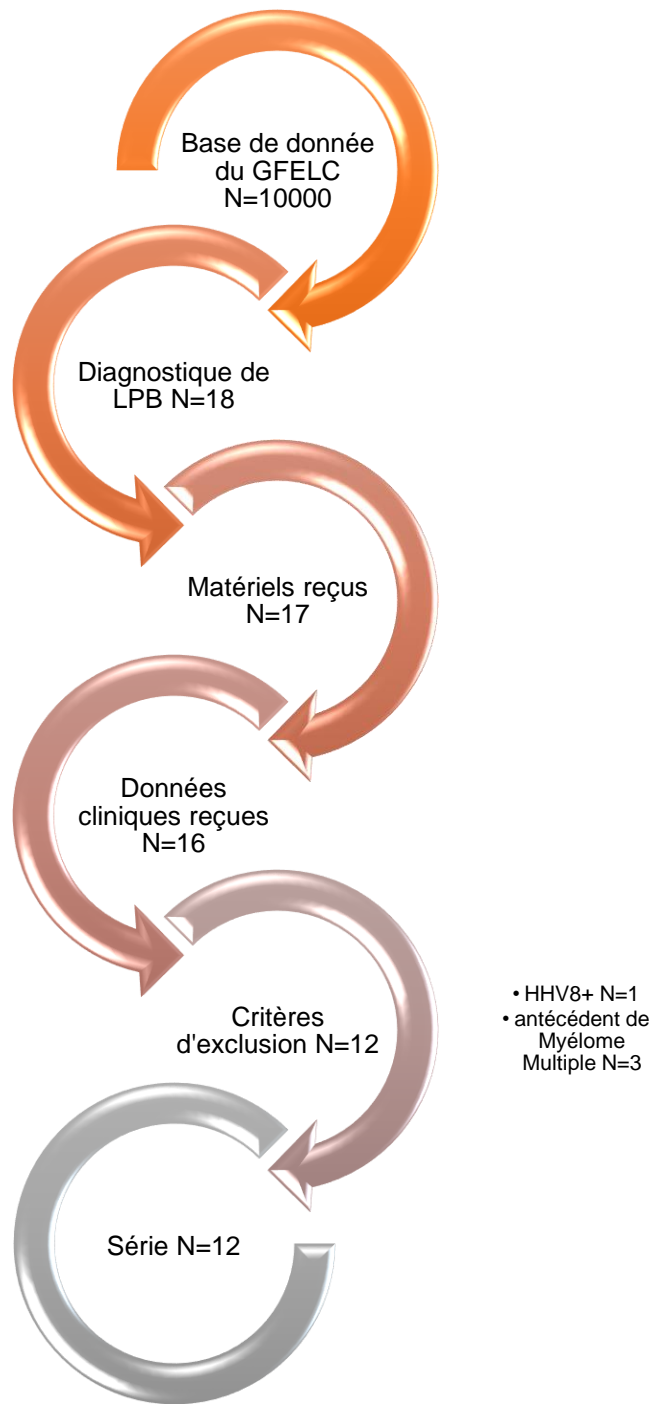


Figure 6. Diagramme de flux de la série

F. Relecture des cas

Les 12 cas ont été relus par le binôme de pathologistes junior et sénior en charge du projet. Ce paragraphe répertorie les données globales de cette série.

1. Données cliniques

L'âge et le sexe des patients étaient tous connus. Les patients étaient âgés de 37 à 91 ans pour une moyenne de 66 ans. Le statut d'immunocompétence a été obtenu pour 10 des 12 patients (83%) et la localisation de la lésion pour 10 d'entre eux (83%).

2. Morphologie

Sur les 12 cas, la morphologie a pu être évaluée sur 10 d'entre eux (83%). Sur ces 10 cas, la morphologie intra tumorale était homogène. Deux types de morphologie ont été distingués : la morphologie plasmoblastique et la morphologie immunoblastique.

9 cas avaient une morphologie plasmoblastique (90%) et 1 cas une morphologie immunoblastique (10%).

3. Etude immunohistochimique

a) Immunohistochimie standard

(1) Marqueurs B précoces

Sur 11 des 12 cas (92%), le CD20 n'était pas exprimé par les cellules tumorales. Un des cas (8%) présentait une expression du CD20 par quelques cellules de grande taille. Il s'agissait d'un patient avec un antécédent de lymphome plasmoblastique systémique et les cellules tumorales exprimaient massivement le CD138. Aucun des cas n'exprimait le PAX 5 (0/6 cas).

(2) Marqueurs B terminaux

Le CD138 était exprimé par toutes les lésions (12/12 cas) ainsi que le MUM1 (6/6 cas).

Le seul cas testé pour BOB1 et OCT 2 les exprimait tous les deux.

(3) Cas du CD79a

Le CD79a était exprimé par 5 cas sur 10 (50%), dont 2 cas présentaient un marquage pâle.

(4) Marqueurs décrits parfois dans les LPB

Le CD30 était exprimé au moins partiellement par 2 sur 8 cas (25%). L'EMA était exprimé par 2 cas sur 4 (50%). Le CD56 était exprimé par 2 cas sur 8 (25%). Un seul de ces deux cas avait été testé pour le Perforine, Granzyme et TiA1 et aucun marquage n'a été noté.

(5) Marqueurs T

Les cellules tumorales présentaient un marquage faible du CD3 sur 1 cas sur 6 (17%).

Les autres marqueurs T n'ont pas été retrouvés positifs (0/3 CD2, 0/4 CD4, 0/7 CD5, 0/2 CD7, 0/1 CD8).

(6) Autres marqueurs

Un cas 3 exprimait le CD10 (33%). Seulement 2 cas sur 5 exprimaient le CD45 (40%).

b) **Anticorps anti HHV8**

Aucun des cas ne présentait un marquage par l'anticorps anti HHV8.

c) **Anticorps anti ALK**

Aucun des cas ne présentait un marquage par l'anticorps anti ALK.

4. Etude de la monotypie des chaînes légères

La recherche d'une monotypie kappa ou lambda a été faite sur 9 des cas. Un cas (11%) avait un résultat non interprétable. Sur 8 cas, 1 seul (12.5%) présentait une polytypie Kappa et Lambda (technique immunohistochimique). Sur les 7 cas, 5 présentaient une monotypie Kappa (71%) et 2 une monotypie Lambda (29%).

5. Etude par hybridation *in situ* EBER

Tous les cas ont pu être testés par hybridation *in situ* avec la sonde EBER. Seuls 4 cas (33%) ne présentaient pas de signal.

G. Organisation de la série

Après application des critères cliniques, la série s'est organisée en 5 cas de lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés (LPBC) et 7 cas de lymphomes plasmoblastiques systémiques avec atteinte cutanée secondaire (LPBS) (Figure 8).

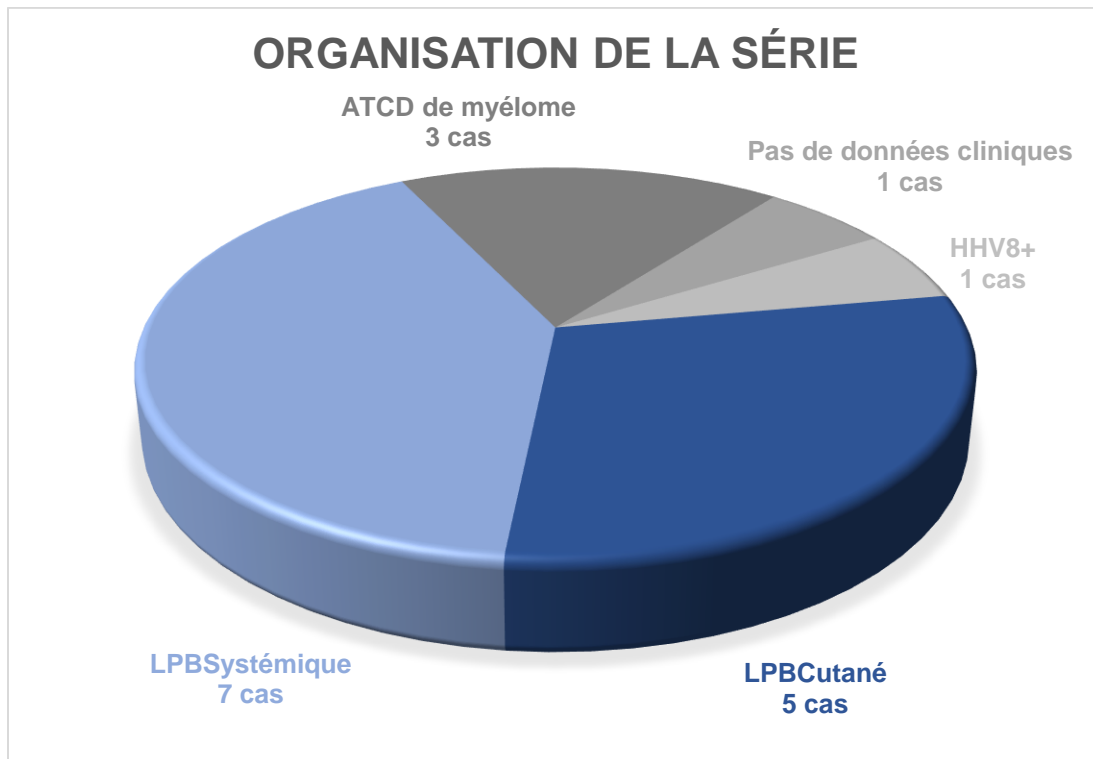


Figure 7. Organisation de la série

1. Données cliniques

Les patients atteints d'un LPBC avaient un âge compris entre 50 et 91 ans pour une moyenne de 74 ans. Ceux atteints d'un LPBS avaient un âge compris entre 37 et 81 ans pour une moyenne de 59 ans.

Le statut d'immunocompétence et la localisation des lésions étaient connus pour tous les LPBC et pour 5 des 7 cas (71%) LPBS. Parmi les LPBC, 3 cas (60%) étaient immunocompétents et 2 cas (40%) étaient immunodéprimés secondairement à un traitement (le premier sous immunosuppresseur pour une greffe de rein et le second sous Hydréa® pour une leucémie myélomonocytaire chronique). Pour les LPBS, 4 cas étaient immunodéprimés (57%), un cas (14%) était immunocompétent et 2 cas (29%) de statut inconnu. Parmi les 4 cas immunodéprimés 3 cas (75%) étaient VIH+ et 1 cas (25%) l'était secondairement à un traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe) (Figure 9).

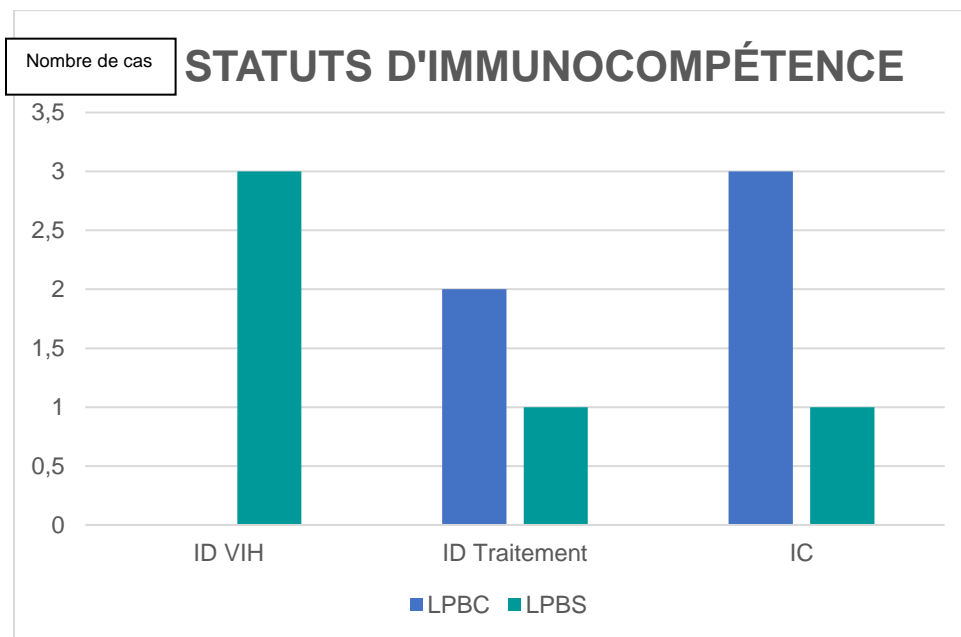


Figure 8. Répartition des statuts d'immunocompétence dans la série

ID : immunodéprimé. IC immunocompétent

Quant à la localisation des lésions, les 5 LPBC étaient situés entre la cheville et la région glutéale. Cinq des LPBS étaient situés respectivement, en région péri ombilicale (1 cas), sur les flancs (1 cas), sur la cuisse (2 cas) et sur la jambe (1 cas).

L'aspect des lésions n'a été collecté que pour les LPBC. Ces lésions se présentaient toutes comme des nodules violacés bourgeonnants. La surface cutanée atteinte était inférieure à 10% de la surface corporelle.

Un trouble trophique cutané était présent sur le site de développement de la tumeur chez 3 patients LPBC. Un cas présentait des ulcères veineux chroniques, un autre une cicatrice secondaire à une ostéosynthèse du fémur sur une fracture traumatique et le dernier une cicatrice d'origine indéterminée. Les deux autres cas n'avaient pas de trouble trophique cutané antérieur (Tableau 8).

Tous les patients atteints d'un LPBC sont décédés entre 4 et 34 mois après le diagnostic, pour une moyenne de 14,4 mois. Deux patients ont été traités par chimiothérapie (40%). Un patient a reçu 4 cycles de : Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone et a présenté une progression de la maladie. Un patient a reçu en première ligne un cycle de Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone, en 2^{ème} ligne, deux cycles de Rituximab seul et en 3^{ème} ligne, un cycle de : Rituximab-Etoposide-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone. Ce patient a présenté une réponse partielle. Deux patients ont été traités par radiothérapie locale (40%). Un a présenté une réponse complète avant de rechuter deux mois plus tard et l'autre a présenté une progression. Le dernier patient n'a pas été traité (20%) et sa maladie a progressé (Tableau 9).

| Cas | Sexe/Age | Immunosuppression | Troubles trophiques chroniques | Type de lésions | Localisation de la/des lésions |
|-----|----------|---|--|---------------------|--------------------------------|
| 1 | 91/F | Non | Non | Nodules | Membre inférieur |
| 2 | 75/H | Oui : leucémie myélomonocytaire chronique | Non | Nodules violacés | Jambe gauche |
| 3 | 50/H | Non | Cicatrice de chirurgie d'une fracture fémorale droite traité par ostéosynthèse | Nodule bourgeonnant | Régions glutéales bilatérales |
| 4 | 88/F | Non | Ulcère veineux chronique jambe droite | Bourgeonnante | Jambe droite |
| 5 | 69/H | Oui : transplantation rénale | Cicatrice de cause non identifiée en regard de la lésion | Nodules | Cuisse et jambe gauche |

Tableau 8. Caractéristiques cliniques initiales des patients atteints d'un LPBC de la série

| Cas | Sexe/age | Immunosuppression | Traitement | Réponse | Situation a la date des dernières nouvelles |
|-----|----------|---|---|--|---|
| 1 | 91/F | Non | Radiothérapie locale | Réponse complète puis rechute à 2 mois | Décès (11 mois) |
| 2 | 75/H | Oui : leucémie myélomonocytaire chronique | Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone (4 cycles) | Progression | Décès (5 mois) |
| 3 | 50/H | Non | -1 ^{ère} ligne : Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone (1 cycle) -2 ^{ème} ligne : Rituximab seul (2 cycles) -3 ^{ème} ligne : Rituximab-Etoposide-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone (1 cycle) | Réponse partielle | Décès (4 mois) |
| 4 | 88/F | Non | Aucun | Progression | Décès (34 mois) |
| 5 | 69/H | Oui : transplantation rénale | Radiothérapie locale et diminution des immunosuppresseur | Progression | Décès (18 mois) |

Tableau 9. Caractéristiques du suivi des patients atteints d'un LPBC de la série

2. Morphologie

Les 5 cas de LPBC avaient une morphologie plasmoblastique. Parmi les LPBS, 4 cas (80%) avaient une morphologie plasmoblastique et 1 cas (20%) une morphologie immunoblastique (Figure 10).

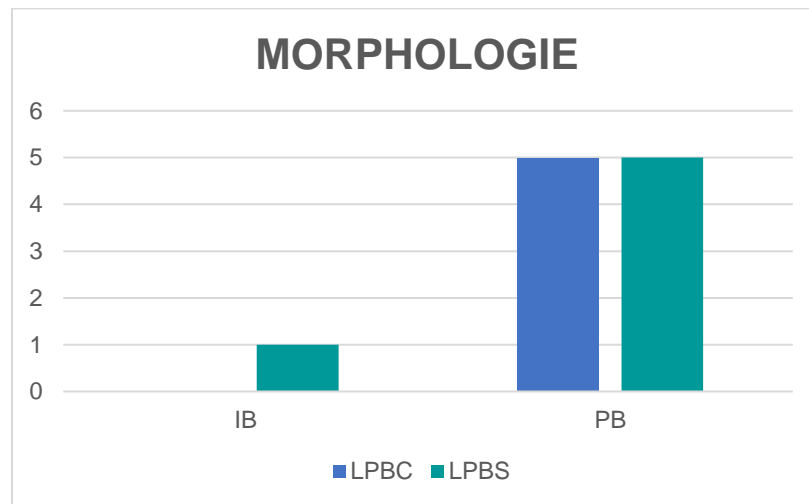


Figure 9. Caractéristiques morphologiques des LPB la série.

IB : immunoblastique. PB : plasmoblastique.

3. Etude immunohistochimique

Dans cette partie nous revenons sur les profils immunohistochimiques divergents entre les LPBC et LPBS. Ces différents profils sont illustrés dans la figure 11.

a) Marqueurs B précoces

Aucun de LPBC n'avait de marquage pour le CD20 alors que 1 cas sur 7 (14%) LPBS présentait un marquage sur une des cellules tumorales.

b) Marqueurs B terminaux

Aucune différence d'expression n'est présente.

c) Cas du CD79a

Parmi les LPBC 3 (60%) cas exprimaient le CD79a dont 1 faiblement. Parmi les LPBS 2 (40%) cas exprimaient le CD79a dont 1 faiblement.

d) Marqueurs décrits parfois dans les LPB

Le CD30 était exprimé au moins partiellement par 1 cas sur 4 (25%) LPBC et par 2 cas sur 6 (33%) LPBS.

Le CD56 était exprimé par 2 cas sur 5 (40%) LPBC et par aucun des LPBS.

L'EMA était exprimé par 1 cas sur 3 (33%) LPBC et par le seul cas de LPBS.

e) Marqueurs T aberrants

Le CD3 était exprimé faiblement par un des deux cas (50%) de LPBC et par aucun cas des LPBS.

f) Autres marqueurs

Le CD10 était exprimé par aucun LPBC et par 1 cas sur 2 (50%) LPBS.

Le CD45 était exprimé par aucun LPBC et par 2 cas sur 3 (66%) des LPBS.

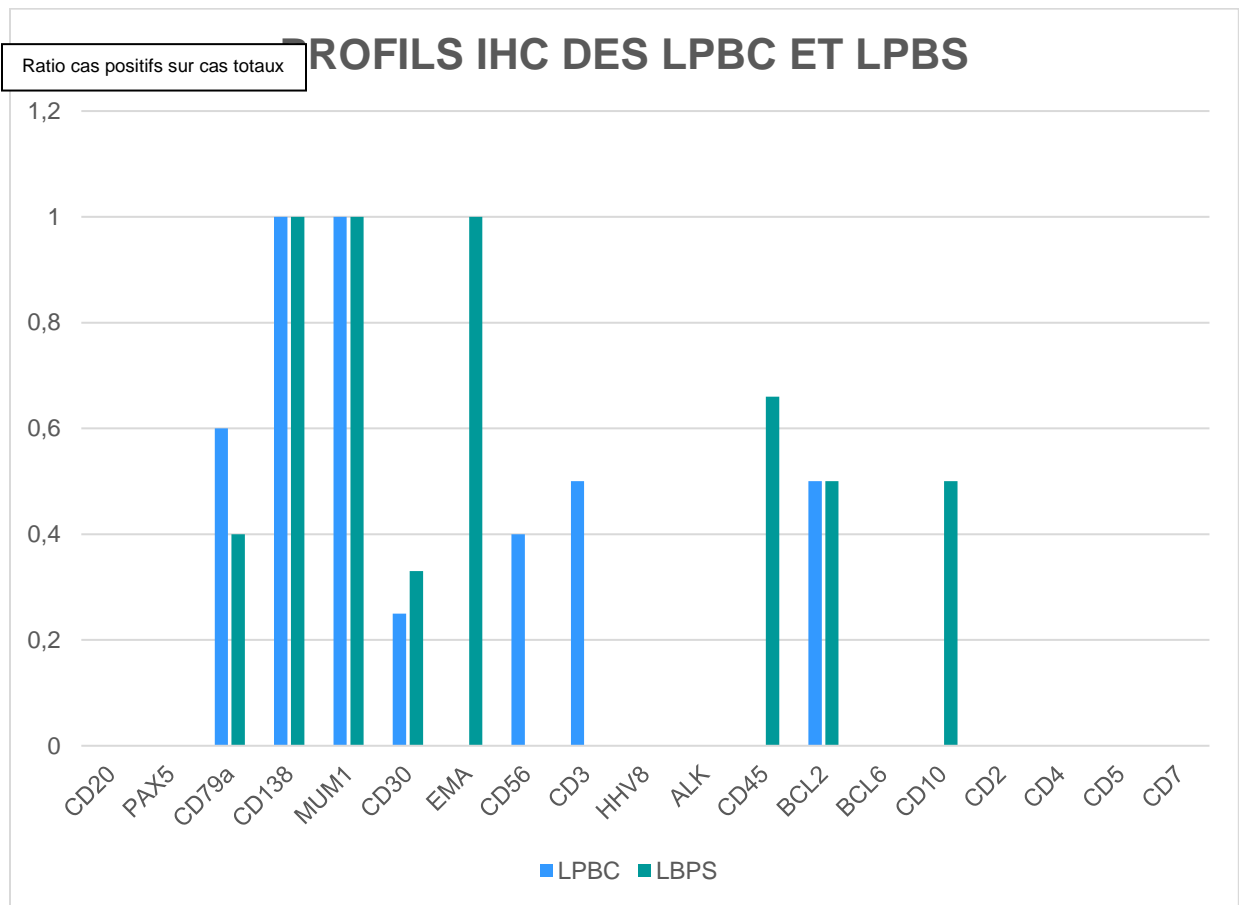


Figure 10. Profils IHC des LPBC et LPBS

4. Etude de la monotypie des chaînes légères

Une monotypie des chaînes légères était retrouvée chez 3 cas sur 3 (100%) de LPBC et chez 4 cas sur 5 (80%) de LPBS (Figure 12). Chez les LPBC la monotypie était Kappa pour les 3 cas. Chez les LPBS, 2 cas (50%) avaient une monotypie et Kappa et 2 (50%) cas une monotypie Lambda (Figure 13).

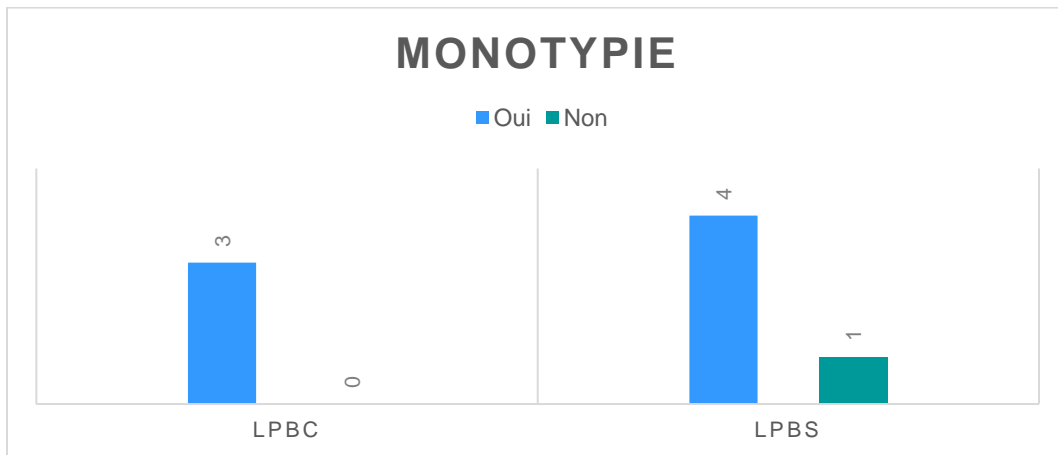


Figure 11. Présence d'une monotypie dans les LPBC et LPBS de notre série

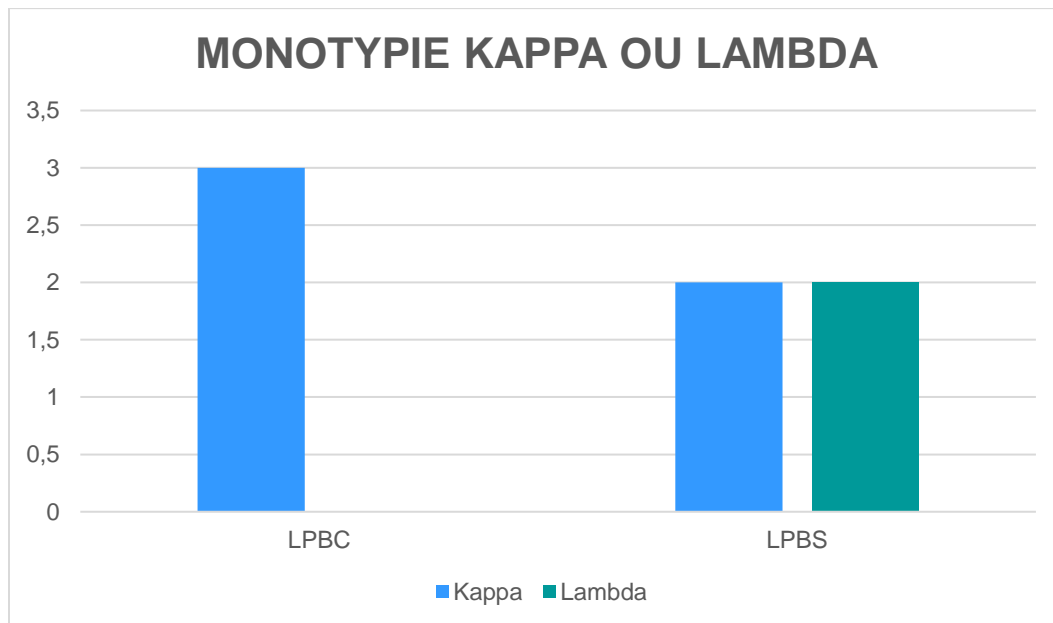


Figure 12. Caractéristiques de la monotypie des LPB de la série

5. Etude par hybridation *in situ* EBER

EBER présentait un signal par 3 sur 5 cas (60%) chez les LPBC et par 4 sur 7 cas (57%) chez les LPBS (Figure 14).

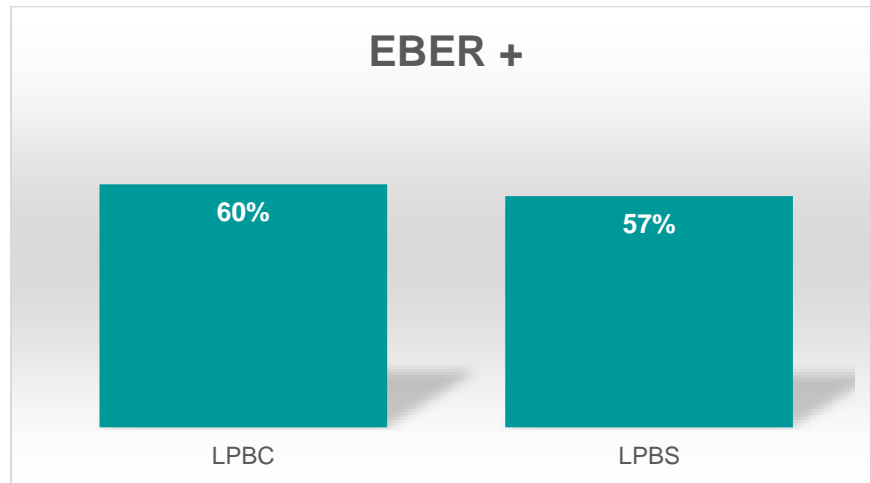


Figure 13. Proportion de LPBC et LPBS positifs pour EBER

Le profil immunohistochimique des tumeurs, en fonction de la présence ou l'absence d'expression de EBER, est présenté dans la figure 15.

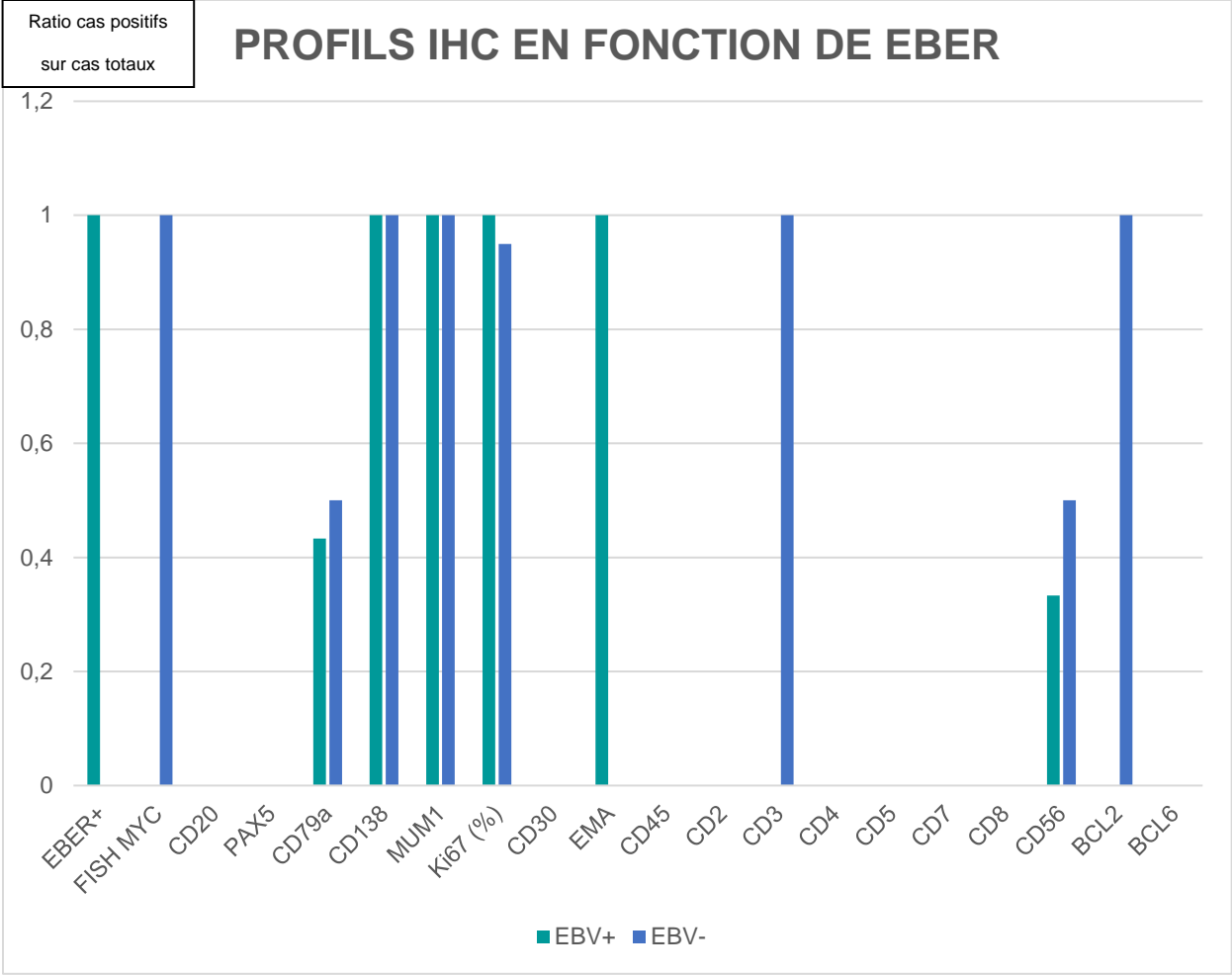


Figure 14. Profils IHC des LPBC et LPBS en fonction de EBER

H. Objectifs secondaires

1. Etude immunohistochimique de PD1 et PDL1

L'étude immunohistochimique a pu être interprétable sur les 5 cas. Les résultats pour les anticorps anti PD1 et PDL1 sont donnés dans les tableaux 10.

| ANTICORPS CAS N° | PD1 | | PDL1 | |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Cellules tumorales | Microenvironnement | Cellules tumorales | Microenvironnement |
| 1 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tableau 10. Interprétation de l'IHC PD1 et PDL1 sur le microenvironnement et les cellules tumorales des LPBC. Score 0 <5% de cellules tumorales ou <10% de cellules du microenvironnement, Score 1 : 5 à 29% de cellules tumorales ou 10 à 29% de cellules du microenvironnement, Score 2 : >30% de cellules tumorales ou du microenvironnement.

Le profil immunohistochimique des tumeurs, en fonction de la présence ou l'absence d'expression de PD1 ou PDL1, est présenté dans les figures 16 et 17.

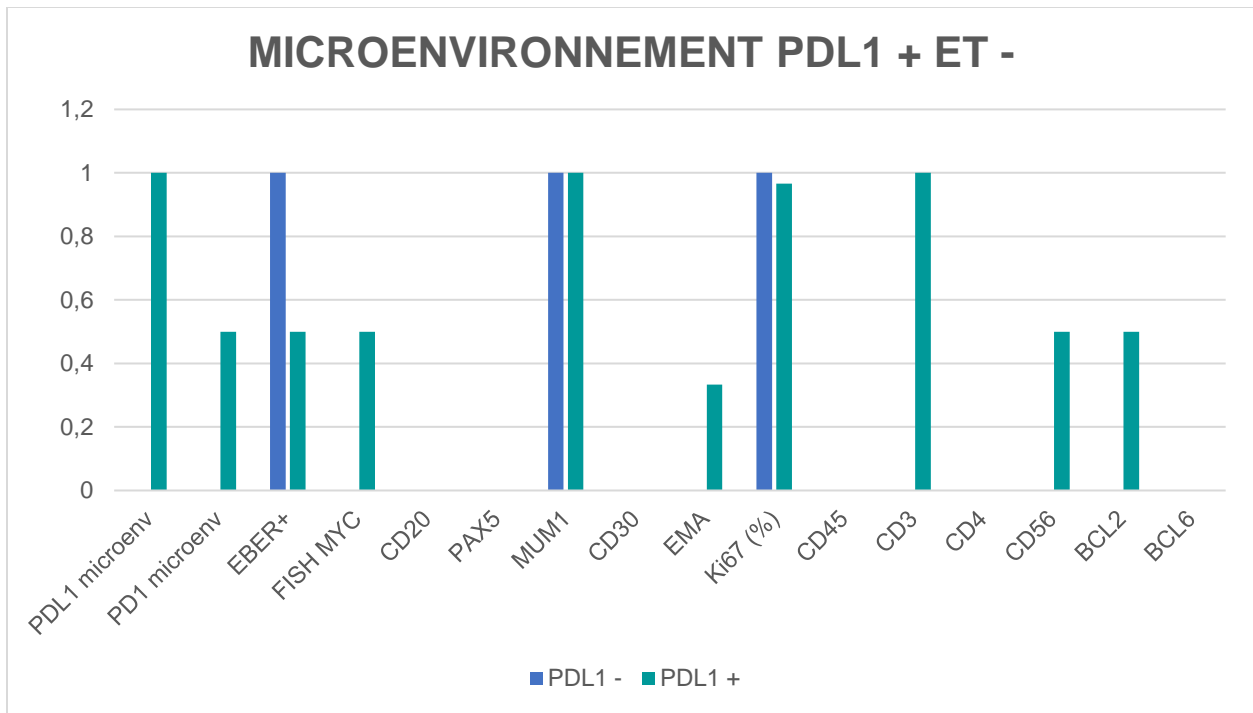


Figure 15. Profils IHC des LPBC et LPBS en fonction de l'expression de PDL1 par le micro environnement

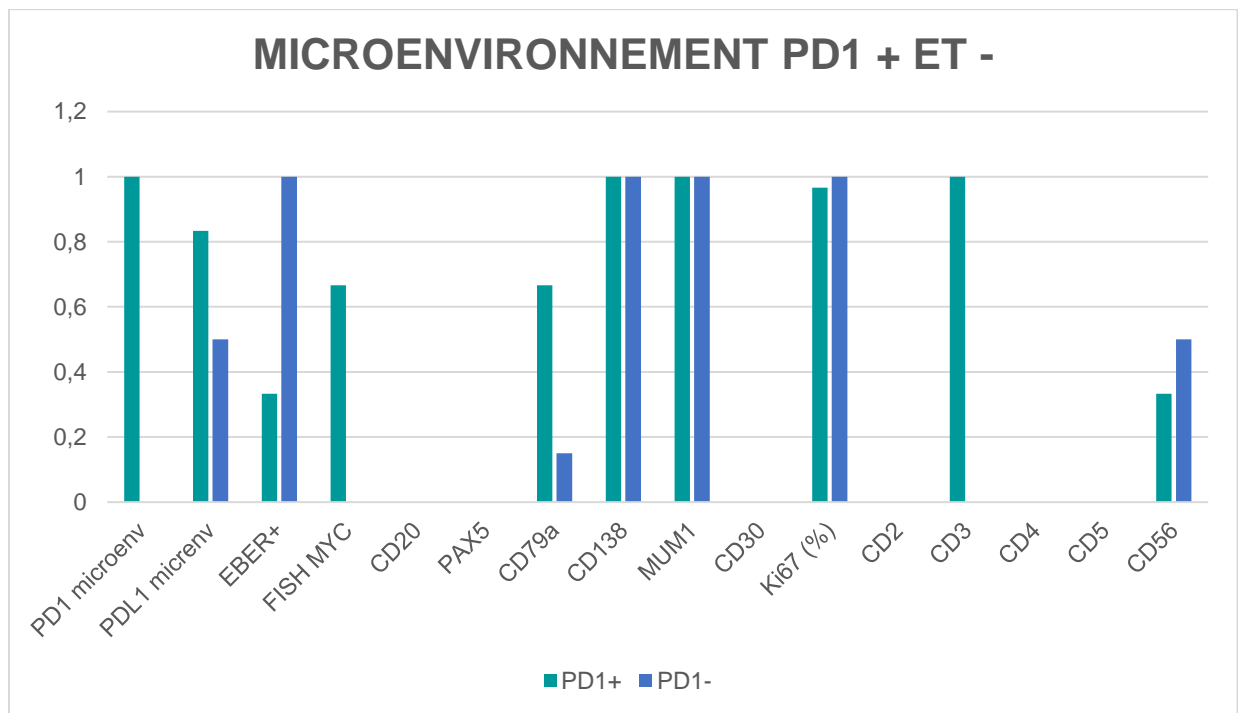


Figure 16. Profils IHC des LPBC et LPBS en fonction de l'expression de PD1 par le micro environnement

2. Etude de MYC par FISH

La technique de FISH a pu être réalisée sur les 5 cas de LPBC. Elle a été concluante pour 4 cas. Un cas (20%) est resté en échec technique.

Sur les quatre cas, un réarrangement tumoral a été conclu pour deux cas (50%) (figure 18). Les pourcentages de split observés sont reportés dans le tableau 11.

| CAS | POURCENTAGE DE SPLIT | REARRANGEMENT TUMORAL |
|-----|----------------------|-----------------------|
| 1 | 84 | Oui |
| 2 | 16,8 | Oui |
| 3 | 3,6 | Non |
| 4 | 0,86 | Non |

Tableau 11. Résultat de l'étude FISH MYC sur les LPBC

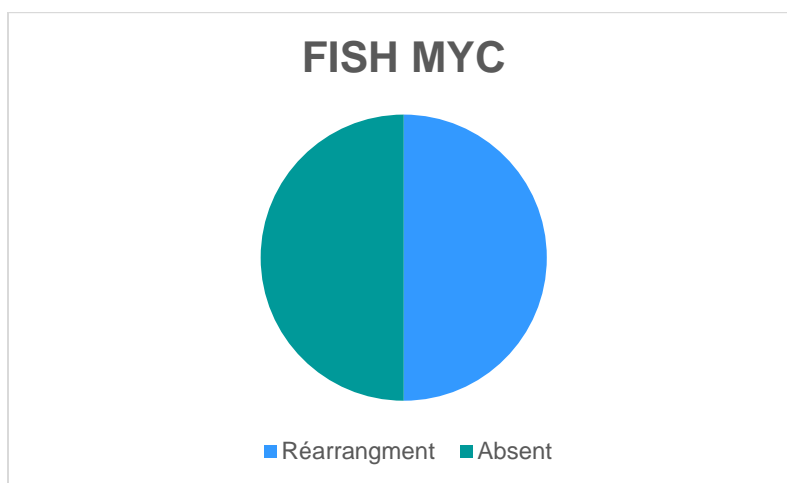


Figure 17. Répartition des réarrangements de MYC en FISH dans les LPBC

Le profil immunohistochimique des tumeurs, en fonction de la présence ou l'absence d'un réarrangement de MYC, est présenté dans la figure 19.

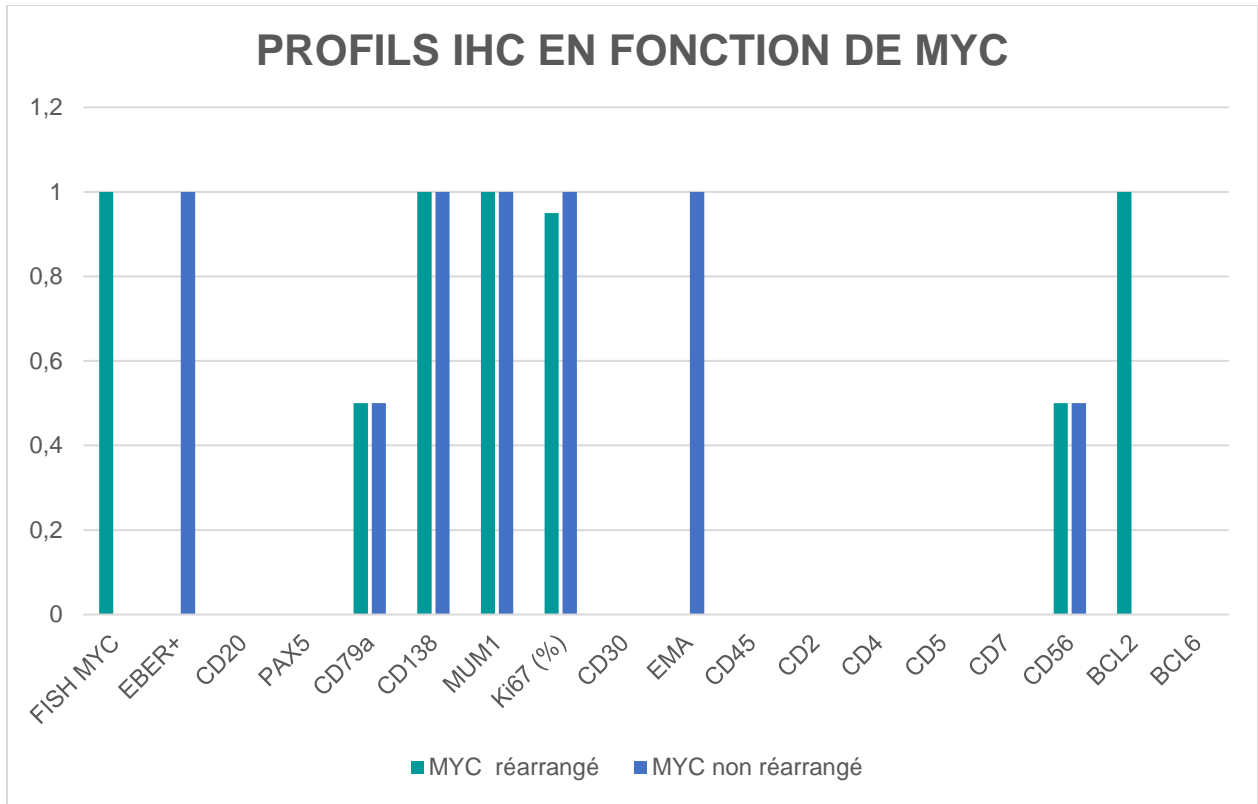


Figure 18. Profils IHC des LPBC et LPBS en fonction de la présence d'un réarrangement de MYC

I. Description des cas

1. Cas numéro 1

a) Clinique

Madame Do, 91 ans, est immunocompétente. Elle présente des papules et des nodules des membres inférieurs représentant moins de 10% de la surface corporelle. Elle ne présente ni adénopathie ni hépato-splénomégalie clinique et radiologique (TDM). Aucune cytopénie n'est notée sur l'hémogramme.

b) Morphologie

La lésion se situe à distance de l'épiderme mais les rapports sont difficiles à évaluer en raison d'un clivage entre la partie tumorale et la partie non tumorale intéressant l'épiderme et le derme superficiel. Sur la partie tumorale, les cellules lymphomateuses s'agencent en nappes. La majorité des cellules ont une morphologie plasmocytaire et une minorité ressemblent à des plasmoblastes. Les cellules plasmocytoïdes ont un cytoplasme bien visible et un noyau de taille modérée, à chromatine mottée, déjeté en périphérie. Les cellules plasmoblastiques ont un cytoplasme moins développé et un noyau plus volumineux. Leur chromatine comporte plusieurs nucléoles. Certaines cellules sont multinucléées. L'anisocaryose est modérée. L'index mitotique est élevé avec quelques images de mitoses atypiques. Il s'y associe quelques images de corps apoptotiques.

c) **IHC Standards**

Les anticorps anti CD20, CD79a et PAX5 ne présentent aucun marquage. Les anticorps anti CD138 et CD38 montrent un marquage cytoplasmique pâle des cellules tumorales.

L'index de prolifération est de 100%.

Les anticorps anti CD56, EMA, HHV8 et ALK sont négatifs.

d) **HIS EBER**

La sonde EBER ne révèle aucun signal.

e) **IHC PD1 PDL1**

L'anticorps anti PD1 ne montre aucun marquage sur les cellules tumorales. Sur le microenvironnement tumoral, il existe un marquage cytoplasmique d'intensité modérée à forte de nombreux petits lymphocytes réactionnels.

L'anticorps anti PDL1 présente de discrets amas cytoplasmiques et nucléaires sur les cellules tumorales considérées comme un marquage non pertinent. Les cellules du microenvironnement tumoral montrent, quant à elles, dans leur grande majorité, un marquage cytoplasmique intense.

f) **FISH MYC**

Un split des signaux est observé sur 84 % des cellules, témoignant d'un réarrangement de cMYC des cellules tumorales (Figure 20).

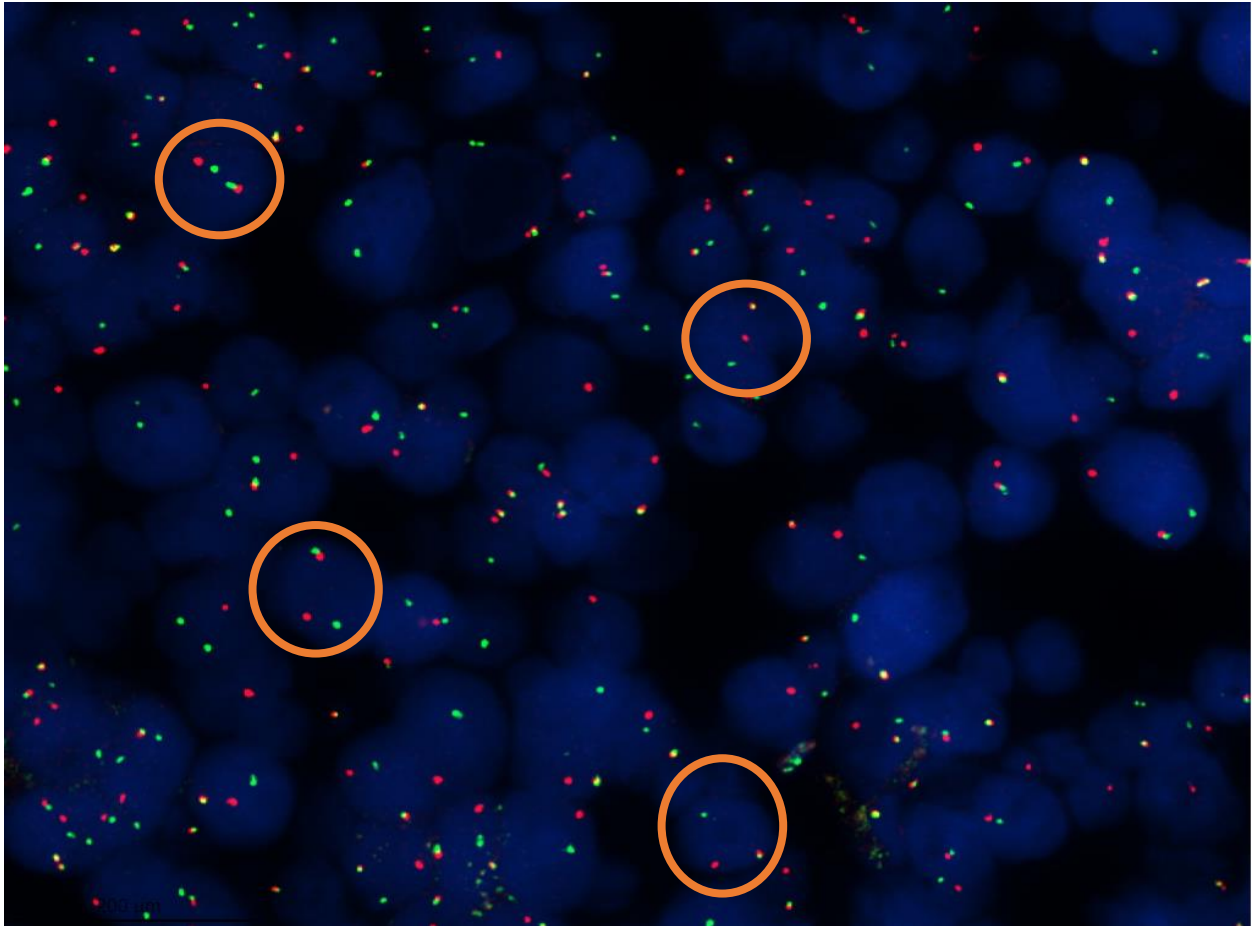


Figure 19. FISH MYC du cas 1. Il existe un split des spots rouge et vert sur 84 % des cellules tumorales (cercles oranges).

g) **Suivi**

Une chimiothérapie de type CHOP a été refusée par la patiente. La patiente a été traitée par radiothérapie locale qui a abouti à une réponse complète. Deux mois plus tard, la

patiente a présenté une rechute du lymphome au niveau ilio-psoas droit qui a aussi été traité par radiothérapie locale. Elle est décédée 11 mois après la date du diagnostic.

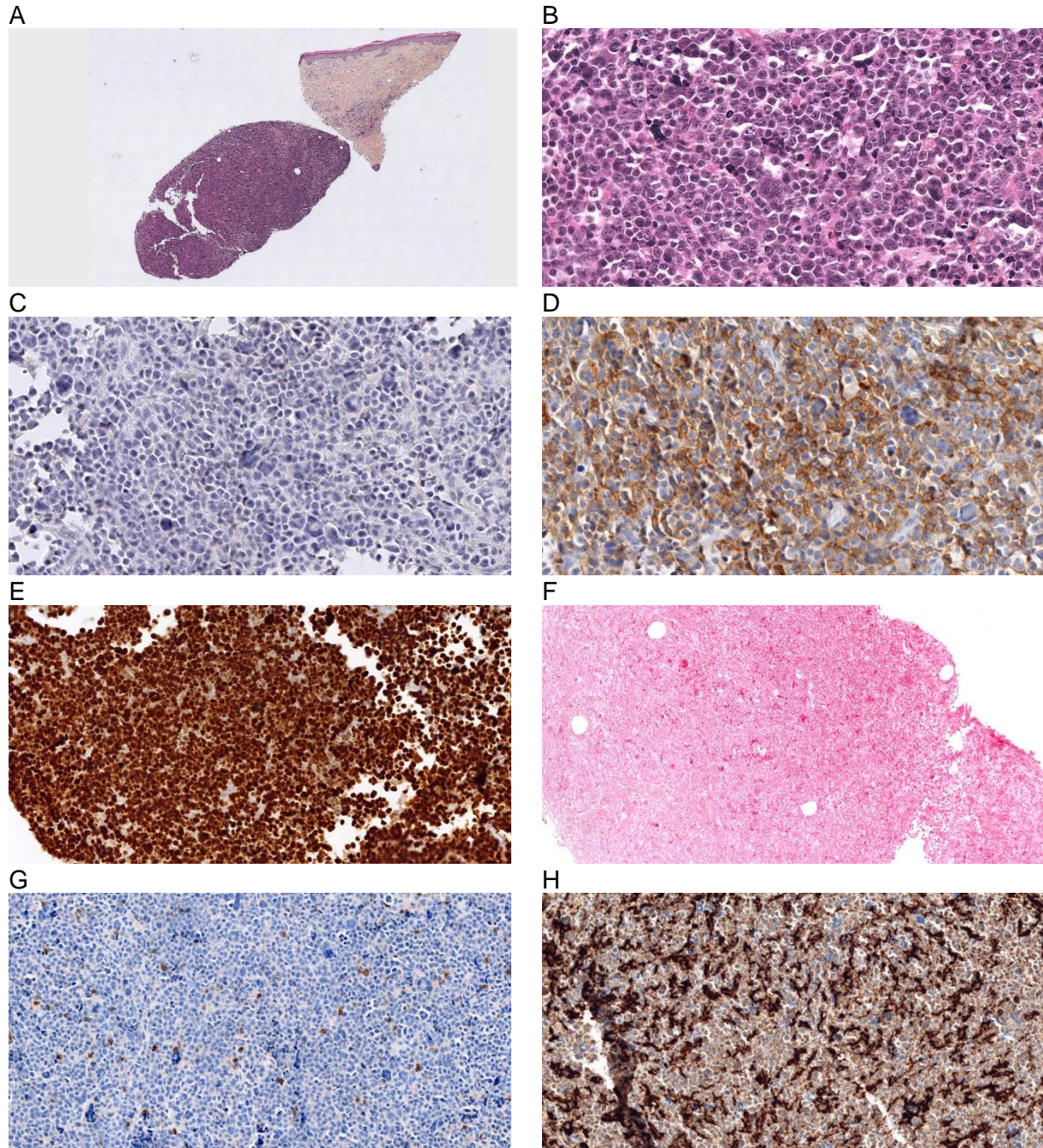


Figure 20. Caractéristiques morphologiques et phénotypiques du LPBC du cas 1 : La lésion, développée au dépend du derme profond, respecte l'épiderme (A, HES). Les cellules sont non cohésives majoritairement plasmocytoïdes. Une minorité de cellules plasmoblastiques ont un cytoplasme ample, un volumineux noyau excentré et une chromatine ponctuée d'un ou plusieurs volumineux nucléoles (B, HES). Le CD79a ne marque aucune cellule tumorale (C, CD79a). Le CD138 présente un marquage cytoplasmique intense de toutes les cellules tumorales (D, CD138). L'index de prolifération Ki67 est autour de 100% (E, Ki67). EBER ne présente aucun signal des cellules tumorales (F, EBER). PD1 montre un marquage de nombreux petits lymphocytes T réactionnels (G, PD1). PDL1 présente un marquage diffus du microenvironnement tumoral (H, PDL1).

2. Cas numéro 2

a) Clinique

Monsieur Pe, 75 ans, a pour antécédents une leucémie myélomonocytaire chronique sous Hydréa®, un diabète déséquilibré, une insuffisance rénale chronique et une obésité morbide. Il présente des nodules du membre inférieur s'étendant sur moins de 10% de la surface corporelle associé à des adénopathies inguinales (Figure 22). Le scanner ne met pas en évidence d'autre localisation.



Figure 21. Aspect clinique du LPBC du cas 2

b) **Morphologie**

La lésion tumorale se situe dans le derme superficiel et profond. L'épiderme et une fine bande de derme superficiel sont respectés. La lésion se dispose en nappes. Les cellules lymphomateuses, peu cohésives, présentent de nombreux artéfacts d'écrasement. L'anisocaryose est marquée. Le cytoplasme est ample. Les noyaux sont irréguliers, parfois avec un ou plusieurs nucléoles proéminents, parfois avec des pseudo inclusions intra nucléaires. Quelques cellules ont un aspect blastoïde avec une chromatine plus fine et laquée.

c) **IHC Standards**

Les marqueurs lymphocytaires B CD20 et PAX5 sont négatifs. Le CD79a et CD138 présentent un marquage cytoplasmique intense des cellules tumorales. BOB1, OCT2 et MUM1 présentent un marquage nucléaire intense des cellules tumorales.

L'index de prolifération est de 90%.

Remarquablement l'anticorps anti CD3 montre un marquage aberrant cytoplasmique faible et l'anticorps anti CD56 un marquage cytoplasmique modéré. L'anticorps anti Bcl2 montre un marquage cytoplasmique intense.

Les anticorps anti HHV8, ALK, CD30, PAX5, EMA, CD45, CD10, CD68, Perforine, Granzyme, TiA1, Bcl6, CD123, MPO, CD21, CD2, CD4, CD5 et CD7 sont négatifs.

d) **HIS EBER**

Les sondes kappa et lambda montrent un signal cytoplasmique intense de la sonde Kappa et une absence de signal de la sonde lambda. Ceci témoigne d'une monotypie Kappa des cellules tumorales.

La sonde EBER ne révèle aucun signal.

e) **IHC PD1 PDL1**

L'anticorps anti PD1 ne montre aucun marquage sur les cellules tumorales. Sur le microenvironnement tumoral, il existe un marquage cytoplasmique d'intensité modérée de nombreux petits lymphocytes réactionnels.

L'anticorps anti PDL1 présente de discrets amas cytoplasmiques et nucléaires sur les cellules tumorales considérées comme un marquage non pertinent. Les cellules du microenvironnement tumoral montrent, quant à elles, dans leur grande majorité, un marquage cytoplasmique intense.

f) **FISH MYC**

L'étude FISH montre un split sur 16,8 % des cellules tumorales de la sonde MYC. Ceci nous permet de conclure à un réarrangement de cMYC sur les cellules tumorales (Figure 23).

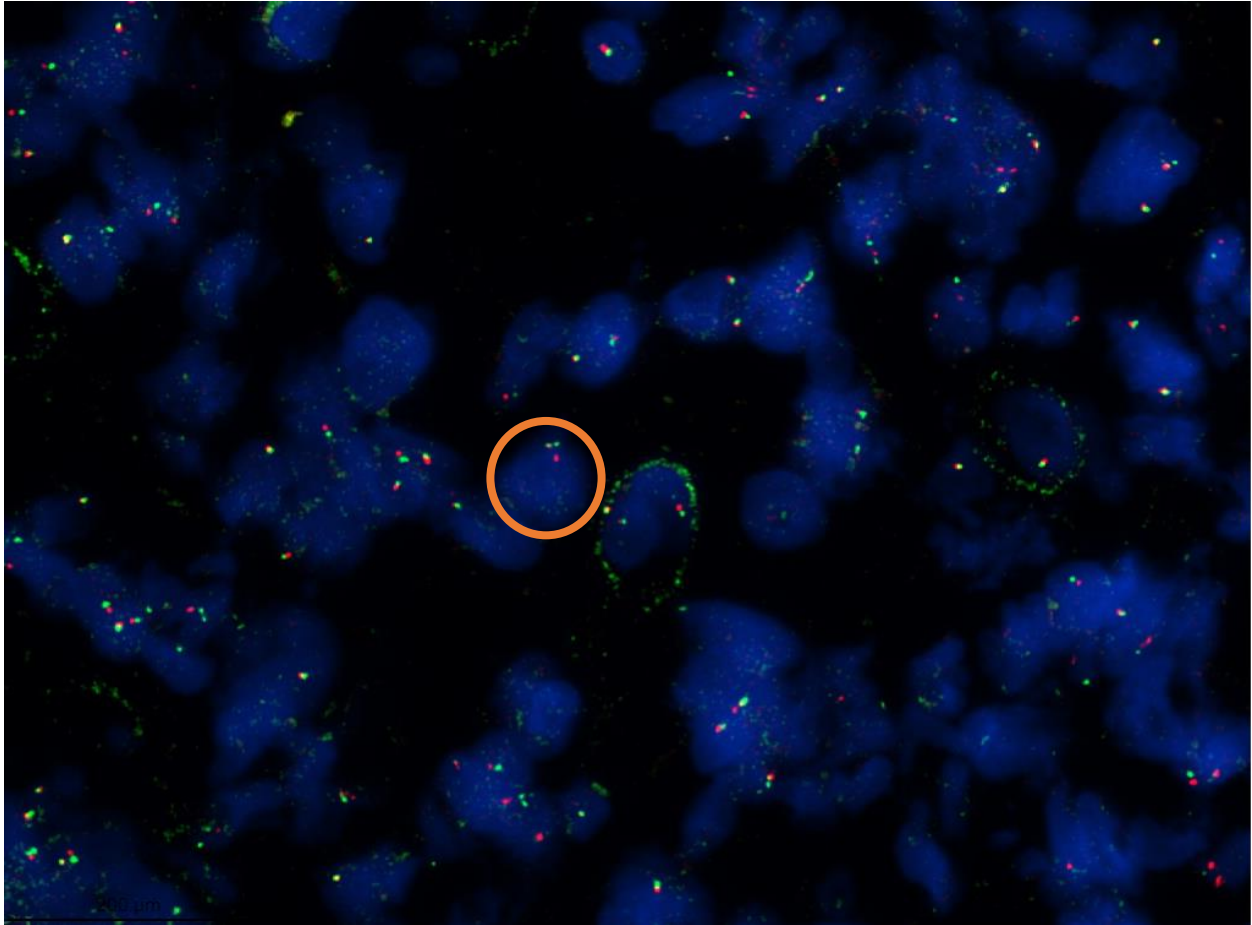


Figure 22. FISH MYC du cas 2 : Il existe un split des spots rouge et vert sur 16,8% des cellules tumorales (cercle orange).

g) **Suivi**

Le patient a été traité par 4 cycles de : Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone mais la maladie a progressé. Il est décédé 5 mois après le diagnostic.

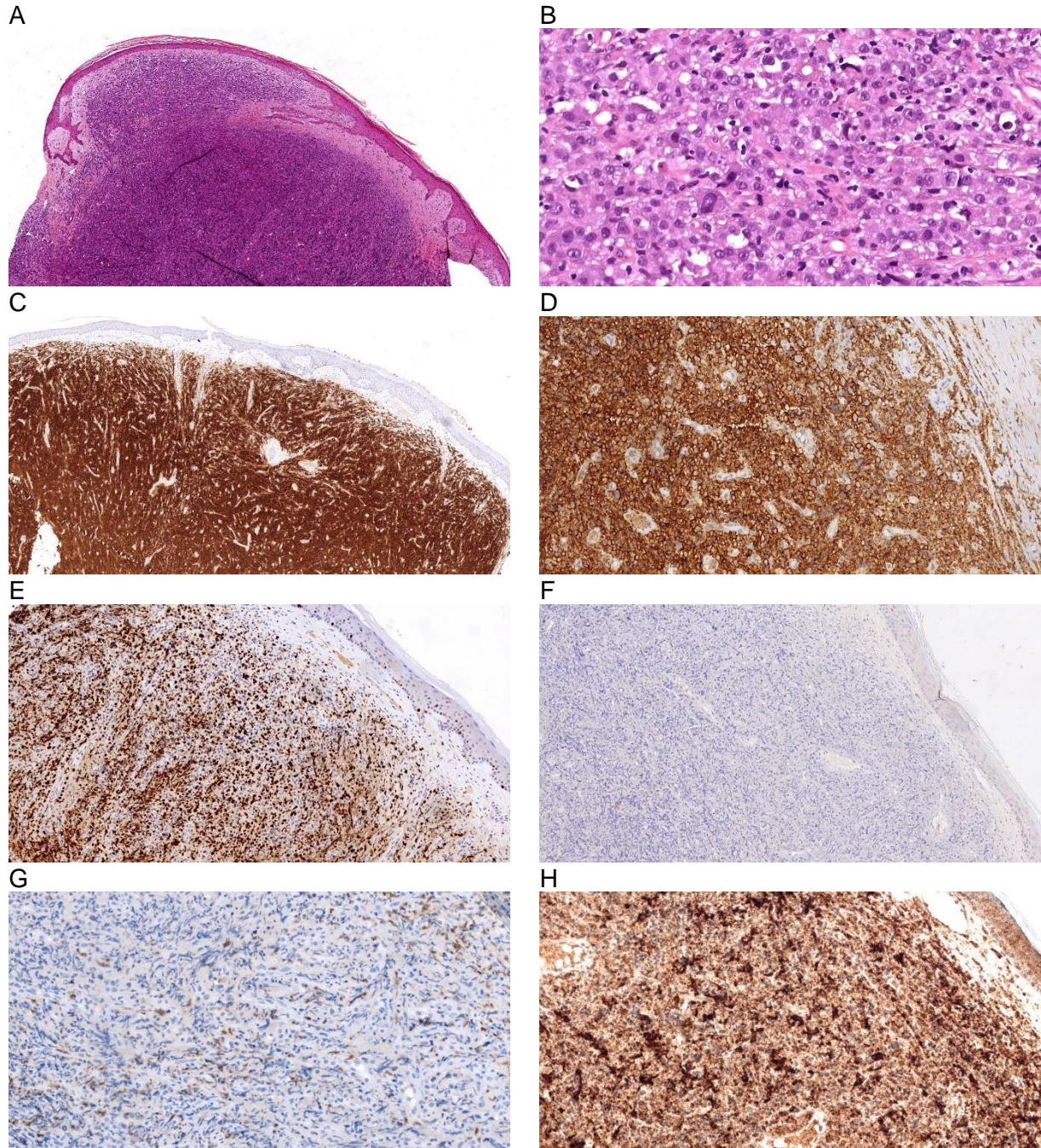


Figure 23. Caractéristiques morphologiques et phénotypiques du LPBC du cas 2 : la lésion s'étend dans le derme profond et respecte l'épiderme et une fine bande de derme superficiel (A, HES). Les cellules ont un cytoplasme ample, un volumineux noyaux et un à plusieurs nucléoles proéminents (B, HES). Les cellules tumorales expriment le CD79a et le CD138 (C, CD79a et D, CD138). L'index de prolifération Ki67 est autour de 90% (E, Ki67). EBER ne montre aucun signal sur les cellules tumorales (F, EBER). De nombreux petits lymphocytes T réactionnels sont marqués par PD1 (G, PD1). PDL1 présente un marquage diffus du microenvironnement tumoral (H, PDL1).

3. Cas numéro 3

a) Clinique

Monsieur So, 50 ans, a pour seul antécédent une fracture du fémur droit secondaire à une chute de cheval à l'âge de 18 ans, traité par ostéosynthèse. Il n'a pas d'antécédent familiaux. Il exerce en tant que sableur zingueur. Il est célibataire, sans enfants. Il consomme 10 à 15 cigarettes par jour et 1 verre d'alcool par repas.

Il présente des nodules de la fesse gauche qui évoluent depuis 1 an. Cliniquement il existe une volumineuse tumeur bourgeonnante de la fesse gauche de 15 x 9 cm avec une dizaine de lésions ulcérées périphériques suintantes de 2 à 7 cm avec une probable fistulisation à la fesse controlatérale. La peau péri-ulcéreuse est violacée et indurée. Radiologiquement (IRM et TDM) Il existe une formation tumorale cutanée de la fesse gauche étendue au muscle grand glutéal en profondeur, qui franchit le le sillon inter fessier et s'étend dans la fosse ischio anale droite jusqu'au canal anal. Il s'y associe des adénopathies inguinales, iliaques externes et lombo-aortiques bilatérales. L'hémogramme présente une anémie à 10.4 g/dL et une thrombocytose à 795000/mm³ une polynucléose neutrophile à 10300/mm³. Le myélogramme présente une moelle de richesse normale équilibrée entre ses lignées, sans cellule atypique.

b) Morphologie

La lésion se situe uniquement dans le derme profond, respectant le derme superficiel et l'épiderme. La lésion est composée de nappes de cellules majoritairement plasmocytoïdes et minoritairement plasmoblastiques. Les cellules plasmocytoïdes ont un

cytoplasme bien visible et un noyau de taille modérée déjeté en périphérie. Leur chromatine est mottée. Les cellules plasmoblastiques ont un cytoplasme moins développé et un noyau plus volumineux. Leur chromatine comporte plusieurs nucléoles. L'anisocaryose est faible. Il existe de nombreuses figures de mitoses non atypiques et de rares corps apoptotiques.

c) **IHC Standards**

On observe une absence d'expression des marqueurs lymphocytaires B : CD20 CD79a et PAX5. Le CD138 présente un marquage cytoplasmique intense. Les anticorps anti Kappa et Lambda montrent une expression des chaînes lambda.

Les anticorps anti HHV8, CD68 CD3 CD4 CD5 CD7 CD117 et TDT ne montrent aucun marquage.

d) **HIS EBER**

EBER présente un signal intense nucléaire de toutes les cellules tumorales.

e) **IHC PD1 PDL1**

L'anticorps anti PD1 ne présente aucun marquage, aussi bien sur les cellules tumorales que sur les cellules du microenvironnement.

L'anticorps anti PDL1 ne marque pas les cellules tumorales. Cependant il existe un marquage cytoplasmique modéré à intense de la majorité des cellules du microenvironnement.

f) **FISH MYC**

Les cellules tumorales présentent un split dans 3.6% des cellules, la FISH est considérée comme négative. Il n'y a donc pas de réarrangement significatif de cMYC (Figure 25).

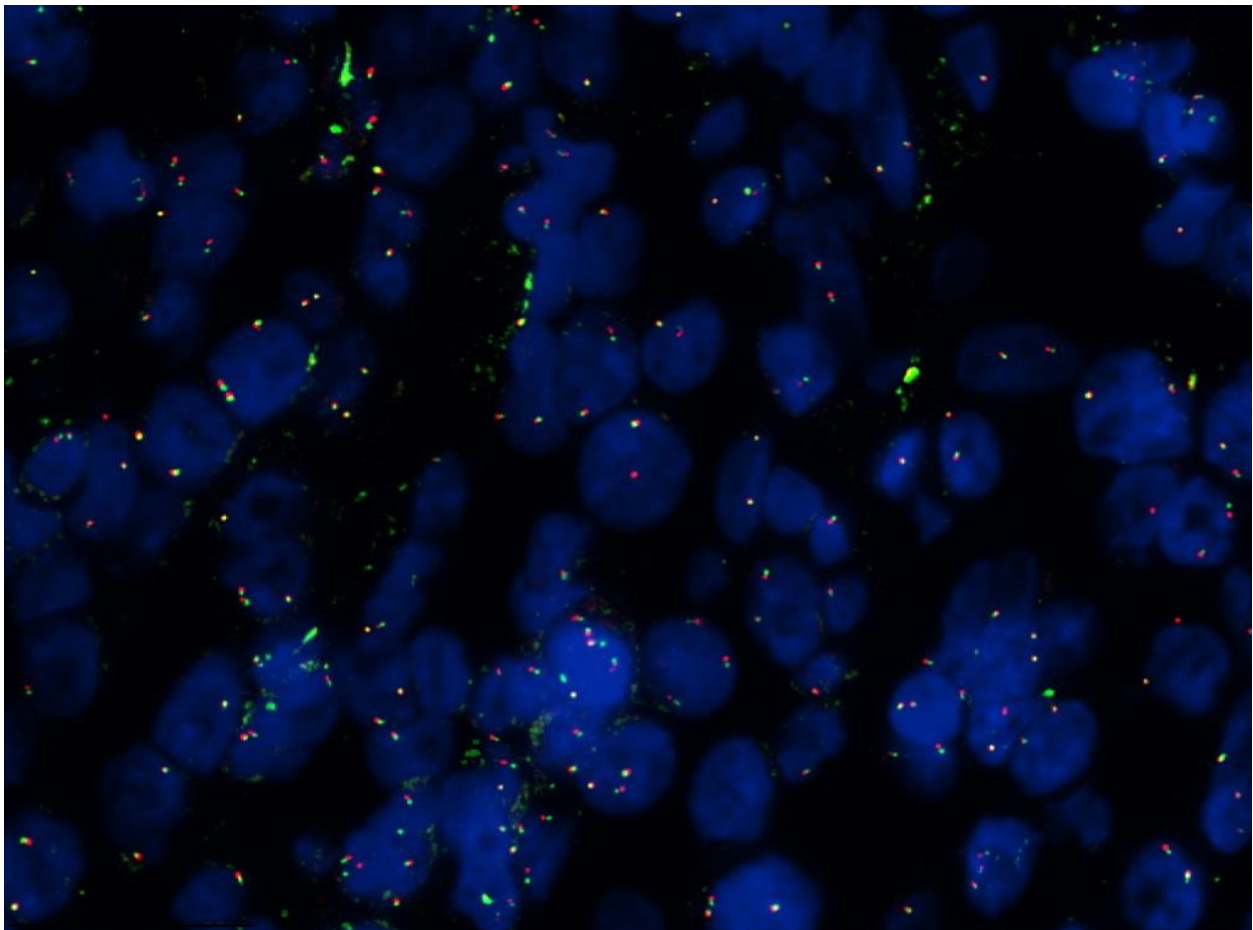


Figure 24. FISH MYC du cas 3 : absence de réarrangement de MYC.

g) Suivi

Le patient a reçu en traitement :

-en première ligne un cycle de : Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone,

-en 2^{ème} ligne, deux cycles de : Rituximab seul

-en 3^{ème} ligne, un cycle de : Rituximab-Etoposide-Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone.

Le patient a présenté une réponse partielle mais il est décédé, au total, 4 mois après le diagnostic.

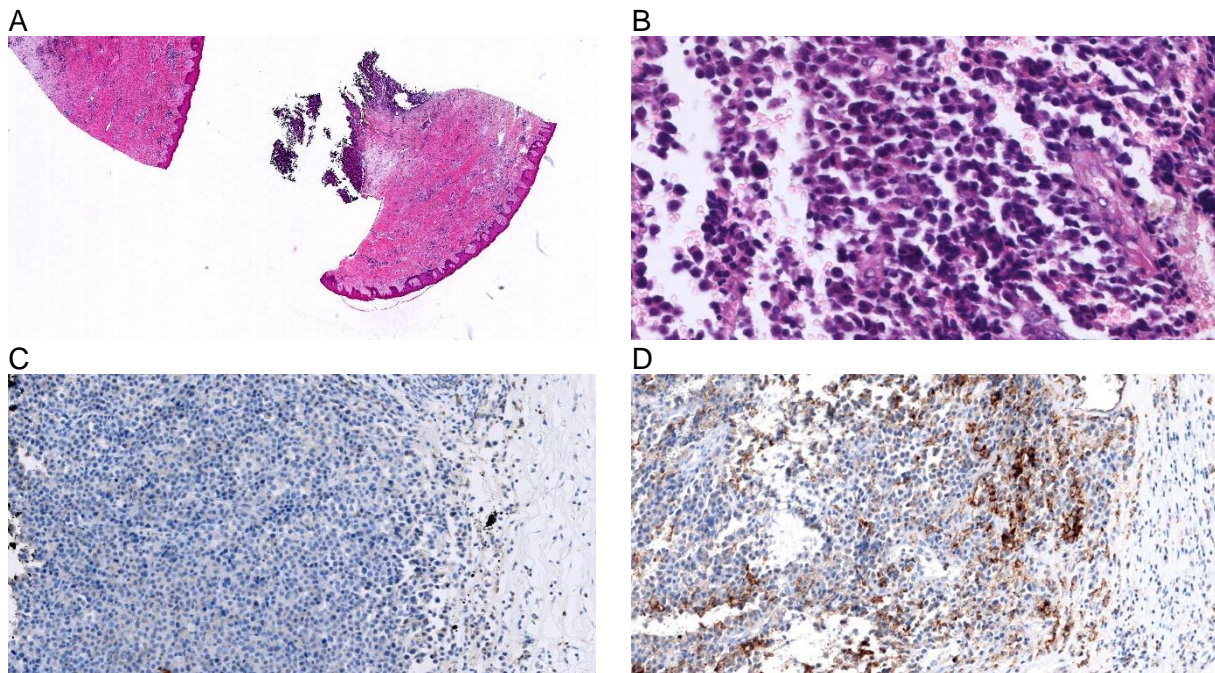


Figure 25. Caractéristiques morphologiques et phénotypiques du LPBC du cas 3 : la lésion s'étend dans la partie profonde du derme et respecte l'épiderme et le derme superficiel (A, HES). Les cellules sont majoritairement de petite taille, plasmocytoïdes. Quelques cellules ont un noyau augmenté de taille avec un ou plusieurs nucléoles (B, HES). Aucune cellule n'est marquée par le PD1 (C, PD1). PDL1 marque de nombreuses cellules du microenvironnement (D, PDL1).

4. Cas numéro 4

a) Clinique

Madame Th, 88 ans, a pour antécédents : un rétrécissement aortique serré avec remplacement valvulaire biologique en 2011, un bloc atrioventriculaire complet avec mise en place d'un pacemaker, un canal carpien opéré, une entorse de la cheville droite. Depuis 2011, elle présente des ulcères veineux chroniques des membres inférieurs. En 2014, ses ulcères s'étaient étendus de la région pré-tibiale jusqu'à la face antérieure du pied, avaient mis à nu les tendons extenseurs des orteils et avaient été traités chirurgicalement. Dans les suites une thérapie à pression négative et une compression veineuse avait permis une amélioration clinique. L'évolution était favorable jusqu'en 2017 où des lésions bourgeonnantes, saignant facilement au contact, sont apparues associées à une adénopathie inguinale (Figure 27).



Figure 26. Aspect clinique du LPBC du cas 4

b) **Morphologie**

La lésion intéresse le derme profond. Elle se présente comme des nappes de cellules lymphomateuses. Les cellules sont majoritairement de morphologie plasmocytoïde. Leur cytoplasme est modérément développé amphophile et leur noyau volumineux est déjeté en périphérie. La chromatine est mottée par un à plusieurs volumineux nucléole. L'index mitotique est élevé et il n'est pas observé de nécrose tumorale.

c) **IHC Standards**

Les marqueurs lymphocytaires B CD20 et PAX5 sont négatifs. Le CD79a et le CD138 présentent un marquage cytoplasmique intense des cellules tumorales. MUM1 présente un marquage nucléaire intense des cellules tumorales. Les anticorps anti Kappa et Lambda montrent une expression des chaînes kappa. LMP1 présente un marquage des cellules tumorales.

L'index de prolifération est de 100%.

Les anticorps anti HHV8, CD45, Bcl2, Bcl6, Cycline D1, CD5, CD56 et CD30 sont négatifs.

d) **HIS EBER**

EBER présente un signal intense nucléaire de toutes les cellules tumorales.

e) **IHC PD1 PDL1**

L'anticorps anti PD1 ne marque ni les cellules tumorales ni les cellules du microenvironnement. L'anticorps anti PDL1 présente un marquage cytoplasmique, seulement, de rares lymphocytes T réactionnels évalués entre 5 et 30% des cellules du microenvironnement.

f) **FISH MYC**

Les cellules tumorales présentent un split dans 0,86% des cellules, la FISH est considérée comme négative. Il n'y a donc pas de réarrangement significatif de cMYC.

g) **Suivi**

La patiente n'a pas reçu de traitement et la maladie a progressé. Elle est décédée au total 34 mois après le diagnostic.

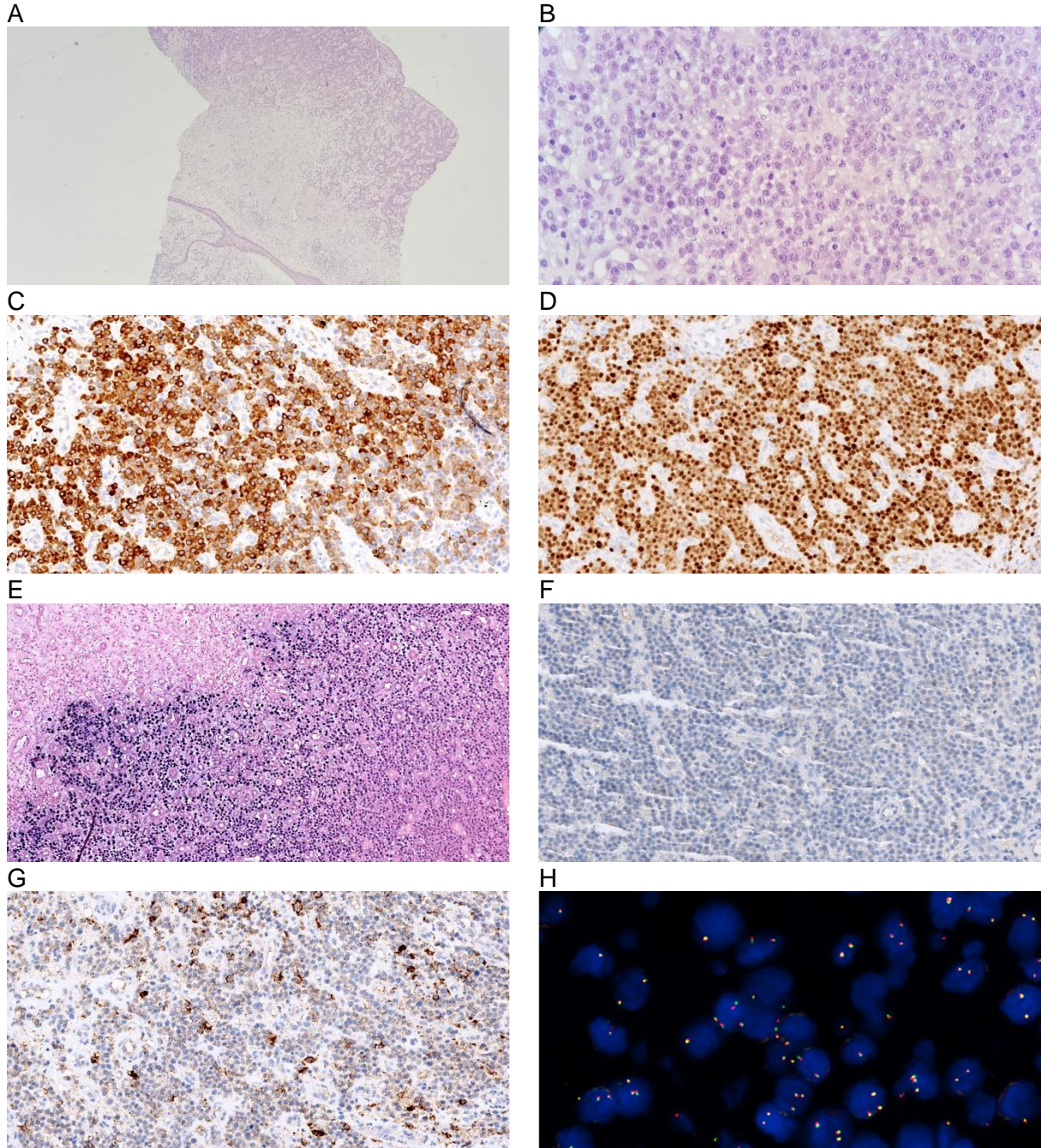


Figure 27. Caractéristiques morphologiques et phénotypiques du LPBC du cas 4 : La lésion est située à la partie profonde du derme (en bas sur la photo) et l'épiderme est respecté (en haut sur la photo) (A, HES). Les cellules ont un cytoplasme de taille modérée, un volumineux noyau excentré et une chromatine ponctuée de un ou plusieurs nucléoles (B, HES). La majeure partie des cellules tumorales sont marquées par le CD79a (C, CD79a). Les cellules tumorales sont toutes marquées par MUM1 (D, MUM1). EBER présente un signal diffus de cellules tumorales (E, EBER). PD1 ne marque aucune cellule (F, PD1). PDL1 marque quelques cellules du microenvironnement (G, PDL1). La sonde FISH ne montre aucun split dans les cellules tumorales (H, FISH MYC).

5. Cas numéro 5

a) Clinique

Monsieur Ma, 69 ans, est sous immunosuppresseur pour une transplantation rénale. Il présente depuis 2 mois plusieurs nodules inflammatoires douloureux de la cuisse et la jambe gauche. Une biopsie au punch est réalisée sur une des lésions de la cuisse.

b) Morphologie

La lésion s'étend à la partie basse du derme superficiel et majoritairement dans le derme profond. Elle se présente sous forme de nappes de cellules lymphomateuses présentant de nombreux artéfacts d'écrasement. Les cellules ont une morphologie plasmoblastique. Elles possèdent un cytoplasme de taille modérée avec un volumineux noyau déjeté. La chromatine est clarifiée et parfois nucléolée.

c) IHC Standards

D'un point de vue immunohistochimique on trouve une absence de marquage du CD20 et du PAX5, un marquage cytoplasmique pâle de rares cellules du CD79a, et un marquage cytoplasmique intense du CD138. MUM1 présente une expression nucléaire intense.

L'index de prolifération est de 100%.

Les anticorps anti HHV8, CD4, CD5, CD8, CD56, TDT, CD33, CD34, MPO et Bcl2 sont négatifs.

d) **HIS EBER**

Les sondes kappa et lambda montrent un signal cytoplasmique intense de la sonde Kappa et une absence de signal de la sonde lambda. Ceci témoigne d'une monotypie Kappa des cellules tumorales.

EBER présente un signal intense nucléaire de toutes les cellules tumorales.

e) **IHC PD1 PDL1**

Les anticorps anti PD1 et PDL1 ne présentent aucun marquage, aussi bien sur les cellules tumorales que sur le microenvironnement.

f) **FISH MYC**

La FISH cMYC est non interprétable.

g) **Suivi**

Le patient a été traité par la diminution de son traitement immunosuppresseur associé à de la radiothérapie locale. La maladie a progressé et il est décédé 18 mois après le diagnostic.

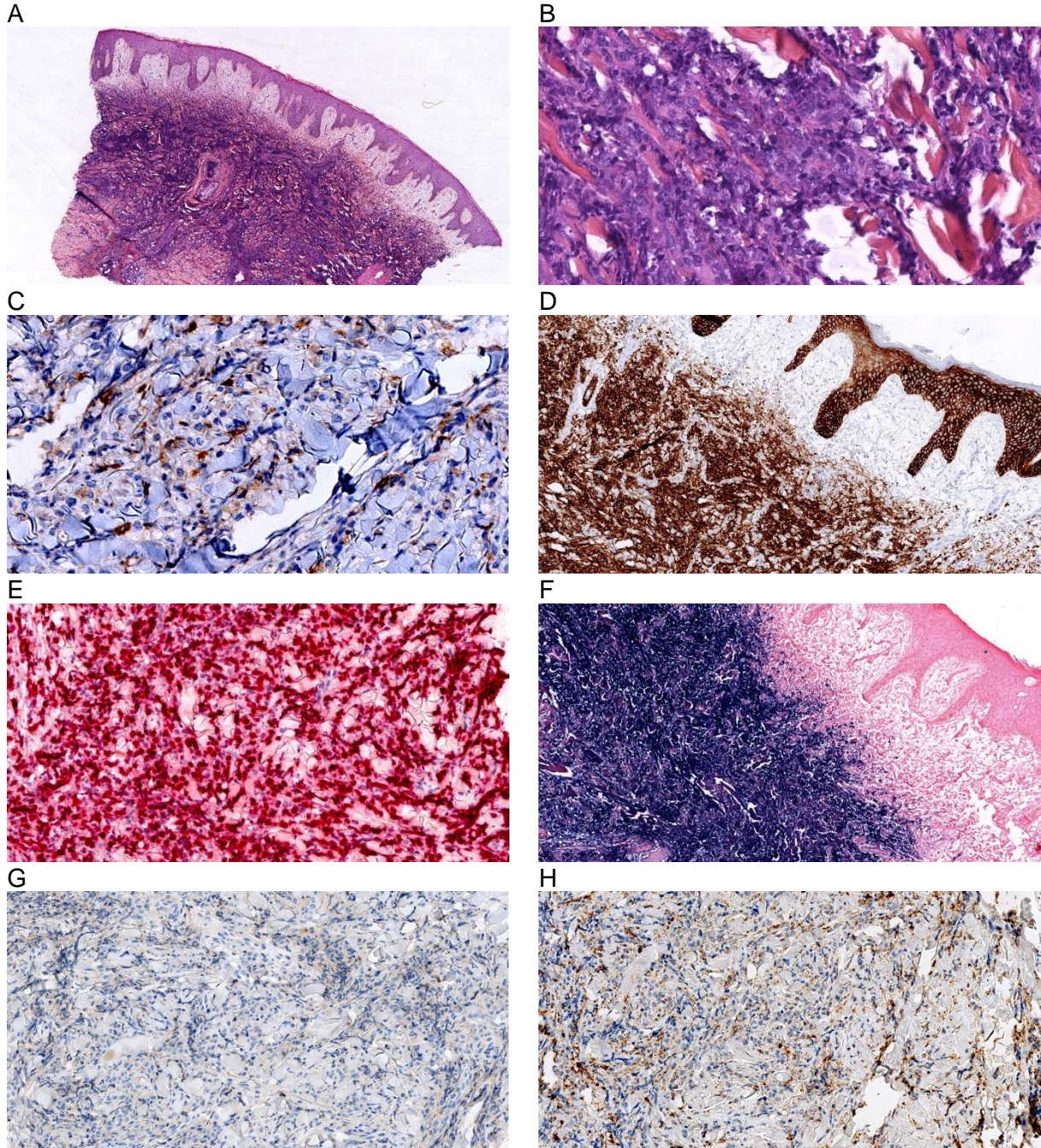


Figure 28. Caractéristiques morphologiques et phénotypiques du LPBC du cas 5 : La lésion s'étend dans le derme profond et respecte l'épiderme et le derme superficiel (A, HES). Les cellules ont un cytoplasme de taille modérée, un volumineux noyau déjeté et une chromatine clarifiée, parfois nucléolée (B, HES). De rares cellules présentent un marquage pâle pour le CD79a (C, CD79a). Les cellules expriment fortement le CD138 (D, CD138). L'index de prolifération Ki67 est proche de 100% (E, Ki67). Les cellules tumorales présentent un signal diffus avec EBER (F, EBER). PD1 ne marque aucune cellule (G, PD1). Il existe quelques marquages non spécifiques avec l'anticorps anti PDL1 mais aucune cellule ne présente de véritable marquage (H, PDL1).

V. Discussion

A. Matériel

Malgré sa petite taille, cette série compte plusieurs forces. Du matériel a été reçu pour 17 cas sur 18 (94%) ce qui est globalement au-dessus de nos espérances pour une multicentrique nationale qui regroupait 14 centres différents. Ce taux de 94% a été acquis en quelques mois grâce à la grande réactivité de tous les membres du GFELC qui en font un réseau très dynamique. De plus le matériel exploitable pour 16 cas (94%) et a permis la réalisation toutes les techniques programmées. Le matériel était conséquent pour 11 cas (69%) et aurait pu permettre de pousser les recherches plus loin. Le nombre de lames récupérées était important (moyenne de 19,6 lames par cas) ce qui a permis de comparer la majeure partie des cas, d'un point de vue morphologique et immunohistochimique.

Ceci dit, cette série présente plusieurs points faibles. D'une part, il est important de signaler que la taille de la série, bien qu'elle soit imposée par l'incidence de cette pathologie, en est sa plus grosse limite. Le faible nombre de cas ne nous permet pas d'obtenir de résultats statistiquement significatifs, et ce, quelle que soit la fréquence du paramètre analysé.

La biopsie, qu'elle soit chirurgicale ou issue d'un punch, est aussi une limite à l'analyse anatomopathologique. En effet, les biopsies se confrontent au biais de représentativité liée à l'hétérogénéité phénotypique tumorale.

Bien que la moyenne de lames par cas ait été d'environ 19, cette série présentait une grande hétérogénéité entre les cas. Six cas (38%) ont été remis avec moins de 3 lames dont 4 (25%) cas sans lame.

Les colorations dites « standards » ne sont pas les mêmes d'un service de pathologie à un autre. Et deux laboratoires de pathologie avec la même coloration présentent des divergences au sein de leur protocole de mise au point. A cela, vient s'ajouter la qualité de la coupe qui est assez dépendante du technicien d'ACP. Il en découle que deux lames issues d'un même bloc, coupées et colorées par deux services différents vont présenter des divergences. Ce biais de reproduction des techniques standards implique un biais de reproduction de l'analyse ACP. Ce biais sera d'autant plus un inconvénient en pathologie numérique et lors du développement de l'intelligence artificielle. Bien que minime, il est important de souligner ce biais dans cette étude, où la morphologie des lésions a été comparée directement à partir des colorations standards issues des différents services sources.

Ce biais de reproduction est nettement plus conséquent pour l'analyse immunohistochimique. Dans cette étude, un tel biais est à souligner car les analyses immunohistochimiques diagnostiques sont issues des différents services d'ACP sources.

Afin de préserver le matériel, les colorations standards et techniques immunohistochimiques non essentielles à l'étude n'ont pas été refaites et ce biais de reproduction a été accepté.

Toutes les lames d'immunohistochimie n'ont pas été reçues et revues dans notre service. Dans ces cas, l'interprétation initiale du pathologiste a été retenue. Ce potentiel biais d'interprétation des lames d'immunohistochimie, bien plus faible que le biais de reproduction, a été d'autant plus accepté qu'au moins un pathologiste expert avait vu les lames.

Les tissus ont tous été fixés par le formol mais le délai entre l'exérèse et la fixation et le temps de fixation, varient d'un cas à l'autre. Ces deux paramètres jouent sur la détérioration antigénique et impactent les techniques complémentaires réalisées. Bien que réalisée dans un cadre identique, la comparaison des techniques réalisées dans notre centre conserve tout de même un biais. Ce biais a justifié notre décision de ne pas comparer l'intensité des anticorps PD1 et PDL1 et de ce fait de ne pas réaliser de score ICP comme dans l'article de Laurent et al (41). En effet, le délai de fixation a été montré comme un facteur influençant l'interprétation de PDL1 (42).

Bien que les tissus soient fixés par le formol et inclus en paraffine, les composants cellulaires se dégradent en fonction du temps. Après deux ans, les analyses moléculaires commencent à être non contributives. La réalisation des blocs datait entre 2004 et 2019. Après exclusion des cas ne correspondant pas aux critères de lymphomes plasmoblastiques, il ne restait que des blocs réalisés entre 2013 et 2019. De plus, les blocs des LPBC s'étaient de 2015 à 2017.

Il en résulte pour notre étude un biais lié à la détérioration des antigènes qui s'applique à nos analyses de FISH MYC et, à moindre mesure, à nos analyses immunohistochimiques de PDL1 et PD1.

B. Cas exclus de la série

Naturellement, le cas dont les cellules tumorales exprimaient l'HHV8 a été exclu car il ne répondait pas aux critères diagnostiques du lymphome plasmoblastique. En effet, la RCP du GFELC ne statue pas toujours sur diagnostic final et peut demander de réaliser des techniques complémentaires. Pour ce cas, lors de la présentation au GFELC, l'anticorps anti HHV8 n'avait pas encore été réalisé. Après ce résultat, le cas a été reclassé par le pathologiste expert qui nous en avait informé dans le courrier remis avec le matériel.

De plus, malgré de nombreuses relances, aucune information clinique n'a pu être récupérée pour un des cas. L'analyse anatomo-pathologique étant indissociable du contexte clinique, il a été décidé d'exclure ce cas.

Trois cas ont été exclus de cette série car les patients étaient suivis pour des myélomes plasmocytaires (anciennement myélome multiple). En effet, sur le plan morphologique et phénotypique les lymphomes plasmoblastiques sont quasiment indiscernables des myélomes plasmocytaires de morphologie plasmoblastique(18). Seul l'EBER pourrait être un critère permettant d'orienter, en cas de positivité, vers le lymphome plasmoblastique. Bien que deux des trois cas présentaient une morphologie plasmoblastique, l'étude EBER s'est révélée négative chez eux. Par argument de fréquence, nous avons décidé de considérer ces cas comme des localisations cutanées de leur myélome plasmocytaire. A noter que l'un de ces deux cas présentait une expression de la cycline D1 et ce marqueur n'avait pas été utilisé dans la littérature sur les lymphomes plasmoblastiques. Le troisième cas n'avait pas été testé pour l'EBV

mais la conclusion du pathologiste expert était « aspect histologique de tumeur plasmablastique compatible avec la localisation du myélome connu ».

Ce choix d'écarter les patients ayant un antécédent de myélome est discutable car les études comparant ces deux pathologies s'appuient sur de faibles effectifs et ont des résultats statistiquement non significatifs.

C. Caractéristiques globales de la série.

1. Données cliniques

Tout d'abord pour les LPBS les données cliniques ont été plus limitées car le projet initial était de ne sélectionner que les LPBC.

Pour les LPBC l'accès aux données cliniques a été variable. Les données issues du CRF ont l'avantage d'avoir été claires mais ont été restreintes. Elles n'ont pas permis de retracer l'histoire clinique et d'évaluer si certaines données étaient biaisées. Par exemple, dans tous les cas, il n'était pas possible de savoir si le décès des patients était directement lié au LPBC. Cependant, pour les cas où il a été reçu des courriers cliniques, l'histoire de la maladie a été plus facilement compréhensible.

Dans notre série 60% des LPBC étaient immunocompétents alors que seulement 14% des LPBS le sont. Néanmoins, cette différence n'est pas appuyée par les données de la littérature où de nombreux cas de LPBC sont immunodéprimés (43–45). De plus, le LPBC chez les patients VIH n'est pas représenté dans notre série mais a été rapporté

plusieurs fois (46–50). Ces résultats n'amènent pas à penser à une différence de statut d'immunocompétence entre LPBC et LPBS, ni entre LPBC et LPB.

Pour les patients immunodéprimés VIH négatifs, les causes d'immunosuppression étaient diversifiées. Dans notre série il y avait un patient greffé rénal et un patient présentant une leucémie myélomonocytaire chronique (sous hydroxyurée). Dans la littérature, il est rapporté : deux patients greffés cardiaques (40,45), un patient greffé rénal (44), un patient sous romidepsine pour un lymphome T primitif cutané NOS(43), un patient sous cyclosporine pour une polyarthrite rhumatoïde (51), un patient avec une thrombocytémie essentielle (sous pyriméthamine) (52).

Pour les patients immunocompétents, les âges étaient de 50, 88 et 91 ans pour notre série et 32, 49, 67 , 85 ans dans la littérature (48,53–55). L'âge avait été incriminé comme facteur d'immunosuppression, expliquant la possibilité d'avoir des pathologies de l'immunodéprimé chez l'immunocompétent. Ces données illustrent que l'âge n'explique pas à lui tout seul le développement de LPBC chez l'immunocompétent.

Des troubles trophiques cutanés sur le territoire de développement des lymphomes ont été retrouvés sur trois de nos LPBC dont deux immunocompétents. Dans la littérature, des troubles trophiques cutanés sont rapportés sur deux patients, tous immunocompétents. Ces troubles trophiques étaient : un ulcère veineux chez le patient de 67 ans (48) et un lymphœdème congénital chez la patiente de 32 ans (53). Il en résulte que les troubles trophiques cutanés pourraient être un facteur de risque de développement du LPBC, mais n'expliquent pas encore tous les cas.

Les LPBC ont été retrouvés sur le membre inférieur dans notre série sur quatre de nos cinq patients (80%) et dans la littérature sur onze des treize cas rapportés (84%). Plus précisément, la localisation était la jambe sur trois des cinq cas de notre série (60%) et sur sept des treize cas de la littérature (53%). Le membre inférieur et plus précisément la jambe serait la localisation préférentielle du LPBC. Néanmoins, parmi les autres cas de notre série, la localisation du dernier cas était sur la région glutéale. Dans la littérature, les régions atteintes étaient le bas du dos et le pli du coude.

Que ce soit dans notre série ou dans la littérature, le LPBC se présente comme des nodules rouges à violacés, parfois ulcérés. La surface du corps atteinte est généralement limitée.

Dans notre série et dans la littérature, les traitements proposés sont la chimiothérapie, la radiothérapie localisée et la chirurgie. Face au faible nombre de cas, il est difficile d'avoir une idée de l'efficacité de chacun.

Néanmoins, les données de survie sont connues dans tous les cas de notre série et sur onze des treize cas de la littérature. Dans notre série, tous nos patients sont décédés à une moyenne de 14.4 mois. Dans la littérature, seuls 7 cas rapportent un décès survenu à une moyenne de 7,1 mois. Pour les 4 autres cas, les patients étaient vivants avec une durée de suivi allant de 10 à 24 mois, pour une moyenne de 14,5 mois. Deux cas vivants, avec une réponse complète après un suivi de 12 et 24 mois, ont été traités respectivement par chirurgie et par radiothérapie localisée. En 2017, Beltran et al. ont évoqué l'hypothèse d'un bon pronostic des LPBC. Avec une médiane de survie globale

actuelle de 12 à 18 mois pour les LPB, les données de notre série et les données de la littérature ne soutiennent pas totalement de différence de survie entre LPBC et LPB.

2. Morphologie

Que ce soit dans notre série ou dans les treize cas de la littérature, tous les LPBC ont une morphologie plasmoblastique. Notre résultat s'accorde avec l'étude de Castilo et al. en 2015, qui montrait que les lymphomes plasmoblastiques avaient une morphologie majoritairement immunoblastique dans les localisations maxillaires et une morphologie plasmoblastique dans les autres localisations.

3. Etude immunohistochimique

Le CD45 ou « leukocyte common antigen » est exprimé par la plupart des cellules nucléées d'origine hématopoïétique et par la plupart des pathologies malignes qui en découlent. Il est utilisé en anatomo-pathologie afin de distinguer les lymphomes parmi les tumeurs indifférenciées. Bien qu'il soit positif dans la grande majorité des lymphomes matures B et T, son expression est retrouvée sur 76% des lymphomes plasmoblastiques et 33% des myélomes plasmocytaires (56,57). Le CD45 n'est pas exprimé par les LPBC de notre série mais est retrouvé sur trois cas de la littérature (45,49,52,55). Ces données soutiennent qu'une partie des LPBC, à l'instar des LPBS, expriment le CD45. L'absence d'expression des marqueurs lymphocytaires B précoces, T et du CD45, peut rendre le diagnostic d'un LPBC extrêmement compliqué en cas de morphologie immunoblastique. Les myélomes plasmocytaires exprimant le CD45 ont un

plus mauvais pronostic que ceux ne l'exprimant pas (58). Le pronostic des LPB n'est pas décrit en fonction du CD45. Parmi les cas LPBC CD45+, un patient était vivant après 10 mois, un patient était décédé après 9 mois d'une insuffisance cardiaque et deux patients n'avaient pas de données de survie. Ces données ne sont pas assez nombreuses pour suspecter une différence de pronostic entre les LPBC CD45+ et les LPBC CD45- mais cette hypothèse pourrait être évaluée dans de prochaines études.

Les marqueurs B précoces comme le CD20 et le PAX5 ne sont pas exprimés par les LPB. Bien que notre série présente un cas de LPBS CD20+, ce diagnostic ne peut être porté que si tous les autres diagnostics ont été écartés.

Les marqueurs plasmocytaires, CD138 et MUM1, sont retrouvés chez tous les LPBC et LPBS de notre série. Dans la littérature, un cas de LPBC présente une absence d'expression du CD138. Le cas date de 2003 et le diagnostic avait été retenu sur l'expression du VS38, un marqueur de différenciation plasmocytaire peu utilisé actuellement. MUM1 n'avait pas été testé. Le CD138 est retrouvé positif dans 84 à 100% des LPB (2,59). MUM1 est retrouvé positif dans environ 100% des séries (2,60). L'expression du CD138 n'est donc pas constante dans les LPBC. Si la morphologie est en faveur d'un LPBC, un deuxième marqueur plasmocytaire doit être utilisé.

Le CD79a est exprimé de façon variable dans les LPB. Cette étude et la littérature ne laissent pas penser à un profil d'expression du CD79a différent entre les LPBC et les LPB.

Le CD30 est un marqueur retrouvé de 0 à 36% sur les LPB, (2,17,41). Notre série décrit un cas exprimant faiblement le CD30. Dans la littérature, deux LPBC présentaient un

marquage respectivement focal et de 60% des cellules tumorales par le CD30. Le CD30 est donc retrouvé sur une petite partie des LPBC et des LPB. Le brentuximab vedotin est un anti CD30 utilisé principalement dans le lymphome de Hodgkin ou le lymphome anaplasique (61). Deux cas de LPB, traité avec cet anti CD30 ont montré une très bonne réponse radiologique (62,63). Ces données laissent à penser que le CD30 pourrait être une alternative thérapeutique chez les LPBC CD30+.

Le CD56 ou NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) est une molécule exprimée par les lymphocytes natural killer et par certaines pathologies malignes comme le myélome plasmocytaire. Son expression est retrouvée sur 10 à 56% des LPB (2,41,56,60). Notre série décrit deux cas de LPBC exprimant le CD56 et un cas de la littérature présente une expression de 10% des cellules tumorales (48). Nos deux cas ont présenté une progression et une réponse partielle à la chimiothérapie avant de décéder respectivement 5 et 4 mois après la date du diagnostic. Le cas de la littérature a présenté une réponse complète 12 mois après chirurgie. Bien que le CD56 soit un facteur de bon pronostic dans le myélome plasmocytaire, sa valeur pronostique n'est pas connue dans le LPB (64,65). Les données issues de notre série ne soutiennent pas l'hypothèse que le CD56 pourrait être un facteur de bon pronostic dans le LPBC.

Le CD3, un marqueur de différenciation des lymphocytes T, peut parfois être exprimé par les LPB (66,67). Sa prévalence n'est pas connue. Les LPB CD3+ n'ont pas de caractéristique clinique, morphologique ou phénotypique particulière. Dans notre série, un cas de LPBC exprimait faiblement le CD3. Dans la littérature, deux LPBC exprimaient le CD3 (45,48). Ces données suggèrent que les LPBC peuvent, à l'instar des LPBS, exprimer de façon aberrante le CD3. Cette expression aberrante pourrait

être expliquée par la trogocytose. La trogocytose est le processus permettant à une cellule immunitaire d'acquérir ou d'échanger des protéines de surface avec d'autres cellules immunitaires. Ce phénomène encore peu connu pourrait permettre d'expliquer l'acquisition de marqueurs aberrants par les cellules tumorales ou le micro environnement dans certaines pathologies (68,69). De plus, les LPB CD3+ co-expriment souvent le CD4 (66,70). Les autres marqueurs lymphocytaires T, comme le CD5, CD7 ou CD8 n'ont pas été décrits positifs dans les LPB. L'expression des marqueurs T par un LPB peut orienter, à tort, le pathologiste dans sa démarche diagnostique sur la piste d'un lymphome T. Cette expression est d'autant plus piègeuse sur une localisation cutanée où les lymphomes T représentent la majeure partie des lymphomes. Les LPBC sont, dans la grande majorité, de morphologie plasmoblastique ce qui incite le pathologiste à réaliser un CD138 ou un MUM1 qui lui permettra de redresser le diagnostic. Néanmoins, les biopsies diagnostiques peuvent induire des biais de représentativité ou des artéfacts pouvant gêner l'interprétation morphologique. Pan et al. soulignent le fait que l'utilisation des marqueurs plasmocytaires devrait être facilement réalisée face à des lymphomes de haut grade(66).

Le CD10, est une molécule qui est exprimée par les lymphocytes B des centres germinatifs, les lymphocytes TFH et les diverses pathologies qui en découlent comme les lymphomes B folliculaires, les DLBCL de type centrogerminatif, les lymphomes T de type TFH, etc... De manière inattendue, son expression est rencontrée sur 20 à 67% des LPB selon les séries (2,60). Les LPB CD10+ n'ont pas de caractéristiques cliniques, morphologiques ou phénotypiques particulières. Sur les trois cas testés,

aucun des LPBC n'a été retrouvé positif pour le CD10 (47,49). Dans l'attente de plus amples données sur le CD10 et les LPBC, aucune hypothèse ne peut être faite.

Le Bcl2 a rarement été exprimé par les LPB (2,17,60). Dans la littérature, 2 LPBC sont décrits exprimant le Bcl2 (49,52) en IHC. Dans la série de Castillo, malgré l'expression IHC du Bcl2, aucun LPB ne présentait de réarrangement au niveau du gène Bcl2. La relation entre Bcl2 et le LPB est peu décrite, mais sa faible expression laisse peu penser qu'il puisse être un oncogène majeur dans cette pathologie.

4. Etude de la monotypie des chaînes légères

L'étude des chaînes légères Kappa et Lambda a été faite dans chacun des centres sources et comprend deux techniques différentes. Trois cas sur neuf (33%) ont été réalisés par IHC et six cas (66%) par hybridation *in situ*. Ces deux paramètres impliquent un biais de reproductibilité et de comparaison. Néanmoins, une monotypie avait été mise en évidence dans la quasi-totalité des cas.

Les LPB présentent une monotypie dans 43 à 47% des cas selon les séries (60,71). La chaîne Kappa est le plus souvent exprimée (71). Dans notre série, tous nos cas présentaient une monotypie Kappa. Dans la littérature, 9 cas sur 13 (69%) présentaient une monotypie. Parmi ces cas, 5 cas avaient une monotypie Kappa et 4 cas une monotypie Lambda. Ces données montrent un taux de monotypie discrètement plus élevé dans les LPBC que dans les LPB. D'autres données sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

5. Etude par hybridation *in situ* EBER

Dans la littérature, 9 LPBC sur les 12 testés (75%) étaient positifs pour EBER, ce qui est légèrement au-dessus des 60% de notre série de LPBC et des 66% de la série de LPB de Castillo et al. (2). Notre LPBC CD3+ était négatif pour EBER. Dans la littérature, les deux LPBC CD3+ étaient EBER+. Dans la série de Pan et al, parmi les 18 LPB CD3+, 12 (66%) étaient EBER- et 6 (33%) étaient EBER+ (66). Cette différence n'a pas été commentée dans la littérature et aucun lien n'est, pour le moment, étudié entre l'EBV et l'expression du CD3 dans les lymphomes B. De plus amples données seraient nécessaires.

Dans notre série, aucun LPBC n'a été testé avec les anticorps anti LMP1 et EBNA2 et les latences n'ont pas été déterminées. Néanmoins, dans la littérature, les deux LPBC testés pour ces anticorps présentaient une latence de type I (44,47). Dans les séries de LPB, la latence de type I est majoritairement rencontrée (2,60). Les LPBC sont semblables aux LPB sur ce point. Par ailleurs, Castillo et al décrivent une plus forte fréquence de latence de type III chez les LPB post transplantation. Dans la littérature, un des deux LPBC avec une latence de type I était transplanté du rein.

Dans notre série, sur les 3 LPBC EBER+, deux avaient une absence de réarrangement de MYC et le dernier avait une analyse non contributive. Ces trois LPBC EBER+ présentaient un trouble trophique cutané. Deux étaient immunocompétents et un était greffé. A l'inverse, les 2 LPBC EBER-, présentaient un réarrangement de MYC et une absence de trouble trophique cutané. Dans la littérature, les deux LPBC développés sur un trouble trophique cutané étaient EBER+. Les patients étaient immunocompétents et

un de ces deux cas avait été testé par un FISH MYC qui montrait une absence de réarrangement. Nos données sont concordantes avec celles de la littérature. Elles rassemblent ces différents éléments : troubles trophiques cutanés, EBER+, immunocompétent et FISH MYC-. Elles nous font poser cette question : est ce que les troubles trophiques cutanés associés à l'EBV peuvent induire des LPBC sans que MYC n'ait besoin d'être réarrangé, et le tout chez des patients immunocompétents ?

En effet, lorsque l'EBV s'exprime dans une cellule, il instaure des conditions pro-oncogènes qui ne permettent pas à elles seules de développer un cancer. De l'autre côté, certains troubles trophiques cutanés sont responsables de conditions cutanées immunitairement fragiles dans les territoires qu'ils altèrent. Ces altérations sont bien décrites sur les lymphœdèmes chroniques (72,73). Elles le sont un peu moins sur les insuffisances vasculaires (74). Cependant, les cicatrices chroniques ne sont pas décrites associées à des pathologies malignes. Les lymphœdèmes chroniques, dont la complication maligne la plus fréquente est l'angiosarcome, ont été décrits plusieurs fois associés à des lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe.

En conclusion, l'EBV et les troubles trophiques cutanés, sont deux climats oncogènes qui peuvent être suffisamment puissants pour induire une hémopathie maligne agressive, qu'est le LPBC. Et ce, sans que l'immunité et MYC ne soient perturbés.

Néanmoins, certains patients immunocompétents ont développé des LPBC EBER+ sans trouble cutané. Les troubles trophiques peuvent expliquer une partie de ces LPBC, mais d'autres facteurs restent encore à découvrir.

Bien que non représentée dans notre série, une partie des LPB combinait un réarrangement de MYC et une infection à l'EBV. Leur association n'était pas expliquée pour le LPB, mais a fait l'objet de nombreuses recherches dans le lymphome de Burkitt. L'EBV est supposé empêcher MYC d'induire l'apoptose des cellules, laissant ce dernier activer une prolifération cellulaire incontrôlée. (30,75). Dans la littérature, un seul LPBC avait été testé pour MYC et ne présentait pas de réarrangement. Au total, seuls 4 cas sur 12 (33%) LPBC EBER+ ont été testés par une FISH MYC. Bien qu'aucun ne présentait de réarrangement, les données sont trop faibles, à notre avis, pour écarter ce mécanisme.

Plusieurs études soutenaient que les patients immunodéprimés ont plus souvent des LPB EBER+, et ce d'autant que l'immunosuppression est liée au VIH (2,17). Lorsque l'on a regroupé les résultats de notre série et de la littérature, les LPBC EBER+ étaient de 66% (2/3cas) chez le VIH+, 71% (5/7 cas) chez l'immunodéprimé VIH- et 71% (5/7 cas) chez l'immunocompétent. Ces données ne coïncident pas avec celles des LPB. Néanmoins, d'autres données sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

D. Objectifs secondaires

1. Etude immunohistochimique de PD1 et PDL1

Dans notre étude, aucune cellule tumorale exprimait PD1 et PDL1 alors que certains LPB ont été décrits avec une expression de PD1 et PDL1 (41). De plus, plusieurs études ont décrit l'EBV comme un acteur responsable de l'échappement immunitaire des lymphomes, en partie par la surexpression de PD1 et PDL1 par les cellules tumorales et leur microenvironnement (76–78). Néanmoins, dans notre étude, parmi les LPBC EBER+, aucun cas n'exprimait le PD1, et deux (66%) exprimaient PDL1 par le microenvironnement respectivement modérément et fortement. A l'inverse, nos deux LPBC EBER- exprimaient tous les deux fortement PD1 et PDL1 par le microenvironnement. Dans la littérature, aucun LPBC n'avait été testé pour PD1 et PDL1. Au vu de l'importante puissance statistique des études de la littérature sur le lien entre l'EBV et la surexpression de PD1 et PDL1, nous avons émis deux hypothèses : soit la localisation cutanée des LPB leur confère un profil particulier vis-à-vis des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, soit les résultats étaient statistiquement biaisés. Par manque d'argument pour la première hypothèse, nous avons pensé qu'il s'agit d'un biais statistique. Néanmoins, la surexpression de PD1 et PDL1 n'est qu'une voie d'inhibition des points de contrôle immunitaire utilisée par l'EBV parmi tant d'autres (79–81). Les LPB EBER+ peuvent utiliser d'autres voies, comme le recrutement de cellules immunosuppressives (des lymphocytes T régulateurs, les macrophages associés aux tumeurs (TAMs) et les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes (MDSC)) ou comme l'expression des gènes d'échappement immunitaire (Immune Escape Gene Set, IEGS33) (82,83). Ahn et al ont montré que le microenvironnement des LPB était plus riche en TAMs qu'en lymphocytes PD1+ ce qui soutiendrait cette hypothèse (84). De nouvelles études seraient intéressantes sur ce sujet.

Cependant nos deux LPBC EBER- présentaient une forte expression de PD1 et PDL1 par le microenvironnement. Au total, 4 de 5 LPBC (80%) de notre série exprimaient au moins modérément PDL1. L'expression IHC de PD1 ou PDL1 est un facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie, qui a été montré dans les adénocarcinomes pulmonaires et les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, et qui est en cours d'étude dans les lymphomes (85–88). L'effet de l'immunothérapie dans les LPB a fait l'objet de quelques cas (89,90). Ceci nous permet d'espérer une réponse des LPBC exprimant PD1 ou PDL1 par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

2. Etude de MYC par FISH

Les deux seuls cas de LPBC avec un réarrangement de MYC ont été issus de notre série. Ce réarrangement a été observé pour 2 cas sur 4 (50%) ce qui est en accord avec les fréquences rencontrées sur les LPB. Nous ne reviendrons pas sur la non association avec l'EBV détaillée ci-dessus. Un des deux LPBC MYC+ présentait une expression IHC de Bcl2. Bien que cette association puissent faire penser au DLBCL de haut grade, double expresseur ou double hit, l'expression IHC de Bcl2 est peu fréquente et les réarrangements de Bcl2 sont exceptionnels dans les LPB. Nous pensons que notre LPBC MYC+ Bcl2+ est issu d'une association hasardeuse. Néanmoins, il serait intéressant d'ajouter une analyse du réarrangement de Bcl2 et Bcl6 pour les cas réarrangés MYC afin d'étudier la prévalence des double et triple hits dans cette population.

Nos deux LPBC MYC+ sont décédés 5 et 11 mois après le diagnostic. Leur survie est inférieure à la moyenne de notre série. Les LPB MYC+ ont un plus mauvais pronostic et il est légitime de penser que les LPBC puissent se comporter de la même manière (91). La détection de MYC semble intéressante dans les LPBC car elle pourrait, au-delà d'informer sur le pronostic péjoratif, accélérer la mise en place des thérapies émergentes dans cette pathologie.

VI. Conclusion

Le lymphome plasmoblastique primitif cutané est une présentation peu fréquente d'un lymphome rare. Cette étude décrit cinq nouveaux cas qui viennent s'ajouter aux treize cas précédemment rapportés dans la littérature. Les LPBC sont de mauvais pronostic et leur prise en charge représente un challenge pour les cliniciens. La morphologie plasmoblastique des LPBC diffère de la morphologie immunoblastique des LPB classiques de la cavité orale. Les phénotypes des LPBC et des LPB sont comparables. A l'instar du LPB, MYC et EBER jouent un rôle dans la carcinogénèse des LPBC. Les troubles trophiques cutanés pourraient être un facteur de risque de LPBC. L'expression immunohistochimique du microenvironnement de ces tumeurs permet d'imaginer une réponse aux traitements inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

VII. Références

1. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 15 févr 1997;89(4):1413-20.
2. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 9 avr 2015;125(15):2323-30.
3. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. nov 2010;51(11):2047-53.
4. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol*. juill 2014;38(7):875-86.
5. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, Tchernonog E, Cartron G, Ninkovic S, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(4):679-82.
6. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *The Oncologist*. 2010;15(3):293-9.
7. Nasta SD, Carrum GM, Shahab I, Hanania NA, Udden MM. Regression of a plasmablastic lymphoma in a patient with HIV on highly active antiretroviral therapy. *Leuk Lymphoma*. févr 2002;43(2):423-6.
8. Armstrong R, Bradrick J, Liu Y-C. Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. juill 2007;65(7):1361-4.
9. García-Noblejas A, Velasco A, Cannata-Ortiz J, Arranz R. [Spontaneous regression of immunodeficiency associated plasmablastic lymphoma related to methotrexate after decrease of dosage]. *Med Clin (Barc)*. 18 juin 2013;140(12):569-70.
10. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2008;26(16):2717-24.
11. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1996;14(3):925-34.

12. Cortes J, Thomas D, Rios A, Koller C, O'Brien S, Jeha S, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 1 mars 2002;94(5):1492-9.
13. Fedele PL, Gregory GP, Gilbertson M, Shortt J, Kumar B, Opat S, et al. Infusional dose-adjusted epoch plus bortezomib for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Ann Hematol*. mars 2016;95(4):667-8.
14. Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, Winer ES. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol*. mai 2015;169(3):352-5.
15. Jovanović KK, Roche-Lestienne C, Ghobrial IM, Facon T, Quesnel B, Manier S. Targeting MYC in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018;32(6):1295-306.
16. Damlaj M, Alzayed M, Alahmari B, Alhejazi A, Alaskar A, Alzahrani M. Therapeutic Potential of Checkpoint Inhibitors in Refractory Plasmablastic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(10):e559-63.
17. Colomo L, Loong F, Rives S, Pittaluga S, Martínez A, López-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. juin 2004;28(6):736-47.
18. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles - PubMed [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15578069/>
19. Sperling S, Fiedler P, Lechner M, Pollithy A, Ehrenberg S, Schiefer A-I, et al. Chronic CD30 signaling in B cells results in lymphomagenesis by driving the expansion of plasmablasts and B1 cells. *Blood*. 13 juin 2019;133(24):2597-609.
20. Miao L, Guo N, Feng Y, Rao H, Wang F, Huang Q, et al. High incidence of MYC rearrangement in human immunodeficiency virus-positive plasmablastic lymphoma. *Histopathology*. janv 2020;76(2):201-11.
21. Bansal D, Singh N, Agrawal N, Mehta A. Plasmablastic Lymphoma Versus EBV-Positive Myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. juill 2019;35(3):567-9.
22. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 19 oct 2017;372(1732).
23. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2019;14:29-53.
24. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 1964;1(7335):702-3.
25. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 27 mai 2010;362(21):1993-2000.

26. Miller G, Lipman M. Release of infectious Epstein-Barr virus by transformed marmoset leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. janv 1973;70(1):190-4.
27. Cesarman E. Gammaherpesviruses and lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:349-72.
28. Ayee R, Ofori MEO, Wright E, Quaye O. Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans. *J Cancer*. 17 janv 2020;11(7):1737-50.
29. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*. nov 2019;17(11):691-700.
30. Allday MJ. How does Epstein–Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt’s lymphoma? *Semin Cancer Biol*. déc 2009;19(6):366-76.
31. Nguyen L, Papenhausen P, Shao H. The Role of c-MYC in B-Cell Lymphomas: Diagnostic and Molecular Aspects. *Genes*. 5 avr 2017;8(4).
32. Valera A, Balagué O, Colomo L, Martínez A, Delabie J, Taddesse-Heath L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol*. nov 2010;34(11):1686-94.
33. Shou Y, Martelli ML, Gabrea A, Qi Y, Brents LA, Roschke A, et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 janv 2000;97(1):228-33.
34. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, Townsend MR, Protheroe RKM, Cheung KL, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. juill 2009;48(7):624-36.
35. Taddesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J, Kelly JC, Jaffe ES. Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juill 2010;23(7):991-9.
36. Affinity-based selection and the germinal center response - PubMed [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500828/>
37. Lin Y, Wong K, Calame K. Repression of c-myc transcription by Blimp-1, an inducer of terminal B cell differentiation. *Science*. 25 avr 1997;276(5312):596-9.
38. Gaidano G, Cerri M, Capello D, Berra E, Deambrogi C, Rossi D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. *Br J Haematol*. déc 2002;119(3):622-8.
39. Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Ortonne N, et al. Changements dans l’épidémiologie des lymphomes cutanés primitifs en France : une analyse de 8593 patients du registre du Groupe Français d’Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC). *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2020;147(12, Supplement):A148-9.

40. Nicol I, Boye T, Carsuzaa F, Feier L, Collet Villette AM, Xerri L, et al. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. *Br J Dermatol.* oct 2003;149(4):889-91.
41. Laurent C, Fabiani B, Do C, Tchernonog E, Cartron G, Gravelle P, et al. Immune-checkpoint expression in Epstein-Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients. *Haematologica.* août 2016;101(8):976-84.
42. van Seijen M, Brcic L, Gonzales AN, Sansano I, Bendek M, Brcic I, et al. Impact of delayed and prolonged fixation on the evaluation of immunohistochemical staining on lung carcinoma resection specimen. *Virchows Arch.* 1 août 2019;475(2):191-9.
43. Costello CM, Maly CJ, Snider S, Severson KJ, DiCaudo DJ, Rosenthal AC, et al. Immunosuppression-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma secondary to romidepsin. *JAAD Case Rep.* janv 2020;6(1):19-22.
44. Arbiser JL, Mann KP, Losken EM, Cohen C, Reddy K, Kokko K, et al. Presence of p16 hypermethylation and Epstein-Barr virus infection in transplant-associated hematolymphoid neoplasm of the skin. *J Am Acad Dermatol.* nov 2006;55(5):794-8.
45. Samolitis NJ, Bharadwaj JS, Weis JR, Harris RM. Post-transplant lymphoproliferative disorder limited to the skin. *J Cutan Pathol.* juill 2004;31(6):453-7.
46. Marques SA, Abbade LPF, Guiotoku MM, Marques MEA. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma revealing clinically unsuspected HIV infection. *An Bras Dermatol.* août 2016;91(4):507-9.
47. Jambusaria A, Shafer D, Wu H, Al-Saleem T, Perlis C. Cutaneous plasmablastic lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* avr 2008;58(4):676-8.
48. Heiser D, Müller H, Kempf W, Eisendle K, Zelger B. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma of the lower leg in an HIV-negative patient. *J Am Acad Dermatol.* nov 2012;67(5):e202-205.
49. Jordan LB, Lessells AM, Goodlad JR. Plasmablastic lymphoma arising at a cutaneous site. *Histopathology.* janv 2005;46(1):113-5.
50. Behera B, Kumari R, Chandrashekar L, Thappa DM, Kar R, Rajesh NG. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma presenting as perineal ulcero-proliferative growth in a human immunodeficiency virus-seropositive patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* févr 2017;83(1):83-6.
51. Carroll M, Biswas N, Wheller L, Shepherd V, Strutton GM. Uncommon cutaneous lymphoproliferative disorders in two patients with rheumatoid arthritis. *Australas J Dermatol.* août 2017;58(3):e101-4.
52. Tiong IS, Strauss M, Lau MBY, Chiruka S. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient with long-term pyrimethamine use for essential thrombocythemia: a case report and literature review. *Case Rep Hematol.* 2013;2013:541783.

53. Beltran BE, Quiñones P, Sanchez G, Paredes A, Moises C, Cotrina E, et al. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient: is it associated with an indolent course? *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1753-5.
54. Eke U, Pratt G, Muc R, Heagerty A. Cutaneous plasmablastic lymphoma in a nonimmunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol*. déc 2013;69(6):e315-317.
55. Horna et al. P. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient - PubMed [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/24124865/>
56. Wang H-Y, Zu Y. Diagnostic Algorithm of Common Mature B-Cell Lymphomas by Immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. sept 2017;141(9):1236-46.
57. Bibas M, Castillo JJ. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014064.
58. Shi J, Zhu ZM, Sun K, Lei PC, Liu ZW, Guo JM, et al. [Expression of CD45 in newly diagnosed multiple myeloma and the relationship with prognosis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 14 sept 2019;40(9):744-9.
59. Han X, Duan M, Hu L, Zhou D, Zhang W. Plasmablastic lymphoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 3 mars 2017 [cité 31 mai 2021];96(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340428/>
60. Vega F, Chang C-C, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau C-C, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. juin 2005;18(6):806-15.
61. Berger GK, McBride A, Lawson S, Royball K, Yun S, Gee K, et al. Brentuximab vedotin for treatment of non-Hodgkin lymphomas: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2017;109:42-50.
62. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, Danilov AV. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2013;31(12):e197-199.
63. Pretscher D, Kalisch A, Wilhelm M, Birkmann J. Refractory plasmablastic lymphoma-a review of treatment options beyond standard therapy. *Ann Hematol*. juin 2017;96(6):967-70.
64. Sahara N, Takeshita A. Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma: CD56 and other antigens. *Leuk Lymphoma*. janv 2004;45(1):61-5.
65. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol*. juin 2002;117(4):882-5.

66. Pan Z, Chen M, Zhang Q, Wang E, Yin L, Xu Y, et al. CD3-positive plasmablastic B-cell neoplasms: a diagnostic pitfall. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2018;31(5):718-31.
67. Sun J, Medeiros LJ, Lin P, Lu G, Bueso-Ramos CE, You MJ. Plasmablastic lymphoma involving the penis: a previously unreported location of a case with aberrant CD3 expression. *Pathology (Phila).* janv 2011;43(1):54-7.
68. Joshua D, Suen H, Brown R, Bryant C, Ho PJ, Hart D, et al. The T Cell in Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* oct 2016;16(10):537-42.
69. Li G, Bethune MT, Wong S, Joglekar AV, Leonard MT, Wang JK, et al. T cell antigen discovery via trogocytosis. *Nat Methods.* févr 2019;16(2):183-90.
70. Suzuki Y, Yoshida T, Nakamura N, Kamata H, Kotani S, Ohsaka M, et al. CD3- and CD4-positive plasmablastic lymphoma: a literature review of Japanese plasmablastic lymphoma cases. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49(16):1801-5.
71. Boy SC, van Heerden MB, Raubenheimer EJ, van Heerden WFP. Plasmablastic lymphomas with light chain restriction - plasmablastic extramedullary plasmacytomas? *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* mai 2010;39(5):435-9.
72. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* juill 2002;47(1):124-7.
73. González-Vela MC, González-López MA, Val-Bernal JF, Fernández-Llaca H. Cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of the leg associated with chronic lymphedema. *Int J Dermatol.* févr 2008;47(2):174-7.
74. Cendras J, Sparsa A, Bedane C, Delage M, Touati M, Bonnetblanc J-M. [Primary cutaneous large B-cell lymphoma in chronic venous leg ulcer]. *Ann Dermatol Venereol.* avr 2007;134(4 Pt 1):357-61.
75. Fish K, Sora RP, Schaller SJ, Longnecker R, Ikeda M. EBV latent membrane protein 2A orchestrates p27kip1 degradation via Cks1 to accelerate MYC-driven lymphoma in mice. *Blood.* 7 déc 2017;130(23):2516-26.
76. Gravelle P, Péricart S, Tosolini M, Fabiani B, Coppo P, Amara N, et al. EBV infection determines the immune hallmarks of plasmablastic lymphoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(10):e1486950.
77. Carbone A, Gloghini A, Carlo-Stella C. Are EBV-related and EBV-unrelated Hodgkin lymphomas different with regard to susceptibility to checkpoint blockade? *Blood.* 5 juill 2018;132(1):17-22.
78. Cristino AS, Nourse J, West RA, Sabdia MB, Law SC, Gunawardana J, et al. EBV microRNA-BHRF1-2-5p targets the 3'UTR of immune checkpoint ligands PD-L1 and PD-L2. *Blood.* 19 déc 2019;134(25):2261-70.

79. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* oct 2013;14(10):1014-22.
80. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 22 mars 2012;12(4):252-64.
81. Lawson KA, Sousa CM, Zhang X, Kim E, Akthar R, Caumanns JJ, et al. Functional genomic landscape of cancer-intrinsic evasion of killing by T cells. *Nature.* oct 2020;586(7827):120-6.
82. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol.* avr 2010;22(2):231-7.
83. Laurent C, Charmpi K, Gravelle P, Tosolini M, Franchet C, Ysebaert L, et al. Several immune escape patterns in non-Hodgkin's lymphomas. *Oncoimmunology.* août 2015;4(8):e1026530.
84. Ahn JS, Al-Habib A, Vos JA, Sohani AR, Barboza-Quintana O, Flores JP, et al. Plasmablastic Lymphomas: Characterization of Tumor Microenvironment Using CD163 and PD-1 Immunohistochemistry. *Ann Clin Lab Sci.* mars 2020;50(2):213-8.
85. Cheah CY, Fowler NH, Neelapu SS. Targeting the programmed death-1/programmed death-ligand 1 axis in lymphoma. *Curr Opin Oncol.* sept 2015;27(5):384-91.
86. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):69-77.
87. Beltran BE, Castro D, Paredes S, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* avr 2020;95(4):435-45.
88. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, Sun HH, Roemer MGM, Xu ML, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2013;19(13):3462-73.
89. Rosado FG, Coberly J, Gupta A, John G, Naina H, Koduru P, et al. PD1/PD-L1 Expressions in Plasmablastic Lymphoma with Clinicopathological Correlation. *Ann Clin Lab Sci.* mars 2021;51(2):174-81.
90. Lurain K, Ramaswami R, Mangusan R, Widell A, Ekwede I, George J, et al. Use of pembrolizumab with or without pomalidomide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother Cancer.* févr 2021;9(2).
91. Witte HM, Hertel N, Merz H, Bernd H-W, Bernard V, Stölting S, et al. Clinicopathological characteristics and MYC status determine treatment outcome in plasmablastic lymphoma: a multi-center study of 76 consecutive patients. *Blood Cancer J [Internet].* 29 mai 2020 [cité 3 juin 2021];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260224/>

VIII.ANNEXES

A. Annexe 1 : Courrier de rapatriement de cas :



INSTITUT DE PATHOLOGIE – Anatomie et Cytologie Pathologiques

Professeur Emmanuelle LETEURTRE

CENTRE DE BIOLOGIE-PATHOLOGIE – 59037 LILLE CEDEX

☎ Secrétariat : 03.20.44.49.85 Fax : 03.20.44.47.27

Docteur XXX

Service de Pathologie - Hôpital XXX

Adresse

Lille le 28.01.2020

Docteur XXX,

Dans le cadre du projet d'étude descriptive rétrospective multicentrique nationale des patients atteints d'un lymphome plasmoblastique cutané présenté par Sarah JABRAN-MAANAOUI le 22 Novembre 2019 au GFELC, nous souhaitons récupérer le matériel (blocs et lames) du patient suivant, pris en charge dans votre service :

-Mr XX.XX né le XX.XX.XXXX (référence **XXX**).

Ce patient est enregistré dans la base de données du GFELC.

Ce matériel permettra une relecture de tous les patients de la série, et un ajout de techniques immunohistochimiques ou d'hybridation *in situ* afin de mieux caractériser cette pathologie sur les bases de la littérature récente.

Vous serez bien évidemment associé aux publications qui pourraient en découler.

N'hésitez pas à nous contacter directement en cas de problème ou pour toute information complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Docteur XXX, l'expression de mes salutations distinguées.

Tristan LANEL - Interne

Dr Romain DUBOIS – Praticien Hospitalier

B. Annexe 2 : Déclaration de conformité à la CNIL.



RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration
2213245 v 0
du 26 avril 2019

Madame MONTAIGNE BEATRICE
CENTRE HOSPITALIER DE ROUBAIX
DIRECTION GÉNÉRALE
37 RUE DE BARBIEUX - BP359
59056 ROUAIX CEDEX 1

A LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.

| | |
|---|--|
| Nom : CENTRE HOSPITALIER DE ROUBAIX | 285908727 00184 |
| Service : DIRECTION DES AFFAIRES MÉDICALES ET DE LA RECHERCHE CLINIQUE | Code NAF ou APE : 8810Z |
| Adresse : 37 RUE DE BARBIEUX - BP359 | Tél. : 0320993295 Fax. : 0320993183 |
| Code postal : 59056 | |
| Finalité : MR4 - Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé | |
| Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non | |

Fait à Paris, le 26 avril 2019
Par délégation de la commission

Marie-Laure DENIS
Présidente

AUTEUR : Nom : LANEL

Prénom : Tristan

Date de soutenance : Vendredi 02 juillet 2021

Titre de la thèse : Etude descriptive rétrospective multicentrique des caractéristiques clinicopathologiques d'une série française de lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anatomie et cytologie pathologiques

DES + spécialité : Anatomie et cytologie pathologiques

Mots-clés : lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés, EBV, MYC, PD1, PDL1.

Résumé :

Contexte : Le lymphome plasmoblastique est un lymphome agressif survenant chez l'immunodéprimé et dans la sphère ORL. L'atteinte cutanée primitive des lymphomes plasmoblastiques fait l'objet d'une quinzaine de cas rapportés dans la littérature. L'objectif de cette thèse a été de décrire les caractéristiques anatomocliniques des lymphomes plasmoblastiques primitifs cutanés.

Méthode : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective multicentrique des patients ayant reçu un diagnostic de lymphome plasmoblastique cutané validé par le groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Le matériel anatomo-pathologique et les données cliniques ont été centralisés, revus et étudiés par un binôme dermatologue anatomopathologiste.

Résultats : Douze lymphomes plasmoblastiques cutanés ont été inclus dont 5 étaient primitivement cutanés (LPBC). Les LPBC se sont présentés comme des nodules qui étaient plutôt localisés aux membres inférieurs. Les patients étaient âgés de 50 à 91 ans. Trois patients étaient immunocompétents et deux étaient immunodéprimés VIH négatifs. Trois patients présentaient des troubles trophiques cutanés sur l'emplacement de la lésion. Les cinq patients avaient une survie allant de 4 à 34 mois. Les LPBC avaient tous une morphologie plasmoblastique. Ils exprimaient tous les CD138 et/ou MUM1 et n'exprimaient ni CD20 ni PAX5. Deux cas exprimaient le CD79a, un cas le CD3 et un cas le CD56. EBER était exprimé dans les trois cas qui présentaient des troubles trophiques cutanés. MYC était réarrangé dans les deux cas EBER négatifs.

Conclusion : Le lymphome plasmoblastique cutané est une maladie rare de mauvais pronostic. Cette série permet d'ajouter 5 cas aux 13 cas rapportés dans la littérature. L'hypothèse que les LPBC sont différents des LPB peut être soulevée par plusieurs arguments. Mais d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Asseseurs : Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Romain DUBOIS