



HAL
open science

Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules alk-positif: à propos d'un cas

Jordane Quilliet

► **To cite this version:**

Jordane Quilliet. Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules alk-positif: à propos d'un cas. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298080

HAL Id: hal-03298080

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298080>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Jordane BARBÉ épouse QUILLIET

Le 03 juillet 2020

**LE LYMPHOME CUTANÉ PRIMITIF ANAPLASIQUE À GRANDES
CELLULES ALK-POSITIF :
A PROPOS D'UN CAS.**

Membres du jury :

M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ	Président
M. le Professeur Guillaume GAUCHOTTE	Juge
Mme le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN	Juge et directrice
Mme le Docteur Ambre MARZOUKI-ZEROUALI	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Dr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –
Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –

Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU
Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'Anatomie et Cytologie pathologiques,
CHU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU
Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger et juger ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en Dermatologie et en Pédiatrie.

Merci de votre patience, de votre disponibilité et du temps que vous nous avez accordé pour mener à bien ce travail.

Merci de nous avoir toujours aidés, soutenus et conseillés tout au long de ces années d'internat.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Ambre MARZOUKI-ZEROUALI

Chef de Clinique des Universités, Assistante des Hôpitaux en Dermatologie et Vénérologie,
CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre confiance, et votre soutien au quotidien.

Merci pour votre disponibilité, vos encouragements, et votre optimisme.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en Onco-Dermatologie.

Merci pour vos précieux conseils que vous avez apportés à ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre grand respect.

Un grand Merci...

A mes proches

À Jean, Ti bouch', mon mari, l'homme de ma vie. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Tu m'as soutenu dans mes choix, tu as pris le chemin de la Lorraine même si celui-ci se trouvait à quelques centaines de kilomètres de ta famille, merci. Tu me rends heureuse même dans les plus simples moments de ma vie. Merci pour ton amour et ta bienveillance qui fait grandir notre couple chaque jour. Merci pour ton soutien et tout ce que tu fais pour moi au quotidien. J'ai hâte de construire ce foyer avec toi dont on parle tant. Je t'aime.

À mes parents pour m'avoir toujours soutenue et encouragée. Merci pour votre amour tout au long de ces années. Merci d'avoir été présents dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour votre patience, pendant ces sept mois à la maison...

À, Maman, Nadine, merci pour tous ces conseils que tu me donnes chaque jour et que je suis presque toujours !

À Papa, Éric, merci pour ton temps consacré à mes divers projets, mon premier supporteur sur les tatamis ou les terrains d'handball.

Vous êtes les meilleurs parents que l'on puisse rêver d'avoir. Je vous aime.

À mon grand frère, Geoffrey, toi qui a toujours été un exemple pour moi. Merci pour ta joie et ton dynamisme que tu me transmets même à des centaines de kilomètres. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec Jeanette ma belle-sœur adorée ; je te promets d'être la meilleure des tatas ! Je t'aime.

À mes grands-mères, je prendrai soin de vous quoi qu'il arrive.

À Papy, toi qui est parti trop tôt. Je n'oublierai jamais toutes ces après-midis passées dans la brouette ou sur le tracteur à te regarder travailler. J'espère que tu es fier de moi.

À **Tata, ma marraine et Yves**, merci pour tous les beaux moments passés ensemble. Merci de m'avoir accueillie tous ces week-end en entendant mon fameux « Tata tu as fait quoi comme dessert ? »

À **Tonton Benoit**, merci pour ta bonne humeur. Merci pour ces souvenirs en famille aux fêtes de Dax. Je te souhaite plein de bonheur par la suite avec **Anne-Sophie**.

À **mes cousins et cousines, Maxime, Thomas, Albane et Noa**, et nos bons moments passés ensemble. Vous êtes si chers à mon cœur.

À **mes beaux-parents, Lise et Laurent**, vous avez su m'accueillir à bras ouverts et vous avez toujours été là pour moi. Merci de nous soutenir dans nos projets. Je suis si fière de faire partie de votre famille.

À **Sylvie et Gérard**, mes deuxièmes beaux-parents. Merci de nous accueillir à n'importe quelle heure sur nos trajets Nancy-Tours. Merci Sylvie pour votre autodérision et ces moments de rire passés à table.

À **Grand-maman et Grand-papa**, vous qui êtes à l'origine d'un foyer soudé et aimant. J'admire votre parcours de vie. Merci pour tous ces petits plats concoctés lors de dimanches gourmands.

À **François, Paul, Margaux, Simon, Isabelle et Pierre**, des beaux-frères et belles-sœurs en or. Merci pour ces parties de « time's up » endiablées et merci pour tous ces moments de rire en famille. Je vous souhaite plein de bonheur tant sur le plan sentimental que professionnel.

Aux médecins qui ont participé à ma formation

À l'équipe de Dermatologie du CHRU de Nancy :

Au Dr Claire Poreaux, merci de m'avoir transmis tes connaissances tant en hospitalisation qu'en consultation. Merci pour ta gentillesse. Merci de m'avoir fait confiance tout au long de mon mémoire.

Au Dr Florence Granel-Brocard, merci pour ta disponibilité et ta gentillesse. Merci pour ces moments de sympathie autour d'un café en HDJ.

Au Dr Fadia Doumat-Batch, merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur constante.

Au Dr Fanny Brault, merci pour ton aide et ton soutien. Merci pour ces sessions « Nice matin » mémorables.

Au Dr Laurent Charbit, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ton réconfort. Je regrette que tu sois parti si vite et de ne pas avoir eu le temps de faire ces contre-visites « lookées ».

Au Dr Valérie Babic, avec qui j'ai eu plaisir à travailler. Merci de m'avoir transmis tes connaissances.

À l'équipe de Dermatologie du CHR Metz-Thionville :

Au Dr François Truchetet, merci de m'avoir partagé vos connaissances et votre sens du dévouement envers les patients, vous m'avez tant appris. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la dermatologie.

Au Dr Jean Pouaha, une référence dans le monde de la dermatologie chirurgicale qui nous a quitté bien trop tôt. Merci de m'avoir enseigné et fait partager votre passion.

Au Dr Philippe Muller, merci pour votre aide et votre humour.

Aux Dr Amélie Schoeffler, Axelle Bonhomme et Gabrielle Clerc, merci de nous transmettre vos connaissances dans la bonne humeur.

À l'équipe de Dermatologie du CHRU de Tours, et tout particulièrement au Pr Laurent Machet :

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et toutes les connaissances que vous avez partagées avec moi. Ces dernières semaines de Covid19 n'ont pas été les plus simples mais vous avez su garder votre bonne humeur.

A très vite pour de nouvelles aventures.

À tous les médecins des services : d'oncologie médicale du CHR Metz-Thionville, de Diabétologie et Nutrition du CHU de Nancy et de Radiothérapie du CHR d'Épinal :

Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans vos spécialités, de m'en avoir transmis les notions essentielles et d'avoir encouragé ma curiosité et mon ouverture d'esprit.

Une pensée particulière :

Au Dr François Makiese-Zola, merci de votre patience et votre encadrement lors de mon premier semestre.

Aux Dr Aurélie Malgras, Dr Niasha Michot, et Dr Léa Demarquet, merci pour votre encadrement bienveillant et rigoureux.

Aux Dr Anne-Sophie Baumann et Dr Jean-François Py pour votre gentillesse et bonne humeur. À tous nos trajets en Zoé rythmés de chansons françaises. J'ai adoré travailler avec vous.

Aux équipes paramédicales, infirmières, aides-soignantes, secrétaires et externes avec qui j'ai travaillé, merci pour votre aide précieuse.

Une pensée particulière pour **Laurent**, grâce à qui j'ai fait une énorme progression aux mots croisés pendant mes 6 mois à Épinal, je passe à présent au niveau 2.

A mes amis et mes co-internes

À mes amis de Tours :

Au JAJ, mes amies de toujours, plus de 20 ans que vous me supportez dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous qui êtes les témoins de mon amour. Merci pour votre amitié et votre soutien infailible. **Agathe**, merci pour tes conseils en tout genre, toi qui sais toujours trouver les mots. **Justine**, merci pour ta disponibilité et ta franchise en toutes circonstances. **Jéro**, merci pour ta folie et ta bonne humeur permanente. Le père Fouras n'a qu'à bien se tenir ! Malgré la distance qui nous sépare, nos retrouvailles sont toujours aussi précieuses. Je vous aime.

À Manon, ma co-externe de choc depuis ce premier cours d'Anglais où nous étions autant impliquées l'une que l'autre. Merci pour ces belles années de potins et de soirées. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

À Antoine, Baptiste, Alexandre et Hubert, avec qui j'ai partagé mes plus belles soirées d'externat et séjours au ski ; et merci pour tous ces bons moments partagés depuis. Merci d'avoir toujours été présents pour me remonter le moral avec votre bonne humeur.

À Marie, une amie d'enfance, d'une vie entière. Merci pour tous ces fous rires, ces concerts organisés à domicile et ces sketches de pierrot Moquette. Merci de ton soutien et ta gentillesse. Beaucoup de bonheur avec **Jean-Thomas** et votre superbe fille **Constance**.

À Mailys, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, des soirées tarot jusqu'aux journées à Disney.

À mes amis et co-internes rencontrés en Lorraine :

À Kevin et Soline, les choux, merci pour cette belle rencontre. Merci pour ces bons moments passés au Nicaragua, comme à Nancy, qui j'en suis sûre ne seront pas les derniers.

À Pierre-Antoine, le vrai lorrain, merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton sens de l'humour. À ces soirées pizza-tennis auxquelles j'étais contrainte mais qui étaient plutôt agréables.

À Chloé et Gauthier, merci pour cette belle amitié. À cette semaine en Grèce bien arrosée. Chloé, en compagnie de **Lysiane**, merci pour toutes ces soirées à Thionville à refaire le monde avec un ou plusieurs verres de côteaux du Layon. Le trio de choc ! **À Arnaud**, avec son jeu de hanche hors pair qui a fait virer le fameux caviar d'aubergine, merci pour ce fou rire. Une pensée pour **Rose**, un petit rayon de soleil.

À Manon et Julien, merci pour votre bonne humeur et bobo attitude.

À Marion, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Merci d'être disponible chaque jour si l'envie me prend d'aller boire un verre. À notre rencontre en Lorraine qui nous suivra jusqu'en Touraine autour d'un café je l'espère.

À Pol, merci pour ta disponibilité à toute heure pour aller boire un verre aux Berthoms.

À Marie et ton grain de folie, à **Laura** et ta gentillesse, à **Vincent** et ton sens de l'écoute. Encore merci à tous les Thionvillois qui ont rendu mon séjour en Lorraine plus agréable au quotidien.

À Perrine et tous nos instants potins en endoc'. À ces journées de DESC pluvieuses à Reims.

À Rebecca et tes vidéos de miss France mettant des paillettes dans mes soirées.

À Edwige, merci pour ton écoute, et tous ces après-midi passés à papoter en radiothérapie.

À Pierre, merci pour ces moments agréables aux 4 coins de la France pour le DESC.

À Antoine, pour ces soirées à l'internat.

À Raphaëlle et Alexis, avec leur touche de bonne humeur tourangelle.

À Lucie, Lucie et Alex et ces soirées passées aux Berthoms.

À mes co-internes de Dermatologie :

À ma promo : à **Hélène**, merci pour ces semestres en ta compagnie. Merci pour toutes ces soirées de congrès où l'on a été les premières à enflammer le dance-floor. Tu vas me manquer. À **Diane** et ta gentillesse hors-pair. À **Estelle** et à ton grand écart légendaire.

À Marion et à Dr Léa, le duo de choc. Merci pour vos conseils en tout genre depuis mon premier semestre.

À Ambre, merci pour ton écoute et ta gentillesse. Merci pour ta disponibilité à tout moment. Merci de m'avoir transmis ton savoir et ta passion pour l'onco-dermatologie. Et merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

À Béatrice et tes petits plats originaux. À **Laurie et Emmanuelle** pour votre dynamisme et votre joie de vivre. À **Anne** pour ta gentillesse et ta douceur, à **Camille** pour tes imitations hilarantes à la pause déjeuner, à **Hélène** pour ta joie de vivre et tes conseils culinaires, à **Julie** pour tes conseils avisés. **À Adèle** qui a toujours su me faire rire.

A toutes mes autres co-internes de dermatologie, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, **Margaux, Lorène, Alexandra, Mélissa, Juliette, Elodie** et les autres...

A tous ceux que j'ai pu oublier et qui me sont chers ...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : INTRODUCTION	22
1. HISTORIQUE ET CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANÉS.....	23
2. LYMPHOPROLIFÉRATIONS CUTANÉES T CD30+	27
2.1. La papulose lymphomatoïde	27
2.1.1. Épidémiologie	27
2.1.2. Clinique	28
2.1.3. Histologie	28
2.1.4. Diagnostics différentiels	29
2.1.5. Evolution et pronostic.....	29
2.2. Le lymphome anaplasique cutané à grandes cellules.....	29
2.2.1. Epidémiologie	29
2.2.2. Clinique	29
2.2.3. Critères diagnostiques	30
2.2.4. Expression de la protéine ALK.....	31
2.2.5. Histologie et immunohistochimie.....	32
2.2.6. Évolution et pronostic.....	34
2.3. Les tumeurs borderlines.....	35
PARTIE II : ARTICLE	36
INTRODUCTION	41
CASE REPORT	42
DISCUSSION	43
REFERENCES.....	45
FIGURE LEGENDS	46
PARTIE III : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	50
1. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU CLAGC	51
2. UNE OBSERVATION ORIGINALE.....	53
3. TRAITEMENTS DU CLAGC	55
REFERENCES	62

PARTIE I : INTRODUCTION

1. HISTORIQUE ET CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANÉS

Une grande variété de lymphomes primitifs ou secondaires peut envahir la peau. Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont des proliférations clonales de lymphocytes matures B ou T, localisées à la peau, sans argument pour une localisation extra-cutanée au moment du diagnostic. Après les lymphomes digestifs, ils constituent le deuxième site de lymphomes extra-ganglionnaires. Ce sont des pathologies rares dont l'incidence semble être en augmentation.¹

En 1806, un médecin français Alibert décrit le premier lymphome cutané, le mycosis fongoïde (MF). Par la suite, en 1870, Bazin est le premier à décrire l'évolution naturelle en trois phases du MF. En 1892, Besnier et Halopeau exposent la forme érythrodermique du MF, reprise en 1938 sous le terme de syndrome de Sézary par Sézary et Bouvrain. Au début des années 1970, le syndrome de Sézary et le MF représentent les deux types de lymphomes cutanés connus ; il n'existe alors que quelques descriptions d'autres lymphomes cutanés.² C'est en 1975 que le terme de lymphome cutané primitif à cellules T (LCP T) est proposé pour décrire l'infiltration cutanée primitive par les lymphocytes T malins. Par la suite, en 1980, les lymphomes sont répertoriés en hématologie dans la classification de Kiel.³ Cette classification a permis la découverte des lymphomes cutanés primitifs à cellules B (LCP B) et la présence de différents types de LCP T. Chacun de ces lymphomes présente des caractéristiques cliniques, immuno-histologiques et pronostiques qui leur sont propres. Mais la classification de Kiel, basée sur le type histologique, ne permet pas la distinction entre les lymphomes cutanés primitifs et ceux localisés secondairement à la peau.

Des classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires ont été longtemps utilisées pour les LCP, que ce soit la classification révisée de l'*European American Lymphoma* publiée en 1994 par l'*International Lymphoma Study Group* ou celle des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2001.⁴ Or, plusieurs études ont montré que les LCP avaient des caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires et pronostiques différentes des lymphomes ganglionnaires de même nature histologique.

C'est pourquoi, en 1997, l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) réalise alors la première classification désignant spécifiquement les LCP. ⁴ Cette classification a longtemps été la plus employée en Europe. Elle définit les LCP par la présence d'un lymphome de la peau, sans signe évident de lésions extra-cutanées au moment du diagnostic pendant six mois. Cette classification distingue par la clinique les lymphomes cutanés indolents, intermédiaires et agressifs.

Une nouvelle classification, celle de l'OMS, succède à celle de la *Revised European-American classification of Lymphoid neoplasm* (REAL), en définissant des sous-groupes de lymphomes cutanés correspondant dans plus de 90% des cas à des lymphomes T. ² La classification des lymphomes cutanés a ainsi évolué au cours de ces vingt dernières années de par la collaboration entre l'EORTC et l'OMS, mais également de par la collaboration entre cliniciens et anatomopathologistes. ^{2,4}

Depuis 2005, une classification consensuelle *World Health Organization- European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (WHO-EORTC) a mis fin au débat. ¹ Actuellement, cette classification révisée en 2018, ⁵ (**Tableau 1**) distingue deux grandes catégories de LCP : les LCP T d'une part, et les LCP B d'autre part. Cette classification a permis plus d'uniformité dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement des LCP. Elle a par ailleurs apporté des améliorations dans la classification des LCP T en individualisant plusieurs entités à côtés du groupe bien connu des LCP T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary). ⁶ Il a donc été reconnu le spectre des lymphoproliférations cutanées T CD30+ qui constitue, après le MF, le groupe le plus important des LCP. Il comprend les lymphomes T cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules CD30+ (cLAGC), les papuloses lymphomatoïdes (LyP) et les formes borderlines. La leucémie-lymphome T de l'adulte est intégrée dans cette classification, de rares formes lentement progressives se limitant à des lésions cutanées et mimant parfois un MF ayant été rapportées dans la littérature. Mais elle se présente plus généralement comme une forme systémique. Il existe des formes cliniques de MF et de lymphomes apparentés (le MF folliculotrope, le lymphome pagétoïde, la chalazodermie granulomateuse). Le terme lymphome T sous-cutané α/β de type panniculite est employé uniquement pour les lymphomes avec cellules T de phénotype $\alpha/\beta+$ alors que les phénotypes γ/δ sont inclus dans la nouvelle catégorie des lymphomes T cutanés

à cellules γ/δ . La néoplasie CD4+/CD56+ hématodermique, le lymphome T/NK extra nodal et le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif ont également vus le jour.

Cette classification décrit également les LCP B. Il en existe cinq types : le lymphome cutané diffus à grandes cellules de type membre inférieur, le lymphome cutané des centres folliculaires, le lymphome cutané de la zone marginale, le lymphome cutané diffus à grandes cellules de type autres, le lymphome B diffus intravasculaire à grandes cellules.

Tableau 1 : Classification WHO-EORTC 2018 des lymphomes cutanés primitifs 5

Classification WHO-EORTC 2018	Fréquence, %
Lymphomes T cutanés primitifs	
Mycosis fongoïde (MF)	39
MF apparentés	
MF folliculotrope	5
MF pagétoïde	<1
Chalazodermie granulomateuse	<1
Syndrome de Sézary	2
Leucémie-lymphome T de l'adulte	<1
Lymphoproliférations cutanées T CD30+	
Lymphome T cutané primitif anaplasique à grande cellule	8
Papulose lymphomatoïde	12
Lymphome T sous-cutané α/β de type panniculite	1
Lymphome T/NK extra nodal	<1
Infection EBV chronique active	<1
Lymphomes T cutanés périphériques primitifs rares	
Lymphome T cutané à cellules γ/δ	<1
Lymphome T épidermotrope CD8+ agressif	<1
Néoplasie CD4+/CD56+ hématodermique	6
Lymphome T cutané périphérique primitif NOS	2
Lymphomes B cutanés primitifs	
Lymphome cutané diffus à grandes cellules de type membre inférieur	4
Lymphome cutané des centres folliculaires	12
Lymphome cutané de la zone marginale	9
Lymphome B diffus intravasculaire à grandes cellules	<1
Ulcère mucocutané EBV+	<1

Les classifications récentes des LCP tiennent compte de leurs particularités anatomo-cliniques, évolutives et pronostiques. Des groupes de travail se sont organisés et des référentiels ont été établis pour harmoniser et faciliter leur prise en charge.

Un groupe de référence national, le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) a été créé il y a une vingtaine d'années. Ses missions sont, entre autres, de permettre des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), d'être sollicité en recours au niveau national pour les cas rares et difficiles, de valider et enregistrer les caractéristiques des LCP suivis dans chaque centre, d'établir des référentiels de prise en charge et de traitement des LCP les plus fréquents et de mener des projets de recherche clinico-biologiques.

2. LYMPHOPROLIFÉRATIONS CUTANÉES T CD30+

Les lymphomes cutanés primitifs à cellules T (LCP T) représentent un groupe hétérogène de néoplasmes dérivés de lymphocytes T de la peau. ⁷ Outre le MF, les désordres lymphoprolifératifs primitifs CD30+ cutanés constituent le groupe le plus courant de LCP T représentant environ 30% des cas. ⁶

L'antigène CD30 est une glycoprotéine transmembranaire de type I avec un domaine extracellulaire homologue au facteur de nécrose tumorale et membre de la famille du récepteur de croissance nerveuse. Il est couramment exprimé sur les cellules T et B activées ; cependant certains troubles lymphoprolifératifs expriment également l'antigène CD30. ⁸

Trois types sont reconnus par la classification 2008 de l'OMS : la papulose lymphomatoïde (LyP), les lymphomes anaplasiques cutanés primitifs à grandes cellules (cLAGC) et les lésions borderlines. Ces entités semblent représenter un éventail d'affections apparentées présentant des caractéristiques cliniques et histologiques se chevauchant et pouvant coexister chez un même patient. ⁶

2.1. La papulose lymphomatoïde

2.1.1. Épidémiologie

La papulose lymphomatoïde est une affection décrite pour la première fois par Dupont en 1956, puis par Macaulay en 1968. Elle est définie comme une maladie cutanée chronique, récurrente, à guérison spontanée, composée de grosses cellules anaplasiques, immunoblastiques ou de type Hodgkin dans un contexte inflammatoire marqué. La LyP survient principalement chez les adultes avec une incidence maximale au cours de la cinquième décennie. Une prédominance masculine a été observée avec un rapport hommes-femmes 2:1. ⁶

2.1.2. Clinique

Cliniquement, la LyP se caractérise généralement par la présence de papules ou nodules érythémateux en forme de dôme qui régressent spontanément en 3 à 12 semaines laissant place à des ulcérations et cicatrices avec possible atrophie et hyperpigmentation. Les lésions se présentent souvent sous la forme d'éruptions localisées ou généralisées touchant le tronc et les extrémités proximales principalement mais peuvent survenir sur l'ensemble du corps (**Figure 1**).⁶

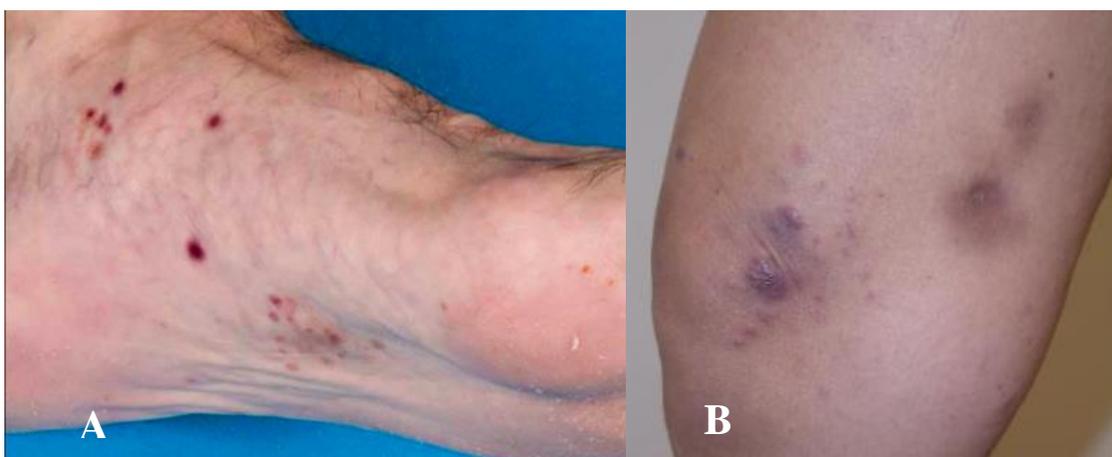


Figure 1 : Iconographie de papulose lymphomatoïde 6,9

A) Papules et nodules sur le pied gauche

B) Papules érythémateuses regroupées sur le genou droit associées à des cicatrices et des hyperpigmentations

2.1.3. Histologie

La classification de l'OMS 2008 reconnaît 3 sous-types histologiques de LyP, les types A, B et C. Ces sous-types se chevauchent et peuvent être présents chez un même patient. Sur le plan immuno-histochimique, la LyP est la plupart du temps CD30+, CD4+ et CD8-. Bien que des gènes de TCR réarrangés par clonage soient détectés dans 60% des lésions, d'un point de vue clinique, la LyP n'est pas considérée comme une pathologie maligne. La LyP de type A, la plus courante, est caractérisée par un infiltrat composé de petites cellules dispersées ou de grandes cellules CD30+, parfois multinuclées ou de type Reed-Sternberg, entremêlées de nombreuses cellules inflammatoires, telles que des histiocytes, des petits lymphocytes,

des neutrophiles ou des éosinophiles. Le type B est peu commun, il se caractérise par un infiltrat épidermotrope de petites cellules atypiques à noyaux cérébriformes qui ressemblent histologiquement à un MF. Et les lésions de type C sont composées d'une population monotone de grandes cellules lymphoïdes anaplasiques CD30+ avec seulement quelques cellules inflammatoires réactives mélangées imitant le cLAGC. ⁶

2.1.4. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel avec le cLAGC n'est pas toujours facile et nécessite une corrélation clinico-pathologique prudente. Les autres diagnostics différentiels de la LyP sont les piqûres d'arthropodes, le pityriasis lichenoïde et varioliforme aigu, la folliculite et le prurigo nodulaire. Chez 5 à 20% des patients, la LyP peut être précédée, associée ou suivie d'un autre type de lymphome malin cutané tel qu'un MF, cLAGC ou une maladie de Hodgkin. ⁶

2.1.5. Evolution et pronostic

L'évolution clinique globale de la LyP peut varier de quelques mois à plusieurs années (20 ans) ; mais son pronostic reste excellent car seuls 2% des patients décèdent d'une maladie systémique. ^{6,8}

2.2. Le lymphome anaplasique cutané à grandes cellules

2.2.1. Epidémiologie

Le lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules a été identifié pour la première fois par Stein *et al* en 1985. Il représente 9% de tous les lymphomes cutanés. ¹⁰ Le cLAGC peut survenir à tout âge, toutefois l'âge au moment du diagnostic est le plus souvent observé au cours de la sixième décennie avec une prédominance masculine. ⁸

2.2.2. Clinique

Il se présente généralement sous la forme de nodules ulcérés, tumeurs ou plaques indurées rouges ou brunes. Les lésions souvent solitaires sont observées sur le tronc ou les extrémités

(Figure 2). ¹⁰ Des lésions multifocales sont rapportées chez environ 20% des patients. Les ganglions lymphatiques régionaux peuvent être impliqués chez 10% des patients. ⁶

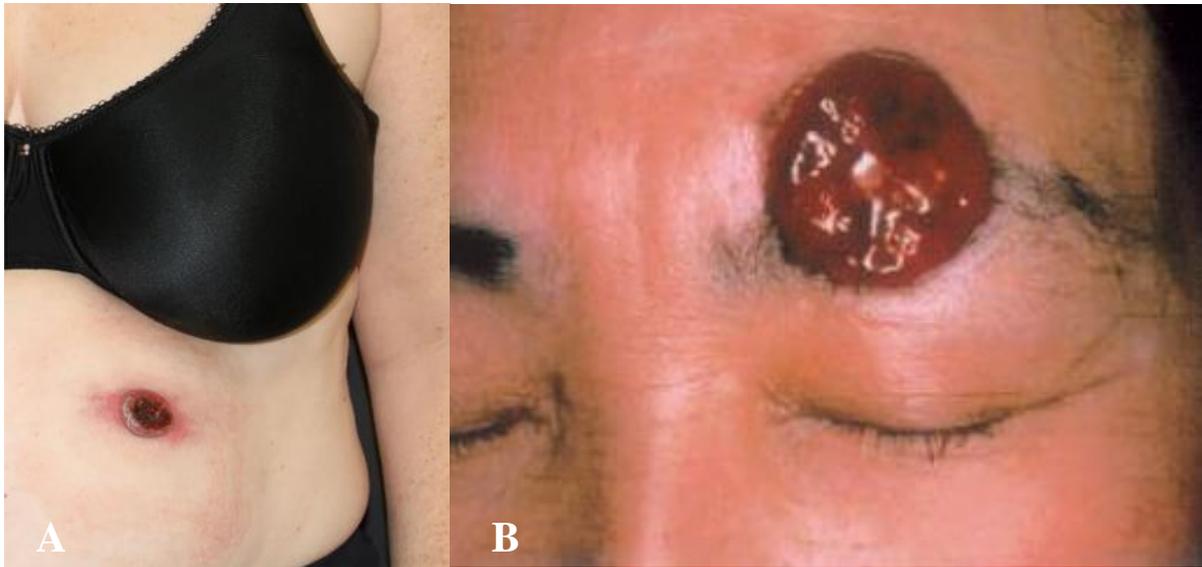


Figure 2 : Iconographie de lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules 11,12

- A) Un nodule rouge ulcéré avec érythème périphérique sur l'abdomen supérieur gauche
- B) Lésion ulcérée frontale de 25 mm de diamètre

2.2.3. Critères diagnostiques

Les critères de diagnostic de cLAGC comprennent : (a) une infiltration de plus de 75% de grandes cellules anaplasiques CD30+ dans une biopsie cutanée, (b) aucun antécédent clinique de papulose lymphomatoïde ou autres lymphomes cutanés, (c) pas de localisation extra-cutanée de la maladie après examens appropriés. ¹³ Les mécanismes impliqués dans le développement du cLAGC sont inconnus. Chez la plupart des patients, l'étape initiale impliquant l'activation et l'expansion clonale des cellules T CD30+ est contrôlée efficacement par la réponse immunitaire de l'hôte. Cette étape est mise à mal lorsque les cellules tumorales acquièrent un avantage de croissance, soit par altération chromosomique supplémentaire, soit lorsque la réponse immunitaire de l'hôte devient déficiente. Cependant, une régression spontanée de la lésion peut survenir si la réponse immunitaire de l'hôte est intacte. ¹³

2.2.4. Expression de la protéine ALK

La distinction entre le cLAGC et le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (sLAGC) est importante en raison des différences d'évolution clinique, de traitement et de pronostic.¹⁴ Des translocations impliquant le gène de la lymphome kinase anaplasique (ALK), détectées par immuno-histochimie par coloration positive avec des anticorps anti-ALK ou une hybridation fluorescence *in situ*, sont observées dans 50 à 80% des sLAGC et très peu dans les cLAGC.¹⁴ ALK est une protéine kinase transmembranaire normalement non exprimée dans les cellules lymphoïdes. Son expression active différentes voies de signalisation qui engendrent une prolifération et une augmentation de la survie cellulaire.¹⁵ La découverte d'une translocation chromosomique a révélé une hétérogénéité biologique dans la catégorie des sLAGC. Le gène ALK du chromosome 2 fusionne avec le gène de la nucléophosmine (NPM) du chromosome 5 grâce à la translocation t(2;5)(p23;q35) aboutissant à la formation d'un gène de fusion codant pour une oncoprotéine chimérique NPM-ALK de 80 kDa, ayant une activité constitutive de tyrosine kinase.^{16,17} NPM-ALK est exprimée dans le cytoplasme et le noyau des cellules tumorales. Une expression de ALK limitée au cytoplasme suggère que le partenaire de translocation du gène ALK est différent de NPM (variante de translocation).¹²

ALK avait été détecté comme produit de fusion de gènes oncogènes en 1994 et depuis lors, plusieurs partenaires de fusion ont été identifiés, la NPM-ALK t(2;5)(p23;q35) étant la plus fréquente, présente dans environ 80% des cas.¹⁸ La positivité d'ALK a également été décrite pour une variété d'autres tumeurs malignes, dont le lymphome diffus à grandes cellules B, la tumeur myofibroblastique inflammatoire, le neuroblastome, le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome thyroïdien anaplasique indifférencié et les types de sarcome rares.¹⁸ L'expression d'ALK dans les lésions cutanées de LAGC est classiquement considérée comme un marqueur de l'atteinte cutanée de la sLAGC. Cependant des cas récents de patients avec cLAGC ALK+ remettent en cause ce concept et soulèvent des dilemmes pronostiques et thérapeutiques. Une méta analyse récente publiée par Geller *et al* identifie neuf cas pédiatriques et douze adultes atteints d'un cLAGC ALK+. Cette étude conclue que la positivité de l'ALK dans un LAGC cutané n'implique pas nécessairement une maladie systémique.¹¹

2.2.5. Histologie et immunohistochimie

Sur le plan histologique, le cLAGC est caractérisé par un infiltrat généralement dense, diffus qui concerne le derme papillaire et le tissu sous cutané, caractérisé par des grandes cellules atypiques, géantes pléomorphes et parfois multinuclées ressemblant aux cellules de Reed-Sternberg, appelées « cellules de marquage ». Ce sont des cellules de taille moyenne à grande avec des noyaux hyper-chromatiques en forme de rein, un nucléole éosinophile proéminent et un cytoplasme abondant (**Figure 3**). Bien qu'une invasion épidermique puisse survenir, l'épidermotropisme est rare. Les mitoses sont fréquentes. Un fond inflammatoire discret peut être présent. Cependant, lorsque le fond inflammatoire est abondant, un diagnostic différentiel avec la LyP ou même des réactions secondaires inflammatoires peuvent être envisagées.^{6,13}

L'immuno-phénotypage du cLAGC est caractérisé par une expression uniforme de CD30 sur la membrane de Golgi dans la plupart des cellules tumorales (**Figure 4**). Les cellules néoplasiques présentent un phénotype de lymphocytes T CD4+ activés avec une perte variable de CD2, CD5, CD7 et/ou CD3 et l'expression de protéines associées aux granules cytotoxiques, la granine B, la perforine et TIA-1. Moins de 5% des cas présentent un phénotype cytotoxique des lymphocytes T CD8+.⁶

Fait intéressant, le phénotype double négatif CD4/CD8 est rare, associé dans la littérature à des formes cliniques peu conventionnelles. Contrairement aux lymphomes systémiques CD30+, la plupart des lésions de cLAGC expriment l'antigène cutané des lymphocytes (ALC), mais sont négatifs pour l'antigène membranaire épithélial (EMA). Néanmoins, une expression hétérogène et focale de l'EMA peut être observée et n'exclut pas le diagnostic de cLAGC. La coloration de la protéine ALK, révélatrice de la translocation chromosomique t(2;5) est en règle générale absente, sauf quelques exceptions comme vue précédemment.⁶ ALK est un facteur prédictif indépendant de survie associé à un âge plus jeune et à une meilleure réponse à la chimiothérapie.¹³ L'apparition de grandes cellules atypiques chez les patients atteints de lymphome ne laisse pas toujours présager d'un mauvais pronostic. Les marqueurs immuno-histochimiques sont essentiels pour connaître le type exact de lymphome car le pronostic en dépendra largement. Génétiquement, la plupart des cas montrent un réarrangement clonal des gènes du récepteur des cellules T (TCR). Récemment,

une translocation récurrente impliquant un locus oncogène *Multiple Myeloma 1 / Interferon Regulatory Factor 4 protein* (MUM1/IRF4) sur le chromosome 6p25.3 a été décrite comme se produisant dans 57% des cLAGC, par opposition à un sLAGC ou à d'autres lymphomes à cellules T périphériques non spécifiés au cours desquels la translocation était rarement observée. Malgré l'absence de translocation IRF4/MUM1 dans les cas sLAGC, la grande majorité des cas montre une forte expression de la protéine IRF4/MUM1, ce qui suggère que l'expression de cette protéine pourrait être importante pour la pathogénie des cLAGC et sLAGC. ⁶

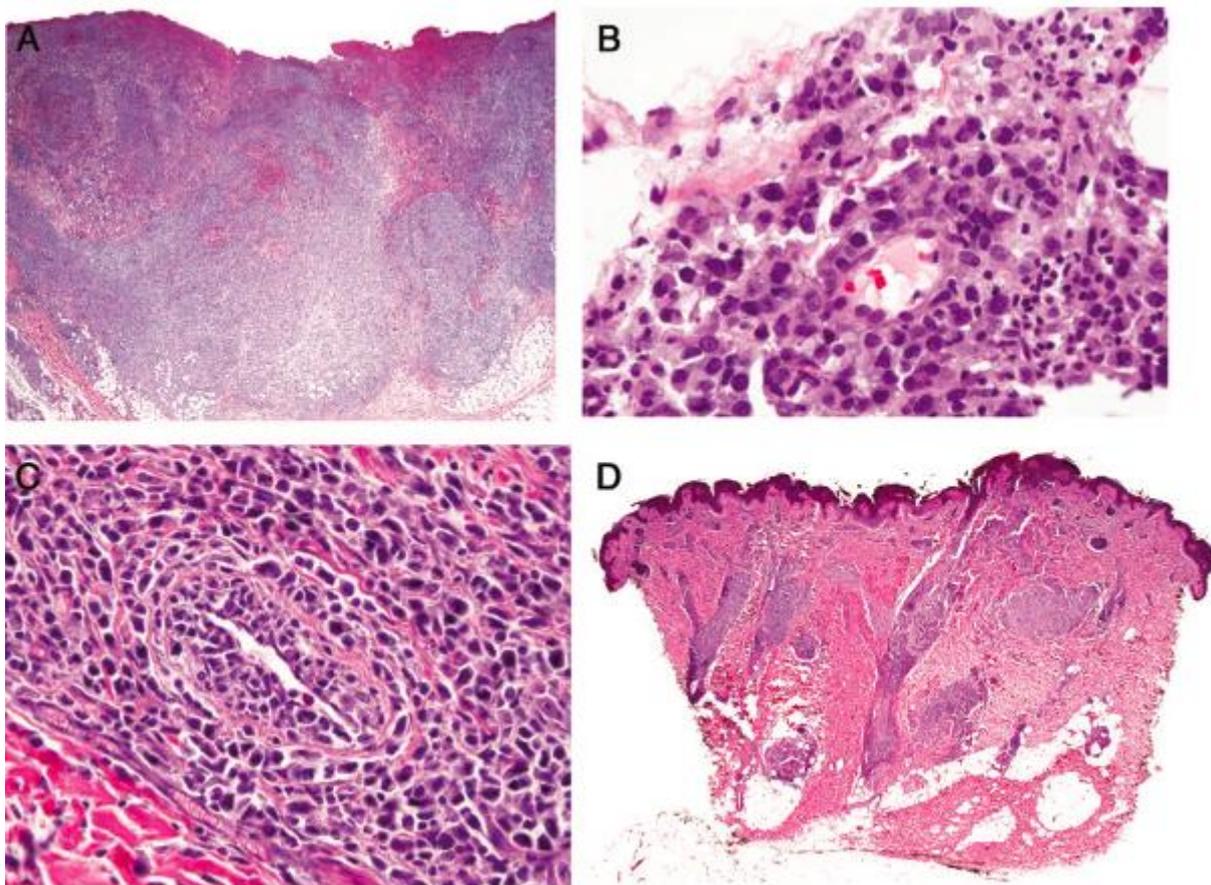


Figure 3 : Histologie du cLAGC 16

- A) Biopsie cutanée montrant un infiltrat pan-cutané de lymphocytes atypiques monomorphes, × 40, hématoxyline et éosine
- B) Zoom sur les lymphocytes atypiques, × 100, hématoxyline et éosine
- C) Biopsie cutanée composée d'un infiltrat périvasculaire et intravasculaire de lymphocytes atypiques, × 40, hématoxyline et éosine
- D) Biopsie cutanée montrant un infiltrat périannexiel superficiel et profond de lymphocytes pléomorphes, × 40, hématoxyline et éosine

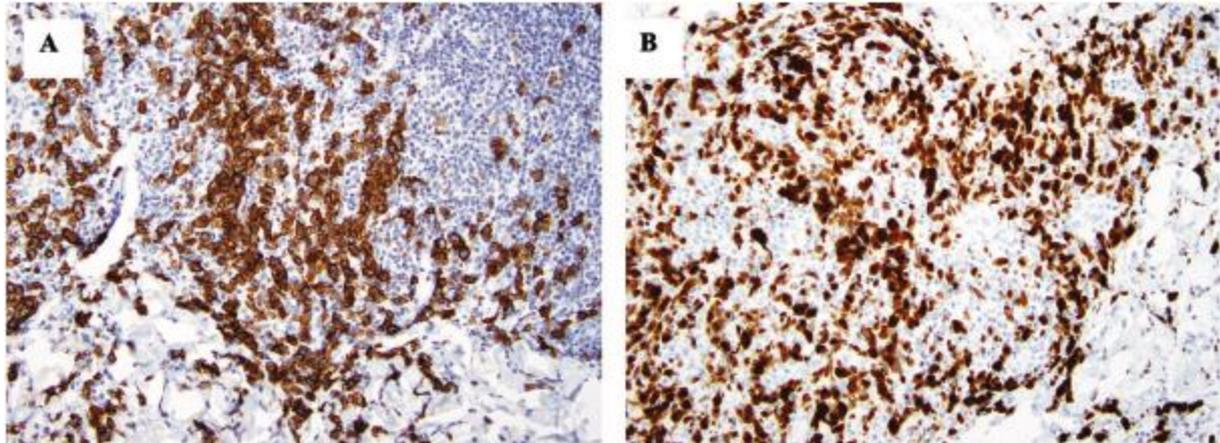


Figure 4 : Immunohistochimie du cLAGC, x40 16 montrant un marquage diffus

- A) CD30
- B) ALK

2.2.6. Évolution et pronostic

Contrairement à son homologue nodal, le cLAGC a un pronostic favorable avec des taux de survie à cinq ans compris entre 76% et 96%. Une régression spontanée de la tumeur, partielle ou complète, est observée dans 23% à 44% des cas après une période médiane de 2 mois (1 semaine à 6 mois). La maladie récidive au niveau cutané dans 39% des cas, ⁶ Cependant la progression vers une maladie systémique est rare et ne touche que 12 à 16% des patients. ¹¹ Il est important de noter que l'implication régionale des ganglions lymphatiques ne change pas le bon pronostic de la maladie. ⁹ A noter qu'aucun facteur de risque prédictif de la progression ou de la dissémination de la tumeur n'a pu être trouvé. Cela peut être lié au petit nombre de patients pour lesquels une maladie extra-cutanée s'est développée et au petit nombre de décès liés à une tumeur. ⁷ Pour tous les cLAGC ALK+, une surveillance à long terme est recommandée car il a été rapporté une dissémination extra-cutanée 96 mois après le diagnostic dans une méta analyse récente. ¹¹

Il est recommandé une surveillance par tomographie par émission de positons (TEP) tous les 3 mois les deux premières années puis tous les 6 mois les 3 années d'après puis tous les ans, conformément aux recommandations des ateliers internationaux parrainés par le *National Cancer Institute*. ¹⁹

La majorité des cas présentés dans l'étude de Geller et *al* sont des atteintes localisées de cLAGC ALK+. ¹¹ Nous rapportons la première forme de cLAGC ALK+ généralisée, jamais décrite dans la littérature, sans atteinte systémique.

2.3. Les tumeurs borderlines

Selon la classification de l'OMS de 2008, le terme « *borderline* » désigne les cas pour lesquels, malgré une corrélation clinico-pathologique rigoureuse, une distinction nette entre cLAGC et LyP ne peut être établie. Cependant, le suivi révélera généralement si ces patients ont un cLAGC ou une LyP. Il est important de souligner que le diagnostic « *borderline* » ne doit être utilisé qu'au moment du premier diagnostic et non pour des lésions individuelles dans le suivi de la maladie. ^{6,8}

PARTIE II : ARTICLE

Article type: case report

Title: Disseminated indolent ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) lasting for 10 years

Manuscript word count: 1198 words (excluding abstract, references, figures)

Abstract word count: 236 words

References: 11

Figures: 4

Corresponding author: Anne-Claire Bursztejn, MD PhD, Dermatology department, Nancy University Hospital, Batiment P Canton, 6 allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France. Phone: +33383157146, Fax: +33383157011, email: ac.bursztejn@chru-nancy.fr

Funding sources: none

Keywords

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive, systemic lymphoma

Abbreviations used

CTCL: Cutaneous T-cell-lymphoma

C-ALCL: Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma

S-ALCL: Systemic anaplastic large-cell lymphoma

LyP: lymphomatoid papulosis

PET-CT: Positron emission tomography-computed tomography

LDH: Lactate dehydrogenase

B2m: Beta-2 microglobuline

CD4: Differentiation cluster 4

CD8: Differentiation cluster 8

EMA: Eosine-5'-Maleimide

PD1: Programmed death 1

HPV: Human papilloma virus

TNM: Tumor nodes metastasis

EORTC: European Organization of Research and Treatment of Cancer

CHOP: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

Conflicts of Interest:

BARBÉ J, Dr Marzouki-Zerouali, Dr Lardenois, Pr Schmutz, Dr Escobar, Pr Bursztejn: none

Authors:

Jordane BARBÉ, Resident

Dermatology department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Gabriela Escobar, MD MSc

Dermatology department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Ambre Marzouki-Zerouali, MD

Dermatology department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Emilie Lardenois, MD

Pathologist department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Jean-Luc Schmutz, MD PhD

Dermatology department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Anne-Claire Bursztejn, MD PhD

Dermatology department, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France.

Summary:

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression is uncommon in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) and is classically considered as a marker for skin involvement by systemic anaplastic large cell lymphoma (S-ALCL). However, recent reports of ALK+ C-ALCL challenge this concept, instigating prognostic and therapeutic discussions. In addition, most cases of ALK+ C-ALCL consist of rapidly growing and isolated ulcerated lesions, with few descriptions of multifocal lesions.

In this report, we present the case of a 58-year-old man with a 10-year history of disseminated superficial keratotic warty nodules. Skin histology revealed a dense cellular infiltration of the epidermis and superficial dermis, with epidermotropism. Immunohistochemistry was positive for ALK and CD30. A thorough evaluation excluded systemic involvement and established the diagnosis of ALK+ C-ALCL. After 6 months of use of methotrexate and acitretin, only a partial improvement of lesions could be observed. Therefore, a second treatment attempt was made with bexarotene, resulting in an excellent response.

To the best of our knowledge, this is the first case of a disseminated presentation of ALK+ C-ALCL. Most previous reports describe solitary, ulcerated lesions. Therefore, this article presents a novel clinical presentation of ALK+ C-ALCL. Despite the presence of widespread lesions and ALK-positivity, there was no associated systemic disease. In addition, we present a favourable response with the use of bexarotene, suggesting that this may be a treatment option for ALK+ C-ALCL cases in which lesions are multifocal or disseminated.

Capsule summary:**What's already known about this topic?**

Expression of ALK is usually absent in C-ALCL and positive in S-ALCL.

Multifocal lesions generally present on the same body region and are seen in about 16% of patients with ALK+ C-ALCL.

Methotrexate is the first-line treatment of C-ALCL with multifocal lesions.

What does this study add?

- * ALK+ C-ALCL can present as disseminated tumours, without spontaneous remission.
- * ALK positivity is not always associated with a bad prognosis and systemic involvement.
- * ALK+ C-ALCL may present an indolent course and manifest in older patients, as reported in this case.
- * Systemic retinoid bexarotene may be a good second-line treatment for disseminated ALK+ C-ALCL.

INTRODUCTION

Cutaneous T-cell-lymphoma (CTCL) is a rare disease and its incidence is estimated to approximately 0.3 – 0.6 per 100,000 persons each year.¹ Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders are the second most common group of CTCLs, accounting for approximately 30% of the cases. Three types are recognized in the 2008 WHO classification: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL), lymphomatoid papulosis (LyP), and borderline lesions.² C-ALCL is defined as a neoplasm composed of large atypical lymphocytes of either pleomorphic, anaplastic, or immunoblastic cytomorphology with expression of the CD30 antigen by >75% of the tumor cells.³ C-ALCL usually presents as a rapidly growing and solitary ulcerated lesion, which may be in the form of an erythematous to violaceous nodule, plaque or tumor on the trunk or extremities. Lesions are usually asymptomatic and can undergo partial or complete spontaneous regression.⁴ Recently, a cytogenetic marker involving a translocation between chromosomes 2 and 5 [t(2;5)(p23;q35)] has been identified in patients with ALCL. In some cases, as a result of the (2;5) chromosomal translocation, the chimeric gene produces the p80NPM-anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein. This oncoprotein is rarely found in C-ALCL, but is frequently expressed in systemic lymphoma and therefore associated with a high suspicion of secondary skin involvement by S-ALCL.^{5,6} However, recent reports of patients with ALK+ C-ALCL challenge this concept and raise prognostic and therapeutic dilemmas. We report a rare case of a disseminated and indolent ALK+ C-ALCL.

CASE REPORT

A 58-year-old man, with no prior medical history or treatment, was referred to the Dermatology Department for multiple nodules, which progressively appeared in the last 10 years. Physical examination revealed ectropion and multiple non-infiltrated and disseminated keratotic warty nodules (**Figure 1**). In addition, pigmented macules and plaques could be observed on the trunk and extremities, adjacent to the nodular lesions. No superficial lymph nodes were palpable. Considering that these lesions were evolving for many years, an indolent lymphoma was suspected. Laboratory tests were unremarkable including lactate dehydrogenase, beta 2 microglobulin and cluster differentiation (CD) 4/CD8. There were no Sezary cells. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) with fluorodeoxyglucose showed hypermetabolic cutaneous lesions and bilateral axillary and ilioinguinal lymph nodes. Cutaneous histology revealed a diffuse cellular infiltration of the epidermis and superficial dermis by large anaplastic cells, with numerous mitotic figures and cell necrosis. Epidermotropism was also observed. Immunohistochemistry showed that these atypical cells were ALK+, CD30+, CD3+, CD20+, Eosin 5' Maleimide- (EMA), Programmed death 1 (PD1-), CD4- and CD8- (**Figure 2**). Human papilloma virus (HPV) serology was negative. These results were consistent with ALK+ ALCL. Histology of a lymph node biopsy showed reactive follicular hyperplasia with negative ALK staining, and lymph node flow cytometry revealed no abnormal lymphocyte populations. The myelogram was normal. Therefore, the diagnosis of ALK+ C-ALCL stage T3bN0M0 was established, based on the tumor nodes metastasis (TNM) classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides (MF) / Sezary syndrome (SS).⁷ Methotrexate associated with acitretin was prescribed. After 6 months of treatment, a partial improvement was observed, with a reduction of the size of the lesions (**Figure 3**). The PET-CT demonstrated a regression of the lymph nodes, but the persistence of an important cutaneous involvement. After case discussion with the French national cutaneous lymphoma group, his treatment was modified to bexarotene. The patient developed severe hypertriglyceridemia and hypothyroidism after 3 months of treatment, however an excellent improvement of the lesions was observed (**Figure 4**).

DISCUSSION

Herein, we describe an exceptional case of an ALK-positive of C-ALCL with disseminated lesions and a long-lasting presentation without systemic involvement. C-ALCL has variable clinicopathologic and immunologic features that may mimick several skin diseases. It is characterized by the absence of systemic involvement at presentation, partial or complete spontaneous remissions, low recurrence rate after therapy and infrequent dissemination.⁴ Multifocal lesions generally occur on the same body region (i.e. over the trunk or extremities) and may be seen in approximately 20% of cases.⁸

In a review of the literature published in 2018, Geller *et al.* identified 21 cases of ALK+ C-ALCL, with 9 pediatric patients and 12 adults.⁶ The median age at diagnosis was 23.5 years. In the group that only included adults, the median age at diagnosis was 43 years, which is younger than that reported for ALK- C-ALCL. A small number of cases (15.8%) presented with more than one lesion, but none showed a disseminated pattern of lesions. Overall, the disease course and prognosis were similar to ALK- C-ALCL. The rates of cutaneous recurrence and progression to systemic disease in adults were respectively 55.6% and 22.2%. Recently, Melchers *et al.*⁹ published a study with C-ALCL cases included from the Dutch registry for cutaneous lymphomas. In this report, only 6 cases (2%) showed ALK expression. In the ALK+ C-ALCL group, the median age at diagnosis was 39 years and all patients presented with a solitary lesion. Follow-up data showed that three patients developed relapses (one limited to the skin and 2 patients with development of nodal and visceral extracutaneous localizations).

In our case, unique clinical features were observed. To the best of our knowledge, this is the first case with striking disseminated lesions of ALK+ C-ALCL. Clinical examination at diagnosis also revealed pigmented macules and plaques. Since this tumor may present partial involution, perhaps these lesions may manifest areas of partial remission. Furthermore, the clinical evolution during 10 years shows its indolent course in this case, without a progression to systemic disease. Finally, the age of our patient also was slightly older than most cases with ALK+ C-ALCL.

It may be difficult to differentiate between C-ALCL and secondary S-ALCL. However, distinction is important because of differences in treatment and prognosis.¹⁰ Expression of EMA/MUC1 and ALK is usually absent in C-ALCL and positive in S-ALCL.³ In our patient, PET-

CT and lymph node histology established the diagnosis of a primary skin disease. In addition, MF with transformed CD30+ large cells was excluded by histology. Moreover, transformed MF is a more aggressive form of lymphoma and usually lacks ALK activation.

Regarding therapy options, solitary C-ALCL tumor is usually treated with local excision and/or radiotherapy, whereas first-line treatment for multifocal lesions is methotrexate at low doses (5-25 mg per week). Importantly, C-ALCL should not be treated with multi-agent chemotherapy like Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP), as used for S-ALCL, given the unwarranted toxicity and several skin recurrences.^{2,3,11} Systemic retinoids (including bexarotene), interferon- α and thalidomide have been proposed as second line treatments in anecdotal reports for multifocal C-ALCL.⁷ In our patient, treatment was begun with methotrexate and acitretin and a partial improvement of the lesions was observed. Since the patient did not present a significant improvement after 6 months of therapy, the French national cutaneous lymphoma group recommended the use of bexarotene. A second option also included brentuximab, a recently approved CD30 antibody and antimetabolic agent.¹¹ Our patient presented an excellent response after only 3 months of bexarotene, showing that this is a treatment option for disseminated cases of ALK+ C-ALCL. Most importantly, even if a complete response to treatment is achieved, such patients must remain under close long-term follow-up as skin recurrence and progression to systemic disease are possible.⁶

REFERENCES

- 1 Wehkamp U, Oschlies I, Nagel I *et al.* ALK-positive primary cutaneous T-cell-lymphoma (CTCL) with unusual clinical presentation and aggressive course: ALK-positive primary cutaneous T-cell-lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2015; **42**: 870-7.
- 2 Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC *et al.* Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2013; **139**: 491-514.
- 3 Kadin ME, Pinkus JL, Pinkus GS *et al.* Primary cutaneous ALCL with phosphorylated/activated cytoplasmic ALK and novel phenotype: EMA/MUC1+, cutaneous lymphocyte antigen negative. *Am J Surg Pathol.* 2008; **32**: 1421-6.
- 4 Chao-Lo MPG, King-Ismael D, Lopez RA. Primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma: report of a rare case. *J Dermatol Case Rep.* 2008; **2**: 31-4.
- 5 Aoki M, Niimi Y, Takezaki S *et al.* CD30+ lymphoproliferative disorder: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma followed by lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 2001; **145**: 123-6.
- 6 Geller S, Canavan TN, Pulitzer M *et al.* ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2018; **57**: 515-20.
- 7 Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH *et al.* EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011; **118**: 4024-35.
- 8 Kumaran M, Nagaraj P, Jayaseelan E *et al.* Anaplastic lymphoma kinase-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma- Is it a new variant? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012; **78**: 354-57.
- 9 Melchers RC, Willemze R, Van de Loo M *et al.* Clinical, histologic, and molecular characteristics of anaplastic lymphoma kinase-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2020; **44**: 776-781.
- 10Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; **25**: 579-86.
- 11Bekkenk MW, van Vloten WA. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch cutaneous lymphoma group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000; **95**: 3653-61.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Multiple non-infiltrated and disseminated keratotic warty nodules.

Figure 2. Immunohistochemistry. a: ALK+, b: CD30+

Figure 3. After 6 months of treatment with methotrexate and acitretin, a partial improvement could be observed.

Figure 4. After 3 months of treatment with bexarotene an excellent response was observed.



Figure 1. Multiple non-infiltrated and disseminated keratotic warty nodules.

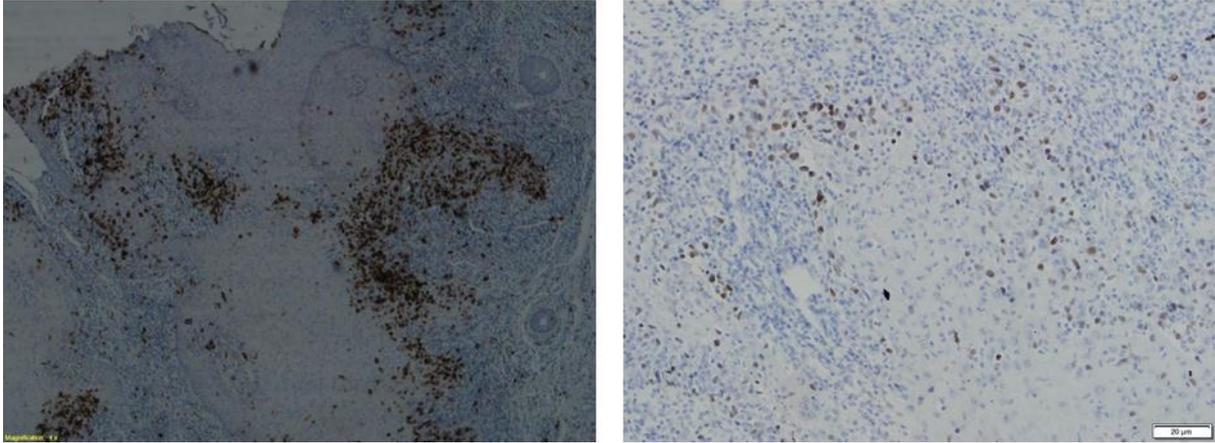


Figure 2. Immunohistochemistry. a: ALK+, b: CD30+



Figure 3. After 6 months of treatment with methotrexate and acitretin, a partial improvement could be observed.



Figure 4. After 3 months of treatment with bexarotene an excellent response was observed.

PARTIE III : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous rapportons le cas exceptionnel et original d'un patient présentant une forme généralisée de cLAGC ALK+ sans atteinte systémique évoluant depuis une dizaine d'années, qui nous a posé des problèmes diagnostiques. Ce qui rend notre cas historique est la présentation clinique inhabituelle de ce lymphome. Il s'agirait à notre connaissance de la première forme généralisée de cLAGC ALK+.

1. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU CLAGC

Il peut être difficile de faire la différence entre un cLAGC et des lésions cutanées d'un sLAGC. Mais il est important de pouvoir faire cette distinction devant des différences pronostiques et thérapeutiques.²⁰ Comme il est difficile voire impossible de distinguer de manière fiable le cLAGC et le sLAGC avec des manifestations cutanées secondaires sur les données cliniques et histologiques, le diagnostic est souvent effectué à l'aide de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire. L'expression de EMA/MUC1 et ALK est généralement absente ou faible dans les cLAGC et présente dans les sLAGC.²¹ Sur les données histologiques et immunohistochimiques, il nous était impossible de trancher entre un lymphome systémique localisé à la peau et un lymphome primitivement cutané, d'autant plus que ALK était positif. Le bilan d'imagerie et la biopsie ganglionnaire nous ont permis de nous orienter vers une atteinte primitivement cutanée. Les sLAGC peuvent initialement se présenter comme une maladie cutanée isolée même si aucune maladie extracutanée n'est décelée au moment du diagnostic. Un suivi rapproché est obligatoire dans ce cas, d'autant plus lorsque nous sommes en présence d'ALK positif.¹⁴

L'autre diagnostic différentiel principal est le mycosis fongoïde transformé avec des cellules de grande taille CD30+ transformées (**Figure 5**).⁶ Ce phénomène bien connu survient chez environ 20 à 30% des patients atteints de MF au stade tumoral en montrant l'expression de CD30. Mais il est à noter que le MF primaire et le MF transformé CD30+ n'expriment pas ou très peu ALK. Dans la plupart des cas, la distinction entre MF et cLAGC peut facilement être faite au moyen de caractéristiques cliniques et histopathologiques. Un infiltrat constitué de petits lymphocytes légèrement atypiques, l'alignement des lymphocytes et un épidermotropisme avec la formation d'abcès de Pautrier sont typiques de MF.¹⁸

La distinction est importante car la transformation de grandes cellules du MF a une évolution clinique plus agressive et peut nécessiter un traitement plus agressif.⁸

Concernant notre cas, les lames d'histopathologie ont été relues par le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) concluant bien à un cLAGC. D'autre part, l'évolution indolente depuis plusieurs années était d'avantage en faveur d'un cLAGC qu'un MF transformé.



Figure 5 : Iconographie de mycosis fongoïde transformé 20

2. UNE OBSERVATION ORIGINALE

La force et l'originalité de notre observation repose sur le caractère généralisé de l'atteinte cutanée.

Le cLAGC possède des caractéristiques clinico-pathologiques et immunologiques variables, ce qui en fait un imitateur de plusieurs pathologies cutanées. Il se caractérise généralement par une lésion solitaire d'évolution rapide, l'absence d'implication systémique, une évolution indolente, des rémissions spontanées, un faible taux de récurrence après traitement et une dissémination peu fréquente. Des lésions généralisées ou multifocales sont observées chez environ 20% des patients se localisant généralement sur la même région du corps à savoir le tronc ou les extrémités.^{8,10} Il est très rare chez les enfants, peu commun avant l'âge de 20 ans, avec un pic à l'âge de 60 ans.¹³

Dans sa revue de la littérature en 2018, *Geller* décrit les caractéristiques du cLAGC ALK+. ¹¹ Vingt et un cas ont été identifiés, 9 cas pédiatriques et 12 adultes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 23,5 ans dans l'ensemble (intervalle 5 à 65 ans) et 43 ans dans la population adulte, un âge plus jeune que celui rapporté pour le cLAGC ALK-. Globalement, l'évolution et le pronostic de la maladie étaient conformes à ceux du cLAGC. Seize pourcents des patients soit 4 patients présentaient plus d'une lésion mais aucun ne présentait une atteinte généralisée. Ces lésions étaient regroupées sur une même région du corps à savoir sur le tronc ou sur les extrémités. Il était constaté une récurrence cutanée dans 28% des cas et une dissémination extra-cutanée dans 17% des cas. Il pourrait exister des différences dans l'évolution de la maladie entre les patients pédiatriques et les adultes. Aucun patient pédiatrique n'a récidivé après traitement tandis que les taux de récurrence cutanée et de progression vers une maladie systémique chez les adultes étaient de 56% et 22% respectivement. La durée de récurrence était de 6 mois en moyenne. Le taux de survie à 5 ans serait compris entre 70% et 80%. Parmi ces patients, *Chan et al* ¹⁴ rapportent le cas d'un patient de 33 ans ayant présenté un cLAGC rétro auriculaire. Après traitement par polychimiothérapie, celui-ci a récidivé à deux reprises sur le plan cutané. Deux ans plus tard, une biopsie d'une lésion hépatique constatait une évolution en sLAGC. Également, *Chao-Lo et al* ¹³ rapportent le cas d'une patiente de 47 ans présentant deux lésions de cLAGC du bras droit. Après traitement par polychimiothérapie une récurrence cutanée était constatée à un an.

Après 24 mois de suivi, aucune nouvelle récurrence était constatée. Il est intéressant de noter que tous les patients atteints d'au moins deux lésions ont été traités par polychimiothérapie. En outre, il était constaté que si le pronostic du cLAGC ALK+ est excellent chez les enfants, il est hétérogène chez les adultes.

Récemment, Melchers *et al*²² ont publié une étude de 309 patients atteints de cLAGC, enregistrés dans le registre néerlandais des lymphomes cutanés. Dans cet article, seulement 6 cas montrent une expression d'ALK. Dans ce groupe cLAGC ALK+ l'âge médian des patients au diagnostic était de 39 ans et tous les patients présentaient des lésions localisées. Cinq patients ont été initialement traités par radiothérapie locale et 1 patient présentant plusieurs lésions sur un segment de membre a été traité par chimiothérapie à base d'anthracycline. Un patient a présenté une rechute locale cutanée et 2 patients une progression extracutanée. Ces patients ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline, dont 2 ont répondu avec une rémission complète et 1 a montré une récurrence.

La force et l'originalité de notre observation repose sur des caractéristiques cliniques uniques. A notre connaissance, il s'agit du premier cas de lésions disséminées frappantes de cLAGC ALK+. L'examen clinique au diagnostic a également révélé des lésions planes pigmentées du tronc et du dos. Étant donné que cette tumeur peut présenter une involution partielle, ces lésions peuvent peut-être manifester des zones de rémission partielle. De plus, l'évolution clinique sur 10 ans montre l'évolution indolente du cLAGC ALK+ chez notre patient, sans progression vers une maladie systémique. Enfin, l'âge de notre patient au diagnostic était également légèrement plus âgé que la plupart des cas avec ALK + C-ALCL.

3. TRAITEMENTS DU CLAGC

Concernant le traitement, il existe de grandes différences de traitement entre le cLAGC et le sLAGC avec atteinte cutanée. Le traitement du cLAGC n'est pas codifié, d'autant plus chez notre patient, premier cas de cLAGC généralisé.

Bien qu'un large éventail de schémas thérapeutiques ait été rapporté, ils ont été limités à de petites séries ou à des cas isolés. En effet, il existe peu de données provenant de sources contrôlées ou prospectives. Il n'y a pas de directives internationales pour le traitement du cLAGC mais seulement des recommandations globalement similaires du groupe d'experts français, de l'expertise des membres de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), de la société internationale pour les lymphomes cutanés (ISCL) et du lymphome cutané aux États-Unis Consortium repris par Kempf *et al* dans une revue de la littérature.⁹

Le groupe d'experts français recommande une abstention couplée à une surveillance en cas de régression spontanée. Puis si les lésions sont non régressives, uniques ou localisées, une exérèse chirurgicale ou une radiothérapie sont préconisées, avec des taux de survie liés à la maladie supérieurs à 90%.²³

L'excision chirurgicale en tant que traitement initial est l'approche la plus courante, utilisée chez 19 à 57% des patients. Aucune information n'a été fournie concernant le taux de réponse ni les marges d'excision. Les rechutes surviennent chez 43% des patients, dans un délai de 2 à 76 mois.²⁴

La radiothérapie est utilisée en première ligne pour le cLAGC chez 48% des patients. La dose de rayonnement varie de 30 à 46 Gy avec un diamètre médian de la région lésionnelle de 3 cm et une marge de 2 à 3 cm de peau péri lésionnelle. Des effets secondaires légers et transitoires sont observés. Il existe 95% de rémissions complètes. Des récurrences sont observées chez 41% des patients. Une période sans récurrence jusqu'à la première rechute est d'environ 34 mois.²⁴

Il reste à préciser si les patients présentant une maladie étendue d'un membre doivent être traités différemment de ceux d'un cLAGC localisé car certaines études récentes ont indiqué un pronostic plus sombre.²⁴ La chimiothérapie à agents multiples telle que la CHOP (à base de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) a autrefois souvent été utilisée en première intention dans les cLAGC multifocaux mais les rechutes sont très fréquentes. En effet, ce traitement entraîne un taux de rémission complète de 85% mais des rechutes sont rapportées chez 71% des patients. La durée médiane de la rémission n'est que de 6 semaines.²⁴

L'étude de Bekkenk et al portant sur 79 C-ALCL montre que parmi les 17 patients ayant des lésions multifocales, 3 présentent une régression spontanée et que 6 des 7 patients traités par polychimiothérapie de type CHOP font au moins une rechute cutanée.²⁴ Dans ce contexte, la polychimiothérapie n'est aujourd'hui plus indiquée au profit d'autres traitements moins agressifs : le **méthotrexate** à faible dose (5-25 mg par semaine), généralement non myélosuppresseur est indiqué en première intention et le **bexarotène** ou **l'interféron alpha** proposés en seconde ligne dans des rapports de cas.²⁴

D'autres traitements anecdotiques sont à noter dans l'usage du cLAGC.

Le SGN-30 est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD30. Il permet d'obtenir une rémission complète chez 55% des patients et une rémission partielle chez 27%. Aucune progression de la maladie n'est observée et le traitement est bien toléré.²⁴

Le brentuximab vedotin (SGN-35) est le même anticorps monoclonal lié à l'agent anti-tubuline monométhyle auristatine E, qui renforce l'activité anti-tumorale du traitement par CD30. Il a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* en août 2011 pour le traitement du sLAGC. Il est aujourd'hui disponible pour le cLAGC après échec des autres traitements.²⁵ Il s'administre par perfusion IV à la dose de 1,8 mg/kg tous les 21 jours. Son principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie qui survient chez 2/3 des patients environ et ne régresse pas toujours à l'arrêt du traitement.²⁵

Dans une étude de phase 1, le brentuximab vedotin a induit des réponses durables et entraîné une régression tumorale chez la plupart des patients atteints de lymphomes CD30+ en rechute ou réfractaires.²⁴ Les deux indications pour le traitement du cLAGC garantissent une certaine liberté d'action liée à l'initiation d'un traitement innovant au brentuximab, ainsi que des résultats cliniques optimaux (avec régression complète possible des lésions cutanées) après 4 cycles avec le brentuximab vedotin.

Le manque d'efficacité dû à la perte d'expression du CD-30 au cours du traitement ciblé est une cause possible de rechutes chez les patients LAGC. Par conséquent, la progression de la maladie au cours du traitement ou l'arrêt du traitement chez les patients traités par brentuximab doit être accompagné d'un nouveau test d'expression du CD30 dans le tissu lésionnel et redéfinir la stratégie thérapeutique. Les patients doivent être étroitement surveillés.²⁵

Suite à ces observations, il est donc recommandé que le traitement du cLAGC soit adapté à la taille et à l'étendue des lésions.

Il est important de ne pas sur-traiter le cLAGC par une chimiothérapie à agents multiples, comme cela est approprié pour la prise en charge des sLAGC compte tenu de la toxicité injustifiée et de l'absence d'effet sur l'histoire naturelle de la maladie.

En conclusion, à ce jour, il est recommandé de traiter en première intention un cLAGC localisé par excision chirurgicale et / ou radiothérapie tandis que le traitement de première intention pour les lésions multifocales est le méthotrexate à faible dose puis le bexarotène. Attention, comme chez notre patient le bexarotène peut entraîner un hypertriglycéridémie et hypothyroïdie sévère qu'il faut savoir dépister pour traiter rapidement. Il s'agit une cause importante d'arrêt de traitement.

Devant le peu d'observations décrites à ce jour, il est important de rapporter chaque nouveau cas de cLAGC ALK+ afin de renforcer les recommandations actuelles encore floues.

Il est important que le pathologiste et le clinicien distinguent le cLAGC et le sLAGC afin d'éviter le sur traitement des patients atteints de cLAGC et de fournir un traitement adapté aux personnes atteintes d'un sLAGC. ²⁶

Il est intéressant de noter que dans les articles de Geller *et al* ¹¹ et Melchers *et al* ²², globalement les taux de récurrence cutanée, de dissémination systémique et de mortalité chez les patients atteints de cLAGC ALK+ ne diffèrent pas de ceux rapportés dans les cLAGC ALK-. Le cLAGC ALK+ a un excellent pronostic et doit être traité par excision ou radiothérapie tout comme le cLAGC en première intention. Parmi les 27 patients, 23 ont eu une atteinte localisée de leur cLAGC et 17 ont été traités par excision ou radiothérapie. Parmi eux, 4 ont eu une récurrence locale. Les autres patients ont été traités par chimiothérapie multi agents ou anthracycline. Toutes les atteintes multifocales ont été traitées par chimiothérapie de type CHOP. A noter que 3 patients sur 27 (11%) sont décédés.

Pour les patients avec envahissement ganglionnaire, la chimiothérapie reste la référence. ²⁴

A noter que le **crizotinib**, inhibiteur de la tyrosine kinase ALK peut être utilisé en tant que traitement dans le sLAGC ALK+, ¹¹ et que récemment le **céritinib** un nouvel inhibiteur sélectif de l'ALK peut induire une régression tumorale complète des modèles de xénogreffe résistants au crizotinib. ²⁶

Concernant notre patient, nous étions face à un cLAGC avec lésions multiples généralisées évoluant depuis plusieurs années, d'allure indolente.

Après étude des différentes options :

- L'excision chirurgicale de chacune des lésions était impossible.
- Nous nous sommes renseignés auprès du groupe d'experts du GFELC si la radiothérapie corporelle totale était possible mais leur réponse était négative à la vue de l'étendue des lésions.
- Nous avons alors débuté du méthotrexate à 20mg par semaine comme proposé en première intention, associé à un rétinoïde l'acitrétine à 25mg par jour devant l'aspect kératosique des lésions. Cela a permis une nette régression des lésions, mais devant

leur persistance et leur caractère diffus, nous avons pris à nouveau avis au près du groupe de référence national, le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) nous indiquant de débiter du bexarotène en première intention à 600mg par jour. Une deuxième option comprenait également l'anticorps CD30 le brentuximab.

A 3 mois, nous notions une nette amélioration des lésions. En revanche, le patient développait une hypertriglycéridémie associée à une hypothyroïdie que nous traitions à l'aide de traitements adaptés.

Une dimension qui ne doit pas être négligée chez ce patient, est la prise en charge psychologique de cette dermatose affichante.

Ce patient a laissé évoluer sa maladie affichante durant dix à quinze ans, sans jamais consulter. La raison de cette errance médicale ? Probablement le déni. Il continuait à voir ses proches et à se rendre au travail. Et un jour un médecin de la médecine du travail nous contacte pour « un cas d'extrême urgence ». Dans certaines situations cliniques, le déni ou le refus de soins n'est en fait qu'un point d'appel ou un signe clinique témoignant de souffrance ou de désespoir que le médecin doit savoir reconnaître et comprendre. Les causes de déni chez ce patient pouvaient être multiples :

- Il s'agit d'un homme d'âge moyen se pensant **en bonne santé**. L'état de santé considéré comme normal par les personnes peut amener à un déni de sa maladie. Il n'est pas conscient qu'une prise en charge serait nécessaire pour son état de santé. Comme le dit Carottes dans sa thèse, le fait de se sentir en bonne santé et ne pas comprendre l'intérêt du soin expriment le déni de la maladie.²⁷
- **Le refus des traitements médicamenteux** peut parfois être une cause de déni. Peut-être était-il dégoûté des médicaments ? Ou avait-il peur des effets indésirables ressentis ? Parfois ce n'est pas le soin en lui-même qui est refusé par le patient mais les répercussions liées au soin.²⁸
- **Son environnement familial** ; en effet sa fille travaille en tant qu'infirmière dans un service d'hématologie. Peut-être a-t'il fait un rapprochement médico-psychologique avec les patients dont s'occupe sa fille et dont il a eu peur.²⁸

- **La peur** reste la cause principale probable de son déni. Au-delà de la peur du résultat, la peur prend une dimension sociale. C'est la peur de vivre avec sa maladie et d'en subir les conséquences : la peur de souffrir, la peur des effets indésirables des traitements.²⁹

Les maladies cutanées mettent à mal les patients car elles font appel au regard et altèrent l'image de soi que le sujet a de lui-même et celle qu'il offre à autrui.³⁰ La problématique du regard et de l'image permet de comprendre le fort retentissement psychique des affections dermatologiques qui est, selon diverses études, le facteur essentiellement responsable de l'altération de la qualité de vie des patients.³¹

Après le déni de sa dermatose pendant plusieurs années, nous avons vu le patient en consultation et nous lui avons diagnostiqué un cLAGC.

Il a développé un repli social le jour où il a commencé à être pris en charge pour sa dermatose. Il a probablement pris conscience de sa maladie. Il nous a demandé un arrêt de travail, se prolongeant par la suite. Un isolement social s'est mis en place après cette prise de conscience de cette dermatose affichante. Ayant refusé un suivi psychologique, notre rôle principal est d'accompagner le patient. Expliquer, informer, en essayant de le convaincre sans le forcer. Nous avons su le regarder, l'écouter le comprendre, reformuler, sans juger, en respectant les barrages et défenses du patient. Il est important que nous continuions de l'écouter et soyons attentifs aux signes alertant de troubles psychopathologiques à chaque consultation de suivi.

Une étude intéressante a montré que les taux de prévalence de l'idéation suicidaire active parmi les malades atteints de psoriasis ou d'acné étaient plus élevés que ceux que l'on rencontre parmi les malades souffrant de maladies somatiques autres que dermatologiques.

32

En conclusion, nous rapportons le premier cas de cLAGC ALK+ généralisé sans atteinte systémique. Le dermatologue doit savoir l'évoquer devant une clinique ou une histologie atypique afin de débiter un traitement adapté et de stopper l'évolution. Devant une excellente réponse après seulement 3 mois de bexarotène nous montrons qu'il s'agit d'une option probante de traitement pour les cas disséminés d'ALK + C-ALCL.

Les cas doivent être rapportés afin de permettre le développement de traitements et la codification de ceux-ci. Il faut rester vigilant ; maintenir une surveillance étroite de ces patients à risque et ne pas oublier la dimension psychologique de ces dermatoses affichantes.

REFERENCES

- 1 Willemze R, S Jaffe E, Burg G, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. Mai 2005;**105**(10):3768-85.
- 2 Willemze R, Meijer CJLM. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol*. Févr 2006;**33**(S1):18-26.
- 3 Stansfeld H, Diebold J, Noel H, *et al.* Updated Kiel classification for lymphomas. *The Lancet*. Févr 1988;ii:292-293.
- 4 Willemze R, Kerl H, Sterry W, *et al.* EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for research and treatment of cancer. *Blood*. Juil 1997;**90**:354-371.
- 5 Willemze R, Cerroni L, Kempf W, *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. Avr 2019;**133**(16):1703-14.
- 6 Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC, *et al.* Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol*. Avr 2013;**139**(4):491-514.
- 7 Bekkenk MW, Geelen FAMJ, Van Voorst Vader PC, *et al.* Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. Juin 2000;**95**(12):9.
- 8 Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, *et al.* CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. Déc 2003;**49**(6):1049-58.
- 9 Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, *et al.* EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. Oct 2011;**118**(15):4024-35.
- 10Kumaran M, Nagaraj P, Jayaseelan E, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma- Is it a new variant? *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;**78**(3):354-57.
- 11Geller S, Canavan TN, Pulitzer M, *et al.* ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. Mai 2018;**57**(5):515-20.

- 12 Sasaki K, Sugaya M, Fujita H, *et al.* A case of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with variant anaplastic lymphoma kinase translocation. *British J Dermatol.* Juin 2004;**150**(6):1202-7.
- 13 Chao-Lo MPG, King-Ismael D, Lopez RA. Primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma: report of a rare case. *J Dermatol Case Rep.* Oct 2008. DOI: 10.3315/jdcr.2008.1013
- 14 Chan DV, Summers P, Tuttle M, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase expression in a recurrent primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with eventual systemic involvement. *J Am Acad Dermatol.* Sept 2011;**65**(3):671-3.
- 15 Lefebvre C, Callet-Bauchu E, Chapiro E, *et al.* Cytogenetics in the management of lymphomas and lymphoproliferative disorders in adults and children: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol clin.* Sept 2016;**74**(5):568-87.
- 16 Pulitzer M, Ogunrinade O, Lin O, *et al.* ALK-positive (2p23 rearranged) anaplastic large cell lymphoma with localization to the skin in a pediatric patient: ALK-positive (2p23 rearranged) anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* Mars 2015;**42**(3):182-7.
- 17 Savage KJ, Harris NL, Vose JM, *et al.* ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* Juin 2008;**111**(12):5496-504.
- 18 Wehkamp U, Oschlies I, Nagel I, *et al.* ALK-positive primary cutaneous T-cell-lymphoma (CTCL) with unusual clinical presentation and aggressive course: ALK-positive primary cutaneous T-cell-lymphoma. *J Cutan Pathol.* Nov 2015;**42**(11):870-7.
- 19 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* Févr 2007;**25**(5):579-86.
- 20 Porntharukcharoen S, Rutnin S, Rajatanavin N. Large-cell transformed mycosis fungoides coexisting with mycosis fungoides bullosa: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol.* Nov 2017;**9**:243-8.
- 21 Kadin ME, Pinkus JL, Pinkus GS, *et al.* Primary cutaneous ALCL with phosphorylated/activated cytoplasmic ALK and novel phenotype: EMA/MUC1+, cutaneous lymphocyte antigen negative. *Am J Surg Pathol.* Sept 2008;**32**(9):1421-6.
- 22 Melchers RC, Willemze R, Van de Loo M *et al.* Clinical, histologic, and molecular characteristics of anaplastic lymphoma kinase-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2020; **44**: 776-781.

- 23Tokuyama M, Kurashige Y, Ota T, *et al.* Pediatric case of anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma forming a solitary skin tumor on the forearm. *J Dermatol. Avr* 2017;**44**(4):465-7.
- 24Bekkenk MW, van Vloten WA. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch cutaneous lymphoma group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* Feb 2000;**95**(12):3653-61.
- 25Popova TN, Radinov A, Stavrov K, *et al.* Primary cutaneous CD30+/ALK- ALCL with transition into sALCL: favourable response after systemic administration with brentuximab vedotin! Unique presentation in a bulgarian patient! *Open Access Maced J Med Sci.* Juill 2018;**6**(7):1275-7.
- 26Richly H, Kim TM, Schuler M, *et al.* Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase–rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* Sept 2015;**126**(10):1257-8.
- 27Cazottes C, Escourrou B. Le refus d'hospitalisation cas particulier du refus de soins. 2007;**1**(1-101)
- 28Dedienne M-C. Attentes et perceptions de la qualité de la relation médecin-malade par les patients en médecine générale : application de la méthode par focus groups. Fév 2013; <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00784221>
- 29Kalecinski J, Régnier-Denois V, Ouédraogo S, *et al.* Dépistage organisé ou individuel du cancer du sein ? Attitudes et représentations des femmes. *Santé Publique.* Mars 2015;**27**(2):213.
- 30Consoli S-G, Chastaing M, Misery L. Psychiatrie et dermatologie. *EMC - Dermatol.* Janv 2010;**5**(1):1-18.
- 31Karia S, Desousa, Shah N. Psychological morbidity in vitiligo-a case control study. *J Pigment Disord.* Janv 2015; DOI: 10.4172/2376-0427.1000170
- 32Gupta MA, Gupta KA. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *British J Dermatol.* Nov 1998;**139**(5):846-50.

VU

NANCY, le 24 avril 2020

Le Président de Thèse

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

NANCY, le 05 juin 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11169

NANCY, le 12 juin 2020

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (cLAGC) est une lymphoprolifération cutanée T CD30+ d'évolution indolente. Il se présente généralement sous la forme de lésion unique ulcérée d'évolution rapide. La lymphome kinase anaplasique (ALK) est une protéine kinase classiquement exprimée dans les atteintes cutanées du sLAGC et généralement absente dans les cLAGC. Cependant des récents rapports de cas identifient des patients cLAGC ALK+ ; ce qui pose des dilemmes diagnostiques et thérapeutiques.

Observation : Nous rapportons le cas d'un patient de 58 ans qui présentait depuis une dizaine d'années de multiples nodules kératosiques sur l'ensemble du corps. La biopsie cutanée rapportait une infiltration cellulaire diffuse dans l'épiderme et le derme superficiel avec un épidermotropisme. Des mitoses et nécroses cellulaires étaient nombreuses. L'Immunohistochimie révélait des cellules ALK+ et CD30+. Les données cliniques, histologiques et immunohistochimiques étaient en faveur d'un cLAGC ALK+. Aucune atteinte systémique n'était constatée. Le méthotrexate et l'acitrétine permettaient un affaissement des lésions mais devant la persistance et après recommandation du groupe français des lymphomes cutanés nous introduisons du bexarotène améliorant de manière significative les lésions.

Discussion : Le bilan d'imagerie et histologique nous a permis de trancher entre un sLAGC secondaire et un cLAGC ALK+. Seize pourcents des patients présentent des lésions multifocales généralement sur une même partie du corps et la moyenne d'âge des adultes atteints est de 46 ans dans la littérature, ce qui rend notre cas original. Il s'agit de la première observation de forme généralisée. La positivité de ALK n'est pas toujours associée à un mauvais pronostic. Les traitements sont peu codifiés devant l'absence de cas rapportés. Le méthotrexate est recommandé en première intention mais devant le caractère diffus, le bexarotène peut être une seconde ligne efficace de traitement des cLAGC ALK+. La surveillance doit se poursuivre au long cours.

TITRE EN ANGLAIS: Disseminated indolent ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) lasting for 10 years

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2020

MOTS CLÉS : lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules, ALK-positif, lymphome systémique

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye BP 20199,
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX
