

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2022

N° : 68

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention hématologie

PAR

Charline Geneviève Nicole FUSEAU

Née le 24 juillet 1992 à Versailles

Titre de la thèse

**Caractérisation des lymphoproliférations de bas grade survenant dans les
suites d'une transplantation d'organes solides.**

Président de thèse : Professeur Luc-Matthieu Fornecker

Directeur de thèse : Docteur Elise Toussaint

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2022

N° : 68

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention hématologie

PAR

Charline Geneviève Nicole FUSEAU

Née le 24 juillet 1992 à Versailles

Titre de la thèse

**Caractérisation des lymphoproliférations de bas grade survenant dans les
suites d'une transplantation d'organes solides.**

Président de thèse : Professeur Luc-Matthieu Fornecker

Directeur de thèse : Docteur Elise Toussaint

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DENEKEN Michel
(1983-1989) M. SIBILIA Jean
(1989-1994) M. DERUELLE Philippe
(1994-2001) M. DORNER Marc
(2001-2011) M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans cheff erie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héliène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KREMER Michel / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



Serment d'Hippocrate

« **A**u 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 ».

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

Je commencerai par remercier **Monsieur le Professeur Luc-Matthieu Fornecker** de me faire l'honneur de présider mon jury. Je le remercie pour sa disponibilité et sa bienveillance, qui m'ont permis d'avancer plus sereinement dans ce projet mais aussi dans tout mon internat.

Je continuerai en remerciant **Madame le Professeur Anne Sophie Korganow**, tout d'abord de juger mon travail mais aussi pour sa profonde humanité et humilité dont elle fait preuve au quotidien et surtout en ce début d'année 2020.

Je remercie **Madame le Professeur Sophie Caillard-Ohlmann** de m'avoir partagé sa base de données mais aussi de me faire l'honneur de juger mon travail.

Je remercie **Monsieur le Docteur Sylvain Choquet** de me faire l'honneur de sa présence dans mon jury mais aussi de m'avoir ouvert l'accès au réseau K-VIROGREF.

Je finirai cette partie en remerciant tout particulièrement **Madame le Docteur Elise Toussaint** de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail mais aussi pour son partage de connaissance au quotidien et de m'avoir transmise sa passion du lymphocyte.

A tous les services qui ont construit mon internat

Je remercie tout le **service d'hématologie clinique de Mulhouse** de m'avoir fait découvrir l'hématologie, en particulier le Dr Drenou, Dr Arkam mais aussi Muriel et Amira de m'avoir accompagnée pendant ce premier semestre.

Je remercie tout le **service de réanimation médicale de Hautepierre** de m'avoir fait désacraliser cet univers. Je remercie en particulier le Professeur Vincent Castelain pour sa gentillesse et sa bienveillance, le Dr Max Guillot pour ses jeux de mots et sa bonne humeur, le Dr Ralf Janssen pour son franc parler et son sens du détail, le Dr Jean-Etienne Herbrecht pour son éternel optimisme et son implication au quotidien, ainsi que le Dr Guillaume Morel pour son partage de connaissances.

Un grand merci au **service d'immunologie clinique du NHC** où j'ai réalisé mon plus long semestre, un des plus difficiles émotionnellement mais des plus enrichissants humainement. Je remercie en particulier le Dr Vincent Poindron pour son sens de l'humour et son féminisme, le Dr Aurore Meyer pour sa gentillesse ainsi que le Dr Aurélien Guffroy pour ses qualités humaines. Je remercie mes deux collègues Olivier et Arthur avec qui j'ai partagé cette aventure mais aussi les déjeuners dans l'herbe du NHC. A Sarah.

Je remercie l'ensemble du **laboratoire d'hématologie de Hautepierre** de m'avoir fait découvrir la science du microscope, en particulier le Dr Alice Eischen, le Dr Anne-Cécile Galois, le Dr Caroline Mayeur-Rousse pour leur gentillesse et le Dr Delphine Rolland d'avoir accepté de poursuivre cette expérience avec mon master 2. Merci à mes collègues biologistes pour ce semestre estival rythmé par les pauses café et les verres en terrasse : Lucie, Elise, Samhi et Adrien.

Mais surtout je souhaite remercier tout le **service d'hématologie de Hautepierre puis de l'ICANS** de m'avoir fait grandir à vos côtés. En particulier le Pr Raoul Herbrecht pour son partage de connaissances et ses remarques toujours pertinentes, le Dr Cécile Sonntag pour sa bonne humeur et sa générosité, le Dr Blandine Guffroy pour sa gentillesse et ses conseils avisés, le Dr Bruno Lioure pour sa disponibilité et sa connaissance infinie, le Dr Karin Bilger pour m'avoir initiée aux subtilités de la greffe, le Dr Annegret Laplace pour sa douceur, le Dr Marie-Pierre Ledoux pour son enthousiasme, le Dr Shanti Ame de m'avoir accompagné pendant mon semestre en HDJ, le Dr Célestine Simand pour son implication et son soutien, et le Dr Anne Zilliox d'avoir été une co-interne aussi dévouée qu'attachante. Je souhaite aussi remercier toute l'équipe paramédicale sans qui le service n'aurait pas la même ambiance familiale. Ainsi que mes co-internes, Yoann, Antoine, Yann et Chloé.

Aux co-internes ayant marqué mon internat

Aux loutres qui ont marqué ce début d'internat alsacien avec qui j'ai passé de merveilleux moments. Merci à vous, Lucie, Antoine, Lucas, Max, Eloïse, Pauline, Victor, Chloé, Nina, Rémi et Mélanie.

A mes **oncologues** préférés avec qui je partage la même passion de la chimio. Merci à Isaline et Elodie. Merci à Fabien et Christian pour ces bons moments passés autour de ces planchettes de fromages et charcuteries ainsi qu'à ces parties de jeux de société. Je remercie aussi les anciens et nouveaux membres de l'ANEICCOH et ASSOH pour tous ces projets partagés.

A mes **hématologues** de cœur : merci à Emilie pour sa générosité et son soutien indéfectible surtout lors de ce stage de labo qui n'aurait jamais eu la même saveur sans elle. Merci à Julie, mon coup de cœur des journées 2019 à Lyon, cette boule d'énergie avec qui j'ai pu partager un DU, un M2 et une trésorerie.

Aux **CLACC** : merci à ce stage de réanimation où tout a commencé. Merci à Clémence pour sa singularité et cette passion commune de la plante verte qui entraîne plus de décès sur nos étagères que dans nos services. Merci à Antonin d'avoir été présent dans les moments difficiles, pour ces nombreuses pauses café réconfortantes et pour ses passions enfantines. Merci à Camomille pour sa naïveté attachante et sa résistance à l'alcool. Merci à Léo pour sa loyauté et son optimisme.

A P'H.E.R.P.E.S

Plus qu'un acronyme, une évidence. Merci d'être là depuis 10 ans, pour les sous-colles, pour les soirées, pour les voyages, pour les soirées, pour les skis, pour les soirées, pour les chansons beaufs, pour les soirées, pour les centaines de bière-pong, mais surtout pour les soirées. Merci d'avoir été les meilleurs co-externes. Je remercie Sarah pour sa créativité, et son soutien permanent, Hélène pour son sens de la fête et sa maniaquerie, Mathilde pour sa générosité et ses ronflements, Clément pour sa gentillesse et ses talents de cuisinier, Paul pour tous ses moments de tendresses et de révoltes, Yohan et Hugo pour leur folie, pour ces nombreuses parties de tarots et pour m'avoir hébergée de nombreuse fois toujours dans la bonne humeur, Jordan pour son déhanché et son air minaud si attachant, Matthieu et Sarah A pour vos multiples anecdotes.

A Caroline

Je la remercie pour sa présence depuis le début. Malgré des hauts et des bas, depuis 15 ans maintenant, elle est toujours là de près ou de loin. Merci pour les soirées tisanes, pour les voyages, pour les heures passées au téléphone, pour les centaines de sushis partagés, pour ces larmes versées devant cette série à l'eau de rose. Merci pour tous ces moments.

A ma famille

Je finirai par remercier ma famille d'avoir été à mes côtés pendant ces longues années et d'avoir cru en moi. Merci à mes parents pour leur amour et leur soutien de tous les jours et ce, même à des centaines de kilomètres. Et merci pour les corrections orthographiques itératives.

L'obstination est le chemin de la réussite.

Charlie Chaplin

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	22
I- La transplantation d'organes solides	22
II- Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation	26
III- Les lymphoproliférations de bas grade de l'immunocompétent	30
1) Leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire	30
2) Lymphome lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström	33
3) Lymphome de la zone marginale	35
4) Lymphome folliculaire	38
5) Lymphome à cellules du manteau	40
IV- Les lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides : données de la littérature et justification de l'étude	43
1) Incidence des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides.....	43
2) Caractéristiques cliniques et biologiques des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides	44
3) Prise en charge et réponses aux traitements des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides	45
4) Survie et pronostic des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides	47
5) Justification de l'étude et registres français	48

ACTICLE – Clinico-biological characteristics, management and treatment outcome of patients with indolent B-cell lymphoma after solid organ transplantation: results from a french retrospective study and review of the literature.....	50
Abstract.....	51
Introduction.....	52
Methods.....	54
Results.....	56
Discussion.....	60
References.....	64
Tables.....	69
Figures.....	82
CONCLUSION	89
REFERENCES	91
DECLARATION SUR L'HONNEUR	97

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

LES TABLEAUX :

Tableau 1 : Evolution du nombre de transplantations d'organes solides effectuées de 2011 à 2020 en France, données issues de l'Agence de Biomédecine

Tableau 2 : Score de Matutes

Tableau 3 : Classification pronostique de Binet

Tableau 4 : Critères justifiant l'introduction d'un traitement spécifique au cours d'une leucémie lymphoïde chronique

Tableau 5 : Scores pronostiques du lymphome folliculaire

Tableau 6 : Critères dits de « forte masse » du lymphome folliculaire selon GELF

Tableau 7 : Score pronostique MIPI simplifié du lymphome à cellules du manteau

LES FIGURES :

Figure 1 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs

Figure 2 : Fréquence des sous-types de lymphome non hodgkinien dans la population générale selon la classification OMS

LISTE DES ABREVIATIONS

AKT : protéine kinase B
 BCL 2 : B-cell Leukemia/Lymphoma-2
 BTK : Bruton's tyrosine kinase
 CD : clusters de différenciation
 CHOP : cyclophosphamide, anthracycline, vincristine et prednisone
 CLL : leucémie lymphoïde chronique
 del13q : délétion du bras long du chromosome 13
 del17p : délétion du bras court du chromosome 17
 EBER : Epstein-Barr encoding region
 EBV : virus d'Epstein-Barr
 FDG : 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose
 FL : lymphome folliculaire
 FLIPI : Follicular Lymphoma Prognostic Index
 GELF : Groupe d'étude des lymphomes folliculaires
 Hb : taux d'hémoglobine
 HLA : human leukocyte antigen
 HP : Helicobacter Pylori
 IgM: immunoglobuline de type M
 IgVH : gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines
 IL : interleukine
 ISSWM : International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia
 IWWM : International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia
 K-VIROGREF : virus-induced cancers after transplantation
 LPL : lymphome lymphoplasmocytaire
 M-PTLD : monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder
 MAG : myelin associated glycoprotein
 MALT : mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
 MCL : lymphome à cellules du manteau
 MGUS : Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
 MIPI : Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

MZL : lymphome de la zone marginale

m-TOR : mammalian target of rapamycin

MYD88 : myeloid differentiation primary response 88

NF-kb : nuclear factor-kappa B

NMZL : lymphome de la zone marginale ganglionnaire

OMS : organisation mondiale de la santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

OS : survie globale

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

P-PTLD : polymorphic post-transplant lymphoproliferative disorder

PS : performance status

PTLD : post-transplant lymphoproliferative disorder

RC : rémission complète

RI : réduction de l'immunosuppression

RP : réponse partielle

SMZL : lymphome de la zone marginale splénique

TEP-TDM : tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie

TIS : taux d'incidence standardisé

TP53 : tumor protein 53

VHC : virus de l'hépatite C

WM : maladie de Waldenström

INTRODUCTION

I. La transplantation d'organes solides

La transplantation d'un organe solide constitue une procédure thérapeutique visant à suppléer le fonctionnement défaillant d'un organe en transférant un organe fonctionnel d'un individu à un autre avec rétablissement de la continuité des gros vaisseaux.¹ Les premières transplantations d'organes solides ont débuté au XIX^{ème} siècle par les transplantations rénales,² puis à la fin des années 1960 pour les autres organes. Le nombre de transplantations d'organes solides ne cesse de croître d'année en année pour atteindre en France 4 421 transplantations pendant l'année 2020.³ La transplantation rénale reste la plus pratiquée suivie par le foie, le cœur, les poumons, le pancréas et des parties de l'intestin. L'évolution du nombre de transplantations d'organes effectuées de 2011 à 2020 en France est présentée dans le tableau 1. Dans plus de 90% des cas, le greffon provient d'un donneur décédé et la moyenne d'âge des patients transplantés en 2020 tous organes confondus était de 51,4 ans.

Tableau 1 : Evolution du nombre de transplantations d'organes solides effectuées de 2011 à 2020 en France, données issues de l'Agence de Biomédecine³

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Coeur	398	397	410	423	471	477	467	450	425	370
Coeur-poumons	12	20	11	13	8	13	6	9	9	8
Foie	1164 (14)	1161 (9)	1241 (13)	1280 (12)	1355 (15)	1322 (5)	1374 (18)	1325 (14)	1356 (19)	1128 (15)
Intestin	10	7	3	3	3	3	2	4		3
Pancréas	73	72	85	79	78	90	96	78	84	34
Poumon	312	322	299	327	345	371	378	373	384	283
Rein	2976 (302)	3044 (357)	3074 (401)	3232 (514)	3486 (547)	3615 (576)	3782 (611)	3567 (541)	3643 (510)	2595 (390)
Total	4945 (316)	5023 (366)	5123 (414)	5357 (526)	5746 (562)	5891 (581)	6105 (629)	5806 (555)	5901 (529)	4421 (405)

() : dont donneurs vivants hors dominos.
Données extraites de CRISTAL le 03/03/2021

Le rejet du greffon est l'un des obstacles majeurs à la réussite d'une transplantation d'organe solide. C'est une réponse allogénique du receveur vis-à-vis du donneur qui peut être directe : reconnaissance d'un antigène du donneur par les lymphocytes T du receveur, ou indirecte : présentation d'un peptide antigénique du donneur par les cellules présentatrices d'antigène du receveur aux lymphocytes T du receveur⁴.

Le rejet hyperaigu est lié à la présence chez le receveur de l'organe, d'anticorps dirigés contre des épitopes présents sur les cellules endothéliales de l'organe greffé. Il conduit à la perte du greffon immédiatement après l'intervention et est actuellement prévenu par la sélection d'un couple donneur-receveur compatible dans le système HLA. Le rejet aigu peut être de médiation cellulaire (immunisation contre les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité du donneur, médié par les lymphocytes T effecteurs), alors efficacement prévenu par les immunosuppresseurs actuels, ou humorale (activation des lymphocytes B avec production d'anticorps contre le greffon), alors plus difficilement contrôlé par les immunosuppresseurs actuels. Le rejet chronique, de médiation humorale, est encore mal compris et peu contrôlable par les thérapeutiques actuelles. Il constitue la première cause de perte du greffon.

Le risque de rejet est permanent mais a bénéficié à partir de 1982 de l'utilisation de la ciclosporine comme traitement immunosuppresseur. Ce traitement a permis une amélioration considérable de la réussite de la greffe. Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T, selon différents niveaux d'action⁴ (figure 1). La stratégie de prise en charge comprend un traitement d'induction afin de prévenir le rejet aigu puis un traitement d'entretien à poursuivre au long cours.

Les traitements d'induction comprennent les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (Thymoglobuline®), les anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL2 (basiliximab), les anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène CD3 (muromonab-CD3 ou OKT3, désormais quasi abandonné en raison de la très mauvaise tolérance) et les corticostéroïdes.

L'immunosuppression d'entretien comprend classiquement une association de trois molécules synergiques :

- Une molécule bloquant l'activation lymphocytaire comme les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) ou les inhibiteurs du signal de co-stimulation CD28/CD80/CD86 (bélatcept) ou les inhibiteurs de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) tels que le sirolimus et l'évérolimus),
- Une molécule antiproliférative comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil,
- Un corticostéroïde faible dose.

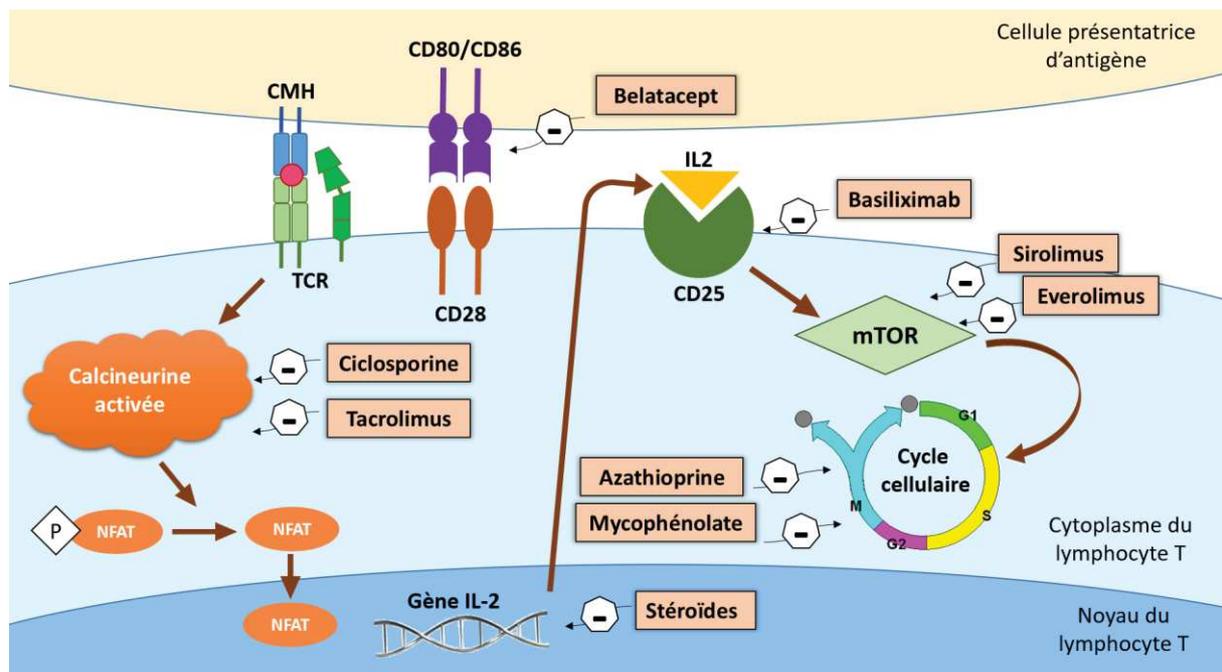


Figure 1 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR : T cell receptor ; CD : cluster de différenciation ; IL-2 : interleukine-2 ; mTOR : mammalian target of rapamycin ; NFAT : Nuclear factor of activated T-cells

L'altération iatrogène de l'immunité induite par ces immunosuppresseurs a pour inconvénient de rendre l'organisme vulnérable aux infections (virales, bactériennes et fongiques) et aux lésions tumorales. La survenue d'une lymphoprolifération post-

transplantation (*post-transplant lymphoproliferative disorders* ou PTLT) représente une complication bien connue dans les suites d'une transplantation et constitue le deuxième cancer le plus fréquent chez ces patients après les cancers cutanés. Les receveurs d'une transplantation d'organe ont globalement un risque multiplié par 6 à 10 de développer une lymphoprolifération en comparaison à la population générale.^{5,6} Ce risque varie selon l'organe transplanté : moins de 1% pour les greffes rénales, entre 1 et 5% pour les greffes hépatiques ou cardiaques et plus de 5% pour les greffes pulmonaires, intestinales ou cœur-poumon.⁷ La fréquence de ces PTLT est aussi corrélée à l'intensité et au type de traitement immunosuppresseur utilisé. Bien qu'aucun agent immunosuppresseur ne soit seul responsable, le tacrolimus, le muromonab-CD3 et les thymoglobulines font partie des thérapeutiques les plus à risque de développement d'un PTLT,⁵ de même qu'une exposition intense et prolongée aux immunosuppresseurs confère un sur-risque de PTLT.⁸

II. Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation

Les lymphoproliférations constituent un groupe vaste et hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération de cellules lymphoïdes matures. Les lymphoproliférations survenant après une transplantation d'organes solides ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constituent une entité bien définie dans la classification de l'OMS⁹ et sont regroupées sous le terme de PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorders*). Au sein de ce groupe hétérogène de PTLD, on distingue des formes non destructrices dans lesquelles l'architecture tissulaire est conservée, correspondant à des hyperplasies plasmocytaires ou folliculaires. A côté de ces formes non destructrices figurent trois principaux types de PTLD responsables d'une destruction de l'architecture tissulaire normale :

- Des formes polymorphes (P-PTLD) caractérisées histologiquement par un infiltrat hétérogène avec des cellules lymphoïdes à des stades variables de maturation.
- Des formes monomorphes (M-PTLD) correspondant à des lymphomes agressifs de présentations similaires à celles observées chez le patient immunocompétent et dont le diagnostic repose sur les mêmes critères immunohistochimiques que ceux utilisés chez le patient immunocompétent. Ces formes représentent 60 à 80% des PTLD. Les histologies les plus fréquemment retrouvées sont le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome de Burkitt, les proliférations plasmocytaires agressives et le lymphome T.
- Des formes correspondant à des lymphomes de Hodgkin.

La plupart des PTLD sont associés à une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) (60-80% des cas). Chez les personnes immunocompétentes, l'infection par l'EBV est rarement responsable de conséquences cliniques (hormis la mononucléose infectieuse, le carcinome

nasopharyngé ou le lymphome de Burkitt). Cependant, les traitements immunosuppresseurs utilisés dans le contexte de transplantation diminuent la quantité et la qualité des lymphocytes T, les rendant incapables de produire des cytokines essentielles à la réponse cytotoxique, notamment l'interféron gamma, l'interleukine 2 (IL-2) et le facteur de nécrose tumorale alpha. Ce défaut de lymphocytes T entraîne une diminution de la surveillance immune et peut favoriser des résurgences virales notamment de l'EBV, ce qui augmente le risque de développer un PTLD.¹⁰ En effet, les cellules B infectées de manière latente par l'EBV peuvent persister dans l'environnement du centre germinatif et être sujettes à une hypermutation somatique des proto-oncogènes, à des altérations de l'expression de *BCL6* et *MYC*, à l'activation des voies de signalisation NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR et BCL2, et à un changement de classe d'immunoglobuline aberrant, entraînant finalement une lymphoprolifération. Cette lymphoprolifération évolue progressivement en passant par les lésions précoces, les P-PTLD pour aboutir aux M-PTLD^{11,12}. Cependant, aucune signature caractéristique moléculaire de ces tumeurs n'a été observée.⁸

Les PTLD se présentent fréquemment au cours de la première année qui suit la transplantation, en particulier chez les receveurs séronégatifs pour l'EBV qui acquièrent une infection à EBV post-greffe précoce (facteur de risque principal). Néanmoins, le temps médian jusqu'au PTLD dans certaines études est de plusieurs années, et parfois plus de 10 ans après la greffe. De plus, environ 20 à 40 % des PTLD sont négatifs pour l'EBV et cette proportion tend à augmenter. Les PTLD EBV-négatifs sont plus fréquents chez les adultes, ont tendance à survenir plus tard après la transplantation et sont plus susceptibles d'être monomorphes par rapport aux cas de PTLD EBV-positifs. Bien que les données soient limitées, les cas de PTLD EBV-négatifs semblent avoir un profil d'expression génique similaire aux lymphoproliférations survenant chez les immunocompétents. Cependant, l'étiologie de la grande majorité des PTLD

EBV-négatifs est inconnue. Ils pourraient être secondaire à l'EBV qui serait non détectable, à certains autres virus inconnus, ou à une stimulation antigénique chronique, y compris par la greffe elle-même.

Cliniquement, les PTLD ont fréquemment une atteinte du système nerveux central (environ 10% des patients) qui peut même être le site primaire, ce qui est plus rare chez les patients immunocompétents (<1%). Les autres localisations des PTLD comprennent les ganglions lymphatiques (10-33%), le tractus gastro-intestinal (10-29%), le foie (5-12%) et les poumons (4%).^{5,8,13} Les PTLD touchent aussi fréquemment l'organe transplanté, jusqu'à 15% des receveurs de rein atteints de PTLD ont une atteinte du greffon, et cette proportion pourrait être encore plus élevée chez les receveurs d'organes cardiothoraciques. La plupart des PTLD survenant après transplantation d'organes solides sont originaires du receveur (>90%),¹⁴ contrairement au PTLD survenant après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui sont plus souvent originaires du donneur (>90%).¹⁵

La référence pour le diagnostic et la classification des PTLD reste l'examen histopathologique associé à l'immunophénotypage, le dépistage de la présence d'EBV (hybridation in situ par sonde EBER) et la clonalité cellulaire des tumeurs.⁸ La classification pathologique du sous-type de PTLD est néanmoins parfois difficile. Il n'existe actuellement aucun système de stadification pour les PTLD, les recommandations publiées pour les lymphomes non liés à la transplantation sont généralement suivies (notamment la classification de Lugano). Récemment, l'utilisation de la tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose couplée au scanner (TEP-TDM au FDG) est apparue comme un outil d'imagerie important pour le diagnostic et la stadification des PTLD permettant aussi de distinguer les PTLD de lésions non malignes avec une bonne sensibilité et spécificité.^{16,17}

Bien que des taux de mortalité globaux de 25 à 60 % soient souvent cités, des stratégies thérapeutiques plus récentes semblent être associées à un meilleur résultat global. Les PTLD non destructifs ont tendance à régresser avec la réduction de l'immunosuppression. Si cela peut être accompli sans rejet du greffon, le pronostic est alors excellent. Les P-PTLD et une minorité significative de M-PTLD peuvent également régresser avec une réduction de l'immunosuppression. Une partie des P-PTLD et de plus nombreux M-PTLD ne régressent pas, et nécessitent des thérapies supplémentaires telles que des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes des cellules B (le plus souvent anti-CD20 comme le Rituximab), parfois associés à une chimiothérapie.

III. Les lymphoproliférations de bas grade de l'immunocompétent

Les lymphoproliférations de bas grade sont un groupe hétérogène d'hémopathies lymphoïdes à petites cellules, de phénotype B et d'évolution indolente pour la majorité d'entre elles. Elles font opposition aux lymphomes à grandes cellules (lymphome B diffus à grandes cellules ou lymphome de Burkitt par exemple) dont l'évolution est plus agressive. Ce travail s'est intéressé aux 5 formes les plus fréquentes de lymphoproliférations de bas grade (figure 2), comprenant :

- Leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire
- Lymphome lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström
- Lymphome de la zone marginale
- Lymphome folliculaire
- Lymphome à cellules du manteau

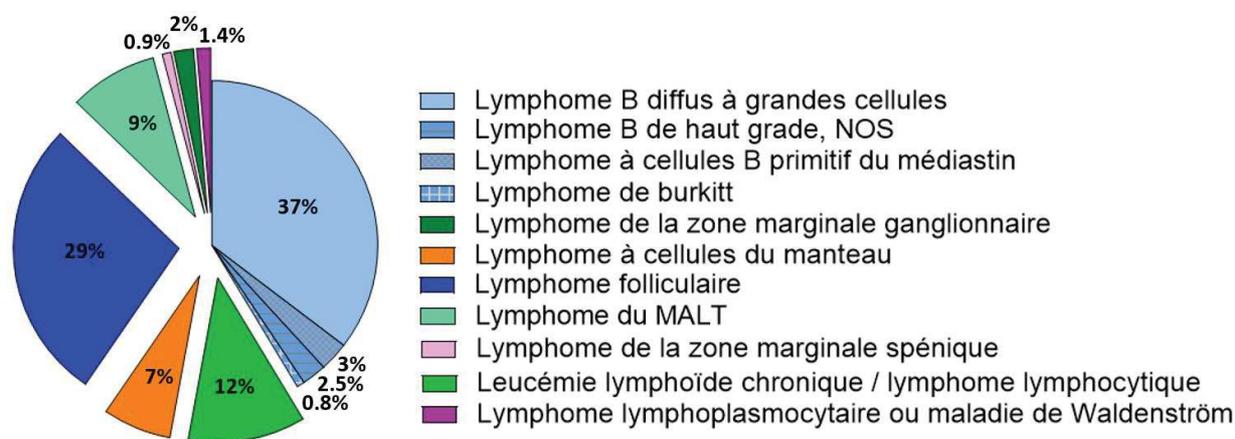


Figure 2 : Fréquence des sous-types de lymphome non hodgkinien dans la population générale selon la classification OMS 2016.⁷

1. Leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire

La leucémie lymphoïde chronique (CLL) est une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, caractérisée par une infiltration sanguine, médullaire et éventuellement ganglionnaire par ces petits lymphocytes matures.⁷ Le diagnostic repose sur la présence d'une

hyperlymphocytose sanguine clonale supérieure à 5G/L et d'un score de Matutes $\geq 3/5$ à l'immunophénotypage¹⁸ (tableau 2). La CLL est ainsi caractérisée par le phénotype suivant : CD19+, CD23+ ; CD5+, CD79b et Ig de surface faible, FMC7 absent, et CD200+. Lorsque la présentation clinique est uniquement tumorale avec une polyadénopathie sans hyperlymphocytose, elle est nommée lymphome lymphocytaire. Le diagnostic repose alors sur les mêmes caractéristiques immunophénotypiques à l'examen anatomopathologique.

Tableau 2 : Score de Matutes

	<i>0 point</i>	<i>1 point</i>
<i>CD5</i>	Négatif	Positif
<i>CD23</i>	Négatif	Positif
<i>Expression de l'Ig de surface</i>	Forte	Faible
<i>Fmc7</i>	Positif	Négatif
<i>Expression du CD79b</i>	Forte	Faible

L'incidence de la CLL¹⁹ est en moyenne de 4 500 nouveaux cas par an en France avec un âge médian au diagnostic de 72 ans. Son évolution est indolente la plupart du temps, ne nécessitant pas de traitement d'où une survie à 5 ans de plus de 75%. Néanmoins la CLL peut être responsable, en cas d'évolution, de cytopénies (par infiltration médullaire ou liées à des manifestations auto-immunes), d'infections (secondaires à l'hypogammablobulinémie) ou peut se compliquer d'une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules aussi appelée syndrome de Richter.

L'évaluation du pronostic de ces patients est indispensable pour le suivi et influence le choix thérapeutique. Il est basé sur les critères cliniques (classification de Binet²⁰ (tableau 3)), biologiques (β 2microglobuline²¹), cytogénétiques (del13q²², del11q²³, del17p) et moléculaires (statut mutationnel des gènes de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines

(IgVH)).²⁴ La majorité des patients au diagnostic (70-80%) présente une maladie au stade précoce avec un stade A de Binet. Ces patients bénéficient la plus part du temps d'une simple surveillance. En effet, il n'a pas été montré de bénéfice en survie globale d'un traitement précoce de ces patients.²⁵ Les critères justifiant l'introduction d'un traitement spécifique sont présentés dans le tableau 4.²¹

Tableau 3: Classification pronostique de Binet

	<i>Aires ganglionnaires atteintes</i>	<i>Taux d'hémoglobine et de plaquettes</i>
Stade A	< 3 aires atteintes	Hb \geq 10g/dL et Plaquettes \geq 100G/L
Stade B	\geq 3 aires atteintes	Hb \geq 10g/dL et Plaquettes \geq 100G/L
Stade C	Indifférent	Hb < 10g/dL et/ou plaquettes <100G/L

Tableau 4 : Critères justifiant l'introduction d'un traitement spécifique au cours d'une leucémie lymphoïde chronique²¹

<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un stade C de Binet - Patients présentant un stade A ou B de Binet et au moins un critère de « maladie active » parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance médullaire progressive avec aggravation franche des cytopénies • Splénomégalie importante (plus de 6cm de débord sous costal) ou progressive ou symptomatique • Forte masse tumorale (plus de 10cm de grand axe) ou progressive ou symptomatique • Progression de la lymphocytose de plus de 50% en 2 mois ou temps de doublement inférieur à 6 mois • Cytopénies auto-immunes ne répondant pas aux corticoïdes seuls. • Atteintes extra-ganglionnaires symptomatiques • Symptômes liés à la maladie comme une perte de poids importante (>10% en 6 mois), asthénie importante (PS \geq 2), fièvre ou sueurs nocturnes (sans argument pour une infection).
--

Le traitement reposait historiquement sur une immunochimiothérapie associant un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou obinutuzumab) à une chimiothérapie type fludarabine, cyclophosphamide, chloraminophène ou bendamustine selon l'état général du

patient et les caractéristiques biologiques de la maladie. Cependant, depuis plusieurs années et l'émergence des thérapies ciblées, les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) (ibrutinib et acalabrutinib) et les inhibiteurs sélectifs de la protéine anti-apoptotique BCL 2 (vénétoclax) ont une place de plus en plus précoce dans la prise en charge de ces patients.²⁶

2. Lymphome lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström

Le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) est une lymphoprolifération rare de cellules B matures caractérisée par la présence de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse. La présence d'une immunoglobuline de type M (IgM) monoclonale associée dans le sérum définit la maladie de Waldenström (WM).⁷ Le diagnostic repose sur la présence à l'examen médullaire (myélogramme ou biopsie ostéoméduillaire) d'une infiltration lymphoïde polymorphe (lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes) dont le phénotype est CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD23- et souvent IgM+D de membrane, ainsi le score de Matutes est ≤ 2 . La mutation L265P du gène *MYD88* est présente dans 90% des WM,^{27,28} elle n'est pas spécifique de cette maladie mais peut permettre de différencier deux entités lorsque le diagnostic est difficile.

La WM représente entre 1 et 2% des hémopathies malignes avec une incidence de 1,2 nouveau cas pour 100 000 habitants par an en France en 2018.²⁹ L'âge médian au diagnostic est de 73 ans et la survie globale médiane est estimée à 8 ans.³⁰ Il semble que dans la majorité des cas, la WM soit précédée par une phase asymptomatique avec la présence d'une IgM sérique, appelée MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance*) à IgM, avec un rythme de transformation en WM de 1.5% par an.

La présentation clinique de la WM est très hétérogène avec des formes tumorales (polyadénopathie, splénomégalie) ou des formes cytopéniques en cas d'infiltration médullaire massive. Cette maladie peut se compliquer de manifestations délétères de l'IgM de par sa structure pentamérique de 1 000 kDa (syndrome d'hyperviscosité, activité cryoglobulinique ou amylose par exemple), ou de par ses propriétés antigéniques (maladie des agglutinines froides, neuropathie à anticorps anti-MAG ou maladie de Willebrand acquis par exemple). Dans de rares cas, il est possible d'observer une infiltration neuroméningée de la WM appelée syndrome de BingNeel. L'évaluation pronostique des patients atteints de WM est effectuée par le score ISSWM (*International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia*),³¹ utilisant l'âge, le taux d'hémoglobine, de plaquettes, de β 2-microglobuline et d'IgM monoclonale sérique. Ce score permet de discriminer 3 groupes pronostiques : bas, intermédiaire et haut risque avec des médianes de survie respectivement de 143, 99 et 44 mois. Par ailleurs, une altération du gène *TP53* (mutation ou délétion) est associée à un plus mauvais pronostic et cela indépendamment du score ISSWM.³² La transformation d'une WM en lymphome agressif est une complication rare, survenant chez 2 à 10% des patients mais grève le pronostic.³³

Un traitement de la WM est indiqué uniquement en cas de maladie symptomatique. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus pour le choix de traitement car peu d'études prospectives de phase III ont pu être réalisées. Néanmoins les recommandations de l'International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia (IWWM)³⁴ est de traiter par une immunothérapie de type Rituximab associée à une chimiothérapie (bendamustine ou cyclophosphamide) ou un inhibiteur du protéasome (bortezomib). Une thérapie ciblée de type ibrutinib peut aussi être proposée. Le choix du traitement est influencé par la symptomatologie et les comorbidités du patient.

3. Lymphome de la zone marginale

Le lymphome de la zone marginale (MZL) est une prolifération de petits lymphocytes matures monoclonaux issus de la zone marginale du follicule lymphoïde. C'est un lymphome rare ayant une incidence de 2 790 nouveaux cas en France en 2018.²⁹ Il survient essentiellement chez l'adulte avec une médiane d'âge de 60 ans.³⁵ Au sein de la classification OMS 2016⁹, on retrouve plusieurs sous-types de MZL :

- Le lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*), représentant 70% des MZL.
- Le lymphome de la zone marginale splénique (SMZL), représentant 20% des MZL
- Le lymphome de la zone marginale ganglionnaire (NMZL), représentant moins de 10% des MZL

Le lymphome de type MALT :

Le lymphome du MALT se développe dans des organes initialement dépourvus de follicules lymphoïdes, mais qui vont accumuler des lymphocytes B suite à une stimulation antigénique chronique (infection ou maladie auto-immune).⁷ Les lymphocytes acquièrent des anomalies génétiques et perdent progressivement leur dépendance vis-à-vis de la stimulation antigénique, il s'en suit une transformation histologique. La présentation la plus fréquente est celle du MALT gastrique (35% des cas) faisant suite à une infection à *Helicobacter Pylori* (HP) et responsable de saignement digestif sur ulcère gastrique voir de perforation en cas d'évolution. D'autres localisations moins fréquentes mais classiques sont l'œil et les annexes oculaires (suite à une infection par *Chlamydia psittaci*), la peau (suite à une infection par *Borrelia burgdorferi*), l'intestin (suite à une infection par *Campylobacter jejuni*), les glandes salivaires (suite au syndrome de Sjögren) et la thyroïde (suite à une thyroïdite de Hashimoto).

Ces lymphomes sont dans la majorité des cas découverts au stade localisé. Au niveau histologique, il y a une infiltration lymphomateuse composée de petites cellules B morphologiquement hétérogènes résidant dans les zones marginales des follicules. L'immunophénotype est caractérisé par une immunoglobuline de surface de type IgM (plus rarement A ou G) et un profil CD5-, CD23-, CD10-, CD20+ et CD43+/-.

Dans le cas du MALT gastrique, une éradication d'HP doit être réalisée pour tous les patients, le choix de l'antibiothérapie est fait selon l'écologie microbienne locale.³⁵ Habituellement, les trithérapies combinant un inhibiteur de la pompe à protons pendant 4 semaines, de la clarithromycine et de l'amoxicilline ou du métronidazole pendant 10 à 14 jours sont très efficaces. L'éradication d'HP seule peut induire une régression du lymphome et un contrôle clinique à long terme chez les trois quarts des patients. En l'absence de rémission complète ou pour les autres localisations de lymphome du MALT, un traitement spécifique est nécessaire. Une radiothérapie locale de faible intensité (24-30 Gy) permet un excellent contrôle de la maladie et une survie sans progression supérieure à 90 % à 2 ans avec de rares complications (excepté cataracte et syndrome sec en cas d'irradiation oculaire). En l'absence de réponse ou en présence de contre-indication au traitement local, une immunochimiothérapie par rituximab et chloraminophène est recommandée.

Le lymphome de la zone marginale splénique (SMZL)

Le SMZL est découvert le plus souvent devant une hyperlymphocytose faite de lymphocytes de petite taille au noyau irrégulier parfois monocytoïde, des villosités peuvent être présentes.³⁵ Il est fréquemment associé à une splénomégalie (plus de 90% des cas) et parfois à des cytopénies sur séquestration splénique. L'association au virus de l'hépatite C (VHC) est

fréquente (plus de 20% des cas). D'autre part, des manifestations auto-immunes sont fréquemment associées (dans 20% des cas, telle que la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie des agglutinines froides ou la maladie de Willebrand acquise). Il est aussi fréquent de retrouver une immunoglobuline monoclonale de type IgG ou IgM associée (30% des cas) et le risque de transformation en lymphome agressif est estimé à 10%.

L'histologie de la rate n'est pas indispensable au diagnostic mais retrouve une infiltration de la pulpe blanche et de la pulpe rouge par des petits lymphocytes B et par d'autres cellules plus grandes. L'origine est post-centrogerminative dans 70% des cas (avec un statut IgVH muté). L'immunophénotypage est le même que le lymphome du MALT avec une forte expression du CD180. Des anomalies cytogénétiques sont fréquentes (80% des cas), notamment la trisomie 3 (plus de 30%) et le gain du bras court du chromosome 12 (20%). Un traitement spécifique est recommandé en cas de cytopénies sévères ou de splénomégalie symptomatique. La splénectomie peut être proposée, le rituximab en monothérapie ou associé à une chimiothérapie semble préférable. En cas de forme associée au VHC, le traitement de ce dernier peut induire des remissions.

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (NMZL)

Le NMZL est une hémopathie rare dont la morphologie et le phénotype des ganglions lymphatiques ressemblent à ceux décrits dans les autres MZL (MALT et SMZL) mais sans atteinte extranodale ou splénique.⁷ Il se présente avec une polyadénopathie souvent disséminée associée parfois à une atteinte de la moelle osseuse. Dix à 20% des patients présentent des symptômes B au diagnostic, c'est-à-dire de la fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement ou une perte d'appétit. Le statut IgVH est dans plus de 80% des cas muté et il n'y a pas

d'anomalie cytogénétique particulière hormis une fréquence plus importante de trisomies 3, 7, 12 ou 18. Certaines pathologies impliquant une "activation des cellules B" comme le lupus érythémateux systémique, la thyroïdite de Hashimoto ou la myasthénie peuvent être associées au NMZL.³⁶

En cas de maladie symptomatique (syndrome tumoral volumineux ou compressif), un traitement spécifique est proposé par radiothérapie (en cas de maladie localisée) ou par immunochimiothérapie (en cas de maladie disséminée). Le rituximab peut être associé à plusieurs types de chimiothérapies selon les comorbidités du patient tels que la bendamustine, le CHOP (cyclophosphamide, anthracycline, vincristine et prednisone), le CVP (CHOP sans anthracycline) ou la fludarabine. Le NMZL est une prolifération indolente dont la survie à 5 ans est estimée à 60-70%. Néanmoins, une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B peut survenir, et est estimée à 15% des patients.³⁶

4. Lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire (FL) est une lymphoprolifération B issue du centre germinatif, d'évolution généralement indolente avec une survie globale médiane supérieure à 15 ans.³⁷ En 2018, l'incidence était de 3 066 nouveaux cas en France avec une médiane d'âge au diagnostic de 65 ans.²⁹ Le FL se manifeste par des adénopathies périphériques non douloureuses d'évolution silencieuse. Une infiltration de la moelle osseuse est fréquente (70% des cas). Plus rarement, il est possible d'observer des localisations extra-ganglionnaires (spléniques ou gastro-intestinales). Histologiquement, il existe une prolifération de centrocytes et de centroblastes formant de volumineux follicules homogènes. Cette prolifération est de phénotype B (CD20+ et CD79+) et exprime le CD10, Bcl-6 et Bcl-2. Les follicules lymphomateux conservent le réseau sous-jacent de cellules folliculaires dendritiques (marqué par le CD21). Le comptage du

nombre de centroblastes par champ permet l'évaluation du grade, marqueur de l'agressivité du FL.

La translocation t(14 ;18)(q32 ;q21) est l'anomalie génétique la plus fréquente (80% des FL), elle aboutit à une surexpression de la protéine anti-apoptotique BCL-2. Les deux scores pronostiques les plus utilisés pour prédire la survie sont le FLIPI (*Follicular Lymphoma Prognostic Index*)³⁸ et le FLIPI-2³⁹, construits chacun à partir de 5 critères clinico-biologiques (tableau 5). Ces deux scores permettent de discriminer 3 sous-groupes pronostiques de patients : favorable, intermédiaire et mauvais avec une survie à 5 ans de 91, 78 et 52% respectivement avec le FLIPI et 80, 52 et 19% respectivement avec le FLIPI-2. La transformation d'un FL en lymphome de haut grade est l'une des complications les plus redoutées, elle est estimée à 2% par an et grève nettement le pronostic des patients.

Tableau 5 : Scores pronostiques du lymphome folliculaire

FLIPI	FLIPI-2
Âge > 60 ans	Âge > 60 ans
LDH > normale	B2-m > normale
Stade III-IV	Diamètre du ganglion le plus volumineux > 6cm
Hb <12g/dL	Hb < 12g/dL
> 4 aires ganglionnaires	Envahissement médullaire

L'initiation d'un traitement repose sur l'identification d'au moins un critère dit de « forte masse tumorale », parmi ceux proposés dès 1997 par le Groupe d'étude des FL (GELF) (tableau 6). Les patients avec un FL de faible masse tumorale sont simplement surveillés,^{40,41} à la recherche de signes d'évolutivité ou peuvent recevoir un traitement spécifique comme une radiothérapie pour les formes localisées ou une courte immunothérapie par rituximab pour les formes disséminées.⁴² La gêne fonctionnelle, l'anxiété du patient ou la localisation peuvent orienter ce choix. En cas de forte masse tumorale, il est recommandé de réaliser une

immunochimiothérapie associant un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab préféré au rituximab)⁴³ à une chimiothérapie de type CHOP ou bendamustine⁴⁴ suivie d'un traitement d'entretien de 2 ans avec l'anticorps monoclonal. L'association d'un anticorps anti CD20 à du lenalidomide (molécule immunomodulatrice) semble également une option intéressante dès la première ligne.⁴⁵

Tableau 6 : Critères dits de « forte masse » du lymphome folliculaire selon GELF

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une masse ganglionnaire ou extraganglionnaire supérieure à 7cm dans son plus grand diamètre - Présence de 3 adénopathies de plus de 3 centimètres - Présence de symptômes B - Présence d'un taux de LDH et/ou d'un taux de B2m supérieur à la normale - Présence d'une splénomégalie symptomatique - Présence d'une masse tumorale à l'origine d'un syndrome compressif - Présence d'un épanchement pleural ou péritonéal en lien avec le lymphome |
|---|

5. Lymphome à cellules du manteau

Le lymphome à cellules du manteau (MCL) se développe à partir d'une prolifération clonale de lymphocytes B matures naïfs, provenant de la zone du manteau d'un follicule lymphoïde.⁷ L'incidence en 2018 était de 800 nouveaux cas en France²⁹ et la médiane d'âge au diagnostic était de 60 ans. Deux formes de MCL sont décrites : une forme leucémique médullo-sanguine d'évolution clinique habituellement indolente et une forme ganglionnaire classique plus fréquemment rencontrée et associée à un pronostic plus péjoratif. Ces deux formes peuvent évoluer vers des variantes plus agressives de MCL : blastoïdes ou pléomorphes. La plupart des patients présente au diagnostic une maladie disséminée avec une poly-adénopathie, une hépatosplénomégalie et une atteinte de la moelle osseuse. L'atteinte extra-ganglionnaire est fréquente : atteinte du tractus gastro-intestinal, de l'anneau de Waldeyer, des poumons ou de la plèvre.

Histologiquement, il existe une prolifération de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne avec des contours nucléaires irréguliers. Elles expriment le CD19, le CD5, le CD20 et le CD43, mais sont négatives pour le CD23. Le MCL est caractérisé par la présence d'une translocation chromosomique t(11;14)(q13;q32) aboutissant à une surexpression de la cycline D1. L'évaluation pronostique repose sur le score de risque MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) et MIPI simplifié (*tableau 7*) sur la base de 4 facteurs pronostiques indépendants (âge, performance status, taux de LDH et numération leucocytaire). Ces scores permettent de discriminer trois catégories de risque⁴⁶ : faible risque (survie globale (OS) médiane non atteinte), risque intermédiaire (OS médiane, 51 mois) et haut risque (OS médiane 29 mois). Par ailleurs, un Ki-67% estimé à plus de 30%, la présence d'un caryotype complexe, d'une mutation *TP53* ou d'une del17p et les variantes blastoïdes/pléomorphes sont des facteurs de mauvais pronostic.

Tableau 7 : Score pronostique MIPI simplifié du lymphome à cellules du manteau

Point	Age	PS	Rapport LDH / Limite supérieure de la normale	Taux de leucocytes 10 ⁹ /L
0	>50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	/	0,67 – 0,99	6,7 – 9,999
2	60-69	2-4	1 – 1,49	1 – 14,999
3	≥70	/	≥1,5	≥15

Comme les autres lymphomes de bas grade, les patients présentant une maladie asymptomatique et peu volumineuse au diagnostic peuvent ne pas être traités.⁴⁷ Cependant, dans la majorité des cas un traitement doit être initié. Il repose sur une immuno-chimiothérapie à base d'aracytine suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques quand le patient y est éligible. Pour les patients non éligibles à l'autogreffe, le traitement débute par une immuno-chimiothérapie (anticorps anti-CD20 associé à de la bendamustine, du CHOP ou un protocole à base d'aracytine), suivi chez le patient répondeur d'un traitement d'entretien par un anticorps anti-CD20. Les thérapies ciblées suscitées

(inhibiteurs de BTK ou de BCL-2) semblent être des options thérapeutiques prometteuses, actuellement à l'étude chez ces patients.

IV. Les lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides : données de la littérature et justification de l'étude

Les lymphoproliférations de bas grade suscitées survenant dans les suites d'une transplantation d'organes solides sont exclues de l'entité « lymphoprolifération post-transplantation » (PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disorders*)) selon la classification OMS.⁹ Néanmoins, ces lymphoproliférations de bas grade peuvent survenir chez des patients ayant eu au préalable une transplantation d'organes solides. Les critères diagnostiques sont alors les mêmes que dans la population des immunocompétents. Une exception est faite pour les lymphomes de la zone marginale de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) EBV-positifs, qui se présentent sous la forme de lésions cutanées ou sous cutanées, qui sont considérés comme un type de PTLD monomorphe. Leur prise en charge thérapeutique est la même que celle des PTLD. A l'heure actuelle, dans la classification OMS, les MALT survenant dans d'autres localisations (l'estomac, les parotides, l'œil pour la plupart) ne sont pas des PTLD, et ce quel que soit leur marquage EBV. Ils sont cependant plus fréquents dans cette population de patients immunodéprimés.

Actuellement, il existe peu de données disponibles dans la littérature concernant les caractéristiques cliniques et biologiques, le pronostic et les modalités de traitement de ces lymphomes de bas grade survenant après une transplantation d'organe solide.

1. Incidence des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides

La littérature dispose de quelques données d'incidence de ces pathologies dans cette population. En effet, l'équipe de CA. Clarke a publié en 2013⁶ une étude qui avait pour objectif d'établir le taux d'incidence standardisé (TIS) des différents sous-types de lymphomes dans

une population de patients transplantés aux Etats-Unis. Ce travail a porté sur 178 785 transplantations réalisées chez 165 734 patients entre 1987 et 2008. Au total, 1 665 lymphomes ont été identifiés correspondant à 19 sous-types de lymphoproliférations différentes. Les TIS des lymphoproliférations de bas grade étaient compris entre 0,4 (MCL) et 2,8 (MALT et LPL). Il n'y avait pas, dans cette étude, d'augmentation du risque pour les FL (TIS à 0,9), CLL (TIS à 0,7), MCL (TIS à 0,4) et SMZL (TIS à 1,1). En revanche, il existait une augmentation modérée du risque pour les LPL (TIS à 2,8), les NMZL (TIS à 2,2) et les MALT (TIS à 2,8). Ces TIS étaient néanmoins très inférieurs à ceux observés pour les lymphoproliférations entrant dans la catégorie des PTLD qui étaient de 13,5 pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et 24,5 pour les lymphomes de Burkitt. Cette étude n'apportait pas d'informations concernant le statut EVB, le pronostic, la prise en charge thérapeutique ou la survie de ces patients.

Sur le même modèle, une autre étude rétrospective, monocentrique cette fois⁴⁸, rapporte 78 lymphoproliférations sur 7 040 greffes dans le Michigan, dont seulement 3 lymphomes de bas grade (tous des MALT). En comparant ces données à un échantillon de population provenant de la base de données SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results database), cette équipe a estimé le TIS des MALT à 9, valeur toujours bien inférieure à celles des lymphomes B diffus à grandes cellules et des lymphomes de Burkitt qui étaient à 32 et 41 respectivement dans cette même étude.

2. Caractéristiques cliniques et biologiques des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides

Les deux études ci-dessus ne rapportent pas les caractéristiques cliniques et biologiques de ces lymphoproliférations de bas grade. Dans la littérature, nous avons retrouvé une quarantaine de cas de lymphoprolifération de bas grade survenant dans les suites d'une

transplantation d'organes solides dans une vingtaine de publications.⁴⁹⁻⁷¹ L'histologie la plus fréquemment rapportée est le MALT dans 81% des cas (n=36/44)^{49-63,65,68,69} et de localisation digestive dans 81% des cas (n=29/36).^{49-51,53-59,59-62,68} Les autres localisations de MALT rapportées sont oculaires (n=2),^{52,69} parotidiennes (n=2),⁵⁷ pulmonaires (n=2)^{55,65} et oropharyngée (n=1).⁵⁶ Les autres histologies rapportées sont NMZL (n=4),^{56,70,71} FL (n=2),^{64,66} et MCL (n=1).⁶⁷ Sur 35 observations avec un statut EBV connu, il est retrouvé 8 cas EBV positif (2 MALT oculaires,^{52,69} 2 MALT de localisation digestive,^{53,63} 2 NMZL,^{70,71} 1 MALT pulmonaire⁵⁵ et 1 MCL⁶⁷). Il a aussi été rapporté quelques cas de lymphocytoses monoclonales à cellules B associées à des gammopathies monoclonales chez des patients greffés rénaux (5 pour 157 greffés ayant eu un immunophénotypage lymphocytaire pour différentes raisons).⁷²

3. Prise en charge et réponses aux traitements des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides

La prise en charge de ces hémopathies de bas grade est relativement bien codifiée chez les patients immunocompétents mais peu étudiée chez les patients transplantés d'organes solides. Les publications qui rapportent des données de prise en charge thérapeutique concernent très peu de patients, et sont en majorité des lymphomes du MALT. Au total, dans la littérature, nous avons retrouvé des informations thérapeutiques pour seulement 39 patients (correspondant à 25 publications).

Trois patients ont été traités exclusivement par une réduction de l'immunosuppression (RI) : un MALT parotidien⁵⁷, un MALT oculaire⁶⁹ et un NMZL⁷¹). Ces patients ont obtenu une rémission complète (RC).

La majorité des patients traités pour un MALT digestif ont reçu une antibiothérapie (67%, n=18/27, données non disponibles = 2) associée dans la moitié des cas à une RI (n=9/18)^{50,51,54,58,60}, à une chimiothérapie pour 3 patients,^{51,73} à de la radiothérapie pour 3 patients.^{50,57,58} ou à de la chirurgie pour 1 patient.⁵⁷ Parmi ceux n'ayant pas eu d'antibiothérapie (n=9), 6 ont été traités par une RI^{49,53,53,56,57,59}, 2 par rituximab,^{56,63} 2 par immunochimiothérapie^{49,56}, 4 par chirurgie^{53,56,57,59} et 1 par inhibiteur de la pompe à proton.⁶⁸ La majorité des MALT digestifs ont obtenu une RC (79%, n=23/26, données non disponibles = 1)^{49-51,56-61,63,68,73}, un patient a progressé (traité par antibiothérapie associée à une RI)⁵⁴ et deux patients étaient en réponse partielle (RP) (l'un traité par antibiothérapie seule⁵⁰ et l'autre par chirurgie associée à une RI⁵³).

Deux patients ont été traités pour un MALT parotidien : par RI exclusive pour l'un⁵⁷ et radiothérapie pour l'autre⁵⁷ avec obtention d'une RC pour les deux. Deux patients ont été traités pour un MALT pulmonaire : par association RI et chimiothérapie pour l'un avec obtention d'une RP⁵⁵ et par chirurgie seule pour l'autre⁶⁵ avec obtention d'une RC. Deux patients traités pour un MALT oculaire (par RI seule⁶⁹ pour l'un et par RI associée à du rituximab pour l'autre⁵²) ont obtenu une RC.

Concernant les deux patients rapportés avec un lymphome folliculaire : l'un a été traité par chimiothérapie de type CHOP⁶⁶ et l'autre par du rituximab associé à la radiothérapie⁶⁴, tous deux ont obtenu une RC.

De la même manière, la prise en charge des deux patients porteurs d'un NMZL publiés dans la littérature, a consisté en une RI seule pour l'un⁷¹ et une RI associée à une chirurgie pour le deuxième⁷⁰. Tous deux ont obtenu une RC.

Finalement, parmi tous ces cas, une décision de réduction de l'immunosuppression a été prise pour une majorité d'entre eux (n=21/39) dès leur prise en charge initiale. Néanmoins, il n'a pas été décrit l'impact de cette baisse du traitement immunosuppresseur sur le devenir du greffon chez ces patients.

Malgré des études ayant montré une augmentation de l'incidence des LPL chez les patients transplantés d'organes solides, nous n'avons pas retrouvé de publication décrivant la prise en charge de ces patients, il en est de même pour les CLL et les MCL. Nous n'avons pas non plus retrouvé de données de tolérance de drogues telles que la bendamustine, les thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK ou de BCL2) ou le lenalidomide pourtant utilisées dans ces indications chez les patients immunocompétents. Quelques publications rapportent l'utilisation de lenalidomide pour le traitement de myélomes multiples survenant après transplantation d'organes solides, avec une tolérance variable : ce traitement pourrait être responsable d'un rejet aigu de l'organe greffé.^{74,75}

4. Survie et pronostic des lymphoproliférations de bas grade chez les patients transplantés d'organes solides

Concernant le pronostic, les seules données disponibles proviennent d'une étude rétrospective multicentrique suédoise⁷⁶ publiée en 2020 qui rapporte des données de survie de 2 143 patients transplantés ayant eu par la suite un cancer. Dans cette étude, les données de survie des patients transplantés sont comparées aux données d'une cohorte de patients non transplantés, chez qui un diagnostic de cancer a été posé pendant la même période. Deux cent cinq patients avaient eu un lymphome. Ils ont montré une différence de survie globale entre les patients traités pour lymphome de haut grade ou de Hodgkin, en comparaison aux données de

la cohorte de patients immunocompétents. Cette différence n'était pas observée chez les patients avec un lymphome de bas grade.

5. Justification de l'étude et registres français

Il n'y a pas d'autre donnée de survie ou de prise en charge thérapeutique dans la littérature. En effet, la rareté de ces pathologies ne permet pas de réaliser des études à grande échelle et prospectives.

En France, deux registres colligent ou ont colligé des cas de lymphoproliférations survenant chez les patients transplantés d'organes solides :

- Le registre français des lymphoproliférations post-transplantation rénale, qui a inclus de façon prospective et nationale des patients transplantés rénaux avec un diagnostic de lymphome survenant après la transplantation et posé entre 1998 et 2007. Ce registre est coordonné par le Pr Sophie Caillard et a conduit à plusieurs publications dont une dans *Journal of Clinical Oncology* en 2013 à propos de 500 patients.⁷⁷ Il n'y avait pas de précisions concernant les lymphoproliférations de bas grade dans les cas décrits.
- Le réseau K-VIROGREF (virus-induced cancers after transplantation), qui inclut des patients présentant un cancer viro-induit après transplantation d'organes solides ou après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques depuis 2013. Ce réseau, toujours actif est coordonné par le Pr Véronique Leblond et le Dr Sylvain Choquet. Il a permis entre autre une publication en 2021 dans *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* rapportant 95 patients transplantés d'organes solides (57 reins, 20 foies, 12 cœurs, 4 poumons) avec un diagnostic de lymphoprolifération posé entre mars 2013 et novembre 2019.⁷⁸ Ces patients sont en

majorité des PTLD selon la classification OMS, mais ce travail rapporte également 1 FL et 5 MZL. Les caractéristiques de ces 6 patients n'y sont pas détaillées.

Compte tenu du peu de données présentes dans la littérature, l'objectif de notre travail était de recenser le plus grand nombre de cas de lymphoproliférations de bas grade survenant chez des patients transplantés d'organes solides afin de préciser les caractéristiques cliniques et biologiques de ces maladies, de décrire les prises en charges effectuées et d'évaluer le pronostic de ces patients. Ainsi, les deux registres suscités ont participé à la constitution de notre cohorte.

ARTICLE

CLINICO-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS, MANAGEMENT AND TREATMENT OUTCOME OF PATIENTS WITH INDOLENT B-CELL LYMPHOMA AFTER SOLID ORGAN TRANSPLANTATION: RESULTS FROM A FRENCH RETROSPECTIVE STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE

Charline FUSEAU,¹ Elise TOUSSAINT,¹ Sylvain CHOQUET,² Jacques DANTAL,³ Éric DUROT,⁴ Adrien CHAUCHET,⁵ Roch HOUOT,⁶ Julie ABRAHAM,⁷ Fontanet BIJOU,⁸ Bernard DRENOU,⁹ Yann GUILLERMIN,¹⁰ Laure FARNAUT,¹¹ Marie LE CANN,¹² Aline CLAVERT,¹³ Michel VELTEN,¹ Sophie CAILLARD¹⁴ and Luc-Matthieu FORNECKER¹

1: Service d'Hématologie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) and University of Strasbourg, Strasbourg, France; **2:** Service d'Hématologie, CHU La Pitié Salpêtrière, Paris, France; **3:** Service de Néphrologie, CHU Nantes, Nantes, France; **4:** Service d'Hématologie, CHU de Reims, Reims, France; **5:** Service d'Hématologie, CHU Jean Minjot, Besançon, France; **6:** Service d'Hématologie, CHU de Rennes, Rennes, France; **7:** Service d'Hématologie, CHU Dupuytren Limoges, Limoges, France; **8:** Service d'Hématologie, Institut Bergonié, Bordeaux, France; **9:** Service d'Hématologie, Groupe Hospitalier Régional de Mulhouse, Mulhouse, France; **10:** Service d'Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France; **11:** Service d'Hématologie, Assistance Publique–Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille, France; **12:** Service d'Hématologie, AP-HP Paul Brousse, Villejuif, France; **13:** Service d'Hématologie, CHU de Angers, Angers, France; **14:** Service de Néphrologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France;

Running head: Indolent NHL after solid organ transplantation

Article type: Original report

Abstract length: 243 words

Text length: 2554 words

No. of references: 62

No. of graphics: 5 tables and 5 figures

Supplementary appendix: 0

Acknowledgements:

We thank the patients and their families. We also thank the K-VIROGREF Study Group for their help in patient recruitment.

ABSTRACT

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLDs) are a well-recognized complication after solid organ transplantation (SOT) with a wide spectrum of clinical presentation ranging from indolent disease to aggressive non-hodgkin lymphoma. Indolent B-cell lymphomas (iBCL) are typically excluded from PTLDs and few data are currently available in the literature regarding their clinico-biological characteristics, prognosis and management. In this context, we conducted a French retrospective multicenter study which was approved by an independent ethics committee. We analyzed 56 patients diagnosed with an iBCL between 1998 and 2021 occurring after SOT. The two most common subtypes were marginal zone lymphomas (57%) and lymphoplasmacytic lymphomas (23%). The median time between SOT and the diagnosis of iBCL was 11 years. The majority of the patients had an immunosuppression reduction (IR) (78%) after the diagnosis of iBCL, mostly in combination with the use of rituximab (63% of the cases). Ten patients were monitored by a watch and wait (W&W) strategy and 5 patients had IR only. The overall response rate to first-line was 89% with 78% of complete response. Among patients monitored by a W&W strategy, 6 progressed. Among the five patients who had IR alone, two obtained a CR. For the whole cohort, overall survival rates at 5 and 10 years were respectively 80% and 69% and progression free survival rates at 5 and 10 years were respectively 64% and 51%. This study showed that iBCL occurring after SOT have a good prognosis and could be managed similarly to PTLDs.

INTRODUCTION

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLDs) are a heterogeneous group of lymphoid or plasmacytic proliferations arising after solid organ transplantation (SOT) or hematopoietic stem-cell transplantation, consequently to post-transplant immunosuppression.¹ The incidence of PTLDs after SOT is variable, between 1–20%, and major risk-factors are age, transplant organ type, immunosuppression regimens and pre-transplant EBV-status.^{2–8} Although rare, they are a well-recognized complication after transplantation. The 2016 revision of the fourth Edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues classifies PTLD into 4 major categories: non-destructive PTLD, polymorphic PTLD, monomorphic PTLD, and classical Hodgkin lymphoma PTLD.⁹

Indolent B-cell lymphomas (iBCL) have been traditionally excluded from monomorphic PTLDs. The rationale supporting this classification is that most of these neoplasms arising after SOT are EBV negative and biologically seem more similar to usual iBCL than to PTLD. However, occurrence of iBCL have been described in the post-transplantation setting. The role of EBV in this context remains unclear with a number of cases reported in the literature being EBV positive.^{10–13}

Some previous studies have already showed a moderate increase in standardized incidence ratios for some subtypes of iBCL after SOT, such as marginal zone lymphoma (MZL) or lymphoplasmacytic lymphoma (LPL).^{14–16} Responses were observed after reduction of immunosuppression or with the use of anti-CD20 monoclonal antibodies.^{10,11,14,17–21} In addition, few data are reported regarding the risk of graft loss after treatment of iBCL.

Few data are currently available in the literature regarding the characteristics of these iBCL in a post-transplantation context and there is no consensus about their management. In this context, we conducted a retrospective multicenter study in France in order to better understand and to better describe the clinical presentation, therapeutical options and outcomes of patients diagnosed with an iBCL after SOT.

METHODS

Selection of patients

Patient were selected from the databases of 24 French centers and from two registries: the French registry of post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation, which included patients between 1998 and 2007,^{22,23} and the K-VIROGREF Study Group (virus-induced cancers after transplantation) which started to enroll patients in 2013. The inclusion criteria were a prior history of solid organ transplantation, age \geq 18 years old at the time of transplantation and a diagnosis of indolent B-cell lymphoproliferation occurring after transplantation. Exclusion criteria were a first diagnosis of lymphoma prior to transplantation, hematopoietic stem cell transplantation and a histological diagnosis of PTLD according to the WHO criteria. Lymphoma diagnosis, including assessment of tumor EBV status (by in situ hybridization of EBV-encoded small RNA [EBER]), was performed locally in each center. This study was approved by an independent ethics committee (Comité d’Ethique de Strasbourg, n°CE-2020-137) and performed in accordance with the human-experimentation guidelines of the declaration of Helsinki. All patients received an information letter.

Statistical Analysis

All quantitative variables are reported as median and range and qualitative variables are reported as frequency (percentage). Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher’s exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using Student’s t test. A Cox model was performed according to statistical

significance in univariate analysis. Kaplan-Meier curves (log-rank test) were used to estimate progression-free survival (PFS), graft survival (GS) and overall survival (OS). Variables of interest were selected according to their relevance and statistical significance. Due to the low number of events, the multivariable analysis could not be performed. Statistical tests were two-tailed and a p-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using GraphPad_Prism version 8.

RESULTS

Patients' characteristics

Fifty-six patients were included in 24 French centers with a diagnosis of iBCL made between January 1998 and July 2021. The majority of the patients were male (54%). Solid organ transplantations (SOT) were performed between 1975 and 2019, half of which after 2000. The median age at transplantation was 48 years (range, 24 to 72 years). Kidney transplantations were the most frequent (70%, n=39/56). The median age at the time of lymphoma diagnosis was 60 years (range, 34 to 81 years) and the most frequent subtypes were MZL (57%, n=32/56) [including MZL of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), n=18 (32%) ; nodal MZL (NMZL), n=8 (14%) ; splenic MZL (SMZL), n=6 (11%)] and LPL (23%, n=13/56). The median time from transplantation to lymphoma diagnosis was 11 years (range 10 months to 43 years). The most frequent immunosuppressive regimens at diagnosis of lymphoma were calcineurin inhibitors (91%) and antimetabolites (70%). Patient's characteristics are summarized in table 1.

Biological parameters

Lymphopenia <1.5 G/L and T CD4 lymphopenia were present in 42% (16/39, unknown=17) and 71% (16/38, unknown=18) of the cases respectively. Serum LDH and Beta-2-microglobulin were elevated in the majority of the cases, respectively in 52% (16/33, unknown=23) and 96 % (22/23, unknown=33) of the cases.

EBV serology was positive in 78% of the cases (25/32, unknown=24) before the transplantation. EBV viral load at the diagnosis of lymphoma was positive in 42% of

the cases (16/22, unknown=18). FISH analysis for EBER or LMP1 expression on tumor tissue was available for 19 patients and was positive for 5/19 (26%). Biological characteristics of patients are detailed in table 2.

First-line management and response rates

After the diagnosis of lymphoma, 10 patients (5 LPL, 2 NMZL, 1 SMZL, 1 CLL and 1 MCL) were monitored by a watch and wait strategy (W&W). One patient was treated with rituximab monotherapy but information regarding immunosuppressive treatment adaptation was not available. Among the others, the majority of the patients had an immunosuppression reduction (IR) (78%, n=35/45, unknown=1) in combination with the use of rituximab (alone or associated with various approaches: chemotherapy, surgery, radiotherapy, antibiotics...) (63%, n=22/35). Rituximab was also the most frequent treatment option for patients who did not have IR (6/10, 60%). First-line management are detailed in table 3.

Among the 10 patients who were monitored by a W&W strategy, 6 progressed during the follow-up. For the others patients, overall response rate (ORR) to first-line was 89% (41/46) including 78% (32/41) and 22% (9/41) of complete (CR) and partial response (PR) respectively. Among the five patients who had IR alone, two patients (one SMZL and one thyroid MALT) obtained a CR without relapse with a follow-up of 15 and 16 years respectively and one obtained a PR. For the patients who received IR with rituximab, the ORR was 96% (21/22) with 71% (15/21) of CR and 29% (6/21) of PR. Response rates are detailed in table 3.

Survival

For the whole cohort, with a median follow-up of 10.5 years, median overall survival (OS) was 16 years and median progression free survival (PFS) was 12.5 years. OS rates at 5 and 10 years were respectively 80% and 69%. PFS rates at 5 and 10 years were respectively 64% and 51% (Figure 1). Twenty (36%) patients died, eight due to lymphoma progression. The other causes of death were infections, ischemia or other cancers. For the 2 most frequent lymphoma subtypes, median OS and PFS were respectively 16 years for both for MZL and 7 years and 2 years for LPL. OS rates at 5 and 10 years were respectively 89% and 84% for MZL and 63% and 38% for LPL. PFS rates at 5 and 10 years were respectively 72% and 67% for MZL and 26% and 9% for LPL (Figure 2).

For the 10 patients managed with a W&W strategy, with a median follow-up of 7 years, median OS wasn't reached and median PFS was 20 months. OS rates at 5 and 10 years were 60%. PFS rates at 5 and 10 years were respectively 27% and 13%. For the 5 patients treated with IR alone, with a median follow-up of 8 years, median OS wasn't reached and median PFS was 12.5 years. OS rates at 5 and 10 years were 80%. PFS rates at 5 and 10 years were 60%. For patients who received IR with rituximab, median OS and PFS were 14 years. OS rates at 5 and 10 years were respectively 78% and 66%. PFS rates at 5 and 10 years were respectively 64% and 52% (Figure 3).

In this cohort, 6 patients (2 LPL, 2 SMZL, 1 NMZL and 1 FL) had a histological transformation. Median time from iBCL diagnosis to aggressive transformation was 64

months (range, 9 months to 14 years). Four patients died after transformation. The majority of these patients had rituximab and chemotherapy as salvage regimen. One patient died before receiving any treatment.

Median time between transplant and iBCL diagnosis did not significantly differ according to EBV viral load (10.7 years for patients with positive viral load and 11.3 years for patients with negative viral load, $p=0.7199$). OS did not significantly differ according to EBV viral load (OS rates at 5 and 10 years were 74% et 31% for patients with positive viral load and 75 et 69% for patients with negative viral load, $p=0.2516$) (Figure 4).

Graft survival

For whole cohort, graft survival (GS) rate at 10 years was 80%. Graft loss occurred in 10 patients (9 kidney transplantation and 1 liver transplantation) (19%; 10/53, unknown=3) with a median delay of 44 months (range, 16 months to 14 years) after iBCL diagnosis and was related to the reduction of immunosuppressive therapy in 4 cases. IR did not impact the GS. At 10 years, GS rates were 78% for patients with IR and 83% for patients without IR ($p=0.3859$) (figure 5).

A subgroup analysis was performed for the two most frequent lymphoma subtypes (MALT and LPL) and is presented in table 4.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study describes one of the largest cohort of patients with indolent B-cell lymphoma occurring after solid organ transplantation. iBCL are not classified as PTLDs even when occurring in the post-transplantation setting,¹ except for EBV-positive MALT lymphoma, recognized only recently, that typically occur in skin/subcutaneous tissue.^{1,12} This cohort of 56 patients assessed the clinico-biological characteristics and the current management of these neoplasms in France. The most frequent histological subtypes were MALT and LPL. This higher incidence of MALT and LPL in the context of SOT has already been suggested by previous studies.^{15,16} iBCL occurred lately after transplantation (11 years post-transplant in median) compared to classical PTLDs that typically occur in the first year after transplantation (although up to 15-25% of the cases have been described after more than 10 years after transplantation), especially in case of early post-transplant EBV infection.^{8,24,25}

Currently there is no consensus regarding the optimal management of these patients with iBCL occurring after SOT. In our cohort, nearly 20% of the patients were initially managed with a W&W strategy as it could be done for iBCL in immunocompetent patients. However, the median PFS was only 20 months suggesting that these patients should be carefully monitored with this strategy. Only five patients in our study had IR alone as first-line management. Two patients obtained a CR and did not relapse. This observation was also reported by Hsi and al,¹⁹ Gibson and al¹² and Gong and al.¹³ In our cohort the majority of the patients were treated by IR in combination with rituximab with or without others approaches (chemotherapy, surgery, radiotherapy, antibiotics). This strategy led to an ORR of 96%. Similar results have been shown by Galera and

al¹⁸ and Bata and al.¹¹ These results support performing an IR when it is possible and the use of rituximab at the diagnosis of iBCL after SOT, as we did not observe in our cohort an increased risk of graft loss for patients treated with IR.

iBCL (in particular MZL) have been also identified in patients with other chronic immunodeficiency conditions, including primary immunodeficiencies (common variable immunodeficiency and DiGeorge syndrome for example), chronic human immunodeficiency virus (HIV) infection and iatrogenic associated immunodeficiencies (methotrexate for example).^{13,26-32} In some cases, a complete response was achieved after restoration of a partial immunity after discontinuation of an immunosuppressive treatment or introduction of an anti-HIV treatment.^{13,29} These observations suggest the potential importance of immune dysfunction in the lymphomagenesis of iBCL and the potential impact of immune restoration in the management of these patients.

In our cohort, patients with iBCL had a good prognosis with a median OS of 16 years, much higher than OS typically reported in PTLDs that still remains below 10 years^{25,33-37} despite the improvement of treatments in recent years. In our study, OS of iBCL after SOT compared favorably with OS reported in immunocompetent patients (>12 years for FL, >10 years for CLL³⁸ and SMZL³⁹⁻⁴² for example). The rate of transformation was 11% and was similar to that observed in immunocompetent patients (<10% for MALT,⁴³ 25-35% for FL⁴⁴ and 10-15% for SMZL⁴⁵).

In our study, EBV positivity was found less frequently compared to conventional PTLD (>50% of cases).^{24,46} Forty-two percent of the patients in our cohort had a positive EBV viral load status at the time of lymphoma diagnosis and 26% had a positive FISH for EBV (EBER or LMP1). By contrast to classical PTLD, EBV status in our study did not seem to impact the median delay of iBCL occurrence after transplantation. These results are in accordance with previous series of iBCL after SOT already published in the literature (Table 5). Currently, the potential role of EBV in post-SOT iBCL pathophysiology remains unclear.

We found 44 cases published in the literature during the same period (1996-2020) (Table 5). The patients' characteristics were similar: the median age at the diagnosis of lymphoma was 52 years (range 8-73 years) and the majority of patients were male (59%). MZL was the most frequent lymphoma subtype (93%). Despite a higher incidence of LPL after SOT reported in the literature, we didn't find any series describing a cohort of patients with LPL after SOT. The median time from transplantation to lymphoma diagnosis was 7 years (range, 1 to 20 years). Kidney was the most frequently graft (43%), but less frequently than in our study (70%). Although PTLDs occur less frequently after kidney transplantation (<1%) compared to liver or heart transplantations (1-5%) or lung or intestinal transplantations ($\geq 5\%$),²⁻⁵ it is the most frequently performed type of transplantation.⁴⁷ To explain the higher incidence of kidney transplantation in our cohort, we should take in account that a substantial number of patients included in our study were recruited from the French Registry of post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation.^{22,23} EBER was positive in 23% of the cases in the literature, as in our study. Regarding treatments, 54% of the cases received an IR (n=21/39) which was associated with

rituximab in 3 cases (n=3/21, 14%). The others treatments used are detailed in table 5. The ORR was 95% with 84% of CR in the literature.

In conclusion, there is no clear evidence of a causal link between the occurrence of iBCL and SOT. However, some subtypes of iBCL have been described^{10,11,17-21,48} with a higher incidence in the post-transplant setting, such as marginal zone lymphoma or lymphoplasmacytic lymphoma.¹⁴⁻¹⁶ Our results and the review of the literature suggest that a management of these patients similar to that performed for classical PTLD, based on IR and rituximab, could be an effective strategy. This specific management would limit the use of chemotherapy in this frail population of patients. On the other hand, post-transplant iBCL are indolent diseases with survival comparable to iBCL in the immunocompetent and we believe that it is not necessary to overtreat these patients.

REFERENCES

1. SH, S. *and al.* *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.*
2. Bakker, N. A. *and al.* Early onset post-transplant lymphoproliferative disease is associated with allograft localization. *Clin Transplant* 19, 327–334 (2005).
3. Caillard, S., Dharnidharka, V., Agodoa, L., Bohlen, E. & Abbott, K. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders after Renal Transplantation in the United States in Era of Modern Immunosuppression: *Transplantation* 80, 1233–1243 (2005).
4. Caillard, S., Lelong, C., Pessione, F., Moulin, B., & French PTLD Working Group. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders Occurring After Renal Transplantation in Adults: Report of 230 Cases From the French Registry. *Am J Transplant* 6, 2735–2742 (2006).
5. Opelz, G. & Döhler, B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 4, 222–230 (2004).
6. Chinnock, R. *and al.* A 16-Year Multi-Institutional Study of the Role of Age and EBV Status on PTLD Incidence Among Pediatric Heart Transplant Recipients: PTLD in Pediatric Heart Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 12, 3061–3068 (2012).
7. Engels, E. A. *and al.* Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 306, 1891 (2011).
8. Nalesnik, M. A. *and al.* The Pathology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders Occurring in the Setting of Cyclosporine A-Prednisone Immunosuppression. 20 (1988).
9. Swerdlow, S. H. *and al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, 2375–2390 (2016).
10. Cassidy, D. P., Vega, F. & Chapman, J. R. Epstein-Barr Virus-Positive Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Bronchial-Associated Lymphoid Tissue in the Posttransplant Setting: An Immunodeficiency-Related (Posttransplant) Lymphoproliferative Disorder? *Am. J. Clin. Pathol.* 149, 42–49 (2017).
11. Bata, B. M. *and al.* Combined intraocular and systemic rituximab for ocular lymphoproliferative disorder with extranodal marginal zone lymphoma-type morphology after heart transplant. *J AAPOS* 22, 159–161 (2018).
12. Gibson, S. E. *and al.* EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am. J. Surg. Pathol.* 35, 807–815 (2011).

13. Gong, S. *and al.* Expanding the Spectrum of EBV-positive Marginal Zone Lymphomas: A Lesion Associated With Diverse Immunodeficiency Settings. *Am J Surg Pathol* 42, 1306–1316 (2018).
14. Knight, J. S. *and al.* Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J. Clin. Oncol.* 27, 3354–3362 (2009).
15. Quinlan, S. C. *and al.* Increased Risk for Lymphoid and Myeloid Neoplasms in Elderly Solid Organ Transplant Recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19, 1229–1237 (2010).
16. Clarke, C. A. *and al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br. J. Cancer* 109, 280–288 (2013).
17. Racz, M. M., Link, B. K. & Vasef, M. A. Follicular lymphoma following liver transplantation: report of a unique case with review of the literature. *Transplant. Proc.* 36, 2782–2786 (2004).
18. Galera, P. *and al.* Epstein-Barr Virus-negative Marginal Zone Lymphoma as an Uncommon Form of Monomorphic Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Am J Surg Pathol* 44, 1340–1352 (2020).
19. Hsi, E. D., Singleton, T. P., Swinnen, L., Dunphy, C. H. & Alkan, S. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol* 24, 100–106 (2000).
20. Aull, M. J. *and al.* MALToma: a Helicobacter pylori-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation* 75, 225–228 (2003).
21. Lasmar, E. P. *and al.* Mucosa-associated lymphoid tissue gastric lymphoma regression in a renal transplant patient after conversion of the immunosuppression to sirolimus: a case report. *Transplant Proc* 41, 959–961 (2009).
22. Caillard, S. *and al.* Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Adult Kidney and Kidney Pancreas Recipients: Report of the French Registry and Analysis of Subgroups of Lymphomas: PTLT French Registry. *American Journal of Transplantation* 12, 682–693 (2012).
23. Caillard, S. *and al.* Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation: Report of a Nationwide French Registry and the Development of a New Prognostic Score. *JCO* 31, 1302–1309 (2013).
24. Dierickx, D., Tousseyn, T. & Gheysens, O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 126, 2274–2283 (2015).

25. Evens, A. M. *and al.* Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders: Diagnosis, Prognosis, and Current Approaches to Therapy. *Curr Oncol Rep* 12, 383–394 (2010).
26. Aghamohammadi, A. *and al.* Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leuk Lymphoma* 47, 343–346 (2006).
27. Bennett, J. A. & Bayerl, M. G. Epstein-barr virus-associated extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT Lymphoma) arising in the parotid gland of a child with ataxia telangiectasia. *J Pediatr Hematol Oncol* 37, e114-117 (2015).
28. Boulanger, E. *and al.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Haematol* 140, 470–474 (2008).
29. Girard, T., Luquet-Besson, I., Baran-Marszak, F., Raphael, M. & Boue, F. HIV+ MALT lymphoma remission induced by highly active antiretroviral therapy alone. *Eur J Haematol* 74, 70–72 (2005).
30. Levine, A. M., Sadeghi, S., Espina, B., Tulpule, A. & Nathwani, B. Characteristics of indolent non-hodgkin lymphoma in patients with type 1 human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 94, 1500–1506 (2002).
31. Wehr, C. *and al.* Altered Spectrum of Lymphoid Neoplasms in a Single-Center Cohort of Common Variable Immunodeficiency with Immune Dysregulation. *J Clin Immunol* 41, 1250–1265 (2021).
32. Pongpruttipan, T., Cook, J. R., Reyes-Mugica, M., Spahr, J. E. & Swerdlow, S. H. Pulmonary extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue associated with granulomatous inflammation in a child with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Pediatr* 161, 954–958 (2012).
33. Choquet, S. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 107, 3053–3057 (2006).
34. Choquet, S. *and al.* CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Haematologica* 92, 273–274 (2007).
35. Elstrom, R. L. *and al.* Treatment of PTLN with Rituximab or Chemotherapy: Rituximab or Chemotherapy for Treatment of PTLN. *American Journal of Transplantation* 6, 569–576 (2006).
36. Gonzalez-Barca, E. *and al.* Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 92, 1489–1494 (2007).

37. Trappe, R. *and al.* Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *The Lancet Oncology* 13, 196–206 (2012).
38. Wahlin, B. E. *and al.* Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times: Clinical Significance of Grading Follicular Lymphoma. *British Journal of Haematology* 156, 225–233 (2012).
39. Parry-Jones, N. *and al.* Prognostic features of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a report on 129 patients: *Prognostic Features in SLVL*. *British Journal of Haematology* 120, 759–764 (2003).
40. Arcaini, L. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 107, 4643–4649 (2006).
41. Lenglet, J. *and al.* Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leukemia & Lymphoma* 55, 1854–1860 (2014).
42. Thieblemont, C. *and al.* Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *The Lancet Oncology* 4, 95–103 (2003).
43. Thieblemont, C. *and al.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95, 802–806 (2000).
44. Lossos, I. S. & Gascoyne, R. D. Transformation of follicular lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 24, 147–163 (2011).
45. Xing, K. H. *and al.* Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol* 169, 520–527 (2015).
46. Kinch, A. *and al.* A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncologica* 53, 669–679 (2014).
47. Rapports publiés par l'Agence - Agence de la biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/Rapports-publies-par-l-Agence> (2021).
48. Chaffin, J. M. *and al.* Persistent indolent pancolonial marginal zone lymphoma of MALT-type with plasmacytic differentiation - A rare post-transplant lymphoma? *Hum Pathol (N Y)* 10, 74–78 (2017).
49. Le Meur, Y., Pontoizeau-Potelune, N., Jaccard, A., Paraf, F. & Leroux-Robert, C. Regression of a gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori* in a kidney graft recipient. *Am J Med* 107, 530 (1999).

50. Shehab, T. M., Hsi, E. D., Poterucha, J. J., Gunaratnam, N. T. & Fontana, R. J. Helicobacter pylori-associated gastric MALT lymphoma in liver transplant recipients. *Transplantation* 71, 1172–1175 (2001).
51. Kim, M. J., Yun, S. H., Chun, H.-K., Lee, W. Y. & Cho, Y. B. Post-transplant lymphoproliferative disorder localized in the colon after liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 39, 1076–1079 (2009).
52. Oertel, S. H. K. *and al.* Effect of Anti-CD 20 Antibody Rituximab in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *American Journal of Transplantation* 5, 2901–2906 (2005).
53. Shoji, F. *and al.* Multiple pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after living donor liver transplantation: Pulmonary Malt After LDLT. *Liver Transpl* 15, 1891–1893 (2009).
54. Boissonnat, P. *and al.* Regression of gastric lymphoma of mucosa associated with lymphoid tissue (MALT) following cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 21, 1044–1045 (2002).
55. Bakanay, S. M. *and al.* Epstein-barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative diseases: three distinct cases from a single center. *Turk J Haematol* 31, 79–83 (2014).
56. Wotherspoon, A. C. *and al.* Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue in immunocompromised patients. *Histopathology* 28, 129–134 (1996).
57. Ashrafi, F., Shahidi, S., Ebrahimi, Z. & Mortazavi, M. Outcome of rapamycin therapy for post-transplant-lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: case series. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 9, 26–32 (2015).
58. Bates, W. D. Lymphoproliferative disorders in Oxford renal transplant recipients. *Journal of Clinical Pathology* 56, 439–446 (2003).
59. Ziarkiewicz-Wróblewska, B. *and al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder: morphological picture and diagnostic difficulties. *Transplant. Proc.* 38, 168–172 (2006).
60. Martin, K. *and al.* Colonic mucosa-associated lymphoid tissue in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Reports* 14, 81 (2020).
61. Sung, Y.-N. & Huh, J. Follicular lymphoma with prominent Dutcher body formation after liver transplantation. *Blood Res* 54, 84 (2019).
62. Cheung, C. Y., Lau, W. H. & Cheuk, W. Epstein-Barr Virus–Associated Nodal Marginal Zone Lymphoma: Part of the Spectrum of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder? *Int J Surg Pathol* 27, 94–97 (2019).

TABLES

Table 1. Patients' characteristics

Median age at transplantation (years)	48 (range 24 - 72)
Sex male/female (ratio)	30/26 (1.3)
Type of transplant (n=56)	
Kidney	39*/56 (70%)
Liver	10/56 (18%)
Heart	3/56 (5%)
Lung	3/56 (5%)
Kidney and pancreas	1/56 (2%)
Calendar year of transplant (n=56)	
1975-1989	7/56 (13%)
1990-1999	21/56 (37%)
2000-2009	21/56 (37%)
2010-2019	7/56 (13%)
Median age at diagnosis of lymphoma (years)	60 (range 34 - 81)
Median time from transplantation to diagnosis of the lymphoma (years)	11 (range 0.83 - 43)
Histological subtype of lymphoma (n=56)	
MALT lymphoma	18/56 (32%)
Lymphoplasmacytic lymphoma	13/56 (23%)
Nodal marginal zone lymphoma	8/56 (14%)
Follicular lymphoma	7/56 (13%)
Splenic marginal zone lymphoma	6/56 (11%)
Mantle cell lymphoma	3/56 (5%)
Chronic lymphocytic leukemia	1/56 (2%)

Performance status at diagnosis of lymphoma <2 (n=33/56)	28/33 (85%)
B symptoms at diagnosis of lymphoma (n=48/56)	8/48 (17%)
Presence of splenomegaly (n=40/56)	14/40 (28%)
Type of immunosuppressive treatment at diagnosis of lymphoma (n=56)	
Calcineurin inhibitor	51/56 (91%)
<i>Tacrolimus</i>	17/51 (33%)
<i>Ciclosporine</i>	34/51 (67%)
Antimetabolites	39/56 (70%)
<i>Azathioprine</i>	14/39 (36%)
<i>MMF</i>	25/39 (64%)
Corticosteroids	27/56 (48%)
Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors	6/56 (11%)
<i>Everolimus</i>	1/6 (17%)
<i>Sirolimus</i>	5/6 (83%)

MALT : marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

* Including 3 patients with a second kidney transplantation

Table 2. Biological characteristics at diagnosis of lymphoma

	N (%)
Hemoglobin count < 10 g/dL (n=41/56)	11/41 (27%)
Platelets count < 100 G/L (n=39/56)	7/39 (18%)
Lymphocyte count < 1.5 G/L (n=38/56)	16/38 (42%)
CD4+ lymphocytes count < 0.5 G/L (n=17/56)	12/17 (71%)
Elevated serum LDH (n=33/56)	17/33 (52%)
Elevated Beta-2-microglobulin (n=23/56)	22/23 (96%)
Serum albumin <30 g/L (n=31/56)	4/31 (13%)
Positive EBV-serology pre-transplantation (n=32/56)	25/32 (78%)
Positive EBV viral load at lymphoma diagnosis (n=38/56)	16/38 (42%)
Positive EBER or LMP1 in situ hybridization on tumoral tissue (n=19/56)	5/19 (26%)

Table 3. First-line management and response rates

First-line management (n=56)		Responses	
		ORR (%)	CR (%)
Watch and wait	10/56 (18%)	NA	NA
Immunosuppression reduction	35/46 (78%)	32/35 (91%)	25/35 (71%)
Alone	5/35 (14%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)
+ Monotherapy rituximab	12/35 (34%)	11/12 (92%)	7/12 (50%)
+ Immunochemotherapy	6/35 (17%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)
+ Others (antibiotics)	6/35 (17%)*	6/6 (100%)	6/6 (100%)
+ Chemotherapy	2/35 (6%) [§]	2/2 (100%)	2/2 (100%)
+ Rituximab and radiotherapy	1/35 (3%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)
+ Rituximab and surgery	1/35 (3%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
+ Rituximab and antibiotics	1/35 (3%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
+ Immunochemotherapy and antibiotics	1/35 (3%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
No immunosuppression reduction	10/46 (22%)	8/10 (80%)	6/10 (60%)
+ Monotherapy rituximab	6/10 (60%)	5/6 (83%)	3/6 (50%)
+ Others (erythropoietin, antibiotics)	4/10 (40%)**	3/4 (75%)	3/4 (75%)
Immunosuppression modification unknown + monotherapy rituximab	1/46	1/1 (100%)	1/1 (100%)

ORR: overall response rate, CR: complete response ; NA = Not applicable

* 6 antibiotics for gastric MALT; § corresponding at 2 patients treated in 2002 with CVP (cyclophosphamide, vincristine and prednisone) and dose-reduced CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone); ** 3 antibiotics for gastric MALT and one erythropoietin for LPL

Table 4. Patients' characteristics of two most frequent lymphoma subtypes : MALT and LPL

		MALT (n=18)	LPL (n=13)
Median age at transplantation (years)		47 (range 32 - 59)	51 (range 34 - 66)
Sex male/female (ratio)		7/11 (0.64)	9/4 (2.25)
Type of transplant			
	Kidney	17/18 (94%)	6/13 (46%)
	Liver	1/18 (6%)	4/13 (31%)
	Heart	0/18 (0%)	1/13 (8%)
	Lung	0/18 (0%)	2/13 (15%)
Median age at diagnosis of lymphoma (years)		59 (range 34 - 74)	61 (range 55 – 80)
Median time from transplantation to diagnosis of lymphoma (years)		8 (range 1.83 - 27)	11 (range 3.3 – 28)
Type of immunosuppressive treatment at diagnosis of lymphoma			
	Calcineurin inhibitor	17/17 (100%) Unknown =1	9/11 (82%) Unknown =2
	Antimetabolites	17/17 (100%) Unknown =1	9/11 (82%) Unknown =2
	Corticosteroids	17/17 (100%) Unknown = 1	10/10 (100%) Unknown =3
Performance status at diagnosis of lymphoma <2		4/4 (100%) Unknown = 14	10/12 (83 %) Unknown =1

	MALT (n=18)	LPL (n=13)
Presence of B symptoms at diagnosis of lymphoma	0/8 (0%) Unknown = 10	3/13 (23%) Unknown = 0
Presence of splenomegaly at diagnosis of lymphoma	0/14 (0%) Unknown = 4	4/13 (31%) Unknown = 0
Positive EBV-load at diagnosis of lymphoma	3/10 (30%) Unknown = 8	5/9 (56%) Unknown = 4
EBV positive in situ hybridization (EBER or LMP1) at diagnosis of lymphoma	4/11 (36%) Unknown = 7	NA
Organ involvement at diagnosis of lymphoma		
Gastric	14/18 (18%)	NA
Intestinal	1/18 (5,5%)	NA
Thyroid	1/18 (5,5%)	NA
Tonsil	1/18 (5,5%)	NA
Lung	1/18 (5,5%)	NA
Presence of B symptoms at diagnosis of lymphoma	0/8 (0%) Unknown = 10	3/13 (23%) Unknown = 0
Presence of splenomegaly at diagnosis of lymphoma	0/14 (0%) Unknown = 4	4/13 (31%) Unknown = 0
Presence of HP infection at diagnosis of gastric MALT	10/14 (71%) Unknown = 0	NA
Presence of a monoclonal IgM at diagnosis of lymphoma	NA	13/13 (100%) Unknown = 0
Median IgM monoclonal rate	NA	12.2 g/L Unknown = 2
Light chain kappa	NA	11/13 (85%)

	MALT (n=18)	LPL (n=13)
First-line management type		
Watch and wait strategy	0/18 (0%)	5/13 (39%)
Immunosuppression reduction	14/18 (78%)	6/13 (46%)
Alone	1/18	2/8 (25%)
+ Monotherapy rituximab	2/14	2/8 (25%)
+ Immunochemotherapy	2/14*	2/8 ^s (25%)
+ rituximab and radiotherapy	1/14	0/8
+ rituximab and surgery	1/14**	0/8
+ antibiotics	6/14***	0/8
+ rituximab and antibiotics	1/14	0/8
No immunosuppression reduction	4/18 (22%)	2/13 (15%)
+ Monotherapy rituximab	1/4 (25%)	1/2 (50%)
+ antibiotics	3/4*** (75%)	0/2
+ EPO	0/4	1/2 (50%)
Responses (ORR ; CR)	18/18 (100%) ; 16/18 (89%)	5/8 (63%) ; 1/8 (13%)
Survival		
Median OS	Not reached	85 months
OS rate at 5 years	100%	63%
OS rate at 10 years	93%	48%

MALT = marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue ; LPL = lymphoplasmacytic lymphoma; HP = Helicobacter pylori ; EBV = Epstein-Barr virus ; EBER = Epstein-Barr nuclear antigen ; LMP1 = latent membrane protein 1; NA = Not applicable ;
ORR = overall response rate, CR = complete response; OS = overall survival ; PFS = progression-free survival

* rituximab-CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone) and rituximab-chlorambucil ; ** tonsillectomy ; *** all gastric MALT ; \$ 1 CHOP et 1 BDR (bortezomib, dexamethasone and rituximab

Table 5: Review of the 44 cases of iBCL published between 1996 and 2020

Reference	Age (y) / sex	Interval between transplantation and iBCL (y)	Type of transplantation	Lymphoma subtype	First-line treatment	Responses	EBER or LMP1
Chaffin and al 2017⁴⁸ & Galera and al, 2020¹⁸	39/F	13	Liver	Colon MALT	Pentostatine	CR	NEG
Galera and al 2020¹⁸	62/M	1	Liver	Colon and small bowel MALT	Surgery	CR	NEG
	44/M	7	Kidney	oropharynx/base of tongue MALT	Rituximab	CR	NEG
	70/F	2	Liver	Cecum MALT	NA	NA	NEG
	73/M	14	Kidney	Colon MALT	NA	NA	NEG
	18/F	7	Heart	Duodenum MALT	IR, rituximab, chemotherapy	CR	NEG
	9/M	7	Liver, pancreas, small bowel	Gastric MALT	IR, rituximab	CR	NEG
	46/M	15	Kidney	NMZL	NA	NA	NEG

	52/F	9	Kidney	NMZL	NA	NA	NEG
Le Meur and al, 1999⁴⁹	53/F	5	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics	CR	NA
Aull and al, 2003²⁰	46/F	9	Kidney, pancreas	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NEG
	58/M	4	Heart	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NA
	52/M	4	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics, IR, RT	CR	NA
	51/F	6	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NA
	51/M	4	Heart	Gastric MALT	Antibiotics	PR	NA
	61/F	4	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NA
Shebab and al 2001⁵⁰	57/M	9	Liver	Gastric MALT	Antibiotics	CR	NEG
	61/F	8	Liver	Gastric MALT	Antibiotics	CR	NEG
	54/F	3	Liver	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NEG

Hsi and al, 2000¹⁹; Shebab and al 2001⁵⁰	48/M	5	Liver	Gastric MALT	Antibiotics, RT	CR	NEG
Hsi and al, 2000¹⁹	47/F	11	Kidney	Parotid MALT	RT	CR	NEG
	63/F	11	Liver	Parotid MALT	IR	CR	NEG
	50/M	1	Heart	Gastric MALT	Antibiotics, RT, surgery	CR	NEG
	48/M	7	Heart	Gastric MALT	IR, surgery	CR	NEG
Kim and al, 2009⁵¹	52/M	4	Liver	Colon MALT	IR, surgery	CR	NEG
Oertel and al, 2005⁵²	43/M	2	Liver	Liver, spleen, bone marrow, lymph nodes MZL	Rituximab, chemotherapy	PR	NEG
	51/F	13	Kidney	Gastric MALT	Rituximab	CR	POS
Shoji and al, 2009⁵³	58/F	2	Liver	Lung MALT	Surgery	CR	NEG

Boissonnat and al, 2002⁵⁴	60/M	6	Heart	Gastric MALT	Antibiotics, IR, chemotherapy	PD	NEG
Bakanay and al, 2014⁵⁵	28/F	6	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics, IR, chemotherapy	CR	NEG
Watherspoon and al, 1996⁵⁶	52/M	5	Heart	Gastric MALT	Antibiotics , Chemotherapy	CR	NEG
	72/M	5	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics , Chemotherapy	CR	NEG
Ashrafi and al, 2014⁵⁷	50/M	11	Kidney	Gastric MALT	IR, rituximab, chemotherapy	CR	NA
Gong and al, 2018¹³	18/F	7	Heart, kidney	NMZL	IR	CR	POS
Cassidy and al, 2018¹⁰	16/F	15	Heart	Bronchial MALT	Chemotherapy and IR	PR	POS
Bates and al, 2003⁵⁸	60/M	8	Kidney	Intestinal MALT	Surgery, IR	PR	POS
Gibson and al, 2011¹²	12/M	12	Heart	Ocular MALT	IR	CR	POS
Bata and al, 2018¹¹	8/M	5	Heart	Ocular MALT	IR, rituximab	CR	POS
Lasmar and al, 2009²¹	42/F	14	Kidney	Gastric MALT	Antibiotics, IR	CR	NA

Racz and al, 2004¹⁷	38/M	12	Liver	FL	Rituximab , RT	CR	NEG
Ziarkiewicz and al, 2006⁵⁹	54/M	2	Kidney	MCL	NA	NA	POS
Martin and al, 2020⁶⁰	62/M	14	Kidney	Colon MALT	Antibiotics	NA	NEG
Sung and al, 2019⁶¹	59/M	1	Liver	FL	Chemotherapy	CR	NA
Cheung and al 2018⁶²	56/M	20	Kidney	NMZL	IR, surgery	CR	POS

y = years ; iBCL= indolent B cell lymphoma ; LPL = lymphoplasmacytic lymphoma ; NMZL = nodal marginal zone lymphoma ; FL = follicular lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma ; MALT = marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue ; MZL = marginal zone lymphoma ; IR = immunosuppression reduction ; RT = radiotherapy ; EBER = Epstein-Barr nuclear antigen; LMP1 = latent membrane protein 1 ; POS = positive ; NEG = negative ; M = male ; F = female ; NA = not available ; CR = complete response ; PR = partial response ; PD = progressive disease

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Overall survival and progression-free survival for the whole cohort.

Overall survival (A) and progression-free survival (B) for the whole cohort

Figure 2. Overall survival and progression-free survival for the two most frequent lymphoma subtypes.

Overall survival (A) and progression-free survival (B) for patients with marginal zone lymphoma (MZL, green curve) and lymphoplasmacytic lymphoma (LPL, purple curve).

Figure 3. Overall survival and progression-free survival according to the first-line management

Overall survival (A) and progression-free survival (B) curves of patients with watch and wait strategy (W&W, green curve), patients with immunosuppression reduction alone (IR alone, blue curve) and immunosuppression reduction associated with rituximab (IR + Rituximab, purple curve)

Figure 4. Overall survival according the EBV viral load at diagnosis of lymphoma.

Overall survival curves of patients with EBV viral load positive (purple curve) and with EBV viral load negative (green curve) at diagnosis of lymphoma.

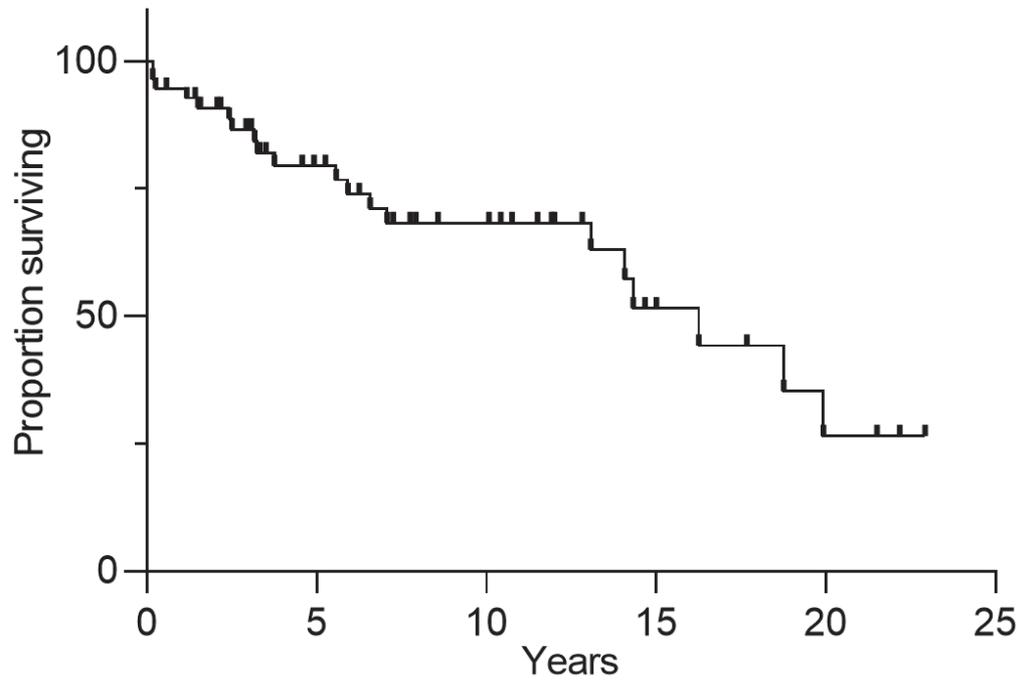
Figure 5. Graft survival according to immunosuppression management at the time of first-line treatment of indolent B cell lymphoma.

Graft survival curves of patient who had immunosuppression reduction at lymphoma first-line (blue curve) and patient who didn't have immunosuppression reduction at lymphoma first-line (green curve)

FIGURES

Figure 1

(A)



(B)

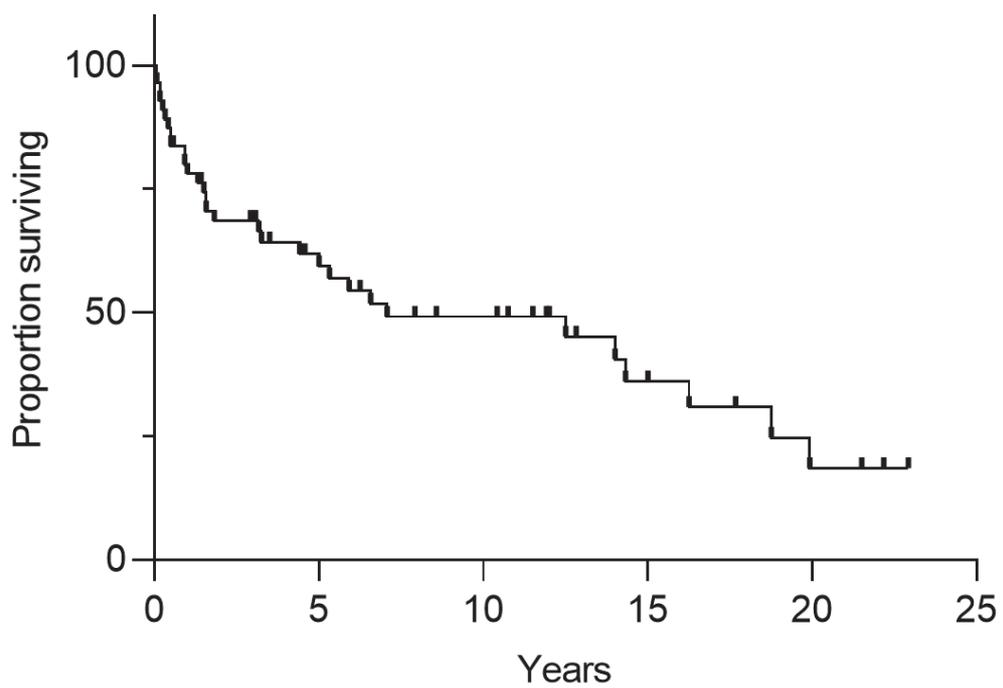
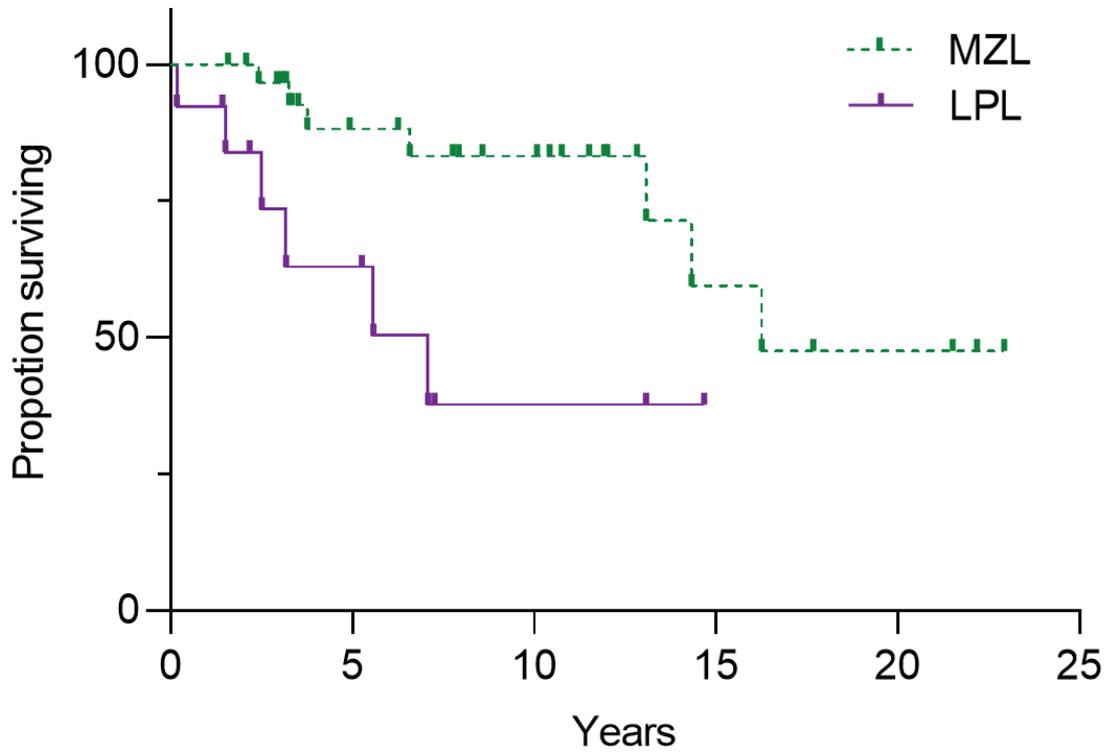


Figure 2

(A)



(B)

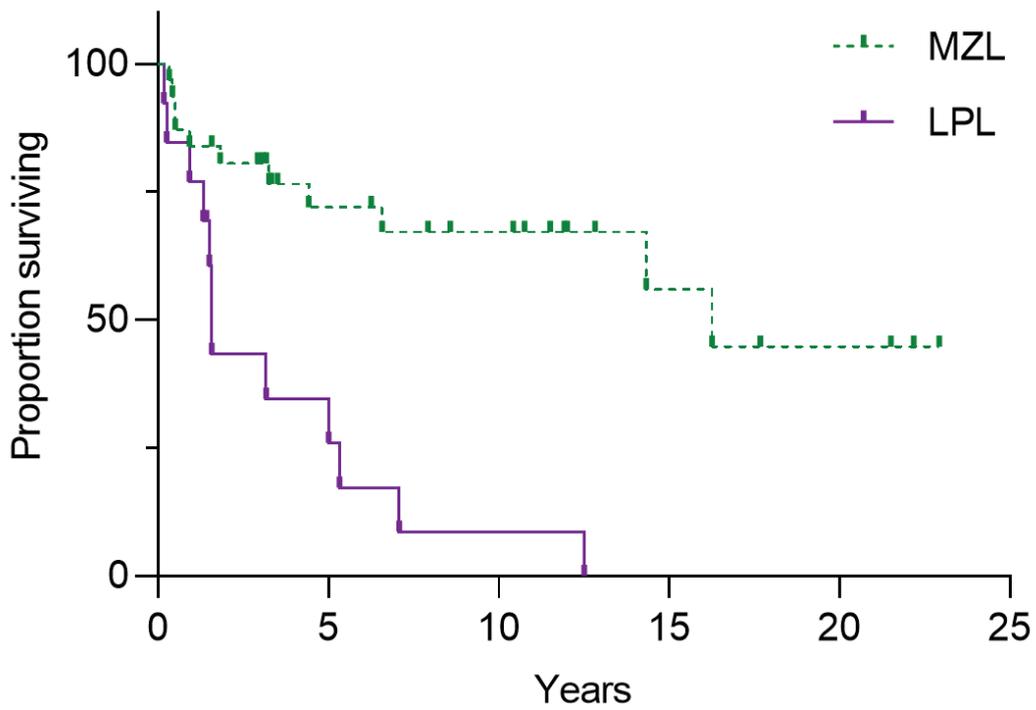
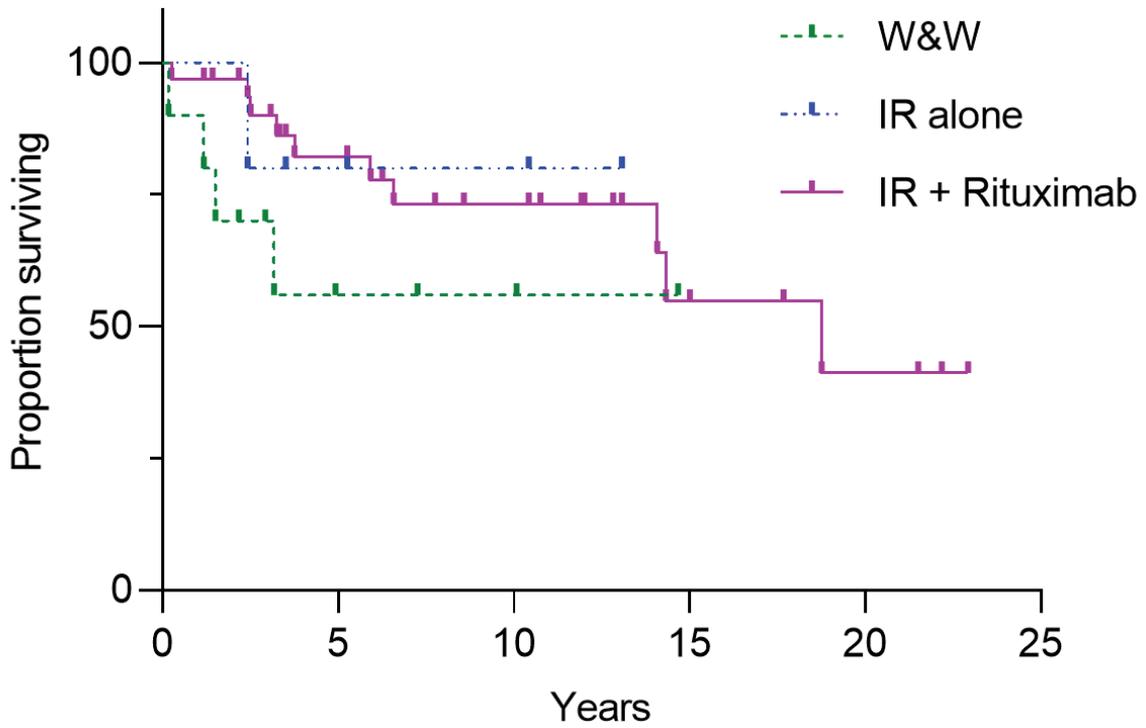


Figure 3

(A)



(B)

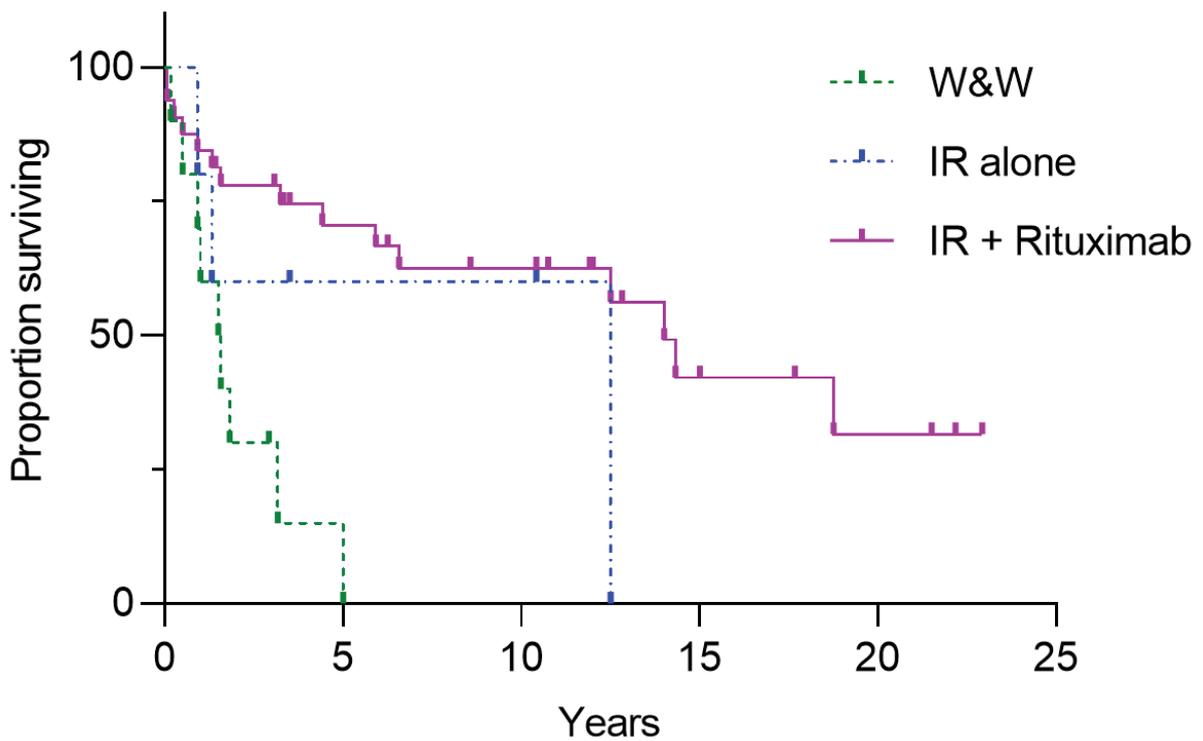


Figure 4

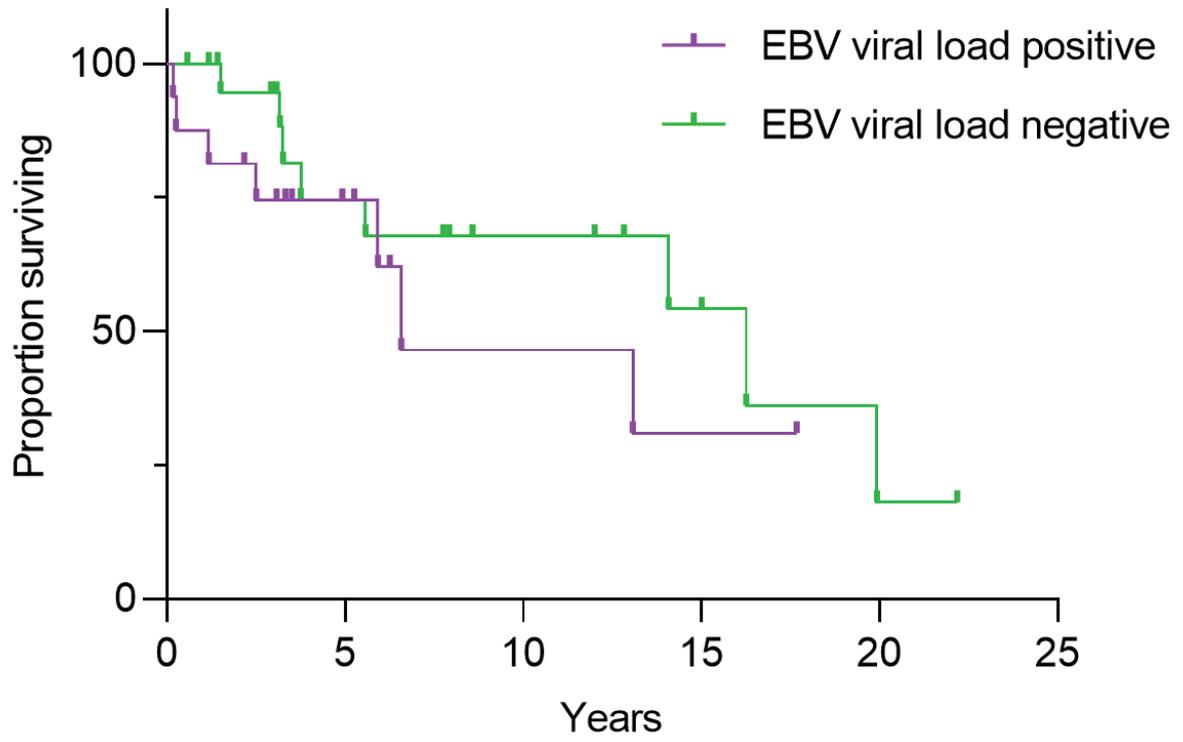
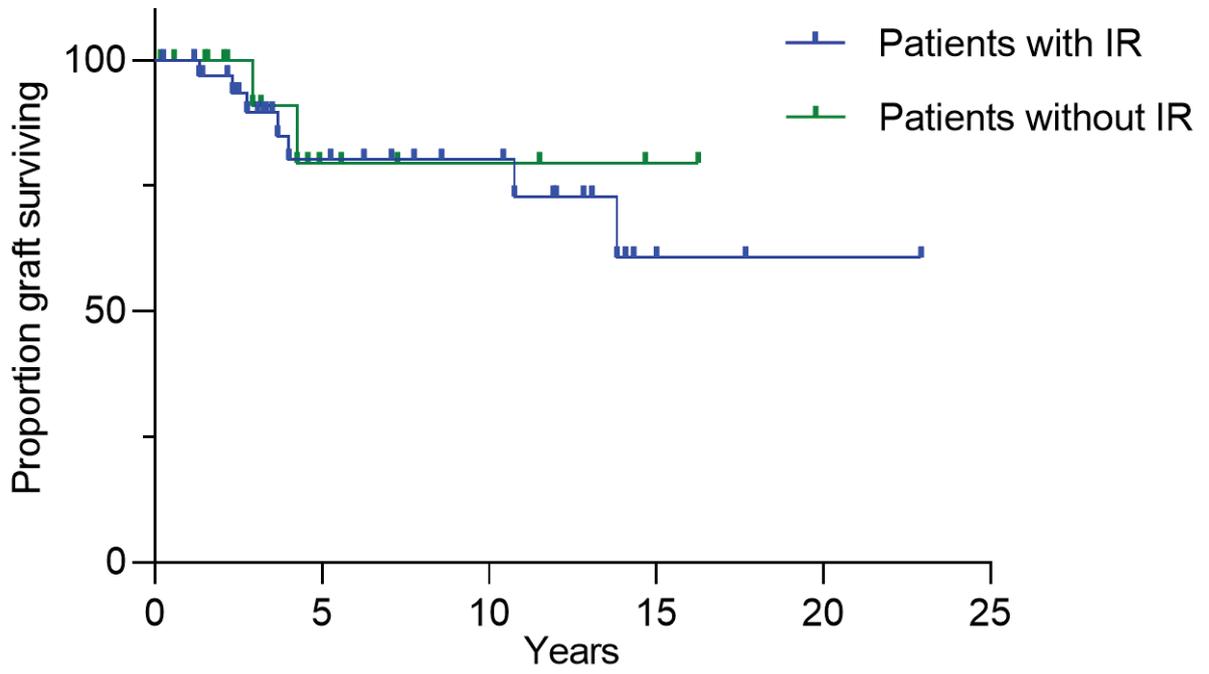


Figure 5



CONCLUSION

Les lymphoproliférations post-transplantations (PTLD) représentent une entité clairement définie de la classification OMS des hémopathies, leur épidémiologie et leur prise en charge sont bien connues, notamment l'intérêt de la modulation de l'immunosuppression. Cependant les proliférations lymphoïdes dites « de bas grade » survenant après transplantation sont exclues de cette entité. Certaines études ont montré une augmentation de l'incidence de certains sous-types de lymphomes de bas grade dans un contexte de transplantation, avec obtention possible de rémissions suite à une baisse de l'immunosuppression.

Notre étude a permis de colliger un total de 56 patients avec un diagnostic de lymphome de bas grade après transplantation d'organes solides posé entre 1998 et 2021 dans 24 centres français. Ces lymphoproliférations sont des événements rares et tardifs, dont la médiane de survenue est de 11 ans post-transplantation. Il s'agit majoritairement de lymphomes du MALT (32%) et de lymphomes lymphoplasmocytaires (23%). La transplantation rénale est la plus représentée (70%). Actuellement, leur prise en charge repose sur la baisse de l'immunosuppression associée le plus souvent à un autre traitement spécifique de l'hémopathie. Cette baisse de l'immunosuppression ne semble pas impacter la survie du greffon. L'association à l'EBV, retrouvé dans 26% des cas au diagnostic (données disponibles pour 45 patients), ne semble pas impacter la survie globale. Le taux de réponse globale après la première ligne de traitement est de 89% et la médiane de survie est de 16 ans. La survie globale à 5 et 10 ans était de 80% et 69% respectivement. La survie de ces patients semble être meilleure que celle des PTLD classiques, dont la médiane de survie est toujours retrouvée inférieure à 10 ans dans la littérature, dans la limite d'une comparaison d'études distinctes. La perte du greffon était peu fréquente et vraisemblablement non associée à la baisse de l'immunosuppression.

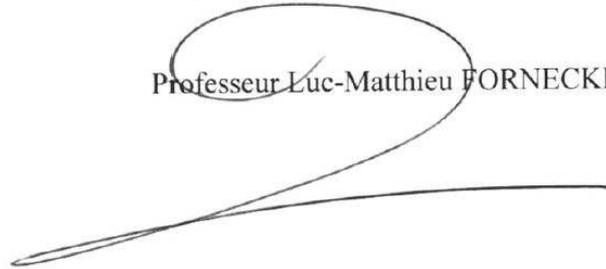
Le faible effectif de patients, le caractère rétrospectif de l'étude et l'hétérogénéité des situations cliniques étudiées limitent les conclusions des analyses réalisées. Néanmoins ces résultats nous permettent d'avoir un état des lieux des caractéristiques clinicobiologiques de ces maladies ainsi que des prises en charges effectuées. Il serait intéressant de poursuivre ce travail par un élargissement de la cohorte et par une réflexion autour de recommandations sur la conduite à tenir face à ces situations.

VU

Strasbourg, le 11/04/2022

Le président du Jury de Thèse

Professeur Luc-Matthieu FORNECKER



Vu et approuvé
Strasbourg, le 1 AVR. 2022
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBLIA



REFERENCES

1. Larousse, É. Définitions : transplantation - Dictionnaire de français Larousse. <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/transplantation/79206>.
2. Jaboulay, M. Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Méd* 107, 575–583 (1906).
3. Agence de la biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/>.
4. Holt, C. D. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin* 35, 365–380 (2017).
5. Opelz, G. & Döhler, B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 4, 222–230 (2004).
6. Clarke, C. A. *et al.* Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br. J. Cancer* 109, 280–288 (2013).
7. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition (2017). 589.
8. Dharnidharka, V. R. *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2, 15088 (2016).
9. Swerdlow, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, 2375–2390 (2016).
10. Babcock, G. J., Decker, L. L., Volk, M. & Thorley-Lawson, D. A. EBV Persistence in Memory B Cells In Vivo. *Immunity* 9, 395–404 (1998).
11. DeStefano, C. B., Desai, S. H., Shenoy, A. G. & Catlett, J. P. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 182, 330–343 (2018).
12. Morscio, J., Dierickx, D. & Tousseyn, T. Molecular Pathogenesis of B-Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: What Do We Know So Far? *Clinical and Developmental Immunology* 2013, 1–13 (2013).
13. Caillard, S., Lelong, C., Pessione, F., Moulin, B., & French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am. J. Transplant.* 6, 2735–2742 (2006).
14. Kinch, A. *et al.* Donor or Recipient Origin of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders Following Solid Organ Transplantation: Tumor Origin of PTLD. *American Journal of Transplantation* 14, 2838–2845 (2014).
15. Olagne, J., Caillard, S., Gaub, M. P., Chenard, M. P. & Moulin, B. Post-transplant Lymphoproliferative Disorders: Determination of Donor/Recipient Origin in a Large Cohort

of Kidney Recipients: Origin of PTLD. *American Journal of Transplantation* 11, 1260–1269 (2011).

16. Dierickx, D. *et al.* The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica* 98, 771–775 (2013).

17. Panagiotidis, E. *et al.* ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Leukemia & Lymphoma* 55, 515–519 (2014).

18. Matutes, E. *et al.* The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 8, 1640–1645 (1994).

19. Les LLC : points clés - La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/Les-LLC-points-cles>.

20. Binet, J. L. *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48, 198–206 (1981).

21. Hallek, M. *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131, 2745–2760 (2018).

22. Döhner, H. *et al.* Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343, 1910–1916 (2000).

23. Landau, D. A. *et al.* Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 526, 525–530 (2015).

24. Kröber, A. *et al.* V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 100, 1410–1416 (2002).

25. Dighiero, G. *et al.* Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 338, 1506–1514 (1998).

26. Quinquenel, A. *et al.* Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere* 4, e473 (2020).

27. Jiménez, C. *et al.* MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 27, 1722–1728 (2013).

28. Treon, S. P. *et al.* MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367, 826–833 (2012).

29. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa.

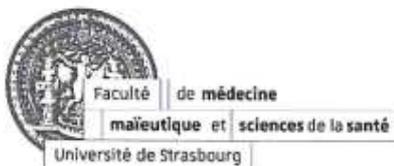
30. Castillo, J. J. *et al.* Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 169, 81–89 (2015).
31. Morel, P. *et al.* International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 113, 4163–4170 (2009).
32. Nguyen-Khac, F. *et al.* Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström’s macroglobulinemia. *Haematologica* 98, 649–654 (2013).
33. Castillo, J. J. *et al.* Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol* 91, 1032–1035 (2016).
34. Castillo, J. J. *et al.* Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 7, e827–e837 (2020).
35. Zucca, E. *et al.* Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31, 17–29 (2020).
36. Tadmor, T. & Polliack, A. Nodal marginal zone lymphoma: Clinical features, diagnosis, management and treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 30, 92–98 (2017).
37. Carbone, A. *et al.* Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 5, 83 (2019).
38. Solal-Celigny, P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 104, 1258–1265 (2004).
39. Federico, M. *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 27, 4555–4562 (2009).
40. Friedberg, J. W. *et al.* Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 30, 3368–3375 (2012).
41. Ardeschna, K. M. *et al.* Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 362, 516–522 (2003).
42. Ardeschna, K. M. *et al.* Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15, 424–435 (2014).
43. Hiddemann, W. *et al.* Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol* 36, 2395–2404 (2018).

44. Rummel, M. J. *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381, 1203–1210 (2013).
45. Morschhauser, F. *et al.* Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 379, 934–947 (2018).
46. Hoster, E. *et al.* A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *111*, 9 (2008).
47. Jain, P. & Wang, M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol* 94, 710–725 (2019).
48. Knight, J. S. *et al.* Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J. Clin. Oncol.* 27, 3354–3362 (2009).
49. Ashrafi, F., Shahidi, S., Ebrahimi, Z. & Mortazavi, M. Outcome of rapamycin therapy for post-transplant-lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: case series. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 9, 26–32 (2015).
50. Aull, M. J. *et al.* MALToma: a Helicobacter pylori-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation* 75, 225–228 (2003).
51. Bakanay, S. M. *et al.* Epstein-barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative diseases: three distinct cases from a single center. *Turk J Haematol* 31, 79–83 (2014).
52. Bata, B. M. *et al.* Combined intraocular and systemic rituximab for ocular lymphoproliferative disorder with extranodal marginal zone lymphoma-type morphology after heart transplant. *J AAPOS* 22, 159–161 (2018).
53. Bates, W. D. Lymphoproliferative disorders in Oxford renal transplant recipients. *Journal of Clinical Pathology* 56, 439–446 (2003).
54. Boissonnat, P. *et al.* Regression of gastric lymphoma of mucosa associated with lymphoid tissue (MALT) following cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 21, 1044–1045 (2002).
55. Cassidy, D. P., Vega, F. & Chapman, J. R. Epstein-Barr Virus-Positive Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Bronchial-Associated Lymphoid Tissue in the Posttransplant Setting. *American Journal of Clinical Pathology* 149, 42–49 (2018).
56. Galera, P. *et al.* Epstein-Barr Virus-negative Marginal Zone Lymphoma as an Uncommon Form of Monomorphic Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Am J Surg Pathol* 44, 1340–1352 (2020).
57. Hsi, E. D., Singleton, T. P., Swinnen, L., Dunphy, C. H. & Alkan, S. Mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas occurring in post-transplantation patients. *Am J Surg Pathol* 24, 100–106 (2000).

58. Shehab, T. M., Hsi, E. D., Poterucha, J. J., Gunaratnam, N. T. & Fontana, R. J. Helicobacter pylori-associated gastric MALT lymphoma in liver transplant recipients. *Transplantation* 71, 1172–1175 (2001).
59. Kim, M. J., Yun, S. H., Chun, H.-K., Lee, W. Y. & Cho, Y. B. Post-transplant lymphoproliferative disorder localized in the colon after liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 39, 1076–1079 (2009).
60. Lasmar, E. P. *et al.* Mucosa-associated lymphoid tissue gastric lymphoma regression in a renal transplant patient after conversion of the immunosuppression to sirolimus: a case report. *Transplant Proc* 41, 959–961 (2009).
61. Le Meur, Y., Pontoizeau-Potelune, N., Jaccard, A., Paraf, F. & Leroux-Robert, C. Regression of a gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of Helicobacter pylori in a kidney graft recipient. *Am J Med* 107, 530 (1999).
62. Martin, K. *et al.* Colonic mucosa-associated lymphoid tissue in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Reports* 14, 81 (2020).
63. Oertel, S. H. K. *et al.* Effect of Anti-CD 20 Antibody Rituximab in Patients with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD): Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD). *American Journal of Transplantation* 5, 2901–2906 (2005).
64. Racz, M. M., Link, B. K. & Vasef, M. A. Follicular lymphoma following liver transplantation: report of a unique case with review of the literature. *Transplant. Proc.* 36, 2782–2786 (2004).
65. Shoji, F. *et al.* Multiple pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after living donor liver transplantation: Pulmonary Malt After LDLT. *Liver Transpl* 15, 1891–1893 (2009).
66. Sung, Y.-N. & Huh, J. Follicular lymphoma with prominent Dutcher body formation after liver transplantation. *Blood Res* 54, 84 (2019).
67. Ziarkiewicz-Wróblewska, B. *et al.* Posttransplant lymphoproliferative disorder: morphological picture and diagnostic difficulties. *Transplant. Proc.* 38, 168–172 (2006).
68. Chaffin, J. M. *et al.* Persistent indolent pancolonial marginal zone lymphoma of MALT-type with plasmacytic differentiation - A rare post-transplant lymphoma? *Hum Pathol (N Y)* 10, 74–78 (2017).
69. Gibson, S. E. *et al.* EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am. J. Surg. Pathol.* 35, 807–815 (2011).
70. Cheung, C. Y., Lau, W. H. & Cheuk, W. Epstein-Barr Virus–Associated Nodal Marginal Zone Lymphoma: Part of the Spectrum of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder? *Int J Surg Pathol* 27, 94–97 (2019).

71. Gong, S. *et al.* Expanding the Spectrum of EBV-positive Marginal Zone Lymphomas: A Lesion Associated With Diverse Immunodeficiency Settings. *Am J Surg Pathol* 42, 1306–1316 (2018).
72. Alfano, G. *et al.* Immunophenotypic profile and clinical outcome of monoclonal B-cell lymphocytosis in kidney transplantation. *Clin Transplant* 32, e13338 (2018).
73. Wotherspoon, A. C. *et al.* Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue in immunocompromised patients. *Histopathology* 28, 129–134 (1996).
74. Lum, E. L., Huang, E., Bunnapradist, S., Pham, T. & Danovitch, G. Acute Kidney Allograft Rejection Precipitated by Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma. *American Journal of Kidney Diseases* 69, 701–704 (2017).
75. Adam, Z. *et al.* [Heart transplantation and the subsequent treatment of AL amyloidosis]. *Vnitr Lek* 59, 136–147 (2013).
76. Benoni, H., Eloranta, S., Ekbom, A., Wilczek, H. & Smedby, K. E. Survival among solid organ transplant recipients diagnosed with cancer compared to nontransplanted cancer patients-A nationwide study. *Int J Cancer* 146, 682–691 (2020).
77. Caillard, S. *et al.* Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder After Kidney Transplantation: Report of a Nationwide French Registry and the Development of a New Prognostic Score. *JCO* 31, 1302–1309 (2013).
78. Nakid-Cordero, C. *et al.* Distinct immunopathological mechanisms of EBV-positive and EBV-negative posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am J Transplant* 21, 2846–2863 (2021).

DECLARATION SUR L'HONNEUR



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
 - à votre mémoire de D.E.S.
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : FUSEAU

Prénom : Charline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A Strasbourg, le 16/08/22

Copie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Les lymphoproliférations post-transplantations (PTLD) représentent une entité bien définie de la classification OMS des hémopathies. Leur épidémiologie et leur prise en charge sont bien connues, notamment la modulation de l'immunosuppression. Cependant les proliférations lymphoïdes dites « de bas grade » survenant après transplantation d'organes solides sont exclues de cette entité. Compte tenu de la rareté de ces situations, peu de données existent dans la littérature concernant leurs caractéristiques clinico-biologiques, leur pronostic et leur prise en charge. Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique visant à recenser les patients présentant cette pathologie rare. Cinquante-six patients transplantés d'organes solides et diagnostiqués d'un lymphome de bas grade entre 1998 et 2021 dans 24 centres français ont été inclus. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une transplantation rénale (70%). Les deux sous-types les plus représentés étaient les lymphomes de la zone marginale (57%) et les lymphomes lymphoplasmocytaires (23%). Le délai d'apparition de l'hémopathie après transplantation était tardif (médiane de 11 ans). Une réplication et un marquage immunohistochimique de l'EBV étaient retrouvés dans 42% et 25% des cas au diagnostic respectivement. La majorité des patients ont bénéficié d'une réduction de l'immunosuppression (RI) (78%) après le diagnostic, le plus souvent en combinaison avec l'utilisation de rituximab (63%). Dix patients ont eu une simple surveillance et 5 patients ont eu une RI seule. Le taux de réponse globale à la première ligne était de 89% avec 78% de réponse complète. La médiane de survie était de 16 ans et les taux de survie globale à 5 et 10 ans étaient respectivement de 80% et 69%. Les taux de survie sans progression à 5 et 10 ans étaient respectivement de 64% et 51%. La perte du greffon était peu fréquente et vraisemblablement non associée à la RI. Cette étude montre que les lymphoproliférations de bas grade survenant après une transplantation d'organes solides sont de survenue tardive, ont un bon pronostic et peuvent répondre à une prise charge similaire à celle des PTLD.

Rubrique de classement : Hématologie

Mots-clés : Lymphoproliférations de bas grade, transplantation d'organe solide

Président : Professeur Luc Matthieu Fornecker

Assesseurs : Docteur Elise Toussaint (PH), Professeur Sophie Caillard-Ohlmann, Professeur Anne Sophie Korganow, Docteur Sylvain Choquet (PH)

Adresse de l'auteur : 4 rue friese, 67000 Strasbourg