

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Lymphomes B cutanés

RÉSUMÉ : Les lymphomes B cutanés (LBC) représentent 25 % des lymphomes cutanés. Ils sont diagnostiqués et pris en charge dans la grande majorité des cas par les dermatologues. Ils comprennent principalement les lymphomes B de la zone marginale, les lymphomes B centrofolliculaires et les lymphomes B à grandes cellules "de type membre inférieur". Les lymphomes B de la zone marginale et les lymphomes B centrofolliculaires représentent plus de 80 % des cas, et ont un excellent pronostic, avec des taux de survie à 5 ans > 90 % quel que soit leur degré d'extension cutanée.

Leur traitement repose surtout sur la radiothérapie, le rituximab en monothérapie, ou parfois une attitude d'abstention-surveillance vigilante avec prise en charge symptomatique. Les lymphomes B à grandes cellules "de type membre inférieur" surviennent chez des sujets beaucoup plus âgés et sont plus graves, notamment en cas de tumeurs multiples ou disséminées, avec classiquement des taux de survie proches de 50 % à 5 ans. Les progrès en onco-hémato-gériatrie et la collaboration entre dermatologues et hématologues ont toutefois amélioré notablement leur pronostic depuis une dizaine d'années, grâce à l'utilisation appropriée de polychimiothérapies adaptées à l'âge combinées au rituximab, jusqu'à des âges très avancés.



→ F. GRANGE

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie,
Hôpital Robert-Debré, REIMS.

Les lymphomes B cutanés (LBC) ont surtout été décrits et étudiés en Europe où ils représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés (LC) [1]. Ils semblent plus rares aux États-Unis [2]. Les LBC diffèrent des localisations cutanées des lymphomes systémiques (plus rares) par leurs caractéristiques anatomocliniques propres (lésions plus souvent dermiques que profondes, évolution souvent lente, absence d'adénopathie) et la négativité d'un bilan d'extension approprié lors du diagnostic. Cette distinction est essentielle sur le plan pronostique et thérapeutique. La plupart des LBC ont un excellent pronostic, et sont facilement curables par des traitements peu agressifs [1, 3, 4]. Toutefois, une faible proportion d'entre eux sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital [5, 6]. Ces formes doivent être reconnues pour faire l'objet de traitements adaptés. L'utilisation des classifications récentes facilite leur identification.

Deux classifications complémentaires font actuellement l'objet d'un consensus international.

- La classification OMS-EORTC identifie des entités anatomocliniques bien définies, associées à des profils évolutifs et pronostiques globaux [1]. Elle distingue trois types principaux de LBC : les LBC de la zone marginale et les LBC centrofolliculaires, qui sont les plus fréquents et dont le pronostic est très favorable ; les LBC diffus à grandes cellules de type membre inférieur, plus rares, de pronostic intermédiaire. Les lymphomes B intravasculaires à grandes cellules sont très rares et habituellement graves.

- La classification TNM proposée par l'ISCL et l'EORTC pour les lymphomes cutanés "non mycosis fongoïdes-non Sézary" permet un regroupement en stade en fonction de l'extension [7]. Par définition, un LBC primitif est limité à la peau lors du diagnostic et donc

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

classé NO/MO. Le stade d'extension T de cette classification a une grande valeur pronostique pour les LBC classés dans le groupe "intermédiaire", tandis qu'il ne semble pas modifier le pronostic en termes de survie pour les formes indolentes.

Lymphome cutané de la zone marginale

1. Définition

Les lymphomes cutanés de la zone marginale (LCZM) sont des lymphomes indolents composés de cellules de la zone marginale (*centrocyte-like*), de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes. Cette entité comprend les anciens "immunocytomes" et les exceptionnels plasmocytomes cutanés isolés [8]. Elle appartient au groupe des lymphomes du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses), lymphomes B

extranodaux de la zone marginale atteignant les épithéliums.

2. Clinique

Les lésions sont de petites plaques, des papules ou des nodules de couleur rouge violacée, rarement ulcérées, souvent multifocales, touchant le visage, le tronc ou les membres (souvent les membres supérieurs) [1, 8]. Elles restent souvent longtemps de petite taille (**fig. 1A et 1B**). Une régression spontanée est possible, laissant parfois une cicatrice anéodermique. L'association à une infection borrélienne a été observée avec une fréquence significative dans certaines zones endémiques européennes où elle doit être systématiquement recherchée [9].

3. Diagnostic

La distinction avec une hyperplasie lymphocytaire bénigne (pseudolymphome) est souvent difficile, tant sur

le plan clinique que sur les biopsies, ce qui impose en règle de confronter les données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires. Une relecture dans le cadre d'un réseau d'anatomopathologistes experts (réseau Lymphopath) est utile.

L'examen histologique montre un infiltrat polymorphe non épidermotrope comportant une proportion variable de petits lymphocytes, de cellules de la zone marginale (*centrocyte-like*), de cellules lymphoplasmocytaires, de plasmocytes et de cellules réactionnelles [1]. Il existe souvent des follicules réactionnels entourés de cellules B de la zone marginale. Les cellules B de la zone marginale ont un phénotype CD20+, bcl-2+, bcl-6-, alors que les follicules réactionnels sont bcl-6+, bcl-2-. L'expression par les plasmocytes monotypiques d'une seule chaîne légère cytoplasmique (kappa ou lambda) est caractéristique (**fig. 1C**). La mise en évidence par la biologie moléculaire d'un réarrangement clonal des gènes de la chaîne lourde des immunoglobulines n'est pas constante (60 % des cas environ).

4. Évolution et traitement

Les récurrences cutanées sont assez fréquentes après traitement, mais les séries publiées ne mentionnent que des cas exceptionnels de dissémination extracutanée ou de décès liés au lymphome [1, 10]. Le taux de survie spécifique à 5 ans est de 98 % [10]. Compte tenu de cet excellent pronostic, la prise en charge vise avant tout à éviter les traitements excessifs. Elle fait appel selon les cas à l'antibiothérapie d'épreuve (en cas de sérodiagnostic borrélien positif voire systématiquement en zone d'endémie), la surveillance clinique, la dermocorticothérapie, l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie. Les formes à lésions étendues ou disséminées peuvent être traitées par le rituximab par voie intraveineuse [11, 12].



FIG. 1: Lymphome cutané de la zone marginale. Aspects cliniques : **A.** Papules et nodules de petite taille sur le visage et le cou, persistant depuis 1 an ; **B.** Papules et nodules du visage, progression lente depuis 2 ans ; **C.** Prolifération lymphoplasmocytaire monotypique (kappa+/lambda-).

Lymphomes cutanés centrofolliculaires

1. Définition

Les lymphomes cutanés centrofolliculaires (LCCF) sont des proliférations cutanées folliculaires ou diffuses de cellules néoplasiques centrofolliculaires aux noyaux clivés (petits ou grands centrocytes) ou arrondis (centroblastes) [1]. Les lymphomes constitués de nappes homogènes de grandes cellules rondes (centroblastes et/ou immunoblastes) ne sont plus rattachés aux lymphomes centrofolliculaires, et appartiennent au groupe des lymphomes “de type membre inférieur”, même lorsqu’ils siègent en dehors des membres inférieurs.

2. Clinique

Les lésions sont des plaques ou des nodules, uniques ou multiples, souvent

groupées dans le même territoire, habituellement l’extrémité céphalique (en particulier le cuir chevelu ou le front) ou le tronc (**fig. 2A, 2B et 2C**) [1, 10]. Elles peuvent évoluer pendant des mois ou des années sous la forme de plaques à tendance arciforme, devenant progressivement volumineuses et tumorales, sans dissémination extracutanée. Cette présentation clinique particulière est fréquente au niveau du dos (ancienne “réticulose de Crosti”, **fig. 2B**).

3. Diagnostic

Il est souvent évoqué cliniquement. L’examen histologique [1] montre un infiltrat séparé de l’épiderme par une bande de tissu sain, folliculaire, diffus ou mixte, constitué de proportions variables de petits ou grands centrocytes, de centroblastes et de lymphocytes T réactionnels. Les petits centrocytes et les cellules réactionnelles prédominent sou-

vent dans les lésions débutantes. Avec la progression tumorale, les cellules B néoplasiques augmentent en taille et en nombre, mais les cellules clivées restent majoritaires (**fig. 2D**). Des structures folliculaires sont souvent observées dans les lésions précoces, mais tendent à disparaître avec la croissance tumorale. Les lymphocytes B tumoraux sont CD20+, CD79a+ et bcl-6+, mais n’expriment pas bcl-2 contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et aux lymphomes B cutanés à grandes cellules de type membre inférieur. Un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines est présent dans la majorité des cas.

4. Évolution et traitement

Les LCCF ont un très bon pronostic. Le taux de survie spécifique à 5 ans est d’environ 95 % [1, 4, 3, 6]. L’existence de tumeurs multiples n’affecte pas en règle ce bon pronostic [5, 6]. Toutefois, les formes avec de multiples lésions situées sur les membres inférieurs pourraient avoir un pronostic plus réservé [10].

La radiothérapie sur des tumeurs uniques ou peu nombreuses (environ 20 Gray) est le traitement de choix. Elle peut être répétée un petit nombre de fois en cas de récurrence, celles-ci survenant en règle en dehors d’un champ d’irradiation antérieur. Dans les formes à lésions étendues ou disséminées, le rituximab par voie intraveineuse donne des taux élevés de rémission complète. Les récurrences cutanées restent fréquentes mais souvent accessibles à des traitements peu agressifs. Le recours aux polychimiothérapies reste exceptionnel [11, 12].

Lymphome B cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

1. Définition

Les lymphomes B cutanés à grandes cellules de type membre inférieur (LBC type



Fig. 2 : Lymphome B cutané des centres folliculaires. Aspects cliniques : **A.** Nodules dermo-hypodermiques multiples du dos évoluant depuis 6 mois ; **B.** Nodules et tumeurs du dos d’évolution lente depuis 5 ans ; **C.** Lymphome B centrofolliculaire multinodulaire du visage ; **D.** Lymphome B centrofolliculaire : prolifération de grandes cellules clivées n’exprimant pas bcl-2.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

MI) sont définis comme des proliférations diffuses, constituées de nappes de grandes cellules B aux noyaux arrondis, centroblastes et/ou immunoblastes [1].

Ils ont été initialement décrits et individualisés dans leur forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs. La survenue plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques (extrémité céphalique ou tronc en particulier) justifie la terminologie élargie de LCB type MI, retenue dans la classification OMS-EORTC [1]. Ils sont considérés comme l'équivalent cutané des lymphomes B systémiques dérivés des grandes cellules B activées [13].

2. Clinique

Ils surviennent habituellement chez des sujets âgés (âge moyen : 75 à 80 ans), avec une prédominance féminine [1, 14]. Ils réalisent typiquement des tumeurs à croissance rapide, uniques ou multiples, de couleur rouge violacée, souvent ulcérées, localisées ou disséminées, pouvant toucher un membre inférieur (le plus souvent la jambe), les deux, ou d'autres régions anatomiques (**fig. 3A**). Seuls 15 à 20 % des cas ne touchent pas les membres inférieurs.

3. Diagnostic

Le bilan d'extension initial est le plus souvent négatif, mais il met parfois en

évidence une atteinte ganglionnaire régionale, voire des localisations profondes dès le diagnostic (en particulier une atteinte focale ou diffuse de la moelle lorsque celle-ci est recherchée). Une telle extension au diagnostic remet en cause le diagnostic de lymphome cutané *stricto sensu*, mais ne modifie pas le plus souvent la prise en charge thérapeutique.

L'examen histologique montre un infiltrat diffus et monotone du derme, souvent étendu à l'hypoderme, constitué de nappes confluentes de centroblastes et/ou d'immunoblastes avec de nombreuses mitoses (**fig. 3B**) [1, 6]. Par contraste avec les LBCCF, les cellules T réactionnelles et les petites cellules B sont rares, et la réaction stromale est modérée ou absente. Les cellules tumorales sont CD20+, CD79a+, et expriment fortement Mum1 et bcl-2 (**fig. 3B**) [1, 6]. Un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines est présent.

4. Évolution et traitement

Il s'agit classiquement de lymphomes agressifs, avec des taux de survie spécifique à 5 ans d'environ 50 %, les formes à lésion unique ou localisées hors des membres inférieurs semblant plus favorables [1, 6, 14]. Leur pronostic global a toutefois été fortement amélioré par les progrès de l'onco-hémato-gériatrie et l'utilisation des combinaisons de rituxi-

mab et de polychimiothérapies adaptées à l'âge, jusqu'à un âge très avancé. Dans une étude multicentrique française récente, le taux de survie spécifique à 5 ans avait progressé de 20 % entre les périodes 1998-2003 et 2003-2010, et atteignait 74 % pour les malades ayant reçu une combinaison de rituximab et de polychimiothérapie [15]. Les avancées récentes suggèrent l'intérêt de certaines thérapies ciblées en développement pour la prise en charge des formes réfractaires [13, 16].

Autres lymphomes B cutanés diffus à grandes cellules

Ce groupe comprend des formes très rares de lymphomes B à révélation cutanée, parmi lesquels les lymphomes B à grandes cellules intravasculaires sont les mieux caractérisés. Ils touchent des sujets âgés. Les lésions cutanées sont souvent très évocatrices, à type de tégangiectasies extensives ou de plaques violacées, conduisant à évoquer cliniquement le diagnostic. L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules tumorales de phénotype B, pouvant causer une occlusion du vaisseau. Les lésions cutanées révèlent dans 3/4 des cas un lymphome disséminé. L'atteinte neurologique est très fréquente et grave, tandis que l'atteinte ganglionnaire est rare. Le taux de survie est d'environ 20 % à 3 ans pour les formes systémiques, mais semble meilleur dans les rares formes avec atteinte cutanée isolée lors du diagnostic. Le traitement repose sur les polychimiothérapies associées au rituximab.

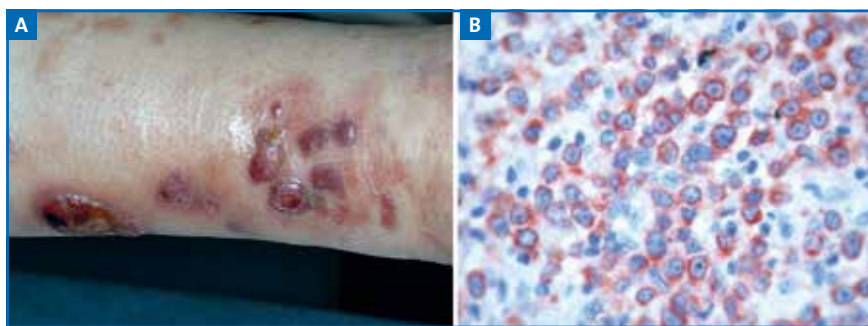


FIG. 3 : Lymphome B diffus à grandes cellules, de type membre inférieur. **A.** Nodules et tumeurs multiples sur la jambe droite : apparition rapide chez une femme âgée ; **B.** Prolifération homogène de grandes cellules rondes exprimant massivement bcl-2.

Bibliographie

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
2. ZACKHEIM HS, VONDERHEID EC, RAMSAY DL *et al.* Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:793-796.

3. GRANGE F, HEDELIN G, JOLY P *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood*, 1999;93:3637-3642.
4. GRANGE F, BAGOT M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2002;129:30-40.
5. KODAMA K, MASSONE C, CHOTT A *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*, 2005;106:2491-2497.
6. GRANGE F, BEKKENK MW, WECHSLER J *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2001;19:3602-3610.
7. KIM YH, WILLEMZE R, PIMPINELLI N *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:479-484.
8. HOEFNAGEL JJ, VERMEER MH, JANSEN PM *et al.* Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*, 2005;141:1139-1145.
9. CERRONI L, ZÖCHLING N, PÜTZ B *et al.* Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*, 1997;24:457-461.
10. SENFF NJ, HOEFNAGEL JJ, JANSEN PM *et al.* Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2007;25:1581-1587.
11. SENFF NJ, NOORDIJK EM, KIM YH *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008;112:1600-1609.
12. GRANGE F, D'INCAN M, ORTONNE N *et al.* Management of cutaneous B-cell lymphoma: recommendations of the French cutaneous lymphoma study group. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2010;137:523-531.
13. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, ANDRIQUE L *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*, 2014;27:402-411.
14. GRANGE F, BEYLOT-BARRY M, COURVILLE P *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, 2007;143:1144-1150.
15. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al.* Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
16. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1173-1179.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.