

Les lymphomes cutanés primitifs



L. TAIBI-BERRAH,
Service de Dermatologie,
CHU Mustapha Bacha, Alger.

Résumé

Les lymphomes cutanés primitifs « LCP » regroupent des lymphomes B et T spécifiquement cutanés. Ils représentent la localisation extra-ganglionnaire la plus fréquente après les lymphomes digestifs. L'incidence de ces pathologies considérées comme rares semble en augmentation ^[1]. Les deux dernières décennies ont été marquées par la reconnaissance de la spécificité des LCP par rapport à leurs équivalents systémiques et à l'origine de classifications de plus en plus détaillées, certes complexes mais bien plus précises. Fort heureusement, un dialogue constructif entre les spécialistes cliniciens et pathologistes de la peau, et de l'hématologie a conduit à adopter, sous l'égide de l'EORTC (European Organisation of Research and Traitement of Cancer) et de l'OMS, une classification commune OMS 2008 actualisée en 2016 ^[2,3], de l'ensemble des tumeurs hématopoïétiques, reconnaissant les lymphomes cutanés comme entités spécifiques. Le large champ des lymphomes cutanés [Tableau I], ne permet pas de tous les aborder ou de détailler l'ensemble de leurs caractéristiques à travers la revue ci-après. Cet article cependant, bien que non exhaustif, constitue une revue didactique et actualisée des principales entités anatomo-cliniques de LCP rencontrées en pratique dermatologique.

>>> Mots-clés :

Mycosis fongioïde, Syndrome de Sésary, Lymphomes cutanés CD30+, Lymphome B centrofolliculaire, Lymphome cutané de la zone marginale, Lymphome à grandes cellules de type membre inférieur.

Abstract

Primary cutaneous lymphomas PCL are specifically cutaneous B-cell and T-cell lymphomas. They represent the most common extra-nodal localization after digestive lymphomas. The incidence of these pathologies considered to be rare appears to be increasing [1]. The last two decades have been marked by the recognition of the specificity of the PCL in relation to their systemic equivalents and the origin of more and more detailed classifications, albeit complex but much more precise. Fortunately, a constructive dialogue between clinical specialists, skin pathologists and hematology has led to the adoption, under the aegis of the EORTC (European organization of Research and treatment of Cancer) and the WHO (World Health Organization), of a common classification WHO 2008 updated in 2016 ^[2,3], of all hematopoietic tumors, recognizing cutaneous lymphomas as specific entities. The broad field of cutaneous lymphomas [table I] does not allow to approach all of them or detailed all their characteristics through in this review. This article, though not exhaustive, is a didactic and up-to-date review of the main anatomo-clinical entities of LCP encountered in dermatological practice.

>>> Key-words :

Mycosis fungoides, Sésary syndrome, CD30+ cutaneous lymphomas, follicular center-cell cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone cutaneous B-cell lymphoma, primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma Leg type.

Définition des lymphomes cutanés primitifs :

Les LCP sont des proliférations clonales de lymphocytes matures, localisées et limitées à la peau avec absence de localisation extra-cutanée au moment du diagnostic. Ils répondent ainsi nécessairement aux stades N0 et M0 de la classification TNM des lymphomes cutanés ^[4,5].

Ils constituent un groupe hétérogène d'entités aux tableaux cliniques, histologiques et évolutifs très variés.

Leur diagnostic repose sur une confrontation anatomo-clinique, complétée par des études immunophénotypiques, voire moléculaires et génotypiques.

Contrairement aux lymphomes systémiques où prédominent les proliférations de phénotype B, ce sont les lymphomes T qui sont les plus fréquents dans la peau.

Lymphomes à cellules T et NK matures	<p>Lymphomes de bas grade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde (MF) et variantes : <ul style="list-style-type: none"> • MF pilotrope • MF pagétoïde • MF chalazodermique - Lymphoproliférations T cutanées CD30⁺ : <ul style="list-style-type: none"> • Papulose lymphomatoïde • Lymphome T anaplasique cutané primitif : - Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (TRC alpha-bêta) - Lymphome T de type hydroavacciniforme <p>Lymphomes de haut grade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Sézary - Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) - Lymphome T gamma-delta cutané primitif (<i>cutané-sous-cutané</i>) - Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal <p>Entités provisoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites/moyennes cellules</i> - <i>Lymphome T cutané primitif CD8⁺ Cytotoxique épidermotrope agressif</i>
Lymphomes à cellules B matures	<p>Lymphomes de bas grade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome centrofolliculaire cutané primitif - Lymphome B de la zone marginale de type MALT extraganglionnaire cutané <p>Lymphomes de haut grade :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome B diffus à grandes cellules, NOS : • Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif de type jambes • granulomatose lymphomatoïde - Lymphome B intravasculaire
Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'immunodépression	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome lymphoprolifératif associé à une maladie dysimmunitaire - Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Leucémie aiguë myéloïde et hémopathies à précurseurs myéloïdes	Tumeur à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue ; NOS : not otherwise specified ; NK ; natural killer.

Tableau 1 : Principaux lymphomes et hémopathies de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008. (Les entités jugées provisoires en italique.)

Le mycosis fongoïde (MF) :

Le mycosis fongoïde est un lymphome T cutané épidermotrope (LTCE). Il est le plus fréquent de tous les LCP représentant jusqu'à 40 % des cas ^[6].

Sa pathogénie, mal connue, en fait essentiellement une

maladie par accumulation clonale de lymphocytes dans la peau, puis une affection tumorale aux stades avancés.

A. Présentation clinique du mycosis fongoïde classique :

Le MF affecte généralement les sujets adultes d'âge

moyen, avec une légère prédominance masculine. Ce lymphome de bas grade de malignité évolue classiquement en trois phases successives identifiables à l'examen dermatologique : plaques non infiltrées, plaques infiltrées, tumeurs.

1. Les plaques de début sont érythémateuses et finement squameuses, rouge bistre, souples, à surface fripée, à disposition arciforme, bien limitées, parfois encochées (Photo 1) de dimensions variables de un à une dizaine de centimètres.



Photo 1 : Mycosis Fongoïde Débutant (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

2. Les plaques infiltrées représentent l'évolution des précédentes. L'épaississement progressif en profondeur est bien perçu à la palpation des lésions. Elles peuvent séroder ou s'ulcérer. (Photo 2).



Photo 2 : Mycosis Fongoïde en plaques infiltrées (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

Ces éléments sont initialement localisés en priorité sur les zones non photo-exposées : fesses, flancs, haut des cuisses, creux axillaires.

Les signes fonctionnels sont dominés par un prurit d'intensité variable ou par des sensations douloureuses, notamment aux stades d'érosions [7].

L'état général est conservé. Les aires ganglionnaires sont habituellement libres.

Le mycosis fongoïde suit en principe une progression très lente, s'étendant sur des années voire des décennies.

1. Les lésions nodulaires ou tumorales, souvent ulcérées, apparaissent dans de rares cas sur les plaques infiltrées. Le pronostic s'altère progressivement à la fois en qualité et en espérance de vie. Cette aggravation clinique est souvent contemporaine d'une transformation histologique. Les muqueuses peuvent être touchées à ce stade [8].

2. L'érythrodermie (érythème atteignant 90 % ou plus de la surface corporelle) chez un nombre très restreint de patients, ou encore une atteinte ganglionnaire voire viscérale spécifique peuvent apparaître.

B. Diagnostic histopathologique et immunopathologique du mycosis fongoïde :

- Les biopsies cutanées doivent être multiples et sur des sites différents. Réalisées au punch de 4 mm et facilement répétitives, ou à la lame de bistouri classique. Le fragment est à fixer dans le formol. Il est recommandé de faire une biopsie à l'état frais ou rapidement congelée pour l'étude de clonalité (PCR ou FISH).

- Le diagnostic histopathologique de mycosis fongoïde repose sur la présence d'un infiltrat lymphocytaire du derme superficiel caractérisé par des lymphocytes atypiques et un épidermotropisme [9].

- Les atypies des lymphocytes sont définies par la taille du noyau, un peu plus grande que celle d'un noyau de lymphocyte normal, et par les irrégularités du contour nucléaire cérébriforme. À noter que les cellules sont de taille petite à moyenne.

- L'épidermotropisme est défini par la migration épidermique de lymphocytes atypiques, disposés en « file indienne » dans la couche basale épidermique ou regroupés en amas appelés « abcès de Pautrier ».

- L'immunohistochimie du mycosis fongoïde souligne la nature T auxiliaire CD3+, CD4+ des lymphocytes atypiques dans 90% des cas. Cependant, d'authentiques mycosis fongoïde CD8+ sont décrits.

- Sur le plan moléculaire, l'interprétation d'un clone cutané lésionnel dominant doit être intégrée au contexte clinique, histologique et immunologique, clonalité n'étant pas synonyme de malignité.

- Enfin, des signes dits de "transformation" signant l'aggravation du pronostic, peuvent être retrouvés aux stades avancés, avec apparition d'un pourcentage significatif supérieur à 25 % de cellules de grande taille, exprimant souvent l'antigène CD30 [8].

C. Formes anatomo-cliniques du mycosis fongoïde :

La variante pilotrope est la plus fréquente. Le pilotropisme lymphocytaire autour des follicules pileux est à l'origine de lésions acnéiformes, comédonniennes ou alopeciantes, particulièrement au niveau des sourcils ^[10].

La variante pagétoïde, rare et réputée très indolente, prend l'aspect de plaques érythémato-squameuses. Les cellules néoplasiques sont toutes localisées dans l'épiderme, rappelant l'image histologique de la maladie de Paget mammaire ^[11].

La variante granulomateuse chalazodermique, encore plus rare, et d'évolution très chronique, se développe dans les grands plis sous forme de plaques évoluant vers une hyperlaxité cutanée. L'infiltrat lymphocytaire T est associé à des cellules macrophagiques multinucléées et une destruction du réseau élastinique ^[12].

D. Diagnostics différentiels du mycosis fongoïde :

Aux stades initiaux, il est souvent délicat d'éliminer des affections cutanées inflammatoires chroniques lymphocytaires bénignes, fréquentes en pratique dermatologique courante et peu spécifiques : eczématiformes ou psoriasiformes (contacts, médicaments).

Le diagnostic reste souvent hésitant pendant longtemps. C'est dire l'importance de revoir régulièrement les patients atteints d'infiltrats cliniquement et histologiquement mal définis et douteux pour réévaluer clinique, histologie et immunohistochimie ^[13].

Aux stades plus avancés, notamment tumoraux ou érythrodermiques, le diagnostic différentiel doit essentiellement écarter les autres lymphomes cutanés primitifs.

E. Évolution du mycosis fongoïde :

Au stade débutant, la maladie est considérée indolente, car le traitement permet souvent d'obtenir une rémission clinique. Cependant, le taux de rechute est important et la maladie a une évolution chronique, plus ou moins contrôlée par le traitement.

La maladie progresse dans environ 20 % des cas, avec une extension qui fixe le pronostic et doit être évaluée selon le système de « staging » en vigueur ^[14]. Au stade de transformation en lymphome T à grandes cellules, la survie spécifique à 5 ans estimée à 20 % ^[14]. Le traitement devient souvent plus difficile et de moins en moins efficace.

Le syndrome de SEZARY :

Le syndrome de Sézary (SS) est aussi un LTCE. Il doit être systématiquement évoqué en cas d'érythrodermie. Il a pendant longtemps été considéré comme la forme

leucémique du mycosis fongoïde avec lequel il partage un aspect cytologique commun : la « cellule de Sézary ».

A. Présentation clinique du syndrome de Sézary :

Albert Sézary décrivait en 1938 un syndrome associant une érythrodermie, des adénopathies périphériques et des cellules atypiques dans le sang.

Le syndrome de Sézary est assez rare, représentant environ 6 % des lymphomes T cutanés selon les données européennes ^[15]. Il atteint les sujets adultes et plutôt âgés, au-delà de 50-60 ans.

Il se caractérise cliniquement par des signes témoignant de l'infiltration lymphomateuse diffuse de la peau (Photo 3) :

- Une érythrodermie sèche infiltrée très prurigineuse, avec desquamation diffuse et un aspect en « drapé » du tronc.
- Une kératodermie palmo-plantaire avec épaissement et irrégularité des ongles : onychodystrophie.
- Un ectropion et un aspect léonin traduisant la forte infiltration du visage.
- Une alopecie squameuse.
- Des adénopathies superficielles.



Photo 3 : Syndrome de Sézary : Erythrodermie infiltrée et pigmentée (Dr TAIBI, service de dermatologue du CHU Mustapha Bacha, Alger)

B. Histologie et immunophénotypage cutanés du syndrome de Sézary ^[16]

L'infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire est fréquemment associé à un épidermotropisme et composé de cellules atypiques de phénotype T CD4+, avec parfois des trous phénotypiques sous forme d'une perte de CD7, plus rarement de CD2 ou CD5. Les cellules expriment fortement PD1.

C. Cytologie et immunophénotypage sanguin :

Le frottis sanguin identifie les « cellules de Sézary » de morphologie particulière : de taille petite à moyenne, avec typiquement des noyaux incisés à contours irréguliers, « cérébriformes ».

La cytométrie de flux permet le phénotypage des lymphocytes sanguins néoplasiques. Le phénotype est T, CD4+ avec parfois des pertes d'antigènes T, CD7 plus souvent que CD2. La perte de CD26 et l'expression aberrante de CD158k/KIR3DL2 sont très utiles pour le diagnostic positif.

D. Biologie moléculaire du syndrome de Sézary :

Présence fréquente d'un clone T cutané et sanguin identique.

E. Synthèses des critères diagnostiques du syndrome de Sézary ^[17].

Le diagnostic d'un syndrome de Sézary peut être retenu, selon les critères WHO 2008-2016 en vigueur sur :

- La présence dans le sang d'un nombre de cellules de Sézary $> 1.000/mm^3$,
- Ou d'un clone sanguin cytogénétiquement anormal,
- Ou d'une hyperlymphocytose clonale,
- Ou d'un ratio CD4/CD8 > 10 ,
- Ou de cellules circulantes avec un phénotype aberrant, associées à la présence d'un clone T cutané identique dans le sang et la peau.

F. Diagnostic différentiel du syndrome de Sézary :

Il se pose principalement au début avec une dermatose inflammatoire érythrodermique : psoriasis érythrodermique, dermatite atopique ou certaines toxidermies, en particulier le syndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

G. Évolution et traitement :

Le syndrome de Sézary est un lymphome agressif avec une médiane de survie à 5 ans de l'ordre de 20%.

Lymphomes T cutanés primitifs CD30+ :

papulose lymphomatoïde et lymphome T cutané primitif à grandes cellules anaplasiques

Ce sont les plus fréquents des lymphomes T cutanés non épidermotropes. Leur pronostic est en général excellent, très différent de celui des lymphomes ganglionnaires de même histologie. Un bilan d'extension est donc indispensable ^[18].

Ce groupe représente un spectre de maladies, avec à une extrémité la papulose lymphomatoïde (PL) et à l'autre le lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif LCP-GCA.



Photo 4 : Lymphome T cutané primitif anaplasique (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

A. Présentation clinique et associations pathologiques :

La papulose lymphomatoïde se présente sous la forme de papules ou de petites tumeurs brunes violacées, d'apparition rapide, évoluant vers l'ulcération et la nécrose, solitaires ou disséminées. L'évolution se fait typiquement en poussées entrecoupées de rémissions. Une régression spontanée, partielle ou complète survient dans 30 % des cas, dans les mois qui suivent.

Le LCP-GCA réalise une tumeur généralement solitaire (Photo 4), parfois ulcérée, lentement progressive atteignant des dimensions importantes supérieures à 10 cm de diamètre. Une tendance à la régression peut être observée mais elle reste volontiers partielle pour les tumeurs volumineuses. Un envahissement ganglionnaire locorégional peut survenir, sans pour autant modifier le pronostic de la maladie mais imposant la recherche systématique d'un lymphome T anaplasique systémique. Comme pour la papulose lymphomatoïde, l'évolution est indolente.

B. Histopathologie et immunomarquages :

- Un infiltrat dense dermique voire hypodermique fait de grands lymphocytes.
 - Grandes cellules de morphologie variable majoritairement anaplasiques.
 - Ces cellules expriment majoritairement l'antigène CD30 mais aussi CD3+, et en général CD4+. ALK n'est en principe pas exprimé.
- Différentes variantes histopathologiques de papulose

lymphomatoïde sont décrites et classées du Type A au Type E.

C. Diagnostic différentiel :

Dans un contexte de mycosis fongoïde (MF), celui du diagnostic différentiel entre une papulose lymphomatoïde CD30+ associée au MF et un MF transformé exprimant CD30.

Une localisation secondaire de lymphome T anaplasique systémique. L'expression d'ALK et le bilan d'extension pourront faire la part entre les deux entités cutanées primitives et systémique de pronostics totalement opposés.

D. Évolution et pronostic :

Le pronostic global est très favorable en termes de survie (90 % à 10 ans). Il est surtout lié à la possible association à un autre lymphome qu'il faut toujours rechercher, notamment un mycosis fongoïde, un lymphome T anaplasique ganglionnaire, mais également un lymphome B, plus souvent alors un lymphome de Hodgkin qu'une LLC [1].

Lymphomes B cutanés primitifs :

A. Introduction et définitions :

Le paysage des lymphomes B cutanés primitifs est moins complexe que celui des lymphomes T, puisqu'il existe classiquement 3 principaux types, dont deux sont de bas grade, et un plus agressif. La reconnaissance d'une quatrième entité a fait porter le nombre de lymphomes B cutanés primitifs à quatre selon la classification WHO 2016 [3].

Il est important de préciser qu'il n'existe pas de continuum entre les lymphomes B cutanés de bas grade et les formes agressives à grandes cellules. Le processus de transformation de formes de bas grade en lymphome agressif semble effectivement un événement exceptionnel dans les lymphomes B cutanés primitifs, contrairement à leurs homologues ganglionnaires.

B. Lymphome B cutané primitif centrolliculaire :

Le lymphome B cutané centrolliculaire (LBCP-CF) représente environ 40 % des lymphomes B cutanés primitifs. Il atteint les adultes autour de la cinquantaine [20].

C. Présentation clinique [22]

Les lésions sont des papules ou des nodules érythémateux fixes, parfois multiples mais alors le plus souvent regroupés dans une même région cutanée. Les localisations préférentielles sont l'extrémité céphalique et le tronc (Photos 5 et 6).

Il n'y a le plus souvent aucun signe fonctionnel. Les aires ganglionnaires sont libres. Le bilan biologique est en général normal en particulier la NFS et les LDH.



Photo 5 : Lymphome B centro-folliculaire nodulaire (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)



Photo 6 : Lymphome B centro-folliculaire en plaque (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

D. Histopathologie [21]

L'infiltrat néoplasique est dermique ou dermo-hypodermique, épargnant l'épiderme. Sous forme de nappes diffuses ou de nodules, rappelant l'aspect observé dans les lymphomes folliculaires ganglionnaires.

Les cellules néoplasiques des LBCP-CF rappellent les éléments constituant le centre germinatif des follicules lymphoïdes activés. Il s'agit d'un mélange de centrocytes (petits ou grands lymphocytes à noyaux clivés), mêlés à des centroblastes et des immunoblastes.

Contrairement à leurs équivalents ganglionnaires, les LBCP-CF ne sont pas classés en grades.

E. Immunohistochimie :

Les cellules tumorales ont un phénotype centrogerminatif CD20+ et BCL6+ et dans la majorité des cas n'expriment pas BCL2 contrairement à l'équivalent folliculaire ganglionnaire [23].

F. Diagnostic différentiel :

L'un des principaux problèmes qui se posent, est de faire le diagnostic différentiel entre un lymphome cutané primitif et un envahissement cutané secondaire par un lymphome B systémique [25]. Il faudra donc éliminer :

a. Une leucémie lymphoïde chronique avec infiltrat cutané.

b. Un lymphome folliculaire ganglionnaire : surtout en cas de positivité du BCL2. La recherche d'une translocation T(14 ; 18) par FISH peut être utile [25].

c. Un lymphome B à grandes cellules cutané primitif ou secondaire plus péjoratif : certains LBCP-CF sont constitués de grands centrocytes et/ou centroblastes et immunoblastes. La recherche de la mutation de MYD88 peut être préconisée, puisqu'elle est assez fréquente dans les lymphomes de type jambe et exceptionnelle dans les autres entités.

Un bilan d'extension par tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est obligatoire dans tous les cas pour répondre à la définition du lymphome cutané primitif. L'étude de la moelle osseuse est quant à elle optionnelle [24].

G. Pronostic et traitement :

Le PC-FCL a une évolution indolente avec une survie spécifique à 5 ans de 100 %, mais l'évolution progressive des lésions peut former des tumeurs de grande taille invalidantes et affchantes. En cas de lésion unique, le traitement repose sur une radiothérapie ou une exérèse chirurgicale. Si les lésions sont multiples, un traitement par anticorps anti-CD20 ou radiothérapie multi-champs seront à discuter au cas par cas. La récurrence est fréquente au cours du suivi, qui doit donc être prolongé et repose principalement sur l'examen clinique [25,26].

Lymphome B cutané de la zone marginale de type MALT (LBCP-ZM) :

Le LBCP-ZM représente environ 40 % des lymphomes B cutanés primitifs. Il atteint les sujets adultes.

A. Présentation clinique :

Les lésions cutanées sont généralement de multiples papules et/ou nodules de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre (photo 7), groupées ou éparées sur les membres ou le tronc. Elles ne sont ni douloureuses ni prurigineuses. Il n'y a pas d'adénopathie. En général, la NFS est normale, et il n'y a pas d'élévation des LDH [26].



Photo 7 : Lymphome B cutané de la Zone marginale type MALT (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

B. Histopathologie :

L'infiltrat dermique contient des follicules lymphoïdes parfois anormaux.

Les lymphocytes B néoplasiques sont petits et ont un phénotype post-germinatif mature CD20+, BCL6-, CD10-, BCL2+, MUM1+.

Il peut exister en périphérie de l'infiltrat des nappes de plasmocytes avec une expression monotypique d'une chaîne légère (plus souvent kappa que lambda).

Les translocations caractérisant les lymphomes B de type MALT systémiques ne sont qu'exceptionnellement retrouvées dans LBCP-ZM [30].

C. Diagnostic différentiel :

a. Infiltrat lymphocytaire réactionnel pseudo-lymphomateux : les critères de distinction les plus utiles sont la démonstration du caractère clonal de l'infiltrat.

b. Pseudo-lymphome borrélien : envisagé devant un infiltrat lymphocytaire B à petites cellules d'évolution chronique. Cela justifie d'effectuer une sérologie voire une PCR spécifique de *Borrelia burgdorferi*, et la mise sous traitement antibiotique d'épreuve au moindre doute en zones d'endémie [26,27].

c. Les localisations cutanées secondaires de lymphomes ganglionnaires de la zone marginale ou du manteau sont exceptionnelles. Le contexte clinique et les marqueurs utilisés pour le diagnostic dans le ganglion aident beaucoup.

D. Pronostic et traitement :

Le pronostic de ce lymphome est excellent, avec une survie à 5 ans qui peut être estimée à 100 % comme pour le LBCP-CF.

Les modalités du traitement sont très proches de celles du LBCP-CF, reposant sur la radiothérapie ou l'excision pour des lésions isolées et la radiothérapie multi-champ ou le rituximab pour des lésions multiples. Les rechutes sont fréquentes.

Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif, « de type jambe » (LBCP-GC-TJ) :

Il s'agit d'une forme primitivement cutanée de lymphome B diffus à grandes cellules, représentant environ 10% des lymphomes B cutanés primitifs, et 5 % des lymphomes cutanés (GFELC 2013-2016).

Ce lymphome apparaît maintenant comme une entité à part entière dans l'actualisation OMS 2016 [2,3].

Il survient chez des sujets âgés de plus de 70 ans, avec une nette prédominance féminine (sex-ratio de 1:4 environ) [1,28].

A. Présentation clinique :

Les lésions sont des tumeurs rouges violacées, d'évolution rapide vers des dimensions parfois supérieures à 10 cm et souvent ulcérées. Uniques ou multiples. La localisation typique, justifiant l'appellation actuellement admise, est le membre inférieur, mais d'autres régions cutanées peuvent être concernées (Figures).

L'examen clinique doit rechercher une atteinte ganglionnaire qui peut déjà être présente au moment du diagnostic. Le bilan biologique est normal, les LDH peuvent être élevées en cas de forte masse tumorale [27,28].



Photo 8 : Lymphome B cutané à grandes cellules de type jambe (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)



Photo 9 : Lymphome B cutané à grandes cellules de type jambe siègeant sur l'épaule (Dr TAIBI, service de dermatologie du CHU Mustapha Bacha, Alger)

B. Histopathologie et biologie moléculaire; mutations de MYD88 :

Une prolifération dermique ou dermo-hypodermique dense d'architecture diffuse de grands lymphocytes atypiques à noyaux arrondis : les immunoblastes [29].

Sur le plan phénotypique, il s'agit de cellules B, avec un profil plutôt de type « non centro-germinatif » : BCL2+, MUM1+, BCL6 hétérogène variable.

Il est actuellement admis que l'anomalie moléculaire récurrente ayant une signification diagnostique et pronostique est la mutation de MYD88 [31]. Fréquemment présente dans les LBCP-GC-TJ, elle permet d'éliminer un LBCP-CF et semble associée à un pronostic plus péjoratif.

C. Pronostic du LBCP-GC-TJ :

Ce lymphome a un comportement agressif avec possibles atteintes viscérales, incluant notamment une atteinte cérébrale grevant le pronostic.

Comme pour les autres lymphomes B agressifs, le pronostic a été révolutionné par la thérapie ciblée anti-CD20 (Rituximab) associée à la polychimiothérapie : R-CHOP. Ce traitement a fait basculer la survie spécifique à 3 ans de 45% à environ 85%. Néanmoins, une surveillance clinique prolongée est nécessaire.

Conclusion :

Les lymphomes cutanés offrent un univers multiple et complexe. Leur grande hétérogénéité clinique, immunohistologique et évolutive nécessite une prise en charge

très spécialisée, alliant dermatologues et anatomopathologistes mais aussi hématologues, et reposant sur des réunions de concertations pluridisciplinaires RCP où la confrontation anatomoclinique est obligatoire.

Date de soumission :

14 Avril 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Markova A, Martin A. Weinstock. (2010) Trends in Cutaneous Lymphoma Epidemiology. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 10, Suppl. 2, S63-S66, 2010
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
3. Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms *Blood* 2016. 127(20):2375-90.
4. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. (2007) 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* 110: 479-84
5. Olsen, E., et al. Revisions to the staging and classification of 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(6): p. 1713-22.
6. Grob JJ (2005) Epidémiologie du Mycosis Fongoïde. *Ann Dermatol Vénérolog* 132: 5S11-2
7. Kehn CA, Belongie IP, Shistik G et al. (2007) The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 14: 102-11
8. Vergier B et al (2000). Transformation of Mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000; 95 :2212-8.
9. Ram-Wolff C, (2017). Lymphomes cutanés ; EMC – Hématologie Vol 12 ; N°3 ; Aout 2017
10. Leshman JS et al, (2010). Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol* 2010; 146 : 607-13.
11. Steffen C, (2005). Ketro-Goodman disease, Woringer-Koloppdisease, and pagetoïde reticulosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27 : 68-85.
12. Kempf W et al, (2008). Granulomatous mycosis fungoides. A multicenter study of the cutaneous lymphoma task force of the EORTC. *Arch Dermatol* 2008; 144 : 1609-17.
13. Beylot-Barry M et al, 2010. Prise en Charge Des Lymphomes T cutanés : Recommandations du groupe français des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venerol* 2010; 137 : 611-21.
14. Olsen E et al, (2007). Revision to the staging and classification of Mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the ISCL and the cutaneous lymphoma task force of the EORTC. *Blood* 2007; 110 : 1713-22.
15. D'Incan M, Souteyrand P (2009) Lymphome de Sézary et autres lymphomes érythrodermiques. In: Saurat JH. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris: Masson. p. 519-21
16. Nicolas Ortonne, et al. KIR3DL2 : une nouvelle étape dans l'histoire du syndrome de Sézary. *M/S n° 8-9*, vol. 22, août-septembre 2006
17. Bagot M, Ortonne N, (2012) Lymphomes cutanés: Classification. *EMC Dermatologie*, 98-680-A-15.
18. Beylot-BarryM, Vergier B, (2013). Lympho-proliférations cutanées CD30+ et Papilose lymphomatoïde. *Les Lymphomes cutanés sous l'égide du GFELC*. Paris: Springer-Verlag; 2013 : 95-110
19. Kempf W et al, (2011). Consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30+ lympho-proliferative disorders. *Blood* 2011; 118 :4024-35
20. Suarez et al(2013) Primary cutaneous B-cell lymphomas. Part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol* Sep2013, 329.e2.
21. Kempf W, Denisjuk N, Kerl K, Cozzio A, Sander C (2012) Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Journal of the German Society of Dermatology. JDDG*; 2012, 10:12-23
22. Grange F et al, (2013). Lymphomes B cutanés centrofolliculaires. *Les Lymphomes cutanés sous l'égide du GFELC*. Paris: Springer-Verlag; 2013 : 169-175.
23. Pham-Ledard A, Cowppli-Bony A et al (2015) Diagnostic and Prognostic Value of BCL2 Rearrangement in 53 Patients With Follicular Lymphoma Presenting as Primary Skin Lesions. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:362-373.
24. Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R (2008) Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 142: 52-6
25. Kim BK, et al. Clinico-pathologic, immuno-phenotypic, and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2005.
26. Grange F et al, (2013), Lymphomes B cutanés de la zone marginale. *Les lymphomes cutanés – sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés*
27. Ram-Wolff C, (2016), Lymphomes B cutanés. *EMC- Dermatologie*. Vol 11; N°4 ; Nov 2016
28. Grange F, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinico-pathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007; 143:1144-1150.
29. Hristov A.C (2012) Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Diagnostic Considerations*. *Arch Pathol Lab Med—Vol 136*, August.
30. Takino H, Li C, Hu S, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinico-pathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol*. 2008;21.
31. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, Leduc M, Petrella T, Vergier B, Martinez F, Cappellen D, Merlio JB, Grange F. High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*. 2014;150(11):1173-9.