

Le dossier – Lymphomes cutanés

Lymphomes cutanés B : actualités

RÉSUMÉ : Les lymphomes cutanés B, représentant 25 % des lymphomes cutanés, sont de présentation clinique variable et constituent un groupe de lymphomes constitué d'entités distinctes. D'une part, des lymphomes de comportement indolent (lymphomes cutanés B des centres folliculaires et de la zone marginale), d'autre part, le lymphome diffus à grandes cellules de type jambe, agressif, d'évolution plus rapide. Un bilan d'extension complet est toujours nécessaire. Leur prise en charge est adaptée au diagnostic, à leur pronostic attendu et à leur stade clinique.



A. PHAM-LEDARD

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX;
Inserm 1053, UMR BaRiTon,
équipe oncogénèse des lymphomes cutanés,
Université de BORDEAUX.

Les lymphomes cutanés B (LCB) représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés et sont pour la majorité d'entre eux indolents. Ils ont été individualisés depuis 1997 en tant qu'entités distinctes des lymphomes systémiques, ce qui a permis une meilleure vision de ces lymphomes en intégrant leur pronostic. Cette classification a été révisée en 2018 [1]. Les LCB primitifs sont désormais diagnostiqués et pris en charge majoritairement par les dermatologues en France. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisées par les cliniciens, pathologistes et biologistes moléculaires référents des centres appartenant au Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC <https://www.gfelc.org/>) permettent aux dermatologues libéraux

d'adresser leurs cas afin qu'un diagnostic précis soit établi et qu'une prise en charge des patients soit proposée.

Par définition, un lymphome cutané primitif B n'a pas d'atteinte extra-cutanée au diagnostic. Une localisation cutanée secondaire d'un lymphome systémique doit être éliminée car la prise en charge sera différente. Par conséquent, en présence d'une prolifération cutanée lymphoïde B clonale, un bilan complet est nécessaire (clinique, biologique et scanner thoraco-abdomino-pelvien). La biopsie ostéomédullaire n'est quant à elle pas requise, considérée comme optionnelle en France en l'absence de signe d'appel biologique. Leur classification en stades cliniques "T" est bien codifiée (**tableau I**) et guide la prise

Classification	Description
T1	Lésion cutanée solitaire • T1a : lésion cutanée solitaire ≤ 5 cm de diamètre • T1b : lésion cutanée solitaire > 5 cm de diamètre
T2	Atteinte cutanée locorégionale : plusieurs atteintes cutanées limitées à 1 zone corporelle ou 2 zones contiguës : • T2a : toutes les lésions sont regroupées sur une zone ≤ 15 cm de diamètre • T2b : toutes les lésions sont regroupées dans une zone entre 15 et 30 cm • T2c : toutes les lésions sont regroupées sur une zone > 30 cm de diamètre
T3	Atteinte cutanée généralisée • T3a : multiples lésions situées dans 2 régions corporelles non contiguës • T3b : multiples lésions situées dans ≥ 3 zones corporelles

Tableau I : Classification "T" des lymphomes cutanés B (par définition N0M0 au diagnostic), d'après Kim YM et al. Blood, 2007;110:479-484.

en charge : T1 (tumeur solitaire), T2 (atteinte régionale), T3 (atteinte généralisée).

Les LCB les plus fréquents sont le lymphome cutané B de la zone marginale (LBZM), le lymphome cutané B des centres folliculaires (LBCF) et le lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe (LBTJ). Pour permettre un diagnostic précis entre ces différents types de lymphomes cutanés B et éliminer aussi d'autres diagnostics comme une hyperplasie lymphoïde réactionnelle, il est indispensable de réaliser une biopsie de bonne qualité comprenant l'hypoderme, de préférence au bistouri à lame, afin d'avoir une représentation architecturale de l'infiltrat lymphoïde et suffisamment de matériel pour permettre la réalisation des immunomarquages nécessaires au diagnostic.

L'analyse de la clonalité B sur la biopsie est utile au diagnostic, permettant en particulier d'éliminer une hyperplasie lymphoïde réactionnelle. Les immunomarquages peuvent se faire la biopsie fixée dans le formol, de même que l'analyse de clonalité. Cette dernière étant parfois ininterprétable sur formol, un prélèvement congelé à l'état frais ou après transport dans le RNA later pourra alors être nécessaire.

Lymphomes cutanés B indolents

Il s'agit du LCB de la zone marginale et du LBC des centres folliculaires. Leur caractérisation anatomopathologique, génétique et moléculaire a permis de les séparer des lymphomes systémiques, nécessitant une prise en charge peu

agressive adaptée à leur pronostic. Le **tableau II** résume la présentation clinique, le phénotype, le bilan nécessaire, le pronostic et le traitement préconisé.

1. Lymphome cutané B de la zone marginale (fig. 1)

Cliniquement, il s'agit de papules ou de petites plaques rosées siégeant volontiers sur le tronc. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération B à petites cellules, d'architecture nodulaire à diffuse, CD20+ BCL2+ BCL6- CD10-, associée souvent à des plasmocytes monotypiques (lambda ou kappa). Un clone B majoritaire est souvent identifié. Des mutations de *FAS* (gène impliqué dans l'apoptose) ont été rapportées [2], cependant elles ne sont pas recherchées en routine (pas d'impact clinique).

	Lymphome B de la zone marginale	Lymphome B des centres folliculaires	Lymphome B de type jambe
Âge médian, sex ratio	53 ans – H > F : 2/1	58 ans – H > F : 1,8/1	78 ans – F > H : 1,47/1
Présentation cutanée	Papule(s), nodules(s), évolution lente	Plaque(s), papule(s), nodule(s), tumeur(s), évolution lente	Nodule(s), papule(s), plaque(s) tumeur(s), ulcère, évolution rapide
Topographie	Tronc, membres supérieurs	Tête et cou, tronc	Membre inférieur (70 %)
Bilan d'extension recommandé	Biologie comprenant NFS (si hyperlymphocytose, compléter par immunophénotypage sanguin), fonction rénale, hépatique, EPP, sérologie Lyme, LDH, TDM TAP	Biologie comprenant NFS, fonction rénale, hépatique, LDH, TDM TAP	Biologie comprenant LDH, TDM TAPC et/ou TEP
Biopsie : phénotype	CD20+BCL2+BCL6-CD10-, monotypie kappa ou lambda	CD20+BCL2-BCL6+CD10 variable, FOXP1-, MUM1+/-, MYC+/-	CD20+BCL2++BCL6+CD10-, MUM1++, FOXP1++, MYC+
Principaux diagnostics différentiels	Hyperplasie lymphoïde réactionnelle, localisation cutanée d'un LZM systémique	Localisation cutanée d'un lymphome folliculaire, LBTJ (pour les cas à grandes cellules)	Localisation cutanée d'un lymphome systémique, LBCF à grandes cellules
Bilan pré-thérapeutique	Si rituximab : sérologies hépatites B et C, mise à jour des vaccins + vaccin anti-pneumococcique à faire en amont du traitement (et probablement COVID-19)		• Sérologies hépatites B et C, mise à jour des vaccins + vaccin anti-pneumococcique • Échographie cardiaque si anthracyclines envisagées
Survie à 5 ans	99 %	90-95 %	50-74 %
• Rechute cutanée	~50 %	~30 %	~50 %
• Extension extra-cutanée	3 %	5-10 %	30-50 %
Traitement recommandé	• Localisé : radiothérapie, chirurgie (si minime clobétasol ou injections de corticoïdes possibles) • Multiple : rituximab IV ou radiothérapie multichamp		Rituximab + polychimiothérapie

Tableau II : Diagnostic, bilan, pronostic et prise en charge des LCB. EPP : électrophorèse des protéides sériques ; F : femme ; H : homme ; LBTJ : lymphome B de type jambe ; LBCF : lymphome cutané B des centres folliculaires ; LZM : lymphome cutané de la zone marginale ; LDH : lactate déshydrogénase ; TDM TAP/C : tomodensitométrie thorax-abdomen-pelvis/crâne.

Le dossier – Lymphomes cutanés

Le pronostic est excellent en termes de survie (proche de 100 % à 5 ans). Les rechutes cutanées sont fréquentes, mais sans impact sur le pronostic. Le traitement en cas de récurrence sera décidé selon les mêmes critères que lors de la prise en charge initiale.

2. Lymphome B des centres folliculaires

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué cliniquement devant un ou plusieurs nodules ou tumeurs entourés de lésions infiltrées arciformes érythémateuses correspondant à la réticulose de Crosti (**fig. 1**). Il peut aussi s'agir de nodules ou de tumeurs sans spécificité, d'évolution lentement progressive sur des mois, voire des années, avec parfois des épisodes de régression partielle spontanée. Les localisations préférentielles sont la tête (en particulier le cuir chevelu) et le tronc (surtout pour la forme à type de réticulose de Crosti).

L'analyse histologique montre un infiltrat B lymphocytaire clonal, de taille petite à moyenne, centrocytique, parfois mixé avec des centroblastes, d'architecture folliculaire à diffuse, CD20+ BCL6+. Les marqueurs BCL2 et CD10 sont le plus souvent négatifs, contrairement aux lymphomes centrofolliculaires systémiques. Dans certains cas, l'infiltrat est majoritairement constitué de grandes cellules (grands centrocytes clivés et/ou centroblastes). Il existe un réseau folliculaire dendritique (CD21+) associé et un infiltrat T réactionnel associé [3]. Le pronostic est bon (survie à 5 ans : 90 %) même si, là aussi, les récurrences cutanées sont fréquentes et des récurrences extra-cutanées possibles. La translocation t(14;18), impliquant l'oncogène *BCL2*, caractéristique des lymphomes folliculaires systémiques, est rare dans les lymphomes cutanés (< 10 % des cas), mais pourrait être prédictive d'une évolution extra-cutanée [4]. Cette translocation sera recherchée en cas d'expression du *BCL2* par les cellules tumorales, ou de coexpression *BCL2*-CD10, ou en cas de forte suspicion de lymphome systémique.

3. Traitement des lymphomes cutanés indolents [5, 6]

Le traitement est adapté à leur pronostic, qui est excellent, et au stade clinique. En cas d'atteinte localisée, ou peu étendue (T1 et T2a-b), une radiothérapie est proposée ; une modalité "multichamp" sera proposée en cas de lésions multiples (< 4-5). La chirurgie est une autre option, cependant la rançon cicatricielle est plus visible que lorsqu'une radiothérapie est effectuée et expose à davantage de récurrences. Elle doit être réservée à des lésions de petite taille.

Ces dernières années, il a été démontré qu'une radiothérapie "faible dose" (2 fois 4 Gy) donnait des résultats aussi satisfaisants en termes d'efficacité et de risque de rechute que des protocoles d'irradiation classiques (24-30 Gy). L'avantage est que le nombre de séances est considérablement réduit [7]. En cas de lésions multiples (T2c-T3), un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) sera proposé sous forme de 4 injections intraveineuses à 7 jours d'intervalle. Dans le LCB de la zone marginale, une antibiothérapie peut être discutée (amoxicilline 3 g/j ou doxycycline 200 mg/j durant 21 j), surtout dans certaines régions endémiques de borréliose ou en cas d'orientation clinique. En cas de récurrence cutanée, ce qui est fréquemment observé, le même type de traitement sera répété, adapté au type de lésion et au stade T.

4. Suivi des LCB indolents

Un suivi clinique dermatologique régulier est recommandé : examen du tégument et des aires ganglionnaires à la recherche d'une récurrence cutanée ou d'un ganglion, recherche d'autres points d'appel (altération de l'état général, sueurs nocturnes, fièvre). Le suivi systématique biologique et par imagerie n'est pas recommandé, il sera prescrit uniquement en cas de signe d'appel. Ce suivi sera proposé 2 à 4 fois par an durant 3 ans, voire 5 ans. 80 % des récurrences surviennent dans les 2 premières années.

Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe

1. Définition et caractéristiques cliniques et histologiques

Il se présente sous la forme de plaques ou de tumeurs violacées volontiers ulcérées, de croissance rapide sur quelques jours à quelques semaines, plus souvent multiples, localisées ou disséminées, touchant le membre inférieur dans 70 % des cas (**fig. 1**). Des sujets âgés (âge moyen : 78 ans), voire très âgés (> 80 ans pour environ la moitié des patients) sont touchés, avec une prédominance féminine. L'analyse de la biopsie montre une prolifération lymphoïde diffuse, dermohypodermique, constituée de nappes de grandes cellules B CD20+ aux noyaux arrondis, immunoblastes et/ou centroblastes [8].

Le diagnostic différentiel avec un LBCF riche en grandes cellules centroblastiques (de type "indolent") est parfois difficile, et nécessite alors une expertise anatomopathologique en raison de son implication pronostique et thérapeutique majeure. Les LBTJ ont un profil phénotypique de type "cellule B activée", CD10-/MUM-1 +/FOXP1 +/BCL2 +/-BCL6± [1, 9]. L'absence d'expression de CD10 et l'expression intense de MUM1 et de FOXP1 sont particulièrement discriminantes pour le diagnostic [9].

2. Pronostic

Il s'agit d'un lymphome de mauvais pronostic, avec des taux de survie spécifique à 5 ans variant entre 50 % et 74 % dans la plupart des séries, lié à une tendance forte à la récurrence cutanée mais aussi extra-cutanée y compris extra-ganglionnaire comme les localisations cérébrales non exceptionnelles. Le pronostic est plus sombre en cas de lésions multiples et de localisation à la jambe. Grâce à une étude rétrospective comparant les patients traités entre 1998-2003 et 2004-2010, le GFELC a montré une amélioration de la survie spécifique à 5 ans de 46 % à 66 % entre les périodes. Cette amélioration était

expliquée par l'utilisation plus fréquente de la combinaison de rituximab + polychimiothérapie qui constitue actuellement le traitement de référence [10].

3. Oncogenèse et avancées biologiques

Les caractéristiques histologiques morphologiques et phénotypiques du LBTJ sont proches de certains lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), notamment le sous-type "cellule B activée" ou "non centre germinatif", défini par l'analyse du transcriptome. L'inactivation du gène *CDKN2A* (locus 9p21 – protéine p16) est identifiée dans 70 % des cas de LBTJ. Des translocations impliquant des proto-oncogènes comme *BCL6* (1/4 des cas) ou *MYC* (13 % à 30 % des cas) peuvent aussi être observées [11, 12]. Les techniques de séquençage haut débit (NGS, *next generation sequencing*) ont permis d'observer des mutations récurrentes comme la mutation de *MYD88* (la protéine MYD88 encode une protéine adaptatrice des récepteurs *Toll-like* et des récepteurs à l'interleukine 1) présente dans 70 % des cas et les mutations de la voie du BCR (*B-cell receptor*) [13, 14].

La plupart de ces mutations concernent des gènes jouant un rôle important dans la fonction biologique du lymphocyte B, favorisant l'activité constitutive de la voie NFκB (fig. 2). Cette mutation *MYD88* est un facteur pronostic indépendant (survie spécifique plus courte) [15] et représente une aide au diagnostic des LCB, notamment pour les différencier des LCB centrofolliculaires à grandes cellules [16].

D'autres mutations impliquant des gènes connus pour activer la voie NFκB ou favorisant l'échappement immunitaire ont été identifiées notamment CD79A/B (45 %), PIM1 (40 %), TBL1XR1 (33 %), ainsi que des mutations de IRF4 (21 %), CD58 (10 %) et MYC (26 %). Les mutations de la voie du BCR (CD79a/b, CARD11) sont associées à une moins bonne réponse au rituximab-poly-



Fig. 1 : Présentation clinique des lymphomes cutanés B. **Panel de gauche :** LCB de la zone marginale (papules rosées, nodule érythémato-violacé); **panel du centre :** LCB des centres folliculaires (tumeur rosée d'évolution lente du cuir chevelu, papules et plaques arciformes du dos); **panel de droite :** LCB type jambe (tumeurs ulcérées d'évolution rapide sur la jambe, plaques maculeuses et légèrement papuleuses rosées).

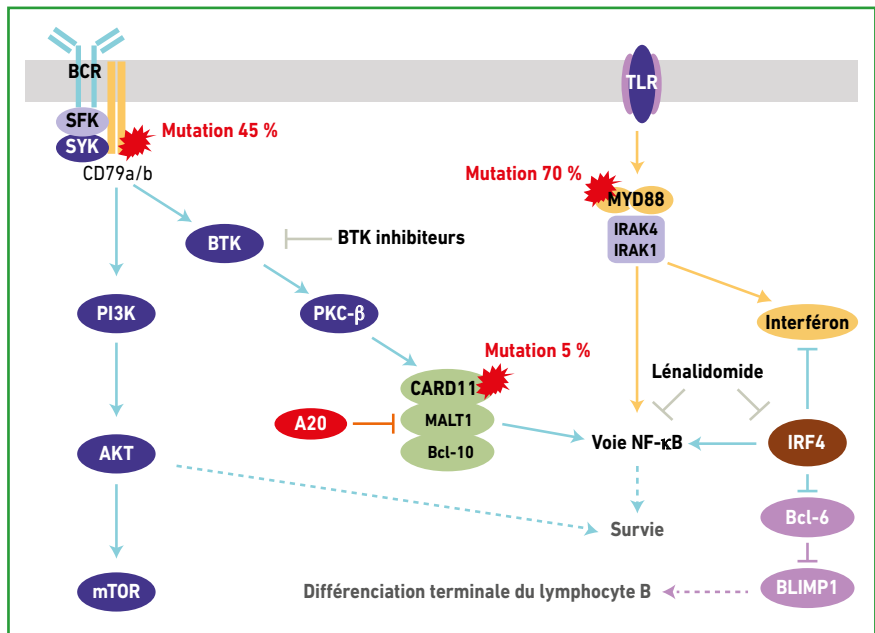


Fig. 2 : Voies moléculaires impliquées dans les LCB diffus à grandes cellules de type jambe.

chimiothérapie et à une survie sans récidive plus courte [13].

4. Prise en charge thérapeutique actuelle

Les malades atteints de LBTJ sont plus âgés de 15 ans en moyenne que ceux

atteints de leur équivalent ganglionnaire. Un traitement associant rituximab et polychimiothérapie, de type R-CHOP, adapté à l'âge physiologique (mini-CHOP ou suppression des anthracyclines, support avec facteur de croissance, suivi social et nutritionnel) est

Le dossier – Lymphomes cutanés

actuellement le traitement de référence, y compris pour les formes à tumeur unique chaque fois que l'état général le permet. Le taux de rémission complète ainsi obtenu est supérieur à 85 %. Cependant, il peut exister des formes réfractaires ou surtout des récides qui posent alors d'importantes difficultés thérapeutiques chez ces sujets âgés à qui proposer une deuxième ligne de chimiothérapie n'est souvent pas envisageable.

5. Perspectives thérapeutiques

Le lénalidomide a fait l'objet d'un essai thérapeutique en monothérapie chez des patients réfractaires ou en rechute après R-polychimiothérapie dont les résultats sont encourageants, permettant l'obtention de réponses objectives dans 58 % des cas et un contrôle à 6 mois dans 25 % des cas [17]. Au vu des mutations fréquentes impliquant la voie du BCR, les inhibiteurs de la kinase de Bruton pourraient être pertinents, cependant des résistances ont été décrites après une réponse clinique initiale dans des cas isolés. L'analyse du profil mutationnel sera utile pour la décision d'un traitement ciblé (prédiction d'une sensibilité ou résistance à un inhibiteur par le profil mutationnel) dans les cas réfractaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
2. MAURUS K, APPENZELLER S, ROTH S *et al.* Panel Sequencing Shows Recurrent Genetic FAS Alterations in Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1573-1581.
3. Erratum in: WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714. *Blood*, 2019;134:1112.
4. PHAM-LEDARD A, COWPLI-BONY A, DOUSSAU A *et al.* 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.
5. SENFF NJ, HOEFNAGEL J, 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*, 2007;25:1581-1587.
6. SUÁREZ AL, QUERFELD C, HORWITZ S *et al.* Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:343.e1-11; quiz 355-356.
7. GOYAL A, CARTER JB, PASHTAN I *et al.* Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:408-410.
8. VERMEER MH, GEELLEN FA, VAN HASELEN CW *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*, 1996;132:1304-1308.
9. MENGUY S, BEYLOT-BARRY M, PARRENS M *et al.* Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphomas: relevance of the 2017 WHO Classification. *Histopathology*, 2019;74:1067-1080.
10. 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.
11. 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*, 2014;27:402-411.
12. SCHRADER AMR, JANSEN PM, VERMEER MH *et al.* High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*, 2018;42:1488-1494.
13. DUCHARME O, BEYLOT-BARRY M, PHAM-LEDARD A *et al.* Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2334-2342.e8.
14. MARESCAL S, PHAM-LEDARD A, VIAILLY PJ *et al.* Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type by massive parallel sequencing. *J Invest Dermatol*, 2017;137:1984-1994.
15. 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.
16. MENGUY S, GROS A, PHAM-LEDARD A *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1741-1744.
17. BEYLOT-BARRY M, MERMIN D, MAILLARD A *et al.* A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1982-1989.

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