

Actualités sur la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs

Olivier Dereure

CHU de Montpellier, Hôpital Saint-éloi
o-dereure@chu-montpellier.fr

La compréhension et la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs ont été bouleversées par un certain nombre de concepts et d'innovations au cours des dernières années tant sur le plan diagnostique que thérapeutique tandis que la description de formes cliniques rares et souvent trompeuses s'est poursuivie. Cette évolution récente concerne avant tout les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE : mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) mais aussi les autres catégories de lymphomes cutanés primitifs, T ou B quoique de façon moins spectaculaire.

Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence des LCTE semble augmenter progressivement avec le temps et a été estimée à environ 6,4 nouveaux cas/an/million aux Etats-Unis, avec des taux d'incidence plus élevés chez les hommes et les Afro-Américains. Des facteurs de risque ont été identifiés par une étude internationale : IMC > 30 kg/m², tabagisme pendant plus de 40 ans, antécédent d'eczéma, contexte familial de myélome et certaines professions telles que peintres, charpentiers, travailleurs du bois et agriculteurs ayant une activité dominante liée aux végétaux. En revanche, le risque était réduit en cas d'activité physique de loisirs même modérée. La responsabilité de l'hydrochlorothiazide a également été récemment évoquée mais reste débattue.

Classification

La classification des lymphomes cutanés primitifs évolue régulièrement et évoluera encore en parallèle à celle des lymphomes en général et la classification internationale la plus récente (2016) identifie désormais clairement un certain nombre d'entités rares absentes de la version précédente (ou uniquement sous une forme provisoire) notamment les lymphome CD4+ pléomorphes à petites et moyennes cellules de type T Helper Folliculaires (THF), les lymphoproliférations cutanées acrales indolentes CD8+ ou encore les lymphomes sous-cutanés à type de panniculite (tableau 1) [1].

Méthodes diagnostiques

La mise en évidence de nouveaux marqueurs membranaires assez spécifiques des cellules de Sézary

est un vrai progrès car elle permet de s'affranchir au moins en partie de leur identification purement visuelle souvent délicate et permet une quantification

TABLEAU 1. Classification OMS actualisée 2016 des lymphomes cutanés primitifs.

Specific or provisional entities of mature T- and NK-cell neoplasms
Mycosis fungoides
Mycosis fungoides variants
Pilotropic mycosis fungoides
Granulomatous slack skin
Localized pagetoid reticulosis
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease
Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma (provisional)
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)
Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorders (provisional)
Epstein-Barr virus (EBV) positive mucocutaneous ulcer (provisional)
Specific entities of mature B-cell neoplasms
Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Other lymphomas with frequent primary cutaneous involvement
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)
Intravascular large B-cell lymphoma
Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

plus objective. Le marqueur le plus intéressant est probablement le CD158k, utilisable en immunohistochimie et en cytométrie de flux, mais d'autres marqueurs ont également été définis tels T-plastine NKp46 et Twist [2]. CD158k représente également une cible thérapeutique intéressante pour une biothérapie ciblée.

L'utilisation des méthodes de biologie moléculaire est désormais routinière dans les centres experts selon des techniques standardisées et les résultats ont un impact souvent décisif sur le diagnostic final en particulier dans le mycosis fongoïde où le diagnostic histologique peut rester assez longtemps délicat. La confrontation anatomo-clinique, si importante dans le diagnostic de ces entités, devient ainsi une confrontation anatomo-clinico-moléculaire permettant un diagnostic et un traitement plus précoces et plus spécifiques.

La cytométrie de flux progresse également dans ces entités, dans le syndrome de Sézary bien entendu avec identification de la population CD4+CD26-CD7-CD158k+ (mais aussi TWIST + et T plastine +) qui correspond très probablement au clone tumoral circulant mais aussi dans le mycosis fongoïde avec baisse de l'expression de la molécule Fas (CD95) par les lymphocytes CD4+ circulants par rapport aux infiltrats bénins [3]. Enfin, l'intérêt de nouveaux moyens d'investigation morphologique telle que le TEP-scan demande encore à être précisé.

Lymphomes cutanés T primitifs

Ils restent très largement dominés par les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE) qui regroupent mycosis fongoïde (MF) et ses variants et le syndrome de Sézary (SS).

Lymphomes cutanés T épidermotropes

Mécanismes physiopathologiques et actualités anatomo-cliniques

Les mécanismes physiopathologiques commencent à être mieux compris avec présence de mutations ou des modifications épigénétiques de certains gènes dits « *oncdrivers* » impliqués dans la régulation de l'apoptose post-activation antigénique, dans des voies de signalétique importantes dépendantes de NF-KB, de STAT3 ou encore de JAK ou de gènes suppresseurs de tumeurs [4]. L'implication de virus et notamment de rétrovirus exogènes reste pour l'instant très débattue mais une surexpression de certaines séquences rétrovirales endogènes a été récemment identifiée, pouvant aboutir à l'expression de protéines rétrovirales d'enveloppes qui pourraient entraîner une stimulation antigénique permanente ou au contraire générer une immunosuppression locale [5].



Figure 1. Mycosis fongoïde réticulé.

L'actualité clinique est plutôt dominée dans les formes histologiques « classiques » (interfolliculaires) par la description de nouvelles et rares formes cliniques de MF, parfois très trompeuses, notamment hypopigmentées en particulier chez les enfants (de phénotype plutôt CD8+) et les noirs, bulleuses, ichthyosiformes, réticulées (*figure 1*), papuleuses, psoriasiformes en particulier palmoplantaires (dangereuses car facilement confondues avec un psoriasis et parfois traitées par biothérapie ce qui ne fait qu'aggraver la maladie) (*figure 2*), interstitielles parfois pseudo-morphées, granulomateuses ou lichénoïdes/granulomateuses, télangiectasiques, photosensibles ou encore mimant un parapsoriasis en gouttes aigu faisant donc du MF la « grande simulatrice » du XXI^e siècle. En ce qui concerne le SS, on peut citer la description de rares formes non érythrodermiques où le diagnostic est affirmé par l'atteinte hématologique tout à fait spécifique, en se basant sur les critères biologiques de l'ISCL. La stadification des LCTE reste d'actualité et guide les décisions thérapeutiques.

Les formes annexotropes (pilotropes et à un moindre degré syringotropes) de MF sont désormais bien identifiées, avec des aspects histologiques purement pilotropes ou, au contraire, « combinés » associant à des degrés variables pilotropisme et

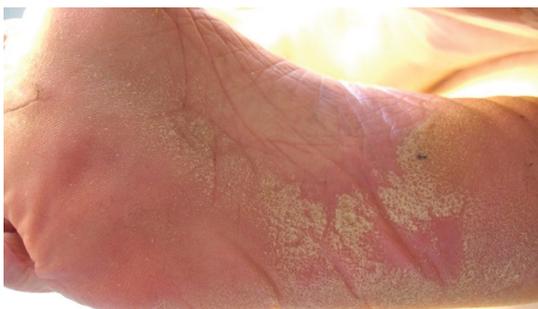


Figure 2. Mycosis fongoïde psoriasiforme palmoplantaire.

atteinte interfolliculaire plus « classique ». L'association à une mucinose folliculaire est classique mais inconstante. Un certain nombre de questions restent toutefois en suspens concernant la fréquence réelle de ces formes pilotropes par rapport aux formes classiques (augmentation régulière réelle du pourcentage de MF pilotropes ou meilleure identification ?), les mécanismes physiologiques qui sont peut-être différents de ceux des formes classiques, et le pronostic considéré initialement comme peut-être un peu moins favorable que dans les formes classiques à stade égal. Cette dernière notion est en réalité assez floue, repose peut-être sur des études biaisées et a été remise en question par des publications plus récentes. Elle concerne peut-être surtout les formes « combinées ».

Facteurs et index pronostiques – Stadification

Plusieurs publications récentes ont porté sur l'intérêt de l'index pronostique CLPI (Cutaneous Lymphoma Prognosis Index) qui s'applique aux lymphomes T et B en fonction des items choisis. Pour MF et SS les critères utilisés sont le sexe masculin, l'âge inférieur ou supérieur à 60 ans, la présence d'un folliculotropisme et le stade N1/Nx pour les stades précoces (Ia à IIa) et le sexe masculin, l'âge < ou > 60 ans, le stade B1/B2, N2/3 et la présence d'une atteinte viscérale pour les stades avancés (IIb à IVb) ce qui permet d'identifier trois groupes pronostiques (risque faible, intermédiaire ou élevé) pour la survie sans progression et/ou la survie globale [6]. Toutefois, ce modèle n'est pas validé par toutes les publications notamment en ce qui concerne les stades précoces.

Par ailleurs, dans la classification TNMB révisée en 2007, la présence d'un clone circulant identique au clone cutané, le sexe masculin, un taux élevé de LDH et l'âge plus avancé ont confirmé leur valeur pronostique dans le MF alors que la valeur pronostique indépendante de la transformation histologique en lymphome à grandes cellules (présence d'au moins 25 % de cellules de grande taille) n'est pas systématiquement retenue.

Actualités thérapeutiques

Traitements locaux

La principale innovation récente en terme de traitement topique est la mise sur le marché de la méchloréthamine ou chlorméthine en gel (valchlor : Ledaga[®]) à appliquer une fois par jour en couche mince sur les zones atteintes et qui permet un taux de réponse de l'ordre de 50 % [7]. Sa tolérance locale n'est toutefois pas parfaite avec de fréquentes réactions irritatives locales et quelques authentiques eczemas de contact ce qui conduit à

utiliser en parallèle une corticothérapie locale en façon assez systématique.

La photothérapie dynamique en lumière rouge par ALA ou MAL est manifestement efficace dans les MF en plaques ; elle mérite d'être essayée sur des plaques peu nombreuses, de surface limitée, siégeant notamment sur les zones photo exposées, par exemple sur des lésions « bastion » résistantes à un traitement systémique efficace par ailleurs [8].

La radiothérapie ou plutôt l'électronthérapie continue à être utilisée dans les LCTE et l'actualité est représentée par l'utilisation de doses réduites (10 à 12 Gy vs. au moins 30 à 40 Gy classiquement) ce qui limite les effets indésirables et permet de réitérer le traitement en cas de rechute [9]. Le taux de réponse est compris entre 70 % et 95 % mais la durée de réponse n'est pas clairement établie. Il est également possible d'utiliser avec succès de très petites doses (de l'ordre de 4 à 6 Gy) pour le traitement ponctuel de lésions individuelles notamment tumorales.

Traitements systémiques

Les nouveautés ont été particulièrement nombreuses au cours des dernières années et sont dominées par les anticorps thérapeutiques et de « petites » molécules notamment nouveaux anti-métabolites, immunomodulateurs et inhibiteurs d'histone déacétylases tandis que les données commencent à s'affiner concernant l'intérêt de l'allogreffe médullaire et la photochimiothérapie extracorporelle. Ces nouveaux moyens thérapeutiques sont avant tout destinés aux formes réfractaires et/ou avancées et interviennent en général en seconde ligne ou plus dans ces formes.

Cinq anticorps thérapeutiques ont montré un intérêt particulier dans les LCTE :

– L'alemtuzumab antiCD52 (Campath[®]) utilisé depuis plusieurs années par voie IV ou en injections sous-cutanées, cette dernière modalité étant nettement mieux tolérée et permettant d'obtenir de bons résultats parfois prolongés dans des formes multi-traitées.

– L'anticorps antiCD30 brentuximab (IgG1) couplé à un poison du fuseau, le monométhyl auristatin E ou vedotin (Adcetris[®]) utilisé par voie IV avec un taux de réponse compris entre 50 et 70 % et une survie sans progression qui peut atteindre 16 mois même chez des patients lourdement prétraités [10]. L'expression de CD30 à la surface des cellules cibles n'est pas forcément indispensable à l'activité clinique mais son efficacité est souvent limitée dans le temps et il sera probablement utilisé pour obtenir une rémission précoce avant un traitement de « maintenance » ou une allogreffe médullaire.

– L'anticorps anti-CCR4 (CC chemokine Receptor 4) mogamulizumab qui cible une molécule

membranaire des lymphocytes tumoraux avec un taux de réponse d'environ 29 % à 37 % dans les MF et 47 % dans les SS sur les lésions cutanée et 95 % sur la composante hématologique dont plus de 50 % de réponse complète [11].

– Le zanolimumab, antiCD4 humanisé (Humax-CD4), qui a fait l'objet de deux études de phase II qui ont montré un effet-dose et un taux de réponse de plus de 50 % avec la dose maximale pour une durée médiane de réponse parfois importante.

– L'anticorps IPH4102 anti-CD158k, dont les premiers résultats sont disponibles et semblent prometteurs.

L'actualité des chimiothérapies dans les LCTE est dominée par deux molécules, le pralatrexate et la forodésine respectivement inhibiteur des folates (utilisé en IV) et analogue de la synthèse des purines avec des résultats intéressants pour le premier [12] mais plus décevants pour le second quoique probablement là encore dose-dépendants.

Les inhibiteurs d'histones déacétylases agissent sur des enzymes qui interviennent dans la régulation épigénétique en modifiant le profil d'acétylation et donc le profil de transcription d'un certain nombre de gènes cibles impliqués en particulier dans l'apoptose et la prolifération lymphocytaire. Plusieurs molécules ont été développées notamment le vorinostat (Zolenz[®]) qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, le bélinostat, le panobinostat, le quisinostat, le resminostat et la romidepsine (Istodax[®]). Cette dernière molécule est utilisable en IV et a été évaluée dans deux essais de phase II chez des patients essentiellement atteints de MF et SS réfractaires et prétraités, avec des taux de réponse d'environ 35 % dont 6 à 7 % de réponse complète et une durée médiane de réponse de l'ordre de 15 mois [13]. L'effet anti-prurigineux est particulièrement net même quand une réponse objective n'est pas obtenue. Le vorinostat est utilisable par voie orale et a montré dans les études initiales chez des patients atteints de formes avancées et/ou réfractaires de MF et de SS un taux de réponse de l'ordre de 25 à 30 % en particulier sur les symptômes gênants tels là encore le prurit mais avec très peu de réponse complète et une survie sans progression relativement brève [14]. D'autres essais plus récents ont toutefois été plus encourageants avec des réponses durables de plus de deux ans dans un certain nombre de cas. L'intérêt des combinaisons reste encore hypothétique. Les effets indésirables sont en général légers à modérés et sont dominés par la fatigue et les troubles gastro-intestinaux, ainsi que par un surrisque thromboembolique. Les données sont pour l'instant plus fragmentaires pour le bélinostat IV, le quisinostat et le panobinostat par voie orale [15]. La tendance

est actuellement à utiliser ces molécules, soit plus tôt dans l'évolution de la maladie afin d'obtenir de meilleures réponses, soit comme traitement de « maintenance » dans les formes avancées après rémission par un autre traitement systémique.

La photochimiothérapie extracorporelle a fait l'objet de nombreuses publications portant pratiquement toutes sur des séries rétrospectives qui confirment globalement son intérêt dans les formes érythrodermiques (MF érythrodermique et SS) en particulier sur le contrôle du prurit, le plus souvent en association avec un traitement systémique (interféron, méthotrexate, bexarotène, etc.) ou une photothérapie externe, avec un taux de réponse de l'ordre de 60 à 70 %. Toutefois, des zones d'incertitude demeurent sur les associations les plus efficaces, le mode d'action et les facteurs prédictifs d'efficacité notamment en ce qui concerne la présence et l'importance d'un contingent sanguin.

L'avenir des traitements systémiques se situe peut-être également, comme dans d'autres affections néoplasiques, dans l'immunothérapie avec de nouvelles molécules (ou de nouvelles indications de molécules déjà plus anciennes) : modulateurs de check-points immunologiques tels les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) et l'anti-CTLA4 ipilimumab ; immunomodulateurs tels l'anti-IL4R dupilumab (pour rediriger la réponse immune vers un phénotype TH1 au lieu de TH2), légalidomide ; molécules qui interfèrent directement avec les voies de signalétique anormales mises en cause dans la physiopathologie des LCTE dont certaines sont en phase de développement précoce telles les inhibiteurs du protéasome dans une stratégie d'inhibition de NF-KB (bortézomib) ou des inhibiteurs de STAT3.

L'allogreffe de cellules souches a définitivement démontré sa supériorité par rapport à l'autogreffe et une revue récente [16] a fait le point sur les séries disponibles, toutes rétrospectives. Cette procédure peut permettre des survies prolongées chez un pourcentage appréciable de patients notamment après un conditionnement réduit mais au prix d'une morbidité importante tandis que la mortalité non liée à une rechute est loin d'être négligeable. Sélection des patients et créneau temporel idéal de greffe sont des paramètres majeurs dans le succès ou l'échec de la procédure, qui reste actuellement le seul traitement à vocation curative dans cette catégorie de lymphomes cutanés. Les meilleurs répondants sont manifestement les patients jeunes encore en bon état général avec une maladie à un stade avancé, une charge tumorale limitée et un risque majeur d'évolution et donc un mauvais pronostic d'ensemble. Il faut sans doute mettre en oeuvre ce traitement suffisamment tôt chez les

patients répondant à ce profil. Un PHRC a été mis en place récemment en France afin de mieux définir les paramètres pratiques, les profils répondeurs et le ratio bénéfice/risque.

Recommandations EORTC 2017

Une publication très récente détaille les recommandations actuellement en vigueur dans la stadification et le traitement des lymphomes cutanés épidermotropes de type MF et SS. Ces recommandations ne doivent pas être confondues avec un véritable algorithme thérapeutique mais font plutôt l'inventaire des molécules utilisables pour un stade donné et sur une ligne donnée de traitement. Établies sous l'égide de l'EORTC elles détaillent stade par stade les indications des stratégies de première et seconde ligne [17] en séparant globalement les formes précoces où un traitement de type « dermatologique » est recommandé en première ligne (topiques, photothérapie voire électrothérapie) et les formes avancées où les réponses aux traitements systémiques sont nettement moins bonnes et surtout moins durables au prix d'effets secondaires souvent plus lourds. Par ailleurs les formes pilotropes ont fait très récemment l'objet de propositions de recommandations thérapeutiques par le groupe hollandais.

Lymphoproliférations cutanées CD30+

Le spectre anatomo-clinique de la papulose lymphomatoïde s'est enrichi des trois nouvelles sous-classes à côté des formes classiques de type A (riche en grandes cellules proches de cellules de Sternberg CD30+), B (avec cellules de type Sézary) ou C (proche d'un lymphome cutané pur anaplasique à grandes cellules CD30+) : types D (avec lymphocytes cytotoxiques et lésions parfois ulcérées), E (angiocentrique/angiodestructeur mais sans présence de EBV contrairement aux lymphomes T/NK de type nasal, avec des lésions souvent en nombre limité mais de grande taille avec évolution escarrotique centrale) [18] (*figure 3*) et F (atteignant spécifiquement les follicules pileux). Des formes muqueuses en particulier buccales, parfois isolées, ont été récemment rapportées souvent dans les suites d'une infection virale aiguë à tropisme ORL. Le sous-type anatomo-clinique ne peut être actuellement considéré comme un marqueur pronostique fiable de l'évolutivité de la papulose, en particulier vers un lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+ ou un MF et ceci d'autant plus que plusieurs aspects peuvent s'associer sur une même biopsie ou chez un même patient, simultanément ou de façon séquentielle. Aucune nouveauté thérapeutique n'est venue vraiment bouleverser le traitement des papuloses lymphomatoïdes au cours des dernières années et la prise en charge reste



Figure 3. Lymphome CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules de phénotype THF monolésionnel.

largement basée sur les dermocorticoïdes, la photothérapie notamment UVB ou le méthotrexate.

L'actualité des lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ cutanés primitifs est plutôt centrée sur le décryptage des mécanismes moléculaires en particulier la présence dans certains cas de translocations impliquant DUSP22-IRF4 qui pourraient avoir une spécificité et une sensibilité de 100 % dans cette entité, sur les critères de distinction avec les MF secondairement transformés en lymphomes à grandes cellules CD30+ et sur le risque de développer ultérieurement un lymphome systémique du même type. Le brentuximab vedotin, particulièrement adapté au traitement de cette entité même quand il s'agit d'une forme cutanée, a été récemment évalué dans cette indication avec des taux de réponse encore plus importants que dans les MF, de l'ordre de 75 % dans l'étude de phase III. Une autre nouveauté est l'utilisation de la vinblastine en monochimiothérapie [19].

Des recommandations internationales concernant diagnostic, stadification et traitement de ce groupe d'entités ont été publiées en 2011 sous l'égide de l'ISCL [20].

Autres lymphomes T cutanés primitifs et nouvelles entités.

Au sein de ces entités disparates et de gravité très variable, les actualités sont représentées par la mise en évidence ou la description plus précise de certaines formes anatomo-clinique :

- Lymphomes cutanés T primitifs avec présence de marqueurs de type *Follicular T Helper* (PD1, bcl6, CXCL13, ICOS, CD10 notamment), qui mêlent d'authentiques LCTE avec expression de certains marqueurs tels PD1 et des lymphomes pléomorphes CD4+ à petites et moyennes cellules plus « spécifiques », monolésionnels (entités à la limite du



Figure 4. Papulose lymphomatoïde de type E.

pseudolymphome) (figure 4), oligolésionnels ou multilésionnels probablement plus agressifs et cliniquement différents des LCTE (lésions papulonodulaires diffuses) et qui doivent faire systématiquement écarter une localisation cutanée d'un authentique lymphome systémique surtout de type angio-immunoblastique [21].

– Lymphome sous-cutané CD8+ à type de panniculite, à différencier d'un lupus profond et efficacement traité par méthotrexate et corticothérapie générale.

– Lymphoproliférations cutanées CD8 indolentes en particulier des extrémités (oreilles initialement mais aussi nez et extrémités des membres) où peut exister une discordance marquée entre l'aspect clinique très indolent, souvent unilésionnel et non ou peu évolutif et une image histologique parfois plus inquiétante avec infiltrat monotone de cellules T CD8+ TIA+.

– Formes longtemps peu ou modérément évolutives (dites « *smoldering* »), même si souvent récidivantes, de lymphomes cutanés primitifs de phénotype gamma/delta marquées notamment par un épidermotropisme au contraire des formes habituelles de mauvais pronostic plutôt caractérisées par un infiltrat purement dermique.

Lymphomes cutanés B primitifs [22]

Formes indolentes

Des formes cliniques atypiques, très trompeuses cliniquement, sont de plus en plus rapportées tant pour les formes centro-folliculaires et que des zones marginales, avec des aspects papuleux miliaires pseudo-acnéiques, des formes mimant des rhinophymas ou encore en macules du visage [23].

Sur le plan du diagnostic, des publications récentes ont insisté sur la confusion possible entre des formes centro-folliculaires avec prédominance de grandes cellules et les lymphomes à grandes cellules de type jambe, pouvant conduire à des traitements inutilement agressifs et sur l'existence de formes fusiformes trompeuses de lymphome centro-folliculaire. La présence d'une expression importante de Bcl2 voire d'une véritable translocation t(14-18) n'est par ailleurs plus actuellement

considérée comme spécifique d'une localisation cutanée d'un lymphome folliculaire systémique et peut donc également être identifiée sur des formes cutanées primitives, sans connotation pronostique particulière d'ailleurs [24].

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont essentiellement basées sur des méthodes locales notamment la radiothérapie y compris à faible dose (4 Gy) tandis que les indications de traitement systémique et notamment du rituximab en monothérapie sont nettement plus rares et le plus souvent réservées aux formes diffuses.

Comme dans les lymphomes T, un score pronostique a été proposé selon la méthode CLIPI, basé sur le taux de LDH, le nombre de lésions (0-2 vs. > 2) et la morphologie des lésions (nodules versus autres lésions) mais il n'est pas très utilisé en pratique quotidienne [25].

Formes agressives (surtout de « type jambe ») (figure 5)

Cette forme n'a pas connu d'actualité très marquante au cours des dernières années en ce qui concerne les aspects cliniques, diagnostiques ou histologiques avec toujours prédominance de lésions nodulaires/tumorales d'extension rapide des membres inférieurs mais il faut signaler la description de formes locorégionales avec atteinte d'un ou plusieurs ganglions régionaux (presque « sentinelle ») ou encore de localisations testiculaires. Par ailleurs, la localisation sur les membres inférieurs et la présence d'une ulcération initiale sont désormais considérées comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic.

Une des principales avancées dans cette forme est la description progressive des mécanismes moléculaires en cause et notamment de mutations



Figure 5. Lymphome B cutané à grandes cellules de « type jambe ».

récurrentes de Myd88 à l'instar des lymphomes systémiques également de type ABC (*Activated B Cells vs. GC – Germinative Centers* – pour les formes indolentes), dans environ 60 % des cas. Cette découverte, en plus de l'éclairage physiopathologique et des possibilités de thérapie ciblée, a un intérêt diagnostique direct dans les cas douteux avec un lymphome centrefolliculaire avec prédominance de grandes cellules.

Sur le plan thérapeutique le groupe français d'étude des lymphomes cutanés a bien démontré l'intérêt d'associer systématiquement le rituximab à la polychiothérapie de type CHOP vs. CHOP seul notamment vis-à-vis du taux de rechute, alors que la tolérance n'est pas fondamentalement modifiée et ce schéma doit être préféré en première ligne [26]. Le lénalidomide pourrait représenter une solution intéressante en seconde ligne.



Points à retenir

- La compréhension, le diagnostic et la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs a beaucoup progressé au cours des dernières années, avant tout pour les lymphomes cutanés T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary).
- Les théories physiopathologiques se sont affinées de même que les méthodes diagnostiques permettant une identification plus précoce.
- Des formes anatomo-cliniques toujours plus nombreuses et trompeuses sont régulièrement décrites.
- Des scores pronostiques permettent de mieux anticiper l'évolution de la maladie et de proposer un traitement plus adapté.
- L'actualité thérapeutique est dominée par l'apparition de nouvelles possibilités locales mais aussi par la mise à disposition de nouveaux traitements plus « ciblés » suivant en cela l'évolution générale de l'onco-dermatologie.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références :

- 1- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90.
- 2- Hurabielle C, Michel L, Ram-Wolff C, *et al.* Expression of Sézary Biomarkers in the Blood of Patients with Erythrodermic Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2016 ; 136 : 317-20.
- 3- Du-Thanh A, Portalès P, Serre-Cousiné A, Girard C, Guillot B, Dereure O. High Expression of Fas/CD95 on CD4+ Circulating T Cells : An Exclusion Criterion in the Diagnosis of Mycosis Fungoides? *Acta Derm Venereol* 2017 ; 97 : 834-7.
- 4- da Silva Almeida AC, Abate F, *et al.* The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet* 2015 ; 47 : 1465-70.

- 5- Fava P, Bergallo M, Astrua C, *et al.* Human Endogenous Retrovirus Expression in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Dermatology* 2016 ; 232 : 38-43.
- 6- Benton EC, Crichton S, Talpur R, *et al.* A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 2859-68.
- 7- Lessin SR, Duvic M, Guitart J, *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma : positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02 %, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013 ; 149 : 25-32.
- 8- Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, *et al.* Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: A prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013 ; 69 : 890-7.
- 9- Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, *et al.* Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma : an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 92 : 138-43.
- 10- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, *et al.* ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA) : an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017 ; 390 : 555-66.
- 11- Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, *et al.* Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015 ; 125 : 1883-9.
- 12- Wood GS, Wu J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin* 2015 ; 33 : 747-55.
- 13- Martinez-Escala ME, Kuzel TM, Kaplan JB, *et al.* Durable Responses With Maintenance Dose-Sparing Regimens of Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JAMA Oncol* 2016 ; 2 : 790-3.
- 14- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, *et al.* Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3109-15.
- 15- Duvic M, Dummer R, Becker J, *et al.* Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma : results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 386-94.
- 16- Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin* 2015 ; 33 : 807-18.
- 17- Trautinger F, Eder J, Assaf C, *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017 ; 77 : 57-74.
- 18- Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, *et al.* Angioinvasive lymphomatoid papulosis: A new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2013 ; 37 : 1-13.
- 19- Laly P, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, *et al.* Efficacy of Vinblastine in Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. *JAMA Dermatol* 2015 ; 151 : 1030-1.
- 20- Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, *et al.* EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders : lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011 ; 118 : 4024-35.
- 21- Buder K, Poppe LM, Bröcker EB, *et al.* Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: Diagnostic pitfalls of this new lymphoma subtype. *J Cutan Pathol* 2013 ; 40 : 903-8.
- 22- Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas : 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 1052-5.
- 23- Massone C, Fink-Puches R, Cerroni L. Atypical clinical presentation of primary and secondary cutaneous follicle center lymphoma (FCL) on the head characterized by macular lesions. *J Am Acad Dermatol* 2016 ; 75 : 1000-6.
- 24- Szablewski V, Ingen-Housz-Oro S, Baia M, Delfau-Larue MH, Copie-Bergman C, Ortonne N. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphomas Expressing BCL2 Protein Frequently Harbor BCL2 Gene Break and May Present 1p36 Deletion : A Study of 20 Cases. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 : 127-36.
- 25- Mian M, Marcheselli L, Luminari S, *et al.* CLIPi : a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). *Ann Hematol* 2011 ; 90 : 401-8.
- 26- 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 : 535-41.