

# Lymphomes cutanés : Généralités

## GENERALITES

## DEFINITIONS

### Infiltrats lymphocytaires bénins



Nombreuses dermatoses  
inflammatoires, auto-  
immunes, infectieuses..

### Infiltrats lymphocytaires malins



- Lymphomes cutanés
- Localisation secondaire de  
lymphome systémique

### Infiltrats lymphocytaires de signification pronostique incertaine



- Etat pré lymphomateux
- Pathologies inclassables
- Evolution incertaine

## GENERALITES

## DEFINITIONS

### Infiltrats lymphocytaires bénins



Nombreuses dermatoses  
inflammatoires, auto-  
immunes, infectieuses..

### Infiltrats lymphocytaires malins



- Lymphomes cutanés
- Localisation secondaire de  
lymphome systémique

### Infiltrats lymphocytaires de signification pronostique incertaine



- Etat pré lymphomateux
- Pathologies inclassables
- Evolution incertaine

**Infiltrats lymphocytaires malins  
= lymphomes**

- **Lymphomes :**

Tumeurs malignes du système hématopoïétique développées aux dépens des lymphocytes

- lymphomes hodgkiniens : 10% des cas
- lymphomes non hodgkiniens : 90% des cas

- **Lymphomes primitivement cutanés :**

Sous groupe de lymphomes non hodgkiniens qui se caractérise par une prolifération de **lymphocytes monoclonaux matures dans la peau** avec extension systémique secondaire possible

- **Localisation secondaire cutanée de lymphomes systémiques**

**Infiltrats lymphocytaires malins  
= lymphomes**

- **Lymphomes :**

Tumeurs malignes du système hématopoïétique développées aux dépens des lymphocytes

- lymphomes hodgkiniens : 10% des cas
- lymphomes non hodgkiniens : 90% des cas

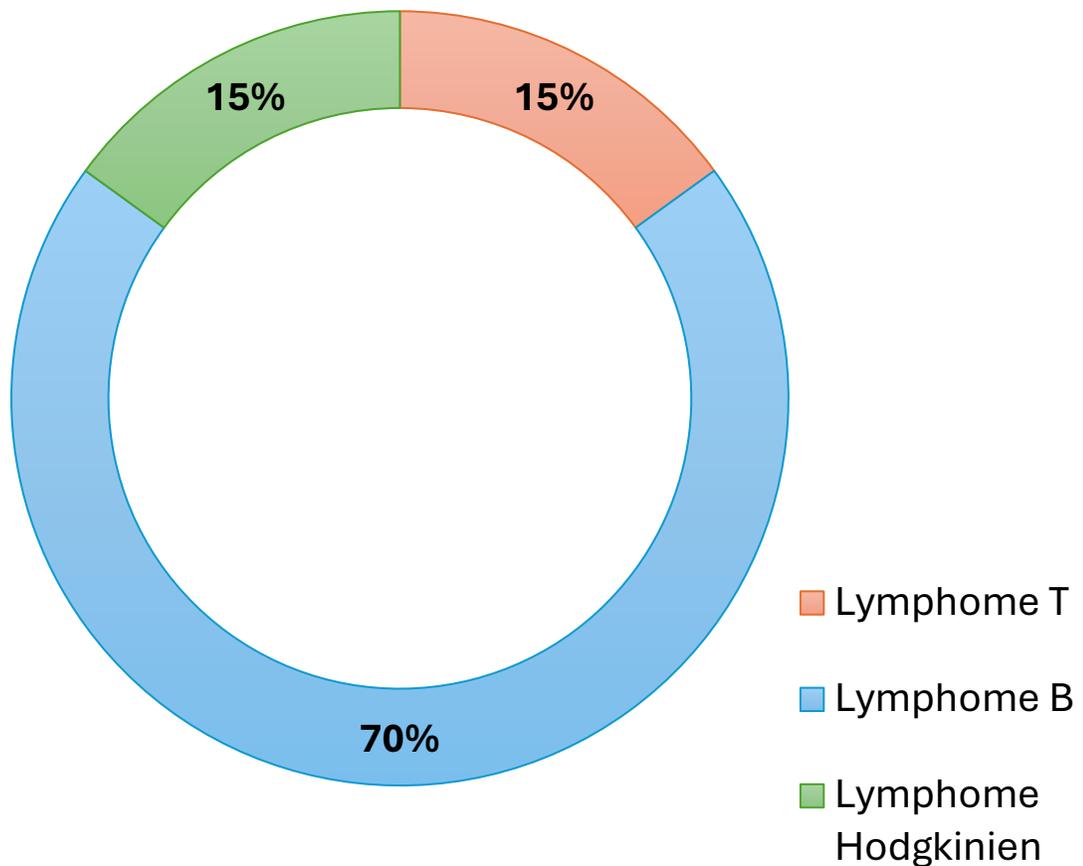
- **Lymphomes primitivement cutanés :**

Sous groupe de lymphomes non hodgkiniens qui se caractérise par une prolifération de **lymphocytes monoclonaux matures dans la peau** avec extension systémique secondaire possible

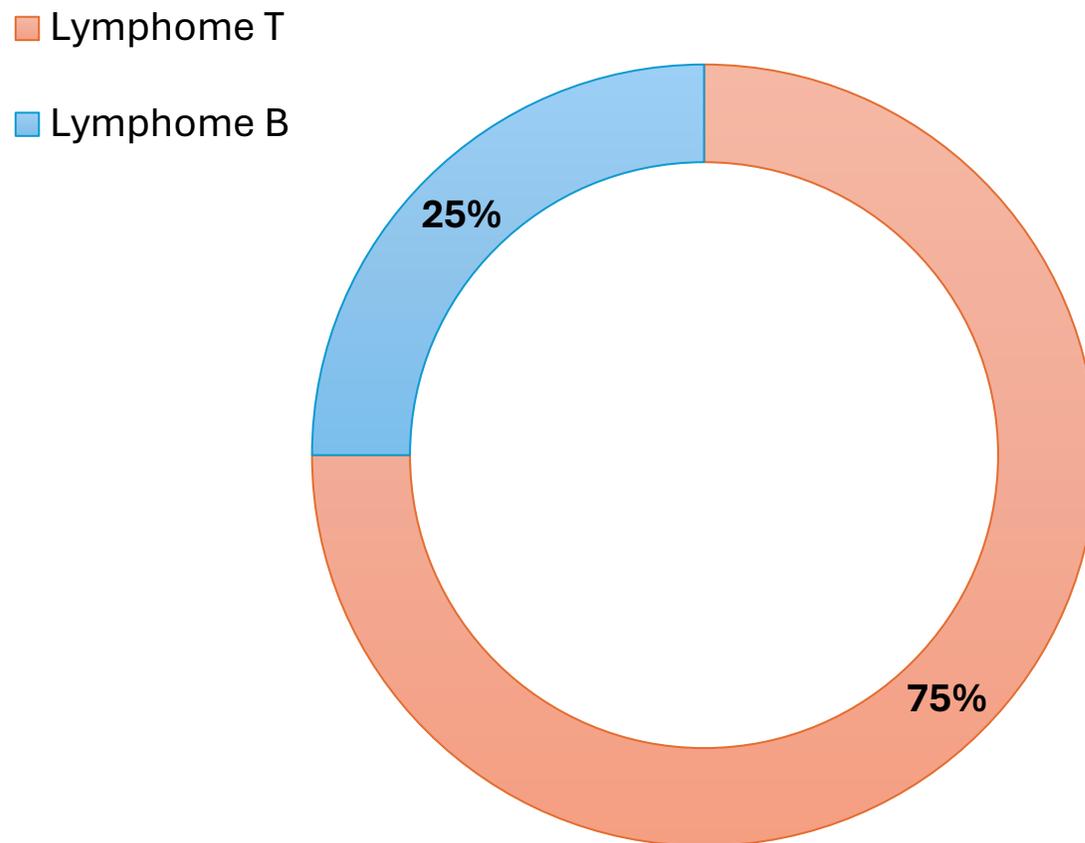
- **Localisation secondaire cutanée de lymphomes systémiques**

- 430 000 nouveaux cas de cancer en France par an
- 650 nouveaux cas de lymphomes cutanés par an en France
- Incidence en augmentation dans le monde (1/100 000 habitants)
- **Les lymphomes cutanés représentent 0,15% des cancers en France**
- **Deuxième localisation la plus fréquente de lymphomes extra ganglionnaires**

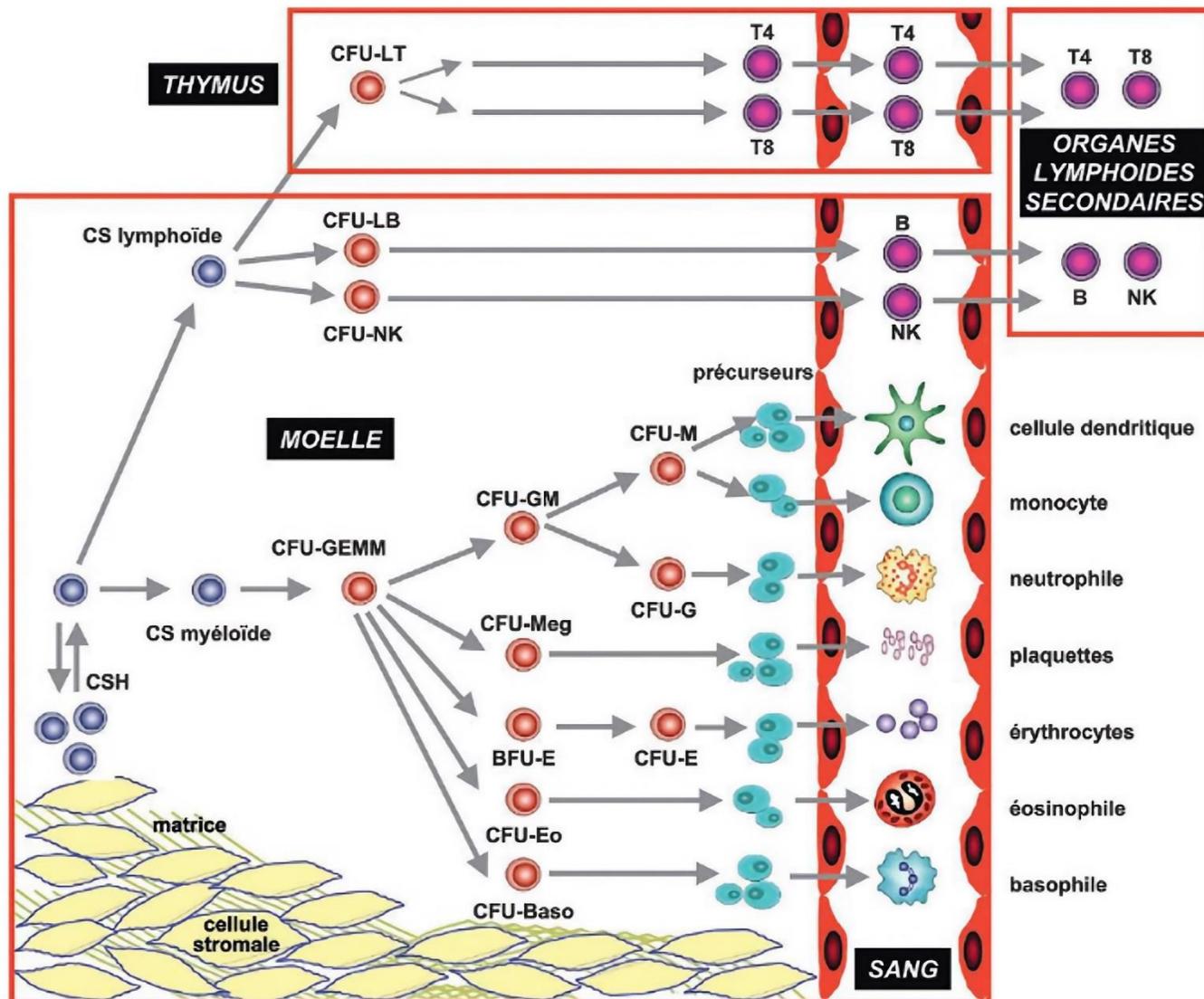
**LYMPHOMES SYSTEMIQUES**



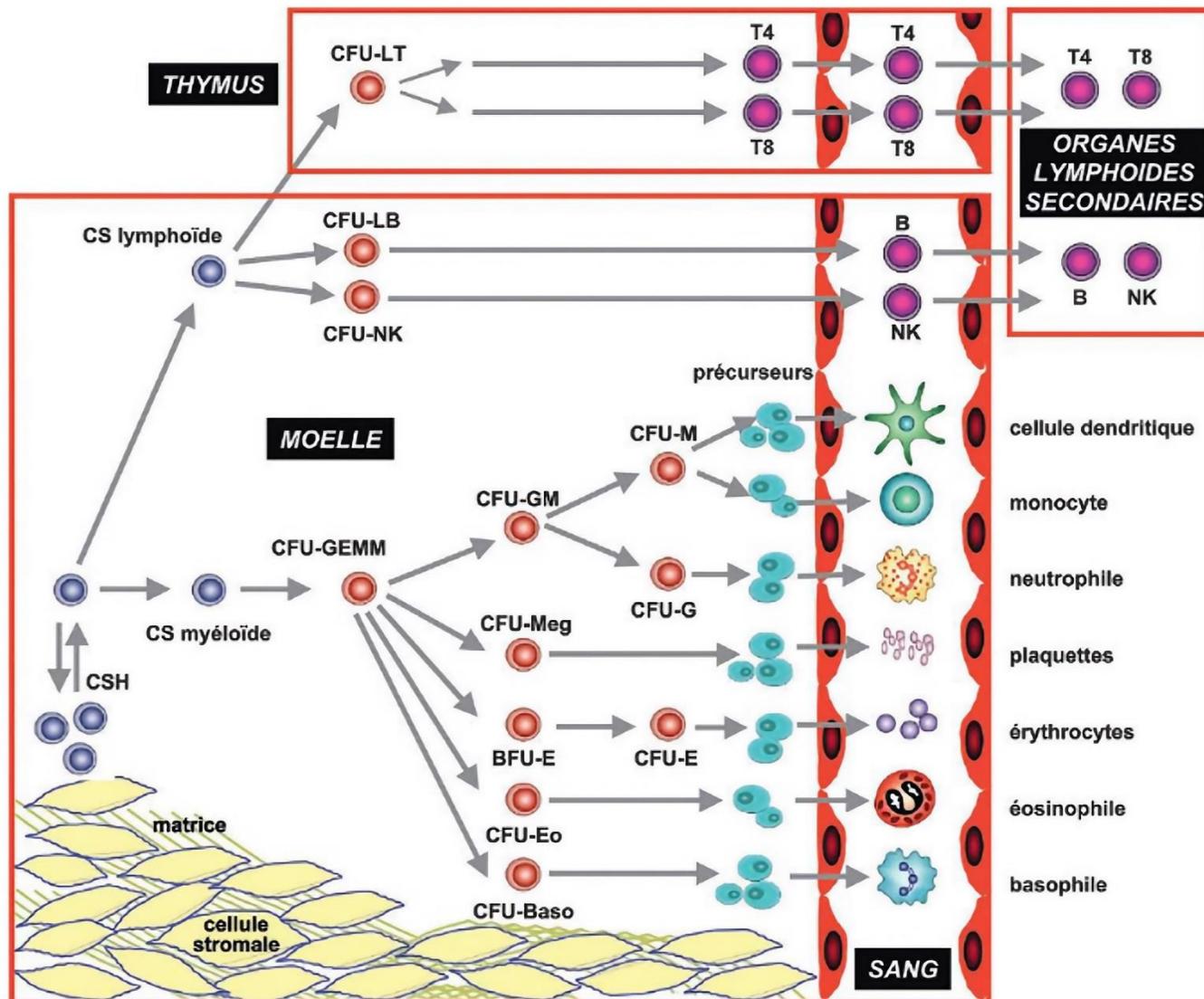
**LYMPHOMES CUTANES**



RAPPEL :



RAPPEL :

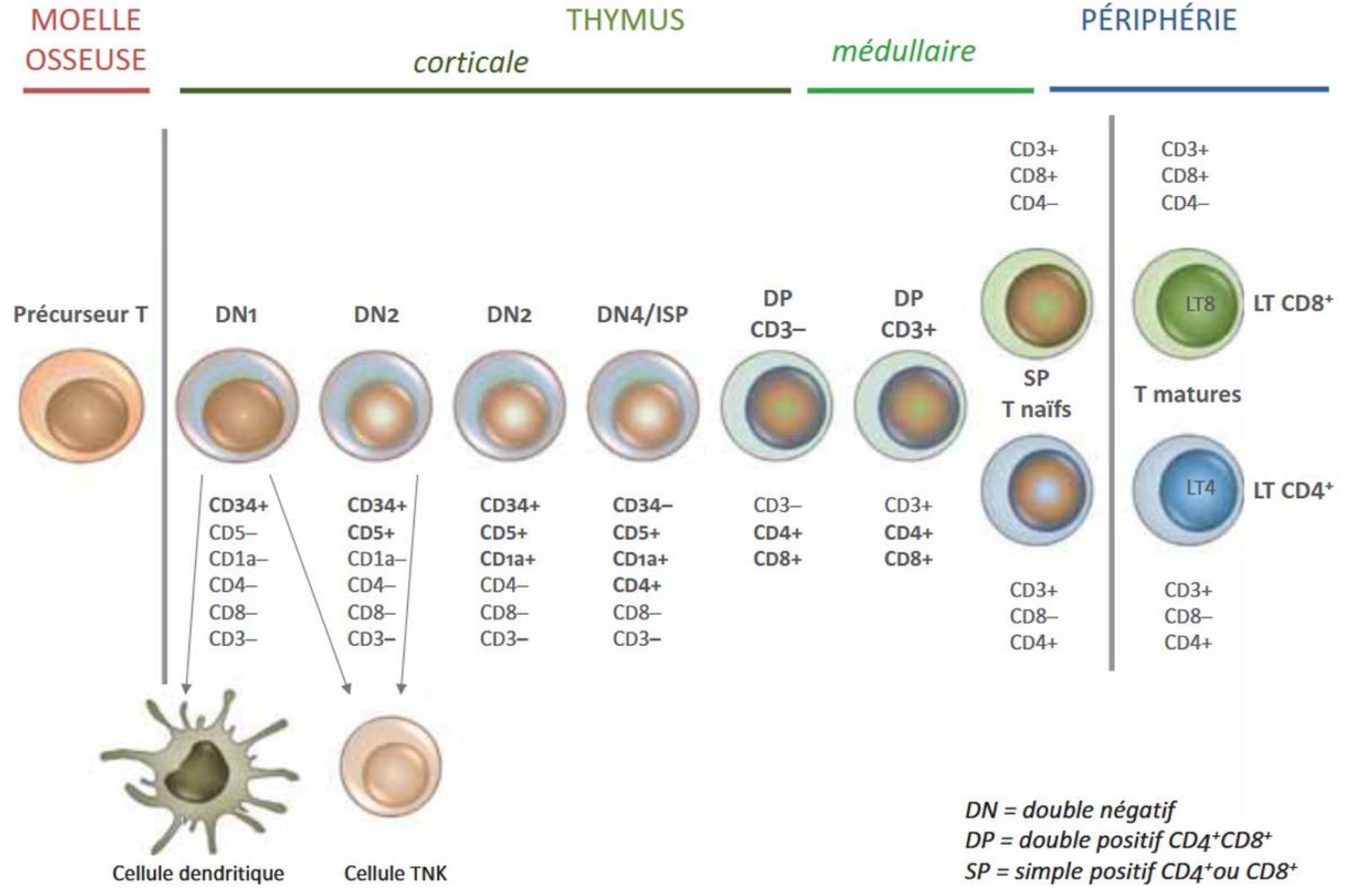


## LYMPHOCYTES T :

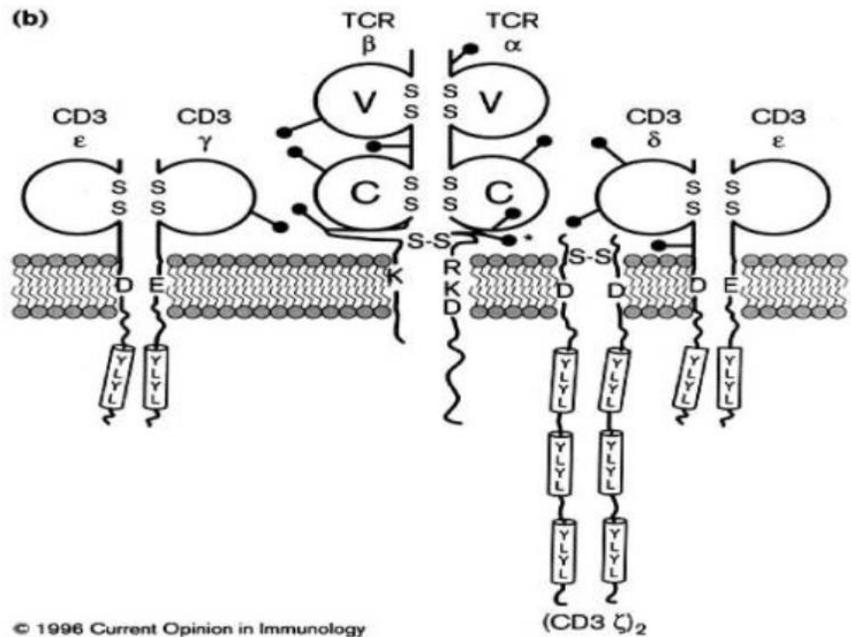
- Origine médullaire
- Maturation et différenciation dans le thymus
  - Maturation phénotypique
  - Réarrangement du récepteur des lymphocytes T (T cell receptor ou TCR)
- Obtention de lymphocytes T matures naïfs en capacité de reconnaître des antigènes du non soi ou du soi modifié sans réagir avec les antigènes du soi

LYMPHOCYTES T :

Maturation thymique phénotypique



## LYMPHOCYTES T :

Récepteur des lymphocytes T  
(T cell receptor ou TCR)

- Hétérodimère membranaire
- 4 chaînes protéiques : alpha, beta, delta, gamma
- 4 régions : la région V (variable) est à l'origine du **polymorphisme** des TCR et de la reconnaissance avec l'antigène
  - TCR 1 : association chaîne delta + gamma (5% des LT)
  - TCR 2 : association chaîne alpha + beta (95% des LT)
- Association au CD3 constante : rôle de transmission du signal d'activation du TCR

**LYMPHOCYTES T :**

**LT CD4+ (auxiliaires/helpers)**

**TCR 2** (alpha + beta)  
CD4+ CD3+

Rôle immunité adaptative par activation d'autres cellules immunitaires (action directe ou indirecte via cytokines)

**LT CD8+ (cytotoxiques)**

**TCR 2** (alpha + beta)  
CD8+ CD3+

Rôle immunité innée et adaptative  
Action destructive directe

**LT delta/gamma : LT non conventionnels**

**TCR 1** (delta + gamma)  
CD4 et CD8 -, CD3+

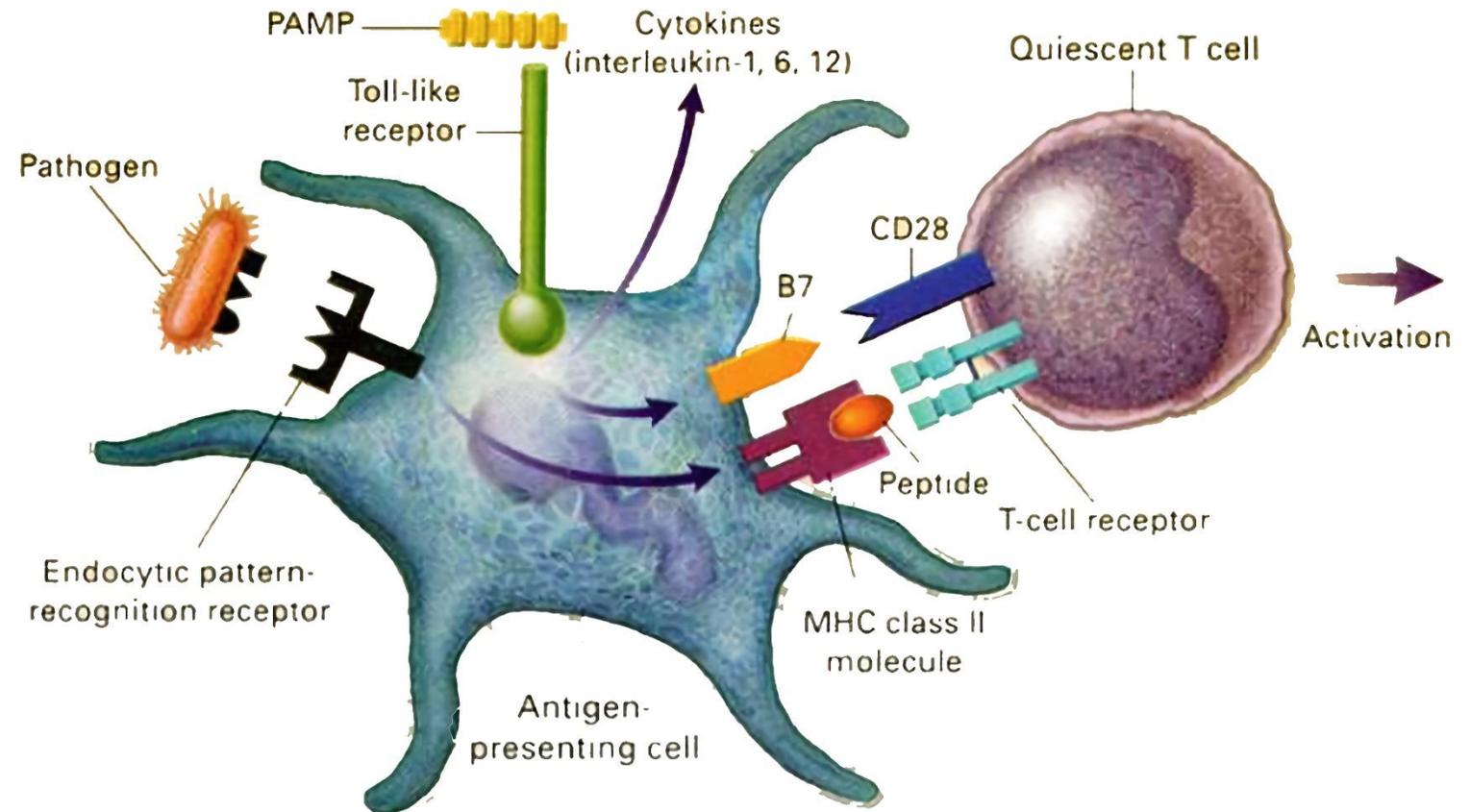
**LT CD4+ et LT CD8+ mémoires**

## LYMPHOCYTES T :

NAIFS



ACTIFS



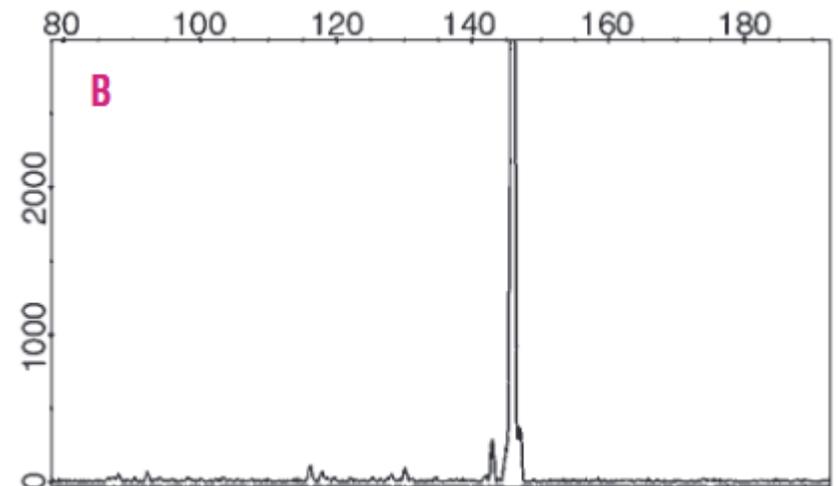
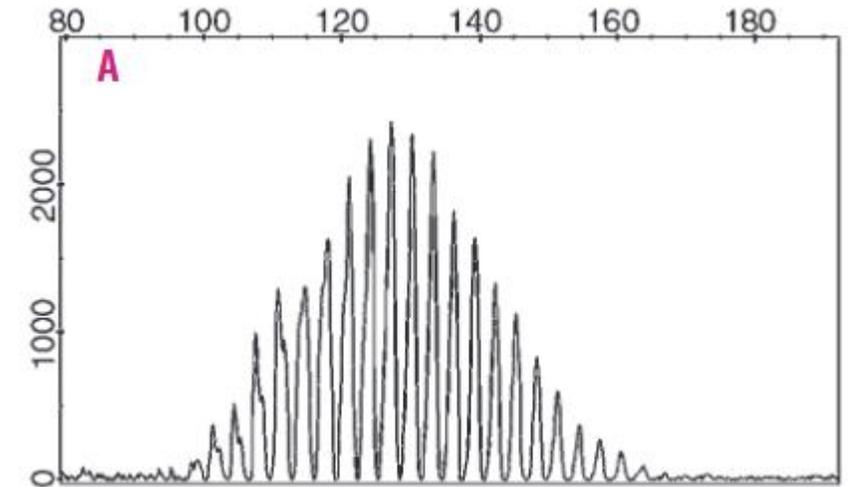
## CLONALITE T en biologie moléculaire (PCR)

- *Physiologiquement (A)* :  
Chaque lymphocyte T possède son TCR qui est unique  
Multitude de lymphocytes distincts donc multitude de TCR

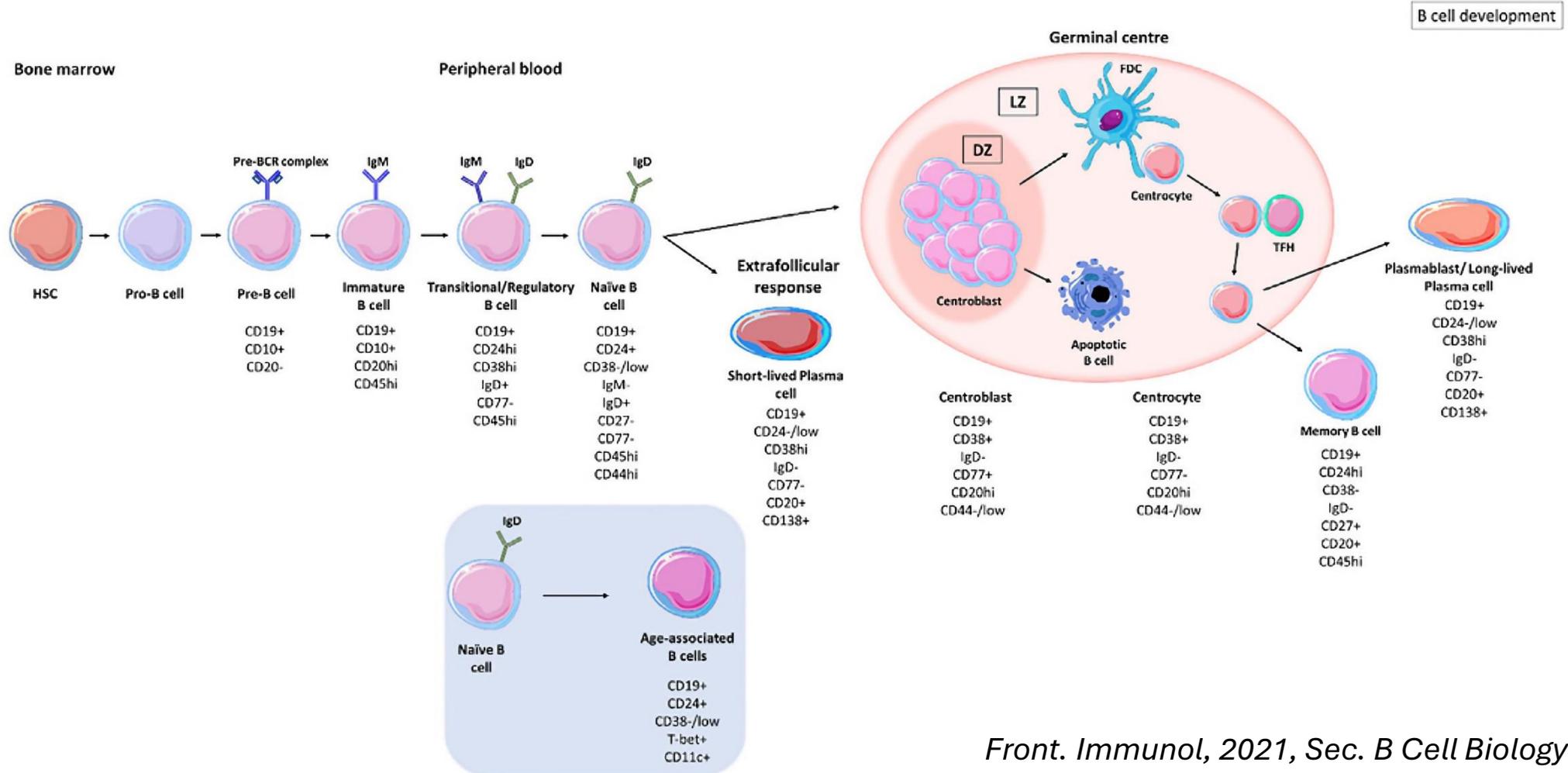
➤ **Polyclonalité**

- *Dans les lymphomes (B)* :  
Anomalie d'un lymphocyte initial avec prolifération dérégulée  
de celui-ci, nombreux lymphocytes T identiques au LT original  
avec multitude de TCR identiques

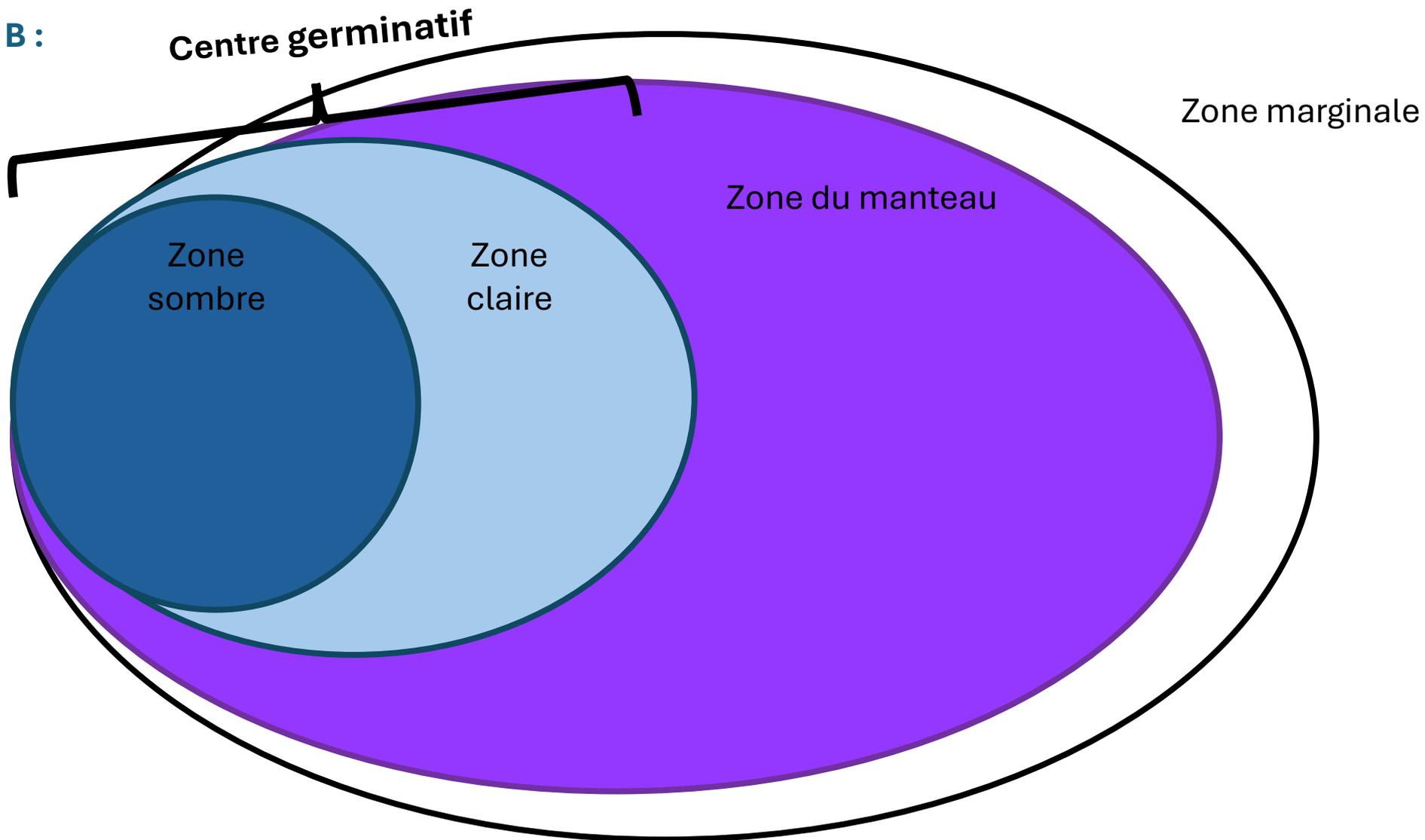
➤ **Monoclonalité**



LYMPHOCYTES B :

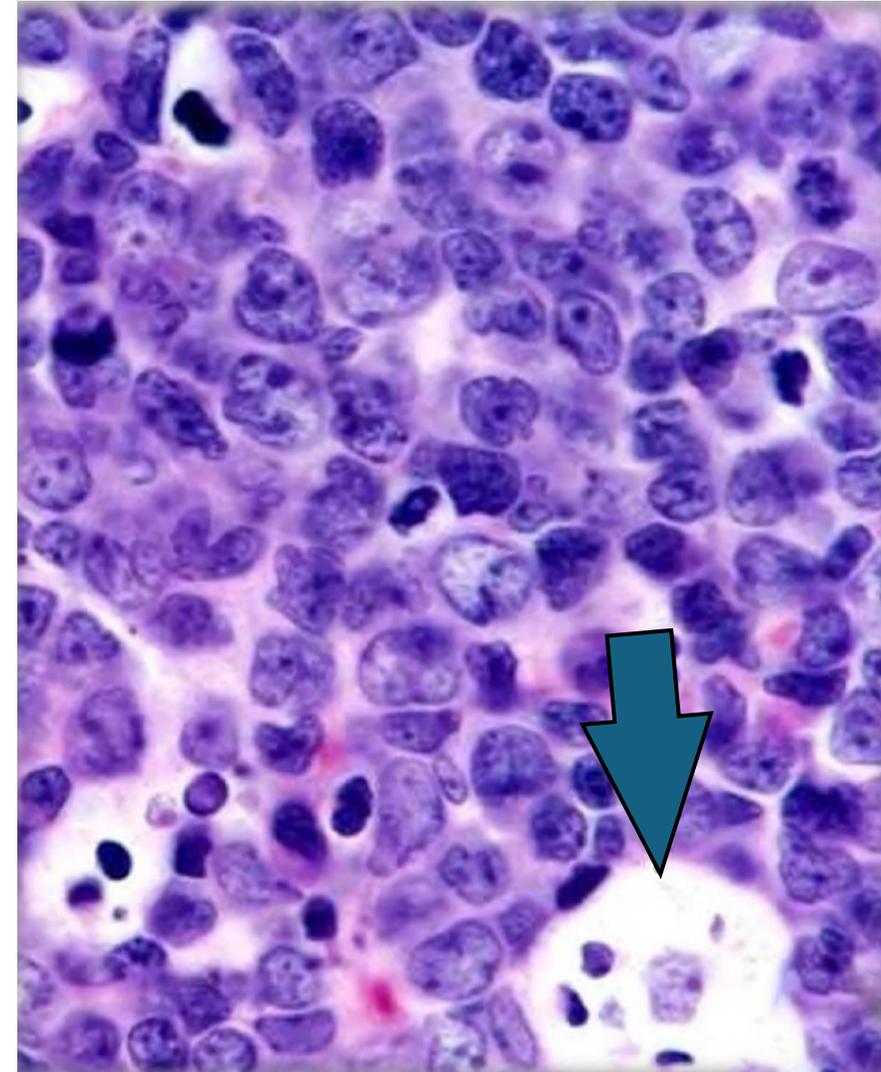
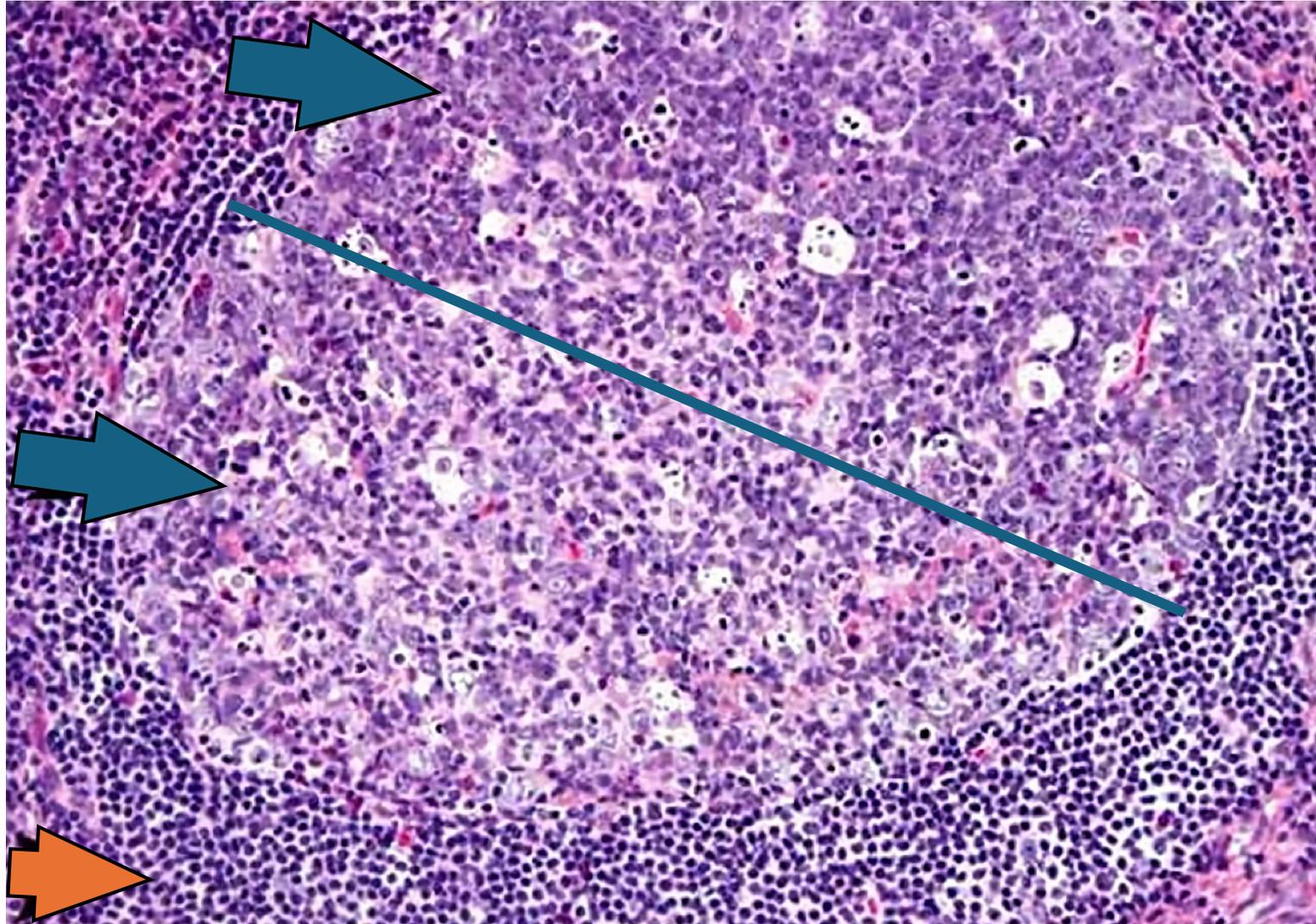


LYMPHOCYTES B :



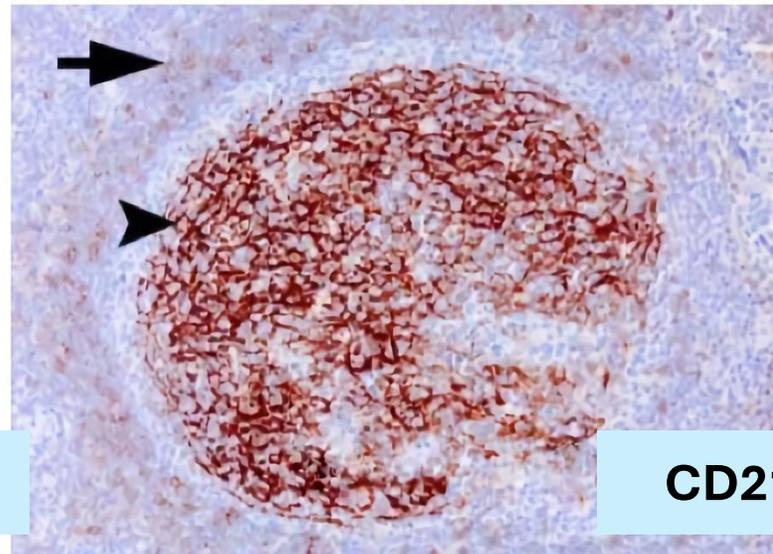
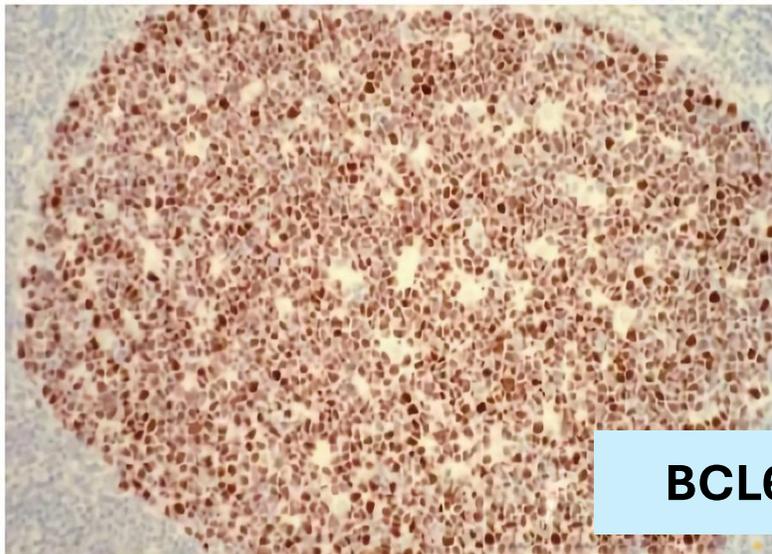
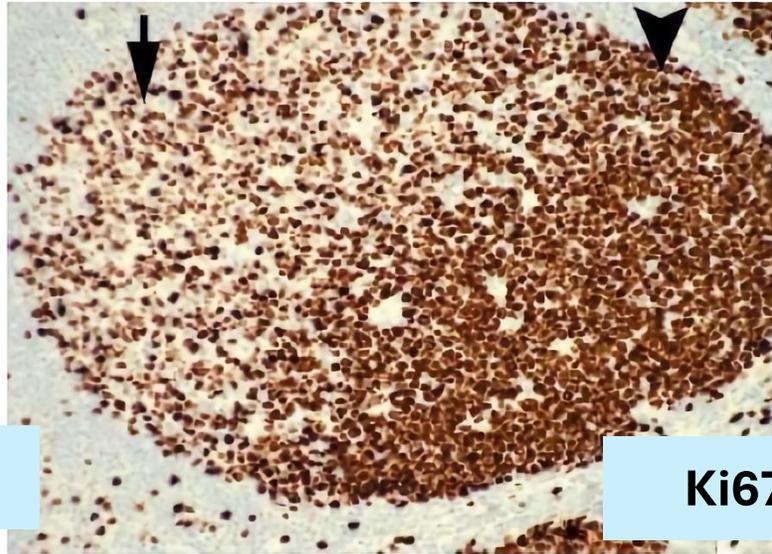
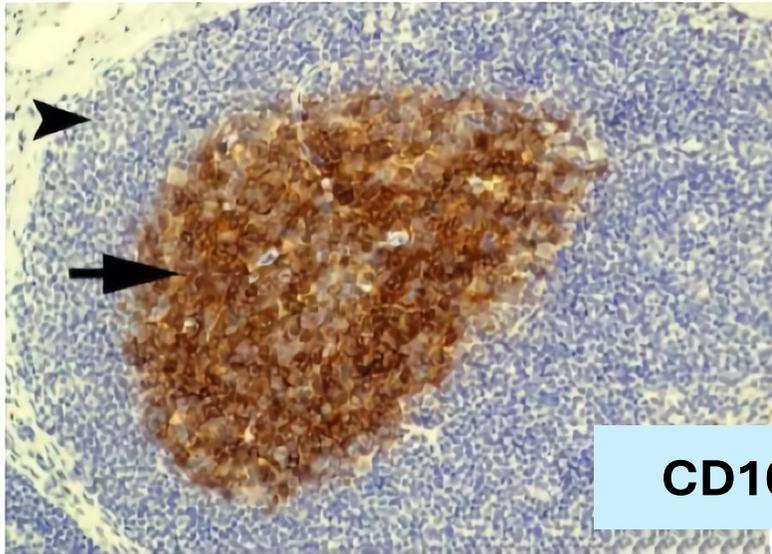
**GENERALITES**

**PHYSIOLOGIE**



**GENERALITES**

**PHYSIOLOGIE**



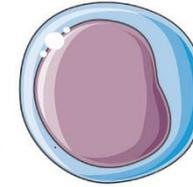
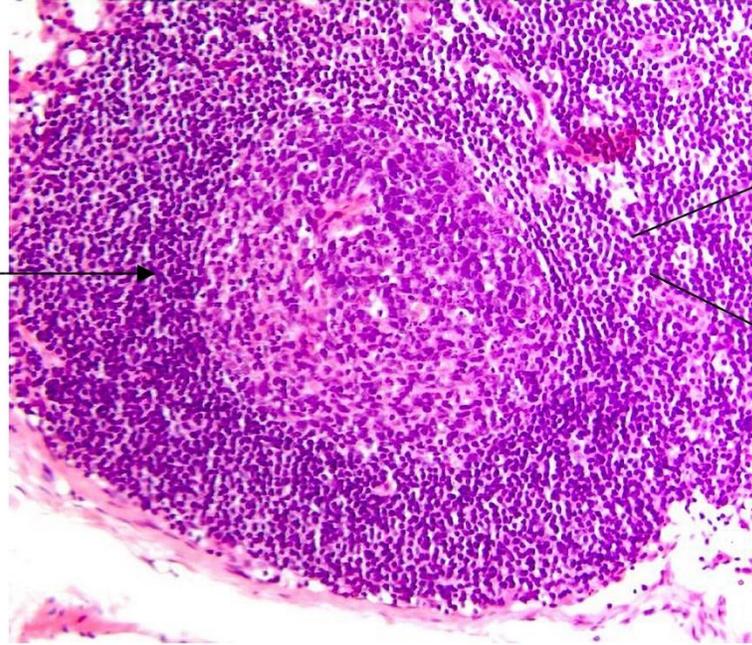
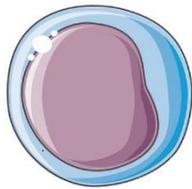
**Histologie normale d'un follicule lymphoïde**

Moelle osseuse

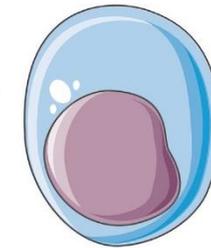
Organes  
lymphoïdes

Tissus

Lymphocyte B naïf,  
mature



Lymphocyte B  
mémoire, CD20 +,  
CD79a +



Plasmocyte,  
CD20 -,  
CD79a +,  
CD138 +

**Bcl2+**  
IgD et IgM membranaires

Lymphome  
lymphocytaire

**Bcl2-**  
Bcl6 +, CD10 +, MUM1 -

LB centrofolliculaire

LB type jambe

**Bcl2+**  
Bcl6 -, CD10 -, MUM1 +

LB zone marginale

# GENERALITES

# RAPPEL CYTOMETRIE DE FLUX

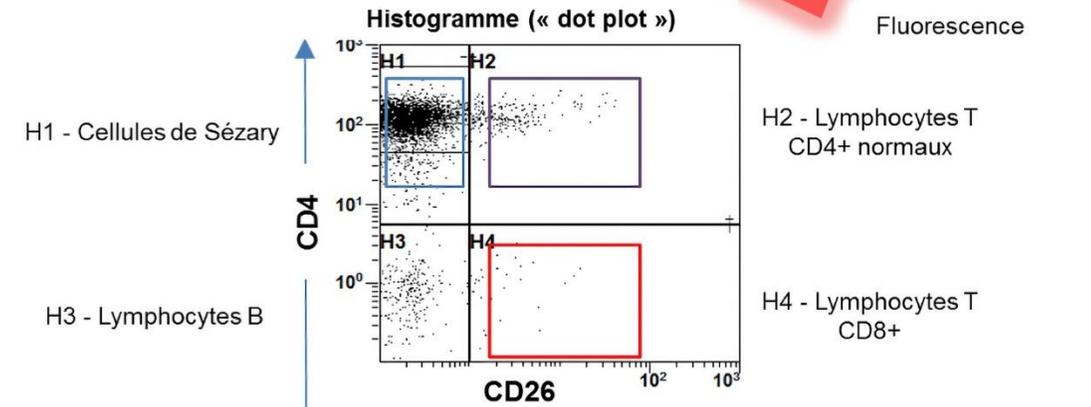
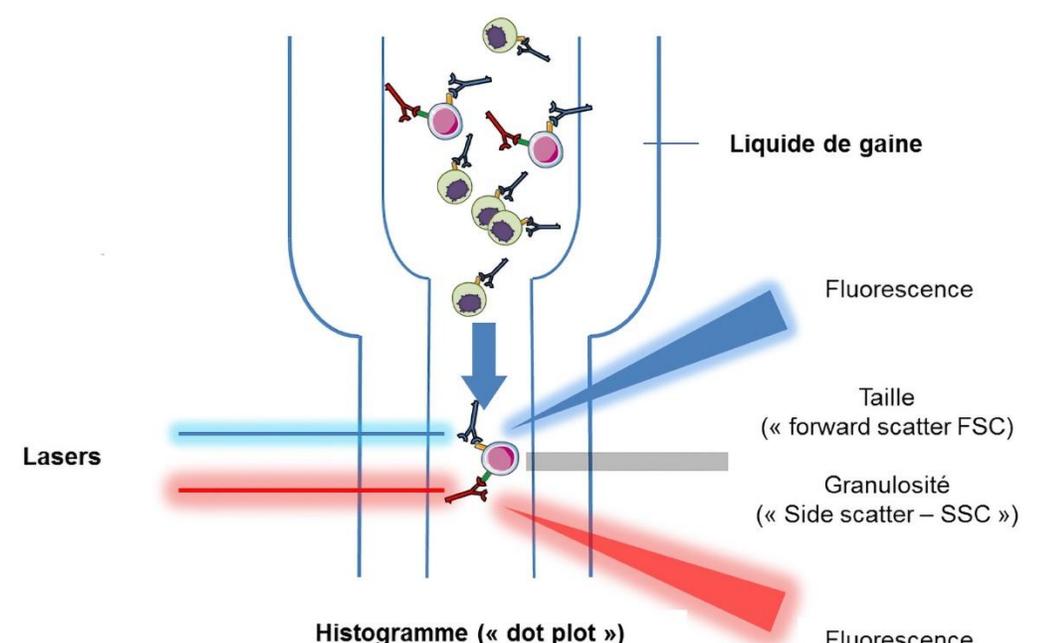
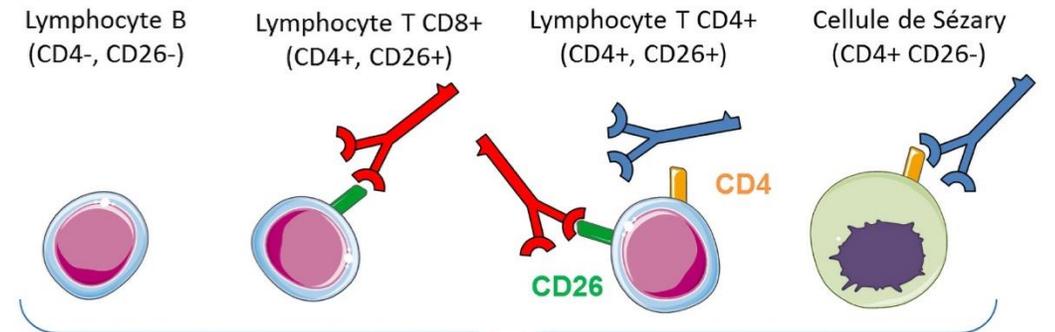
## IDENTIFICATION CELLULAIRE

### Processus d'analyse :

Les cellules en suspension sont couplées à un fluorochrome spécifique et passent sous un faisceau laser

Signal analysé en fonction de la fluorescence, de la taille, et de la granulométrie

- >isolement des lymphocytes
- >caractérisation des molécules de surface
- >interprétation



## GENERALITES

## PHYSIOLOGIE

## MARQUEURS IMMUNOHISTOCHIMIQUES

### Lymphocytes T :

CD2  
CD3      CD4 : lymphocytes T auxiliaires  
CD5      CD8 : lymphocytes T cytotoxiques  
CD7

LT helper (TFH) : ICOS, PD1, CXCL13

CD45RO : lymphocytes T activés  
CD45RA : lymphocytes T naïfs

TCR  $\beta$  : LT  $\alpha/\beta$   
TCR  $\gamma$  : LT  $\gamma/\delta$

### Trou phénotypique :

Perte d'expression d'un marqueur

### Lymphocytes B :

CD19  
CD20  
CD79A  
PAX5

### Lymphocytes NK :

CD56

### Lymphocytes activés :

CD25, CD30

### Marqueurs cytotoxiques : (lymphocytes LT et NK)

Perforine, granzyme B, TiA1

### Autres :

CD34 : précurseurs lymphoïdes et myéloïdes  
CD68 : macrophages et précurseurs myéloïdes

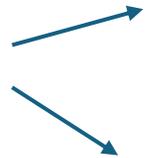
## Pourquoi dans la peau ?

**Non totalement élucidée**

**Aucun facteur de risque clairement identifié**



- *Hypothèse principale :*  
Stimulation antigénique chronique



Modification du micro-environnement tumoral avec « skin homing » avec migration et rétention des LT dans la peau

Modulation de l'immunité adaptative avec augmentation des LT régulateurs, diminution de l'apoptose, prolifération cellulaire

- Facteurs déclenchants non prouvés scientifiquement :  
Part génétique ? Agents environnementaux ? Iatrogène ?  
Rôle des UV ? Rôle du microenvironnement tumoral ?  
Lien évolutif entre parapsoriasis en grande plaque et pityriasis lichénoïde chronique ?

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency, %*	5-y DSS, %*
<b>CTCL</b>		
MF	39	88
MF variants		
Folliculotropic MF	5	75
Pagetoid reticulosis	<1	100
Granulomatous slack skin	<1	100
SS	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30 <sup>+</sup> LPDs		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
Primary cutaneous $\gamma/\delta$ T-cell lymphoma	<1	11
CD8 <sup>+</sup> AECTCL (provisional)	<1	31
Primary cutaneous CD4 <sup>+</sup> small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)	6	100
Primary cutaneous acral CD8 <sup>+</sup> T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
<b>CBCL</b>		
PCMZL	9	99
PCFCL	12	95
PCDLBCL, LT	4	56
EBV <sup>+</sup> mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

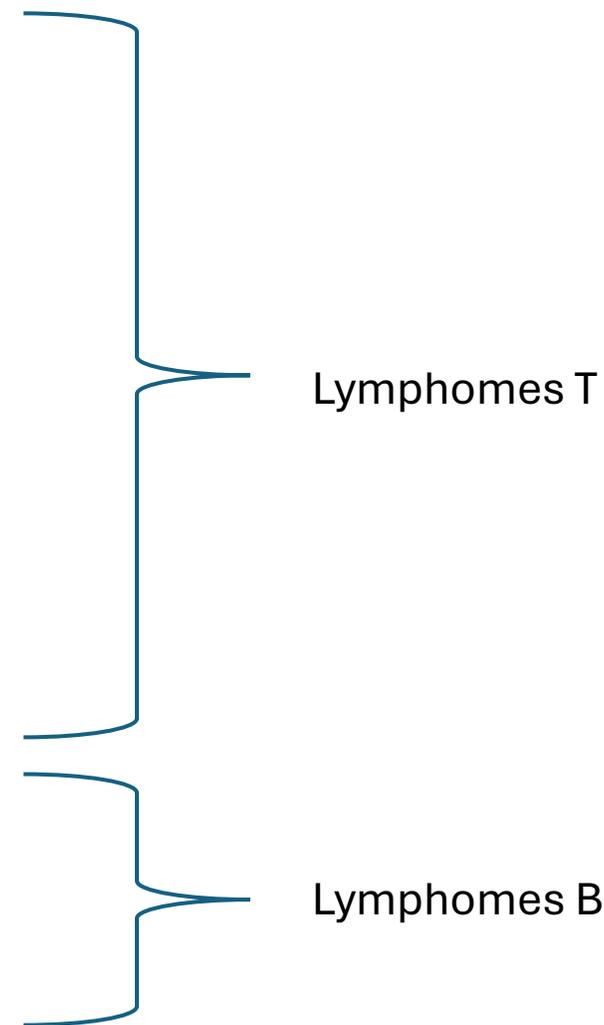
CD8<sup>+</sup> AECTCL, primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell lymphoma; DSS, disease-specific survival; NDA, no data available; NOS, not otherwise specified.

\*Based on data included in Dutch and Austrian cutaneous lymphoma registries between 2002 and 2017.

# GENERALITES

# CLASSIFICATION : OMS 2018

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency, %*	5-y DSS, %*
<b>CTCL</b>		
MF	39	88
MF variants		
Folliculotropic MF	5	75
Pagetoid reticulosis	<1	100
Granulomatous slack skin	<1	100
SS	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30 <sup>+</sup> LPDs		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
Primary cutaneous $\gamma/\delta$ T-cell lymphoma	<1	11
CD8 <sup>+</sup> AECTCL (provisional)	<1	31
Primary cutaneous CD4 <sup>+</sup> small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)	6	100
Primary cutaneous acral CD8 <sup>+</sup> T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
<b>CBCL</b>		
PCMZL	9	99
PCFCL	12	95
PCDLBCL, LT	4	56
EBV <sup>+</sup> mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72



CD8<sup>+</sup> AECTCL, primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell lymphoma; DSS, disease-specific survival; NDA, no data available; NOS, not otherwise specified.

\*Based on data included in Dutch and Austrian cutaneous lymphoma registries between 2002 and 2017.



## Cutaneous B-cell lymphoma

### Mature B-cell neoplasms

#### **Marginal Zone Lymphoma**

Primary cutaneous marginal zone lymphoma

#### **Cutaneous Follicle Centre Lymphoma**

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

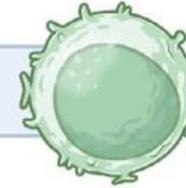
#### **Large B-cell lymphomas**

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type  
Intravascular large B-cell lymphoma

#### **Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation**

EBV-positive mucocutaneous ulcer

modified after Alaggio R et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.



## Cutaneous T-cell lymphoma

### Mature T-cell and NK-cell neoplasms

#### **Mature T-cell and NK-cell leukaemias**

Sézary syndrome

#### **Primary cutaneous T-cell lymphomas**

Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell LPD

Primary cutaneous acral CD8-positive LPD

Mycosis fungoides

Primary cutaneous CD30-positive T-cell LPD

Lymphomatoid papulosis

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS

#### **EBV-positive T- and NK-cell lymphoid proliferations and lymphoma of childhood**

Severe mosquito bite allergy

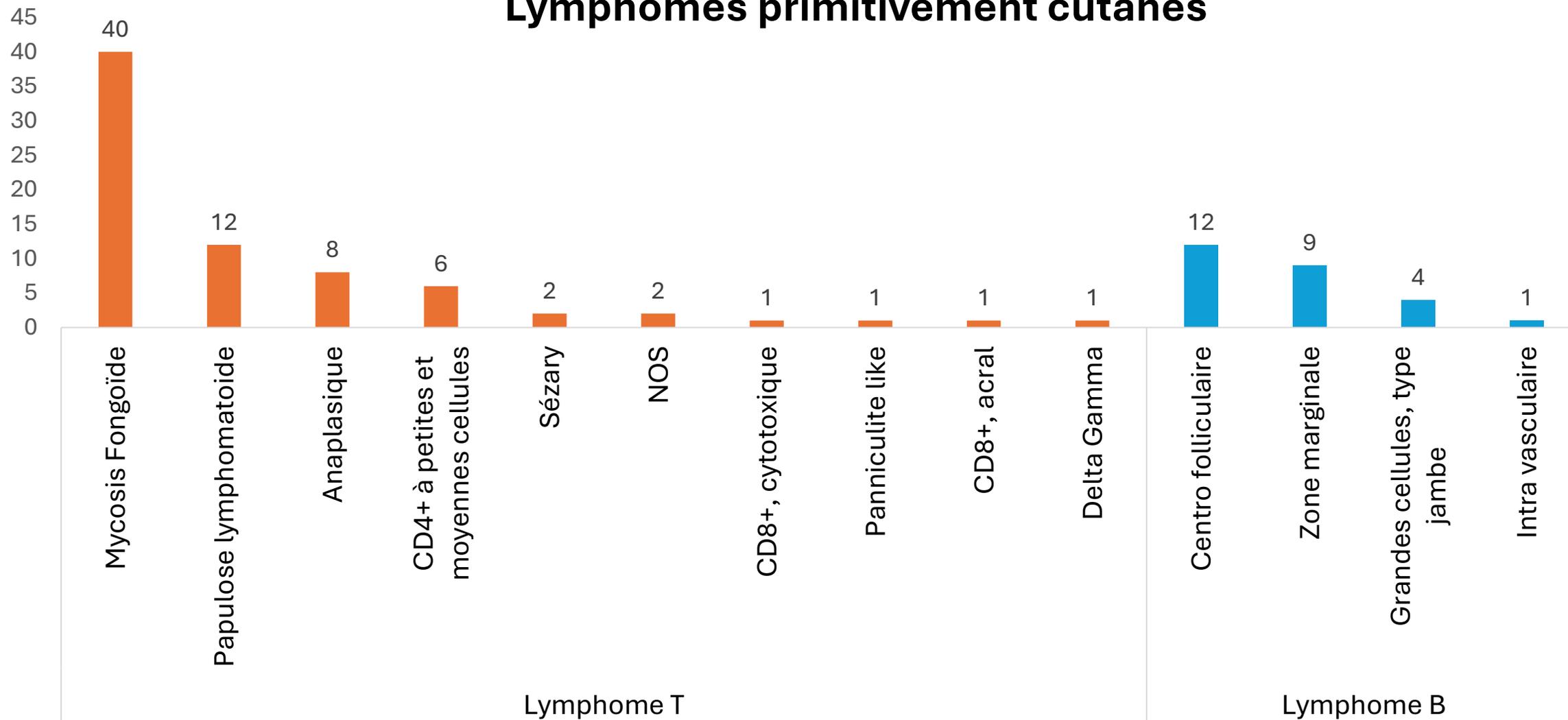
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder

**GENERALITES****CLASSIFICATION**

	<b>INDOLENT</b>	<b>AGRESSIF</b>
<b>Lymphome T</b>  <b>75% des cas</b>	MF stade précoce  Lymphoprolifération CD30 -Papulose lymphomatoïde -Lymphome anaplasique  Lymphoprolifération CD4 à petites et moyennes cellules  Lymphoprolifération CD8 acrale  Lymphome T sous cutané type panniculite	MF stade avancé  Syndrome de Sezary  Lymphome T $\gamma/\delta$  Lymphome T CD8 cytotoxique  Lymphome T NOS (inclassable)
<b>Lymphome B</b>  <b>25% des cas</b>	Lymphome B de la zone marginale  Lymphome B centro folliculaire	Lymphome B à grandes cellules, type jambe  Lymphome B intra-vasculaire

Fréquence %

## Lymphomes primitivement cutanés



Association de plusieurs critères :  
Cliniques, histopathologiques, immunohistochimiques, moléculaires



Importance de la corrélation anatomo-clinique

Importance de la corrélation anatomo-clinique



Nécessite un bon d'histologie correctement rempli avec au minimum :

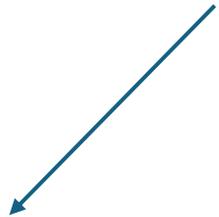
- Type de lésion
- Nombre de lésions
- Localisation
- Durée d'évolutivité
- Antécédents hématologiques/oncologiques
- Hypothèses diagnostiques

- Etablir un diagnostic de certitude de lymphome cutané
- Classification OMS du type de lymphome cutané
- Stadification
- Choix thérapeutique

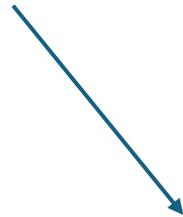
2 écueils doivent être évités :

- Engager trop précocement un traitement inutilement agressif :  
Pas/peu de modification de l'évolution générale et du pronostic vital  
Altération notable de la qualité de vie liée aux traitements
- Être trop timoré et laisser évoluer les lésions :  
Nécessité d'utiliser des traitements plus lourds et toxiques

**Lymphomes primitivement cutanés**



**Lymphomes T**



**Lymphomes B**

**GENERALITES**

**PLAN DU COURS**

**Lymphomes primitivement cutanés**

**Lymphomes T**

**Lymphomes B**

**Indolents**

**Agressifs**

**Indolents**

**Agressifs**



31 centres en France

Equipes pluridisciplinaires : dermatologues, pathologistes, hématologues, biologistes...

- Réseau anatomo-pathologique = LYMPHOPATH
- Réseau clinique

• Missions :

Valider et enregistrer les informations concernant les lymphomes cutanés

RCP nationale de recours : examiner les cas difficiles au plan diagnostique et/ou thérapeutique

Elaborations de référentiels nationaux, recherche, enseignement

1/ Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951.

2/ Willemze R, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.

3/ Les lymphomes cutanés, Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, M.Bagot, Springer, 2013

4/ 6e édition du traité de dermatologie et infections sexuellement transmissibles, J.-H. Saurat, Elsevier, 2017

5/ Collège CEDEF, Hématologie, 3<sup>e</sup> édition

6/ Immunologie fondamentale et immunopathologie, Elsevier Masson, 2018

7/ Current opinion in immunology, Elsevier Masson, 1996

8/ Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000 Aug 3;343(5):338-44.

9/ Toffoletti E, *Haematologica*. 2008 doi: 10.3324/haematol.12241. PMID: 18450740.

10/ Front. Immunol, 2021, Sec. B Cell Biology , Volume 12 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729143>

11/ Willemze R, The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714

12/ Goodlad JR, et al. Recent advances in cutaneous lymphoma-implications for current and future classifications. Virchows Arch. 2023 Jan;482(1):281-298.

13/ Pulitzer M. Cutaneous T-cell Lymphoma. Clin Lab Med. 2017 Sep;37(3):527-546.

14/ M. Beylot-Barry, Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group, 2010 Elsevier Masson

15/ Oschlies I, et al. The clinico-pathological spectrum of primary cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides/Sezary syndrome. Virchows Arch. 2020 May;476(5):683-699.

16/ Alberti-Violetti S, Berti E. Update on primary cutaneous T-cell lymphomas rare subtypes. Dermatol Reports. 2024 May 7;16(Suppl 2):9961.