



HAL
open science

Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires

Lucie Pellonnet

► **To cite this version:**

Lucie Pellonnet. Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02191202

HAL Id: dumas-02191202

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02191202v1>

Submitted on 23 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PELLONNET Lucie

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2019

Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires

Directeur de thèse : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame GODFRAIND Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GUIEZE Romain, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur FRANCK Frédéric, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PELLONNET Lucie

Présentée et soutenue publiquement le 17 mai 2019

Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires

Directeur de thèse : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame GODFRAIND Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GUIEZE Romain, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur FRANCK Frédéric, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
----------------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie

Mme SARRET Catherine
M. MAQDASY Salwan

Mme NOURRISSON Céline

Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte
Mme VAURS-BARRIERE Catherine
M. BAILLY Jean-Luc
Mlle AUBEL Corinne
M. BLANCHON Loïc
Mlle GUILLET Christelle
M. BIDET Yannick
M. MARCHAND Fabien
M. DALMASSO Guillaume
M. SOLER Cédric
M. GIRAUDET Fabrice
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène
Mme LAPORTE Catherine
M. LOLIGNIER Stéphane
Mme MARTEIL Gaëlle
M. PINEL Alexandre

Biophysique et Traitement de l'Image
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie Virologie
Oncologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Nutrition Humaine
Oncogénétique
Pharmacologie Médicale
Bactériologie
Biochimie Biologie Moléculaire
Biophysique et Traitement de l'Image
Médecine Générale
Médecine Générale
Neurosciences – Neuropharmacologie
Biologie de la Reproduction
Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles
M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Michel D'INCAN

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse et d'avoir accepté d'en être le directeur. C'est un grand honneur pour moi de pouvoir bénéficier de votre expérience et de vos connaissances dans le domaine des lymphomes cutanés. Durant ces quatre années d'internat, grâce à votre pédagogie, vous m'avez transmis votre passion de la dermatologie.

A NOTRE JURY DE THESE

Madame le Professeur Catherine GODFRAIND

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier d'un semestre en anatomopathologie, où j'ai énormément appris sur cette spécialité, si complémentaire à la dermatologie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Romain GUIEZE

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Je vous suis reconnaissante d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur Frédéric FRANCK

Votre disponibilité et votre aide durant la réalisation de ce travail ont été précieuses. Je vous remercie d'avoir accepté de me faire part de vos connaissances et de siéger dans ce jury. Recevez l'expression de toute ma gratitude.

REMERCIEMENTS

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Maman, merci pour ta patience et tes encouragements. Papa, pour m'avoir appris que « le roseau plie mais ne rompt pas ». Merci d'avoir toujours cru en moi. Je ne vous remercierais jamais assez pour votre soutien sans faille durant toutes ces années. Votre bienveillance et vos attentions de chaque instant m'ont permis d'arriver jusque-là.

A mon frérot chéri, Sylvain, aux petits soins, merci de m'avoir toujours soutenu. Même si je ne te le dis pas, tu es indispensable.

A mes grands-parents qui ont toujours été derrière moi, malgré la distance. Merci pour votre amour inconditionnel et vos bons petits plats.

A ma Tatou, Tonton Éric, Tata Marie et Tonton Serge.

A mes cousins, Juju & Nico, mes belles-cousines, Sandra & Alison, mes petits-cousins, Deyan & Meziane.

A mon Fredo, toujours là après toutes ces années à me supporter. Merci d'avoir su m'apaiser au quotidien.

A mes chatons d'amour. A ma Dadou, merci de toujours répondre présente et de traverser la France régulièrement pour voir ma tête. Manon, Jeannette, Alix, Hannah, Charlotte & Justine. 10 ans de médecine et vous êtes toujours là ! Vous êtes mon Tout. Tellement d'années passées ensemble, et ce n'est que le début. A Anne, mon petit bout de femme.

A Axelle, Thomas & Romy, merci de m'avoir permise de faire partie de la vie de cette petite merveille, de me faire confiance et d'être toujours là malgré les longs mois sans se voir.

A la team du Bloc Santé, qui sont au fil du temps devenus des amis. A ma Bichette, pour ta douceur et ta franchise. A Sarah & Alexis, vous êtes un couple rayonnant, c'est toujours un plaisir de vous avoir avec nous. A Quentin, tu fais à peu près parti de la famille, tu es toujours le bienvenu chez nous. A Benji et Marco, toujours partants et souriants. A ma Juju, merci pour ta joie de vivre. A notre couple geek Charlotte et Tass. A Claire, tête-en-l'air légendaire.

A Alba, ta bonne humeur n'a pas de prix.

A Sarah, pour ta douceur et notre passion bouffe.

Aux Aurillacois, vous qui avez su rendre ce premier semestre, dans la ville la plus froide de France, si chaleureux. Alix, pour ton organisation sans pareille, toujours partante et souriante, quel plaisir de t'avoir à mes côtés. Flo & Cyril, pour votre bienveillance. Julia & Jens, pour votre grain de folie. Amandine & Zlatko, pour les soirées jeux sans fin. Camille, pour ta douceur. Vincent, Ludo & Marion, Clara, Julien, Zack, Mag, Marie, Maxime, Léonie, Jason, Nath, Sabrina, Anne-Flore.

Aux copains du PEV. Ma Laurette, quel bonheur de t'avoir trouvée. A mon Pink PEV : ma maman Gomar toujours partante et tes bons petits plats, ma Loulou pour ta bonne humeur, Caro notre miss PEV, Alia. Et aussi un peu au Dark PEV : mon Jordi, Yamanito, Julian, Antoine, Arnaud, Rémy, Vincent, Mathieu, Nico, Meven, Seb, Gauthier et Nabil. Parce que c'était fatiguant mais qu'est-ce que c'était bien !

Aux meilleur(e)s co-internes de la Terre, à mes mimous d'amour. Marie, merci de toujours répondre présente pour les boutons et surtout pour le reste. Ma Clemclem, pour nos appels

quasi quotidiens durant la préparation de cette thèse, merci d'être là et d'être comme tu es, ta curiosité et ta rêverie sont précieuses. A Cécilia, merci pour les tutos, je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle aventure Aurillacoise. Mélanie, merci pour ce semestre mémorable passé ensemble. Camille, merci pour tes bourdes qui nous font rire chaque jour. Axelle, mon petit mormon. Aux rebelles Elodie & Elise. A mon Jacquot, mon empathique préféré. A Clémentine, pour notre passion sportive commune. A sa majesté Inès, tu nous manques. A Aude, Charline, Inès, Iris, Pauline, Clotilde, Popo et Molka. A Aurore, pour ta bienveillance. A Justine qui a su donner un souffle nouveau à la dermatologie clermontoise.

A ma Gaudin et à Hervé, sans qui je n'aurais sûrement pas survécu à ce semestre interniste. Marion, c'est un plaisir d'être à tes côtés, dans la bonne humeur et l'efficacité. Hervé, ta gentillesse et tes connaissances te promettent un long chemin.

A Nath & Titi, parce que vous m'avez fait rêver derrière ce microscope.

A Manon & Benjamin, pour ces 3 mois riches en IST.

A tous les dermatologues du service. Sandrine, merci de m'avoir appris à prendre en charge les patients avec bienveillance comme tu le fais. Marie-Christine, merci pour vos cours d'allergologie faits avec pédagogie, vos connaissances et votre rigueur sont un modèle pour moi. Au Dr François Michel, merci de m'avoir ouvert la porte de votre cabinet et de vos connaissances. A Didier & Jean-Pierre qui répondent toujours présents pour des cours de dermoscopie en nocturne. A Isabelle, peut être que sans toi je ne serais pas ici aujourd'hui. A Charlotte, Georges, Hugues et Stéphanie.

A Mme Courouge-Dorcier, vous m'avez tout appris. Je ne vous remercierais jamais assez pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, avec passion et rigueur.

A M Chevenet, merci pour votre gentillesse et vos encouragements, et le dermoscope !

A M et Mme Favre, quel bonheur d'apprendre et de travailler à vos côtés. Merci pour votre bienveillance et votre curiosité professionnelle.

A toute l'équipe du service de dermatologie du CHU Estaing. Nos secrétaires adorées, nos infirmières de choc, les aides-soignants et les ASH, c'est un plaisir de travailler à vos côtés.

A l'équipe du service de dermatologie d'Aurillac. Merci pour votre accueil et votre soutien durant ce premier semestre.

A l'équipe de dermatologie du Puy en Velay. Merci de m'avoir toujours accueillie avec le sourire. Clarisse & Nicole, les secrétaires. Aux infirmières, Pascale, Colette, Martine et toutes les autres. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

Aux secrétaires du Dr Michel, Maryse, Babet & Isabelle, merci pour votre bienveillance.

A l'équipe de médecine interne du 7HE. Vous m'avez accueillie à bras ouverts. Messieurs les Professeurs Aumaitre et André, je vous suis si reconnaissante de m'avoir permis de passer un semestre dans votre service, merci de m'avoir fait partager votre passion du métier. Perrine, merci pour ces 6 mois formidables passés à tes côtés, ta volonté, ton efficacité, ta compétence et ta bienveillance envers les patients sont des exemples pour moi.

A l'équipe d'anapath qui m'a reçu avec tant de gentillesse. A Carole, merci pour ta douceur et tes compétences.

A l'équipe du Dispensaire Emile Roux : Ludivine, Morgane, Hugues, Dr Perriot, Frédéric, Karine, Sophie, François, Patrice, Marc, Sandra, Nathalie, Aurore, Marie, Christine.

A mes patients, à qui j'espère apporter un peu de réconfort chaque jour.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE : ONTOGENIE DU PLASMOCYTE	16
I. LES DIFFERENTES ETAPES DE LA LYMPHOPOÏESE B ET DE LA DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE.....	17
I.1. PREMIERE PHASE INDEPENDANTE DES ANTIGENES	19
I.2. DEUXIEME PHASE DEPENDANTE DES ANTIGENES	20
I.3. DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE	22
II. FACTEURS DE TRANSCRIPTION IMPLIQUES DANS LA DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE	26
II.1. Blimp-1	26
II.2. IRF4	27
II.3. XBP1.....	28
II.4. BCL6.....	29
II.5. PAX5.....	30
II.6. BACH2.....	30
II.7. MITF.....	31
II.8. MTA3	31
II.9. STAT3, OBF-1, Oct2.....	32
III. MOLECULES D'ADHESION, CHEMOKINES ET FACTEURS DE SURVIE	34
IV. MARQUEURS MEMBRANAIRES DE SURFACE OU CLUSTERS DE DIFFERENCIATION.....	40
DEUXIEME PARTIE : LOCALISATIONS CUTANEEES DES HEMOPATHIES PLASMOCYTAIRES ...	44
PREAMBULE : SITUATION AU SEIN DES LYMPHOMES CUTANES	45
I. PLASMOCYTES MATURES/DIFFERENCIES.....	52
I.1. PLASMOCYTOMES CUTANES PRIMITIF ET SECONDAIRE OU METASTATIQUE	52
I.2. INFILTRAT LYMPHOPLASMOCYTAIRE CUTANE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM ET LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE	71
I.3. LYMPHOMES CUTANES DE LA ZONE MARGINALE	76
II. PLASMOCYTES IMMATURES/INDIFFERENCIES.....	90
LYMPHOME PLASMABLASTIQUE CUTANE	90
III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	99
III.1. TUMORAUX	99
III.2. BENINS.....	104
TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES.....	115
I. CAS CLINIQUE 1	116

II. CAS CLINIQUE 2	119
III. CAS CLINIQUE 3.....	122
CONCLUSION	125

LISTE DES ABREVIATIONS

AID : Activation-Induced cytidine Deaminase

APRIL : A Proliferation-Inducing Ligand

AP-1 : Activator Protein 1

BACH2 : BTB domain And CNC Homolog 2

BAFF : B-cell Activating Factor

BCL2 : B Cell Lymphoma 2

BCL6 : B Cell Lymphoma 6

BCR : B-Cell Receptor

Blimp-1 : B Lymphocyte-Induced Maturation Protein-1

CD : Cluster de Différenciation

CLIP : Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index

CXCL : Chemokine CXC motif Ligand

CXCR : Chemokine CXC Receptor

DAPK : Death-Associated Protein Kinase

EBER : Epstein-Barr virus-Encoded small RNAs

EBF : Early B cell Factor

EBV : Epstein-Barr Virus

EMA : Epithelial Membrane Antigen

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

GFELC : Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

HES : Hématoxyline Eosine Safran

HHV8 : Human Herpes Virus 8

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule 1

IL : Interleukine

IRF4 : Interferon Regulatory Factor 4

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRTA1 : Immunoglobulin superfamily Receptor Translocation-Associated 1

ISCL : International Society for Cutaneous Lymphomas

LDH : Lactates Déshydrogénases

LFA-1 : Lymphocyte Function-associated Antigen 1

LMP1 : Latent Membrane Protein 1

MADCAM-1 : Mucosal vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MITF : Microphthalmia-associated Transcription Factor
MTA3 : Metastasis Associated family 1, member 3
MUM1 : Multiple Myeloma Oncogen 1

OBF-1 : Oct-Binding Factor 1
Oct2 : Octamer binding protein 2
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Periodic Acid Schiff
PAX5 : Paired box protein 5
PCR : Polymerase Chain Reaction
PD-1 : Programmed Death-1

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
SCF : Stem Cell Factor
SDF-1 : Stromal cell-Derived Factor 1

TEP-scanner : Tomographie par Émission de Positrons avec tomodensitométrie
TNF : Tumor Necrosis Factor
TNM : Tumor Node Metastasis

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLA-4 : Very Late Antigen-4

XBP1 : X-box Binding Protein 1

INTRODUCTION

Au cours de mon cursus au sein du service de dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, j'ai été amenée à rencontrer et à prendre en charge des patients présentant des lymphomes exclusivement cutanés, notamment de type B.

Du fait de notre collaboration étroite avec les services d'hématologie et de médecine interne, je me suis également intéressée aux localisations cutanées de maladies systémiques comme le myélome et la maladie de Waldenström.

L'objet de ce travail est de réaliser une synthèse de l'état actuel des connaissances concernant les pathologies rares que sont les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires, à savoir les plasmocytomes cutanés primitifs et secondaires au myélome, les localisations cutanées de la maladie de Waldenström et le lymphome lymphoplasmocytaire, les lymphomes cutanés de la zone marginale ainsi que le lymphome plasmablastique cutané.

Nous débuterons par un rappel concernant l'ontogénie du plasmocyte puis nous discuterons de ces différentes entités à partir d'une revue des données récentes de la littérature, que nous imagerons par des cas cliniques rencontrés au CHU de Clermont-Ferrand. Au préalable, nous situerons ces pathologies au sein de la classification actuelle des lymphomes cutanés. Enfin, nous terminerons par un panel des diagnostics différentiels à évoquer devant la présence d'un infiltrat comportant majoritairement des plasmocytes à la biopsie cutanée.

PREMIERE PARTIE : ONTOGENIE DU PLASMOCYTE

I. LES DIFFERENTES ETAPES DE LA LYMPHOPOÏESE B ET DE LA DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE

Les lymphocytes B représentent 5 à 15% des lymphocytes circulants et sont définis par la présence d'immunoglobulines de surface. Les immunoglobulines sont des hétérodimères protéiques, constituées de deux chaînes lourdes H identiques et deux chaînes légères L identiques. Il existe cinq types de chaînes lourdes : gamma, alpha, mu, delta et epsilon correspondant à neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE, et deux types de chaînes légères : kappa et lambda.

La lymphopoïèse débute dans la moelle osseuse avec la formation du progéniteur commun lymphoïde à partir du progéniteur commun lymphomyéloïde. Elle est permise par l'action synergique des facteurs de transcription E2A et EBF qui induisent l'expression de gènes B-spécifiques comme CD19 et PAX5. Des facteurs extrinsèques entrent en jeu comme les interleukines 7, 13, 14, 16 et 21. (1)

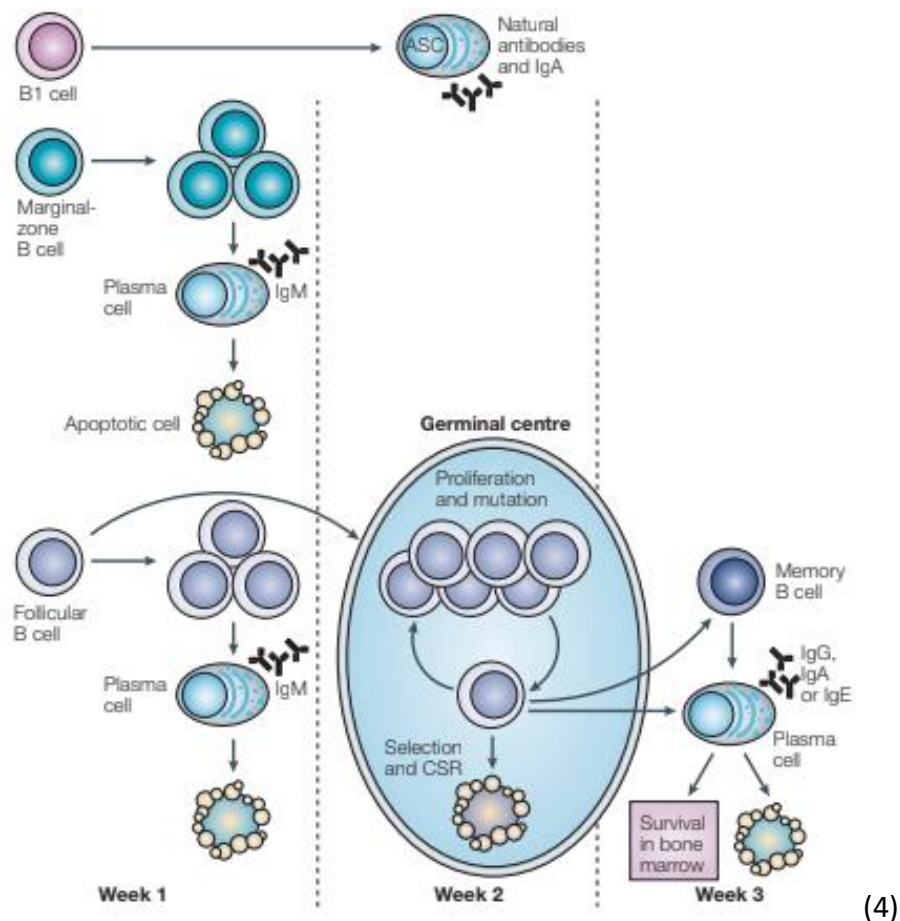
Les plasmocytes sont issus de la différenciation terminale des cellules de la lignée B et sont des acteurs indispensables de l'immunité humorale. Ils représentent moins de 1% des cellules des organes lymphoïdes et sont responsables de la production de tous les anticorps circulants.

(2)

Les plasmocytes peuvent être synthétisés par deux voies distinctes, la voie folliculaire et la voie extrafolliculaire. Les conditions qui influencent la différenciation plasmocytaire incluent la nature de l'antigène, le sous-ensemble d'où la cellule B est sélectionnée, le lieu de la rencontre avec l'antigène et les autres cellules impliquées. (3)

Cette différenciation est irréversible. (4) Des anomalies lors de la différenciation plasmocytaire sont responsables de néoplasies plasmocytaires et de maladies auto-immunes.

La différenciation plasmocytaire est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène par le BCR des lymphocytes B naïfs, entraînant une prolifération de ces lymphocytes B dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes périphériques. Une partie de ces lymphocytes B, appelés plasmoblastes, va alors sécréter des anticorps, avant de réaliser leur maturation terminale dans les tissus, où ils vont cesser de proliférer pour devenir des plasmocytes et poursuivre la sécrétion d'anticorps, grâce à trois facteurs de transcription essentiels : Blimp-1, XBP1 et IRF4. (1)



Formation des plasmocytes

Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. Nat Rev Immunol. 2005;5(3):230-42.

I.1. PREMIERE PHASE INDEPENDANTE DES ANTIGENES

La première phase de différenciation et de maturation des lymphocytes B est indépendante de l'antigène. Elle a lieu dans la moelle osseuse et aboutit à la formation de lymphocytes B immatures exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène. Cette phase nécessite l'interaction des cellules B avec les cellules stromales de la moelle osseuse ainsi que la présence de facteurs solubles synthétisés par ces dernières, comme l'interleukine 7, SCF ou SDF-1.

La **cellule souche** initiale, exprimant CD34, subit différents stades de maturation, caractérisables par les clusters de différenciation exprimés.

La première étape du développement des cellules B est le stade **pré-pro-B** exprimant CD19, CD34 et cCD79. La deuxième étape est le stade de **cellule progéniteur pro-B** qui exprime des antigènes associés aux cellules souches comme CD34 et CD117, des antigènes de la lignée B comme CD19 et CD22, et un marqueur spécifique : le CD45. A ce stade, la cellule exprime également CD10. (5)

L'interaction entre les cellules pro-B et les cellules stromales de la moelle osseuse se fait par plusieurs molécules d'adhésion, notamment CD44 sur les cellules pro-B, et son ligand, l'acide hyaluronique, sur les cellules stromales. Après le contact avec la cellule stromale, le c-kit ou CD117, un récepteur sur la cellule pro-B, interagit avec une molécule stromale membranaire, le SCF. Cette interaction active le c-kit, et la cellule pro-B commence à se diviser et à se différencier, sous l'influence du facteur de transcription PAX5, en **cellule précurseur pré-B** qui

exprime un récepteur pour IL-7. Les chaînes lourdes des immunoglobulines de type IgM, appelées chaînes μ , deviennent alors détectables au niveau cytoplasmique. (6)

Les **cellules B immatures** expriment des molécules entières d'IgM à leur surface.

La différenciation des précurseurs en cellules B matures immunocompétentes implique un réarrangement des gènes des immunoglobulines.

I.2. DEUXIEME PHASE DEPENDANTE DES ANTIGENES

La seconde phase d'activation et de différenciation se déroule au niveau des organes lymphoïdes secondaires et est dépendante des antigènes. Certains antigènes indépendants des cellules T contiennent un mitogène qui agit indépendamment du BCR pour induire la prolifération et la différenciation des cellules B afin d'aboutir à la sécrétion d'anticorps. Ces antigènes peuvent activer des cellules non B pour produire des cytokines et d'autres immunomodulateurs permettant d'induire la différenciation des cellules B activées. Cette phase aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

Les **cellules B** faisant suite à la première phase, dites **matures immunocompétentes («vierges» ou «naïves»)**, caractérisées par la coexpression d'immunoglobulines IgD et IgM membranaires et exprimant les clusters de différenciation CD21, CD22, CD23 et CD37, sont exportées de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques.

Après stimulation antigénique, elles sont activées, prolifèrent et subissent des modifications phénotypiques amorçant la différenciation vers la lignée plasmocytaire avec apparition d'immunoglobulines cytoplasmiques, acquisition de nouveaux antigènes comme le CD38 et perte de la plupart des marqueurs de la lignée B comme CD19, CD20 et CD22. Des modifications morphologiques sont également observées suite à la stimulation antigénique.

Tous les lymphocytes B naïfs et mémoires peuvent être recrutés pour la réponse extrafolliculaire aux antigènes indépendants des cellules T. Cette réponse rapide produit des plasmocytes extrafolliculaires de courte durée de vie qui évolueront vers l'apoptose in situ. (3, 4)

Une fois activée par un antigène dépendant des cellules T, la cellule B folliculaire peut rapidement former un foyer extrafolliculaire ou entrer dans un centre germinatif, en fonction de la force de l'interaction entre son BCR et l'antigène. Si l'interaction est forte, la différenciation sera extrafolliculaire ou dans un centre germinatif. Si elle est faible, elle aura systématiquement lieu au niveau d'un centre germinatif. (2)

Les cellules B activées par l'antigène qui ne donnent pas lieu à un foyer extrafolliculaire de cellules sécrétrices d'anticorps entrent de nouveau dans le follicule et initient la formation d'un centre germinatif, en collaboration avec les lymphocytes T helper folliculaires et les cellules dendritiques (7), où elles reçoivent une co-stimulation par les lymphocytes T CD4 helper folliculaires. En effet, on observe une coopération cellulaire entre les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 helper folliculaires, qui résulte d'une reconnaissance du CD40 du lymphocyte B et du CD40L du lymphocyte T, et s'effectue en présence d'interleukines. Ces cellules suivent un développement spécifique dans les ganglions au niveau des centres

germinatifs pour produire des anticorps de plus haute affinité. (8, 9) Les petits lymphocytes folliculaires activés se différencient en **centroblastes**, qui prolifèrent et subissent des hypermutations somatiques afin d'accroître l'affinité à l'antigène au sein des zones sombres folliculaires puis migrent vers la zone claire où ils deviennent des **centrocytes**. Les clones de forte affinité subissent des commutations de classe pour modifier le gène de la chaîne lourde de l'immunoglobuline, ce qui permet l'expression d'isotypes d'immunoglobulines autres que IgM et IgD et modifie les fonctions effectrices des anticorps. L'enzyme AID, pour Activation-Induced cytidine Deaminase, est indispensable au déroulement des hypermutations somatiques et des commutations de classe qui touchent les cellules B dans les centres germinatifs. (10)

Les cellules se différencient ensuite en plasmoblastes ou en cellules B mémoires.

Après contact avec les antigènes, des foyers de cellules plasmocytaires, comportant des plasmoblastes et des plasmocytes, apparaissent à la jonction entre la pulpe rouge et la pulpe blanche de la rate et au niveau des zones T des ganglions. (3)

I.3. DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE

Les **plasmoblastes** ont la capacité de sécréter des anticorps, de migrer et de se diviser. Ils peuvent être formés à partir de n'importe quelle cellule B activée : cellule B naïve, cellule B de la zone marginale, cellule B folliculaire, cellule B du centre germinatif ou cellule B mémoire. (6)

Enfin, la différenciation s'achève avec la synthèse de plasmocytes, par voie folliculaire ou extrafolliculaire (5, 6), et de lymphocytes B mémoires.

Les **plasmocytes** ont perdu la capacité de se diviser et de migrer, ils n'expriment pas d'immunoglobulines membranaires mais sécrètent de grandes quantités d'anticorps.

La *voie extrafolliculaire* produit des plasmocytes non migrants de durée de vie courte, de quelques heures à quelques jours, sécrétant des anticorps de faible affinité de type IgM (IgM^{high} , IgD^{low} , $CD21^{high}$, $CD23^{low}$), après contact avec l'antigène, à partir des cellules B de la zone marginale (11, 12). Elle a lieu au niveau des organes lymphoïdes secondaires, que sont la rate et les ganglions, grâce à la protéine APRIL et à la cytokine BAFF.

Lorsqu'elles rencontrent des complexes immuns fixés par les cellules dendritiques folliculaires, les cellules B empruntent la *voie folliculaire* où elles reçoivent une co-stimulation par les lymphocytes T CD4 helper folliculaires et suivent un développement spécifique au niveau des centres germinatifs des ganglions pour produire des anticorps de plus haute affinité. (8) Les centres germinatifs sont le lieu de maturation de plasmocytes de longue durée de vie sécrétant des anticorps de forte affinité ayant subi des commutations de classe et sécrétant des immunoglobulines de type IgG, IgA et IgE. Le pic de réponse se produit entre 10 et 14 jours après l'immunisation puis diminue. (3, 4)

Les hypermutations somatiques et les commutations de classe requièrent beaucoup de temps, tout comme la prolifération des cellules après la rencontre avec l'antigène. Les plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines de type IgM sont, eux, générés rapidement en réponse à l'antigène. (10)

La maturation finale plasmocytaire a lieu dans les tissus, notamment au niveau de la moelle osseuse et des muqueuses du tube digestif.

Les plasmocytes synthétisés survivent de longues périodes dans des niches au niveau de la moelle osseuse, grâce, notamment, à la production d'interleukine 6 par les cellules stromales, suite à l'interaction de CD44 sur les plasmocytes et de son ligand sur les cellules stromales.

Les plasmocytes se trouvant dans les niches au niveau de la moelle osseuse expriment des taux plus élevés de Blimp-1 que les plasmocytes circulants. (2, 3, 13) Les niches de plasmocytes de longue durée de vie représentent 0,1 à 1% des cellules de la moelle osseuse.

O' Connor et al ont décrit un nouveau précurseur post-centre germinatif des plasmocytes de la moelle osseuse. Ces cellules expriment CD45 mais ne sécrètent pas d'anticorps. L'expression de CD138 est augmentée mais à des taux inférieurs à ceux retrouvés au niveau des plasmocytes. Ces précurseurs migrent vers la moelle osseuse et peuvent y persister pendant plus de 9 mois ou se différencier en plasmocytes en l'absence d'antigène. Plusieurs phénotypes ont été identifiés dans la moelle osseuse, certains donneront des plasmocytes de courte durée de vie (CD138+, CD44+) et d'autres de longue durée de vie (CD138+, CD44- et CD138-, CD44+). L'augmentation du nombre de plasmocytes dans la moelle osseuse 2 à 4 semaines après une immunisation est due à la migration de ces précurseurs et à leur différenciation à l'arrivée dans la moelle osseuse.

Dans le cas du myélome, les traitements sont souvent peu efficaces. Cette résistance peut être induite par une cellule progénitrice qui survit au traitement après que la majorité des plasmocytes néoplasiques aient été détruits. Ce progéniteur peut, ainsi, donner lieu à de nouvelles tumeurs, entraînant des rechutes cliniques. (14)

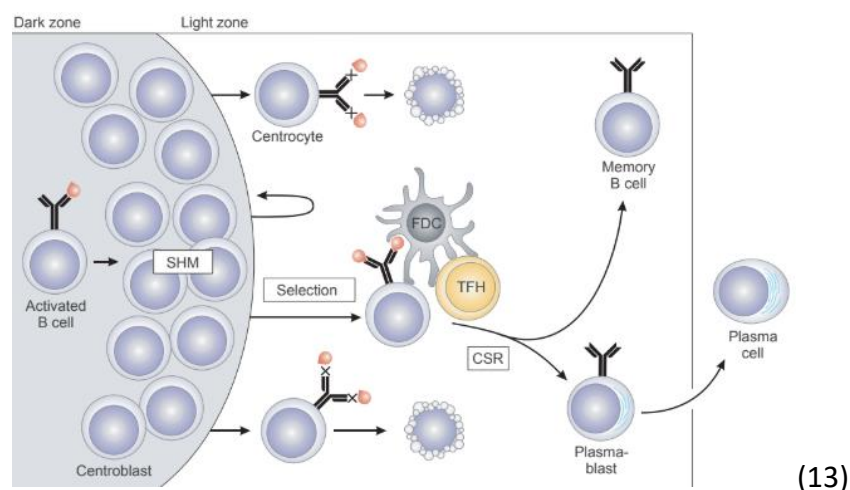
Le réservoir de plasmocytes est dynamique et sa composition se modifie à chaque infection pour ajouter de nouvelles spécificités. (3)

Le pourcentage d'anticorps spécifiques qui persistent à la phase mémoire de la réponse immunitaire est aux alentours de 10% du pic de réponse initial, ce qui signifie que 90% des cellules sécrétrices d'anticorps initialement produites sont éliminées. (6)

Les **lymphocytes B mémoires** ont une durée de vie plus longue que celle des lymphocytes B naïfs. Ils permettent une réponse plus rapide en cas de stimulation et l'affinité de leurs anticorps membranaires est plus importante du fait de la sélection secondaire aux mutations somatiques. Ils expriment le plus souvent des immunoglobulines membranaires de type IgG, IgA ou IgE.

Lors d'une deuxième exposition à l'antigène, la prolifération clonale massive et rapide des cellules B mémoires permet de générer 8 à 10 fois plus de plasmocytes que lors de la réponse primaire. (11)

Par ailleurs, la moelle osseuse a une capacité de 10^9 plasmocytes mémoires. (6)



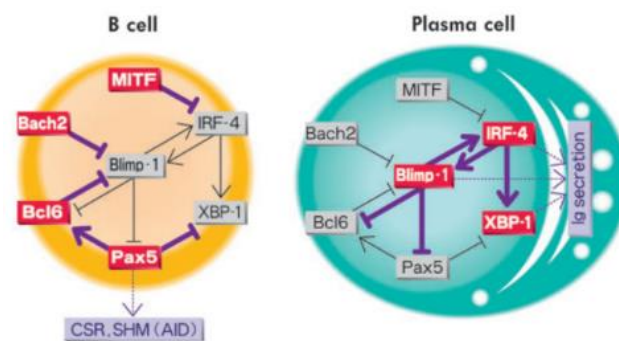
Plasmocytes de longue durée de vie issus des centres germinatifs

Alinikula J, Lassila O. Gene interaction network regulates plasma cell differentiation. Scand J Immunol. 2011;73(6):512-9.

II. FACTEURS DE TRANSCRIPTION IMPLIQUES DANS LA DIFFERENCIATION PLASMOCYTAIRE

Le modèle de différenciation plasmocytaire actuel est issu d'un antagonisme mutuel entre deux groupes de facteurs de transcription : ceux en faveur de l'expression des gènes des cellules B matures comme PAX5 et BCL6 et ceux en faveur d'une différenciation plasmocytaire comme Blimp-1 et IRF4.

La répression des gènes des cellules B matures est un prérequis indispensable à la différenciation plasmocytaire. (3)



(10)

Facteurs de transcription des cellules B aux plasmocytes

Igarashi K, Ochiai K, Muto A. Architecture and dynamics of the transcription factor network that regulates B-to-plasma cell differentiation. J Biochem. 2007;141(6):783-9.

II.1. Blimp-1

Son expression est faible ou absente dans les cellules B.

Les plasmoblastes de courte durée de vie expriment des taux intermédiaires de Blimp-1, à la différence des plasmocytes de longue durée de vie qui expriment des taux élevés.

Après inactivation du gène Prdm1, qui code pour le facteur de transcription Blimp-1, les plasmocytes entrent en apoptose. (3, 6)

Blimp-1 permet de réprimer les marqueurs de la lignée B et d'arrêter le cycle cellulaire en inhibant des facteurs de transcription associés aux cellules B matures tels que PAX5 et c-MYC, ainsi que des gènes importants pour la formation des centres germinatifs tels que BCL6 et AID. Blimp-1 est aussi crucial pour induire l'expression d'autres facteurs de transcription comme IRF4, XBP1 et OBF1. (10)

Il est également important pour le maintien des plasmocytes de longue durée de vie, son expression étant due à la stimulation de CXCR4 qui permet le maintien des plasmocytes. (3)

Pour induire l'expression de Blimp-1, un important signal du BCR ou l'aide de cellules produisant des cytokines sont requis. L'interleukine 6 seule ou la combinaison des interleukines 2 et 5 sont suffisantes pour induire l'expression de Blimp-1, tout comme l'interleukine 21. (4)

Ainsi, Blimp-1 est un indispensable régulateur de l'initiation de la différenciation plasmocytaire. Cependant, l'initiation de la différenciation plasmocytaire précède l'induction de Blimp-1 par la répression des propriétés des cellules B. (13)

II.2. IRF4

IRF4 est exprimé par les cellules B immatures dans la moelle osseuse mais pas par les centroblastes des centres germinatifs. Son expression augmente au sein des centrocytes et des plasmoblastes et est importante au niveau des plasmocytes.

L'expression d'IRF4 est requise pour la différenciation plasmocytaire, en plus de celle de Blimp-1. IRF4 semble agir en amont de Blimp-1, en effet, les cellules B ne peuvent exprimer Blimp-1 en l'absence d'IRF4. (13)

IRF4 active également XBP1, indépendamment de Blimp-1, et augmente l'expression des gènes des immunoglobulines. (10)

Il a, aussi, un rôle pour la commutation de classe au niveau des centres germinatifs. Il faut un taux suffisant d'IRF4 pour induire l'expression d'AID et un taux plus élevé est nécessaire pour induire l'expression de Blimp-1. (3) Ainsi, l'expression d'AID est réduite si IRF4 est déficient et la maturation des cellules B est atteinte.

II.3. XBP1

XBP1 est exprimé des cellules pré-pro-B aux plasmocytes, avec les taux les plus élevés au sein des plasmocytes. Dans les cellules B, l'expression de XBP1 est réprimée par PAX5. (13)

En cas de déficit en XBP1, on observe un déficit en cellules B et T. (10)

XBP1 agit en amont de Blimp-1 et d'IRF4.

Il est requis pour la sécrétion des anticorps par les plasmocytes.

II.4. BCL6

Le rôle de BCL6 est de prévenir une différenciation plasmocytaire prématurée afin de permettre les hypermutations somatiques et les commutations de classe au niveau des centres germinatifs. (13)

Son expression est induite par des signaux extracellulaires au niveau des centres germinatifs. BCL6 et PAX5 induisent l'expression d'AID pour permettre les hypermutations somatiques pour la production d'immunoglobulines de haute affinité. BCL6 est aussi nécessaire pour les hypermutations somatiques par une voie indépendante d'AID. (10)

BCL6 peut réprimer l'expression de Blimp-1, et ainsi la différenciation plasmocytaire, directement, ou indirectement via l'expression de BACH2 ou en interagissant avec AP-1 et STAT3, jusqu'à ce que la cellule ait acquis une affinité suffisante. Il utilise des corépresseurs comme MTA3.

De même, l'expression de BCL6 est réprimée par Blimp-1, leurs expressions ne peuvent pas être simultanées dans une même cellule.

BCL6 réprime également le gène suppresseur de tumeur p53, ce qui permet d'éviter l'apoptose des cellules B. (10)

Enfin, BCL6 permet aussi d'inhiber l'expression de MYC dans les cellules B au niveau des centres germinatifs.

II.5. PAX5

L'expression de PAX5 est initiée dans les cellules pro-B, poursuivie dans les cellules B matures, et réprimée lors de la différenciation plasmocytaire.

Le rôle de PAX5 est d'activer les gènes responsables des fonctions cruciales des cellules B comme le réarrangement des gènes des immunoglobulines, le signal BCR et l'induction d'AID dans les centres germinatifs. (3)

PAX5 réprime les gènes requis pour la différenciation plasmocytaire dans les cellules B matures. Ainsi, quand PAX5 est supprimé, l'expression de Blimp-1 et XBP1 est fortement augmentée. (10)

Il réprime l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la sécrétion des immunoglobulines comme Ig J-chain et XBP1.

PAX5 maintient l'expression de BCL6, il est incapable de réprimer Blimp-1 seul et nécessite une co-répression avec BCL6. (13)

Ainsi, l'inactivation de PAX5 induit la différenciation plasmocytaire par induction de Blimp-1, après suppression de la répression de Blimp-1 induite par BCL6, ainsi que la sécrétion des immunoglobulines.

II.6. BACH2

BACH2 est un répresseur exprimé dans les centres germinatifs mais pas dans les plasmocytes.

Il agit avec BCL6 pour réprimer Blimp-1 et prévenir la différenciation plasmocytaire. (13)

Il est activé par PAX5. (3)

BACH2 est requis pour les hypermutations somatiques et les commutations de classe mais n'est pas nécessaire pour la production des plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de type IgM.

Il réprime les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. Ainsi, la répression de BACH2 au niveau des plasmocytes induit une forte expression des gènes des immunoglobulines. (10)

II.7. MITF

L'expression de MITF est importante dans les cellules B naïves et rapidement diminuée dans les cellules B activées.

Son rôle est d'inhiber l'expression d'IRF4 et ainsi d'empêcher la différenciation plasmocytaire. En son absence, l'expression de Blimp-1 et IRF4 est induite. (10) Les cellules B déficientes en MITF subissent une différenciation spontanée en plasmocytes aboutissant à des taux élevés d'immunoglobulines de type IgM.

II.8. MTA3

MTA3 inhibe l'activité de Blimp-1 et ainsi la différenciation plasmocytaire. Il interagit directement avec BCL6. (4)

Quand MTA3 est réprimé, l'expression de Blimp-1 est induite, même en présence de BCL6. (3)

II.9. STAT3, OBF-1, Oct2

Ils intègrent les signaux produits par les cellules T et les cytokines, comme les interleukines 4, 5, 6 et 21, pour promouvoir la différenciation plasmocytaire en activant Blimp-1.

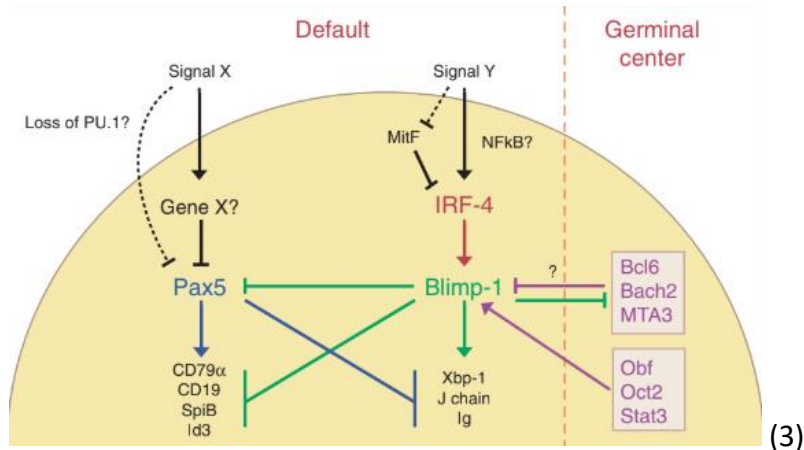
STAT3, qui agit en aval de plusieurs cytokines, comme les interleukines 2, 6, 10 et 21, est essentiel pour la production de cellules sécrétrices d'immunoglobuline de type IgG1 mais pas pour la commutation de classe ni pour la formation des cellules B mémoires.

Lorsque STAT3 est activé par l'interleukine 21, il peut activer Blimp-1 par compétition avec BCL6. (3)

Transcription factor	Resting naive B cell	Proliferating activated B cell	Proliferating germinal-centre B cell	Proliferating plasmablast	Short-lived plasma cell	Long-lived plasma cell
MITF	+	-	ND	-	-	-
PAX5	+	+	+	-	-	-
BCL-6 ⁺	-	-	+	-	-	-
MTA3	-	-	+	-	-	-
BACH2 ⁵	ND	ND	+	-	-	-
IRF4	-	+	-	+	+	+
BLIMP1	-	-	-	+	+	+
XBP1	-	-	-	+	+	+

(4)

Facteurs de transcription impliqués dans la différenciation plasmocytaire
Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. Nat Rev Immunol. 2005;5(3):230-42.



Facteurs de transcription impliqués dans la différenciation plasmocytaire
 Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev.* 2010;237(1):140-59.

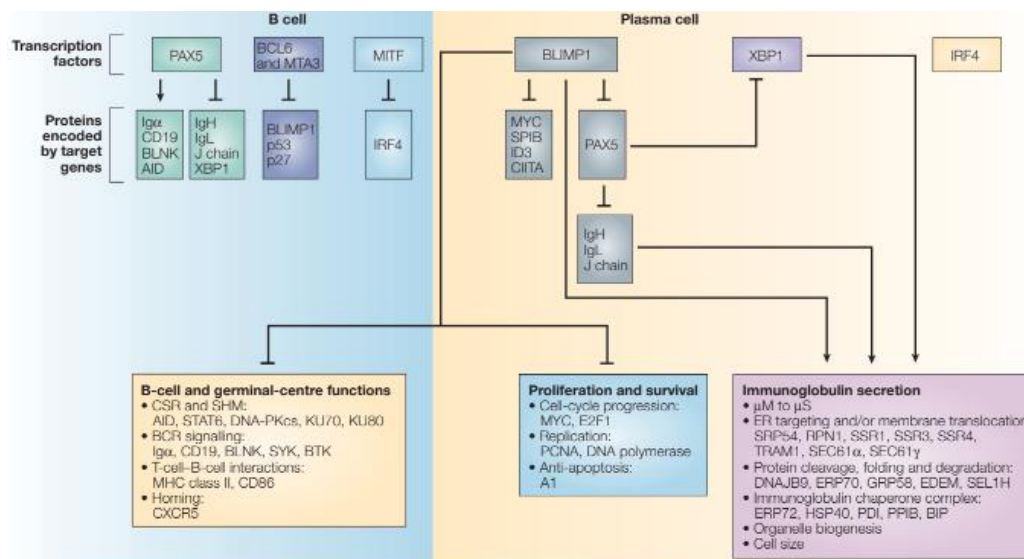


Figure 4 | Gene regulation in germinal-centre B cells and plasma cells. Key transcription factors for germinal-centre B cells and plasma cells are shown, and important known target genes are indicated. In the text boxes below, gene expression programmes that are regulated by these factors are summarized, with the products of representative regulated genes listed. Regulation of these genes by the indicated transcription factors can be direct or indirect. A1, BCL-2-family member A1; AID, activation-induced cytidine deaminase; BCL-, B-cell lymphoma; BCR, B-cell receptor; BIP, IgH-binding protein; BLIMP1, B-lymphocyte-induced maturation protein 1; BLNK, B-cell linker; BTK, Bruton's tyrosine kinase; CIITA, MHC class II transactivator; CSR, class switch recombination; CXCR5, CXC chemokine receptor 5; DNAJB9, DNAJ (J ISP40) homologue, subfamily B, member 9; DNA PKcs, catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase; E2F1, E2F transcription factor 1; EDFM, ER-degradation-enhancing α -mannosidase-like protein; ER, endoplasmic reticulum; ERP, ER protein; GRP58, glucose-regulated protein of 58 kDa; HSP40, heat-shock protein 40; ID3, inhibitor of DNA binding 3; IgH, immunoglobulin heavy chain; IgL, immunoglobulin light chain; IRF4, interferon-regulatory factor 4; J chain, joining chain; μ M, transmembrane form of the μ IgH; MITF, microphthalmia associated transcription factor; MTA3, metastasis-associated 1 family, member 3; p27, cyclin dependent kinase inhibitor p27; p53, p53 tumour-suppressor protein; PAX5, paired box protein 5; PCNA, proliferating-cell nuclear antigen; PDI, protein-disulphide isomerase; PPIB, peptidyl propyl isomerase B (also known as cyclophilin B); RPN1, ribophorin 1; μ S, secretory form of the μ IgH; SEC61, translocation apparatus component SEC61; SEL1H, SEL (suppressor of lin-12) 1 homologue; SHM, somatic hypermutation; SPIB, SPIB transcription factor; SRP54, signal-recognition particle, subunit; SSR, signal sequence receptor; STAT6, signal transducer and activator of transcription 6; SYK, spleen tyrosine kinase; TRAM1, translocation-associated membrane protein 1; XBP1, X-box-binding protein 1.

Régulation génique lors de la lymphopoïèse B et de la différenciation plasmocytaire
 Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(3):230-42.

III. MOLECULES D'ADHESION, CHEMOKINES ET FACTEURS DE SURVIE

Les cellules B naïves expriment CCR6, CCR7, CXCR4 et CXCR5.

Les plasmocytes de longue durée de vie sont majoritairement retrouvés dans la moelle osseuse, il existe cependant un petit sous-groupe au niveau de la rate.

Les plasmoblastes qui migrent dans la moelle osseuse expriment le récepteur CXCR3 qui se lie au ligand CXCL9 et CXCR6 qui se lie à CXCL16. Ils n'expriment plus CXCR5 et CCR7, ce qui leur permet de quitter les centres germinatifs, mais conservent l'expression de CXCR4s. (9, 15)

Les plasmocytes expriment le récepteur CXCR4 qui se lie au ligand CXCL12 exprimé par les cellules stromales de la moelle osseuse, par les cellules épithéliales des muqueuses et au niveau de la pulpe rouge de la rate et des ganglions. (11) Ils perdent l'expression de CCR6 durant la différenciation. (8)

Ils expriment également des molécules d'adhésion comme le ligand de l'E-sélectine, le ligand de la P-sélectine, CD11a, CD18 et CD44. Les plasmocytes qui migrent dans la moelle osseuse expriment aussi l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, aussi nommée VLA-4, qui se lie à VCAM-1.

Blimp-1 réprime l'expression de CXCR5 et induit l'expression de CXCR4 et de l'intégrine $\alpha 4$, ce qui pousse les plasmocytes à quitter les follicules pour migrer dans la moelle osseuse, la rate, les ganglions ou les muqueuses. (4, 11)

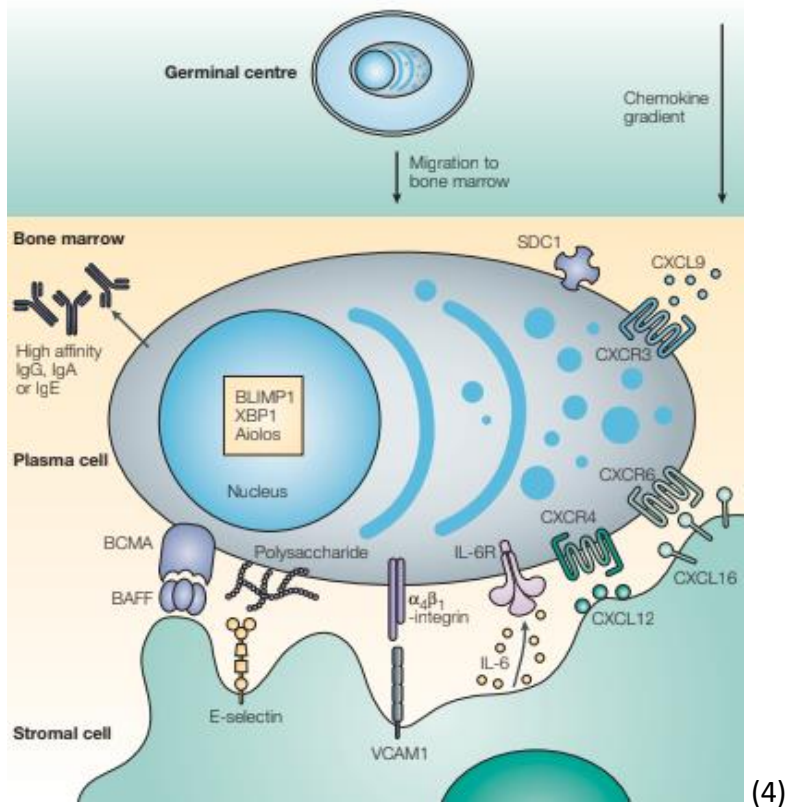
La présence d'interféron- γ augmente l'expression du récepteur CXCR3 des plasmoblastes et celle des ligands de CXCR3, que sont CXCL9 et CXCL10 (8) par les cellules des tissus inflammatoires, ce qui permet d'attirer les plasmoblastes sur le lieu de l'inflammation. (16)

Dans les muqueuses, l'expression des récepteurs CCR9 et CCR10, dont les ligands sont, respectivement, CCL25 et CCL28 (8), permet aux plasmocytes sécréteurs d'immunoglobuline de type IgA de migrer. (6)

Durant les inflammations chroniques au niveau cutané, où un autre ligand de CCR10, le CCL27, est exprimé, une expression faible de CCR10 combinée à l'expression de CXCR3 permet le recrutement des cellules sécrétrices d'immunoglobulines de type IgG. (8)

Les chémokines et les molécules d'adhésion guident la migration des cellules sécrétrices d'anticorps : celles qui sécrètent des immunoglobulines de type IgA vers les muqueuses intestinale ou du tractus aérodigestif supérieur, celles qui sécrètent des immunoglobulines de type IgG vers les tissus inflammatoires et les deux types vers la moelle osseuse.

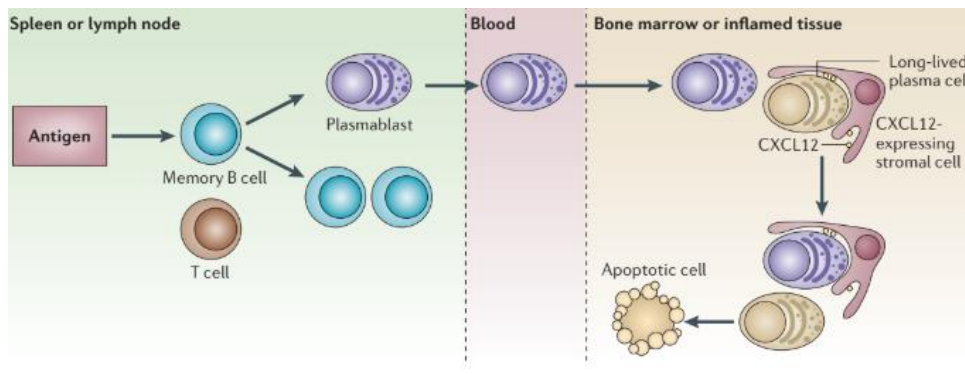
Au niveau de l'intestin, les cellules sécrétrices d'anticorps expriment l'intégrine $\alpha4\beta7$ qui se lie au ligand MADCAM-1. Ailleurs, les cellules sécrétrices d'anticorps expriment l'intégrine $\alpha4\beta1$ qui se lie au ligand VCAM-1. (8)



Plasmocytes de longue durée de vie dans la moelle osseuse

Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. Nat Rev Immunol. 2005;5(3):230-42.

Les plasmoblastes, mobiles, sont attirés par CXCL12. Ils entrent en compétition avec les plasmocytes, immobiles, présents dans les niches au niveau de la moelle osseuse, et les remplacent. Le plasmocyte entre alors en apoptose et le plasmoblaste se différencie en plasmocyte, perdant son potentiel migrateur. Ainsi, les plasmocytes avec d'anciennes affinités sont remplacés par des plasmoblastes avec de nouvelles spécificités. (6)



(6)

Compétition entre les plasmoblastes et les plasmocytes au niveau des niches

Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):741-50.

Les cellules mémoires expriment CXCR5, CCR7 et CXCR4. (8)

La résolution de l'inflammation après une réponse immunitaire satisfaisante entraîne la dégénérescence des niches de plasmocytes et l'apoptose des plasmocytes des tissus, privés des facteurs de survie comme CXCL12, IL-6, BAFF, APRIL et TNF, et ne pouvant pas migrer vers d'autres niches fonctionnelles comme celles de la moelle osseuse. (6)

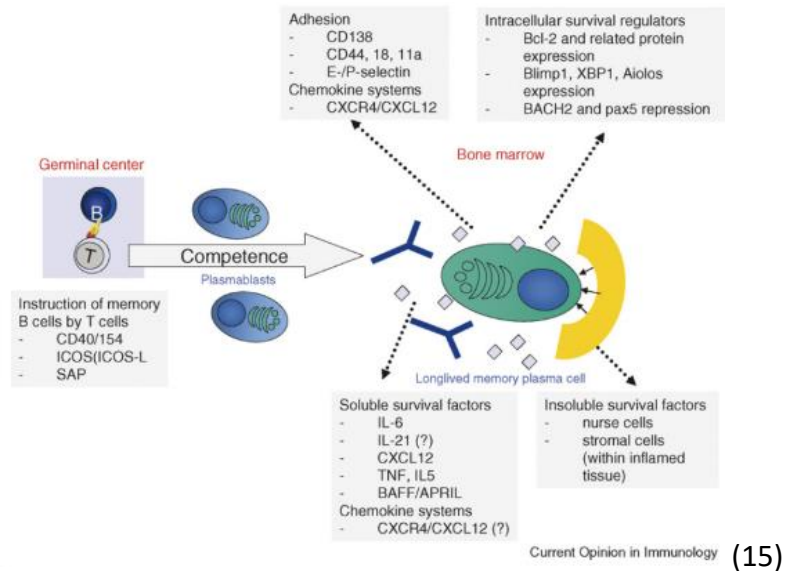
La longévité des plasmocytes n'est pas une capacité intrinsèque, elle est régulée par leur interaction avec leur environnement.

La stimulation par des facteurs de survie entraîne l'induction de molécules anti-apoptotiques, par exemple, l'interleukine 6 induit l'expression de BCL2. L'IL-6 est requise pour l'induction mais pas pour la maintenance des plasmocytes.

Les cytokines produites par les cellules stromales de la moelle osseuse telles qu'IL-5, IL-6, TNF- α , SDF-1 α ainsi que CD44 permettent la survie des plasmocytes de la moelle osseuse.

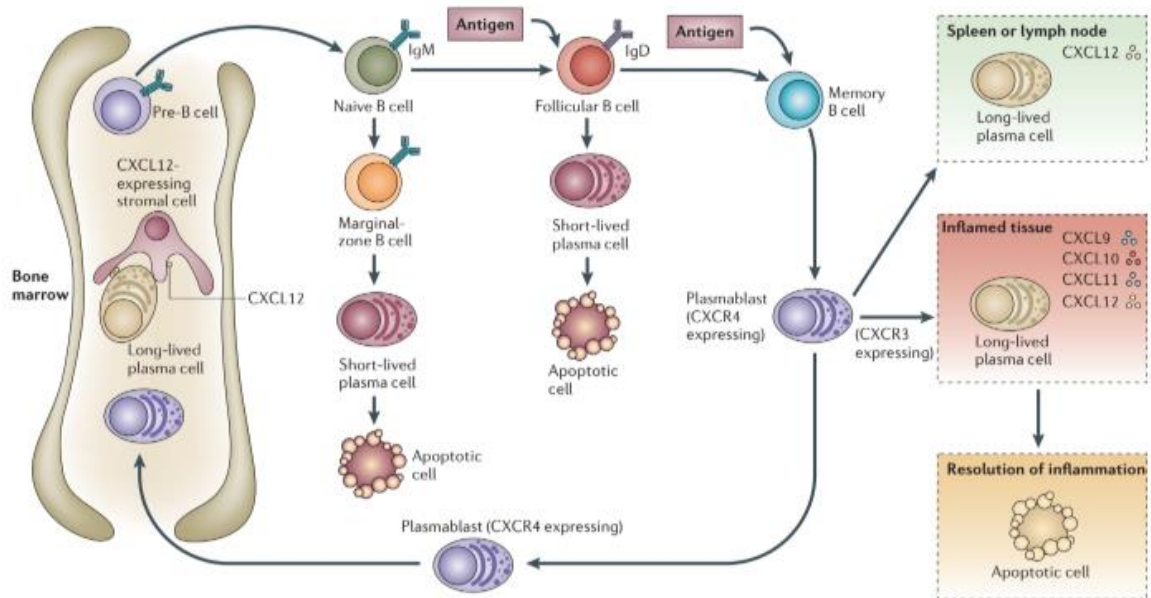
Les cytokines IL-7 et SCF sont importantes pour le développement précoce des cellules B mais pas pour la survie des plasmocytes.

La survie des plasmocytes dépend de niches où une combinaison de signaux, tels que IL-5, IL-6, SDF-1 α , TNF- α , et de ligands, comme l'acide hyaluronique pour CD44, agissent en synergie et permettent un environnement propice à la longévité des plasmocytes. (17)



Facteurs de survie des plasmocytes

Tarlinton D, Radbruch A, Hiepe F, Dörner T. Plasma cell differentiation and survival. Curr Opin Immunol. 2008;20(2):162-9.



(6)

Ontogénie des plasmocytes

Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):741-50.

IV. MARQUEURS MEMBRANAIRES DE SURFACE OU CLUSTERS DE DIFFERENCIATION

On utilise les marqueurs membranaires de surface ou clusters de différenciation en dermatopathologie par des techniques d'immunohistochimie afin de déterminer la nature d'un infiltrat cellulaire. (18)

Ils sont également utilisés en cytométrie en flux, méthode permettant de détecter et quantifier l'expression des antigènes membranaires et cytoplasmiques des cellules hématopoïétiques normales et pathologiques. (19) Cette technique s'est considérablement développée au cours des dernières années et permet actuellement d'analyser plusieurs paramètres simultanément, d'étudier un grand nombre de cellules en peu de temps, de stocker des informations concernant les cellules pour des analyses ultérieures, d'évaluer quantitativement l'expression des antigènes et de détecter les antigènes intracellulaires et de surface. (20)

Les cellules pré-B et les cellules B des centres germinatifs expriment CD10.

Les lymphocytes B expriment CD19, CD20, CD22, CD79a et b, CD81, CD103, les chaînes légères kappa et lambda en surface et au niveau cytoplasmique ainsi que les chaînes lourdes des immunoglobulines, et également PAX5 et IRF4. Ils expriment CD23 et CD25 lorsqu'ils sont activés. Les lymphocytes B matures expriment FMC7.

Les lymphocytes B mémoires expriment CD27.

Les plasmocytes expriment CD19, CD38, CD79ab, CD138 ainsi que les chaînes légères kappa et lambda au niveau cytoplasmique. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 est absent de la surface des plasmocytes car ils ne requièrent pas de contact avec les cellules T.

(11)

L'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux est également utile pour différencier les plasmocytes normaux des plasmocytes pathologiques. En effet, la cytométrie a un intérêt démontré concernant les désordres plasmocytaires, pour le diagnostic et la classification, pour permettre notamment le diagnostic différentiel entre un myélome et une autre pathologie plasmocytaire clonale, l'identification des gammopathies monoclonales de signification indéterminée et des myélomes indolents, l'évaluation de la réponse au traitement et d'une éventuelle maladie résiduelle, la définition de profils antigéniques associés au pronostic, la compréhension de la biologie lors de la progression de la maladie, l'étude du rôle du microenvironnement tumoral et l'identification de potentielles cibles thérapeutiques à la surface des plasmocytes néoplasiques. (20, 21)

Paiva et al, à l'occasion d'une publication sur les néoplasies plasmocytaires, ont démontré que les plasmocytes néoplasiques présentaient une sous-expression de CD19, CD27, CD38 et CD45, une surexpression de CD28, CD33 et CD56 et une expression inconstante de CD20, CD117 et des immunoglobulines de surface. (20, 22)

Costopoulos et al ont également mis en évidence un phénotype de plasmocytes normaux (CD38⁺ CD19^{low} CD45⁺ CD56⁻), différent de celui des plasmocytes myélomateux (CD38^{low} CD19⁻ CD45⁻ CD56⁺).

Ils ont également évalué le ratio de plasmocytes néoplasiques et de plasmocytes normaux pour distinguer myélome et gammopathie monoclonale de signification

indéterminée et ont rapporté qu'un rapport supérieur à 95% est en faveur du myélome et est prédictif du risque de progression. (19)

Ils relatent, par ailleurs, que la mise en évidence d'une restriction isotypique associée à un phénotype anormal permet de distinguer une gammopathie d'un contexte réactionnel. En effet, plusieurs auteurs ont rapporté que la monotypie de la chaîne légère d'immunoglobuline intracytoplasmique est la preuve de la présence d'une population de plasmocytes anormaux. (21)

Ainsi, pour différencier les plasmocytes normaux des plasmocytes pathologiques, il est recommandé de réaliser des immunomarquages avec CD19 et CD56, surtout, ainsi qu'avec CD20, CD27, CD28 et CD117.

La réalisation de ces marqueurs a aussi un impact sur le plan pronostique. En effet, la perte d'expression de CD56 dans un contexte de myélome est associée à une dissémination extramédullaire. L'expression de CD117 est liée à une clinique plus indolente et à une évolution plus favorable, contrairement à CD28 qui est associé à une progression ou à une rechute, et CD200 qui marque un pronostic défavorable. (19)

Ces données sont partiellement concordantes avec celles, anciennement, relatées par Harada et al, en 1993, qui mettaient en évidence des différences phénotypiques entre les plasmocytes normaux (CD38++ CD19+ CD56-) et les plasmocytes myélomateux (CD38++ CD19- CD56+). Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée comportaient des cellules de phénotype normal et des cellules de phénotype myélomateux. (23)

Marqueur	Type de cellules reconnues	Remarques
CD2 CD3	Lymphocytes T et NK Cellules T matures	Seul un anticorps polyclonal permet d'identifier l'expression isolée de la chaîne epsilon dans les lymphomes T/NK de type nasal
CD4	Lymphocytes T auxiliaires Monocytes macrophages et cellules de Langerhans	Environ 60–70% des lymphocytes circulants
CD5	Lymphocytes T	Peut être exprimé dans certains lymphomes B
CD7	Lymphocytes T	Volontiers perdu dans les lymphomes cutanés contrairement aux infiltrats inflammatoires
CD8	Lymphocytes T effecteurs potentiellement cytotoxiques	25–30% des lymphocytes T circulants
CD10	Cellules pré-B Cellules B des centres germinatifs	Parfois exprimé par les cellules T des lymphomes de différenciation TFH
CD16 CD19 CD20	Lymphocytes NK, monocytes activés Lymphocytes B Lymphocytes B	Parfois expression aberrante dans le mycosis fongoïde transformé
CD21, CD23 CD25 (IL2-récepteur) CD26	Cellules folliculaires dendritiques Cellules T activées, lymphocytes T-reg Lymphocytes T circulants	Perte d'expression dans les cellules de Sézary circulantes
CD30	Lymphocytes T et parfois B activés	Caractérise certains lymphomes à grandes cellules mais exprimé dans des infiltrats réactionnels surtout infectieux
CD33 CD45 (<i>leukocyte common antigen</i> [LCA])	Cellules myéloïdes et monocytaires Marqueur pan-leucocytaire	2 isoformes : CD45RA (lymphocytes T naïfs) et CD45RO (lymphocytes T mémoire)
CD56 CD79a	Cellules NK Lymphocytes B et plasmocytes	Présent sur les lymphocytes B quel que soit le stade de maturation et les plasmocytes. Composant du récepteur B (B-cell receptor) avec les Ig de surface
CD123 (IL3 récepteur) CD138	Cellules dendritiques plasmacytoïdes Plasmocytes	Utile pour l'identification des plasmocytes ou l'identification d'une différenciation plasmocytaire
KIR3DL2/CD158k	Lymphocytes NK (sous-populations rares), cellules de Sézary	Diagnostic de Sézary en cas d'érythrodermie
PD1/CD279	Lymphocytes T CD4 auxiliaires TFH Cellules T ou B activées	
CD303	Cellules dendritiques plasmacytoïdes	

(18)

Clusters de différenciation utiles au diagnostic des lymphomes cutanés

Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N. Les marqueurs membranaires de surface (clusters de différenciation) utilisés en dermatopathologie (1) : les marqueurs lymphocytaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2015;142(10):598-606.

**DEUXIEME PARTIE :
LOCALISATIONS
CUTANEEES DES
HEMOPATHIES
PLASMOCYTAIRES**

PREAMBULE : SITUATION AU SEIN DES LYMPHOMES CUTANES

Les lymphomes cutanés sont des lymphoproliférations atteignant primitivement la peau et correspondant à une atteinte cutanée isolée, sans atteinte extra-cutanée au bilan d'extension, pendant au moins 6 mois après le diagnostic initial. Ils doivent être distingués des lymphomes systémiques secondairement cutanés car leur évolution, leur pronostic et la conduite à tenir diffèrent.

On dispose de peu de données épidémiologiques à ce sujet. Il s'agit d'une pathologie rare, cependant, leur fréquence a augmenté au cours des 20 dernières années, estimée à 12/10⁶ habitants tous types confondus. Leur incidence annuelle est estimée à 1/100 000.

Ils représentent, par ordre de fréquence, le troisième type de lymphomes après les lymphomes hématologiques et digestifs et comptent pour 19% des lymphomes non-hodgkiniens extra-ganglionnaires. (24)

Ils constituent une entité hétérogène sur le plan clinique, histologique et pronostique, comportant deux grands sous-groupes : les lymphomes T et les lymphomes B.

Les lymphomes cutanés T sont les plus fréquemment retrouvés, notamment épidermotropes, comme le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary, représentant plus de la moitié des lymphomes cutanés primitifs.

Les lymphomes cutanés B représentent 20% à 25 % de l'ensemble des lymphomes cutanés. Ils sont à distinguer des lymphomes B systémiques avec localisations cutanées secondaires. Leur présentation, leur évolution et leur prise en charge sont spécifiques. La majorité des lymphomes cutanés B reste localisée à la peau et ils sont bien contrôlés par des traitements peu agressifs. On observe trois principaux sous-types de lymphomes cutanés B. Deux types

sont indolents : le lymphome cutané B centrofolliculaire et le lymphome cutané B de la zone marginale, et un type plus agressif, le lymphome B à grandes cellules de type membre inférieur. (25, 26)

En 2007, l'Organisation Mondiale de la Santé et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer ont proposé une classification des lymphomes cutanés primitifs autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary.

- Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas**
- Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders
 - Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
 - Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 - Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type
 - Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified
 - Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma, provisional
 - Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma, provisional
 - Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma, provisional
 - Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, other
- Cutaneous B-cell lymphomas**
- Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma
 - Primary cutaneous follicle center lymphoma
 - Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type
 - Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other
 - Intravascular large B-cell lymphoma
 - Precursor hematologic neoplasm: CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm, blastic NK-cell lymphoma
- (27)

Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés primitifs autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(2):479-84.

Une classification TNM a également été présentée par l'International Society for Cutaneous Lymphomas et l'EORTC en 2007, qui permet une stadification des lymphomes B cutanés.

T
T1: Solitary skin involvement
T1a: a solitary lesion <5 cm diameter
T1b: a solitary >5 cm diameter
T2: Regional skin involvement: multiple lesions limited to 1 body region or 2 contiguous body regions*
T2a: all-disease-encompassing in a <15-cm-diameter circular area
T2b: all-disease-encompassing in a >15- and <30-cm-diameter circular area
T2c: all-disease-encompassing in a >30-cm-diameter circular area
T3: Generalized skin involvement
T3a: multiple lesions involving 2 noncontiguous body regions
T3b: multiple lesions involving ≥3 body regions
N
N0: No clinical or pathologic lymph node involvement
N1: Involvement of 1 peripheral lymph node region† that drains an area of current or prior skin involvement
N2: Involvement of 2 or more peripheral lymph node regions† or involvement of any lymph node region that does not drain an area of current or prior skin involvement
N3: Involvement of central lymph nodes
M
M0: No evidence of extracutaneous non-lymph node disease
M1: Extracutaneous non-lymph node disease present

(27)

Classification TNM proposée par l'ISCL/EORTC des lymphomes cutanés primitifs autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(2):479-84.

Les lymphomes cutanés sont, actuellement, intégrés dans la classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette classification est fondée sur des critères cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques et a été révisée en 2016.

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia*
Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

(28)

Classification WHO 2016 des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes
 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.

La prise en charge des lymphomes cutanés doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire régionale, voire nationale dans le cadre du réseau du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. Une collaboration multidisciplinaire entre les dermatologues, les hématologues, les anatomopathologistes et les radiothérapeutes est indispensable pour une prise en charge optimale. (24)

Le diagnostic de lymphome cutané doit être évoqué à l'examen clinique devant un prurit chronique, une érythrodermie, des placards infiltrés ou des nodules tumoraux.

La confirmation diagnostique repose sur la biopsie cutanée, réalisée au bistouri, afin d'obtenir un prélèvement de profondeur suffisante, comportant de l'hypoderme. Deux fragments seront immédiatement congelés, un pour l'étude de la clonalité et un pour conservation en tumorotheque. (26) La confrontation anatomoclinique est, alors, ensuite, souvent très utile dans la démarche diagnostique. (25)

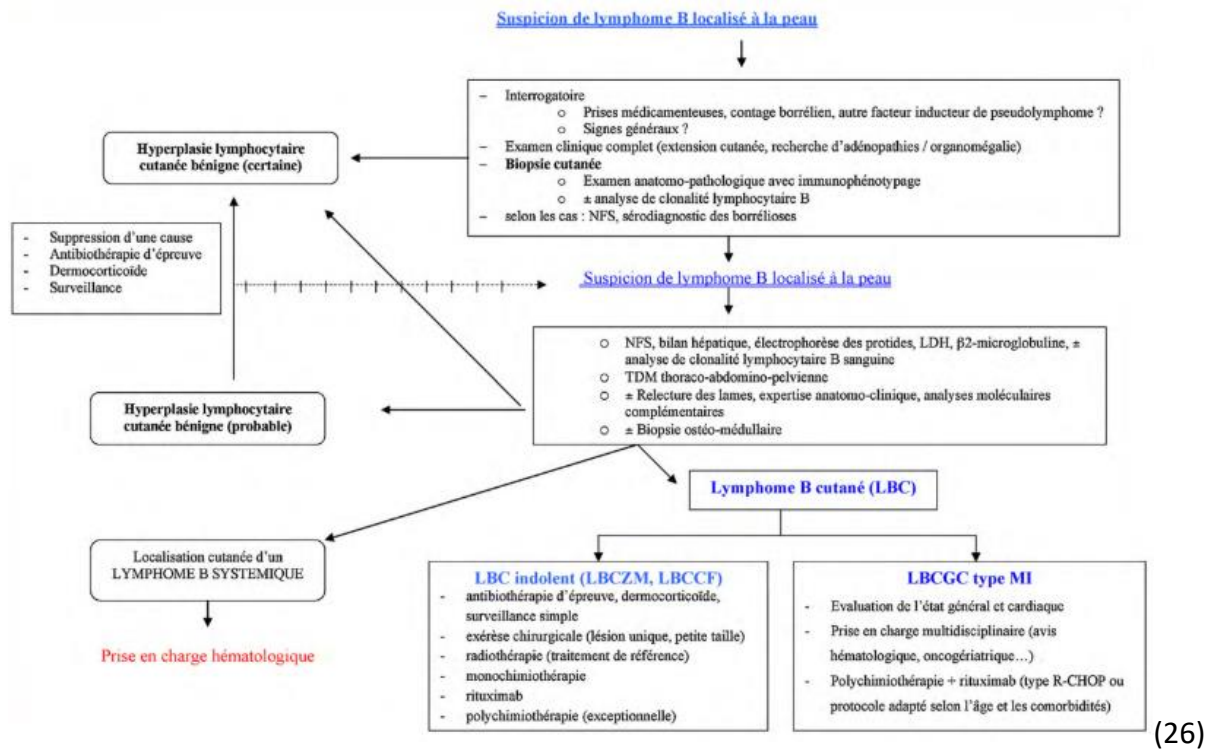
En effet, devant un infiltrat lymphocytaire cutané suspect de lymphome à la biopsie cutanée, il faut distinguer un véritable lymphome d'un infiltrat inflammatoire dense réactionnel, anciennement appelé « pseudo-lymphome ».

Pour cela, un phénotypage lymphocytaire est réalisé afin de déterminer la nature de l'infiltrat, B ou T, au moyen d'anticorps dirigés contre CD3, CD4 et CD8 pour la lignée T, et CD20 et CD79a pour la lignée B.

Concernant la lignée B, on établira le profil phénotypique, centrogerminatif (CD10±, BCL6+, BCL2-, MUM1-) ou post germinatif (CD10-, BCL6-, BCL2+, MUM1+), en fonction des antigènes de différenciation exprimés. (18)

La recherche d'un réarrangement des gènes codant les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, en faveur d'une population monoclonale, est réalisée par une technique de PCR. (26)

Devant la découverte d'un lymphome cutané à cellules B, un bilan d'extension doit être pratiqué afin d'éliminer une localisation secondairement cutanée d'un lymphome systémique, qui nécessiterait alors une prise en charge hématologique. Il comprend un bilan biologique avec un hémogramme, un bilan rénal et hépatique, une électrophorèse des protéines sériques et un dosage des LDH et de la β 2-microglobuline. On effectue, également, une recherche de population B monotypique sanguine par cytométrie de flux ou monoclonale par PCR. Une imagerie par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou par TEP-scanner est aussi réalisée à la recherche de localisations ganglionnaires ou viscérales. L'indication d'une exploration médullaire est discutée. (25, 26)



Algorithme de prise en charge de lésions cutanées compatibles avec un lymphome B
Grange F, D'Incan M, Ortonne N, Dalac S, Laroche L, Beylot-Barry M, et al. Prise en charge des lymphomes B cutanés: recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2010. p. 523–531.

I. PLASMOCYTES MATURES/DIFFERENCIES

I.1. PLASMOCYTOMES CUTANES PRIMITIF ET SECONDAIRE OU METASTATIQUE

I.1.1. Anatomopathologie :

On observe un infiltrat dermique dense monomorphe de plasmocytes matures, dans le derme moyen, s'étendant parfois jusque dans l'hypoderme, avec un respect de l'épiderme. La persistance d'une Grenz zone au niveau du derme papillaire, libre de tout infiltrat, est fréquente. (29, 30) L'infiltrat prédomine, souvent, au niveau périvasculaire et périannexiel. (31, 32)

Il est, la plupart du temps, morphologiquement impossible de distinguer un plasmocytome cutané primitif d'un plasmocytome cutané secondaire en histologie. (33) Cependant, les formes primitives sont souvent plus différenciées que les formes secondaires. (34)

Dans les plasmocytomes cutanés primitifs, les cellules sont bien différenciées avec un noyau excentré, un rapport nucléo-cytoplasmique conservé et une chromatine mottée. Des atypies cytonucléaires sont possibles, comme, par exemple, la présence de cellules bi ou trinuéclées. Des mitoses peuvent être observées. Dans les formes immatures, les plasmoblastes ont une chromatine dispersée avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et un nucléole proéminent. (31)

Dans les plasmocytomes cutanés secondaires, des plasmocytes plus ou moins matures sont présents avec des degrés d'atypie variables. Ils peuvent être peu atypiques ou, au contraire, très atypiques, avec des noyaux augmentés de taille, moins excentrés que dans un plasmocyte normal et fortement nucléolés, avec un cytoplasme éosinophile, voire, complètement

immatures, d'allure plasmablastique, dans des tumeurs peu différenciées avec de nombreuses mitoses et présence de cellules multinucléées, on parle alors de forme anaplasique, de mauvais pronostic. (5, 35)

Deux types histologiques, pouvant s'associer, ont été rapportés dans la littérature : nodulaire, le plus fréquemment rencontré, et interstitiel. (24)

Le type nodulaire est constitué d'une ou plusieurs plages de plasmocytes formant des masses cohésives. (36, 37) Deux sous-types sont individualisés au sein du type nodulaire : le type infiltrant diffus, le plus souvent représenté, caractérisé par un nodule de localisation profonde avec une infiltration diffuse de plasmocytes au-dessus du nodule, et le type nodulaire profond. (30)

Le type interstitiel est plus en faveur de l'étiologie secondaire. Les plasmocytes forment des cordons étroits situés entre les faisceaux de collagène. (33, 36)

Des inclusions intracytoplasmiques, appelées corps de Russell, ou, intranucléaires, nommées corps de Dutcher, peuvent être mises en évidence, notamment, dans les formes secondaires. (33)

L'observation de dépôts mucineux ou amyloïdes, notamment périvasculaires, est en faveur d'une forme secondaire de plasmocytome cutané. (38) On peut, également, trouver des inclusions cristoïdes intracytoplasmiques dans les histiocytes et les macrophages correspondant à des dépôts intracellulaires d'immunoglobulines. (32, 39)

En immunohistochimie, les cellules expriment CD38, CD138, CD79a, VS38c, MUM1, XBP1, Blimp-1 et EMA. (30, 36)

Comme nous l'avons abordé précédemment, concernant les plasmocytomes cutanés secondaires, Harada et al ainsi que Costopoulos et al ont mis en évidence des différences phénotypiques entre les plasmocytes normaux et les plasmocytes myélomateux. La différence principale étant la positivité, cependant inconstante, de CD56 au sein des plasmocytes myélomateux. (19, 23) Requena et al rapportent que CD43 est parfois positif au niveau des plasmocytes myélomateux, alors qu'il est négatif au sein des plasmocytes normaux. (36) La cycline D1 et BCL2 sont, également, plus souvent positifs au niveau des plasmocytomes cutanés secondaires que primitifs. (34)

L'antigène leucocytaire commun CD45 et les marqueurs des cellules B, tels que CD19 et CD20, sont négatifs. (38, 40)

L'index de prolifération, évalué par Ki67, est bas dans les plasmocytomes cutanés primitifs (41), et plutôt élevé dans les formes secondaires, les formes les moins différenciées étant associées à un index de prolifération plus important. Par ailleurs, l'expression de p27 semble inversement corrélée au taux de prolifération. (34)

Dans les formes secondaires, les immunoglobulines cytoplasmiques retrouvées sont monotypiques, le plus souvent de type IgG, puis de type IgA, suivies des chaînes légères libres, et enfin du type IgD. Dans le cas du myélome à chaîne légère, seule une chaîne légère est sécrétée. (42, 43) Les auteurs rapportent majoritairement une chaîne légère de type kappa. (44) Dans leurs observations, Woo et al relataient davantage de chaînes légères de type lambda. (30)

Une recherche de monotypie lambda ou kappa est systématiquement réalisée, pour distinguer les plasmocytoses réactionnelles, dans le cadre d'un phénomène infectieux ou d'une affection inflammatoire, des étiologies tumorales. (37) La monotypie est habituellement corrélée au caractère clonal de la prolifération cellulaire et donc à sa malignité (35), elle peut être retenue devant un ratio de 10:1 entre kappa et lambda. Elle est le plus souvent de type kappa (70%). Elle est cependant absente dans 10% des plasmocytomes. Dans ces cas, CD138 et CD117 permettent d'orienter le diagnostic. CD138 est exprimé par tous les plasmocytes, bénins et néoplasiques, et CD117 seulement par les plasmocytes néoplasiques. (45)

Dans les plasmocytomes cutanés, un réarrangement monoclonal des gènes IgH des chaînes lourdes des immunoglobulines est mis en évidence par PCR. (36, 40, 46) Un réarrangement de MYC est, parfois, détecté dans les plasmocytomes cutanés secondaires, notamment en cas de morphologie plasmablastique (47). L'analyse FISH retrouve, dans certains cas, une délétion de rb-1, gène du rétinoblastome. (36) Comfere et al rapportent des aberrations chromosomiques en FISH, notamment des monosomies 13 et des hyperdiploïdies. (48)

I.1.2. Définition :

** Plasmocytome cutané primitif :*

Il s'agit d'une forme rare de lymphome B cutané, constitué d'une prolifération monoclonale maligne, uniquement cutanée, de plasmocytes, appartenant au groupe des plasmocytomes extra-médullaires. Seulement 4% des plasmocytomes extra-médullaires sont localisés au niveau de la peau ou du tissu sous-cutané. (49)

Il est dit primitif car il n'est pas associé à un myélome multiple ou à un plasmocytome extra-médullaire atteignant un autre organe. (25)

** Plasmocytome cutané secondaire :*

L'atteinte cutanée spécifique est peu commune au cours du myélome multiple et les plasmocytomes cutanés secondaires sont rares, survenant chez environ 2% des patients atteints de myélome. (50) Le risque d'atteinte cutanée est indépendant du type d'immunoglobuline. (51) Les plasmocytomes cutanés secondaires sont, dans la plupart des cas, associés à un myélome multiple, mais peuvent également être retrouvés dans le cadre d'un plasmocytome extra-médullaire ou d'une leucémie à plasmocytes. (40) Ils surviennent, le plus souvent, par contiguïté à partir d'une lésion ostéolytique sous-jacente ou, plus rarement, par dissémination métastatique par voie hématogène ou lymphatique. (35)

Ils apparaissent, d'ordinaire, tardivement au cours de la maladie (33) et sont associés à un myélome de stade avancé et de forte masse tumorale. Ils peuvent, cependant, être observés à tout moment de l'évolution, représentant parfois le mode initial de présentation de la maladie. Les formes apparaissant plus précocement au cours du myélome sont, souvent, dédifférenciées et agressives. (52)

L'atteinte cutanée du myélome par dissémination extra-médullaire peut être due à la diminution d'expression des molécules d'adhésion, notamment VLA-4 et CD44, qui facilite la propagation des cellules tumorales, en altérant l'adhérence des plasmocytes myélomateux à l'endothélium de la moelle osseuse par inhibition de la P-sélectine. La faible expression de récepteurs aux chémokines comme CCR1, CCR2 et CXCR4 semble, également, être impliquée.

(53) Le rôle d'autres molécules d'adhésion, comme LFA-1 et ICAM-1, a été rapporté. L'interleukine 6 est également importante via son implication dans la prolifération des plasmocytes.

I.1.3. Epidémiologie :

** Plasmocytome cutané primitif :*

Cette pathologie a longtemps été sous diagnostiquée. Peu de cas ont été rapportés dans la littérature. Du fait des progrès techniques, notamment immunohistochimiques, cette entité est maintenant bien identifiée. Par le passé, des cas ont pu être étiquetés à tort comme des lymphomes de la zone marginale et non comme des plasmocytomes, et inversement.

Le premier cas a été rapporté par Stout et al en 1949. En 2016, Tsang et al rapportaient 69 cas décrits dans la littérature. (54) Les formes multiples sont encore plus rares. En 2014, Malissen et al relataient une quinzaine d'observations publiées. (38)

Les plasmocytomes cutanés primitifs apparaissent entre 60 et 70 ans. Des atteintes plus précoces ont été rapportées chez les patients séropositifs pour le VIH. (55) On observe une prédominance masculine avec un ratio homme/femme estimé à 4:1. (38)

Des observations survenant à l'adolescence ont été décrites. (56)

** Plasmocytome cutané secondaire :*

Le premier cas d'atteinte cutanée spécifique du myélome a été rapporté par Bloch et al en 1910. Cependant, la description clinique et histologique était plus en faveur d'un pityriasis lichénoïde ou d'une papulose lymphomatoïde. (36) En 1911, Hedinger et al rapportaient le premier véritable cas de plasmocytome cutané secondaire. En 2003, Requena et al relataient 100 cas décrits dans la littérature, avec un âge médian de 60 ans. (36)

Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes avec un ratio de 3:1, majoritairement entre la sixième et la septième décennie. (42) L'âge moyen des patients séropositifs pour le VIH développant des plasmocytomes cutanés secondaires est beaucoup plus jeune que chez les patients séronégatifs avec une moyenne d'âge de 36,5 ans. De plus, la recherche du virus Epstein-Barr est souvent positive chez ces patients. (57)

Dans une publication de 2017, Woo et al estiment à 1,14% la proportion de patients avec un myélome présentant une atteinte cutanée spécifique. L'âge médian des patients était de 68 ans, avec une prédominance masculine. Le délai médian entre le diagnostic du myélome et l'atteinte cutanée était de 16 mois. (30) Ces données sont concordantes avec celles relatées par Jurczynski et al qui notent un délai de 2,2 ans entre le diagnostic du myélome et l'atteinte cutanée, chez des patients de 63 ans d'âge médian. Le taux médian de plasmocytes médullaires néoplasiques au moment du diagnostic des lésions cutanées était de 21%. (52)

I.1.4. Clinique :

Les plasmocytomes, qu'ils soient primitifs ou secondaires, se présentent sous la forme de papulo-nodules de taille variable, le plus souvent de 1 à 5 cm, de consistance ferme, hémisphériques ou bosselés, plus ou moins infiltrés et enchâssés dans le derme, de couleur rouge, rose-violacée, brune, purpurique ou ecchymotique. Ils peuvent également être de la couleur de la peau normale. La surface est souvent lisse, elle peut aussi être mamelonnée. Une ulcération est rarement observée. (24)

Les lésions sont le plus souvent asymptomatiques (38), elles peuvent également être source de douleur ou de prurit. (58)

** Plasmocytome cutané primitif :*

Les formes solitaires sont plus fréquentes que les formes multiples (60% versus 40%). (38)

Les localisations préférentielles sont le visage, le tronc et les membres, particulièrement au niveau des extrémités.

Des lésions muqueuses peuvent être associées, notamment au niveau des gencives ou de la muqueuse labiale. (32)

Dix-neuf cas de plasmocytomes cutanés primitifs survenant après une greffe d'organe ont été rapportés, notamment suite à des transplantations cardiaques. Une prédominance masculine et une localisation préférentielle aux extrémités ont été observées. L'âge médian est de 55 ans. (59) Ils sont associés au virus Epstein-Barr (33) et surviennent le plus souvent tardivement après une greffe d'organe solide, le délai médian étant de 8 ans, les formes plus précoces étant plus agressives et disséminées. (60) L'évolution est, le plus souvent, favorable.

Chez les patients immunodéprimés, l'absence ou la baisse du contrôle effectué par les lymphocytes T permet la sélection de lymphocytes B clonaux qui prolifèrent. Ces clones subissent des mutations des proto-oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs qui font le lit du lymphome. Des régressions ont été rapportées après diminution de l'immunosuppression, notamment par ciclosporine.

Les facteurs de risque de développer une lymphoprolifération dans les suites d'une greffe incluent la séronégativité pour l'EBV au moment de la transplantation, le type de transplantation, l'âge du patient et le traitement immunosuppresseur. Le rôle d'EBV dans le développement et le maintien des plasmocytomes extra-médullaires est incertain et nécessite d'être élucidé.

Papadaki et al ont relaté l'observation d'un patient de 47 ans, greffé rénal, ayant présenté des plasmocytomes cutanés primitifs multiples sous la forme de nodules douloureux rougeâtres disséminés 12 ans après la transplantation. Un pic monoclonal d'IgG kappa était mis en évidence à l'électrophorèse des protéines sériques, sans argument pour un myélome sous-jacent. Une régression complète des nodules cutanés et la disparition de l'immunoglobuline monoclonale ont été obtenues après diminution du traitement immunosuppresseur par ciclosporine, initiation d'un traitement par cyclophosphamide et prednisone, associé à une radiothérapie locale. (61)

Willoughby et al ont rapporté le cinquième cas de plasmocytome dans les suites d'une transplantation cardiaque sous la forme d'un nodule violacé solitaire de l'avant-bras 10 ans après la greffe. Les cellules néoplasiques étaient positives pour EBER 1 et 2, en faveur d'une association au virus Epstein-Barr. (62)

Carbonnelle et al ont rapporté l'observation d'une patiente de 25 ans, transplantée rénale, ayant présenté deux nodules sous-cutanés sur le mollet apparus 3 ans après une seconde

greffe rénale. La biopsie cutanée était en faveur d'un plasmocytome. L'hybridation in situ par la sonde EBER marquait quelques cellules. Le bilan d'extension était négatif. Une rémission complète était obtenue sous rituximab. (63)

** Plasmocytome cutané secondaire :*

Les lésions sont plus évolutives, plus bourgeonnantes ou plus infiltrées que dans les formes primitives. (38) Des lésions de plus grande taille à type de plaques ont été décrites. (36) On peut noter des signes inflammatoires ou des ulcérations en périphérie. (35) Les lésions peuvent être uniques, mais elles sont le plus souvent multiples, groupées ou disséminées. Les plasmocytomes cutanés secondaires sont le plus souvent localisés au niveau de la tête, de la nuque, du tronc ou plus rarement au niveau des extrémités. (33)

Martorell et al ont rapporté l'observation d'une patiente de 57 ans ayant présenté une plaque indurée ulcérée de l'hallux droit, au niveau du lit de l'ongle, avec une pigmentation brune en périphérie, révélant un plasmocytome dans le cadre d'un myélome IgA kappa, mimant un mélanome acral lentigineux. (64)

Ah Weng et al ont décrit le cas d'un patient de 49 ans ayant présenté des plasmocytomes cutanés secondaires multiples 3 mois après la réalisation d'une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour un myélome à IgA lambda. (65)

Certains auteurs ont mis en évidence une prédilection d'apparition des plasmocytomes au niveau des zones de traumatisme, notamment au niveau des sites d'insertion des cathéters

veineux et des pacemakers, ainsi que des zones de fractures. Ce phénomène est possiblement expliqué par la présence de taux élevés de SDF-1 au niveau des tissus traumatisés, qui attirent les cellules exprimant CXCR4, induisant la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui stimule les plasmocytes et entraîne la formation de tumeurs.

Selvarajah et al rapportent l'observation d'une patiente de 70 ans sous chimiothérapie pour un myélome, ayant présenté un bloc auriculoventriculaire complet nécessitant la pose d'un pacemaker, avec apparition secondaire d'un plasmocytome au site d'implantation du pacemaker. (66)

Yoo et al ont relaté l'observation d'un patient de 66 ans ayant présenté un plasmocytome cutané de l'avant-bras droit secondaire à un myélome à IgA lambda dans les suites d'une chirurgie pour une fracture de l'avant-bras. (67)

I.1.5. Diagnostic :

La biopsie cutanée pour analyse anatomopathologique permet la confirmation diagnostique.

Des examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer un myélome qui classerait le plasmocytome parmi les formes secondaires, ce qui influence la prise en charge thérapeutique.

La biologie recommandée comporte un hémogramme, une calcémie, une albuminémie, une créatininémie, des électrophorèses des protéines et des immunofixations sériques et urinaires, une recherche de chaînes légères libres, une protéinurie des 24 heures, une CRP, une β 2-microglobulinémie et des LDH à visée pronostique, ainsi qu'un myélogramme et un caryotype médullaire.

On réalise, également, un bilan radiologique comportant des radiographies du rachis cervicodorsolombaire, du thorax, du crâne et des os longs, à la recherche de lacunes osseuses, complétées par une IRM dorsolombaire si nécessaire, voire d'un TEP scanner. (38, 68)

** Plasmocytome cutané primitif :*

Selon Soutar et al (69), le diagnostic de plasmocytome extra-médullaire, notamment cutané, peut être retenu devant :

- une localisation unique extra-médullaire de plasmocytes clonaux
- avec un myélogramme, voire une biopsie ostéo-médullaire, sans anomalie
- et des examens radiologiques normaux
- sans anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie dues à la prolifération plasmocytaire
- sans immunoglobuline monoclonale détectée dans le sang et les urines, ou à un faible taux

Dans 75% des cas, les plasmocytes sont non sécrétants (37) et ne sont pas responsables de la production d'une immunoglobuline détectable dans le sang ou les urines. (35)

Cependant, une immunoglobuline peut, parfois, être retrouvée, le plus souvent de type IgA, sans autres arguments pour un myélome sous-jacent. (44) D'autres auteurs relatent une fréquence plus élevée des immunoglobulines de type IgG. Dans une revue de la littérature de Kato et al datant de 1999 rapportant 18 cas de plasmocytomes cutanés primitifs, une immunoglobuline de type IgG était retrouvée dans 56% des cas, de type IgA dans 11% des cas et des chaînes légères libres dans 17%. Aucun cas de plasmocytome cutané primitif associé à

une immunoglobuline de type IgD n'était rapporté dans cette publication. (46) Cette immunoglobuline monoclonale peut régresser avec la rémission du plasmocytome. (32)

** Plasmocytome cutané secondaire :*

Requena et al rapportent une parfaite corrélation entre le type d'immunoglobuline et de chaîne légère retrouvé à l'électrophorèse des protéines sériques et celui retrouvé au niveau des plasmocytes de la biopsie cutanée. (36) Cette donnée est également relatée par Ballester-Martinez et al qui ont mis en évidence une totale concordance entre le type de chaîne légère des électrophorèses sérique et urinaire et des plasmocytes des biopsies cutanée et ostéo-médullaire. (40)

Dans une publication de 1999 étudiant 83 cas de plasmocytomes cutanés métastatiques, Kato et al rapportaient une immunoglobuline de type IgG dans 52% des cas, IgA dans 23% des cas, IgD dans 16% des cas et des chaînes légères dans 6% des cas. Les IgD lambda étaient retrouvées de manière disproportionnellement élevée lors des atteintes cutanées du myélome, alors que la fréquence de ce type d'immunoglobuline est évaluée à seulement 2% de l'ensemble des myélomes, avec une association à des maladies d'évolution plus agressive. Cette série ne relatait pas d'observation associée à une immunoglobuline de type IgE. (46)

Dans un travail de 2003 rapportant 100 cas de myélome multiple avec un envahissement cutané, Requena et al rapportaient une immunoglobuline de type IgG dans 54% des cas, IgA dans 28%, IgD dans 12% et des chaînes légères dans 4%. (36) Le premier cas de plasmocytome cutané secondaire associé à un myélome à IgE a été rapporté par Wozney et al en 2009. (70)

Concernant le génotype, l'anomalie caractéristique est un réarrangement clonal des gènes codant les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. La translocation la plus fréquente est 14q32. (5)

Enfin, il a été mis en évidence que 39% des caryotypes médullaires présentent des anomalies cytogénétiques associées à un taux de rémission complète significativement inférieur. Par exemple, la survie est diminuée en cas de délétion du chromosome 13 ou d'anomalies de 11q, on parle alors de « caryotype défavorable ».

I.1.6. Traitement :

** Plasmocytome cutané primitif :*

Ce sont des formes peu évolutives ne justifiant pas d'emblée une chimiothérapie.

Pour les formes uniques, une excision chirurgicale ou une radiothérapie locale peuvent être proposées. Au vu de la grande radiosensibilité de ces tumeurs, la radiothérapie locale offre des résultats satisfaisants, notamment pour les lésions de moins de 5 cm, à des doses aux alentours de 40 Grays en une vingtaine de fractions, avec une marge d'au moins 2 cm. (69)

Le traitement n'est pas codifié pour les formes multiples, inaccessibles à la chirurgie ou à la radiothérapie. Dans la littérature, des protocoles de chimiothérapie identiques à ceux utilisés pour le myélome, associée ou non à de la radiothérapie, ont été proposés. Ce type de traitement est à réserver aux formes résistantes et récidivantes compte tenu du rapport bénéfique/risque, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. (38)

Visieux et al ont rapporté une observation de plasmocytomes cutanés primitifs multiples, récidivants après chirurgie et radiothérapie, traités avec efficacité par miltéfosine locale. (71)

Une surveillance clinico-biologique longue et rapprochée est indispensable, surtout si les lésions sont multiples, afin de diagnostiquer précocement une évolution vers un myélome et ainsi d'initier rapidement un traitement approprié.

** Plasmocytome cutané secondaire :*

La conduite à tenir thérapeutique dépend de la localisation des lésions, de leur nombre, de l'association à une plasmocytose médullaire et à d'autres signes de myélome, comme une anémie, une insuffisance rénale ou une hypercalcémie.

Une prise en charge hématologique est requise. Le traitement proposé est, souvent, une polychimiothérapie utilisée pour le myélome multiple. Les molécules employées sont, par exemple, le melphalan et la prednisone ou des protocoles utilisant plusieurs médicaments comme VDTSPACE comportant bortezomib, dexaméthasone, thalidomide, adriamycine, cyclophosphamide et etoposide. Des cas de rémission sous thalidomide ou bortezomib ont été rapportés. (72) Gozzetti et al ont rapporté l'observation d'un patient ayant présenté un plasmocytome cutané secondaire sous bortezomib, résolutif après ajout de dexaméthasone. (73)

Au niveau local, une exérèse chirurgicale ou une radiothérapie peuvent également être proposées. La radiothérapie est, en effet, une alternative intéressante en raison de la radiosensibilité relativement élevée des cellules myélomateuses. (74) Différentes techniques

sont rapportées dans la littérature utilisant la radiothérapie 3D conformationnelle à l'aide de photons ou des protocoles de radiothérapie utilisant des électrons. (29, 74, 75, 76)

Les plasmocytomes cutanés pouvant être plus agressifs que les plasmocytomes extra-médullaires non cutanés, l'association d'une radiothérapie locale à une chimiothérapie est recommandée. (42)

Enfin, des greffes de cellules souches hématopoïétiques sont également, parfois, réalisées.

Dans une publication de Jurczynyn et al datant de 2016, aucune thérapeutique n'était associée à des taux plus élevés de réponse complète. Le taux de progression de la maladie augmentait à chaque ligne de traitement, de manière statistiquement significative. Il est donc crucial de trouver des thérapeutiques plus efficaces. (52)

I.1.7. Pronostic :

** Plasmocytome cutané primitif :*

Les plasmocytomes cutanés primitifs sont de meilleur pronostic que les formes secondaires. (37)

Les lésions uniques sont de bon pronostic. Les formes multiples ont une présentation plus agressive et une mortalité plus importante. Dans une publication de 2016, Tsang et al rapportent une survie de 17 ans en cas de lésion unique contre 4,3 ans en cas de lésions multiples. (54)

Les données de la littérature sont concordantes, avec quelques variations selon les auteurs. Ainsi, dans une revue de la littérature réalisée en 2002 sur 14 cas publiés, Kazakov et al rapportaient 29% de rémission complète, 50% de progression avec apparition d'une atteinte

systemique et 21% de récurrence cutanée. (31) Malysz et al relataient 25% de récurrence locale. (77) Rongioletti et al notaient l'apparition d'un myélome dans un tiers des cas (33), Daoud et al retenaient 20% de progression vers un myélome (44) et Kumar et al relataient 50% d'évolution vers un myélome, notamment chez les patients présentant une immunoglobuline monoclonale persistante après traitement. (21) Le risque de dissémination augmente avec le taux d'immunoglobuline monoclonale sérique.

Concernant les formes multiples, Malissen et al rapportaient une survie de 25% à deux ans. (38)

Un des critères pronostiques semble être la charge tumorale, représentée par les dimensions de la lésion. En effet, Muscardin et al ont mis en évidence que les plasmocytomes cutanés primitifs solitaires ayant évolué en myélome étaient ceux de grande taille. (78)

Dans une revue de la littérature réalisée en 2006 par Ozsahin et al concernant les plasmocytomes solitaires osseux et extra-médullaires, les facteurs pronostiques incluaient l'âge du patient, la taille de la tumeur et la localisation (extra-médullaire ou osseuse), avec un meilleur pronostic des formes extra-médullaires de petite taille chez les patients jeunes. (79)

** Plasmocytome cutané secondaire :*

Le pronostic des plasmocytomes cutanés secondaires est très péjoratif malgré les chimiothérapies agressives utilisées et les greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées. (35)

Woo et al ont mis en évidence que les patients présentant une atteinte cutanée de leur myélome avaient une réduction significative de leur survie globale, avec une médiane de 28 mois contre 57 mois pour les patients sans atteinte cutanée. La survie médiane était de 9 mois à partir du diagnostic d'atteinte cutanée. (30) Malysz et al rapportent, également, une médiane de survie de 8 mois après le développement des lésions cutanées. (77) Ces données sont concordantes avec celles rapportées par Jurczynszyn et al qui retrouvent une survie de 8 mois et demi. (52)

Moins de 20% des patients restent sans progression à 5 ans. Des survies longues sont néanmoins possibles. (51)

Le facteur clinique de mauvais pronostic le plus souvent rapporté est la multiplicité des lésions. (30, 44) Sur le plan biologique, l'élévation des LDH est en faveur d'un pronostic défavorable. A l'analyse anatomopathologique, l'absence de Grenz zone (30) et l'aspect plasmablastique sont associés à un pronostic plus sombre. (52) Concernant le type d'immunoglobuline, les myélomes de type IgA (44, 52), à chaînes légères et à IgD ont montré un pronostic défavorable. (36) Certains marqueurs cytogénétiques ont une valeur pronostique péjorative comme, par exemple, les translocations de type t(4;14), t(14;16) et t(14;20) (5). Requena et al rapportent que la délétion du gène rb-1 permettrait d'identifier un sous-groupe de mauvais pronostic parmi les patients atteints de myélome, avec une faible réponse au traitement d'induction et une évolution clinique plus agressive. (36)

L'apparition de multiples plasmocytomes extra-médullaires associée à la disparition du pic monoclonal témoignent d'une dédifférenciation de la maladie et d'un pronostic sombre avec

une issue fatale à court terme. (80) Elles peuvent, également, être le premier signe de la progression du myélome sans envahissement concomitant de la moelle osseuse. (81)

Enfin, une évolution vers une forme leucémique est possible.

I.2. INFILTRAT LYMPHOPLASMOCYTAIRE CUTANE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM ET LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE

I.2.1. Anatomopathologie :

En histologie, on observe un infiltrat lymphoplasmocytaire dermique dense, atteignant parfois l'hypoderme, comportant des petits lymphocytes B atypiques, des plasmocytes matures et des cellules intermédiaires « lymphoplasmocytoïdes ». (35) La distinction avec les lymphomes de la zone marginale est parfois délicate. (47)

L'infiltrat occupe le derme réticulaire, il peut être diffus sur toute l'épaisseur du derme ou de disposition interstitielle à renforcement périvasculaire ou périannexiel. La Grenz zone est respectée. (82)

Certaines cellules peuvent être binucléées. Des inclusions intranucléaires PAS-positives sont parfois observées. Des dépôts hyalins amyloïdes peuvent être présents. (33)

En immunohistochimie, les lymphocytes expriment les marqueurs des cellules B comme CD19, CD20, CD22 et CD79a. CD25, CD27 et CD45 sont inconstamment positifs. CD5 et CD10 sont négatifs. La cycline D1 est également négative. (83)

Les cellules plasmocytaires expriment CD38 et CD138, et, contrairement au myélome, sont souvent positives pour CD19 et CD45. Par ailleurs, à la différence des plasmocytes normaux et des cellules du lymphome de la zone marginale, MUM1 est souvent négatif et PAX5 positif. (47)

Une chaîne lourde d'immunoglobuline est identifiée en surface et au niveau cytoplasmique, majoritairement de type IgM dans la maladie de Waldenström (35). Des immunoglobulines de type IgG, parfois, et, rarement, IgA peuvent être retrouvées en cas de lymphome

lymphoplasmocytaire sans critère pour une maladie de Waldenström (41). Une restriction de chaîne légère, le plus souvent de type kappa est également observée (33), confirmant la monotypie de l'infiltrat. (19, 84, 85)

L'index de prolifération, évalué par Ki67, est faible. (41)

L'analyse par PCR met en évidence un réarrangement monoclonal des gènes codant les chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines. (84, 85)

Une mutation MYD88 L265P est souvent retrouvée, même si elle n'est ni spécifique ni requise.

(86) Des mutations de CXCR4 sont également décrites. (41, 47)

1.2.2. Définition :

Une immunoglobuline de type IgM est souvent retrouvée, mais non nécessaire au diagnostic.

On parle de maladie de Waldenström en cas d'association d'un lymphome lymphoplasmocytaire à un envahissement médullaire et à une gammopathie monoclonale à IgM. (41, 47)

Contrairement aux localisations cutanées du myélome multiple, l'atteinte cutanée spécifique de la maladie de Waldenström peut apparaître précocement au cours de la maladie et n'a pas de valeur pronostique péjorative. (35) Chan et al rapportent une observation où la présentation initialement cutanée a permis de poser le diagnostic de maladie de Waldenström, contrairement aux autres cas publiés dans la littérature où l'atteinte cutanée apparaissait plusieurs années après le diagnostic de maladie de Waldenström. (87)

1.2.3. Epidémiologie :

Cinq pour cent des patients présentent une atteinte cutanée de leur maladie de Waldenström. Les manifestations cutanées spécifiques sont rares. En 2018, Oscoz-Jaime et al rapportaient 20 cas publiés dans la littérature. (83)

Les patients atteints ont, généralement, entre 60 et 70 ans et on observe une prédominance masculine. (47)

1.2.4. Clinique :

L'infiltrat lymphoplasmocytaire cutané de la maladie de Waldenström se présente sous la forme de macules, papules ou nodules, violacés, érythémateux voire bruns, de consistance ferme, enchâssés dans le derme et l'hypoderme, ou de larges placards infiltrés de teinte rouge-brun. Une desquamation est parfois observée. (83)

L'atteinte est souvent symétrique et localisée préférentiellement sur le visage, particulièrement au niveau des oreilles, sur le tronc et, plus rarement, sur les membres, notamment inférieurs. (35)

Les lésions sont, la plupart du temps, asymptomatiques mais peuvent être prurigineuses. (85) Autier et al rapportent une observation avec un signe de la chaise longue devant la présence de placards érythémateux infiltrés diffus du tronc avec un respect complet des plis. (82)

Une autre manifestation cutanée spécifique de la maladie de Waldenström, plus fréquente, est la présence de papules de surcharge en immunoglobuline de type IgM, aussi appelées IgM-storage papules ou cutaneous macroglobulinosis. (88) Elle a été décrite pour la première fois

par Tichenor et al en 1978. (89) Ces lésions sont dues aux dépôts extravasculaires de paraprotéines et se présentent sous la forme de papules des extrémités au niveau des faces d'extension des membres, roses ou de la couleur de la peau normale, parfois déprimées au centre. On dénombre habituellement 10 à 15 éléments. (90) En histologie, un matériel amorphe, dense, éosinophile est mis en évidence au niveau du derme, prenant la coloration par le PAS.

Enfin, une rare complication des dépôts de paraprotéines est une dermatose bulleuse par dépôts d'immunoglobulines ayant une activité anticorps au niveau de la membrane basale.

1.2.5. Diagnostic :

La biologie comporte un hémogramme, un immunophénotypage des cellules lymphoïdes, des électrophorèses des protéines et des immunofixations sériques et urinaires, un dosage pondéral des immunoglobulines, une protéinurie des 24 heures, une recherche des chaînes légères libres, une protidémie, une vitesse de sédimentation et une β 2-microglobuline. Un bilan d'hémostase est aussi réalisé. Un allongement du temps de saignement, une thrombopénie ou une thrombopathie acquise due à l'IgM, ainsi que la présence d'anticoagulants circulants ou une baisse des facteurs I, II, VII, VIII et X peuvent être mis en évidence. On effectue également un test de Coombs direct avec une recherche d'agglutinines froides ainsi qu'une recherche de cryoglobulinémie et une sérologie de l'hépatite C, qui peuvent être associées à la maladie de Waldenström.

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire sont indispensables.

Une PCR est parfois réalisée à la recherche d'une mutation ponctuelle du gène MYD88. (83)

1.2.6. Traitement :

Les lésions cutanées spécifiques de la maladie de Waldenström sont souvent résistantes à la chimiothérapie. Des rémissions partielles ont été observées sous chlorambucil (87), ainsi qu'après une radiothérapie locale. Autier et al rapportent un cas de rémission complète sous cyclophosphamide. (82) Oscoz-Jaime et al relatent l'observation d'un patient de 73 ans présentant des plaques érythémateuses asymptomatiques du tronc et de la face, de résolution complète après 6 cycles de rituximab et bendamustine associé à une corticothérapie locale. (83) Une plasmaphérèse est parfois proposée.

1.2.7. Pronostic :

L'évolution est le plus souvent indolente.

L'absence de mutation MYD88 L265P semble être associée à un pronostic plus défavorable.

De rares cas de transformation en lymphome de haut grade ont été rapportés dans la littérature, notamment en lymphome B diffus à grandes cellules, avec une évolution plus agressive et un pronostic plus sombre (47). Cette transformation est à évoquer en cas d'altération de l'état général, d'apparition de signes systémiques ou d'augmentation des LDH.

Les immunomarquages sont alors positifs pour BCL2 et MUM1. Ils sont inconstamment positifs pour CD10, BCL6 et MYC. La recherche du virus Epstein-Barr par hybridation in situ avec EBER est négative. Ki67 est évalué aux alentours de 80%. Une chaîne légère d'immunoglobuline est exprimée, le plus souvent identique à celle retrouvée au niveau sérique. (91)

I.3. LYMPHOMES CUTANES DE LA ZONE MARGINALE

I.3.1. Anatomopathologie :

Ils sont constitués d'une prolifération de cellules de la zone marginale, de cellules lymphoplasmocytoïdes et de plasmocytes dans la peau. Quatre types histologiques ont été identifiés :

- le type conventionnel, retrouvé dans 82% des cas
- le variant lymphoplasmocytaire, anciennement classé parmi les immunocytomes cutanés, représentant 13% des cas
- le variant plasmocytaire, évalué à 3% des cas
- le variant blastoïde, dans 2% des cas, qui peut apparaître de novo ou sous la forme de récurrence suite à un des types sus-cités

Des formes de chevauchement sont possibles, notamment entre le type histologique conventionnel et le variant plasmocytaire. (92)

**Type conventionnel :*

L'infiltrat dermique peut être nodulaire, diffus ou épars. Il peut prédominer au niveau du derme superficiel ou du derme profond et atteint parfois la partie superficielle de l'hypoderme. Une topographie périvasculaire ou périannexielle peut être observée, avec, parfois, un envahissement des annexes. L'épiderme est respecté, tout comme la présence d'une Grenz zone.

L'aspect caractéristique est représenté par des infiltrats nodulaires sombres avec des follicules lymphoïdes contenant, parfois, des centres germinatifs, entourés par une population

périfolliculaire claire constituée de cellules de petite à moyenne taille ressemblant à des centrocytes, avec un noyau dentelé, un nucléole discret et un abondant cytoplasme pâle, correspondant à des cellules de la zone marginale. Des plasmocytes sont également observés en périphérie de l'infiltrat et sous la jonction dermo-épidermique dans le derme papillaire, ainsi que des cellules lymphoplasmocytoïdes et des petits lymphocytes. Des cellules inflammatoires sont aussi présentes telles que des histiocytes. Les lymphocytes T réactionnels peuvent être nombreux (93). Des polynucléaires éosinophiles peuvent également être observés, notamment chez les patients asiatiques. (94)

En immunohistochimie, les cellules de la zone marginale expriment CD19, CD20, CD79a et BCL2 et sont négatives pour CD5, CD10 et BCL6. La cycline D1 est positive. (83) CD43 est inconstamment positif.

Les cellules tumorales présentent, parfois, une expression aberrante de BCL10 au niveau nucléaire, qui semblerait être associée à une dissémination extra-cutanée (94) et à une agressivité locale.

Une expression d'IRTA1 est également rapportée, permettant la distinction avec les autres lymphomes B de bas grade.

Des follicules lymphoïdes peuvent être observés, ils expriment BCL6 et CD10, alors que les cellules tumorales sont négatives pour ces marqueurs. (95)

Les plasmocytes néoplasiques expriment CD138 et MUM1 et sont négatifs pour CD20.

Des clusters de cellules dendritiques plasmacytoïdes sont parfois retrouvés avec l'immunomarquage par CD123. (96)

Les lymphocytes T réactionnels expriment CD3.

Ki67 est exprimé en périphérie de l'infiltrat lymphoïde.

Au total, l'immunohistochimie du lymphome cutané de la zone marginale est de type CD19+, CD20+, CD79a+, BCL2+, cycline D1+, IRTA1+, CD5-, CD10-, BCL6-, CD43±, BCL10±.

Les immunoglobulines exprimées sont plus souvent de type IgG, IgA ou IgE, que de type IgM. Deux sous-groupes de lymphomes cutanés de la zone marginale ont été rapporté dans la littérature en fonction du type de chaîne lourde d'immunoglobuline exprimé : ceux ayant subi une commutation de classe exprimant une IgG, une IgA ou une IgE et ceux exprimant une IgM. (97, 98, 99)

Dans une publication de 2013, Brenner et al rapportent 72% d'immunoglobuline de type IgG, 16% de type IgA et 12% de type IgM. Ils ne rapportent pas de cas associé à une expression d'IgE (97). En 2018, Frings et al relataient 47% d'immunoglobuline de type IgG, 26% de type IgM et 11% de type IgA. (100)

Le sous-groupe exprimant une immunoglobuline ayant subi une commutation de classe présente une prédominance de lymphocytes T et les cellules B n'expriment pas CXCR3. Un nombre important de mastocytes a également été rapporté. Le profil cytokinique est, alors, plutôt de type Th2. L'atteinte extra-cutanée est rare.

Le sous-groupe exprimant une immunoglobuline de type IgM présente un nombre inférieur de lymphocytes T réactionnels avec un rapport CD4/CD8 augmenté par rapport aux autres lymphomes cutanés de la zone marginale, et une expression de CXCR3 augmentée. Le profil cytokinique est de type Th1, comme dans les lymphomes de la zone marginale non cutanés. L'atteinte extra-cutanée est plus fréquemment retrouvée dans ce sous-groupe, tout comme l'association à *Borrelia burgdorferi*.

On observe une expression intracytoplasmique monotypique des chaînes légères des immunoglobulines, le plus souvent de type kappa. L'absence de monotypie remet en doute le diagnostic. Ainsi, on utilise des techniques d'hybridation in situ, plus sensibles que l'immunohistochimie, pour mettre en évidence la monotypie. Un ratio de 10:1 entre kappa et lambda confirme la monotypie et permet d'éliminer les hyperplasies lymphocytaires réactionnelles. (47)

Un réarrangement monoclonal des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines est mis en évidence dans 50 à 60% des cas. Une translocation spécifique t(14;18)(q32;q21) entre IgH et MALT1 a notamment été rapportée dans 25% des cas au niveau des chromosomes 14 et 18 (101), en plus des translocations classiques comme t(3;14)(p14.1;q32) entre IgH et FOXP1 (41) et t(11;18)(q21;q21) (83). Certains auteurs rapportent également la translocation t(14;18)(q32;q21) entre IgH et BCL2, ainsi que des trisomies 18 ou 3 (102). Wobser et al ont mis en évidence une mutation MYD88 chez 3 patients ayant un lymphome cutané de la zone marginale exprimant une immunoglobuline de type IgM (103).

Des mutations de proto-oncogènes comme C-MYC ou PAX5 sont aussi citées dans la littérature (92). Des inactivations de gènes suppresseurs de tumeurs par hyperméthylation, comme p16 et DAPK, ont été rapportées, sans impact sur le pronostic. (94)

Une recherche de *Borrelia burgdorferi* peut être réalisée par PCR sur la biopsie cutanée.

**Variant lymphoplasmocytaire :*

On observe une prolifération dense, nodulaire ou diffuse, monomorphe, occupant le derme et l'hypoderme. L'épiderme est épargné. L'infiltrat est constitué de petits lymphocytes, de cellules lymphoplasmocytoïdes et de plasmocytes avec une expression intracytoplasmique monotypique d'immunoglobulines.

Les cellules néoplasiques ne possèdent pas l'abondant cytoplasme clair des cellules de la zone marginale retrouvé dans le type conventionnel, conférant un aspect global plus sombre.

Les cellules majoritaires sont les cellules lymphoplasmocytoïdes. Les plasmocytes sont localisés en périphérie de l'infiltrat. Les inclusions intranucléaires, appelées corps de Dutcher, sont seulement observés dans ce variant et constituent un argument pour établir le diagnostic.

Les cellules néoplasiques sont positives pour BCL2 et, parfois, CD43, et sont négatives pour CD5, CD10 et BCL6. Elles expriment les marqueurs des cellules B et une immunoglobuline monotypique intracytoplasmique, le plus souvent de type IgG. L'expression de CD20 est uniforme dans ce variant.

Un réarrangement monoclonal des gènes des immunoglobulines est mis en évidence dans la plupart des cas. (92)

**Variant plasmocytaire :*

L'infiltrat est constitué de nodules denses ou de plages diffuses de cellules occupant toute l'épaisseur du derme et l'hypoderme. Les plasmocytes matures sont, ici, les cellules majoritaires, associées à quelques cellules blastoïdes. Les corps de Dutcher sont occasionnellement retrouvés, les corps de Russell sont plus fréquents.

Contrairement aux plasmocytomes, notamment secondaires, il n'est pas observé de dépôts amyloïdes ou d'inclusions cristalloïdes intracytoplasmiques.

La plupart des marqueurs des cellules B sont négatifs, notamment CD20. CD38 et CD138 sont positifs, CD79a est inconstamment positif.

Les cellules néoplasiques présentent une expression monotypique d'une chaîne légère d'immunoglobuline.

Une expression d'IgG4 par les cellules néoplasiques a été mise en évidence dans 39% des cas, sans autres signes systémiques de maladie à IgG4. (97)

Un réarrangement monoclonal des gènes des immunoglobulines est souvent observé. (92)

**Variant blastoïde :*

On observe un infiltrat dense occupant tout le derme et l'hypoderme.

Ce variant est caractérisé par une majorité de larges cellules blastoïdes, associées à des plasmocytes néoplasiques et à un infiltrat réactionnel.

Les corps de Russell et Dutcher sont absents.

Les marqueurs des cellules B, tels que CD20 et CD79a, sont inconstamment positifs. Les cellules expriment CD138 et MUM1, et, parfois, focalement CD30. CD5 et CD23 sont également quelquefois exprimés. BCL6 et CD10 sont négatifs. L'index de prolifération Ki67 est habituellement élevé, supérieur à 50%.

Les cellules néoplasiques expriment une chaîne légère monoclonale d'immunoglobuline.

Un réarrangement monoclonal des gènes des immunoglobulines est souvent observé. (92)

1.3.2. Définition :

Ils sont classés parmi les lymphomes B cutanés indolents. Ils représentent 30 à 40% des lymphomes B primitivement cutanés et il s'agit de la forme de lymphome B cutané la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Ils appartiennent aux lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale associés au MALT, dont ils représentent 9%. (47)

Cette entité inclut des lésions antérieurement étiquetées plasmocytome cutané primitif et hyperplasie lymphocytaire cutanée.

Les lymphomes cutanés de la zone marginale sont majoritairement idiopathiques. Une stimulation antigénique chronique, notamment par des antigènes introduits au niveau intradermique par le biais d'un tatouage, d'un vaccin ou d'une bactérie transmise par les tiques, a été évoquée dans certains cas (93). Ils sont, effectivement, parfois associés à une inflammation chronique dans le cadre de maladies auto-immunes ou d'infections, ce qui semble jouer un rôle dans leur étiologie. La présence de *Borrelia burgdorferi* a notamment été mise en évidence au niveau des localisations cutanées. Le lien causal reste débattu. En effet,

cette association semble majoritairement retrouvée au niveau des zones d'endémie de *Borrelia burgdorferi*, notamment en Europe, mais pas en Asie ni aux Etats-Unis (12, 99, 104). Contrairement aux lymphoproliférations associées à l'Epstein-Barr Virus chez les patients transplantés, les microorganismes impliqués dans les lymphomes cutanés de la zone marginale ne semblent pas infecter directement les cellules lymphoïdes mais plutôt induire une stimulation chronique du système immunitaire faisant le lit du lymphome.

1.3.3. Épidémiologie :

**Type conventionnel :*

Il s'agit du type histologique le plus fréquent.

Il est le plus souvent observé chez les adultes jeunes avec une prédominance masculine. Vingt-neuf cas ont été rapportés dans la littérature chez des enfants ou des adolescents. (105)

Il est parfois associé à *Borrelia burgdorferi*. (92)

**Variant lymphoplasmocytaire :*

Les patients atteints sont souvent âgés, sans prédominance de sexe.

L'association à *Borrelia burgdorferi* est plus fréquente. Des cas associés à une acrodermatite chronique atrophiante ont notamment été rapportés. (92)

**Variant blastoïde :*

Il survient de novo ou suite à la transformation d'un lymphome cutané de la zone marginale d'un autre type. Les formes de novo touchent les patients âgés sans antécédents médicaux. Les transformations blastiques sont retrouvées chez des patients plus jeunes, parfois immunodéprimés. En 2013, Magro et al rapportaient 18 cas de lymphome cutané de la zone marginale de type blastoïde décrits dans la littérature. (106)

I.3.4. Clinique :

**Type conventionnel, variants plasmocytaire et blastoïde :*

Il s'agit de papules, de nodules ou de plaques érythémateuses, violacées ou brun rougeâtre. Les lésions peuvent être uniques ou, le plus souvent, multiples, parfois regroupées ou multifocales, notamment lors des formes pédiatriques. Une régression spontanée est possible. (93) Une anétodermie est parfois observée.

Les lésions sont, d'ordinaire, asymptomatiques. Un prurit est possible.

Les localisations préférentielles sont le tronc et les membres supérieurs, puis la région de la tête et du cou.

**Variant lymphoplasmocytaire :*

Il s'agit de plaques ou de tumeurs érythémateuses brun rougeâtre, le plus souvent localisées sur les membres inférieurs. Les lésions peuvent être uniques ou multiples, alors souvent groupées. Des formes miliaires restreintes à un territoire anatomique ont été rapportées. Une anétodermie est possible, notamment après traitement par radiothérapie. (92)

1.3.5. Diagnostic :

Un bilan biologique est réalisé comportant un hémogramme, un bilan hépatique, un dosage des LDH et de la β 2-microglobuline, des électrophorèses des protéines et des immunofixations sériques et urinaires ainsi que la recherche d'une population B clonale sanguine par PCR. Une immunoglobuline monoclonale peut être retrouvée à l'électrophorèse des protéines sériques, son taux étant corrélé à la charge tumorale. Elle est le plus souvent de type identique à celle retrouvée à la biopsie cutanée. (47, 100)

Une sérologie *Borrelia burgdorferi* est effectuée.

La conduite à tenir est dominée par la recherche d'une localisation profonde ganglionnaire qui modifie considérablement le pronostic. En l'absence de symptômes systémiques, la réalisation d'un bilan d'extension est discutée, un scanner thoracoabdominopelvien peut être pratiqué à la recherche de localisations ganglionnaires ou viscérales, retrouvées dans 11% des lymphomes cutanés de la zone marginale. Une imagerie de la tête et du cou peut être également proposée en cas de lésions à ce niveau. On peut aussi effectuer une biopsie ostéo-médullaire, une atteinte médullaire étant rarement associée. (92) Cependant, en l'absence d'atteinte viscérale ou ganglionnaire à l'imagerie, l'exploration médullaire n'est pas recommandée car la présence isolée d'une atteinte médullaire ne semble pas modifier la survie ni la prise en charge thérapeutique. (26, 106)

Une surveillance au long cours est recommandée afin de diagnostiquer précocement une atteinte systémique et d'initier un traitement adapté.

Dans une étude cas-témoins publiée en 2014, Guitart et al ont évalué l'incidence des troubles gastro-intestinaux et de l'auto-immunité chez les patients présentant un lymphome cutané

de la zone marginale, en comparaison à un groupe contrôle, appareillé sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Ils ont alors mis en évidence une incidence augmentée de troubles gastro-intestinaux chez les patients présentant un lymphome cutané de la zone marginale (reflux gastro-œsophagien, ulcère gastrique, sérologie *Helicobacter pylori* positive, syndrome du côlon irritable et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin). Ils rapportent aussi un terrain d'auto-immunité (anticorps anti-nucléaires positifs, thyroïdite d'Hashimoto, lupus érythémateux, syndrome de Sjögren et syndrome sec). Enfin, une incidence plus importante de cancers était notée (108). Ainsi, ils recommandent de réaliser, en complément, un dosage des anticorps anti-nucléaires, une sérologie *Helicobacter pylori* et une TSH.

1.3.6. Traitement :

Quel que soit le type histologique, des régressions spontanées sont possibles. Une simple surveillance étroite est donc parfois recommandée par certains auteurs. (26, 92)

Des cas de rémission complète ont été rapportés sous antibiothérapie générale, ainsi, c'est la thérapeutique à utiliser en première intention en cas de mise en évidence de *Borrelia burgdorferi* ou en zone d'endémie. La résolution des lésions peut, cependant, être longue.

L'exérèse chirurgicale des lésions uniques est recommandée. Le taux de rémission complète est proche de 100%, cependant les récurrences sont fréquentes, évaluées à 40%.

La radiothérapie est utilisée à la dose d'environ 30 Grays, en trois à quatre semaines, avec des marges de 1 à 2 cm. Cependant, les récurrences à distance sont fréquentes, elle n'est donc pas recommandée en première intention, notamment chez les patients jeunes. Des protocoles

palliatifs à la dose de 4 Grays ont été utilisés pour le traitement de lésions symptomatiques, lorsqu'une surveillance simple avait été décidée.

Les corticoïdes, sous forme topique, comme le clobétasol, et en intralésionnel, ont également été essayés avec parfois obtention d'une réponse complète. (109)

Concernant les lésions multiples, des traitements systémiques sont utilisés.

Des observations utilisant le rituximab ont été rapportées avec des schémas et des voies d'administration variables, par voie systémique le plus souvent, et parfois de manière intralésionnelle. (110)

Le chlorambucil a également été utilisé chez des sujets âgés.

Les polychimiothérapies, notamment de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), sont à réserver aux rares cas avec atteinte extra-cutanée ayant une présentation agressive (symptômes de type B, taux de LDH élevé), dans le cadre d'une prise en charge hématologique.

Certaines équipes ont rapporté l'utilisation d'interféron alpha en intralésionnel, à des doses variant entre 1 et 6 millions d'unités trois fois par semaine, en fonction de la taille des lésions.

Certains auteurs proposent une simple surveillance en cas de lésions multiples peu évolutives de faible masse tumorale, avec, éventuellement, un traitement à la demande des lésions symptomatiques par chirurgie, corticoïdes topiques ou intralésionnels ou radiothérapie à faibles doses.

1.3.7. Pronostic :

Les lymphomes cutanés de la zone marginale sont de meilleur pronostic que les autres localisations. En effet, le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans supérieure à 95%.

Des récurrences sont fréquentes, observées dans 40% à 50% des cas, mais n'altèrent pas le pronostic. Elles apparaissent souvent à distance du site initialement atteint dans le type conventionnel, contrairement au variant lymphoplasmocytaire, où elles siègent souvent au même site que la lésion originelle (92). Elles peuvent survenir tardivement après le diagnostic initial, justifiant une surveillance longue, semestrielle ou annuelle (111). Le sous-groupe de lymphomes cutanés de la zone marginale de type conventionnel associé à une immunoglobuline de type IgM semblerait avoir une plus grande tendance aux récurrences (97). Les patients présentant une protéine monoclonale sérique semblent plus sujets aux rechutes (100). Les lésions disséminées présentent un taux de récurrences plus élevé, justifiant une surveillance longue (112).

Le type histologique n'a, lui, pas d'impact pronostique. (92)

La transformation en lymphome B diffus à grandes cellules est exceptionnelle. (104)

La dissémination extra-cutanée est rare, évaluée à 4% des cas, préférentiellement au niveau des ganglions, de la moelle osseuse ou de l'orbite. (93)

La localisation au niveau de la tête et du cou et la transformation en lymphome à grandes cellules sont associés à un pronostic péjoratif. (113)

Au vu de l'indolence de cette pathologie, la radiothérapie n'est pas recommandée en première intention pour les cas rencontrés chez les enfants ou chez les adolescents, du fait de l'éventuel risque carcinogène. Le risque cumulatif des examens d'imagerie doit également

être pris en considération chez ces jeunes patients. Ainsi, Amitay-Laish et al recommandent la réalisation d'une imagerie corps entier seulement chez les enfants présentant des symptômes de type B ou ayant un examen clinique ou une biologie anormales. (105)

L'International Extranodal Lymphoma Study Group a identifié 3 facteurs pronostiques indépendants pour les lymphomes cutanés de la zone marginale et les lymphomes cutanés centrofolliculaires, à savoir un taux de LDH élevé, plus de 2 lésions ou des lésions nodulaires. Ces facteurs constituent l'index pronostique CLIP pour Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index. L'absence de ces facteurs est associée à une survie sans progression de 91% à 5 ans. En revanche, la présence de 2 ou 3 de ces facteurs est associée à une diminution de la survie sans progression à 5 ans à 48%. (114)

Les formes présentant une morphologie blastoïde dès le début sont de bon pronostic.

La transformation blastique de lésions récurrentes est associée à une dissémination extracutanée, elle présente un pronostic plus défavorable et doit être traitée de manière plus agressive. Une positivité des immunomarquages pour CD5 et CD23 a été retrouvée lors des transformations blastiques et pourrait être un argument pronostique. Il est donc proposé que les patients exprimant ces marqueurs bénéficient d'un suivi plus rapproché ou d'un traitement plus agressif. (92, 105)

II. PLASMOCYTES IMMATURES/INDIFFERENCIES

LYMPHOME PLASMABLASTIQUE CUTANE

II.1. Anatomopathologie :

L'analyse anatomopathologique met en évidence un infiltrat de larges cellules lymphoïdes atypiques avec des aspects plasmacytoïdes, de nombreuses mitoses et des images d'apoptose (115), occupant le derme réticulaire, avec respect de la Grenz zone et de l'épiderme (116). Les cellules néoplasiques présentent de grands cytoplasmes basophiles avec des noyaux ronds, excentrés, à contours irréguliers et des nucléoles uniques proéminents. Les plasmocytes matures sont en nombre variable et reconnaissables par leur petite taille avec une chromatine mottée et un croissant paranucléaire (117). Des cellules bi ou trinuéclées sont parfois présentes. (118)

Des atteintes de l'hypoderme ont été rapportées avec, parfois, des plages de nécrose. (119)

Deux sous-types de lymphome plasmablastique sont individualisés à l'histologie en fonction de la composante cellulaire prédominante : plasmablastique ou immunoblastique.

Les plasmoblastes se distinguent des immunoblastes par leur plus petite taille, leur noyau plus rond, leur chromatine plus grossière et leur plus petit nucléole. (120, 121, 122)

Dans les formes **plasmablastiques**, la différenciation plasmocytaire est mise en évidence devant la présence d'un nombre variable de petites cellules à différenciation plasmocytaire avec un cytoplasme plus abondant et un plus gros noyau excentré et l'expression d'une chaîne légère monotypique. Quelques cellules binuéclées avec une chromatine en roue de char typique sont parfois observées. (123, 124) La morphologie est identique à celle des

plasmocytomes cutanés secondaires d'aspect plasmablastique survenant dans le cadre d'un myélome multiple (122). La mise en évidence d'une séropositivité pour le VIH ou l'EBV est alors inconstante, dans les deux tiers des cas pour le VIH et dans la moitié des cas pour l'EBV.

(119)

Les formes **immunoblastiques** se développent chez des patients le plus souvent séropositifs pour le VIH et pour l'EBV et sont constituées d'une population monomorphe d'immunoblastes sans ou avec une différenciation plasmocytaire minime (119). Les noyaux sont ovales avec une chromatine ouverte et un nucléole central proéminent. Le cytoplasme est abondant et basophile avec, parfois, des croissants paranucléaires. Les cellules infiltrent les tissus en formant de larges masses cohésives avec un front d'avancement relativement net. Quelques centroblastes peuvent être présents. L'index de prolifération est élevé et les mitoses sont nombreuses. Des aspects en « ciel étoilé » ont été décrits avec présence de nombreux macrophages à corps apoptotiques (123). Des chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines sont parfois exprimées. (122)

Le lymphome plasmablastique exprime un profil immunohistochimique post-centre germinatif.

CD38, CD138, IRF4/MUM1, Blimp-1, XBP1 et VS38c sont positifs, en faveur d'une différenciation terminale de type plasmocytaire des cellules B (5, 41). EMA, CD79a et CD31 sont inconstamment positifs (41). CD10 est parfois positif (121), ainsi que l'antigène leucocytaire commun CD45. (124, 126) Liu et al ont mis en évidence une expression intense de CD30, non rapportée précédemment dans la littérature (126).

Les marqueurs des cellules B, comme CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL6 et PAX5, sont négatifs ou faiblement positifs.

La négativité de CD56 peut être une aide au diagnostic différentiel avec les plasmocytomes extra-médullaires, même si elle n'est pas constante au cours des lymphomes plasmablastiques.

On retrouve une expression de chaîne lourde d'immunoglobulines au niveau cytoplasmique, de type IgG le plus souvent. L'expression cytoplasmique monotypique d'un type de chaîne légère est mise en évidence (121), le plus souvent de type kappa (41).

Des variations immunophénotypiques sont observées en fonction du statut immunitaire, et de l'étiologie de l'immunosuppression sous-jacente, si elle est présente. En effet, CD10 et CD45 sont plus souvent exprimés dans les lymphomes plasmablastiques survenant après une greffe, CD56 chez les patients séropositifs pour le VIH et BCL2 chez les patients immunocompétents (41).

L'index de prolifération, évalué par Ki67, est élevé, souvent supérieur à 90%. (117)

Les cellules lymphomateuses sont positives pour la recherche du virus Epstein-Barr dans plus de 60% des cas, notamment chez les patients séropositifs pour le VIH et les patients transplantés, avec un marquage d'EBER en hybridation in situ. L'étude immunohistochimique par LMP1 est inconstamment positive (5, 41, 119). La mise en évidence du virus permet de distinguer les lymphomes plasmablastiques des formes plasmablastiques ou anaplasiques de myélome multiple (117). Le virus Epstein-Barr semble être un facteur étiologique majeur dans le développement des lymphoproliférations survenant après une transplantation. En effet, il induit la formation de clones de cellules B résistantes à l'apoptose (118). De plus, les traitements immunosuppresseurs permettent la réactivation d'une infection latente.

Le virus HHV-8 est, parfois, mis en évidence par PCR ou par hybridation in situ sur la biopsie cutanée, notamment dans les cas associés à une maladie de Kaposi et à une maladie de

Castelman multicentrique (119, 125, 127, 128). Il semble être impliqué dans le développement des lymphoproliférations survenant après une greffe. En effet, en produisant de l'interleukine 6, il stimule la prolifération des cellules B et renforce la croissance des plasmocytes (118). Son implication dans la genèse du lymphome plasmablastique reste, cependant, controversée.

Bogusz et al rapportent une surexpression de MYC en rapport avec une translocation entre le gène MYC et le gène de la chaîne lourde de l'immunoglobuline IgH, notamment chez les patients séropositifs pour le VIH avec un nombre de CD4 nettement diminué (129). Taddesse-Heath et al ont également rapporté un réarrangement de MYC le plus souvent de type 8q24.1 en FISH. Cette translocation était associée à une progression de la maladie avec une présentation plus agressive et une survie plus courte (117, 130). En effet, les translocations de MYC permettent aux cellules lymphomateuses d'échapper à l'apoptose (131, 132). Ces données sont aussi rapportées par Valera et al qui ont mis en évidence un réarrangement t(8;14) de MYC dans 49% des cas de lymphome plasmablastique, dans le cadre de caryotypes complexes, notamment au niveau des formes immunoblastiques et associées à l'EBV. (133) Des anomalies du gène p53 sont aussi fréquemment retrouvées. (134)

Castillo et al ont aussi mis en évidence un réarrangement monoclonal des gènes codant les chaînes lourdes des immunoglobulines. (120)

II.2. Définition :

Le lymphome plasmablastique est un sous-type agressif de lymphome non hodgkinien. Cette entité a initialement été décrite en 1997 par Delecluse et al au niveau des voies aérodigestives

supérieures chez des patients séropositifs pour le VIH, principalement au niveau de la cavité buccale. (135, 136)

II.3. Epidémiologie :

Il s'agit d'une pathologie rare (5). En 2012, Black et al rapportaient 21 cas décrits dans la littérature, dont 10 lymphomes plasmablastiques primitivement cutanés et 9 avec une atteinte systémique (137). En 2014, Marques et al relataient 12 cas de lymphome plasmablastique primitivement cutané, sans atteinte systémique (71). Dans une publication de 2015, Castillo et al rapportaient 41 cas de lymphome plasmablastique avec atteinte cutanée, dont 22 chez des patients séropositifs pour le VIH, 10 chez des patients séronégatifs pour le VIH, 8 chez des patients transplantés et un cas de lymphome plasmablastique survenant chez un patient ayant un antécédent hématologique. (132)

Le pic d'incidence est plus précoce chez les patients séropositifs pour le VIH, aux alentours de 40 ans, avec une nette prédominance masculine avec un ratio de 4:1 (72). Chez les patients séronégatifs pour le VIH, la prédominance masculine est moins marquée et les patients plus âgés avec un âge médian de 55 ans. (138, 139)

Le lymphome plasmablastique cutané est le plus souvent rencontré en contexte d'immunodépression, notamment par le virus de l'immunodéficience humaine (5, 140). Son incidence est estimée à 2,6% des lymphomes non hodgkiniens liés au VIH, et augmente avec la chute des lymphocytes CD4 (119). Il appartient au spectre SIDA.

Il peut aussi survenir dans les suites d'une transplantation, 5 mois à 30 ans après la greffe, principalement chez des patients traités par ciclosporine. (141)

Des observations ont également été rapportées dans un contexte d'immunosuppression, par chimiothérapie ou corticothérapie au long cours, la plupart du temps. Un cas a été décrit suite à un traitement par pyriméthamine pour une thrombocytémie essentielle (142), ainsi qu'un cas suite à une biothérapie par infliximab pour une maladie de Crohn. (143)

Des observations chez des sujets âgés sans facteur d'immunodépression identifié, avec probablement une simple immunosénescence liée à l'âge avancé, ont aussi été rapportées dans la littérature, ainsi que 5 cas chez des patients immunocompétents. (115, 126, 144, 145)

Des formes pédiatriques ont également été décrites, notamment dans les suites de greffes d'organes. (146) Chabay et al ont aussi rapporté une localisation vulvaire chez une enfant de 3 ans, séropositive pour le VIH. (147)

La recherche du virus Epstein-Barr est positive dans 60% des cas (119). Ainsi, la suppression endogène ou iatrogène de l'immunité médiée par les lymphocytes T associée à une infection par EBV ou HHV-8 semble promouvoir la genèse du lymphome plasmablastique. (118)

II.4. Clinique :

Il se présente sous la forme d'un nodule, d'une masse ou d'une plaque, infiltré, ferme, rouge, violacé ou de la couleur de la peau normale, fréquemment ulcéré (116, 119). L'atteinte cutanée peut être unique ou multiple. Elle est, le plus souvent, asymptomatique. Elle est préférentiellement localisée au niveau des extrémités, notamment sur les membres inférieurs. (148)

II.5. Diagnostic :

Il est nécessaire de réaliser un bilan complémentaire à la recherche d'une atteinte extra-cutanée, comportant notamment des électrophorèses et des immunofixations des protéines sériques et urinaires, des LDH et une β 2-microglobuline, une biopsie ostéo-médullaire, un scanner thoracoabdominopelvien et un TEP-scanner. (115)

Une sérologie EBV est également réalisée.

Une immunodépression doit être recherchée avec, notamment, la prescription d'une sérologie VIH.

II.6. Traitement :

Lorsqu'elle est possible, une exérèse chirurgicale est recommandée. Dans le cas contraire, une radiothérapie locale peut être proposée. (115)

Chez les patients greffés, une réduction de posologie des traitements immunosuppresseurs voire une fenêtre thérapeutique doit être envisagée. (118, 149)

L'initiation d'une thérapie antirétrovirale ou une modification de la trithérapie peuvent être effectuées pour les patients séropositifs pour le VIH, afin de diminuer la charge virale et d'augmenter le nombre de lymphocytes CD4. (148)

En cas d'atteinte systémique ou de lésions cutanées multiples, une prise en charge hématologique est requise et un protocole de chimiothérapie utilisé pour les autres lymphomes B est recommandé, le plus souvent de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) (115). Certaines équipes préconisent des protocoles plus intensifs établis pour le lymphome de Burkitt (EPOCH : etoposide, prednisone, vincristine,

cyclophosphamide, doxorubicine, CODOX-M/IVAC : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, méthotrexate, ifosfamide, etoposide, cytarabine, HyperCVAD : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate, cytarabine) (150, 151). Le rituximab a été essayé par certaines équipes quand une expression minimale de CD20 était observée. Bibas et al ont utilisé le bortezomib et le lenalidomide pour un lymphome plasmablastique systémique avec atteinte cutanée chimiorésistant (152). Des protocoles d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont également été utilisés dans des cas de lymphome plasmablastique systémique.

Dans une publication de 2015 sur le lymphome plasmablastique systémique, Castillo et al recommandent 6 cycles de chimiothérapie intraveineuse type EPOCH, plus ou moins associée au bortezomib, avec une prophylaxie intrathécale, et la réalisation d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques à la première rémission. (132)

II.7. Pronostic :

Il s'agit d'un lymphome de mauvais pronostic, indépendamment du statut sérologique pour le VIH, l'atteinte systémique étant toujours associée à une issue fatale en quelques mois (115). La survie est courte, entre 1 et 24 mois après le diagnostic, avec une survie moyenne variant de 6 mois à 12 mois, selon les études, en dépit des traitements agressifs (149). Les lymphomes plasmablastiques cutanés sont de pronostic plus favorable que les formes systémiques, le pronostic restant cependant péjoratif.

L'immunodépression, qu'elle soit due à un nombre diminué de lymphocytes T CD4 dans le cadre d'une infection par le VIH ou à un traitement immunosuppresseur au long cours suite à

une transplantation, semble associée à un pronostic défavorable. Les patients immunocompétents semblent présenter un meilleur pronostic. (145)

Le marquage d'EBER en hybridation in situ et l'expression de CD45 sont en faveur d'un meilleur pronostic (153). L'obtention d'une réponse complète après la chimiothérapie est associée à une meilleure survie globale. (154)

Certains auteurs rapportent un meilleur pronostic des patients séropositifs pour le VIH probablement du fait de la restauration immunitaire liée à l'instauration de la trithérapie.

Le réarrangement de MYC est en faveur d'un pronostic défavorable (115), tout comme l'envahissement médullaire.

Un cas de rémission spontanée a été rapporté par Gilaberte et al à propos d'un patient de 44 ans, séropositif pour le VIH et ayant un sarcome de Kaposi, ayant présenté un nodule du bras droit, de résolution spontanée après 3 mois. Ce patient a présenté une récurrence sous forme d'une plaque infiltrée au niveau de l'abdomen, de résolution spontanée également après 25 jours d'évolution. (119)

III. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

III.1. TUMORAUX

Dans les étiologies néoplasiques, les entités précédemment décrites sont toutes les diagnostics différentiels les unes des autres.

III.1.1 Plasmocytomes :

Sur le plan histologique, le principal diagnostic différentiel est le lymphome cutané de la zone marginale de type plasmocytaire, entité rare, dont les études morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires sont identiques à celles du plasmocytome cutané secondaire. Cependant, les dépôts amyloïdes ne sont jamais retrouvés au niveau du lymphome de la zone marginale. L'exploration médullaire est indispensable pour distinguer ces deux diagnostics, l'évolution et le traitement étant différents, avec un meilleur pronostic concernant le lymphome de la zone marginale (40, 92). La présence de follicules lymphoïdes, de cellules B ou de cellules dendritiques folliculaires excluent le diagnostic de plasmocytome. (155)

Certains auteurs signalent qu'il faut évoquer une métastase carcinomateuse, de principe, devant un pattern interstitiel à l'histologie et un lymphome non hodgkinien devant un pattern nodulaire, l'aspect histologique permet, cependant, souvent d'orienter le diagnostic (156). Le diagnostic différentiel avec les néoplasies épithéliales peu différenciées comme les mélanomes ou les carcinomes neuro-endocrines peut, parfois, se poser. Dans ces cas, une étude immunohistochimique par CD138 et CD117 permet de trancher. CD138 est exprimé par les plasmocytes bénins et malins et ne permet donc pas de trancher entre une néoplasie

plasmocytaire et un infiltrat plasmocytaire réactionnel. CD117, aussi appelé c-kit, est un marqueur des plasmocytes malins. (45)

En cas de forme tumorale d'emblée, le diagnostic différentiel à évoquer est celui d'un mycosis fongoïde au stade tumoral. (37)

III.1.2. Lymphomes cutanés de la zone marginale :

Le premier diagnostic différentiel du lymphome cutané de la zone marginale à évoquer, en pratique, est le lymphome cutané B centrofolliculaire, le plus fréquent des lymphomes B cutanés primitifs (104). Il s'agit d'une prolifération cutanée de cellules d'origine centrofolliculaire, constituée de petits ou grands centrocytes et/ou de centroblastes. On observe, le plus souvent, un infiltrat dermique réticulé, constitué de petites cellules rondes clivées. Les lymphocytes B tumoraux expriment CD20, CD79a et BCL6. CD10 peut aussi être exprimé (95). BCL2 est négatif. L'immunomarquage pour BCL6 est plus diffus que dans le lymphome de la zone marginale, où il est exprimé seulement par les centres germinatifs réactionnels. L'index de prolifération est bas dans le lymphome centrofolliculaire, contrairement au lymphome de la zone marginale où l'expression de Ki67 est massive. La distinction entre ces deux entités peut être difficile car on retrouve parfois peu de plasmocytes dans le lymphome de la zone marginale et certains lymphomes centrofolliculaires ont une petite plasmocytose. Ainsi, l'anatomopathologiste ne peut, parfois, pas trancher entre ces deux pathologies et le diagnostic peut osciller au fil de l'évolution.

Par ailleurs, le principal diagnostic différentiel du variant lymphoplasmocytaire des lymphomes cutanés de la zone marginale est le lymphome lymphoplasmocytaire, la

distinction étant difficile sur le plan anatomopathologique (92). On peut s'aider de l'immunomarquage par la cycline D1 qui est positif dans le lymphome de la zone marginale et négatif dans le lymphome lymphoplasmocytaire, et de la recherche de mutations, MYD88 L265P dans le cas du lymphome lymphoplasmocytaire et translocation t(11;18) dans le cas du lymphome de la zone marginale. (83)

III.1.3. Lymphome plasmablastique :

Il peut poser des problèmes diagnostiques du fait de l'absence d'expression des marqueurs lymphoïdes habituels. Ainsi, la recherche d'une différenciation lymphocytaire B ou plasmocytaire est indispensable en réalisant des immunomarquages comme CD79a, CD138 et les chaînes légères des immunoglobulines, afin de ne pas éliminer à tort un diagnostic de lymphome devant une prolifération à grandes cellules n'exprimant pas les marqueurs lymphoïdes usuels. (123)

Le principal diagnostic différentiel est la forme plasmablastique ou anaplasique du plasmocytome cutané secondaire, les statuts sérologiques pour le VIH et l'EBV et les caractéristiques clinico-biologiques associées (immunoglobuline monoclonale, lésions ostéolytiques, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie) permettent le plus souvent de trancher (117, 157). En cas de doute, l'utilisation de l'immunomarquage par CD117 peut être utile, il est positif au cours du myélome et négatif au cours du lymphome.

Certains auteurs citent également le lymphome lymphoplasmocytaire et la leucémie lymphoïde chronique (122), le lymphome B à grandes cellules ALK positif, les lymphomes B diffus à grandes cellules du sujet âgé et les lymphomes B à grandes cellules primitivement cutanés CD20 négatifs de type membre inférieur, écartés lors de l'étude

immunohistochimique (marqueurs B positifs, marqueurs plasmocytaires négatifs) (115), ainsi que le lymphome de Burkitt, cependant facilement éliminé devant la taille des cellules et leur profil immunohistochimique (123). Certains auteurs citent aussi le sarcome de Kaposi parmi les diagnostics différentiels à évoquer, notamment en contexte de séropositivité pour le VIH (149). En cas de doute avec un carcinome peu différencié ou un mélanome, la négativité des immunomarquages pour les cytokératines ainsi que pour PS100, HMB45 et Melan A permet de redresser le diagnostic. (134)

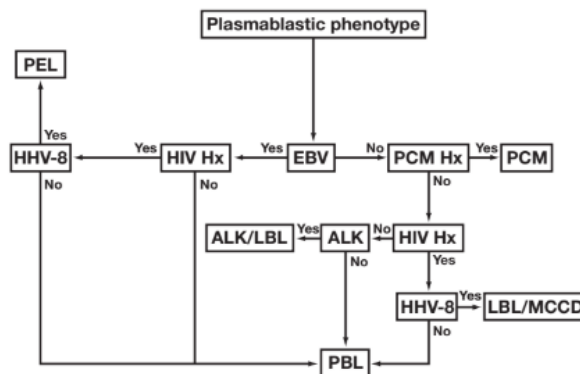


Figure 1 An algorithmic approach for the diagnosis of B cell-lineage malignant lymphomas with plasmablastic differentiation or immunophenotype. ALK, anaplastic large cell lymphoma kinase; ALK/LBL, ALK+ large B-cell lymphoma; EBV, Epstein Barr virus; HHV-8, human herpesvirus 8; HIV, HIV infection; Hx, history; LBL/MCCD, large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castleman disease lymphoma; PBL, plasmablastic lymphoma; PCM, plasma cell myeloma; PEL, primary effusion lymphoma.

(158)

Algorithme diagnostique devant un lymphome B à différenciation plasmocytaire

Hsi ED, Lorsbach RB, Fend F, Dogan A. Plasmablastic lymphoma and related disorders. Am J Clin Pathol. 2011;136(2):183-94.

	PBL	Plasmablastic myeloma	LBCL HHV-8+	DLBCL IBL	ALK+ DLBCL	DLBCL ACI	PEL
Disease distribution	Extranodal	Bone marrow and extranodal	Nodal	Nodal	Nodal	Extranodal	Extranodal
HIV infection	~70%	No	Yes	No	No	No	Yes
Pathogenesis	EBV, HIV, IL10	IL-6	HHV-8, MCD		ALK	EBV, IL-10, IL6	HHV-8
Positive markers	CD138, IRF-4/MUM1, MYC	CD138, cytoplasmic Ig, MYC	CD20-/-, CD138+/-, IgM	CD20, PAX5,	ALK, CD4, CD45	CD20, CD4	IRF-4/MUM-1, CD30-/+
Negative markers	CD20, PAX5	CD20, PAX5, BCL6	CD138	CD4, CD138	CD20, CD30, MYC	ALK	PAX5, CD20, CD138, Ig
Proliferation rate	>90%	>90%	>90%	~80%	>90%	>90%	>90%
Cytoplasmic immunoglobulin	50-70%	>90%	IgA lambda	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
EBV infection	Common	No	No	No	No	Common	Common
EBV Latency pattern	I	NA	NA	NA	NA	III	I
HHV-8 infection	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Molecular genetics	MYC GR	Myeloma FISH abnormalities	Unmutated immunoglobulin	MYC GR	t(2;17)(p23;q23)	TP53 mutations	Hypermutated immunoglobulins

PBL: plasmablastic lymphoma; LBCL: large B-cell lymphoma; HHV-8: human herpesvirus 8, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; IBL: immunoblastic; ALK: anaplastic lymphoma kinase; ACI: associated with chronic inflammation; PEL: primary effusion lymphoma; EBV: Epstein Barr virus; MCD: multicentric Castleman disease; IRF4/MUM1: interferon regulatory factor 4/multiple myeloma 1; Ig: immunoglobulin; GR: gene rearrangement; FISH: fluorescent in situ hybridization.

(132)

Diagnostiques différentiels du lymphome plasmablastique

Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Blood. 2015;125(15):2323-30.

III.2. BENINS

Cependant, tous les infiltrats plasmocytaires ne sont pas tumoraux, les autres diagnostics différentiels à évoquer sont les proliférations lymphoplasmocytaires réactionnelles.

III.2.1. Hyperplasies lymphocytaires bénignes :

Il s'agit d'un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes cutanées bénignes mimant morphologiquement un lymphome cutané, notamment de la zone marginale. C'est un terme descriptif dont les étiologies sont variées, tout comme la physiopathologie, la présentation clinique, l'histologie et l'évolution. Elles étaient autrefois regroupées sous le terme de « pseudo-lymphomes ».

On retrouve, par exemple, la folliculite pseudolymphomateuse et les réactions aberrantes à des antigènes étrangers (tatouage, vaccination, piqûre d'insecte, acupuncture, désensibilisation). Le lymphocytome cutané peut, également, mimer un lymphome cutané B, tout comme certaines toxidermies (159). Parfois, aucun élément causal n'est mis en évidence, on parle alors d'hyperplasie lymphocytaire bénigne idiopathique. (160)

Un suivi est essentiel afin de diagnostiquer précocement une éventuelle évolution vers un lymphome. (161)

Les hyperplasies lymphocytaires bénignes B cutanées idiopathiques touchent majoritairement les hommes avec un ratio évalué à 3:1, dans 75% des cas avant 40 ans, sous la forme d'un nodule unique. Des formes multiples, regroupées ou disséminées, ont également été décrites. Les localisations préférentielles sont la face, notamment le nez et les joues, ainsi que le tronc et les membres supérieurs. Sur le plan histologique, on observe un infiltrat dermique

nodulaire atteignant parfois l'hypoderme. Les lymphocytes B sont de petite taille, sans atypie, et expriment CD20. Les immunomarquages pour CD5, CD23 et CD43 sont négatifs. Les centres germinatifs expriment BCL6. On note également la présence de macrophages et de plasmocytes, ainsi que, parfois, de quelques polynucléaires éosinophiles. L'index de prolifération est élevé (160). L'infiltrat est, dans ce cas, polyclonal. (161)

Le lymphocytome cutané affecte les enfants ou adultes jeunes, majoritairement de sexe féminin, sous la forme d'un nodule unique, rouge ou violacé. Les lobes des oreilles, les mamelons et le scrotum sont classiquement atteints, des localisations au tronc et aux extrémités ont aussi été rapportées. A l'histologie, on observe un infiltrat nodulaire dermique dense et des centres germinatifs. *Borrelia burgdorferi* est retrouvé par PCR dans 70% des cas. (160)

La folliculite pseudolymphomateuse peut mimer cliniquement et histologiquement un lymphome cutané de la zone marginale. La localisation permet d'orienter le diagnostic, la folliculite pseudolymphomateuse est, le plus souvent, située au niveau de la tête et du cou, contrairement au lymphome. Goyal et al ont mis en évidence des différences immunohistochimiques permettant de trancher entre ces entités, notamment en cas d'absence de monoclonalité. La folliculite pseudolymphomateuse présente un nombre augmenté de lymphocytes T PD-1+ par rapport au lymphome de la zone marginale. Concernant l'immunomarquage pour CD1a, les cellules dendritiques CD1a+ se trouvent en périphérie des nodules lymphoïdes dans le lymphome, contrairement à la folliculite pseudolymphomateuse où les cellules dendritiques CD1a+ ont une distribution interstitielle. (162)

III.2.2. Maladie à IgG4 :

La maladie à IgG4 est une entité nouvellement décrite, notamment dans les pays asiatiques, et plus particulièrement au Japon, définie par un infiltrat lymphoplasmocytaire, un nombre élevé de cellules exprimant IgG4 dans les tissus atteints et une hausse du taux sérique d'IgG4 (163). La production d'IgG4 est induite par les cytokines Th2 IL-4, IL-5 et IL-13, qui entraînent également une éosinophilie. La corticothérapie générale est, le plus souvent, très efficace. En cas d'échec, des résultats ont été obtenus avec le rituximab. (164)

Le diagnostic de maladie à IgG4 est caractérisé par un taux sérique d'IgG4 augmenté (supérieur à 135 mg/dl) et un infiltrat constitué de lymphocytes et de plasmocytes IgG4+ à l'histologie, avec un ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ supérieur à 40% et plus de 10 plasmocytes IgG4+ par champ. Une éosinophilie sanguine est aussi fréquemment retrouvée, ainsi qu'une augmentation des IgE sériques.

Le taux sérique d'IgG4 est corrélé au nombre d'organes atteints. Cependant, l'élévation du taux sérique d'IgG4 est sensible mais non spécifique de la maladie à IgG4. (165)

Les manifestations cutanées peuvent précéder l'apparition des signes systémiques. Dans une publication de 2014, Tokura et al les classait en deux groupes (166). Le premier groupe réunit les lésions cutanées directement liées à l'infiltration par les IgG4 que sont la plasmocytose cutanée, le pseudolymphome et l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, ainsi que la maladie de Mikulicz. Le second groupe rassemble les lésions cutanées inflammatoires causées par des mécanismes non spécifiques, à savoir, les éruptions psoriasiformes, les éruptions

maculopapuleuses ou érythémateuses non spécifiques, le purpura hypergammaglobulinémique et la vasculite urticarienne, ainsi que l'ischémie digitale.

La plasmocytose cutanée se présente sous la forme de multiples papules ou nodules, indurés, érythémateux ou bruns, au niveau du tronc.

Le pseudolymphome et l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie forment des papulonodules ou des plaques, indurés, érythémateux, de la tête et du cou. Il s'agit des lésions les plus fréquemment rapportées dans la littérature concernant l'atteinte cutanée de la maladie à IgG4.

La maladie de Mikulicz correspond à un œdème palpébral bilatéral persistant.

Dans une revue de la littérature réalisée en 2016, Bennett et al rapportent un phénotype différent des maladies à IgG4 présentant un envahissement cutané.

En effet, l'atteinte de la tête et du cou est plus fréquente et les classiques atteintes pancréatiques et biliaires sont plus rares.

Sur le plan épidémiologique, les patients sont plus souvent des hommes d'une soixantaine d'années avec un ratio homme/femme évalué à 4:1.

Sur le plan clinique, il s'agit le plus souvent de papules, de nodules, de plaques ou de masses, indurés, érythémateux à rouge-brun. Les localisations préférentielles sont le visage et la nuque, avec notamment les zones périauriculaire, jugale et mandibulaire. Des atteintes des membres supérieurs, du tronc, des membres inférieurs et du cuir chevelu ont également été rapportées. Les lésions sont, le plus souvent, unilatérales. Elles sont souvent prurigineuses. Des adénopathies sont fréquemment retrouvées.

Sur le plan histologique, deux patterns ont été décrits : nodulaire dermique et nodulaire sous-cutané (163). On observe un infiltrat dense du derme et de l'hypoderme, constitué de

lymphocytes, de plasmocytes exprimant IgG4, de polynucléaires éosinophiles et de mastocytes (167), avec une topographie préférentiellement périvasculaire et périannexielle, parfois associé à une fibrose storiforme et à des images de veinite oblitérante. Des follicules lymphoïdes sont quelquefois observés.

Le nombre de plasmocytes IgG4+ par champ requis pour le diagnostic de maladie à IgG4 dépend de l'organe atteint. Sato et al retiennent plus de 50 plasmocytes IgG4+ par champ au niveau cutané et un ratio plasmocytes IgG4+/IgG+ supérieur à 60% (163) alors que Takayama et al recommandent 200 plasmocytes IgG4+ par champ (165). La présence de plasmocytes IgG4+ dans la peau n'est cependant pas spécifique de la maladie à IgG4. (39)

L'absence de monoclonalité est essentielle. (168)

Des régressions spontanées ont été décrites. Le traitement fait, sinon, habituellement, appel aux dermocorticoïdes. Des réponses ont été observées après corticothérapie générale pour des manifestations systémiques, avec, parfois, des rechutes à l'arrêt. (169)

Des cas de maladies à IgG4 exclusivement cutanées ont été décrits.

Hattori et al rapportent l'observation d'une patiente de 58 ans ayant présenté une plaque indurée mal limitée du décolleté et d'un patient de 40 ans avec un nodule de l'orteil.

Sur le plan histologique, on observait un infiltrat dense dans le derme et atteignant l'hypoderme, comportant des lymphocytes, des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles, associé à une fibrose. L'immunomarquage par IgG et IgG4 était positif au niveau des plasmocytes et le ratio de cellules IgG4+/IgG+ était supérieur à 50%. Il n'était pas observé de restriction de chaîne légère ni de réarrangement clonal des chaînes lourdes des immunoglobulines.

Les taux sériques d'IgG et d'IgG4 n'étaient pas augmentés et il n'était pas retrouvé de lésions extra-cutanées.

Les caractéristiques anatomopathologiques étaient identiques à celles décrites dans la maladie de Kimura. Le rapport IgG4+/IgG+ était supérieur dans les cas de maladies de Kimura étudiés (supérieur à 90%) mais pas dans les pseudolymphomes analysés comparativement. (170)

Ingen-Housz-Oro et al ont décrit deux observations de maladies à IgG4 exclusivement cutanées sous la forme de nodules céphaliques ayant répondu au thalidomide. (167)

III.2.3. Plasmocytose cutanée :

La plasmocytose cutanée a été, le plus souvent, décrite au Japon chez des adultes, entre 30 et 50 ans, avec une prédominance masculine. La première observation a été rapportée par Yashiro en 1976. Cent-dix-huit cas ont été rapportés depuis. L'étiologie est inconnue, un polymorphisme génétique du gène codant pour l'interleukine 6 est peut être impliqué.

Elle se présente sous la forme de multiples macules, nodules, papules ou plaques, infiltrés, érythémateux, violacés ou bruns, de taille variable, préférentiellement localisés au niveau du tronc, notamment au niveau axillaire, et de la face (171). Les lésions sont, d'ordinaire, asymptomatiques, elles peuvent être occasionnellement prurigineuses. L'atteinte extra-cutanée la plus fréquente est ganglionnaire avec la présence de polyadénopathies dans 50% des cas. La fièvre et une hépatosplénomégalie sont également fréquentes.

On observe un infiltrat dermique dense de plasmocytes matures, sans atypie, associés à des lymphocytes, à des histiocytes et à des mastocytes, avec une topographie périvasculaire, périannexielle et périneurale. Des follicules lymphoïdes peuvent, aussi, être observés.

L'épiderme est, le plus souvent, sans particularité, avec, parfois, une hyperpigmentation de la membrane basale (172). L'absence de restriction des chaînes légères des immunoglobulines est en faveur de la polyclonalité de l'infiltrat. L'index de prolifération évalué par Ki67 est bas, inférieur à 5% (173).

Une anémie est parfois retrouvée sur l'hémogramme. La vitesse de sédimentation est augmentée. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale, dont le taux semble corrélé à l'envahissement extracutané et aux symptômes systémiques. Des taux sériques élevés d'IgG et d'IgG4 sont souvent retrouvés, sans critère pour une maladie à IgG4. (172)

L'évolution est chronique et indolente, dans la plupart des cas, avec, parfois, des rémissions spontanées. Des réponses partielles ont été obtenues avec la PUVAthérapie (174) ou les injections intra-lésionnelles de corticoïdes. Les atteintes systémiques sont traitées par cyclophosphamide et prednisone. D'exceptionnels cas de transformation en lymphome ont été rapportés, une surveillance longue est donc recommandée.

Des observations pédiatriques ont été décrites, notamment sous la forme notamment d'une lésion cutanée érythémateuse isolée, sans hypergammaglobulinémie, adénopathies ni hépatosplénomégalie. (175)

III.2.4. Plaque lymphoplasmocytaire :

Cette entité, d'étiologie inconnue, d'évolution chronique, touche majoritairement les enfants et les adolescents, avec une prédominance féminine, sous la forme d'une plaque papulonodulaire linéaire bien limitée, érythémateuse, asymptomatique, avec une ou

plusieurs papules adjacentes. La lésion est parfois squameuse. La localisation préférentielle est la région pré-tibiale. Les faces latérale et postérieure de la jambe peuvent être atteintes. Des localisations sur la fesse, la cuisse et le doigt ont également été rapportées.

En 2013, Porto et al rapportaient 8 cas décrits dans la littérature. (176)

Moulonguet et al ont relaté une observation possiblement liée à une pique d'insecte. (177)

Histologiquement, on observe un infiltrat lymphoïde dermique dense associé à un nombre variable de plasmocytes. De petits granulomes épithélioïdes peuvent être présents. L'aspect ressemble à celui du lymphome cutané de la zone marginale mais les plasmocytes sont polyclonaux et non monoclonaux. (39, 174)

Aucun traitement efficace n'a été rapporté, certains auteurs décrivent l'utilisation de dermocorticoïdes ou d'injections intra-lésionnelles de corticoïdes avec une légère amélioration. (177) L'évolution est indolente, le traitement doit donc être conservateur.

Le diagnostic différentiel se pose avec l'acronyme APACHE pour acral pseudolymphomatous angiokeratoma in children, qui se manifeste sous la forme de petites papules angiomateuses unilatérales au niveau des extrémités, les plasmocytes sont alors moins nombreux (159). Des observations ont aussi été rapportées chez les adultes. (160)

III.2.5. Pathologies infectieuses :

La présentation clinique est différente.

Les plasmocytes matures sont alors peu nombreux et l'infiltrat inflammatoire est majoritaire.

(31, 78)

Parfois, la syphilis, notamment secondaire, peut mimer cliniquement et/ou histologiquement un lymphome cutané.

Il s'agit le plus souvent d'une lésion unique, ou, plus rarement, de multiples papules ou petits nodules érythémateux. Les observations se présentant sous la forme de multiples nodules sont, le plus souvent, retrouvées chez les patients immunodéprimés, notamment séropositifs pour le VIH.

Trois patterns histologiques ont été décrits en cas de syphilis secondaire. Le premier simulant un mycosis fongoïde avec un infiltrat lymphoïde dense épidermotrope. Le deuxième ressemblant à un lymphome cutané de la zone marginale avec des plages de plasmocytes souvent associés à des lymphocytes B et T et à de petits granulomes, les plasmocytes présentant une expression polyclonale des chaînes légères des immunoglobulines. L'association d'une inflammation granulomateuse et d'une dermite lichénoïde ou de l'interface permet d'orienter le diagnostic (159). Le troisième pattern histologique se caractérise par un infiltrat lymphoïde dermique nodulaire. La recherche de *Treponema pallidum* sur la biopsie cutanée est positive, notamment à la jonction dermo-épidermique et autour des vaisseaux dermiques. (39)

Des cas d'érythème chronique migrant peuvent, également, mimer un lymphome, tout comme des mycobactérioses atypiques et des mycoses profondes. (77)

De rares cas de leishmanioses riches en plasmocytes peuvent poser des problèmes diagnostiques avec un lymphome cutané ou une hyperplasie lymphocytaire bénigne. (179)

III.2.6. Granulome plasmocytaire cutané :

Il peut simuler le variant plasmocytaire du lymphome cutané de la zone marginale ou un plasmocytome cutané secondaire.

Cliniquement, il se présente comme des nodules fermes cutanés ou sous-cutanés, anciens.

A l'histologie, on observe des nodules circonscrits avec d'épais faisceaux de collagène hyalinisé et un infiltrat dense constitué de lymphocytes, de plages de plasmocytes et, parfois, de centres germinatifs. L'expression des chaînes légères des immunoglobulines est polyclonale. (39)

III.2.7. Sclérodémie localisée et morphée :

On peut observer un infiltrat lymphoïde dense mimant un lymphome cutané de la zone marginale. L'expression des chaînes légères des immunoglobulines par les plasmocytes est polyclonale. (39)

Entity	Clinical presentation	Histologic features	Immunophenotypic features	Other helpful findings
Multiple myeloma	Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions	Sheets of plasma cells with occasional intermixed background mature lymphocytes	CD138 ⁺ , κ or λ light chain restriction, background mixed T and B lymphocytes	M-protein on SPEP/IFE/uIFE in 99% of patients, marrow involvement by plasma cell dyscrasia
Primary extramedullary plasmacytoma	Solitary skin lesion without other clinical evidence of multiple myeloma	Sheets of plasma cells with occasional intermixed background mature lymphocytes	CD138 ⁺ , κ or λ light chain restricted, background mixed T and B lymphocytes	M-protein ±; no hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions; no marrow involvement
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	Solitary or multiple cutaneous violaceous papules, nodules, and/or plaques with predilection for the trunk and upper extremities	Predominant cell type is centrocyte-like, monocytoid small B cell; other cells include lymphoplasmacytoid cells and scattered plasma cells; plasma cell component may be prominent	CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , BCL-2 ⁺ B lymphocytes; CD138 ⁺ plasma cells + light chain restriction when plasma cells prominent	M-protein in up to one third of patients; no marrow involvement by plasma cell dyscrasia
Plasmablastic lymphoma	Mass occurring in oral cavity, rarely other mucosal sites, skin, bone, soft tissue; HIV ⁺ or other immunodeficiency	Sheets of cells with plasmablastic/immunoblastic morphology	CD20 ⁻ , CD138 ⁺ , CD56 ⁻ ; light chain restriction in rare cases	EBER ⁺ in 70%; no M-protein or marrow involvement
Castleman disease, plasma cell variant	Lymphadenopathy, systemic symptoms (eg, fever), scattered nodules and plaques on trunk and extremities	Nodular and diffuse mixed lymphocytic infiltrate with prominent plasma cell component	Mixed CD20 ⁺ B cells with CD138 ⁺ plasma cells; usually polytypic, but up to one third of cases may have κ or λ light chain restriction; HHV8 ⁺	Polyclonal hypergammaglobulinemia; elevated ESR and serum IL-6; anemia; no M-protein or marrow involvement
Cutaneous and systemic plasmacytosis	Exceedingly rare, Japanese individuals, numerous skin lesions, lymphadenopathy	Mixed lymphocytes and plasma cells	Mixed CD20 ⁺ B cells and CD138 ⁺ plasma cells; polytypic κ and λ light chain expression; HHV8 ⁻	Polyclonal hypergammaglobulinemia; elevated serum IL-6; no M-protein or marrow involvement
Pretibial lymphoplasmacytic plaque	Solitary pretibial plaque in a child	Mixed lymphocytes and plasma cells	Mixed CD20 ⁺ B cells and CD138 ⁺ plasma cells; polytypic κ and λ light chain expression; HHV8 ⁻	No associated systemic symptoms or signs of systemic disease; no M-protein or marrow involvement

(77)

Diagnostics différentiels des infiltrats plasmocytaires cutanés

Malysz J, Talamo G, Zhu J, Clarke LE, Bayerl MG, Ali L, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):878-84.

TROISIEME PARTIE :

CAS CLINIQUES

I. CAS CLINIQUE 1

Il s'agissait d'une patiente de 89 ans, en parfait état général (OMS 0), vivant seule à domicile, sans antécédents notables, mis à part une hypertension artérielle traitée, bien contrôlée.

Fin 2016, elle consultait devant l'apparition d'un nodule induré de la face interne du tiers inférieur de la jambe droite puis d'une progression avec apparition de deux petites papules dures rose clair sous malléolaires internes droites sur un placard induré fixé de quinze centimètres. Par ailleurs, elle ne présentait pas d'altération de l'état général ni d'adénopathies à l'examen clinique.

Les deux biopsies cutanées pratiquées étaient d'aspect concordant révélant un infiltrat dermique compact profond constitué d'une nappe de grandes cellules atypiques, rondes, mononucléées, peu cohésives, de morphologie plasmacytoïde, avec des noyaux excentrés fortement nucléolés, à chromatine irrégulière mottée et à cytoplasme éosinophile. Les immunomarquages réalisés étaient modérément positifs pour CD38 et CD138, positifs pour MUM1, BCL2 et lambda, et négatifs pour CD3, CD10, CD20, BCL6, MelanA, HMB45, PS100, p40 et kappa, en faveur d'une lymphoprolifération plasmablastique. Le Ki67 était très positif, évalué à 100%. EBER et HHV-8 étaient négatifs. La PCR B était monoclonale dans la peau.

Le scanner thoracoabdominopelvien ne mettait pas en évidence d'adénomégalies. L'IRM de la jambe droite retrouvait une masse sous-cutanée et musculaire sans atteinte osseuse. La scintigraphie osseuse confirmait la présence de cette masse, sans autres anomalies associées. Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire ne retrouvaient pas d'argument pour un myélome.

Le diagnostic retenu était donc celui d'un lymphome plasmablastique primitivement cutané chez une patiente de 89 ans, en très bon état général, sans immunodépression connue.

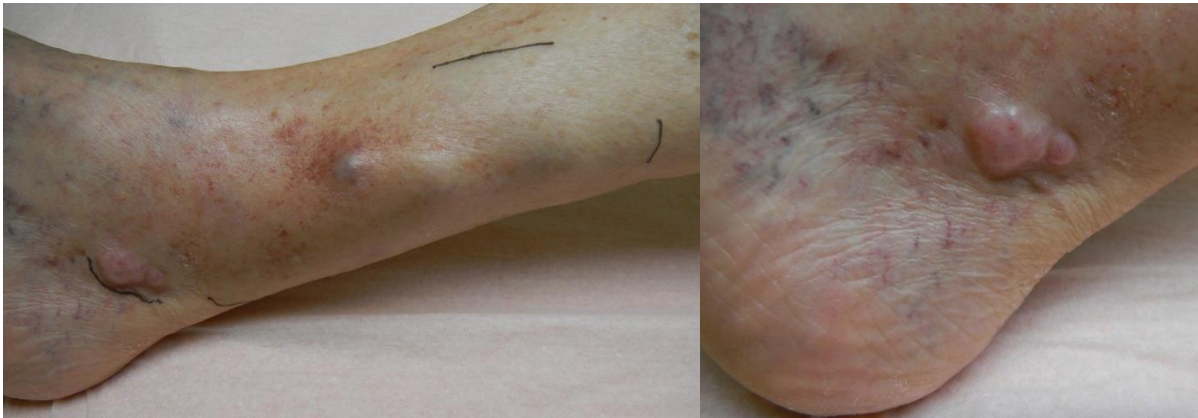
La patiente ayant refusé la réalisation d'une chimiothérapie, après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire, compte tenu de l'âge et de l'efficacité réduite des traitements, en l'état actuel des connaissances, nous avons opté pour une radiothérapie locale de 30 Grays en 10 séances à raison de 3 séances par semaine, qui a été réalisée du 10/10/2017 au 30/10/2017, permettant une régression des nodules, seule persistait l'induration cutanée.

L'évolution a été marquée par l'apparition, en janvier 2018, d'une fonte musculaire importante au niveau de la cuisse droite avec impotence fonctionnelle majeure rendant la marche impossible. Des douleurs neuropathiques crurales droites étaient rapportées, à type de décharges électriques, insomniantes. L'examen clinique retrouvait, alors, une sarcopénie importante.

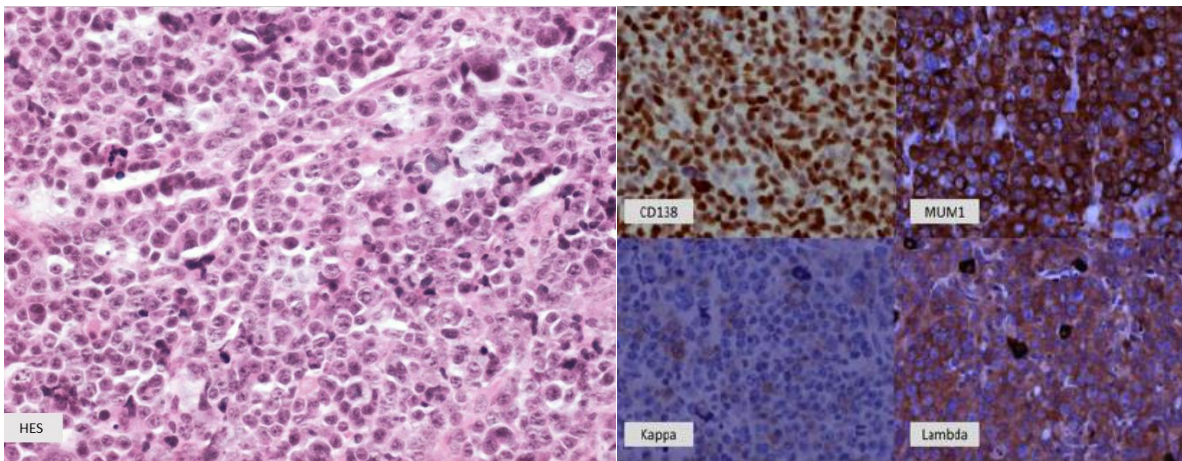
Le scanner abdominopelvien réalisé mettait en évidence une volumineuse prolifération tumorale de 20 cm, développée dans la concavité du muscle psoas iliaque droit, s'étendant dans le creux inguinal et au niveau de la racine de la cuisse droite. Les vaisseaux fémoraux étaient thrombosés, la trame osseuse respectée.

La patiente refusant de nouveau la réalisation d'une chimiothérapie, de type CHOP avec un protocole spécifique espacé à 21 jours, proposée en réunion de concertation d'hématologie, une radiothérapie palliative à visée antalgique et décompressive a été effectuée, délivrant 8 Grays en deux séances de 4 Grays les 12/04/2018 et 16/04/2018, avec une nette efficacité antalgique.

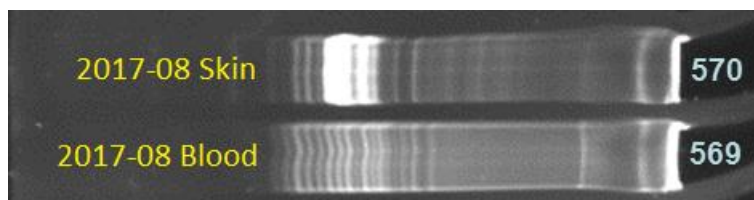
Malheureusement, la patiente décéda en juin 2018 des suites d'une fracture du membre inférieur droit.



Collection CHU Clermont-Ferrand



Collection CHU Clermont-Ferrand



Collection CHU Clermont-Ferrand

II. CAS CLINIQUE 2

Il s'agissait d'un patient de 60 ans, traité par adalimumab depuis 7 ans pour une rectocolite ulcérohémorragique et une spondylarthrite ankylosante, se présentant aux consultations de dermatologie pour un œdème labial évoluant depuis février 2017. A l'examen clinique, il était noté un œdème labial infiltré, ainsi qu'un œdème gingival supérieur et du palais dur.

Les biopsies cutanées réalisées retrouvaient un infiltrat plasmocytaire avec une nette prédominance de plasmocytes exprimant des chaînes légères kappa faisant craindre une localisation tumorale d'une prolifération plasmocytaire au niveau de la lèvre, la PCR B était monoclonale, les études immunohistochimiques ne retrouvaient pas d'argument pour une maladie à IgG4 ou une syphilis. Un aspect cicatriciel était noté au niveau gingival.

Un bilan complémentaire a été réalisé : le TEP scanner était sans particularité, tout comme l'hémogramme, les électrophorèses des protéines sériques et urinaires, le dosage pondéral des immunoglobulines ainsi que la biopsie ostéo-médullaire.

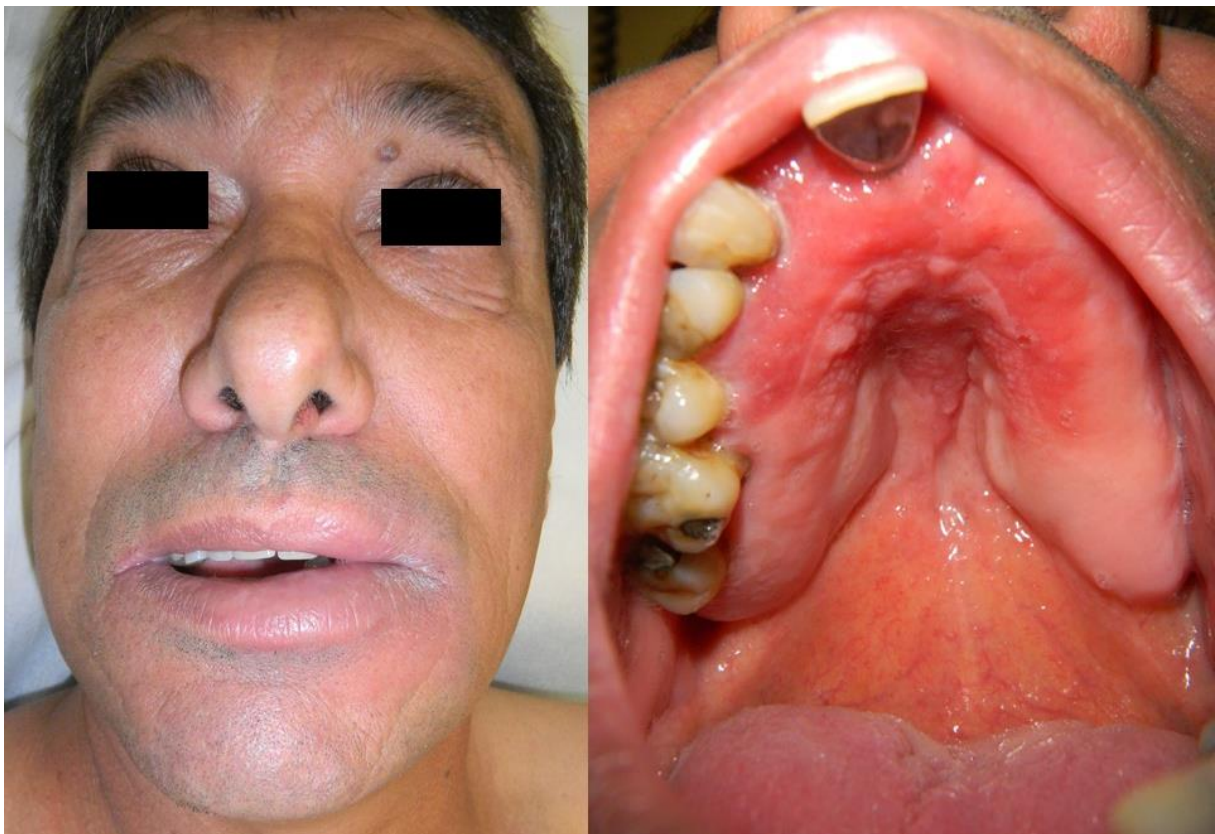
L'adalimumab a été arrêté en juin 2017 dans l'hypothèse d'une possible imputabilité, sans switch pour une autre molécule devant la quiescence de la rectocolite ulcérohémorragique et de la spondylarthrite ankylosante.

Lors d'une consultation de suivi, en mai 2018, l'œdème labial avait disparu, l'œdème gingival persistait. L'examen clinique était par ailleurs sans particularité, notamment, il n'était pas mis en évidence d'adénopathies.

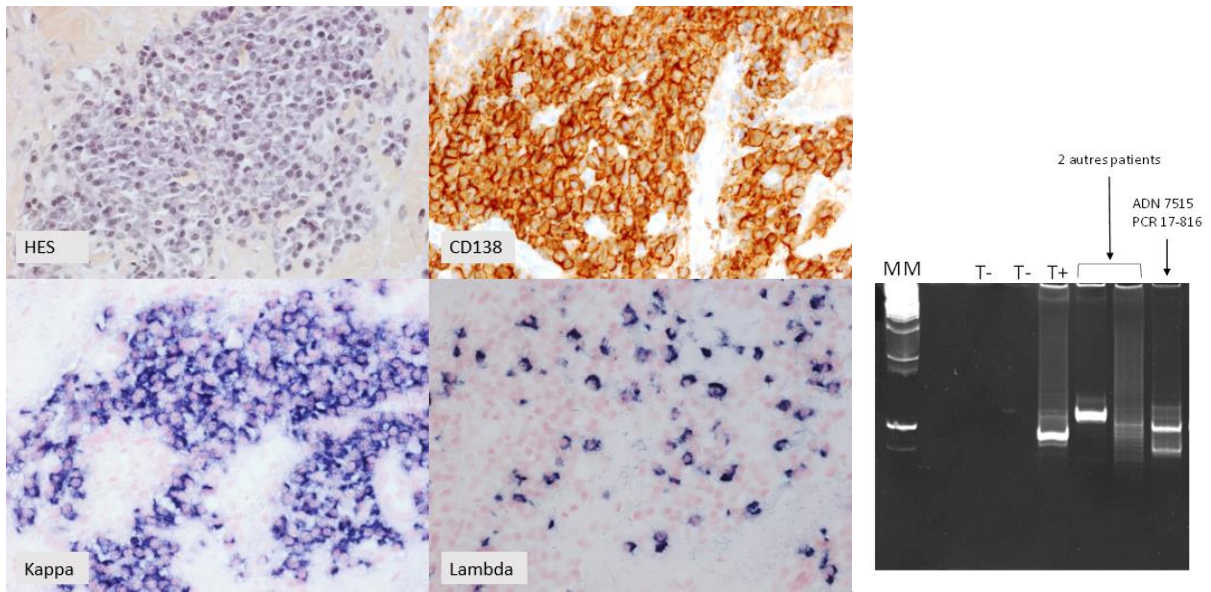
La nouvelle biopsie gingivale réalisée retrouvait un infiltrat moins dense et plus polymorphe avec une proportion de plasmocytes plus faible, en faveur d'une gingivite chronique non spécifique.

Le patient a finalement présenté une résolution complète et spontanée de sa symptomatologie sans avoir eu de traitement spécifique, notamment par corticoïdes. Il reste asymptomatique à ce jour.

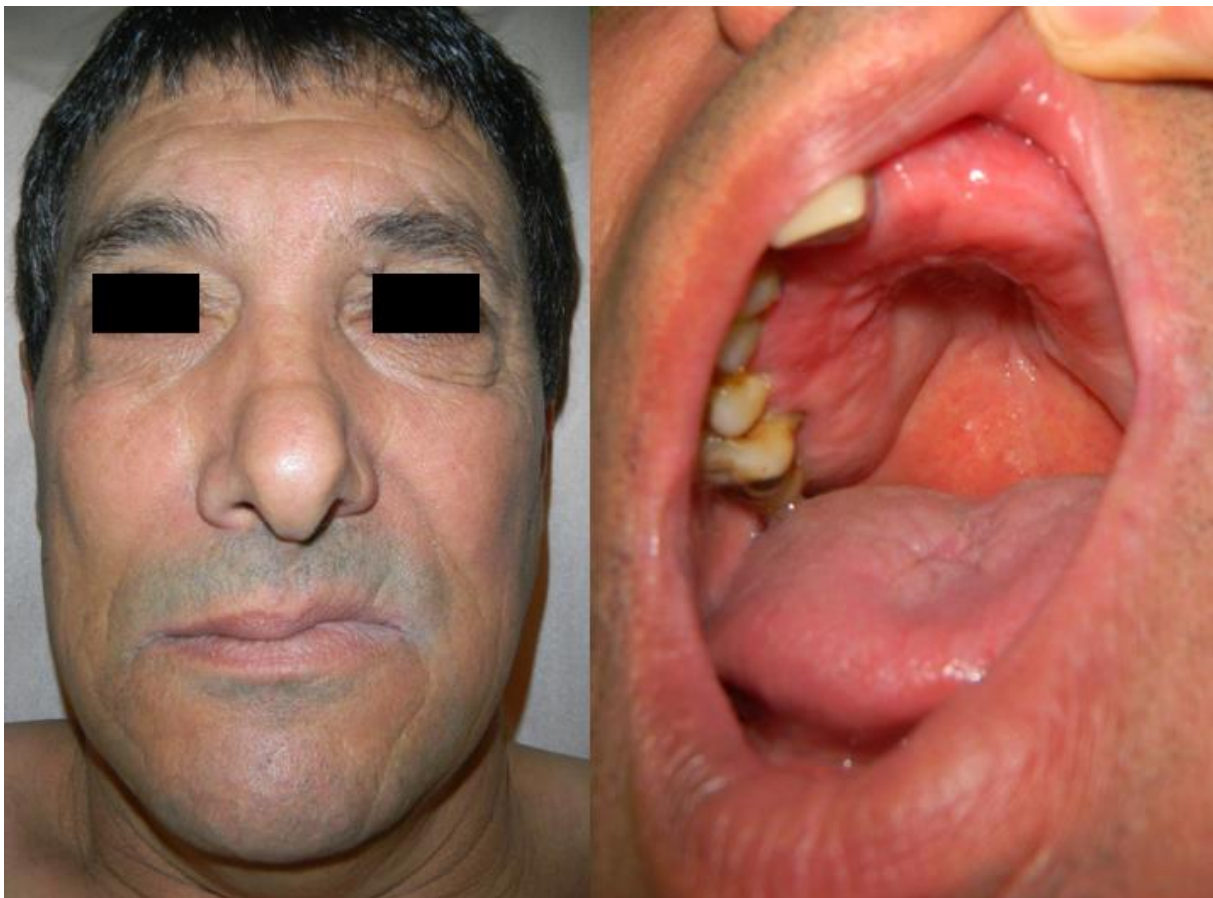
Le diagnostic retenu est donc celui d'une lymphoprolifération plasmocytaire monoclonale chez un patient immunodéprimé sous antiTNF α . L'imputabilité des antiTNF α a été retenue devant la régression complète des symptômes à l'arrêt du traitement.



Collection CHU Clermont-Ferrand



Collection CHU Clermont-Ferrand



Collection CHU Clermont-Ferrand

III. CAS CLINIQUE 3

Il s'agissait d'une patiente de 71 ans, diabétique, ayant pour antécédent notable une sarcoïdose articulaire et oculaire.

Fin 2016, elle consultait devant l'apparition d'une papule érythémateuse et croûteuse pectorale gauche, asymptomatique. A l'examen clinique, elle présentait également des adénopathies sus-claviculaires gauches.

L'analyse anatomopathologique de l'exérèse pratiquée retrouvait un très important infiltrat dermique dense, compact, constitué de plasmocytes matures légèrement atypiques. L'épiderme était ulcéré. Les immunomarquages réalisés étaient positifs pour CD138 et kappa et négatifs pour CD20, CD5 et CD10. L'exérèse était complète. Le diagnostic de prolifération plasmocytaire était alors retenu nécessitant un bilan complémentaire afin de trancher entre un plasmocytome, un lymphome de la zone marginale plasmacytoïde et une localisation cutanée de maladie de Waldenström.

Le bilan biologique réalisé ne retrouvait pas d'anomalies sur l'hémogramme ni sur le bilan rénal et hépatique. Les sérologies VIH, EBV, CMV, toxoplasmose et bartonellose étaient négatives. On notait une augmentation isolée des chaînes légères kappa dans le sang à 23 mg/l pour une norme à 19 mg/l, sans anomalie à l'électrophorèse et à l'immunofixation des protéines sériques, et sans chaîne légère monoclonale urinaire détectée à l'immunofixation urinaire. La PCR B sérique était polyclonale.

Le scanner cervical et thoracoabdominopelvien retrouvait les adénopathies sus claviculaires gauches diagnostiquées cliniquement ainsi que des adénopathies thoraciques antérieures gauches. Il n'était pas mis en évidence d'adénomégalies à l'étage abdomino-pelvien en faveur de localisation lymphomateuse.

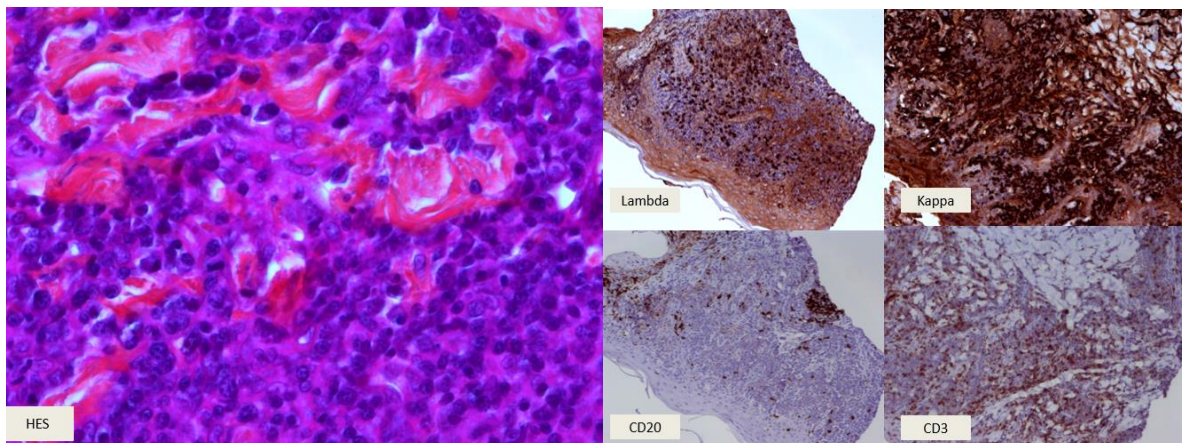
La biopsie ganglionnaire cervicale pratiquée concluait à une lymphadénite avec hyperplasie folliculaire sans signe de malignité ni granulome.

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire étaient sans particularité. L'immunophénotypage sur moelle ne retrouvait pas de leucocytes atypiques exprimant un phénotype anormal, ni de plasmocytes ou de blastes en excès.

Le diagnostic retenu était celui d'un plasmocytome cutané primitif, en rémission complète depuis maintenant deux ans, sans extension extra-cutanée et sans myélome sous-jacent.



Collection CHU Clermont-Ferrand



Collection CHU Clermont-Ferrand

Ces observations illustrent trois situations différentes d'infiltrations plasmocytaires primitivement cutanées.

Le premier cas présente l'observation d'une tumeur maligne peu différenciée d'allure plasmablastique dont l'évolution a été comparable à celle rapportée dans la littérature, avec un pronostic défavorable et une survie courte. L'originalité de ce cas est l'absence d'immunodépression connue au moment du diagnostic de lymphome plasmablastique, si ce n'est l'âge de la patiente.

La deuxième observation rapporte un cas de lymphoprolifération plasmocytaire monotypique monoclonale imputable à l'adalimumab chez un patient immunodéprimé, spontanément résolutive à l'arrêt du traitement. Cependant, il s'agit d'une situation rare et devant une prolifération monoclonale et monotypique, il faut, bien sûr, en premier lieu, évoquer un lymphome.

Enfin, le dernier cas clinique illustre un tableau de plasmocytome cutané primitif, sans myélome associé, sous forme d'une lésion unique. Le pronostic est comparable à celui relaté dans la littérature, avec une rémission complète après exérèse chirurgicale.

CONCLUSION


Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires (plasmocytomes cutanés primitifs et secondaires, localisations cutanées de la maladie de Waldenström et lymphome lymphoplasmocytaire, lymphomes cutanés de la zone marginale, lymphome plasmablastique cutané), bien que rares, sont des entités importantes à connaître car l'atteinte cutanée peut être le mode de présentation initial de la maladie, le dermatologue devenant alors un acteur principal de la conduite diagnostique.

Le plus souvent, l'aspect clinique ne permet pas de poser un diagnostic précis. Le pathologiste est alors d'une grande aide et la confrontation anatomoclinique prend tout son sens. Le domaine de l'anatomopathologie a été marqué par de nombreuses évolutions récentes permettant une classification toujours plus fine de ces différentes pathologies. Les progrès techniques, notamment en biologie moléculaire, nous permettent de mieux comprendre l'étiologie de ces maladies et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

L'objectif de ce travail est de mettre à disposition une synthèse de l'état actuel des connaissances concernant ces pathologies rares afin que les dermatologues aient en tête les diagnostics à évoquer devant la présence d'un infiltrat comportant majoritairement des plasmocytes à la biopsie cutanée. Des pathologies bénignes peuvent également mimer cliniquement et histologiquement un lymphome et sont aussi à prendre en compte.

Il est important de distinguer l'origine primitive ou secondaire de ces lésions car leur prise en charge et leur pronostic diffèrent. En effet, le traitement pourra être simplement local en cas de lésion primitive, alors qu'une prise en charge hématologique sera indiquée en cas de lésion secondairement cutanée dans le cadre d'une pathologie systémique.



6/10/2019


BIBLIOGRAPHIE

1. Delhommeau F, Najman A. Hématopoïèse normale et sa régulation. EMC Hématologie. 2016;11(1):1-16.
2. Fairfax KA, Kallies A, Nutt SL, Tarlinton DM. Plasma cell development: from B-cell subsets to long-term survival niches. *Semin Immunol*. 2008;20(1):49-58.
3. Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev*. 2010;237(1):140-59.
4. Shapiro-Shelef M, Calame K. Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):230-42.
5. Russano de Paiva G, Laurent C, Lamant L, Delsol G, Brousset P. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC - Hématologie. 2009;1-23.
6. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):741-50.
7. Paus D, Phan TG, Chan TD, Gardam S, Basten A, Brink R. Antigen recognition strength regulates the choice between extrafollicular plasma cell and germinal center B cell differentiation. *J Exp Med*. 2006;203(4):1081-91.
8. Kunkel EJ, Butcher EC. Plasma-cell homing. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(10):822-9.
9. Suan D, Sundling C, Brink R. Plasma cell and memory B cell differentiation from the germinal center. *Curr Opin Immunol*. 2017;45:97-102.
10. Igarashi K, Ochiai K, Muto A. Architecture and dynamics of the transcription factor network that regulates B-to-plasma cell differentiation. *J Biochem*. 2007;141(6):783-9.
11. Calame KL, Lin K-I, Tunyaplin C. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:205-30.
12. Dalle S, Thomas L, Balme B, Dumontet C, Thieblemont C. Primary cutaneous marginal zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(3):156-62.
13. Alinikula J, Lassila O. Gene interaction network regulates plasma cell differentiation. *Scand J Immunol*. 2011;73(6):512-9.
14. O'Connor BP, Cascalho M, Noelle RJ. Short-lived and long-lived bone marrow plasma cells are derived from a novel precursor population. *J Exp Med*. 2002;195(6):737-45.
15. Tarlinton D, Radbruch A, Hiepe F, Dörner T. Plasma cell differentiation and survival. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(2):162-9.
16. Moser K, Muehlinghaus G, Manz R, Mei H, Voigt C, Yoshida T, et al. Long-lived plasma cells in immunity and immunopathology. *Immunol Lett*. 2006;103(2):83-5.

17. Cassese G, Arce S, Hauser AE, Lehnert K, Moewes B, Mostarac M, et al. Plasma cell survival is mediated by synergistic effects of cytokines and adhesion-dependent signals. *J Immunol*. 2003;171(4):1684-90.
18. Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N. Les marqueurs membranaires de surface (clusters de différenciation) utilisés en dermatopathologie (1) : les marqueurs lymphocytaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2015;142(10):598-606.
19. Costopoulos M, Garff-Tavernier ML. Immunophénotypage lymphocytaire dans les syndromes lymphoprolifératifs chroniques. *EMC - Biologie médicale*. 2013;8(4):1-13.
20. Paiva B, Almeida J, Pérez-Andrés M, Mateo G, López A, Rasillo A, et al. Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):239-52.
21. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Immunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23(3):433-51.
22. Ribatti D. The discovery of plasma cells: An historical note. *Immunol Lett*. 2017;188:64-7.
23. Harada H, Kawano MM, Huang N, Harada Y, Iwato K, Tanabe O, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood*. 1993;81(10):2658-63.
24. Ram-Wolff C. Lymphomes cutanés. *EMC - Hématologie*. 2017;12(3):1-12.
25. Ram-Wolff C. Lymphomes B cutanés. *EMC - Hématologie*. 2016;11(4):1-9.
26. Grange F, D'Incan M, Ortonne N, Dalac S, Laroche L, Beylot-Barry M, et al. Prise en charge des lymphomes B cutanés: recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. In: *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. Elsevier; 2010. p. 523–531.
27. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-84.
28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
29. Tüting T, Bork K. Primary plasmacytoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(2 Pt 2):386-90.
30. Woo YR, Kim JS, Lim JH, Hwang S, Kim M, Bae JM, et al. Prevalence and clinicopathologic characteristics of multiple myeloma with cutaneous involvement: A case series from Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):471-8.
31. Kazakov DV, Belousova IE, Müller B, Palmedo G, Samtsov AV, Burg G, et al. Primary cutaneous plasmacytoma: a clinicopathological study of two cases with a long-term follow-up and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2002;29(4):244-8.
32. D'Incan M, Vergier B. Plasmocytomes cutanés primitifs. In: Bagot M, éditeur. *Les lymphomes cutanés: Sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés*. Paris: Springer Paris; 2013. p. 199-202.

33. Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies. *J Cutan Pathol*. 2008;35(8):705-21.
34. Kremer M, Ott G, Nathrath M, Specht K, Stecker K, Alexiou C, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol*. 2005;205(1):92-101.
35. Lacoste C, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N. Manifestations dermatologiques des gammopathies monoclonales : apport de l'histopathologie cutanée. *Annales de Pathologie*. 2015;35(4):281-93.
36. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic study of 8 cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):475-86.
37. Sellami RD, Sassi S, Mrad K, Abess I, Driss M, Romdhane KB. Plasmocytome cutané primitif. *Annales de Pathologie*. 2008;27(2):130-2.
38. Malissen N, Fabre C, Joujoux J-M, Bourquard P, Dandurand M, Marque M, et al. Plasmocytomes cutanés primitifs multiples. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2014;141(5):364-8.
39. Cerroni L. *Skin Lymphoma: The Illustrated Guide*. John Wiley & Sons; 2014. 440 p.
40. Ballester-Martínez MA, González-García C, Fleta-Asín B, Burdaspal-Moratilla A, Santón-Roldán A, Jiménez-Gómez N, et al. Cutaneous nodules as a diagnostic clue in multiple myeloma. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(3):377-80.
41. Medeiros LJ, O'Malley DP, Caraway NP, Vega F, Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. *AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4 | Lymph Node & Spleen*. Vol. 25. 2017.
42. Serefhanoglu S, Haznedaroglu IC, Goker H, Buyukasik Y, Ozcebe OI. Multiple bulky cutaneous plasmacytomas with CNS relapse without bone marrow involvement during the course of a lambda light chain myeloma. *Onkologie*. 2009;32(11):662-4.
43. Saka B, Erten N, Oztürk G, Yilmaz C, Dogan O, Buyukbabani N, et al. Kappa light chain myeloma with initial cutaneous involvement. *Ann Hematol*. 2006;85(4):272-4.
44. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(4):507-35; quiz 536-8.
45. Bayer-Garner IB, Prieto VG, Smoller BR. Detection of clonality with kappa and lambda immunohistochemical analysis in cutaneous plasmacytomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(6):645-8.
46. Kato N, Kimura K, Yasukawa K, Aikawa K. Metastatic cutaneous plasmacytoma: a case report associated with IgA lambda multiple myeloma and a review of the literature of metastatic cutaneous plasmacytomas associated with multiple myeloma and primary cutaneous plasmacytomas. *J Dermatol*. 1999;26(9):587-94.
47. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4^e éd. Vol. 2. 2017.

48. Comfere NI, Gonzalez Santiago TM, Peters MS, Knudson RA, Ketterling RP, Gibson LE. Cutaneous extramedullary plasmacytoma: clinical, prognostic, and interphase cytogenetic analysis. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(3):357-63.
49. Green T, Grant J, Pye R, Marcus R. Multiple primary cutaneous plasmacytomas. *Arch Dermatol.* 1992;128(7):962-5.
50. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):497-507.
51. Santos G, Sousa L, Fernandes T, João A. Case for diagnosis. Cutaneous involvement associated to multiple myeloma. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):173-4.
52. Jurczynszyn A, Olszewska-Szopa M, Hungria V, Crusoe E, Pika T, Delforge M, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 53 patients. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(9):2071-6.
53. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3805-12.
54. Tsang DS, Le LW, Kukreti V, Sun A. Treatment and outcomes for primary cutaneous extramedullary plasmacytoma: a case series. *Curr Oncol.* 2016;23(6):630-46.
55. Walby ML, Ahluwalia J, Mehregan DR. Primary cutaneous plasmacytoma in an HIV-positive patient. *Int J Dermatol.* 2016;55(4):464-7.
56. Koletsis T, Patsatsi A, Kostopoulos I, Kartsios C, Korantzis I, Sotiriadis D. A case of a primary cutaneous plasmacytoma presenting in adolescence. *Am J Dermatopathol.* 2012;34(5):537-40.
57. Lallemand F, Fritsch L, Cywiner-Golenzer C, Rozenbaum W. Multiple myeloma in an HIV-positive man presenting with primary cutaneous plasmacytomas and spinal cord compression. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(3):506-8.
58. Güvenç B, Canataroğlu A, Gümürdülü Y, Gümürdülü D, Paydaş S. Multiple myeloma with skin involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(4):328-9.
59. Wang E, Stoecker M. Primary cutaneous giant cell plasmacytoma in an organ transplant recipient: a rare presentation of a posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Dermatopathol.* 2010;32(5):479-85.
60. Buffet M, Dupin N, Carlotti A, De Muret A, Tulliez M, Calmus Y, et al. [Epstein-Barr virus-associated cutaneous plasmacytoma post-solid organ transplantation]. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(12):1085-91.
61. Papadaki HA, Stefanaki K, Kanavaros P, Katonis P, Papastathi H, Valatas W, et al. Epstein-Barr virus-associated high-grade anaplastic plasmacytoma in a renal transplant patient. *Leuk Lymphoma.* 2000;36(3-4):411-5.
62. Willoughby V, Werlang-Perurena A, Kelly A, Francois J, Donner LR. Primary cutaneous plasmacytoma (posttransplant lymphoproliferative disorder, plasmacytoma-like) in a heart transplant patient. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(5):442-5.

63. Carbonnelle A, Mahé E, Morelon E, Varet B, Kreis H, Brousse N, et al. Plasmocytome cutané EBV+ isolé chez une malade transplantée rénale : efficacité d'un traitement par rituximab. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2004;131(12):1081-4.
64. Martorell A, Millan-Parrilla F, Gimeno-Carpio E. Cutaneous involvement in multiple myeloma mimicking acral-lentiginous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):1076-8.
65. Ah-Weng A, Charles-Holmes R, Rose P, Basu S, Marsden JR, Sanders DSA. Multiple cutaneous plasmacytomas following an autologous peripheral stem cell transplant. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(4):293-5.
66. Selvarajah A, Winnall C, Powell A. Cutaneous Plasmacytoma: A Rare Complication of Multiple Myeloma and Permanent Pacemaker Insertion. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(S2):159.
67. Yoo J, Jo M, Kim M-S, Jue M-S, Park H-J, Choi K-H. Cutaneous Plasmacytoma: Metastasis of Multiple Myeloma at the Fracture Site. *Ann Dermatol*. 2017;29(4):483-6.
68. Karasawa T, Matsumoto T, Akiyama M. Metastatic skin lesions of multiple myeloma presenting as two extraordinarily large subcutaneous tumors. *Int J Dermatol*. 2013;52(12):1568-70.
69. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*. 2004;124(6):717-26.
70. Wozney JL, Ahmed F, Bayerl MG, Ehmann WC, Talamo G. Skin involvement in immunoglobulin E multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):637-8.
71. Viseux V, Schoenlaub P, Danhier S, Vilque J-P, Plantin P. Plasmocytomes cutanés multiples traités par applications locales de miltéfosine. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2004;131(2):204.
72. Siniscalchi A, Fratoni S, Santeusano G, Del Poeta G, de Fabritiis P, Caravita T. Cutaneous involvement in multiple myeloma and bortezomib. *Ann Hematol*. 2009;88(11):1137-9.
73. Gozzetti A, Defina M, Bocchia M. Cutaneous myeloma and bortezomib. *Ann Hematol*. 2009;88(10):1045.
74. Nguyen SKA, Dagnault A. Radiotherapy for multiple myeloma with skin involvement. *Curr Oncol*. 2010;17(5):74-7.
75. Liu J, Bakst R, Phelps R, Jagannath S, Blacksburg S. Radiation therapy for secondary cutaneous plasmacytomas. *Case Rep Hematol*. 2013;1-5.
76. Floyd SR, Pantanowitz L, McDermott DF, Yannucci J, Driver JA, Stevenson MA, et al. Plasma cell problems: Case 1. Disseminated cutaneous plasmacytomas treated with total skin electron radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3138-40.
77. Malysz J, Talamo G, Zhu J, Clarke LE, Bayerl MG, Ali L, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma (MM): A case series with clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):878-84.
78. Muscardin LM, Pulsoni A, Cerroni L. Primary cutaneous plasmacytoma: report of a case with review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5 Pt 2):962-5.

79. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, Dinçbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):210-7.
80. Sanal SM, Yaylaci M, Mangold KA, Pantazis CG. Extensive extramedullary disease in myeloma. An uncommon variant with features of poor prognosis and dedifferentiation. *Cancer*. 1996;77(7):1298-302.
81. Araújo C, Marques H, Fernandes JC, Pardal A, Brito C. Cutaneous plasmacytomas secondary to nonsecretory multiple myeloma. *J Dermatolog Clin Res*. 2014;2(3):1022.
82. Autier J, Buffet M, Pinguier L, Merlat-Guitard A-I, Carlotti A, Franck N, et al. Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia with « deck-chair » sign treated with cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2 Suppl 1):45-7.
83. Oscoz-Jaime S, Agulló-Pérez AD, Llanos-Chavarri C, Yanguas-Bayona JI. Cutaneous Infiltration due to Waldenström Macroglobulinemia. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(1):75-8.
84. Gressier L, Hotz C, Lelièvre J-D, Carlotti A, Buffet M, Wolkenstein P, et al. Cutaneous macroglobulinosis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):165-9.
85. Yokote T, Akioka T, Oka S, Hara S, Kobayashi K, Hirata Y, et al. Cutaneous infiltration with Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Res*. 2006;30(9):1207-10.
86. Alegría-Landa V, Prieto-Torres L, Santonja C, Córdoba R, Manso R, Requena L, et al. MYD88 L265P mutation in cutaneous involvement by Waldenström macroglobulinemia. *J Cutan Pathol*. 2017;
87. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):491-2.
88. Camp BJ, Magro CM. Cutaneous macroglobulinosis: a case series. *J Cutan Pathol*. 2012;39(10):962-70.
89. Tichenor RE, Rau JM, Mantz FA. Macroglobulinemia cutis. *Arch Dermatol*. 1978;114(2):280-1.
90. Lipsker D, Boeckler P. Manifestations cutanées associées aux paraprotéines : mécanismes des atteintes cutanées. *La Presse Médicale*. 2008;36(7-8):1135-40.
91. Durot E, Tomowiak C, Michallet A-S, Dupuis J, Hivert B, Leprêtre S, et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2017;179(3):439-48.
92. Cerroni L. Cutaneous marginal zone lymphoma (cutaneous MALT lymphoma) and variants. In: *Skin lymphoma*. 4th edition. Chichester (United Kingdom): John Wiley & Sons; 2014. p. 201–19.
93. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4^e éd. Vol. 11. 2018.
94. Takino H, Li C, Hu S, Kuo T-T, Geissinger E, Muller-Hermelink HK, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol*. 2008;21(12):1517-26.
95. Hope CB, Pincus LB. Primary Cutaneous B-cell Lymphomas. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):547-74.

96. Sundram U. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Surg Pathol Clin*. 2014;7(2):253-83.
97. Brenner I, Roth S, Puppe B, Wobser M, Rosenwald A, Geissinger E. Primary cutaneous marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation show frequent IgG4 expression. *Mod Pathol*. 2013;26(12):1568-76.
98. Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1830-41.
99. Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(1):76-84.
100. Frings VG, Röding K, Strate A, Rosenwald A, Roth S, Kneitz H, et al. Paraproteinaemia in Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(10):956-62.
101. Vega F, Lin P, Medeiros LJ. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Ann Diagn Pathol*. 2005;9(6):340-50.
102. Palmedo G, Hantschke M, Rütten A, Mentzel T, Kempf W, Tomasini D, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma may exhibit both the t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 and the t(14;18)(q32;q21) IGH/MALT1 translocation: an indicator for clonal transformation towards higher-grade B-cell lymphoma? *Am J Dermatopathol*. 2007;29(3):231-6.
103. Wobser M, Maurus K, Roth S, Appenzeller S, Weyandt G, Goebeler M, et al. Myeloid differentiation primary response 88 mutations in a distinct type of cutaneous marginal-zone lymphoma with a nonclass-switched immunoglobulin M immunophenotype. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):564-6.
104. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):329.e1-13; quiz 341-2.
105. Amitay-Laish I, Tavallae M, Kim J, Hoppe RT, Million L, Feinmesser M, et al. Paediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: does it differ from its adult counterpart? *Br J Dermatol*. 2017;176(4):1010-20.
106. Magro CM, Yang A, Fraga G. Blastic marginal zone lymphoma: a clinical and pathological study of 8 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2013;35(3):319-26.
107. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology*. 2010;56(1):57-70.
108. Guitart J, Deonizio J, Bloom T, Martinez-Escala ME, Kuzel TM, Gerami P, et al. High incidence of gastrointestinal tract disorders and autoimmunity in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. *JAMA Dermatol*. 2014;150(4):412-8.
109. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):343.e1-11.
110. Park MY, Jung HJ, Park JE, Kim YC. Pediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma treated with intralesional rituximab. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):533-4.

111. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:149-54.
112. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Monsálvez V, Garcia-Muret MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(3):357-65.
113. Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernández-Sevilla A, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1147-58.
114. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(10):1052-5.
115. Heiser D, Müller H, Kempf W, Eisendle K, Zelger B. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma of the lower leg in an HIV-negative patient. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):202-5.
116. Jordan LB, Lessells AM, Goodlad JR. Plasmablastic lymphoma arising at a cutaneous site. *Histopathology*. 2005;46(1):113-5.
117. Taddesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J, Kelly JC, Jaffe ES. Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features. *Mod Pathol*. 2010;23(7):991-9.
118. Verma S, Nuovo GJ, Porcu P, Baiocchi RA, Crowson AN, Magro CM. Epstein-Barr virus- and human herpesvirus 8-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in the setting of renal transplantation. *J Cutan Pathol*. 2005;32(1):35-9.
119. Gilaberte M, Gallardo F, Bellosillo B, Saballs P, Barranco C, Serrano S, et al. Recurrent and self-healing cutaneous monoclonal plasmablastic infiltrates in a patient with AIDS and Kaposi sarcoma. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):828-32.
120. Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*. 2008;83(10):804-9.
121. Vega F, Chang C-C, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau C-C, et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol*. 2005;18(6):806-15.
122. Colomo L, Loong F, Rives S, Pittaluga S, Martínez A, López-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(6):736-47.
123. Dales J-P, Harket A, Bagnères D, Andrac-Meyer L, Xerri L, Frances Y, et al. [Plasmablastic lymphoma in a patient with HIV infection: an unusual case located in the skin]. *Ann Pathol*. 2005;25(1):45-9.
124. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, Tang Z, Isaacson PG, Harris NL. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1633-41.

125. Horna P, Hamill JR, Sokol L, Glass LF. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):274-6.
126. Liu W, Lacouture ME, Jiang J, Kraus M, Dickstein J, Soltani K, et al. KSHV/HHV8-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in a patient with Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33 Suppl 2:46-51.
127. Dupin N, Diss TL, Kellam P, Tulliez M, Du MQ, Sicard D, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2000;95(4):1406-12.
128. Deloose STP, Smit LA, Pals FT, Kersten M-J, van Noesel CJM, Pals ST. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in HIV-related solid immunoblastic/plasmablastic diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(5):851-5.
129. Bogusz AM, Seegmiller AC, Garcia R, Shang P, Ashfaq R, Chen W. Plasmablastic lymphomas with MYC/IgH rearrangement: report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(4):597-605.
130. Harmon CM, Smith LB. Plasmablastic Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1074-8.
131. Simonitsch-Klupp I, Hauser I, Ott G, Drach J, Ackermann J, Kaufmann J, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic/plasmacytoid features are associated with TP53 deletions and poor clinical outcome. *Leukemia.* 2004;18(1):146-55.
132. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015;125(15):2323-30.
133. Valera A, Balagué O, Colomo L, Martínez A, Delabie J, Taddesse-Heath L, et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(11):1686-94.
134. Rafaniello Raviele P, Pruneri G, Maiorano E. Plasmablastic lymphoma: a review. *Oral Dis.* 2009;15(1):38-45.
135. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89(4):1413-20.
136. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic lymphoma. *Oncologist.* 2010;15(3):293-9.
137. Black CL, Foster-Smith E, Lewis ID, Faull RJ, Sidhu SK. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. *Australas J Dermatol.* 2013;54(4):277-82.
138. Loghavi S, Alayed K, Aladily TN, Zuo Z, Ng S-B, Tang G, et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol.* 2015;8:65.

139. Lin L, Zhang X, Dong M, Li L, Wang X, Zhang L, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):6171.
140. Häusermann P, Khanna N, Buess M, Itin PH, Battegay M, Dirnhofer S, et al. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology (Basel)*. 2004;208(3):287-90.
141. Boye T, Calvet P, Fournierl B, Guennoc B, Pavic M, DumoucheP H, et al. Lymphome B cutané plasmablastique post-transplantation à type d'ulcère de jambe : premiere observation. *Rev Méd Interne*. 2002;23:119.
142. Tiong IS, Strauss M, Lau MBY, Chiruka S. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient with long-term pyrimethamine use for essential thrombocythemia: a case report and literature review. *Case Rep Hematol*. 2013;1-6.
143. Redmond M, Quinn J, Murphy P, Patchett S, Leader M. Plasmablastic lymphoma presenting as a paravertebral mass in a patient with Crohn's disease after immunosuppressive therapy. *J Clin Pathol*. 2007;60(1):80-1.
144. Eke U, Pratt G, Muc R, Heagerty A. Cutaneous plasmablastic lymphoma in a nonimmunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):315-7.
145. Beltran BE, Quiñones P, Sanchez G, Paredes A, Moises C, Cotrina E, et al. Primary cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient: is it associated with an indolent course? *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1753-5.
146. Apichai S, Rogalska A, Tzvetanov I, Asma Z, Benedetti E, Gaitonde S. Multifocal cutaneous and systemic plasmablastic lymphoma in an infant with combined living donor small bowel and liver transplant. *Pediatr Transplant*. 2009;13(5):628-31.
147. Chabay P, De Matteo E, Lorenzetti M, Gutierrez M, Narbaitz M, Aversa L, et al. Vulvar plasmablastic lymphoma in a HIV-positive child: a novel extraoral localisation. *J Clin Pathol*. 2009;62(7):644-6.
148. Jambusaria A, Shafer D, Wu H, Al-Saleem T, Perlis C. Cutaneous plasmablastic lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):676-8.
149. Nicol I, Boye T, Carsuzaa F, Feier L, Collet Villette AM, Xerri L, et al. Post-transplant plasmablastic lymphoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2003;149(4):889-91.
150. El Fakih R, Almahayni M, Alsermani M. Plasmablastic lymphoma presenting as exophytic skin lesions. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(3):164-5.
151. Mani SSR, Kodiatt T, Jagannati M. A rare presentation of plasmablastic lymphoma as cutaneous nodules in an immunocompromised patient. *Int J STD AIDS*. 2017;28(6):623-5.
152. Bibas M, Grisetti S, Alba L, Picchi G, Del Nonno F, Antinori A. Patient with HIV-associated plasmablastic lymphoma responding to bortezomib alone and in combination with dexamethasone, gemcitabine, oxaliplatin, cytarabine, and pegfilgrastim chemotherapy and lenalidomide alone. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):704-8.

153. Morscio J, Dierickx D, Nijs J, Verhoef G, Bittoun E, Vanoeteren X, et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(7):875-86.
154. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, Perez K, Jabbour M, Milani C, et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: not in the mouth. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):185-9.
155. Geyer JT, Ferry JA, Longtine JA, Flotte TJ, Harris NL, Zukerberg LR. Characteristics of cutaneous marginal zone lymphomas with marked plasmacytic differentiation and a T cell-rich background. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):59-69.
156. Patterson JW, Parsons JM, White RM, Fitzpatrick JE, Kohout-Dutz E. Cutaneous involvement of multiple myeloma and extramedullary plasmacytoma. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(5 Pt 1):879-90.
157. Johnston AC, Naresh K, Barwick T, May P, Karadimitris A, Auner HW. Cutaneous presentation of an aggressive plasmablastic neoplasm indeterminate between lymphoma and myeloma. *Ann Hematol*. 2015;94(4):691-2.
158. Hsi ED, Lorschach RB, Fend F, Dogan A. Plasmablastic lymphoma and related disorders. *Am J Clin Pathol*. 2011;136(2):183-94.
159. Romero-Pérez D, Blanes Martínez M, Encabo-Durán B. Cutaneous Pseudolymphomas. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):640-51.
160. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous Pseudolymphoma. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(2):455-76.
161. Cheuk W, Lee K-C, Chong L-Y, Yuen S-T, Chan JKC. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1713-9.
162. Goyal A, Moore JB, Gimbel D, Carter JB, Kroshinsky D, Ferry JA, et al. PD-1, S-100 and CD1a expression in pseudolymphomatous folliculitis, primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma) and cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Cutan Pathol*. 2015;42(1):6-15.
163. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. 2013;26(4):523-32.
164. Khosroshahi A, Carruthers MD, Deshpande V, Leb L, Reed JI, Stone JH. Cutaneous immunoglobulin G4-related systemic disease. *Am J Med*. 2011;124(10):7-8.
165. Takayama R, Ueno T, Saeki H. Immunoglobulin G4-related disease and its skin manifestations. *J Dermatol*. 2017;44(3):288-96.
166. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):959-67.
167. Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Elhai M, Allanore Y, Aucouturier P, Chosidow O. IgG4-related skin disease successfully treated by thalidomide: a report of 2 cases with emphasis on pathological aspects. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):742-7.

168. Bennett AE, Fenske NA, Rodriguez-Waitkus P, Messina JL. IgG4-related skin disease may have distinct systemic manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):1184-95.
169. Ikeda T, Oka M, Shimizu H, Hatakeyama M, Kanki H, Kunisada M, et al. IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease. *Eur J Dermatol*. 2013;23(2):241-5.
170. Hattori T, Miyanaga T, Tago O, Udagawa M, Kamiyama Y, Nagai Y, et al. Isolated cutaneous manifestation of IgG4-related disease. *J Clin Pathol*. 2012;65(9):815-8.
171. Dhar S, Liani L, Patole K, Dhar S. Cutaneous plasmacytosis: A rare entity with unique presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(6):673-6.
172. Lu P-H, Shih L-Y, Yang C-H, Kuo T-T. Cutaneous plasmacytosis: a clinicopathologic study of 12 cases in Taiwan revealing heterogeneous underlying causes. *Int J Dermatol*. 2015;54(10):1132-7.
173. Honda R, Cerroni L, Tanikawa A, Ebihara T, Amagai M, Ishiko A. Cutaneous plasmacytosis: report of 6 cases with or without systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):978-85.
174. Han XD, Lee SSJ, Tan SH, Chong W-S, Ng SK, Ooi MGM, et al. Cutaneous Plasmacytosis: A Clinicopathologic Study of a Series of Cases and Their Treatment Outcomes. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(1):36-42.
175. Ahn J-J, Yang Y-S, Shin M-K, Lee S-W, Kim N-I. Case of isolated benign primary cutaneous plasmacytosis in a child. *J Dermatol*. 2011;38(4):364-7.
176. Porto DA, Sutton S, Wilson JB, Scupham RK, Stone MS, Liu V. Lymphoplasmacytic plaque in children: a report of two new cases with review of the literature. *Journal of cutaneous pathology*. 2013;40(1):50–55.
177. Moulonguet I, Hadj-Rabia S, Gounod N, Bodemer C, Fraitag S. Tibial lymphoplasmacytic plaque: a new, illustrative case of a recently and poorly recognized benign lesion in children. *Dermatology (Basel)*. 2012;225(1):27-30.
178. Fried I, Wiesner T, Cerroni L. Pretibial lymphoplasmacytic plaque in children. *Arch Dermatol*. 2010;146(1):95-6.
179. Meireles CB, Maia LC, Soares GC, Teodoro IPP, Gadelha M do SV, da Silva CGL, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Acta Trop*. 2017;172:240-54.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NOM Prénom : PELLONNET Lucie

Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires

TH Médecine

Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Année 2019

RESUME :

Les localisations cutanées des hémopathies plasmocytaires (plasmocytomes cutanés primitifs et secondaires, localisations cutanées de la maladie de Waldenström et lymphome lymphoplasmocytaire, lymphomes cutanés de la zone marginale, lymphome plasmablastique cutané), bien que rares, sont des entités importantes à connaître car l'atteinte cutanée peut être le mode initial de présentation de la maladie, le dermatologue devenant, alors, l'acteur principal de la conduite diagnostique. Le plus souvent, l'aspect clinique ne permet pas de poser un diagnostic précis. Le pathologiste est, alors, d'une grande aide et la confrontation anatomoclinique prend tout son sens. Le domaine de l'anatomopathologie a été marqué par de nombreuses évolutions récentes, permettant une classification toujours plus fine de ces différentes pathologies. Les progrès techniques, notamment en biologie moléculaire, nous permettent de mieux comprendre l'étiologie de ces maladies et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

L'objectif de ce travail est de mettre à disposition une synthèse de l'état actuel des connaissances concernant ces pathologies rares afin que les dermatologues aient en tête les diagnostics à évoquer devant la présence d'un infiltrat comportant majoritairement des plasmocytes à la biopsie cutanée, des pathologies bénignes pouvant également mimer cliniquement et histologiquement un lymphome. Il est important de distinguer l'origine primitive ou secondaire de ces lésions car leur prise en charge et leur pronostic diffèrent. En effet, le traitement pourra être simplement local en cas de lésion primitive, alors qu'une prise en charge hématologique sera indiquée en cas de lésion secondairement cutanée dans le cadre d'une pathologie systémique.

MOTS CLES :

Plasmocyte, plasmocytomes cutanés primitifs et secondaires, localisations cutanées de la maladie de Waldenström, lymphome lymphoplasmocytaire, lymphomes cutanés de la zone marginale, lymphome plasmablastique cutané

JURY :

Directeur de thèse et président du jury : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame GODFRAIND Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GUIEZE Romain, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur FRANCK Frédéric, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques