



**HAL**  
open science

## Impact des algorithmes du groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) sur le diagnostic anatomopathologique des lymphoproliférations cutanées

Sarah Menguy, Yara Mansour, Marie-Laure Jullié, Olivier Augereau, Nicolas Ortonne, Brigitte Balme, Maxime Battistella, Laurence Lamant, Fanny Beltzung, Vanessa Szablewski, et al.

### ► To cite this version:

Sarah Menguy, Yara Mansour, Marie-Laure Jullié, Olivier Augereau, Nicolas Ortonne, et al.. Impact des algorithmes du groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) sur le diagnostic anatomopathologique des lymphoproliférations cutanées. *Annales de Pathologie*, 2021, 41 (3), pp.290-299. 10.1016/j.annpat.2021.03.015 . hal-03654348

**HAL Id: hal-03654348**

**<https://hal.science/hal-03654348v1>**

Submitted on 13 Jun 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Titre :**

Impact des algorithmes du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) sur le diagnostic anatomopathologique des lymphoproliférations cutanées.

Impact of algorithms proposed by the Cutaneous Lymphoma French Study Group for diagnosis of cutaneous lymphoproliferations.

**Auteurs:**

Sarah Menguy<sup>1,2</sup>, Yara Mansour<sup>1</sup>, Marie-Laure Jullié<sup>1</sup>, Olivier Augereau<sup>3</sup>, Nicolas Ortonne<sup>4</sup>, Brigitte Balme<sup>5</sup>, Maxime Battistella<sup>6</sup>, Laurence Lamant<sup>7</sup>, Fanny Beltzung<sup>8</sup>, Vanessa Szablewski<sup>9</sup>, Philippe Gaulard<sup>10</sup>, Martine Bagot<sup>11</sup>, Marie Beylot-Barry<sup>2,12</sup>, Béatrice Vergier<sup>1,2</sup>

**Affiliations :**

1. Service de Pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux
2. Inserm U1053 BaRITOn équipe 3 Oncogenèse des lymphomes cutanés, Université de Bordeaux
3. Attaché de recherche clinique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés
4. Service de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, APHP
5. Service de Pathologie, CHU Lyon
6. Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP
7. Service de Pathologie, Oncopole, CHU Toulouse
8. Service de Pathologie, CHU Clermont Ferrand
9. Service de Pathologie, CHU Montpellier
10. Responsable du réseau INCa Lymphopath
11. Présidente du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés
12. Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux

**Auteur correspondant :**

Sarah Menguy  
Service de Pathologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux  
Avenue Magellan  
33600 PESSAC  
sarah.menguy@chu-bordeaux.fr

## **Résumé :**

Toute suspicion de lymphome cutané bénéficie d'une relecture anatomopathologique par un expert du réseau Lymphopath et d'une confrontation anatomo-clinique à l'échelon régional et parfois national grâce au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. Une étude de 2760 lymphoproliférations cutanées en 2010-11 a montré l'intérêt de ces réseaux et permis de proposer des algorithmes diagnostiques. L'objectif de ce travail est de comparer la cohorte de 2010-11 avec celle de 2015-17 en termes de proportion de cas envoyés pour validation ou expertise, taux de concordance et discordance des diagnostics, et évolution des problématiques.

Entre 2015-17, 5640 lymphoproliférations cutanées ont été relues. Les pathologistes sont plus confiants et plus performants dans leurs diagnostics de lymphomes cutanés. Le taux de dossiers concordants a augmenté passant de 57% à 67%. Alors qu'en 2010-11, la majorité des dossiers concordants étaient envoyée pour expertise, en 2015-17, c'est l'inverse, 73,5% des dossiers concordants étaient adressés pour validation. Il persistait 14% de dossiers discordants, envoyés majoritairement pour expertise, et pour lesquels la relecture a permis de redresser le diagnostic. Les cas adressés douteux (26,3%) sont pour la moitié résolus par la relecture. Il reste cependant 12,1% de dossiers qui ne sont pas résolus par la relecture, pour lesquels une confrontation anatomoclinique serait plus utile.

L'analyse des dossiers discordants et douteux révèle les sujets restant problématiques dont pour certains nous proposons des algorithmes : les lymphomes B à grandes cellules, les lymphoproliférations T CD4+, les lymphoproliférations T CD8+ intra-épidermiques et le diagnostic différentiel mycosis fongoïde/syndrome de Sézary versus dermatoses inflammatoires.

## **Mots clés :**

Lymphomes cutanés

**Abstract:**

After a first diagnosis proposition, management of cutaneous lymphomas requires a systematic review by an expert pathologist and each case is presented to a multidisciplinary meeting in the setting of the French Study Group of Cutaneous Lymphomas to propose an adequate treatment. A retrospective study of the 2760 cutaneous lymphoproliferations retrieved between 2010 and 2011 were analyzed and demonstrated the interest of diagnostic algorithms we built with the group. The objective of our study was to compare two cohorts from 2010-11 and 2015-17 regarding the proportion of cases sent for validation or expertise, the concordance and mismatch rates and potential diagnostic issues using our diagnostic algorithms.

Between 2015-17, 5640 skin lymphoproliferation cases were examined. It appeared that Pathologists were more confident and effective in finding the right diagnosis. Indeed, the rate of concordant diagnosis increased from 57% to 67%. Moreover, in comparison with the 2010-11 concordant cases sent for expertise, 73.5% of concordant cases were sent for validation in 2015-17. 14% of cases remained discordant, mainly sent for expertise. Furthermore, half of questionable cases (26.3%) were resolved after expertise, and 12.1% cases remained unsolved. These priority cases are important to be presented at multidisciplinary meeting.

The analysis of discordant and doubtful cases unveiled recurrent diagnostic problems for which we proposed appropriate diagnostic algorithms including large B cell lymphomas, CD4+ T cell lymphoproliferations, epidermotropic CD8+ T-cell lymphoproliferations and the differential diagnosis of mycosis fongoïdes/ Sezary syndrome versus inflammatory dermatitis.

**Keywords :**

Cutaneous lymphoma

French Study Group of Cutaneous Lymphomas

Diagnostic algorithms

## Introduction

Devant une suspicion de lymphome cutané en France, chaque prélèvement fait l'objet d'une première lecture (D1) par le pathologiste correspondant habituel et d'une relecture anatomopathologique par un pathologiste plus spécialisé dit « expert » (D2), puis d'une confrontation avec la clinique et d'une proposition de prise en charge thérapeutique en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) à l'échelon régional (D3), et pour les dossiers problématiques à l'échelon national en RCP de recours anatomoclinique (D4 et D5). Ceci est permis par des réseaux labellisés par l'INCa (Institut National du Cancer), le réseau Lymphopath purement anatomopathologique, et le GFELC (Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés) réseau anatomoclinique regroupant pathologistes, cliniciens et biologistes moléculaires.

Une étude rétrospective des 2760 lymphoproliférations cutanées incluses dans Lymphopath et GFELC entre 2010 et 2011 avait montré l'intérêt de ces réseaux [1]. Les dossiers adressés par le premier pathologiste comme « douteux » étaient résolus dans plus de la moitié des cas par la seconde lecture anatomopathologique. A partir des problématiques diagnostiques, mises en évidence par cette étude, des algorithmes diagnostiques ont été conçus par les pathologistes du GFELC comme aide au diagnostic pour tout pathologiste non spécialiste en dermatopathologie [1]. Ils ont été testés avec de bons résultats puis diffusés en France via les Enseignements Post Universitaires, le livre de « Pathologie cutanée tumorale » de *Wechsler et al* [2], les pathologistes et le site du GFELC (où ils sont en libre accès dans l'onglet « recommandations anatomopathologiques ») [3].

Nous avons souhaité comparer les résultats de la cohorte initiale de 2010-11 (avant diffusion des algorithmes) avec celle de 2015-17 (après diffusion) afin de répondre à 3 questions :

- La proportion de cas envoyés pour validation ou expertise, et les taux de concordance ou discordance sont-ils différents entre ces 2 périodes ?
- Les problématiques diagnostiques sont-elles identiques ou de nouvelles apparaissent-elles ?
- Les algorithmes proposés en 2015 par le GFELC sont-ils toujours adaptés ?

## **Matériel et méthodes**

Nous avons étudié les cas de lymphoproliférations cutanées inclus dans la base de données Lymphopath entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2017. Ceci nous a permis d'avoir des données exhaustives sur la première (D1) et seconde (D2) lecture. La grande majorité de ces cas ont également été discutée dans le cadre du GFELC en ajoutant la partie clinique et notamment la prise en charge des patients.

Nous avons analysé l'ensemble des données de la base Lymphopath sur la période 2015-17, en comparant les diagnostics D1 aux diagnostics D2 selon la classification OMS 2017 des maladies hématologiques.

Les dossiers ont été classés par le pathologiste lors de la deuxième lecture en :

- cas « concordant » : diagnostics D1 et D2 identiques
- cas « discordant » : cas pour lesquels les deux pathologistes (initial D1 et consultant D2) n'étaient pas du même avis, et le cas était envoyé comme non « douteux » par le premier pathologiste, quel que soit le motif d'envoi (expertise ou validation). Ces discordances correspondaient :
  - soit à une discordance entre un diagnostic de lymphome versus une dermatose inflammatoire,
  - soit à une discordance pour un diagnostic de lymphome, entraînant un impact sur la prise en charge du patient. L'impact sur la prise en charge des patients était évalué avec l'aide des cliniciens du GFELC selon les recommandations actuelles,
  - soit à une discordance de classification pour un diagnostic de lymphome, où la modification du diagnostic n'avait pas d'impact majeur sur la prise en charge du patient.

- Les cas « douteux » étaient catégorisés en 3 groupes :
  - « douteux D1 » : le premier pathologiste proposait un diagnostic D1 douteux, le second pathologiste proposait un diagnostic D2 non douteux.
  - « douteux D2 » : le premier pathologiste proposait un diagnostic D1 non douteux, mais le second pathologiste proposait un diagnostic D2 douteux.
  - « douteux D1 et D2 » : le premier et le second pathologistes proposaient tous les deux un diagnostic douteux.

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présentera l'effectif et la fréquence de chaque modalité. La comparaison statistique de données qualitatives entre échantillons appariés a été réalisée à l'aide du test du Chi-2 de MacNemar. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS® (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

## **Résultats**

### **Cohorte**

De 2015 à 2017, 5640 dossiers ont été inclus dans la base Lymphopath versus 2760 entre 2010 et 2011. La proportion des conclusions de la relecture en comparant 2010-2011 et 2015-2017 est représentée sur la Figure 1.

Lors de la 1ère période 2010-11, 25,3% des dossiers étaient envoyés pour validation et 74,7% pour expertise. Pour la période 2015-17, nous avons noté une augmentation significative du nombre de dossiers adressés pour validation soit 50,7%, contre 49,3% pour expertise.

### **Analyse des cas concordants**

En 2015-17, le nombre de dossier concordant a augmenté. En effet, 3773 dossiers (67%) avaient des diagnostics D1 et D2 concordants, contre 57% (1570 des 2760 dossiers) lors de la 1ère période (Figure 1).

2774 dossiers concordants (73,5%) étaient envoyés pour validation, alors que sur la 1<sup>ère</sup> période cela concernait seulement 35% des dossiers concordants (Figure 2).

Les cas concordants comportaient une majorité (43,9% soit 1657/3773 cas) de lymphoproliférations cutanées de phénotype T dont 1118 MF/MF transformé/SS, 105 lymphomes T CD4+ à petites et moyennes cellules et 314 lymphoproliférations cutanées CD30. Les lymphomes cutanés de phénotype B représentaient 19,6% (740/3773) des cas concordants : 163 lymphomes B de la zone marginale, 292 lymphomes B centro-folliculaires et 101 lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe. Parmi les dossiers concordants, 618 cas (16,4%) étaient envoyés comme D1 douteux et sont restés en D2 douteux après relecture (Table 1) nécessitant une corrélation avec la clinique.

### **Analyse des cas discordants**

La proportion des dossiers discordants a augmenté : en 2015-17, cela représentait 789 dossiers (14,0%), contre 8,5% en 2010-11 (Figure 1). Parmi les dossiers discordants, la majorité soit 711 (90,1%) était envoyée pour expertise, tout comme sur la période 2010-11 (97,1% des dossiers discordants).

Les dossiers discordants regroupaient : 329 (41,7%) cas discordants « lymphome versus dermatose inflammatoire », 343 (43,5%) cas discordants « lymphome avec impact sur la prise en charge » et 117 (14,8%) cas discordants « de classification sans impact majeur ». Dans la cohorte de 2010-11, le nombre de cas discordants « lymphome versus dermatose réactionnelle » était moins élevé (28,4%), les cas discordants « lymphome avec impact sur la prise en charge » étaient plus nombreux (55,9%) et le nombre de cas discordants « de classification sans impact majeur » était similaire (15,7%) (Figure 3).

La majorité des diagnostics discordants étaient de phénotype B : 323/789 (40,9%). On comptait 170 dossiers (21,5%) posant un problème de diagnostic de lymphome B à petites cellules (zone marginale vs centro-folliculaire), ce qui n'a pas ou peu d'impact sur la prise en charge des patients. Et 138 dossiers (17,5%) concernaient un problème de diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules (type jambe vs centro-folliculaire à grandes cellules), incluant 71 diagnostics de lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe. Ce problème de classification des lymphomes B à grandes cellules cutanés a en revanche un impact majeur dans la prise en charge des patients.

Les dossiers discordants de phénotype T correspondaient à 244/789 cas (30,9%) : 82 (10,4%) diagnostics de MF, MF transformé ou SS, 71 (9,0%) diagnostics de lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules et 52 (6,6%) diagnostics de lymphoproliférations cutanées CD30+.

197 (27,9%) dossiers discordants correspondaient à un diagnostic D2 de dermatose inflammatoire envoyés en D1 pour suspicion de lymphome.

La répartition des diagnostics est représentée dans la table 2.

### **Analyse des cas « douteux »**

En 2015-17, les dossiers « douteux » regroupaient 1550 cas (27,5%), contre 30% en 2010-11 (Figure 1). La grande majorité était adressée pour expertise : 1142/1550 (73,7%).

La comparaison entre les périodes 2010-2011 et 2015-2017 est représentée dans la figure 4.

Les dossiers « douteux D1 » (doute uniquement du premier pathologiste) représentaient 868 cas soit 56% des dossiers « douteux », ils étaient légèrement plus nombreux que sur la période 2010-11 (46,5% de cas « douteux D1 »). En analysant les diagnostics D2 des « douteux D1 », il existait une majorité de lymphome de phénotype T (367/868, soit 42,3%), incluant 204 cas de MF/MF transformé/SS, 104 cas de lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules et 41 cas de lymphoproliférations cutanées CD30+. Il existait également une grande proportion de diagnostic de

dermatose inflammatoire : 337 cas (39%). Les lymphomes de phénotype B étaient moins fréquents, 162 cas (18,7%), avec 135 cas de lymphomes B à petites cellules et 13 cas de lymphomes B diffus à grandes cellules (table 3).

Les dossiers « douteux D2 », où seul le second pathologiste proposait un diagnostic D2 douteux, étaient peu nombreux : 60 cas (3,9%). Les diagnostics posant des difficultés aux pathologistes consultants correspondaient à des MF/SS incertains (3 cas) et des dermatoses inflammatoires (57 cas), cas pour lesquels une confrontation avec la clinique est en général nécessaire.

Les dossiers « douteux D1 et D2 » étaient fréquents : 618 cas (39,9%) parmi les dossiers « douteux ». Ils font également partie du groupe « concordant ». A l'inverse des dossiers « douteux D2 », la majorité intéressait les diagnostics de MF/SS incertains en l'absence de confrontation avec la clinique (537 cas) et en moins grande proportion des dermatoses inflammatoires (81 cas).

## **Discussion**

La possibilité de demander un second avis en pathologie est une opportunité très importante, non seulement pour le diagnostic, la prise en charge du patient, mais aussi dans un but d'économie de la santé. L'utilisation des algorithmes et la formation continue des pathologistes peuvent être une aide au diagnostic des lymphoproliférations cutanées pour tout pathologiste, surtout non spécialisé en dermatopathologie.

Les pathologistes semblent plus performants et plus confiants aujourd'hui sur leur diagnostic de lymphome cutané. En effet, le nombre de dossiers concordants a augmenté, et ces dossiers étaient pour leur très grande majorité envoyés pour validation (73,5%) et non pour expertise contrairement à la précédente période. Le taux de « vraie » erreur (cas envoyés pour validation) des pathologistes initiaux reste faible mais relativement stable : parmi tous les dossiers envoyés pour validation, 78 dossiers étaient discordants (2,7%) contre 7 dossiers en 2010-11 (1%). La diminution du nombre de

dossiers envoyés pour expertise (49,3% en 2015 versus 74,7% en 2010) montre que les pathologistes ciblent mieux leurs difficultés face à une lymphoprolifération cutanée.

La répartition des différents sous-types de lymphomes de notre étude française paraît cohérente avec ce qui est décrit dans la littérature. Willemze et al rapporte une fréquence des MF de 39% (base de données autrichiennes et hollandaises entre 2002 et 2017) presque identique à notre cohorte 2015-17 (31,9%)[4]. La proportion des lymphoproliférations cutanées CD30 est plus faible dans notre étude (7,5%) que dans ce qui est décrit par Willemze et al (20%) [4]. Concernant les lymphomes B, les lymphomes B de la zone marginale et les lymphomes B centro-folliculaires intéressent respectivement 9% et 12% de toute la cohorte autrichienne et hollandaise et respectivement 6,2% et 8,4% dans notre cohorte [4]. La proportion de lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe est de 4% dans la cohorte européenne contre 3,2% dans notre cohorte en deuxième période [4].

Le taux de discordance (cas envoyés pour expertise ou validation) était plus élevé sur la seconde période : 14% en 2015-17 contre 8,5% en 2010-11. Pour ces dossiers, la consultation d'un pathologiste « expert » a permis de redresser le diagnostic. Ce nombre non négligeable de dossiers discordants montre tout l'intérêt des réseaux de relecture anatomo-pathologique (mais ces cas auraient sans doute été envoyés pour avis si la consultation de second avis avait été possible). Une grande proportion des dossiers discordants (85,2%) étaient des dossiers pour lesquels la modification du diagnostic avait un impact sur la prise en charge du patient (dossiers discordants « dermatose inflammatoire versus lymphome » et dossiers discordants de lymphome « avec impact sur la prise en charge du patient »), ce qui représente sur 11,9% de l'ensemble des dossiers. Les pathologistes ont conscience de leur difficulté pour les diagnostics de lymphome cutané car les dossiers discordants sont pour la grande majorité envoyés pour expertise (90,1%) et non pour validation.

Une proportion importante des dossiers discordants (40,9%) concernait le diagnostic des lymphomes B. Si le diagnostic différentiel entre lymphome B de la zone marginale et lymphome B centro-

folliculaire n'a pas d'impact majeur sur la prise en charge du patient, en revanche savoir reconnaître un lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe parmi les lymphomes B à grandes cellules est important. Suite au travail publié par notre équipe démontrant une meilleure reproductibilité de l'analyse phénotypique par rapport à l'analyse morphologique et l'intérêt de l'algorithme de Hans modifié [5], nous pouvons proposer une nouvelle version de l'algorithme diagnostique des lymphomes B cutanés à grandes cellules (Figure 5). Pour certains rares cas de lymphome B diffus à grandes cellules, la biologie moléculaire est nécessaire pour parvenir au diagnostic, notamment la recherche de la mutation *MYD88* (en faveur d'un lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe), ce qui n'est disponible que dans des centres « experts ».

Un second sujet issu de l'analyse des dossiers discordants nous est apparu important à éclaircir : le diagnostic différentiel de la papulose lymphomatoïde de type D CD8+ et du lymphome T primitif cutané CD8+ cytotoxique et épidermotrope agressif. Ces diagnostics (bien que peu fréquents) sont essentiels à différencier du fait de l'impact thérapeutique et pronostique majeur [6,7]. Sur la période 2015-17, ont été recensés 8 cas de lymphome T primitif cutané CD8+ cytotoxique et épidermotrope agressif, avec seulement 2 dossiers concordants, et 9 papuloses lymphomatoïdes de type D CD8+, avec également seulement 2 dossiers concordants (Figures 6B et 6C). Ces difficultés nous incitent à proposer un nouvel algorithme des infiltrats lymphocytaires T CD8+ épidermotropes (Figure 7).

Le diagnostic de lymphoprolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules avec expression des marqueurs TFH et présence d'un clone T ou non est retrouvé à la fois parmi les dossiers douteux et discordants. Il est logique que cette entité nouvellement décrite soit moins bien reconnue[8–11]. Un algorithme spécifique à cette problématique est ajouté aux algorithmes publiés en 2015 (Figure 8).

Après relecture, il reste des dossiers sans diagnostic définitif, il s'agit des dossiers douteux D2 (qu'ils aient été douteux en D1 ou pas) : 12,1% de l'ensemble des dossiers en 2015-17 et 16% en 2010-11. Ce taux est en grande partie lié au diagnostic différentiel « MF versus dermatoses inflammatoires » représentant 99,1% des cas restant douteux en D2. Il est par exemple délicat de trancher entre

eczéma et MF avec spongiose (Figure 6A). La « peur » de passer à côté d'un MF avec spongiose ou d'un MF lichénoïde explique en partie cette difficulté à éliminer formellement un diagnostic de lymphome et à affirmer un diagnostic de dermatose inflammatoire[12,13]. En dehors de préconiser une étude de clonalité T lymphocytaire (possible uniquement dans certains centres), la recherche d'une perte antigénique, et une confrontation avec la clinique et l'évolution du patient, le rôle du deuxième lecteur semble limité pour un tel diagnostic différentiel qui est rarement urgent. Il est possible de conclure par exemple « *le diagnostic d'eczéma est à évoquer en premier lieu sans pouvoir totalement éliminer le diagnostic de MF avec spongiose (à confronter à la clinique)* ». Ce doute ou « MF incertain » (à ne pas utiliser sur tous les comptes rendus mais uniquement si la question du MF est posée par le clinicien) est un « vrai » diagnostic anatomopathologique rendant indispensable une confrontation anatomoclinique avant toute deuxième lecture. Une confiance plus grande des pathologistes dans leurs diagnostics de dermatose inflammatoire permettrait de diminuer le nombre de dossiers douteux D1 et de dossiers discordants. On remarque une certaine proportion de diagnostic répondu en D2 dermatose réactionnelle et envoyé comme MF ou SS +/- transformé +/- incertains en D1 : 132 cas soit 16,7% des dossiers discordants.

En conclusion, les pathologistes français sont plus confiants et plus performants dans leurs diagnostics de lymphomes cutanés. Il persiste un certain nombre de dossiers discordants (14%), envoyés dans la très grande majorité pour expertise, pour lesquels la 2ème lecture a été utile (avant la mise en place de la consultation de second avis). Les cas adressés comme « douteux » sont pour la moitié résolus par la 2ème lecture. Il reste cependant un seuil de 12,1% de dossiers qui ne sont pas résolus par la relecture. Pour ces dossiers, une confrontation anatomoclinique est nécessaire. L'analyse des dossiers discordants et douteux a mis en lumière les sujets restant problématiques pour lesquels nous proposons 3 nouveaux algorithmes diagnostiques : Lymphomes B cutanés à grandes cellules, lymphoprolifération T CD4+ avec expression des marqueurs TFH et lymphoprolifération T CD8+ épidermotrope.

## **Remerciements**

A l'ensemble des pathologistes du GFELC.

A l'ensemble des cliniciens dermatologues du GFELC.

A l'ensemble des biologistes moléculaires en lien avec le GFELC

A l'ensemble des attachés de recherche clinique du GFELC.

[www.gfelc.org](http://www.gfelc.org)

## **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Laban É, Beylot-Barry M, Ortonne N, Battistella M, Carlotti A, de Muret A, et al. Cutaneous lymphoproliferations: proposal for the use of diagnostic algorithms based on 2760 cases of cutaneous lymphoproliferations taken from the INCa networks (LYMPHOPATH and GFELC) over a two-year period]. *Ann Pathol* 2015;35:131–47.
- [2] Wechsler J, Fraitag S, Moulonguet I, Bailly C. *Pathologie cutanée tumorale* 2ème édition. SAURAMPS MEDICAL. 2016.
- [3] GFELC n.d. <https://www.gfelc.org/> (accessed November 18, 2019).
- [4] Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714. *Blood* 2019;134:1112.
- [5] Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, Ledard A, Frison E, Comoz F, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. *Histopathology* 2019;74:1067–80.
- [6] Marschalkó M, Gyöngyösi N, Noll J, Károlyi Z, Wikonkál N, Hársing J, et al. Histopathological aspects and differential diagnosis of CD8 positive lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2016;43:963–73.
- [7] Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155:483–92.
- [8] Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF, Montes-Moreno S, et al. Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Expresses Follicular T-cell Markers: *Am J Surg Pathol* 2009;33:81–90.
- [9] Çetinözman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of Programmed Death-1 in Primary Cutaneous CD4-Positive Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma, Cutaneous Pseudo-T-Cell Lymphoma, and Other Types of Cutaneous T-Cell Lymphoma: *Am J Surg Pathol* 2012;36:109–16.
- [10] Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, Rivet J, Vergier B, Bagot M. Primary Cutaneous Follicular Helper T-cell Lymphoma: A New Subtype of Cutaneous T-cell Lymphoma Reported in a Series of 5 Cases. *Arch Dermatol* 2012;148.
- [11] Beltzung F, Ortonne N, Pelletier L, Beylot-Barry M, Ingen-Housz-Oro S, Franck F, et al. Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol* 2020.
- [12] Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:255–67.
- [13] Shamim H, Johnson EF, Gibson LE, Comfere N. Mycosis fungoides with spongiosis: A potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2019;46:645–52.

**Table 1 : Description des diagnostics des dossiers concordants lors de la période 2015-2017.**

MF : mycosis fongoïde, MFT : mycosis fongoïde transformé, Sézary : Syndrome de Sézary, Ly T CD4 petites moyennes cellules : lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules, Ly B : lymphome B.

*Table 1: Diagnoses description of matching cases during 2015-2017. MF: mycosis fongoides, MFT: transformed mycosis fongoides, Sézary: Sézary syndrome, Ly T CD4 petites moyennes cellules: CD4+ small medium T-cell lymphoma, Ly B: B-cell lymphoma.*

<b>Concordants</b>	<b>N= 3773</b>
<b>Phénotype T</b>	1657 (43,9%)
MF, MFT, Sézary	1118 (29,6%)
Ly T CD4 petites moyennes cellules	105 (2,8%)
Lymphoprolifération CD30+	314 (8,3%)
<b>Phénotype B</b>	740 (19,6%)
Ly B de la zone marginale	163 (4,3%)
Ly B centro-folliculaire	292 (7,7%)
Ly B diffus à grandes cellules de type jambe	101 (2,7%)
<b>Douteux</b>	618 (16,4%)

**Table 2 : Description des diagnostics des dossiers discordants lors de la période 2015-2017.**

MF : mycosis fongoïde, MFT : mycosis fongoïde transformé, Sézary : Syndrome de Sézary, Ly T CD4 petites moyennes cellules : lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules, Ly B petites cellules : lymphome B à petites cellule, Ly B grandes cellules : lymphome B à grandes cellules.

*Table 2: Diagnoses description of discordant cases during 2015-2017. MF: mycosis fongoides, MFT: transformed mycosis fongoides, Sézary: Sézary syndrome, Ly T CD4 petites moyennes cellules: CD4+ small medium T-cell lymphoma, Ly B: B-cell lymphoma.*

<b>Discordants</b>	<b>N=789</b>
<b>Phénotype T</b>	244 (30,9%)
MF, MFT, Sézary	82 (10,4%)
Ly T CD4 petites moyennes cellules	71 (9,0%)
Lymphoprolifération CD30+	52 (6,6%)
<b>Phénotype B</b>	323 (40,9%)
Ly B petites cellules	170 (21,5%)
Ly B grandes cellules	138 (17,5%)
<b>Non lymphomes</b>	220 (27,9%)

**Table 3 : Table 2 : Description des diagnostics finaux conclus par le pathologiste dit « expert » des dossiers envoyés comme « douteux » par le 1<sup>er</sup> pathologiste (D1) lors de la période 2015-2017.**

MF : mycosis fongoïde, MFT : mycosis fongoïde transformé, Sézary : Syndrome de Sézary, Ly T CD4 petites moyennes cellules : lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules, Ly B petites cellules : lymphome B à petites cellule, Ly B grandes cellules : lymphome B à grandes cellules.

*Table 3: Final diagnoses description made by “expert” pathologists of doubtful cases addressed by first pathologists (D1) during 2015-2017. MF: mycosis fongoides, MFT: transformed mycosis fongoides, Sézary: Sézary syndrome, Ly T CD4 petites moyennes cellules: CD4+ small medium T-cell lymphoma, Ly B: B-cell lymphoma.*

<b>Douteux D1</b>	<b>N = 868</b>
-------------------	----------------

<b>Phénotype T</b>	367 (42,3%)
MF, MFT, Sézary	204 (23,5%)
Ly T CD4 petites moyennes cellules	104 (12,0%)
Lymphoprolifération CD30+	41 (4,7%)
<b>Phénotype B</b>	162 (18,7%)
Ly B petites cellules	135 (15,6%)
Ly B grandes cellules	13 (1,5%)
<b>Non lymphomes</b>	337 (39%)

**Légendes des figures :**

**Figure 1 :** Proportions des différentes catégories diagnostiques suite la relecture des lymphoproliférations cutanées : diagnostics concordants, diagnostics discordants, diagnostics douteux, dossiers non conclus (NC). Comparaison entre les périodes 2010-2011 et 2015-2017.

*Figure 1: Diagnostic categories' proportions after review of cutaneous lymphoproliferations: matching diagnoses, discordant diagnoses, questionable diagnoses, unconcluded cases (NC). Comparison between 2010-2011 and 2015-2017.*

**Figure 2 :** Pourcentage des dossiers concordants adressés pour validation ou pour expertise. Comparaison entre les périodes 2010-2011 et 2015-2017.

*Figure 2: Percentage of matching files sent for validation or expertise. Comparison between 2010-2011 and 2015-2017.*

**Figure 3 :** Parmi les dossiers discordants, pourcentage de dossiers de lymphome pour lequel la modification de diagnostic entraîne un changement de prise en charge (lymphome : impact majeur), pourcentage de dossiers de lymphome avec simple discordance de classification sans impact sur la prise en charge (lymphome : classification sans impact majeur) et pourcentage de dossiers où la discordance a porté sur le diagnostic différentiel dermatose inflammatoire versus lymphome (dermatose inflammatoire versus lymphome). Comparaison entre les périodes 2010-2011 et 2015-2017.

*Figure 3: Among discordant cases, percentage of lymphoma cases where the change in diagnosis results in a change in management (lymphome: impact majeur), percentage of lymphoma cases with simple misclassification without impact on management (lymphome: classification sans impact majeur) and percentage of cases where discordance focused on differential diagnosis of inflammatory dermatosis versus lymphoma (dermatose inflammatoire versus lymphoma). Comparison between 2010-2011 and 2015-2017.*

**Figure 4 :** Parmi les dossiers douteux, pourcentage de dossiers envoyés par le 1<sup>er</sup> pathologiste comme douteux (douteux D1), des dossiers conclus comme douteux par le pathologiste dit « expert » (douteux D2) et des dossiers envoyés et conclus douteux (douteux D1 et D2). Comparaison entre les périodes 2010-2011 et 2015-2017.

*Figure 4: Among questionable cases, percentage of cases sent by the first pathologist as doubtful (douteux D1), cases concluded as doubtful by the «expert» pathologist (douteux D2) and cases sent and concluded doubtful (douteux D1 and D2). Comparison between 2010-2011 and 2015-2017.*

**Figure 5 :** Algorithme diagnostique des lymphomes B cutanés à grandes cellules.

*Figure 5: Diagnostic algorithm for primary cutaneous large B-cell lymphoma.*

**Figure 6 :**

**6A :** Mycosis fongoïde avec spongiose (HES x30)

**6B :** Papulose lymphomatoïde de type D CD8+ (HES x10)

**6C :** Papulose lymphomatoïde de type D CD8+ (IHC CD8 x10)

*Figure 6:*

*6A: Mycosis fongoides with spongiosis (HES x30)*

*6B: Lymphomatoid papulosis type D CD8+ (HES x10)*

*6C: Lymphomatoid papulosis type D CD8+ (IHC CD8 x10)*

**Figure 7 :** Algorithme diagnostique des infiltrats lymphoïdes T CD8+ épidermotropes

\* MF: Mycosis Fongoïde

*Figure 7: Diagnostic algorithm for epidermotropic CD8+ T-cell infiltrate.*

\* *MF: Mycosis Fongoides*

**Figure 8 :** Algorithme diagnostique des infiltrats lymphoïdes cutanés T CD4+ avec expression des marqueurs TFH.

\* TFH : T helper folliculaire

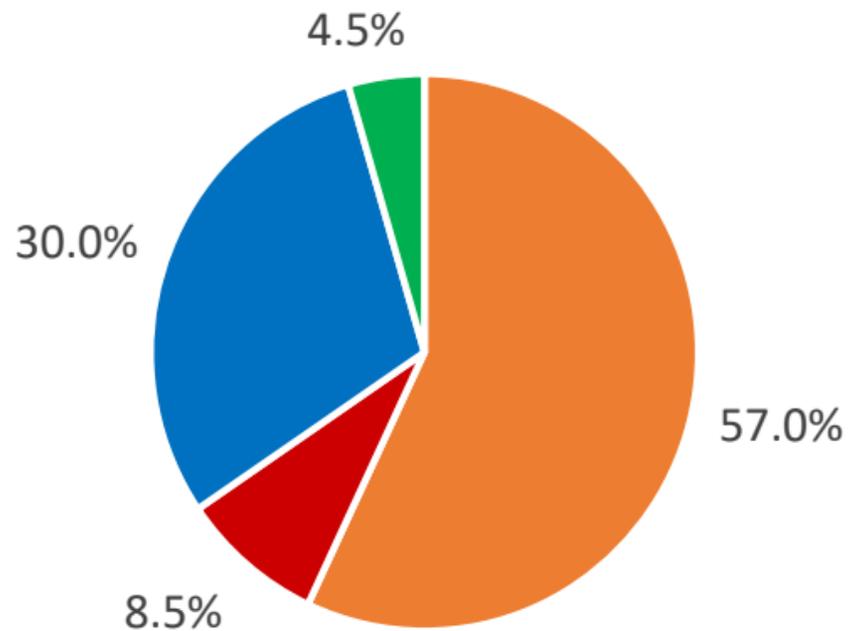
\* LAI : Lymphome T angio-immunoblastique

*Figure 8: Diagnostic algorithm for CD4+ T-cell infiltrate with expression of TFH markers.*

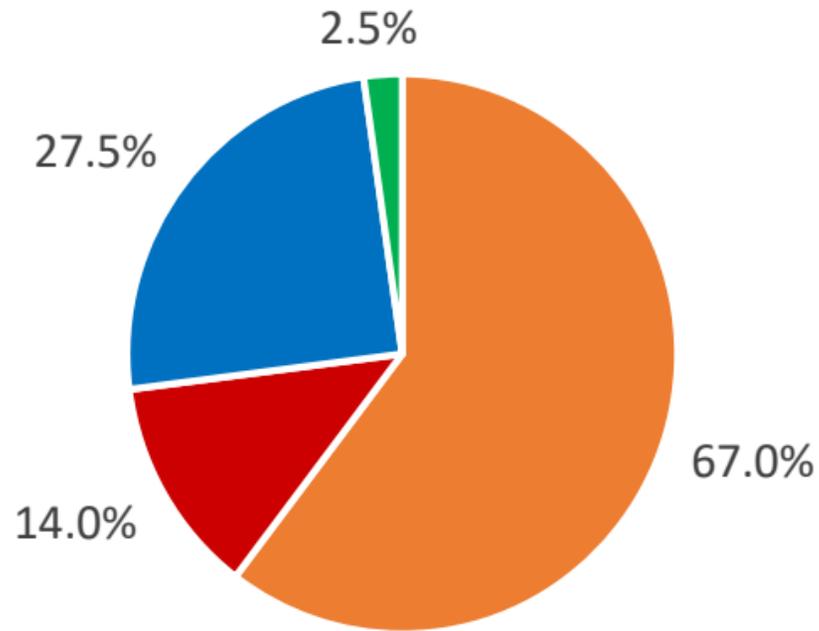
\* *TFH: T follicular helper*

\* *LAI: angio-immunoblastic T-cell lymphoma*

2010-11

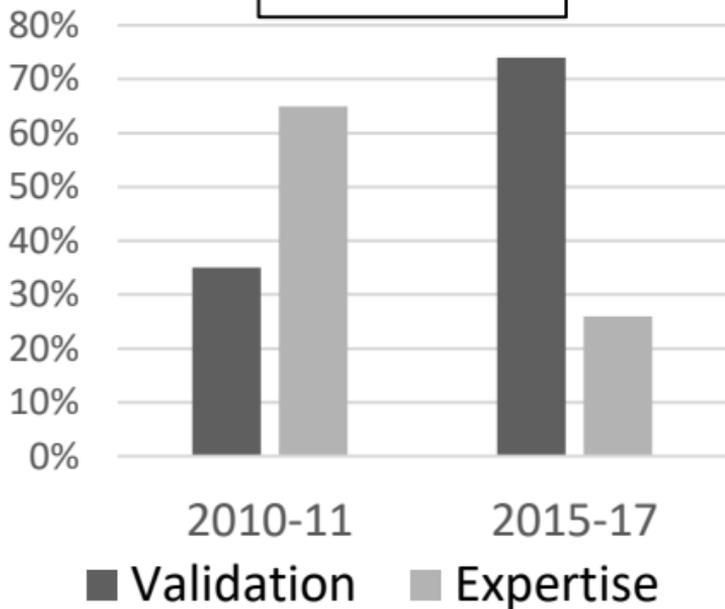


2015-17

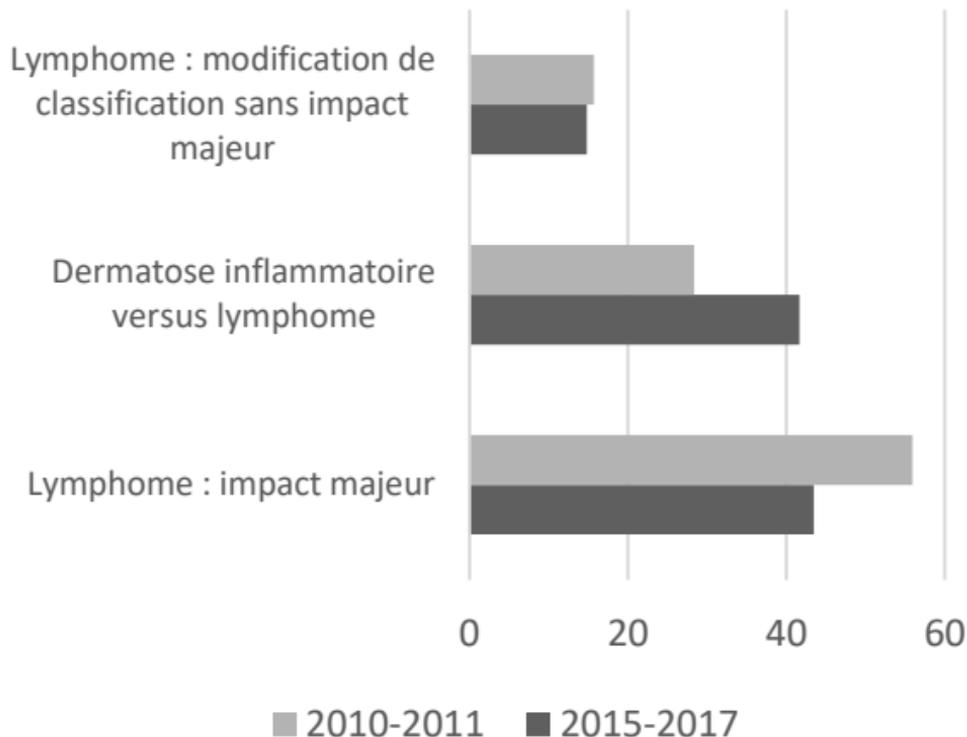


concordants discordants douteux NC

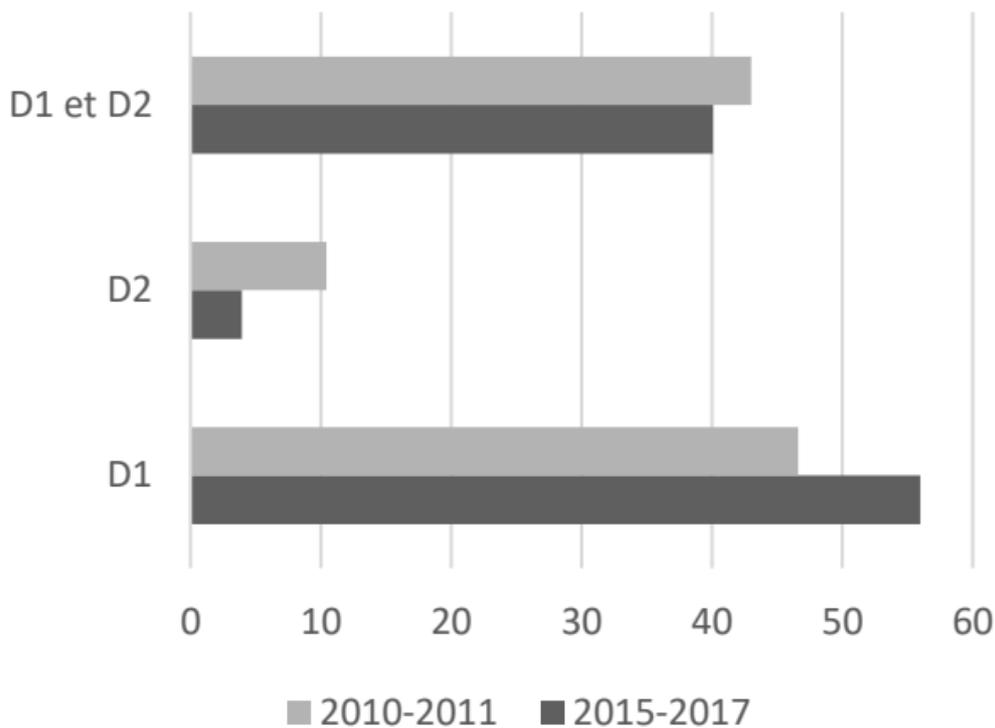
## Concordants



# Pourcentage de dossiers discordants



## Pourcentage de dossiers douteux



# Lymphoproliférations cutanées B à grandes cellules

## Morphologie

Architecture : diffus, nodulaire, nodulaire et diffus

Cytologie : immunoblastique, centroblastiques, grandes cellules clivées

## Algorithme de Hans modifié

CD10 +

CD10 -

MUM1 -

MUM1 +

MUM1 -

MUM1 +

CD21 + (RFD)  
BCL6 +  
BCL2 -  
FOXP1 -

BCL2+

BCL2+  
FOXP1+  
IgM+  
CD21 -

Pas de mutation  
*MYD88*

Inclassés :  
Lymphome B  
diffus à  
grandes  
cellules NOS

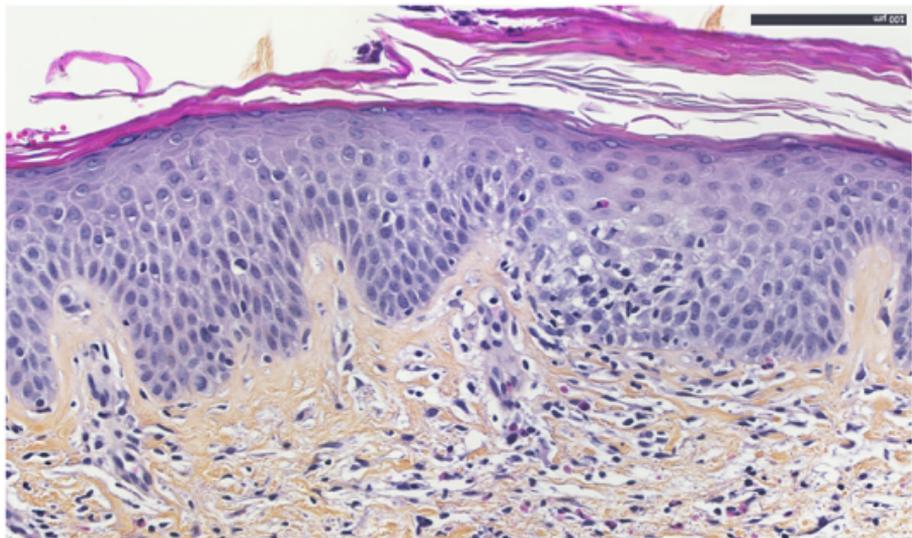
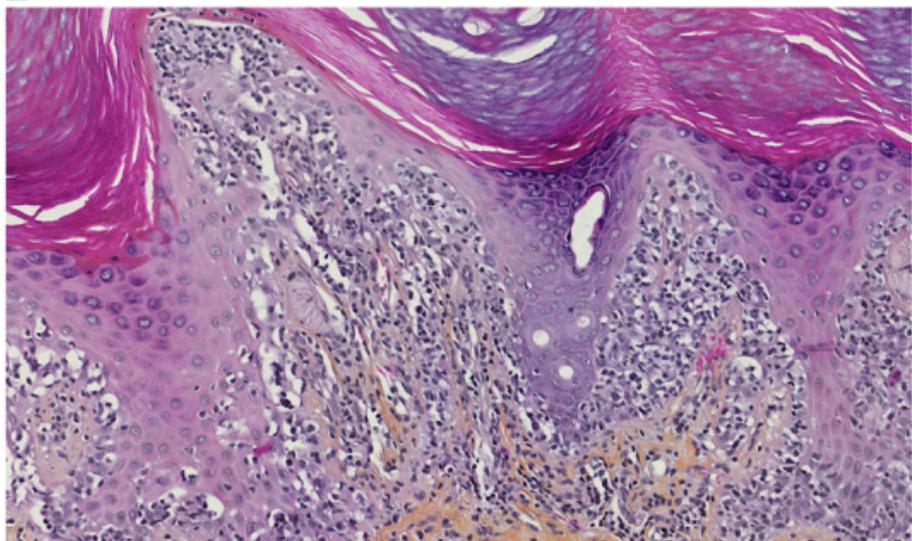
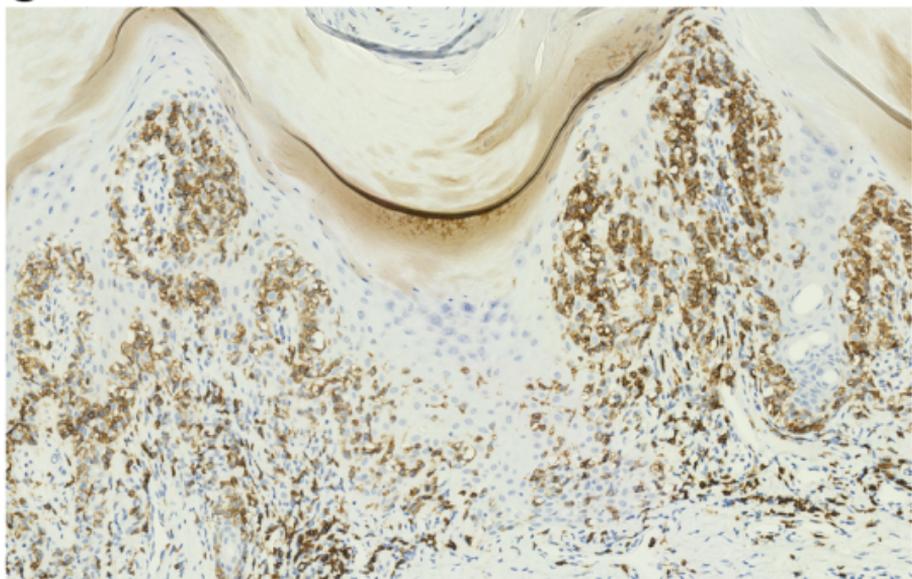
Mutation *MYD88*

Lymphome B  
centro-folliculaire  
à grandes cellules

Éliminer une  
localisation  
secondaire

Lymphome B diffus  
à grandes cellules  
de type jambe

Pronostic :  
Mutation *MYD88*  
MYC+ BCL2+

**A****B****C**

# Lymphoproliférations cutanées CD8+

## Clone T

Principalement épidermotrope

Principalement dermique

Clinique

Indolente /  
chronique

Agressive /  
aigüe

Plaque(s)

Papules

Plaques,  
tumeurs,  
vésicules

Localisation  
(oreille,  
acrale?)  
Évolution  
indolente

Autre  
localisation  
Évolution  
agressive

Epidermotropisme

Presque  
exclusif

Non  
exclusif  
(épiderme+  
derme)

CD30+ (au  
moins  
quelques  
cellules)

Epidermo-  
dermique  
CD8+

Monomorphe  
petites /  
moyennes  
cellules

Pléomorphe  
moyennes /  
grandes  
cellules

CD30 -

MF  
type réticulose  
pagétoïde

Papulose  
lymphomatoïde  
de type D

MF CD8+  
+/- hypopigmenté  
(enfant)  
Éliminer Toxidermie

Lymphome T  
cytotoxique  
épidermotrope  
CD8+ agressif

Lymphome T  
cutané CD8+  
acral

Lymphome T  
NOS (CD8+)

# Infiltrats lymphoïdes cutanés avec expression des marqueurs TFH

Prolifération lymphoïde principalement dermique nodulaire (+/- diffuse), de phénotype T CD3+, CD4+ exprimant les marqueurs TFH (PD1, ICOS, +/- CXCL13), avec infiltrat lymphocytaire B important.

Clinique

Une lésion unique (papulo-nodulaire > plaque infiltrée)

Histo/IHC

Éliminer Lymphome B de la zone marginale  
Rechercher monotypie lambda/kappa et un clone B

Clonalité T lymphocytaire

Polyclonal

Clone T

Infiltrat lymphoïde réactionnel

Lymphoprolifération CD4+ à petites et moyennes cellules avec phénotype TFH

Plusieurs lésions (plaques, papulo-nodulaires)

Localisation extra-cutanée ?

NON

OUI

Lymphome T périphérique NOS, avec phénotype TFH

Localisation cutanée d'une LAI ou d'un lymphome T nodal phénotype TFH ?