Le dossier
Lymphomes cutanés

# Fonctionnement du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés

**RÉSUMÉ : Le Groupe Français d'Études des Lymphomes Cutanés (GFELC), sous-groupe de la SFD, a été créé en 1998 afin de répondre au besoin, d'une part, de confrontation anatomoclinique et, d'autre part, d'expertise nationale concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des lymphomes cutanés. Il comprend actuellement 35 centres français (ainsi que 3 centres belges, 2 centres suisses). Chaque centre est représenté au minimum par un binôme "clinicien dermatologue et pathologiste".**

**L'objectif sanitaire du GFELC est non seulement diagnostique mais aussi thérapeutique, avec inclusion de patients bien caractérisés dans des essais thérapeutiques.**

**Son deuxième objectif est pédagogique en direction des patients (guide d'information) et des professionnels de santé (recommandations) disponibles sur le site gfelc.org.**

**Enfin, le GFELC a un objectif de recherche avec six équipes labellisées et la réalisation de nombreux travaux anatomocliniques ou fondamentaux.**

→ **B. VERGIER**
Département de Pathologie,
CHU et EA2406,
Université de BORDEAUX.

Le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) a été créé en 1998 sous l'impulsion d'une pathologiste (Dr J. Wechsler) et de dermatologues (Pr P. Souteyrand, Pr L. Laroche et notre présidente actuelle Pr M. Bagot) afin de répondre au besoin, d'une part, de confrontation anatomoclinique et, d'autre part, d'expertise nationale concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des lymphomes cutanés. En parallèle (à partir de 2010) se sont mis en place, sous la houlette de l'INCa (Institut national du cancer), des réseaux de "pathologistes" concernant certains cancers/maladies rares et les lymphomes (réseau Lymphopath).

**L'objectif initial** de ces réseaux était de permettre une double lecture anatomopathologique avant inclusion de tout premier diagnostic de lymphome (ou maladie rare) quelle que soit sa localisation (cutanée entre autres). Tout naturellement, les pathologistes du GFELC ont rejoint le réseau Lymphopath, et actuellement le groupe de "pathologistes experts GFELC" est le même que celui de Lymphopath en matière de lymphomes cutanés. En 2010, le GFELC a répondu à l'appel à labellisation INCa de centre expert national de référence pour les cancers rares de l'adulte. Enfin, le GFELC est un sous-groupe thématique de la Société Française de Dermatologie.

Dans cet article, nous vous présenterons le GFELC dans une première partie, puis vous rapporterons une étude portant sur la synergie entre le GFELC et Lymphopath, et enfin nous parlerons des perspectives d'avenir.

## Fonctionnement du GFELC

Le GFELC est un groupe francophone multicentrique et multidisciplinaire constitué actuellement de 35 centres français (ainsi que 3 centres belges, 2 centres suisses). Chaque centre est représenté par (au minimum) un binôme

"clinicien dermatologue et pathologiste" avec, pour certains centres, la présence d'un biologiste moléculaire.

Presque tous les grands centres français sont représentés (***fig. 1***), permettant un maillage national d'expertise pour les lymphomes cutanés. Ce maillage aboutit à la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) au niveau régional (RCP spécialisées lymphomes cutanés ou incluses dans des RCP de dermato-cancérologie plus larges) et national. Six fois par an, les dossiers des patients sont discutés en RCP nationale (Saint-Louis). Chaque RCP nationale a lieu sur 2 jours : une journée consacrée à la relecture anatomopathologique des dossiers au multitêtes (217 dossiers en moyenne par réunion en 2014 vus sur 3 centres), puis une journée de RCP anatomoclinique où les dossiers posant des problèmes diagnostiques et/ou thérapeutiques sont discutés (environ 15 % en 2014 des dossiers relus la veille au microscope). Les patients sont ainsi inclus dans les protocoles thérapeutiques proposés par le GFELC ou par l'EORTC lymphomes cutanés. Il peut donc exister, pour chaque patient inclus, 5 niveaux de diagnostic (D1 à D5, ***fig. 2***). Ce fonctionnement répond à l'objectif initial du GFELC concernant **la prise en charge sanitaire** des patients porteurs d'un lymphome cutané au niveau national.

**Le second objectif** du GFELC est la **recherche** en matière de lymphomes cutanés avec réalisation de nombreux travaux anatomocliniques, thérapeutiques et/ou plus fondamentaux (exemple en 2014 [3-15]). Six équipes de recherche labellisées ont comme thématique les lymphomes cutanés : Bordeaux EA2406 (J.-P. Merlio, B. Vergier, M. Beylot-Barry), Lyon INSERM U 1052/CNRS UMR 5 286 (C. Dumontet, S. Dalle), Montpellier INSERM U1058 (O. Dereure), Paris-Créteil INSERM U955 (Ph. Gaulard, N. Ortonne), Paris-Saint-Louis INSERM U976 (A. Bensussan,

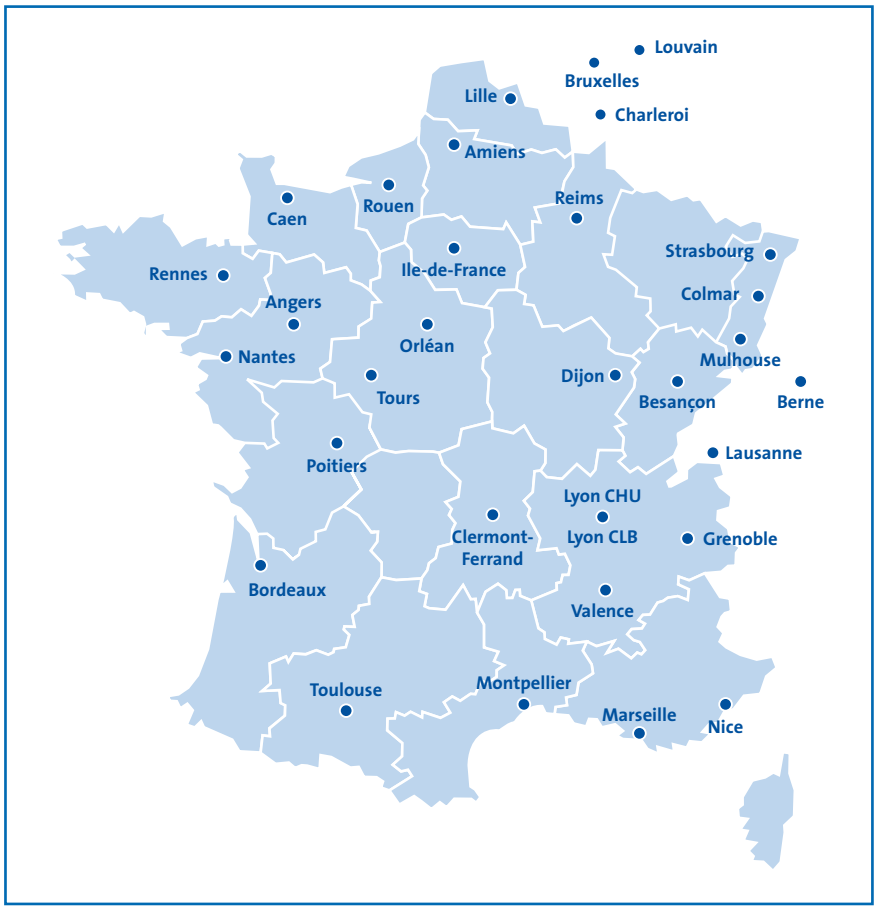


**Fig. 1 :** Carte des centres experts du GFELC.

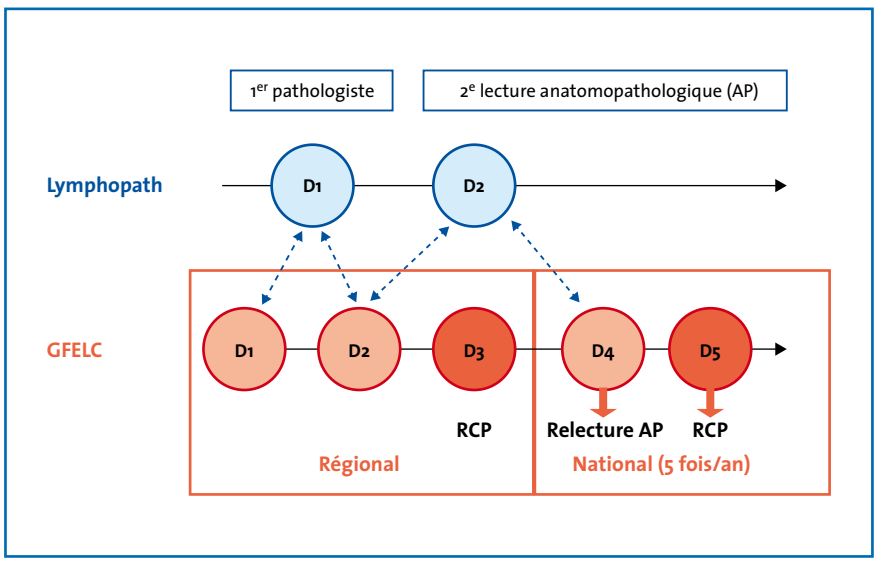


**Fig. 2 :** Les différents niveaux de recours clinicopathologiques au sein du GFELC.

# Le dossier
## Lymphomes cutanés

M. Bagot), Toulouse INSERM U 1037 (J.-J. Fournier, L. Lamant)

Tous les patients sont inclus dans la base de données du GFELC (gfelc.org) qui comporte une première étape d'inclusion de chaque patient (une fiche clinique, une fiche anatomopathologique centrée sur le prélèvement d'intérêt et une fiche "diagnostique" comportant les 5 niveaux de diagnostic précédemment cités) et une deuxième étape de suivi du patient. Cette base est mise en place depuis début 2013, mais nous avons récupéré les données de la base antérieure (FileMaker Pro) qui avait été mise en place dès le début du GFELC. Nous avons par ailleurs développé dans cette base des outils d'analyse de la qualité des données incluses ; un dossier ne pouvant être considéré "de qualité" que s'il a un diagnostic anatomopathologique discuté en RCP nationale (D4), une fiche clinique (signalée par le TNM) et un numéro de prélèvement de référence.

À ce jour, 10 316 patients sont inclus dans la base GFELC (dont 7 893 patients récupérés dans l'ancienne base FileMaker Pro).

Enfin, nous avons un objectif "**pédagogique**" tout d'abord en direction des patients, et le Dr C. Ram Wolf a conçu avec l'association France Lymphomes Espoir un guide d'information pour les patients et leurs proches qui est en ligne sur gfelc.org. Objectif pédagogique aussi envers les professionnels de santé : ainsi, sur le site gfelc.org, sont mises en ligne des ressources (accessibles par tous) concernant les recommandations pour la prise en charge des lymphomes cutanés [1, 2]. Nous organisons différentes formations continues dans le cadre des Journées de Dermatologie de Paris (JDP) et un enseignement spécifiquement dédié aux pathologistes dans le cadre de la Société Française de Pathologie. Enfin, ces réunions nationales six fois par an ont un vrai objectif de formation continue de tous les acteurs du GFELC, notamment des pathologistes autour du microscope.

Le GFELC est coordonné par un bureau (Présidente Pr M. Bagot, Secrétaire Pr M. Beylot-Barry et trésorier Dr N. Ortonne) et par un Comité scientifique.

### Principales difficultés diagnostiques et synergie entre les deux groupes Lymphopath et GFELC

La porte d'entrée de ces deux groupes est différente :
– Lymphopath : chaque pathologiste français peut envoyer tout premier diagnostic de lymphome (toutes localisations confondues et pas uniquement cutanées) à un pathologiste consultant (ou expert) du GFELC pour un second avis ;
– GFELC : ne sont inclus que les dossiers vus à la fois par un pathologiste et un clinicien du GFELC. Les dossiers sont par ailleurs inclus au stade initial mais aussi sur le suivi (rechute, transformation etc.) contrairement à Lymphopath qui ne concerne que le diagnostic initial.

Ainsi, un certain nombre de dossiers inclus dans Lymphopath, n'ayant pas été vus par un clinicien du GFELC, ne sont pas inclus dans la base GFELC.

Nous avons étudié (travail de thèse) les 2 760 dossiers de lymphoprolifératons cutanées inclus dans Lymphopath sur 2 ans (2010-2011) afin d'analyser à la fois les principales difficultés rencontrées par les pathologistes non spécialisés en lymphomes cutanés mais aussi d'étudier la synergie entre les deux groupes, Lymphopath et GFELC. L'objectif de ce travail était, d'une part, l'analyse du devenir des dossiers enregistrés sur Lymphopath dans la prise en charge des patients et, d'autre part, l'amélioration des pratiques du côté des pathologistes et des dermatologues. Côté pathologistes, en ciblant leur formation sur les problématiques qui posent le plus souvent problème mais aussi en limitant les demandes de deuxième lecture au cas où c'est utile. Côté cliniciens dermatologues, en les sensibilisant à cette confrontation anatomoclinique (si besoin en RCP régionale) avant toute demande de deuxième lecture microscopique et à la nécessité de fournir au pathologiste des données cliniques minimales nécessaires, plus particulièrement pour certains types de lymphoprolifératons cutanées.

En comparant le diagnostic du pathologiste initial (membre du GFELC [D2] ou non [D1]) et celui du deuxième avis (membre GFELC [D2] ou en réunion nationale aux multitêtes [D4]), nous avons observé 57 % de cas totalement concordants entre le diagnostic du pathologiste initial et celui du deuxième avis et 8,5 % de cas discordants. De plus, 30 % des cas étaient envoyés par le premier pathologiste comme diagnostic de lymphome cutané "douteux". Il est très intéressant de noter que 52 % seulement de ces cas douteux ont été résolus par la deuxième lecture anatomopathologique, mais que 48 % sont restés "douteux" à l'issue de cette deuxième lecture du fait de l'absence de corrélation préalable avec la clinique. La moitié (55,5 %) des patients ayant un diagnostic douteux en deuxième lecture a été vue par un clinicien du GFELC avec un diagnostic final, après confrontation anatomoclinique, dans la majorité (82,4 %) des cas.

Si nous analysons ces cas douteux, il existait deux problématiques principales : le diagnostic différentiel entre mycosis fongoïde (MF) et dermatose inflammatoire (eczéma, toxidermie…) qui représente la grande majorité (50 %) des cas douteux et celui, plus rare, d'hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome) *vs* lymphome B à petites cellules. L'intérêt d'une deuxième lecture anatomopathologique était très différent pour ces deux problématiques.

En effet, quand un pathologiste se posait la question MF *vs* dermatose inflammatoire, envoyer les lames du patient pour deuxième opinion à un "expert" pathologiste ne permettait de résoudre le problème que dans 29 % des cas. Tous les autres cas (71 %) ne pouvaient être résolus par cette deuxième lecture en l'absence de confrontation préalable avec la clinique.

Ainsi, pour cette problématique, le circuit devrait être d'abord de faire une confrontation avec la clinique, de prendre un peu de recul sur l'évolution du patient et uniquement après, en cas de problématique persistante, demander une deuxième lecture à un pathologiste "expert" et discuter du dossier en RCP régionale.

À l'opposé, pour le diagnostic différentiel entre une hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome) *vs* lymphome B à petites cellules (moins fréquent), la clinique était souvent peu discriminante et la deuxième lecture par un pathologiste "expert" utile, avec 72 % des cas résolus grâce à cette deuxième opinion en grande partie grâce à une analyse microscopique plus expérimentée mais aussi à l'utilisation de marqueurs complémentaires (ex. chaînes légères en HIS) et de techniques moléculaires (recherche de clone B, etc.).

En ce qui concernait les 8,5 % de cas discordants, la problématique de la classification des lymphomes B à grandes cellules et du diagnostic différentiel entre type jambe et centrofolliculaire était responsable de la majorité des discordances majeures en termes de prise en charge thérapeutique. Suite à l'observation de ces différents types de difficultés diagnostiques (responsables de doutes et discordances), nous avons proposé aux pathologistes l'utilisation de six algorithmes diagnostiques les plus proches possible de la pratique quotidienne, ayant comme objectif d'être une aide diagnostique pour ces problématiques en utilisant un minimum d'anticorps. Ces algorithmes ont été testés et seront disponibles sur le site du GFELC (gflec.org) prochainement. Mais, pour les utiliser de façon adéquate, il faut que le clinicien de son côté soit précis dans les renseignements cliniques qu'il fournit au pathologiste : description des lésions (type de lésions, taille, anamnèse : date d'apparition et évolution), antécédents, hypothèses diagnostiques cliniques.

L'envoi de lames pour un second avis pathologique ne peut être utile que s'il y a eu à l'échelon local (voire régional) une telle confrontation avec la clinique, en particulier pour certains types de lymphoprolifératons cutanés : MF *vs* dermatoses inflammatoires, lymphoprolifératons CD30, lymphomes T à petites cellules non MF, localisations secondaires de lymphomes… D'autres lymphoprolifératons cutanées comme le diagnostic différentiel entre hyperplasie lymphoïde réactionnelle et lymphome B à petites cellules, ou classification d'un lymphome B à grandes cellules, peuvent bénéficier d'emblée d'une double lecture anatomopathologique en incluant des outils complémentaires (d'immunohistochimie, d'hybridation *in situ* ou de biologie moléculaire).

## Perspectives d'avenir

Le fonctionnement du GFELC permet actuellement une prise en charge sanitaire des patients suspects de lymphome cutané avec, dans l'avenir, la nécessité de renforcer le rôle des RCP régionales permettant de lever les doutes diagnostiques de la plupart des patients. Fort de l'analyse des difficultés dans le diagnostic des lymphoprolifératons cutanées, nous souhaitons diffuser nos recommandations sous forme d'algorithmes et proposer des formations continues permettant d'apprendre l'utilisation de ces algorithmes. Sur le plan thérapeutique, l'inclusion dans des protocoles nationaux et internationaux est une part importante du GFELC. Notre principale difficulté serait de mettre en place une biobanque d'échantillons biologiques bien caractérisés sur le plan clinique, anatomopathologique et moléculaire afin de favoriser la recherche dans ce domaine. Nous avons déposé dans cette optique un appel d'offres biobanques.

## Conclusion

Le GFELC, groupe thématique de la SFD, est un exemple assez unique de groupe multidisciplinaire et multicentrique de dynamisme et longévité exceptionnels. Ce groupe permet une prise en charge des patients porteurs d'un lymphome cutané sur tout le territoire. Il permet aussi, sur le plan de la recherche et de l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques, d'avoir des cohortes de patients homogènes et bien caractérisés sur le plan clinique et anatomopathologique.

### Bibliographie


1. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B *et al.* pour le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés. Recommandations du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2010;137:611-621.
2. Grange F, D'Incan M, Ortonne N *et al.* pour le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés. Prise en charge des lymphomes B cutanés. Recommandations du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2010;137:523-531.
3. Schneider P, Plassa LF, Ratajczak P *et al.* NKp46-specific expression on skin-resident CD4(+) lymphocytes in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Invest Dermatol*, 2014;134:574-578.
4. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type: high frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation. *JAMA Dermatol*, 2014.
5. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-

like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2014;27:402-411.
6. Grange F, Joly P, Barbe C *et al.* Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
7. Julia F, Dalle S, Duru G *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms: Clinico-immunohistochemical Correlations in a Series of 91 Patients. *Am J Surg Pathol*, 2014;38:673-680.
8. Ingen-Housz-Oro S, Franck N, Beneton N *et al.* Folliculotropic T-cell infiltrates associated with B-cell chronic lymphocytic leukaemia or MALT lymphoma may reveal either true mycosis fungoides or pseudolymphomatous reaction: seven cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:77-85.
9. De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
10. Chevret E, Andrique L, Prochazkova-Carlotti M *et al.* Telomerase functions beyond telomere maintenance in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2014;123:1850-1859.
11. De Masson A, Guitera P, Brice P *et al.* Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2014;170:720-724.
12. Pham-Ledard A, Cowpli-Bonni M, Dousseau A *et al.* Diagnostic and Prognosis value of t(14;18) in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions *Am J Clin Pathol*, 2014 In press.
13. De Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD *et al.* Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014 Jul 18. pii: S0190-9622(14)01648-X.
14. Ghazi B, Thonnart N, Bagot M *et al.* KIR3DL2/CpG ODN interaction Mediates Sézary Syndrome Malignant T Cell Apoptosis. *J Invest Dermatol*, 2014 Jul 9. doi: 10.1038/jid.2014.286.
15. Du-Thanh A, Dereure O, Guillot B *et al.* Merkel cell polyomavirus: Its putative involvement in a particular subset of cutaneous lymphoma with possibly unfavorable outcome. *J Clin Virol*, 2014;61:161-165.

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