



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 155

SYNDROME DE SÉZARY AVANCÉES ACTUELLES Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2021

PAR :

Monsieur Bilal DAOUD

Né le 14 Mars 1994 à Tétouan

Pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : lymphomes T cutanés ; syndrome de Sézary ; physiopathologie ; diagnostic ; traitement

Membres du jury :

Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Monsieur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique

Rapporteur

Monsieur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie et Chimie

Juge

Monsieur Anas JEAIDI
Professeur d'Hématologie Biologique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houada	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

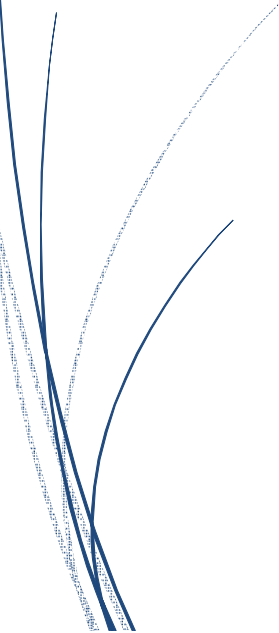
Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**



Dédicaces



***Après avoir rendu grâce à ALLAH
Le tout Puissant, le Miséricordieux, ainsi qu'à son
prophète Mohamad, paix et salut sur lui.
Par la grâce et la bonté de Dieu
qui a toujours guidé nos pas
et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et
d'en arriver là.***

Je dédie cette thèse...





À mes très chers parents

Mr Ahmed DAOUD

Et Mme Fatima AKBIB

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

*A travers ce modeste travail, je vous remercie,
Puisse ALLAH m'aider pour
rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.*

Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie.





À ma chère sœur et mes chers frères

Fatima Zohra, Ayoub, Otman et Mohamad

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour
et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes cotés et j'espère que vous
trouverez dans cette thèse l'expression
de mon grand affection pour vous.*

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À la mémoire de mes grands-pères et mes grands-mères

Mohamad DAOUD

Mohamad AKBIB

Amina AZZOUZ

Khadouj HAJJI

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.
Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos
âmes.*





À Mr. Mostapha Benaïssa
et à sa famille respectueuse

*C'est avec un immense plaisir que je vous écris ces quelques mots.
Les efforts que vous avez fait pour nous, le temps que vous nous avez
consacré, les conseils avisés qui éclaireront notre chemin...*

*je ne pourrais jamais vous remercier à la hauteur de ce que vous nous
avez donné. Merci, merci et merci encore !*

*Merci pour le soutien dont vous avez fait preuve durant mes longues
années d'étude*

Merci d'avoir pensé à moi et d'avoir pris le temps d'être si gentil

Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie.





À mes chers amis et collègues :

Cherif el bakkali , El Ghadiri Bilal , Mohamad Stitou , Mohamad El Haoudi , Abdelhadi El Haoudi , Fayçal El Kartouti , Khalid El Morabet , Abdelakrim Tifani , Ayoub El Jamaoui , Hassan Boulahyaoui , Anouar Tribak , Benazzouz Houcine , Yassin El Gueddari ...

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long de mes études.

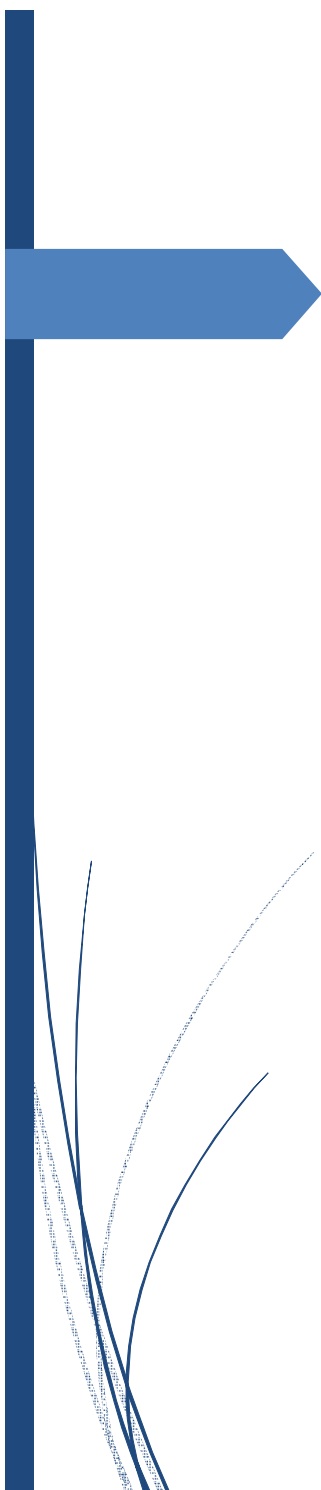
Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles, et des

camarades serviables et marrants.

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

À tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social



Remerciements



À notre maître et président de thèse
Madame le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur agrégée en Hématologie biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant
la présidence de notre jury de thèse
Permettez-nous Maître de vous témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect
Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime
et de notre respect profond et sincère*





À Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
et chef de service d'hématologie
à l'hôpital Ibn Sina Rabat

*Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant
ce travail et en nous faisant l'honneur d'en accepter
la direction.*

*Nous vous remercions pour votre écoute, vos conseils, votre
disponibilité et votre patience tout au long de la
réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre
profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

Nous souhaitons que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.





À notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Abdellah DAMI
Professeur agrégé de biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
et chef de service de biochimie toxicologie
HMIMV

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veuillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime et de
nos sentiments les plus respectueux*

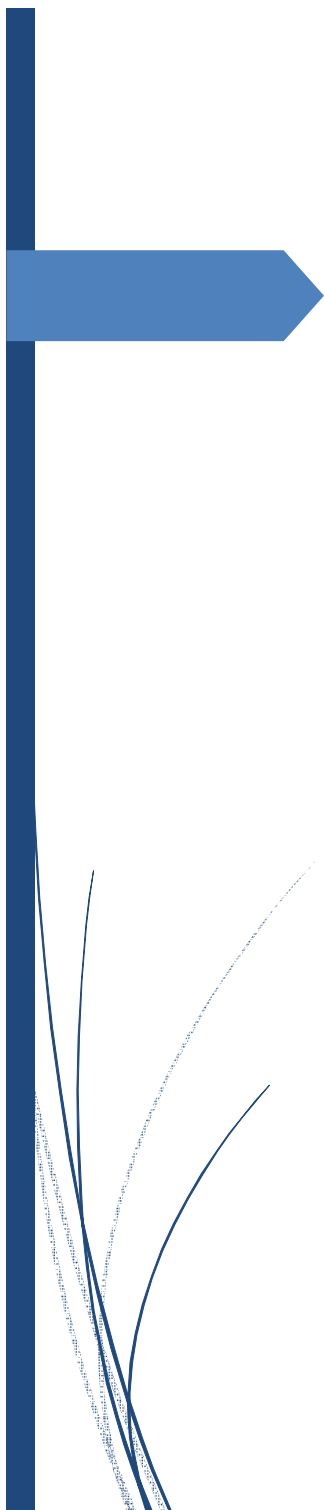




**À notre maître et juge de thèse
Monsieur ANASS JEAIDI,
Professeur en hématologie biologique
au centre de transfusion de l'HMIMV-Rabat**

*Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Nous vous remercions ce grand honneur que vous nousfaites.
Veuillez accepter, cher maître, notre grande
estime et haute considération.*





Liste des abréviations

LISTE DES ABRÉVIATIONS

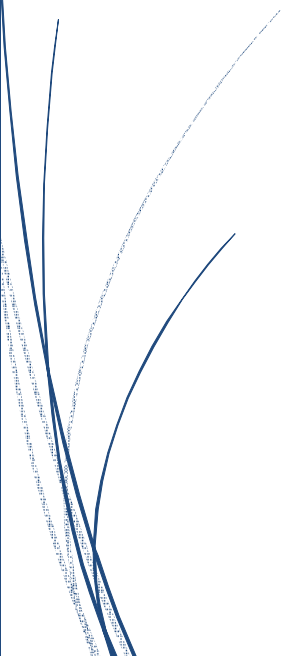
ADCC	: <i>antibody dependant cell cytotoxicity</i>
ADN	: <i>acide désoxyribonucléique</i>
ARNm	: <i>ARN messenger</i>
BSA	: <i>body surface area</i>
CARD11	: <i>Caspase Recruitment Domain Family Member 11</i>
CD	: <i>cluster de différenciation</i>
CGH-array	: <i>Comparative Genomic Hybridization array</i>
CLA	: <i>cutaneous lymphocyte-associated antigen</i>
CMH	: <i>complexe majeur d'histocompatibilité</i>
CPA	: <i>cellule présentatrice d'antigène</i>
CSH	: <i>cellule souche hématopoïétique</i>
CTCL	: <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>
CTLA-4	: <i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
DNMT	: <i>DNA methyltransferase</i>
DRESS sd	: <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
EORTC	: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
HAT	: <i>histones acétyltransférases</i>
HDAC	: <i>Histone deacetylase</i>
HERV	: <i>Human endogenous retroviruses</i>
HLA	: <i>human leukocyte antigen</i>
HTLV-1	: <i>human T cell lymphoma virus 1</i>
IFN- γ	: <i>Interféron gamma</i>
IG	: <i>immunoglobuline</i>

IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
ISCL	: <i>International Society of Cutaneous Lymphomas</i>
LT	: lymphocytes T
LNH	: lymphome non Hodgkinien
MFCG	: <i>Mycosis Fungoides Cooperative Group</i>
MGG	: coloration de May-Grünwald Giemsa
MO	: moelle osseuse
MALT	: <i>mucosa associated lymphoid tissue</i>
MiARNs	: micro ARNs
MF	: mycosis fongoïde
MFCG	: <i>Mycosis Fungoides Cooperative Group</i>
MTC	: <i>Central memory T cells</i>
MUM-1	: <i>Multiple myeloma oncogene-1</i>
nbUVB	: <i>Narrowband UVB</i> (UVB à bande étroite)
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	: <i>National Cancer Institut</i>
NCOR1	: <i>Nuclear receptor corepressor 1</i>
NF-Kb	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NGS	: <i>next-generation sequencing</i>
NK	: <i>Natural killer cells</i>
OMS	: organisation mondiale de santé
PALS	: <i>Peri-arteriolar lymphoid sheaths</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCE	: La photochimiothérapie extracorporelle
PD-1	: <i>death receptor-1</i>
PEAG	: Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PLC	: Progéniteur lymphoïde commun
PLCG1	: Phospholipase C, gamma 1
PUVA	: <i>psoralen and ultraviolet A</i> (photochimiothérapie)

REAL	: <i>revised european-american classification of lymphoid neoplasms</i>
SALT	: <i>skin associated lymphoid tissue</i>
iSALT	: <i>inducible skin-associated lymphoid tissue</i>
SATB1	: <i>special AT-rich sequence binding protein 1</i>
SCF	: <i>stem cell factor</i>
SCNV	: <i>somatic copy number variation</i>
SEER	: <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)</i>
SKY	: <i>Spectral karyotype</i>
SS	: <i>syndrome de Sézary</i>
SSNV	: <i>somatic single nucleotide variant</i>
mSWAT	: <i>Modified severity-weighted assessment tool</i>
T_{RM}	: <i>tissue resident memory T cells</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TEM	: <i>Effector memory T cells</i>
Th	: <i>lymphocyte T helper</i>
TLR	: <i>toll like receptors</i>
TNFα	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TNFR2	: <i>Tumor necrosis factor (TNF) receptor 2</i>
TNFSF11	: <i>Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11</i>
TNM	: <i>Tumor Nodes Metastasis</i>
Treg	: <i>Regulatory T cells</i>
TSST-1	: <i>Toxic shock syndrome toxin 1</i>
VIH	: <i>virus de l'immunodéficience humaine</i>
WES	: <i>whole exome sequencing</i>
WGS	: <i>Whole-genome sequencing</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : développement, maturation et recirculation des lymphocytes T et B (2).....	4
Figure 2 : les organes du système lymphoïdes (3).....	5
Figure 3 : l'hématopoïèse (6)	6
Figure 4 : morphologie des ganglions lymphatiques.....	8
Figure 5 : structure de la rate	10
Figure 6 : la barrière physique et immunologique de la peau.....	11
Figure 7 : formation des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau	13
Figure 8 : recrutement et recirculation des lymphocytes T CLA ⁺ vers la peau	14
Figure 9 : l'immunité innée	15
Figure 10 : les deux types d'immunité adaptative	17
Figure 11 : structure du récepteur d'antigènes des lymphocytes T (TCR)	21
Figure 12 : cellule de Sézary en Microscopie optique (albert Sézary à gauche)	44
Figure 13 : cellule de Sézary en microscopie électronique	45
Figure 14 : incidence relative des CTCL.....	47
Figure 15 : théorie de la stimulation antigénique chronique	51
Figure 16 : Structure de KIR3DL2.....	71
Figure 17 : Rôle des altérations de l'ADN méthyltransférase (DNMT) dans le développement de SS.....	73
Figure 18 : Rôle de miR-21 dans la résistance des cellules de Sézary à l'apoptose.....	78
Figure 19 : Sous-types de cellules T épidermotropes.....	84
Figure 20 : Origines distinctes des cellules T de MF/SS.....	85
Figure 21 : anomalies des cytokines dans le SS.....	87
Figure 22 : Conséquences de la production de cytokines par les cellules T malignes.....	88
Figure 23 : Rôle du microenvironnement cutané dans la progression de MF/SS.....	95
Figure 24 : Rôles des récepteurs de chimiokines dans le MF/SS	97
Figure 25 : L'élimination du clone malin grâce à l'immunothérapie mène à la restauration d'une réponse immunitaire normale.....	104
Figure 26 : forme de dermatite atopique du syndrome de Sézary précoce.....	108
Figure 27 : Mycosis fungoïde-like pour le syndrome de Sezary précoce.	109

Figure 28 : Érythrodermie dans le syndrome de Sézary (A : Erythrodermie exfoliative, B : Erythrodermie sèche et squameuse)	110
Figure 29 : « Faciès léonin » chez des patients atteints de syndrome de Sézary.....	110
Figure 30 : La leucémie sans érythrodermie initiale est une forme de syndrome de Sézary précoce.....	111
Figure 31 : a : kératodermie palmaire fissuraire douloureuse, B et C : desquamation des mains et des pieds avec des fissures sur les paumes et la plante des pieds	112
Figure 32 : perte de cheveux et ectropion.....	113
Figure 33 : Alopécie universalis chez un patient atteint de SS.....	113
Figure 34 : Décoloration jaune, hémorragies distales en éclats, onycholyse et onychomadèse.....	114
Figure 35 : Épaississement important, effritement et coloration jaune-brun de tous les ongles avec onycholyse, onychomadèse et hyperkératose sous-unguéale.	114
Figure 36 : Épaississement important, effritement et décoloration jaune-brun de tous les ongles.....	115
Figure 37 : Epaississement important, effritement, hyperkératose subunguéale et décoloration jaune-brun.	115
Figure 38 : modifications des ongles les plus courantes dans le syndrome de Sézary.....	117
Figure 39 : modifications les plus spécifiques des ongles observées dans le syndrome de Sézary.	118
Figure 40 : Infiltrat en bande sous épidermique sans épidermotropisme	120
Figure 41 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaires du derme avec des éosinophiles dispersés (a) Infiltration lymphocytaire périvasculaires (b)	121
Figure 42 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrier (flèche)	123
Figure 43 : épidermotropisme dans le SS.....	123
Figure 44 : Perte prononcée de l'expression de CD7 lors d'une biopsie cutanée du syndrome de Sézary.....	126
Figure 45 : Biopsie cutanée d'un patient atteint du SS présentant une forte expression du PD-1.....	127
Figure 46 : Les biopsies cutanées du SS montrent une forte expression du MUM-1	128
Figure 47 : Cellules de Sézary de petite taille. Coloration au MGG, fort grossissement.....	131
Figure 48 : Cellules de Sézary de grande taille. Coloration au MGG, fort grossissement....	131
Figure 49 : Principe de clonalité	137

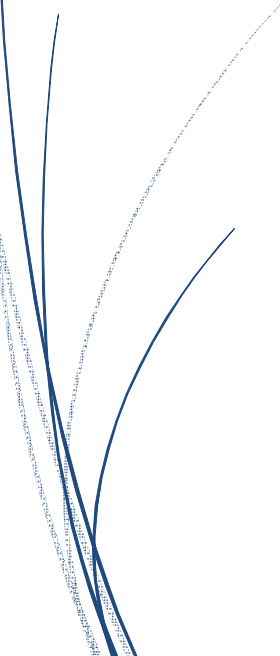
Figure 50 : classes de biomarqueurs dans le SS.....	141
Figure 51 : Dermatite actinique.....	150
Figure 52 : outil d'évaluation pondéré de la sévérité modifié (mSWAT) adapté de Levenson et Lund.	157
Figure 53 : Patient avec SS stade IVA1(185)	173

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Révision 2016 de la classification de l'OMS des néoplasmes lymphoïdes	28
Tableau II : Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL	35
Tableau III: Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS- EORTC 2005, fréquence et survie estimée	36
Tableau IV : Actualisation 2016 de la classification OMS 2008 des CTCL	39
Tableau V : Classification OMS-EORTC 2018 des lymphomes cutanés primitifs.....	42
Tableau VI : Les altérations génétiques les plus fréquentes du SS dans différentes études. ...	59
Tableau VII : Résumé des altérations génétiques récurrentes dans le syndrome de Sézary...	60
Tableau VIII : Variations du nombre de copies dans différents oncogènes	65
Tableau IX : Mesure des marqueurs de surface cellulaire dans les échantillons de patients SS	142
Tableau X : Mesure de l'expression génique dans les échantillons de patients SS (118).....	147
Tableau XI : Principales causes d'érythrodermies pouvant faire évoquer un SS (101).....	154
Tableau XII : Bilan d'extension : résumé des recommandations de l'ISCL/EORTC (180) .	162
Tableau XIII : Classification TNMB originale des CTCL d'après MFCG (180)	164
Tableau XIV : Système original de stadification des CTCL d'après MFCG (180).....	165
Tableau XV : Stades histopathologiques des ganglions lymphatiques dans le MF/SS	167
Tableau XVI : Classification TNMB actuelle de MF/SS -ISCL/EORTC 2007.....	170
Tableau XVII : Stadification ISCL/EORTC révisées 2007 du MF/SS(90,180)	171
Tableau XVIII : Facteurs de pronostic défavorables identifiés pour le SS	177
Tableau XIX : Principaux critères pour l'évaluation de la réponse au traitement par PCE(192).....	200



Sommaire



SOMMAIRE

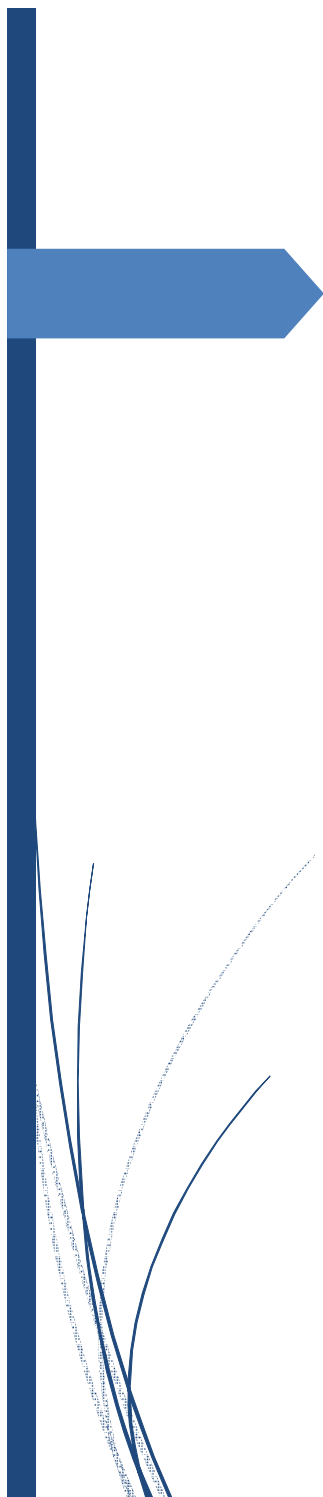
INTRODUCTION	1
I. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES :	4
A. Les organes du système lymphoïde :	4
a. Organe centraux	5
1. Moelle osseuse	5
2. Thymus	7
b. Organes périphériques.....	7
1. Les ganglions lymphatiques.....	7
2. La rate	9
3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)	10
3.1 Concept du SALT et iSALT	10
3.2 Migration des lymphocytes vers la peau « <i>Skin homing</i> »	13
B. Rappel d'immunologie :	15
C. La lymphopoïèse T :	18
a. Ontogénie et maturation	18
b. Régulation	20
c. Marqueurs spécifiques des lymphocytes T.....	20
d. Fonctions	21
D. Les maladies lymphoprolifératives :	24
a. Définition	24
b. Notion de clonalité et accumulation des cellules malignes.....	25
c. Mécanismes Physiopathologiques	26
d. Caractéristiques et classifications	27
II. CLASSIFICATIONS DES LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS :	33
A. Évolution des classifications des Lymphomes cutanés :	33
B. Actualisation 2018 de La classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés primitifs :	40
III. HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DU SYNDROME DE SÉZARY :	44

A. Historique :	44
B. Épidémiologie :	45
IV. ÉTIOLOGIES ET MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU	
SYNDROME DE SÉZARY :	49
A. Étiologies :	49
a. Hypothèse de la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux ou par du microenvironnement inflammatoire.....	49
b. L'étiologie virale.....	51
c. L'immunodépression et les traitements immunosuppresseurs	52
d. Prédisposition génétique et caractère héréditaire	53
e. Expositions professionnelles et environnementales.....	53
B. Mécanismes physiopathologiques :	54
a. Les anomalies génétiques :	54
1. Aberrations chromosomiques.....	55
2. Les mutations somatiques.....	62
3. Altération de variabilité du nombre de copies somatiques (<i>somatic copy number alterations</i>).....	64
4. Transcrits de fusion et expression génique différentielle	67
5. Rôle du KIR3DL2/CD158K	70
b. Les anomalies épigénétiques :	72
1. hypo-méthylation et hyper-méthylation	72
2. Histone désacétylase (HDAC)	74
3. MicroARNs (miARNs).....	75
c. Altération des voies de signalisation intracellulaires :	80
1. Il favorise l'expression de protéines antiapoptotiques comme Bcl2, ce qui favorise la survie des cellules T malignes.	83
2. le STAT3 est impliqué dans la régulation à la hausse de la transcription du facteur angiogénique VEGF.....	83
3. Il induit l'expression de l'IL-5 et d'autres cytokines impliquées dans l'érythrodermie et l'éosinophilie.....	83

4.L'activité de transcription de STAT3 est impliquée dans le pilotage de la placidité des cellules T (phénotypes Th2 et Th17), observée dans les stades avancés du CTCL.	83
5.Dans l'induction de l'expression d'un oncogène (miRNA-21, miRNA-22), le miRNA22 est également impliqué dans la survie des cellules T malignes en raison des activités antiapoptotiques.	83
d. Anomalies immunitaires spécifiques :	83
1. Cellule T maligne : Origine	83
2. Cellule T maligne : Activation et Prolifération.....	87
2.1 Anomalies des cytokines	87
2.2 <i>Skin Homing</i> et rôle du microenvironnement cutané dans la pathogenèse de SS	92
2.3 Perte de la diversité du répertoire TCR.....	98
3.Cellule T maligne : Mécanismes d'évasion immunitaire.....	99
4.Dysrégulation immunitaire et Susceptibilité infectieuse accrue	101
e.Origine du prurit dans le syndrome de Sézary :.....	105
V.DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SEZARY :.....	107
A.La présentation clinique :.....	108
B.Les examens paracliniques :.....	119
a.L'histologie	119
1.Examens anatomopathologiques	119
2.Immunohistochimie	125
3.BOM	129
b.Biologie	129
1.NFS.....	129
2.Frottis sanguin	130
3.Immunophénotypage par cytométrie en flux	133
4.Biologie moléculaire : test de réarrangement des gènes du récepteur de lymphocyte T (TCR) (Test de clonalité).....	136
4.1 Principe de clonalité.....	136
4.1.1Clonalité dans le syndrome de Sézary.....	138

4.1.2Marqueurs biologiques	140
4.1.3Marqueurs de surface cellulaire	142
4.1.4Marqueurs d'expression génétique	146
4.1.5Autres examens biologiques	149
c.Critères de diagnostic :	149
d.Diagnostic différentiel :	152
VI.STADIFICATION DU SYNDROME DE SÉZARY (STAGING) :	156
A.Bilan d'extension :	156
a.Clinique	156
b.Paraclinique	158
1.Histologie	158
2.Biologie	160
3.Imagerie	160
B.Classifications :	163
a.Classification TNMB actuelle (ISCL/EORTC 2007)	165
b.Stadification (staging)	171
C.Pronostic :	175
VII.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	182
A.Objectifs :	183
B.Moyens :	184
a.Traitement du fond	184
1.Traitements locaux (skin-directed therapies)	184
2.Traitements systémiques (systemic therapies)	187
3.Greffe de cellules souches hématopoïétiques	202
b.Traitement symptomatique	204
c.Le traitement de maintenance	205
C.Indications :	206
D.Evaluation et surveillance :	209

CONCLUSION	211
RESUME	214
BIBLIOGRAPHIE	218



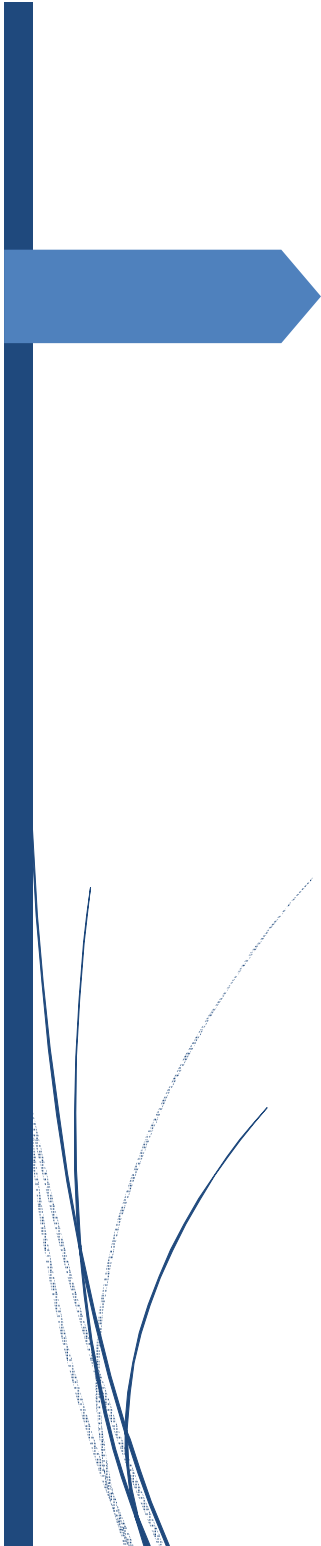
Introduction

Le syndrome de Sézary (SS), est un lymphome cutané à cellules T primitif, il constitue avec le mycosis fongoïde, la papulose lymphomatoïde et lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules, un groupe hétérogène appelé lymphomes cutanés à cellules T (CTCL en anglais : *Cutaneous T-cell lymphoma*).

C'est un type « leucémique » très rare des CTCL, caractérisé par une érythrodermie généralisée très prurigineuse, associée à des polyadénopathies généralisées, avec la présence dans le sang périphérique de cellules mononuclées « monstrueuses » appelées "cellules de Sézary ". C'est une pathologie touchant l'adulte préférentiellement âgé de plus de 60 ans, avec une prédominance masculine, il s'agit d'un lymphome très agressif, avec un pronostic sombre et une survie médiane d'environ 36% à 5 ans. Actuellement, son diagnostic est bien codifié avec le système ISCL/EORTC, et nécessite une approche multidisciplinaire avec une corrélation clinicopathologique et moléculaire précise.

En raison de la rareté de cette pathologie, les études menées sur le sujet manquent souvent d'évidence scientifique (taille d'échantillons minime, problèmes de recrutement des malades), et malgré des efforts de recherche considérables, qui ont été faits ces dernières années sur le SS, la cause exacte de cette maladie, qui demeure jusqu'à présent une maladie incurable et mortelle, reste largement inconnue ,et son enchainement physiopathologique précis reste énigmatique et n'a pas encore été entièrement élucidé.

Son pronostic sombre est majoré par l'absence de ressources thérapeutiques efficaces, le traitement du SS demeure à visée palliative dans la plupart des cas, puisque la majorité des traitements disponibles sont le plus souvent incapables d'induire des rémissions à long terme. L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'état des connaissances actuelles sur le syndrome de Sézary, de décrire ses aspects physiopathologiques récentes, de rapporter son diagnostic, ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette affection.



Rappels physiopathologiques

I. RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES :

A. Les organes du système lymphoïde :

L'immunité correspond à l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant, contre des agents pathogènes étrangers, notamment infectieux, ou contre des agressions internes, particulièrement la transformation tumorale, susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

Ce système immunitaire est constitué d'un ensemble d'organes et tissus dits lymphoïdes, destinés à la production, au développement et à la maturation des cellules lymphoïdes. Dont le but ultime, est de reconnaître le soi (auto-antigènes) et le non soi (antigènes étrangers), décrivant ainsi la réponse immune. Ils sont reliés entre eux par les circulations lymphatiques et sanguines, permettant ainsi aux cellules immunitaires de circuler en permanence dans ces organes et entre ces organes (figure 1). (1)

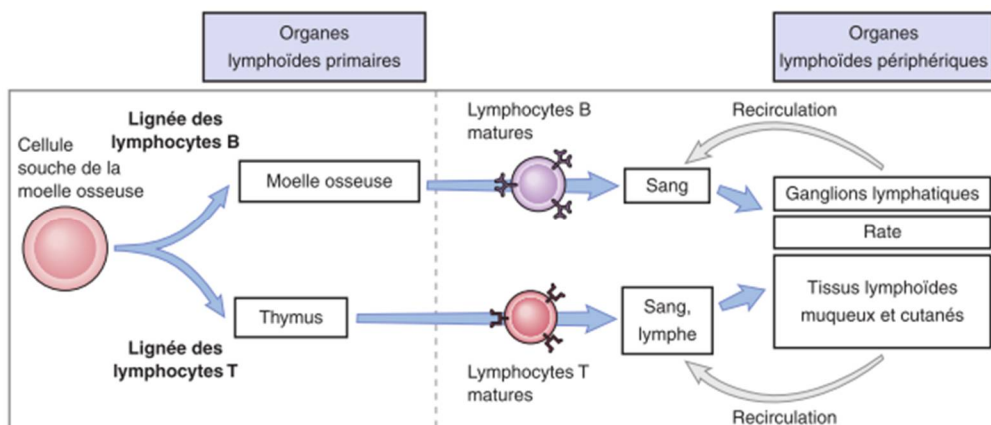


Figure 1 : développement, maturation et recirculation des lymphocytes T et B (2)

On distingue deux types d'organes lymphoïdes : (figure 2)

- Les organes centraux ou primaires, qui sont la moelle osseuse et le thymus. Dont la fonction est la production, le développement et la maturation des lymphocytes.
- Les organes périphériques ou secondaires, représentés par les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) et qui sont le lieu de l'interaction entre l'antigène et le lymphocyte.

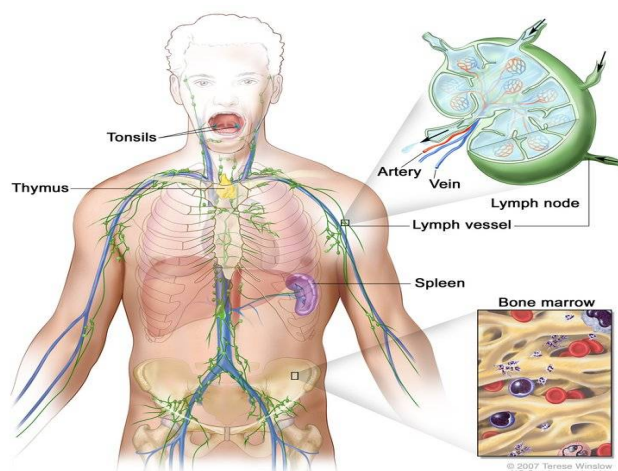


Figure 2 : les organes du système lymphoïdes (3)

a. Organe centraux

1. Moelle osseuse

La Moelle osseuse est un tissu situé au centre des os, elle est le siège de l'hématopoïèse (figure 3), c'est-à-dire de la synthèse de toutes les cellules sanguines. Avant la naissance, cet acte de développement cellulaire, se produit au niveau du mésoderme durant les 5 premières semaines de vie fœtale, et dans le foie et la rate du fœtus, du 3^{ème} au 6^{ème} mois de la grossesse. Et puis exclusivement dans la moelle osseuse à partir de la naissance et jusqu'à la fin de la vie. (1,4)

Ces éléments figurés de sang, proviennent tous de la MO à partir d'une cellule :

la cellule souche hématopoïétique (CSH). Il s'agit d'une cellule totipotente, auto-renouvelable, indifférenciée, capable de se transformer après engagement irréversible vers une lignée précise (différenciation) sous l'influence de différents facteurs et du microenvironnement médullaire. (5) On distingue :

- La myélopoïèse, formation des cellules matures myéloïdes, et qui comprend 4 lignés :
 - o La granulopoïèse : formation des polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles.
 - o L'Érythropoïèse : formation des hématies.
 - o La thrombopoïèse : formation des plaquettes.
 - o La monocytopoïèse : formation des monocytes
- La lymphopoïèse, formation des cellules matures lymphocytaires : lymphocytes T et lymphocytes B. (5)

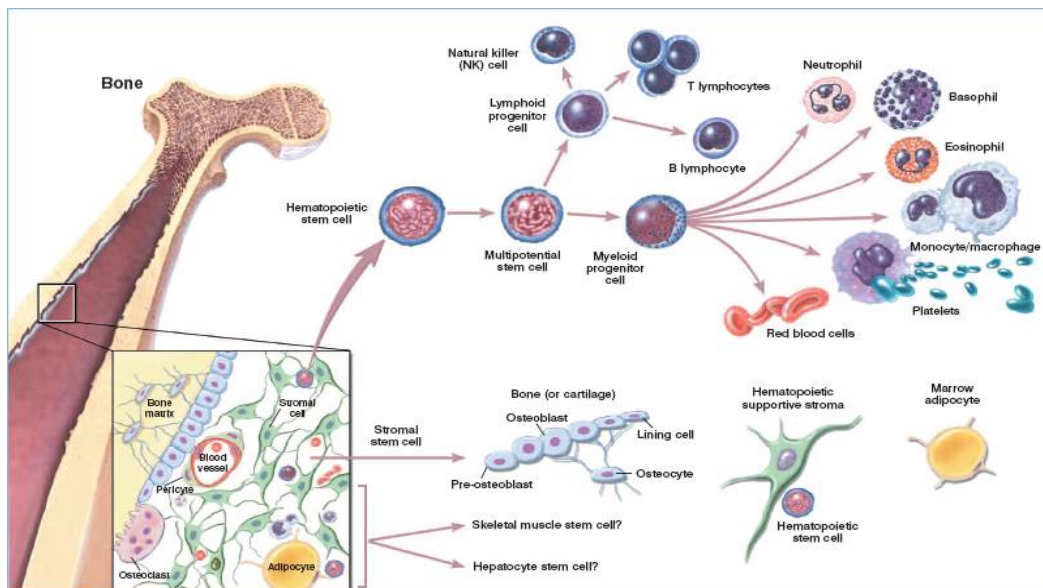


Figure 3: l'hématopoïèse (6)

Les lymphocytes B, arrivent à maturité dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T quittent la MO et vont au thymus, pour y mûrir. (2)

2. Thymus

Le thymus est un organe bilobé, situé au niveau du médiastin antéro-supérieur, entre le sternum et les grands vaisseaux. C'est le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T. (1,7)

Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules. Au sein de ces lobules se distinguent une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules postcapillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ils migrent ensuite vers le cortex pour se diriger vers la médullaire.(1,7)

Ces différentes régions ont des compositions cellulaires variées (cellules épithéliales spécialisées, des fibroblastes, des macrophages et des cellules dendritiques), dont chacune joue un rôle dans le processus de maturation, dont le but est de conserver les thymocytes ayant un TCR fonctionnel avec une capacité de reconnaissance du soi limitée. (1)

L'activité et la taille du thymus varie selon l'âge, avec un maximum vers l'âge de dix ans, et quand le système immunitaire arrive à maturité, le parenchyme thymique diminue continuellement jusqu'à son involution à l'âge adulte. (7)

b. Organes périphériques

1. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des agrégats nodulaires de tissus lymphoïdes d'aspect arrondi ou réniforme, Ils sont capsulés et connectés tout au long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme. Ils sont placés dans tout le corps, avec des regroupements au niveau inguinal, axillaire, cervical et abdominal. (1,2,4)

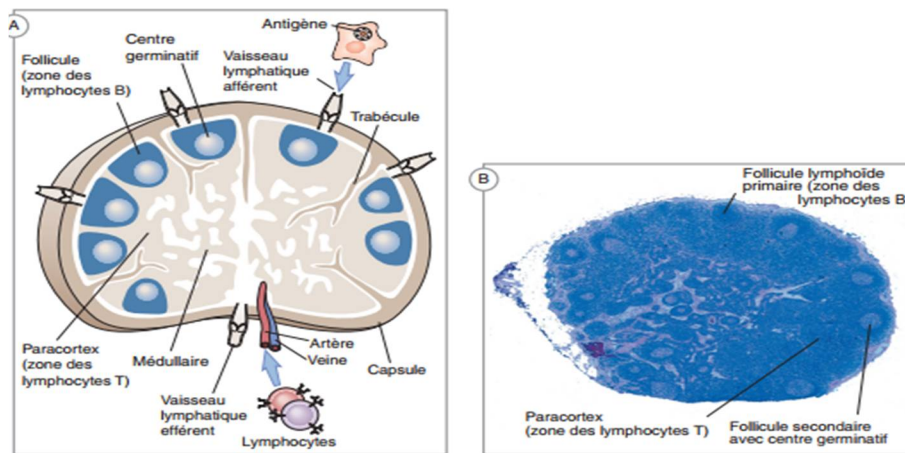


Figure 4 : morphologie des ganglions lymphatiques

Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent, le rôle des vaisseaux afférents est de drainer les fluides, appelé lymph, produits par tous les épithéliums et les tissus conjonctifs, ainsi que par la plupart des organes parenchymateux de l'organisme, des tissus vers les ganglions lymphatiques. Ce fluide contient des antigènes solubles, des cellules présentatrices d'antigène et des cellules dendritiques qui prélèvent les antigènes des microbes qui peuvent pénétrer à travers les épithéliums dans les tissus, le but derrière ce phénomène de capture et de transport des antigènes, étant de les concentrer dans les ganglions lymphatiques drainant la lymphe de ces territoires. Ce qui permet d'activer la réponse immunitaire spécifique des lymphocytes T et B. (2)

Les lymphocytes B sont concentrés dans des structures, situées à la périphérie ou cortex de chaque ganglion, portant le nom de follicules. (Figure 4) Si les lymphocytes B dans un follicule ont répondu récemment à un antigène, ce follicule peut contenir une région centrale appelée centre germinatif qui a un rôle dans la production d'anticorps. Les lymphocytes T sont concentrés à l'extérieur des follicules, dans une région adjacente, le paracortex ou zone paracorticale, Où ils interagissent avec des cellules dendritiques qui leur présentent des antigènes. (1,2)

Enfin, au centre, les sinus ou cordons médullaires riches en macrophages sont le site de capture des antigènes particuliers amenés par la lymphe. La lymphe et les cellules qu'elle contient sortent des ganglions par un canal efférent. L'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire. (1)

2. La rate

La rate est l'organe lymphoïde le plus volumineux, elle est de forme ovale et située dans l'hypocondre gauche. (1) si les ganglions lymphatiques, assurent le filtrage de lymphe émanant des organes et tissus, et donc la capture et la concentration des antigènes et par la suite l'activation des réponses immunitaires qui en ont résulté. La rate en tant qu'un organe branché dans la circulation sanguine, joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine. (2)

Elle est constituée de deux types de tissus (figure 5) : La pulpe rouge, riche en macrophages et en érythrocytes servant surtout à la dégradation des hématies sénescents.(7) La pulpe blanche, composée de lymphocytes T et B. Elle est localisée autour des artérioles qui pénètrent la capsule de rate accompagnées de cloisons de collagène, dans cette région les lymphocytes T se trouvent autour des artérioles dans la gaine lymphocytaire péri-artériolaire (PALS) et sont entourés de lymphocytes B qui forment la zone marginale. Aux limites de la PALS, de nombreuses accumulations de lymphocytes B sont observées (follicules primaires). Au cours d'une réaction immunitaire, ces derniers se développent en vrais follicules dotés d'un centre germinatif et d'une enveloppe folliculaire (follicules secondaires). (7)

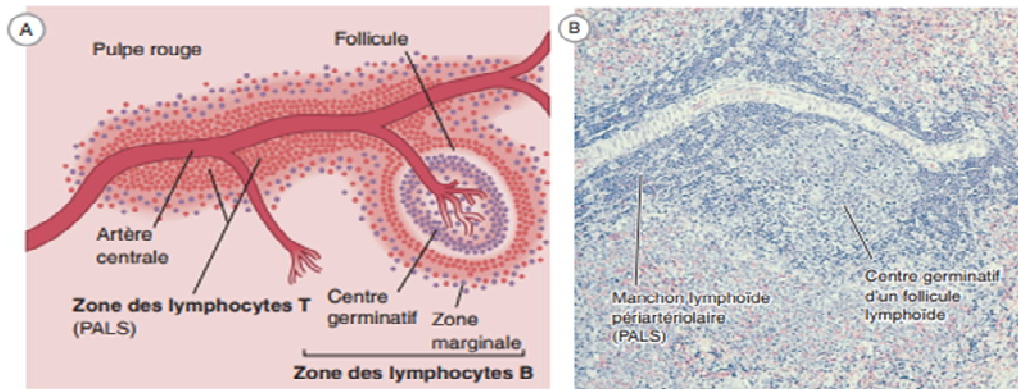


Figure 5: structure de la rate

3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) est composé d'amas de cellules lymphoïdes, situé dans le tissu sous-muqueux du tube gastro-intestinal ou des bronches, des voies urinaires et des glandes lacrymales. Dans ces tissus, on trouve des structures lymphoïdes diffuses ou de structures individualisées comme par exemple, dans le tractus digestif, les plaques de Peyer, l'appendice ou les amygdales. (1,7) Ces structures sont organisées comme des tissus lymphoïdes «sentinelles» pour être en état d'alerte contre les antigènes pénétrant dans les épithéliums et servent de sites de présentation d'antigène, processus qui nécessite normalement la migration des CPA vers la rate et les ganglions lymphatiques correspondants, qui sont les lieux habituels de présentation d'antigène. (2,8,9)

3.1 Concept du SALT et iSALT

Au sein de la peau, On trouve plusieurs types de cellules immunitaires, témoignant que ce dernier ne joue pas seulement un rôle de barrière physique, mais aussi de barrière immunologique qui assure une immuno-surveillance constante de la peau contre les agressions des pathogènes et des transformations néoplasiques, en parallèle avec les voies classiques de la réponse immunitaire. (Figure 6)

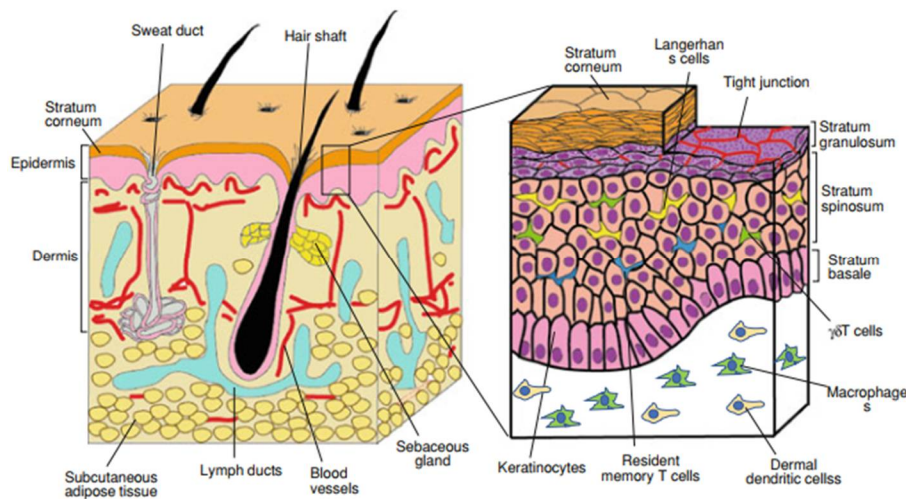


Figure 6 : la barrière physique et immunologique de la peau

Cette barrière est constituée par les kératinocytes, les cellules de l'immunité innée, comme les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques dermiques et les macrophages, et enfin par les lymphocytes T mémoires résidentes à la peau (T_{RM}) $CD45RO^+$, $CD4^+$ et $CD8^+$. Et par de nombreuses autres cellules immunitaires, recrutées dans la peau, lors de l'inflammation, telle que les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes T. (8,10–13)

Ces LT produisent une réaction immunitaire spécifique, mais retardée, car elle est précédée par un processus essentiel de présentation d'antigène. Et Pour faciliter cela, des structures lymphoïdes peuvent se former dans la peau dans certaines conditions pathogènes (agression antigénique ou lors d'une prolifération néoplasique). (8,10–13)

Ces structures correspondent au SALT ou tissu lymphoïde associé à la peau, concept introduit vers les années 1980, par des chercheurs en immunologie cutané. L'élaboration de ce concept a été fondée sur 3 constatations clés : (8,10–13)

- les cellules de Langerhans sont dérivées de la moelle osseuse et elles sont capables de présenter un antigène.

- Certaines sous populations de lymphocytes T expriment un tropisme cutané élevé.
- La maturation de ces lymphocytes T épidermotropes, a été nettement affectée par les cytokines et chimiokines produits par les cellules du microenvironnement cutané.

Sur la base de ces résultats, ces chercheurs ont proposé que des tissus lymphoïdes analogues au MALT, puissent exister dans la peau, servant ainsi de sites de présentation d'antigène. Et ils ont donné le nom SALT, à ces structures. Mais jusqu'à l'heure actuelle le SALT, reste un terme conceptuel. (8,13)

Cependant Récemment, Une structure d'amas de cellules lymphoïdes, nommée « iSALT » ou tissu lymphoïde inductible associé à la peau, a été trouvée dans la peau lors de l'inflammation, et elle a été proposée comme un site efficace pour la présentation des antigènes dans la peau. Il s'agit d'une structure qui apparaît de manière transitoire autour des veinules postcapillaires, en réponse à divers stimuli immunogènes, y compris les haptènes et les infections. (Figure 7) Elle est composée de différents types de cellules immunitaires, y compris les macrophages périvasculaires, les cellules dendritiques dermiques et les lymphocytes T.(8,13)

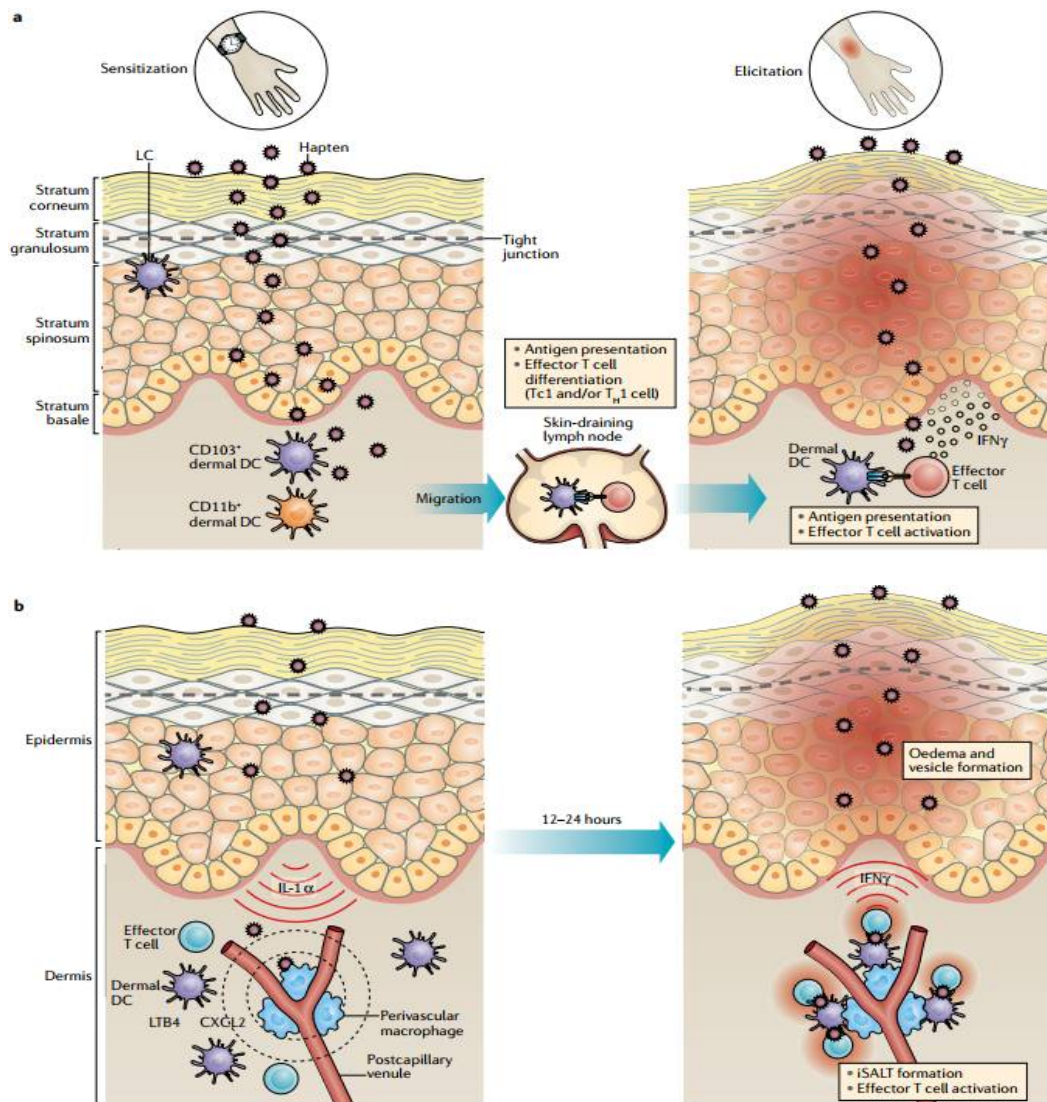


Figure 7 : formation des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau

3.2 Migration des lymphocytes vers la peau « Skin homing »

À cette barrière immunologique cutanée, constituée par ces différents types de cellules immunitaires résidentes à la peau, d'autres mécanismes de recrutement cellulaire ont été décrits, comme le *skin homing* ou « homing cutané », permettant de recruter une sous population précise de lymphocytes T circulantes vers la peau, sous l'influence d'interactions complexes, entre le réseau cytoquinique, produit par les cellules du microenvironnement cutané, en réponse à une agression antigénique ou une prolifération néoplasique bénigne ou maligne, et entre les cellules endothéliales des

veinules postcapillaires qui expriment des molécules de surface spécifiques suite à cette stimulation cytoquinique, et enfin entre un récepteur membranaire particulier de « homing cutané » porté par certains lymphocytes T circulantes épidermotropes . (8,10,12,14)

Ce marqueur de surface est nommé " CLA " ou l'antigène associé aux lymphocytes cutanés, il est exprimé par 15% à 20% des cellules T circulantes, il interagit avec les E-selectines, marqueurs de surfaces exprimés par les cellules endothéliales des veinules postcapillaires, (Figure 8) il permet d'initier l'extravasation des cellules T circulantes vers le tissu cutané, phénomène qui se réalise en plusieurs étapes en suivant des interactions moléculaires complexes (11,14)

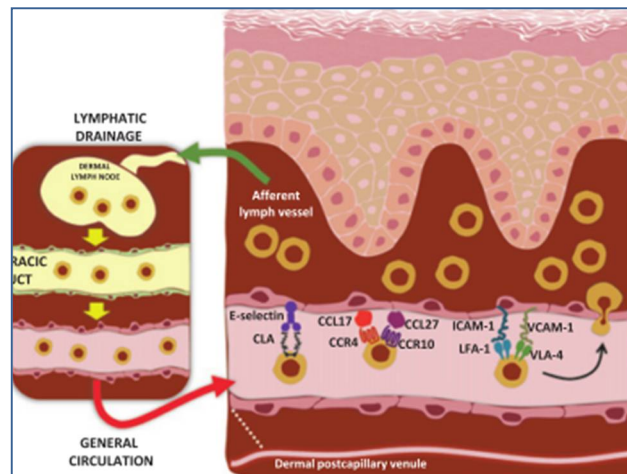


Figure 8 : recrutement et recirculation des lymphocytes T CLA+ vers la peau

Il a été établi que le CLA, joue un rôle dans l'immunité cutanée locale dans les dermatoses inflammatoires et dans les pathologies néoplasiques cutanées. Par exemple dans les lymphomes cutanés primitifs, comme le syndrome de Sézary, le CLA est fortement exprimé par les lymphocytes T malignes infiltrant la peau, ce qui suggère que son expression est primordiale pour la migration de ces cellules vers le tissu cutané. Récemment, l'interférence avec les mécanismes de « homing cutané », est considérée comme un traitement prometteur dans les lymphomes cutanés, en bloquant l'extravasation des leucocytes vers la peau. (11)

B. Rappel d'immunologie :

L'immunité est définie comme la résistance aux maladies, et plus particulièrement aux maladies infectieuses. L'ensemble des tissus, des cellules et des molécules qui participent à cette résistance anti-infectieuse est appelé système immunitaire, et la réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les agents pathogènes décrit la réponse immunitaire.

La fonction physiologique du système immunitaire est de prévenir les infections et d'éradiquer les infections déclarées, en plus il joue un rôle primordial dans la défense anti-tumorale. (2)

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent de deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative (figure 9 et 10).(2) Ces deux systèmes immunitaires se distinguent par leurs récepteurs de l'antigène, par le fait que l'immunité innée est moins spécifique, plus rapide et transitoire. L'immunité adaptative est plus spécifique, mais moins rapide, garde en mémoire l'antigène et donc est plus efficace et pérenne. (2)

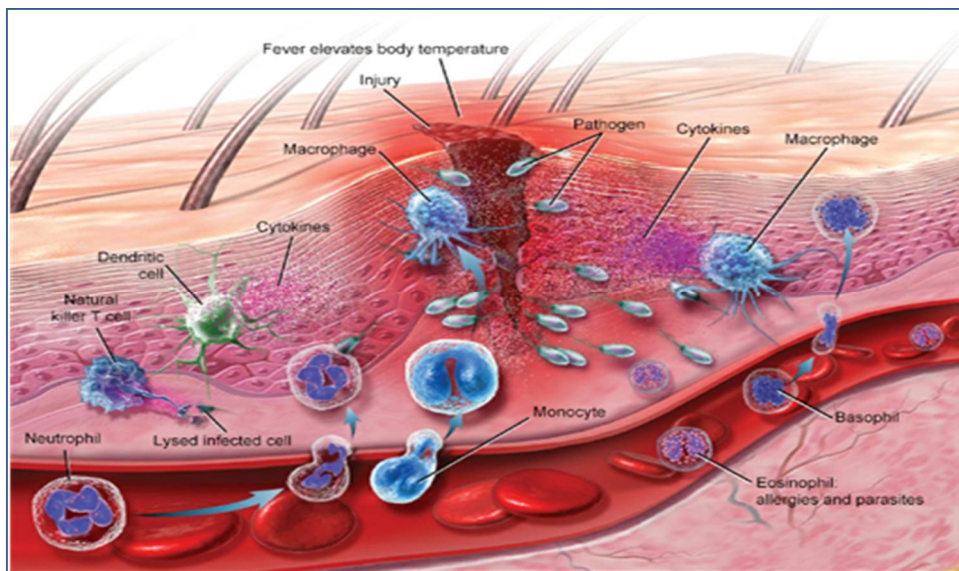


Figure 9 : l'immunité innée

L'immunité innée, est composée par : (2)

- Les Barrières épithéliales, qui constituent des véritables barrières physiques et chimiques qui bloquent la pénétration des microbes. Si les microbes réussissent à passer les épithéliums et à pénétrer dans les tissus ou dans la circulation, ils sont attaqués par des cellules spécialisées et de nombreuses molécules.
- Les phagocytes : neutrophiles et monocytes/macrophages, Les deux premiers types de phagocytes circulants, sont des cellules sanguines qui sont recrutées au niveau des sites d'infection, où ils reconnaissent et ingèrent les microbes afin de les détruire à l'intérieur de la cellule.
- Cellules dendritiques, répondent aux microbes en produisant des cytokines qui recrutent des leucocytes et déclenchent les réponses de l'immunité adaptative.
- Cellules tueuses naturelles (NK), constituent une classe de lymphocytes qui reconnaissent les cellules infectées ou stressées et répondent en tuant ces cellules infectées et en sécrétant une cytokine activatrice des macrophages, l'IFN- γ .
- Système du complément, est un ensemble de protéines circulantes et associées aux membranes. De nombreuses protéines du complément sont des enzymes protéolytiques et l'activation du complément nécessite l'activation séquentielle de ces enzymes, parfois appelée cascade enzymatique.
- Cytokines de l'immunité innée, en réponse à la présence de microbes, les cellules dendritiques, les macrophages et d'autres cellules, sécrètent des cytokines qui servent de médiateurs dans de nombreuses réactions cellulaires de l'immunité innée.

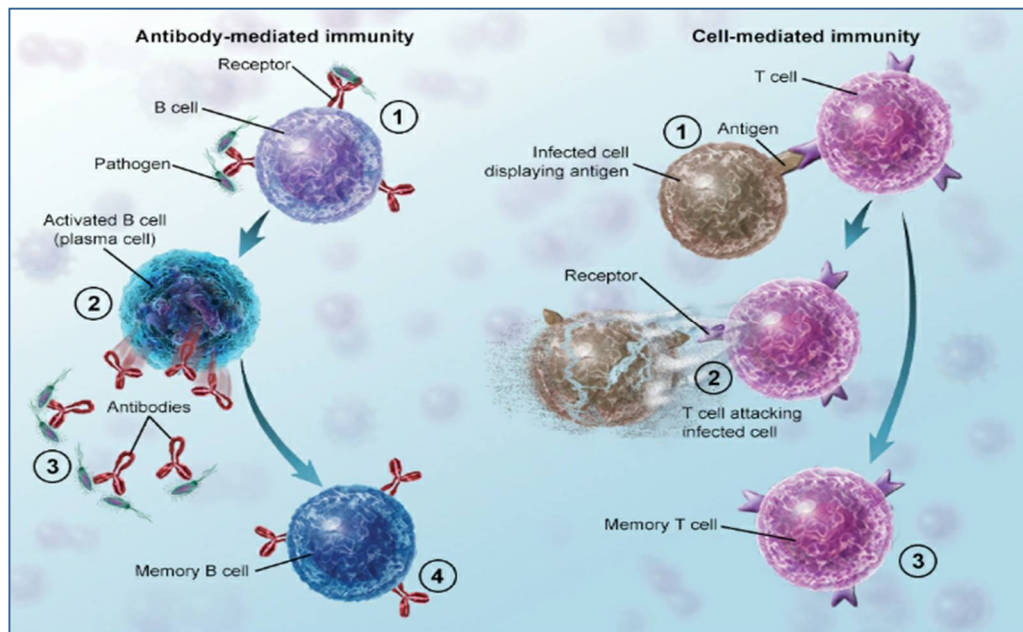


Figure 10 : les deux types d'immunité adaptative

L'immunité adaptative, comprend deux types : l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire (2) (Figure 10)

- L'immunité humorale, s'exerce par l'intermédiaire d'anticorps, qui sont produites par les lymphocytes B, et elle est destinée à opposer une défense aux microbes extracellulaires.
- l'immunité à médiation cellulaire, s'exerce par l'intermédiaire de lymphocytes T, et elle est destinée à opposer une défense aux microbes intracellulaires.

C. La lymphopoïèse T :

a. Ontogénie et maturation

Les lymphocytes T et B, sont issus du Progéniteur lymphoïde commun (PLC), qui provient de la CSH, la maturation des lymphocytes B se déroule au niveau de la MO, alors que cette maturation s'effectue en totalité au niveau du thymus pour les lymphocytes T.

Cette maturation se réalise en plusieurs étapes indépendantes de l'Antigène marquées par l'apparition ou la disparition de marqueurs (antigènes de membrane), elle se décompose en trois types de processus : prolifération des cellules immatures, expression des gènes codant le TCR et sélection des lymphocytes qui expriment un TCR fonctionnel.

A partir du PLC, les cellules précurseurs lymphoïdes T, se développent en trois stades de différenciations successives, dont le but est l'acquisition d'un complexe CD3-TCR fonctionnel, les Prothymocytes (stade I), les thymocytes intermédiaires (stade II), et les thymocytes matures (stade III) : (2,15)

- Stade des Prothymocytes ou thymocytes corticaux :

Les Prothymocytes qui proviennent du PLC, colonisent par voie sanguine le thymus vers les 9-10^{ème} semaines de la vie embryonnaire, Ils sont présents dans le cortex thymique et représentent 1 à 2% de la population thymique normale. Ils n'expriment pas les marqueurs CD4-et CD8- = thymocytes doubles négatifs, le CD3 non exprimé serait en position intra-cytoplasmique, Les chaînes du TCR commencent à se réarranger: essentiellement le locus de la chaîne β , ce qui permettra le réarrangement au locus de la chaîne α à l'étape suivante.

- Stade des thymocytes intermédiaires ou communs :

Egalement dans la zone corticale, les Prothymocytes évoluent en thymocytes communs, et acquièrent les marqueurs de surface CD4⁺ et CD8⁺ = thymocytes doubles positifs, ce stade est marqué par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR α/β , avec expression de CD1⁺ et CD5⁺ et de TCR, qui permet une sélection orientée par le CMH de ces thymocytes, seuls les lymphocytes T dont le TCR reconnaît le CMH du soi, survivent = sélection positive, les lymphocytes T qui réagissent très fortement avec le CMH, sont éliminés par apoptose = sélection négative. 95 % des thymocytes, ne continuent pas leur maturation, et meurent dans le thymus par apoptose, soit ils n'ont pas un TCR fonctionnel, soit ils sont éliminés par la sélection.

- Stade des thymocytes matures ou médullaires :

ce stade est marqué par la perte de CD1, les thymocytes qui survivent continuent leur maturation, et se localisent dans la médullaire du thymus, et deviennent des thymocytes simples positifs, portant le phénotype de lymphocytes T matures naïfs, exprimant exclusivement, soit la molécule CD4⁺CD8⁻ identifiant le phénotype T helper ou auxiliaire, soit CD4⁻ CD8⁺ caractérisant le phénotype des lymphocytes T suppresseurs ou cytotoxiques. Ces cellules passeraient alors dans le sang, pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique, où ils vont rencontrer l'antigène avec production des lymphocytes effecteurs de la réponse immune, qui vont coloniser la peau, les muqueuses, les parenchymes : lymphopoïèse T antigène-dépendante, les autres vont circuler de façon continue entre sang-lymphe.

Les lymphocytes T vierges restent habituellement quiescents, et dans cet état, ils ne témoignent pas d'activité auxiliaire ou cytotoxique. Quand des lymphocytes sont activés, ils produisent après plusieurs cycles de divisions cellulaires, des cellules filles dont quelques unes, retournent à l'état quiescent des cellules mémoires. D'autres

deviennent des cellules effectrices, exprimant une activité auxiliaire ou cytotoxique. Les cellules activées ressemblent à leurs parents : les cellules CD4⁺ activées, ne peuvent produire que des cellules CD4⁺, tandis que les cellules CD8⁺ donnent naissance uniquement à des cellules CD8⁺. Les lymphocytes T CD4⁺ ou lymphocytes T auxiliaires peuvent se différencier en deux sous populations cellulaires : Les lymphocytes T CD4⁺ Th1 et les lymphocytes TCD4⁺ Th2. (2,15)

Les lymphocytes sont activés quand le ligand spécifique se lie à son récepteur de surface. L'activation des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ est induite par des antigènes spécifiques présentés par des monocytes ou des cellules dendritiques, sous formes de peptides associés aux molécules CMH de classe II pour les CD4⁺ et de classe I pour les CD8⁺.(2,15)

b. Régulation

La régulation du développement des lymphocytes T est étroitement associée au microenvironnement du thymus. Cependant, en raison de modèles d'étude limités, les mécanismes régulant le développement des lymphocytes T sont encore peu compris. (16)

On peut classer les facteurs régulant la lymphopoïèse T en 3 types : (17)

- o Facteurs thymiques : thymuline, thymosine a1, thymopoiétine
- o Cytokines : IL 2, IL 3, IL 7, SCF
- o Facteurs cellulaires : cellules épithéliales du microenvironnement thymique ou *nurse cells*

c. Marqueurs spécifiques des lymphocytes T

- Antigènes de différenciation :
 - o Pan T ou lymphocyte T naïf : CD2, CD3
 - o Lymphocyte T helper (auxiliaire) : CD4, 2/3 des LT périphériques

o Lymphocyte T cytotoxique / suppresseur : CD8, 1/3 des LT périphériques

– Récepteurs de surface :

Récepteurs à l'antigène des Lymphocyte T : **TCR** dont la fonction est tributaire de la Co-expression de la molécule CD3, qui permet la transduction du signal antigénique à l'intérieur de la cellule.

Le TCR pour l'antigène peptidique présenté par des molécules du CMH est un hétérodimère composé d'une chaîne α et d'une chaîne β , chaque chaîne contient une région variable (V) et une région constante (C) (figure 11)

– Réarrangement géniques, ARNm du TCR

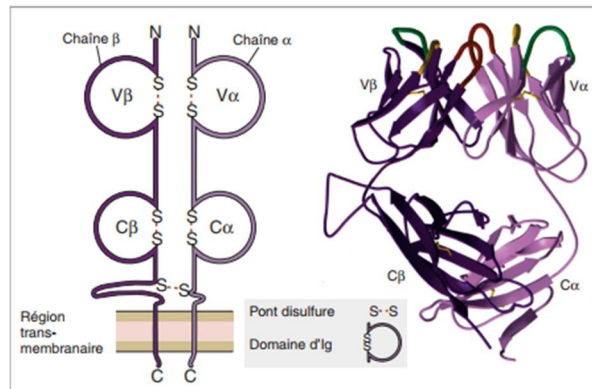


Figure 11 : structure du récepteur d'antigènes des lymphocytes T (TCR)

d. Fonctions

Tous les lymphocytes T peuvent reconnaître un Ag (grâce au TCR), mais il faut l'intervention du CMH : (18)

- si l'Ag est couplé à une molécule CMH II, les lymphocytes CD4 interviennent.
- si l'Ag est couplé à une molécule CMH I, ce sont les lymphocytes CD8 qui interviennent.

❖ Reconnaissance de l'Ag par le TCR des lymphocytes TH1

L'Ag, par exemple microbien, se fixe sur le TCR des TH1, ce qui induit la synthèse et la sécrétion de diverses cytokines :

- **IL-2** : stimule la prolifération B, la prolifération TH1, et limite la prolifération TH2
- **interféron γ** : stimule l'activation des monocytes en macrophages : ceci stimule la phagocytose, mais induit aussi le Switch isotypique dans les lymphocytes B du follicule vers les IgG1 et IgG2a (anticorps **opsonisants**)

Bilan : il se forme des complexes Ag + Ac opsonisants + complément qui seront phagocytés par les macrophages. C'est une **réponse essentiellement phagocyte dépendante** (rôle essentiel dans l'hypersensibilité retardée et l'infection).(18)

❖ Reconnaissance de l'Ag par le TCR des lymphocytes TH2

Les Ag sont ici essentiellement des **allergènes ou des parasites** (avec intervention des mastocytes, basophiles et éosinophiles).

La fixation de l'Ag sur le TCR des TH2 provoque la synthèse et la sécrétion de :

- **IL-4** : stimule le switch dans les lymphocytes B vers la synthèse d'IgE
- **IL-5** : stimule la croissance des éosinophiles (et le switch vers les IgA)
- **IL-6** : stimule la croissance des plasmocytes pour sécréter des Ig
- **IL-10** : réprime la réponse macrophagique.

Les IgE produites peuvent se fixer sur les basophiles et mastocytes (récepteurs spécifiques) et produire la dégranulation.(18)

❖ Implication des lymphocytes CD8+

2 types d'action :

- contrôle de la réponse immune humorale (**effet T suppresseur**)
- **réponse cytotoxique**

Les CD8 « précurseurs » reçoivent un premier signal (après contact avec la cible qui porte un Ag et une molécule de classe 1 ; Ex = Ag viral sur une cellule), ce qui entraîne l'apparition en surface de récepteurs pour l'IL-2. Des cellules CD4 qui reconnaissent l'Ag couplé au CMH classe 2 vont produire de l'IL-2 qui va stimuler les CD8, ce qui entraîne leur prolifération et expansion.

La cible est ensuite lysée :

- ✓ soit directement si elle porte des complexes CMH1 + Ag [les granulations des CD8 activés libèrent de la perforine (qui troue la membrane de la cible) et du granzyme (qui pénètre par les pores créés) qui active la cascade des caspases et entraîne l'apoptose de la cible : en parallèle le FAS-ligand des CD8 se couple aux molécules FAS de la cellule cible, activant les premières étapes de la cascade des caspases]
- ✓ soit au sein d'un mécanisme appelé ADCC (*antibody dependant cell cytotoxicity*) quand la cible est recouverte au préalable d'anticorps. (18)

❖ Réponse humorale T indépendante

- **Surtout pour les Ag non protéiques (saccharidiques).** Elle produit surtout des IgM (pas ou peu de switch isotypique), ou par exemple pour le pneumocoque (et autres bactéries encapsulées saccharidiques) avec commutation vers les IgG2
- **S'effectue surtout dans la pulpe blanche de la rate** (zone marginale abondante avec nombreux macrophages résidents actifs sur les pneumocoques). En cas de splénectomie, la réponse anti infectieuse sera plus difficile ou inexistante : la vaccination avant splénectomie (programmée) permet de développer une immunité IgG par les autres formations lymphoïdes (ganglions).(18)

D. Les maladies lymphoprolifératives :

a. Définition

Maladies malignes du tissu hématopoïétique, caractérisées par une prolifération clonales de cellules lymphoïdes B ou T, matures ou immatures, aboutissant à leur accumulation dans le sang, la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes, voire même parfois dans les organes non hématopoïétiques. (19)

En général :

- Si accumulation de cellules matures : maladies d'évolution lente = hémopathie lymphoïde chronique
- Si accumulation de cellules immatures (jeunes): maladie d'évolution rapide = leucémie aigue

En fait, le terme maladies lymphoprolifératives regroupe des entités dont la physiopathologie et l'expression clinique sont très différentes, conduisant à des démarches diagnostiques et thérapeutiques différentes. (1)

Les proliférations lymphocytaires malignes sont de phénotype B dans 80 % des cas, la seule exception concerne les localisations primitivement cutanées des lymphomes qui sont très largement de phénotype T (Mycosis Fungoïdes, Syndromes de Sézary).

Ces maladies ont comme point commun d'être monoclonales et la mise en évidence biologique de cette monoclonalité est utilisée en pratique courante pour conduire au diagnostic.(1)

b. Notion de clonalité et accumulation des cellules malignes

Maladie qui se déclare à partir d'une cellule maligne (où s'est produit l'événement oncogénique = « mutation » génétique inaugurale de la transformation maligne). Toutes les cellules malignes qui dérivent par division, de la cellule mère unique initiale, porteront la même anomalie (marque de fabrique), constituant ainsi une population monoclonale. Cependant, Il n'est pas exclu qu'à l'intérieur de ce clone, apparaissent des mutations qui sont différentes dans chaque cellule du clone, on appelle cela la diversité intra clonale.(1,19)

Exemples de marque de clone :

- anomalie chromosomique (génotype) : translocation (9;22)= chromosome Philadelphie pour la LMC (leucémie myéloïde chronique)
- marqueur membranaire ou intracytoplasmique (phénotype) = Ag spécifique =Cluster de différenciation ou CD: CD20 pour LHN B, CD 3 pour LNH T

L'accumulation des cellules malignes résulte, soit d'une cinétique de croissance cellulaire plus rapide que les cellules normales = avantage de prolifération. Soit que ces cellules, meurent plus lentement = défaut d'apoptose.(19)

Les conséquences hématologiques, de cette accumulation peuvent être fatales :(19)

- la Prolifération du clone malin va provoquer :
 - Une hypercellularité.
 - Une tuméfaction du tissu hématopoïétique (splénomégalie, adénopathies...).
 - Un envahissement des tissus sains.

- la Dépression de l'hématopoïèse normale est à l'origine :

→ De l'insuffisance médullaire (cytopénies)

→ Des troubles immunitaires (susceptibilité infectieuse accrue +++...)

c. Mécanismes Physiopathologiques

La croissance cellulaire normale, est contrôlée par deux types de gènes: les proto-oncogènes et les anti-oncogènes. Le proto-oncogène stimule la prolifération cellulaire, alors que l'anti-oncogène ou gène suppresseur de tumeur, au contraire inhibe cette division cellulaire par les phénomènes d'apoptose.(19) A l'état normal, il y a un équilibre entre prolifération/apoptose.

Les maladies lymphoprolifératives résultent, comme toute hémopathie ou prolifération maligne, de la perturbation de cet équilibre entre ces gènes, par des mutations qui vont soit activer anormalement un oncogène, ou bien inactiver un anti-oncogène.

Le résultat est une prolifération anormale de cellules appartenant à un même clone cellulaire ayant subi un événement génétique (mutation) conduisant à leur transformation (la cellule n'est pas cancéreuse au départ). Les cellules cancéreuses ont deux caractéristiques :

- Pouvoir de prolifération illimité : immortalité
- Induction de tumeurs : tumorigénicité (= capacité à induire des tumeurs)

La carcinogenèse est un phénomène complexe : il ne suffit pas d'une seule mutation. Il faut :

- un signal de prolifération (déclencheur)
- une altération des gènes suppresseurs de tumeurs (19)

d. Caractéristiques et classifications

Les hémopathies lymphoïdes peuvent être de type T ou B, aiguës ou chroniques. Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques, des proliférations développées à partir des cellules matures qui sont de loin les plus nombreuses et les plus variées, donnant les hémopathies lymphoïdes chroniques.(19)

Elles sont caractérisés par : Un Syndrome tumoral, clinique et/ou biologique, avec Hyperproduction de cellules lymphoïdes matures ou immatures (hyperleucocytose avec lymphocytose) et Présence fréquente d'adénopathies, associées souvent à une hépatosplénomégalie. Et parfois Sécrétion d'immunoglobuline aberrante (si clone lymphoïde B) = Ig Monoclonale.(19)

La classification 2008 de L'OMS des néoplasmes hématopoïétiques et lymphoïdes, représente le gold standard pour le diagnostic des maladies lymphoprolifératives. Elle a classé les différents types des hémopathies lymphoïdes en plusieurs entités en se basant sur des critères, cliniques, histologiques, immunohistochimiques, et moléculaires. Des révisions importantes ont été apportées en 2016 (tableau I), sur la lumière de critères cliniques et moléculaires, facilitant ainsi le diagnostic de ces hémopathies. (20,21)

Tableau I: Révision 2016 de la classification de l'OMS des néoplasmes lymphoïdes

Néoplasmes à cellules B matures	Lymphome folliculaire de type pédiatrique*
leucémie lymphoïde chronique / petit lymphome lymphocytaire	Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement IRF4*
Lymphocytose monoclonale à cellules B *	Lymphome cutané primitif centrofolliculaire
Leucémie prolymphocytaire à cellules B	Lymphome à cellules du manteau
Lymphome splénique de la zone marginale	Néoplasie in situ des cellules du manteau*
leucémie à tricholeucocytes	lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), NSA
Lymphome splénique / leucémie à cellules B, inclassable	Type de cellule B du centre germinatif*
Lymphome splénique diffus à petites cellules B de la pulpe rouge	Type de cellule B activé*
Variante de la leucémie à tricholeucocytes	Lymphome B à grandes cellules riche en lymphocytes T et en histiocytes
Lymphome lymphoplasmocytaire	DLBCL primaire du système nerveux central (SNC)
maladie de Waldenström	DLBCL cutanée primaire, du type membre inférieur
MGUS: gammapathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance), IGM *	EBV1 DLBCL, NOS *
maladie des chaînes lourdes Mu (à IGM)	Ulcère mucocutané EBV1 *
maladie des chaînes lourdes Gamma (à IGG)	DLBCL associée à une inflammation chronique
maladie des chaînes lourdes alpha (à IGA)	Granulomatose lymphomatoïde
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), IgG / A *	Lymphome primitif médiastinal (thymique) à grandes cellules B
Myélome plasmocytaire	Lymphome intravasculaire à grandes cellules B
plasmocytome solitaire osseux	Lymphome à grandes cellules B ALK1
plasmocytome extra osseux	Lymphome plasmablastique
Maladies de dépôt d'immunoglobulines monoclonales*	lymphome primitif des séreuses
Lymphome extranodal de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Lymphome du MALT)	HHV81 DLBCL, NOS *
Lymphome nodal de la zone marginale	Lymphome de Burkitt
Lymphome de la zone marginale nodale pédiatrique	Lymphome de type Burkitt-like avec aberration 11q *
Lymphome folliculaire	Lymphome à cellules B de haut grade, avec réarrangements MYC et BCL2 et / ou BCL6 *
Néoplasie folliculaire in situ*	Lymphome à cellules B de haut grade, NSA *
Lymphome folliculaire de type duodénal*	Lymphome à cellules B, inclassable, avec des caractéristiques intermédiaires entre DLBCL et lymphome de Hodgkin classique

Néoplasmes matures T et NK	Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK+
Leucémie polymphocytaire à cellules T	Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK- *
Leucémie lymphocytaire granulaire à grandes cellules T	Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire *
Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK	lymphome hodgkinien
Leucémie agressive à cellules NK	Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire
Lymphome systémique à cellules T EBV1 de l'enfance *	Lymphome hodgkinien classique
Lymphome à type d'hydroa vacciniforme *	Lymphome de Hodgkin classique type sclérosant nodulaire
Leucémie / lymphome à cellules T chez l'adulte	Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome extranodal à cellules NK / T, type nasal	Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome T associé à une entéropathie	Lymphome de Hodgkin classique pauvre en lymphocytes
Lymphome T épithéliotrope intestinal monomorphe*	syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD)
Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*	Hyperplasie plasmocytaire PTLD
Lymphome hépatosplénique à cellules T	Mononucléose infectieuse PTLD
Lymphome à cellules T de type panniculite-like sous-cutanée	hyperplasie folliculaire floride PTLD*
Mycose fongoïde	Polymorphe PTLD
Syndrome de sézary	Monomorphe PTLD (types de cellules B et T / NK)
syndrome lymphoprolifératifs cutanés primaires CD301 à cellules T	Lymphome hodgkinien classique PTLD
Papulose lymphomatoïde	Néoplasmes à cellules histiocytaires et dendritiques
Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules	Sarcome histiocytaire
Lymphome cutané primitif T à grandes cellules	Histiocytose à cellules de Langerhans
lymphome cutané T épidermotrope CD8+ « agressif »	Sarcome à cellules de Langerhans
le lymphome cutané primitif T CD8+ acral*	Tumeur indéterminée des cellules dendritiques
syndrome lymphoprolifératif primaire cutané CD4+ à petites / moyennes cellules T *	Sarcome à cellules dendritiques interdigitantes
Lymphome périphérique à cellules T, NSA	Sarcome folliculaire à cellules dendritiques
Lymphome T angio-immunoblastique	Tumeur fibroblastique réticulaire
Lymphome folliculaire à cellules T *	Xanthogranulome juvénile disséminé
Lymphome nodal périphérique à cellules T avec phénotype TFH *	Maladie d'Erdheim-Chester*

* Changements par rapport à la classification de 2008

NSA (*not otherwise specified*) : non classé

Selon la nouvelle classification de l'OMS, plusieurs entités histologiques ont été catégorisées, grâce aux progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (analyse du transcriptome et *CGH-arrays*), cependant deux grandes entités sont à souligner, ce sont les leucémies et les lymphomes qu'ils soient d'origine B ou T.

Le lymphome est un terme «générique», désignant des proliférations malignes monoclonales de cellules lymphoïdes, de type B ou T, se développant initialement au niveau des organes lymphoïdes secondaires (ganglionnaires ou extra ganglionnaires). On distingue deux catégories principales de lymphome : la maladie de Hodgkin et le lymphome non Hodgkinien (LNH). Ce dernier est un ensemble de proliférations différentes sur plan clinique, histologique, Pronostic et thérapeutique du la maladie de Hodgkin, en plus de la présence spécifique de cellules de Reed-Sternberg dans cette dernière.(22,23)

Le LNH, est une maladie qui se voit à tout âge, essentiellement adulte, elle peut toucher n'importe quel organe : ganglions, viscères, système nerveux central, os, peau..., son type histologique conditionne la présentation clinique, le pronostic et traitement.

Tout lymphome peut être leucémique ou « leucémisé », c'est-à-dire présence de cellules lymphomateuses en excès dans le sang, à la présentation ou à un moment donné de l'évolution à l'exception du lymphome de Hodgkin, c'est la traduction d'un envahissement médullaire.(23)

Tout lymphome peut être ganglionnaire ou extra ganglionnaire (*nodal* ou *extra-nodal* en anglais), *nodal lymphoma* = ce sont des lymphomes des ganglions lymphatiques ou assimilés: rate, anneau de Waldeyer, thymus... *extra nodal lymphoma* = ce sont des lymphomes extra ganglionnaires (sites lymphoïdes accessoires). Exemples : lymphomes du tube digestif, lymphomes du système nerveux central, lymphomes cutanés...

Parmi les exemples des lymphomes extra ganglionnaires, on cite le syndrome de Sézary, qui est le sujet de notre thèse. C'est un lymphome T cutané primitif, se développant initialement au niveau de la peau, autrement dit sans localisation extra-cutanée au moment du diagnostic après un bilan d'extension complet (sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral au moment du diagnostic). Il s'agit d'un lymphome non hodgkinien extra ganglionnaire primitif (*Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma*), qui constitue avec le mycosis fongoïde, le Papulose lymphomatoïde et Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules, un groupe hétérogène appelé lymphomes cutanés à cellules T (CTCL en anglais : *Cutaneous T-cell lymphoma*) (24)



Classifications des lymphomes cutanés primitifs

II. CLASSIFICATIONS DES LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS :

A. Évolution des classifications des Lymphomes cutanés :

Les lymphomes cutanés primitifs, sont définis comme des proliférations malignes de lymphocytes T ou B dans la peau, sans aucune évidence de localisation extra-cutanée au moment du diagnostic (bilan d'extension négatif contestant le caractère secondaire de l'atteinte), Ils représentent un groupe d'entités très hétérogènes par leurs caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires, évolutives, thérapeutiques et pronostiques.(25)

Après les lymphomes digestifs, les lymphomes cutanés représentent la localisation la plus fréquente des lymphomes extra-ganglionnaires, et Contrairement aux lymphomes ganglionnaires et systémiques, où prédominent les proliférations de phénotype B, Les lymphomes T cutanés représentent 75% à 80% des lymphomes cutanés primitifs, tandis que les lymphomes B cutanés ne représentent que 20% à 25%. (25,26)

Cependant il faut souligner, que la reconnaissance et l'individualisation de groupe des lymphomes cutanés primitifs, par rapport aux lymphomes systémiques ont été longues, et les connaissances et les concepts dans ce sens ont beaucoup évolué au cours du temps.(26)

Ces lymphomes étaient au début classés en utilisant les classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires comme la classification actualisée à usage clinique de Kiel (Tableau II). Le principe de cette classification est basé sur le fait que chaque étape de maturation cellulaire lymphoïde a un équivalent néoplasique. Elle avait comme inconvénient de faire appliquer aux lymphomes cutanés des protocoles thérapeutiques conçus pour des lymphomes ganglionnaires, malgré le fait que certaines chimiothérapies agressives ne soient pas adaptées aux lymphomes cutanés de faible grade de malignité. Il est alors apparu primordial de distinguer les lymphomes

primitivement cutanés (sans localisation extra cutanée au moment du diagnostic après un bilan d'extension complet) des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine. En effet, de nombreuses études ont dévoilé que pour un tableau histologique proche, et même parfois identique, le pronostic des lymphomes cutanés pouvait être très différent de celui des lymphomes d'autres localisations, en particulier ganglionnaires.(26)

Le développement des techniques de biologie moléculaire et d'immunophénotypage, ainsi que des analyses cliniques plus approfondis, ont permis l'identification et la caractérisation de nouveaux types de lymphomes. La démonstration de la mauvaise reproductibilité de la classification de Kiel pour ce type de lymphomes et la mise en évidence de particularités propres aux lymphomes cutanés, ont ensuite conduit le Groupe européen d'étude des lymphomes cutanés « EORTC » à proposer en 1997 une classification plus adaptée aux lymphomes cutanés primitifs (Tableau II). Cette classification a eu une actualisation en 2005 (Tableau III), qui visait à homogénéiser les concepts avec ceux de la classification OMS.(26)

Tableau II: Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL (groupe de Lymphome T)

Classification de Kiel	Classification EORTC 1997	Classification REAL
Lymphomes T		
Petites cellules cérébriformes	Mycosis fongoïde	Mycosis fongoïde
Non listé	mycosis fongoïde avec mucinose folliculaire	Non listé
Non listé	réticulose pagétoïde	Non listé
Non listé	chalazodermie granulomateuse	Non listé
Petites cellules cérébriformes	Syndrome de Sézary	Syndrome de Sézary
Non listé	Papulose lymphomatoïde	Non listé
Cellules anaplasiques (CD30)	Lymphome T à grandes cellules CD30+ Anaplasique	Anaplasique à grandes cellules
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe	T périphérique
T Immunoblastique	Immunoblastique	T périphérique
	Lymphome T à grandes cellules CD30-	T périphérique
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe à grandes cellules	
T immunoblastique	immunoblastique	
Pléomorphe, petites cellules	Pléomorphe, petites et moyennes cellules	T périphérique
Non listé	Lymphome T sous-cutané	Lymphome T sous-cutané

Tableau III: Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS-EORTC 2005, fréquence et survie estimée (groupe de Lymphome T cutanés)

Classification OMS-EORTC	Provisoire	Fréquence (%)	Survie à 5 ans (%)
Lymphomes T cutanés			
Lymphomes indolents			
Mycosis fongoïde		44	88
Mycosis fongoïde pilotrope		4	80
Réticulose pagétoïde (mycosis fongoïde type <i>Woringer-Kolopp</i>)		< 1	100
Mycosis fongoïde granulomateux		< 1	100
Lymphome T cutané à grandes cellules anaplasique		8	95
Papulose lymphomatoïde		12	100
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite		1	82
Lymphome T cutané pléomorphe à petites et moyennes cellules		2	75
Lymphomes agressifs			
Syndrome de Sézary		3	24
Lymphome NK/T de type nasal cutané primitif		< 1	0
Lymphome T CD8+ agressif cutané primitif	Oui	< 1	18
Lymphome T cutané primitif	Oui	< 1	0
Lymphome T cutané non classé	Oui	2	16

Cette classification a évolué simultanément aux avancées réalisées dans la connaissance des caractéristiques moléculaires et phénotypiques des lymphomes. Cette version a vu notamment la validation d'entités provisoires, comme le mycosis fongoïde granulomateux (ex : chalazodermie granulomateuse), le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules, ainsi que le lymphome B intravasculaire. D'autres entités provisoires ont disparu, comme le plasmocytome cutané, qui a été rattaché au groupe des lymphomes B cutanés des zones marginales. Certaines entités ont totalement disparu, rejoignant le groupe des lymphomes non classés, comme les lymphomes T à grandes cellules CD30- et les lymphomes T immunoblastiques. À l'inverse certaines entités sont apparues comme le lymphome T/NK cutané primitif, le lymphome T gamma-delta cutané, et le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif.(26)

Une nouvelle actualisation la classification OMS 2005, a eu lieu en 2008. (Tableau IV) Elle intègre les lymphomes de présentation cutanée exclusive ou primitive, à la classification de l'ensemble des tumeurs hématopoïétiques qui réunit toutes les hémopathies sans distinction d'organe. Elle s'applique aussi bien aux lymphomes primitivement cutanés, qu'aux lymphomes cutanés secondaires. L'intérêt de cette classification unique est ainsi de réduire la séparation parfois artificielle, qui était faite entre les lymphomes cutanés primitifs et secondaires, en gardant des entités dont le recrutement est dermatologique.(26)

En effet, si certains lymphomes se présentent exclusivement dans la peau, alors que d'autres sont toujours extra-cutanés au moment du diagnostic, tout en pouvant s'accompagner ultérieurement de localisations secondaires, de nombreuses entités peuvent de façon variable se présenter primitivement ou secondairement dans la peau, c'est par exemple le cas des lymphomes T/NK de type nasal et des lymphomes associés au virus HTLV-1 (leucémies lymphomes T de l'adulte).(26)

Par ailleurs, il est vrai que certaines entités classiquement intégrées dans les lymphomes cutanés primitifs ont en réalité presque toujours une atteinte extracutanée au moment du diagnostic ; c'est le cas du syndrome de Sézary et de la néoplasie à cellules plasmacytoïdes dentitiques blastiques, qui s'accompagnent généralement toujours d'une phase leucémique.(26)

La classification OMS 2008 a été actualisée en 2016 avec peu de changements pour ce qui est des lymphomes cutanés. (Tableau IV) On note l'apparition de deux nouvelles entités d'évolutions indolente, avec d'une part le lymphome T CD8+ cutané primitif acral et d'autre par l'ulcère cutanéomuqueux EBV+. Le terme de « Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules » vient remplacer celui de « Lymphome T cutanéprimitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules », mais l'entité reste provisoire.(26)

Tableau IV : Actualisation 2016 de la classification OMS 2008 des lymphomes T cutanés primitifs

Classification OMS de 2008	Actualisation de 2016
-Mycosis Fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique. -lymphoproliférations T cutanées CD30+ Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif -Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (TCR alpha-beta) -Syndrome de Sézary -leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) -lymphome T gamma-delta cutané primitif -*Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif -*Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules -Lymphomes NK/T extra-ganglionnaire de type nasal -lymphome T de type hydroavacciniforme	-Mycosis fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique -lymphoproliférations T cutanées CD30+ Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif -Lymphome T sous-cutané à type de Panniculite -Syndrome de Sézary -leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) -lymphome T gamma-delta cutané Primitif -Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif -Lymphome T cutané primitif CD4+ à petites et moyennes cellules -Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal -Lymphoproliférations T de type hydroavacciniforme -Lymphome T cutané primitif CD8+ acral

B.Actualisation 2018 de La classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés primitifs :

La classification OMS-EORTC 2005 des lymphomes cutanés primitifs, a servi de gold standard pour le diagnostic et la classification de ces entités. Elle a été incorporée en 2006 dans la classification OMS de livre bleu des tumeurs cutanées « *WHO Classification of Skin Tumours Blue Book* », et par la suite dans la classification de l'OMS de 2008 et dans sa révision 2016. Et depuis sa publication, de nombreux progrès ont été réalisés grâce au développement des connaissances cliniques, des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire.

En septembre 2018, une nouvelle version a été publiée dans la quatrième édition du livre bleu de l'OMS sur la classification des tumeurs cutanées (Tableau V).

Dans cette classification, le lymphome cutané primitif à cellules T acral CD8+ et l'ulcère mucocutané à virus d'Epstein-Barr positif (EBV+), sont inclus en tant que nouvelles entités provisoires, et une nouvelle section sur les formes cutanées de syndrome d'infection chronique active à EBV a été ajoutée. Le terme «lymphome cutané primitif à petites / moyennes cellules T CD4+» a été modifié en «syndrome lymphoprolifératif cutané primaire à petites / moyennes cellules T CD4+» en raison de son caractère clinique indolent et de son potentiel de malignité incertain.

Des modifications ont été également apportées dans les sections « papulose lymphomatoïde », augmentant le spectre des types histologiques et génétiques, et dans les lymphomes cutanés primitifs de la zone marginale reconnaissant deux autres sous-types différents. En outre, les caractéristiques de ces entités nouvelles et modifiées, ainsi que les résultats des études moléculaires récentes, ayant une signification diagnostique, pronostique et / ou thérapeutique, pour les différents types des lymphomes cutanés primitifs, sont passés en revue. Et une mise à jour de la fréquence et de la survie des différents types de lymphomes cutanés primitifs a été fournie. (Tableau V)

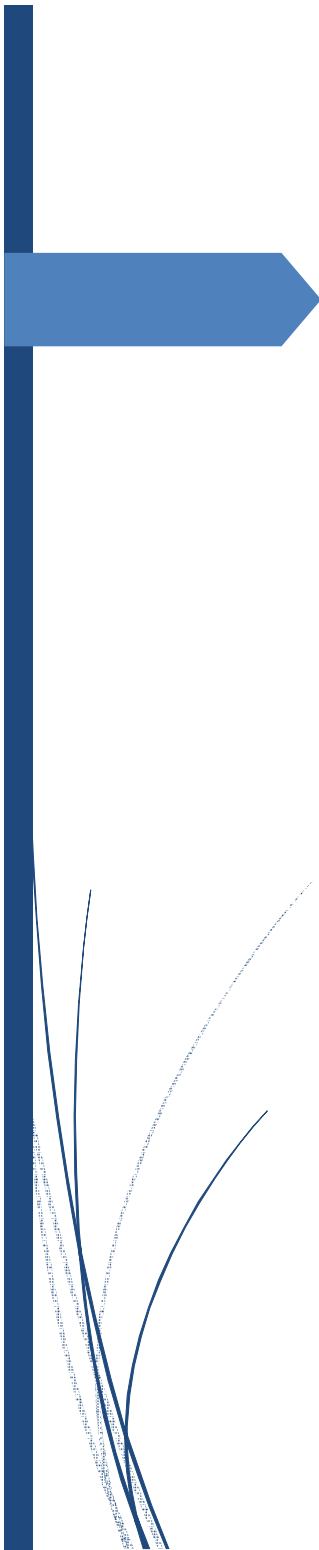
Les lymphomes T cutanés primitifs (CTCL), constituent 75% à 80% de tous les lymphomes cutanés primitifs. Le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) représentent les classiques types des lymphomes T cutanés. Le MF est le type le plus fréquent et constitue 60% des CTCL et près de 50% de tous les lymphomes cutanés primitifs. Alors que le SS est un type « leucémique » rare des CTCL. (25)

Tableau V: Classification OMS-EORTC 2018 des lymphomes cutanés primitifs, fréquence et survie

Classification OMS-EORTC 2018	Fréquence (%)*	Survie à 5 ans (%)*
Lymphomes T cutanés		
Mycosis fongoïde	39	88
Variantes de Mycosis fongoïde		
Mycosis fongoïde pilotrope	5	75
Réticulose pagétoïde	< 1	100
Mycosis fongoïde granulomateux	< 1	100
Syndrome de Sézary	2	36
La leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)	< 1	PDD
syndrome lymphoprolifératif cutané primitif à cellules T CD30 +		
Lymphome T cutané primitif anaplasique à grandes cellules	8	95
Papulose lymphomatoïde	12	99
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite	1	87
Le lymphome T/NK extra nodal de type nasal	< 1	16
syndrome d'infection chronique active à EBV	< 1	PDD
Lymphome cutané primitif à cellules T périphérique, sous types rares		
lymphome T cutané primitif gamma-delta	< 1	11
Lymphome T cutané primitif épidermotrope cytotoxiques CD8+ agressifs (provisoire)	< 1	31
syndrome lymphoprolifératif cutané primitif à cellules T CD4+ à petites et moyennes cellules (provisoire)	6	100
Lymphome T cutané primitif CD8+ acral (provisoire)	< 1	100
Lymphome T cutané primitif périphérique (non classé)	2	15
Lymphomes B cutanés		
Lymphome B cutané primitif de la zone marginale	9	99
Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire	12	95
lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, de type membre inférieur	4	56
ulcère mucocutané à virus d'Epstein-Barr positif EBV+ (provisoire)	< 1	100
lymphome à grandes cellules B intravasculaire	< 1	72

PDD : pas de données disponible

* Sur la base des données incluses dans les registres néerlandais et autrichiens des lymphomes cutanés entre 2002 et 2017



Historique et épidémiologie

III. HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DU SYNDROME DE SÉZARY :

A. Historique :

Le syndrome de Sézary a été décrit pour la première fois en 1938, par Albert Sézary (1880—1956), il a décrit un syndrome particulier chez une femme âgée de 58 ans gardienne d'usine, associant une érythrodermie généralisée très prurigineuse et œdémateuse, à des adénopathies superficielles, avec la présence dans le sang périphérique de cellules mononuclées « monstrueuses » portant son nom "cellules de Sézary"(Figure 12).(27–29)

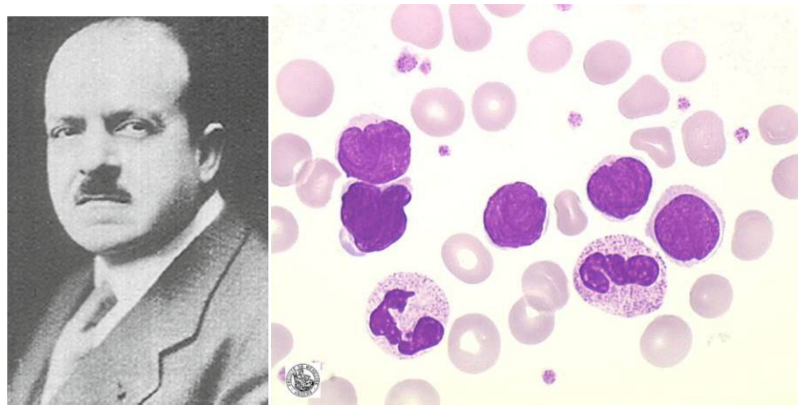


Figure 12: cellule de Sézary en Microscopie optique (albert Sézary à gauche)

En 1961, Taswell et Winkelmann décrivent l'aspect cérébriforme et convoluté très caractéristique du noyau de la cellule de Sézary (30), qui sera confirmé en 1968 par Lutzner grâce à la microscopie électronique (Figure 13) (31).

D'après Main et Goodall (32), cet aspect particulier est dû à la division nucléaire d'un grand lymphocyte n'ayant pas subi de division cytoplasmique. En 1973, Lutzner décrit d'autre part, l'existence d'une variante de taille plus petite (10 à 12 μ de diamètre) semblables à des lymphocytes normaux à l'opposé des « cellules monstrueuses » décrites par Sézary, faisant plutôt 12 à 20 μ (33). Et c'est en 1973 que Brouet montra que les cellules de Sézary sont en fait des lymphocytes T (34).

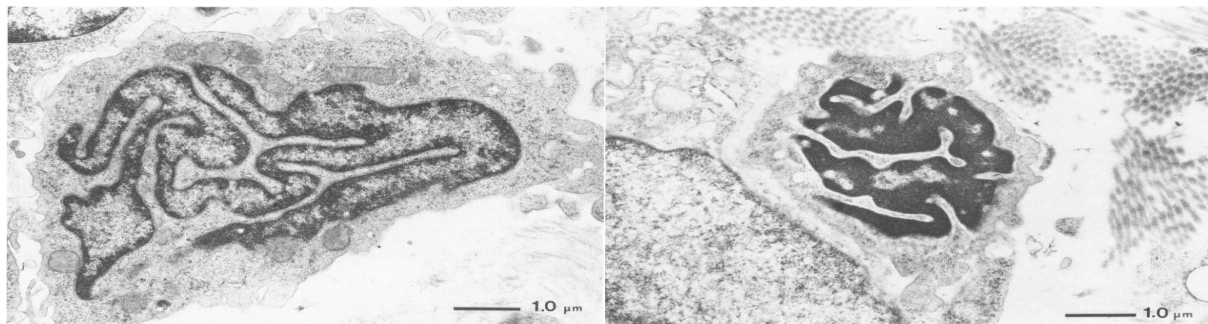


Figure 13 : cellule de Sézary en microscopie électronique

Avec le développement des techniques pouvant soutenir la nature T des lymphocytes, le terme de CTCL (*Cutaneous T-Cell Lymphomas*) fut proposé en 1975 afin de regrouper le syndrome de Sézary, le mycosis fongoïde, et les autres lymphomes T primitifs ayant une origine cutanée ; dont les caractéristiques se chevauchent d'ailleurs fréquemment (35). Trois ans plus tard, ce terme fut officiellement approuvé par le NCI (*National Cancer Institut*) et le MFCG (*Mycosis Fungoides Cooperative Group*) qui ont développé la première classification basée sur le schéma TNM (*Tumor Nodes Metastasis*) pour les lymphomes T cutanés (36).

B. Épidémiologie :

Le syndrome de Sézary est un lymphome T cutané très rare, il représente <5% de l'ensemble des CTCL (Figure 14), c'est une pathologie touchant l'adulte préférentiellement âgé de plus de 60 ans, avec une prédominance masculine, c'est un lymphome très agressif, avec une survie médiane d'environ 36% à 5 ans.(20,25)

Des études épidémiologiques réalisés sur la base des données incluses dans les registres néerlandais et autrichiens des lymphomes cutanés entre 2002 et 2017, révèlent une grande diversité dans la prévalence et la survie à 5 ans des différents types et sous-types des lymphomes cutanés. (tableau V) (25)

Le taux d'incidence ajusté selon l'âge pour 100 000 personnes-années aux États-Unis en 2005– 2008 était de 0,01 avec une variabilité entre les pays. L'incidence augmente avec l'âge, elle augmente de façon plus importante après 70 ans. L'incidence de SS est environ 1,5 fois plus élevée chez le sexe masculin que chez le sexe féminin, également elle est plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs,.(25,37–39)

En raison de la rareté de cette pathologie, très peu d'études épidémiologiques sur les facteurs de risque de SS ont été menées, et les seuls facteurs de risque identifiés sont le sexe masculin, l'âge avancé et la descendance afro-américaine. Le tabagisme et la consommation d'alcool, de nombreux métiers et leurs expositions professionnelles associées, les maladies atopiques, l'exposition au soleil et plusieurs agents infectieux tels que l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8 en anglais), le virus de l'hépatite C (VHC), *Borrelia burgdorferi* et le cytomégalo virus ont été étudiés, mais leurs rôles dans l'étiologie de SS restent non établis.(37)

Une analyse groupée (*pooled analysis* en anglais) de 324 cas de MF / SS et 17217 témoins provenant de 14 études cas-témoins en Europe, dans le Nord Amérique et en Australie, dans le cadre de l'*International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Subtypes Project*, a été réalisée pour étudier les associations avec le mode de vie, les antécédents médicaux et familiaux, et avec les facteurs de risque professionnels. (37)

Les résultats de cette étude Suggèrent que les sujets ayant des antécédents familiaux du myélome multiple et les sujets travaillant dans l'agriculture et dans les fermes végétales, ou en tant que peintres, charpentiers ou menuisiers, pourraient être exposés à un risque accru de MF / SS. Une histoire d'eczéma depuis plus de 10 ans avant le diagnostic MF/SS a également augmenté le risque. Parmi les facteurs de risque personnels et liés au mode de vie, seules l'obésité ($IMC \geq 30$ kg/m²) et le tabagisme chronique (pendant 40 ans ou plus) semble présenter un risque accru, tandis qu'une activité physique modérée pendant les temps de loisir peut être protectrice.(37,40)

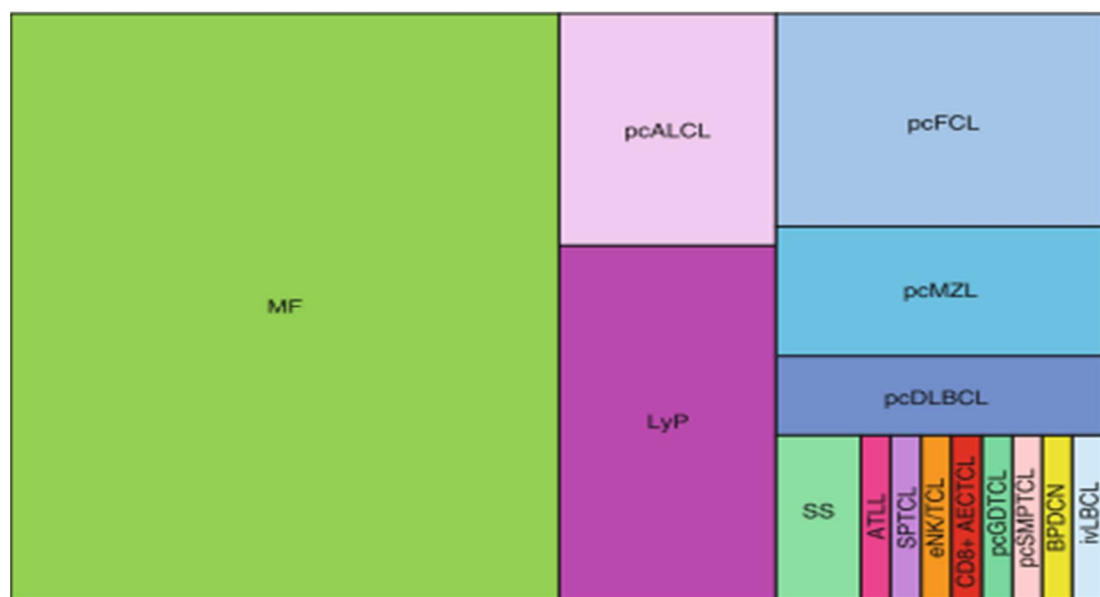
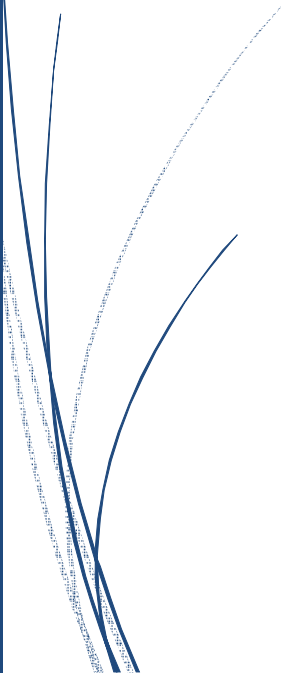


Figure 14: incidence relative des CTCL



Étiologies et mécanismes physiopathologiques



IV. ÉTIOLOGIES ET MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU SYNDROME DE SÉZARY :

A. Étiologies :

La cause exacte du SS reste largement inconnue. Bien que plusieurs hypothèses aient été avancées, la majorité des études réalisés montrent des données qui manquent de validation voire même contradictoires. Et en raison de la rareté de la maladie, les données sont éparpillées et proviennent essentiellement des études faites sur le MF, étant donné qu'il s'agit du type le plus fréquent des CTCL. Les chercheurs ont suggérés plusieurs causes possibles telles que la prédisposition génétique, les expositions environnementales et professionnelles, et la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux d'origine bactérienne ou virale.(27,39,41–43)

a. Hypothèse de la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux ou par du microenvironnement inflammatoire

Bien que la cause du MF/SS soit inconnue, la principale étiologie postulée, est la théorie de la stimulation antigénique chronique, décrite pour la première fois en 1974 par Tan et ses collègues.(38)

Il a été admis qu'une stimulation chronique par un antigène ou un super antigène combinée à des anomalies cytogénétiques sous-jacentes, peut entraîner une augmentation des réponses immunitaires dysrégulées, conduisant à une expansion clonale non contrôlée des lymphocytes T mémoires CD4+ à homing cutané, et donc à une transformation maligne se manifestant sous forme de MF ou SS (figure 15) .(38,39,44–46)

Plusieurs lignes d'observation soutiennent cette théorie, Des études in vitro ont montré une régulation excessive des ligands des cellules présentatrices d'antigène (CPA) tels que B7 et CD40, ainsi que leurs molécules costimulatrices CD28 et CD40L

dans les lésions de MF, soutenant l'hypothèse que le microenvironnement inflammatoire peut contribuer à la croissance tumorale. Les lymphocytes T néoplasiques peuvent également exprimer des ligands des CPA, ce qui suggère une voie d'autostimulation possible qui conduit à l'expansion des lymphocytes T.(38,44,46)

La stimulation antigénique chronique par des agents pathogènes tels que l'*Helicobacter pylori* et le virus de l'hépatite C, est connue par son association avec le développement des lymphomes muqueux gastriques et des lymphomes non hodgkiniens, Respectivement, Il a été suggéré que les agents pathogènes bactériens et viraux peuvent jouer des rôles similaires dans la pathogenèse des CTCL. Le *Staphylococcus aureus*, en particulier, a fait l'objet de nombreuses études, étant donné que la colonisation cutanée par cette bactérie, est souvent observée chez les patients atteints de MF et de SS. Ces études ont montré une expression accrue des récepteurs de type *Toll-like* (TLR) 2, 4 et 9 par les kératinocytes avec une augmentation de l'expression d'allèles particuliers de CMH classe II chez les patients atteints de MF/SS. Spécifiquement, le TLR2 reconnaît les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) de *Staphylococcus aureus*, Ainsi, cette augmentation de l'expression des TLR peut être liée à la colonisation cutanée par le *S. aureus*. (27,38,39,44,46)

D'autre part, un certain nombre d'études ont fourni des preuves que les toxines exfoliantes et le syndrome de choc toxique staphylococcique - provoqué par la diffusion dans l'organisme de la toxine (TSST-1) et/ou des entérotoxines - associées à la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus*, stimulent une réponse proliférative dans les cellules de Sézary, cette expansion clonale est encore renforcée par la production d'IL-1 dans les kératinocytes sous l'effet de ces toxines.(39)

Dans le même sens, si la colonisation cutanée par *S. aureus* a été associée à la progression de la maladie de MF/SS, une étude prospective récente portant sur 8 patients atteints de CTCL à un stade avancé, a révélé une amélioration clinique significative de l'érythrodermie et de son étendue après l'éradication de cette bactérie

par un traitement antibiotique. Elle a objectivée aussi une diminution de la fraction des lymphocytes T néoplasiques et une diminution de la prolifération cellulaire.(39,42,44,46–48)

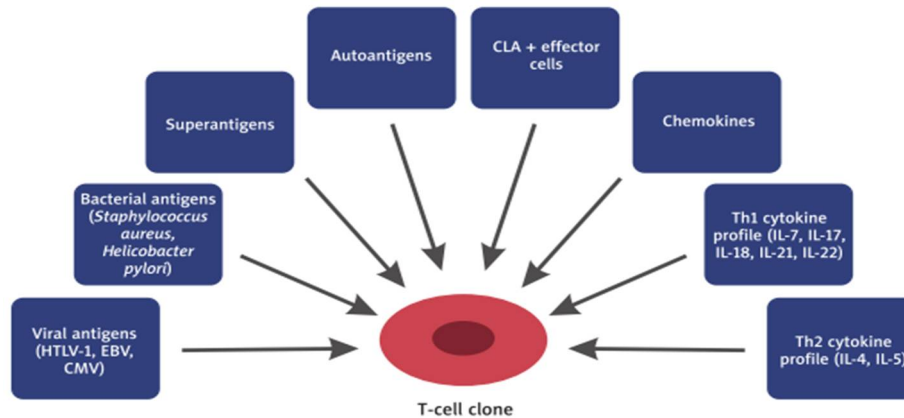


Figure 15 : théorie de la stimulation antigénique chronique

b. L'étiologie virale

Plusieurs chercheurs ont émis l'hypothèse, que de nombreux agents infectieux viraux, pourraient jouer un rôle dans le développement de MF/SS. Les recherches sur les agents pathogènes viraux se sont concentrées sur, le virus des lymphocytes T humains de type 1 (HTLV-1), L'Epstein-Barr virus (EBV), et le cytomégalovirus (CMV), afin de déterminer leur rôle présumé dans la cause de la MF/SS. Toutefois, les résultats de ces études sérologiques et la détection de séquences génomiques virales dans les lésions cutanées à MF/SS, étaient controversés, et par la suite, rendu difficile l'implication de manière fiable de tout agent infectieux viral. (38,44,49)

Les patients atteints de MF, se révèlent souvent séropositifs pour EBV et CMV, Un rapport de Herne et all, suggère un lien entre le cytomégalovirus et le MF/SS, puisque 97% des patients au stade avancé de MF/SS étaient séropositifs pour le cytomégalovirus, par rapport à 57% des donneurs de moelle osseuse en bonne santé. Cependant, la signification de ces constatations, n'a pas encore été élucidée. (39,49)

Inversement, quoique la plupart des patients atteints de CTCL, ne présentent aucune preuve sérologique d'infection par le HTLV-1, une étude a rapporté la présence de séquences d'ADN proviral de HTLV-1 dans des extraits de cellules mononuclées du sang périphérique; ainsi, posant une association probable de HTLV-1 avec le développement de MF. Toutefois, les résultats de cette étude demeurent controversés.(39)

Récemment, une technique d'analyse génomique plus sophistiquée d'échantillons de patient atteints de SS nommée « VirCapSeq-VERT » (*virome capture sequencing for vertebrate viruses*) n'a révélé aucune séquence de codage fonctionnelle pour des agents pathogènes viraux ou de virus inconnus ni aucune preuve d'infection virale active. Cependant, il est intéressant de noter que des séquences provirales partiellement codantes de rétrovirus endogènes humains (HERV) ont été détectées. Quoique ces particules puissent jouer un rôle pathogène dans la maladie, il sera difficile de démontrer un rôle causal dans le CTCL, étant donné que les HERV sont normalement présents dans le génome humain. (38)

c. L'immunodépression et les traitements immunosuppresseurs

L'immunodépression et / ou le traitement immunosuppresseur peuvent être des facteurs de risque pour le développement de CTCL. En général, L'incidence de MF/SS augmente avec l'âge, tout comme l'incidence des lymphomes non hodgkiniens, il touche préférentiellement le sujet âgé de plus de 60 ans. Des cas ont été documentés chez des patients après transplantation d'organe, après traitement de la maladie de Hodgkin, chez des patients séropositifs pour le VIH, et suite à l'utilisation de biothérapie, en particulier anti-TNF α , pour le traitement des affections du système immunitaire. (39,45,46)

d. Prédisposition génétique et caractère héréditaire

À ce jour, aucune mutation germinale héréditaire responsable de MF/SS, n'a été identifiée. Des petits groupes familiaux de MF ont été décrits, et des liens potentiels avec des allèles d'HLA ont été observés, mais sans preuves solides de prédisposition génétique familiale, et la plupart des patients atteints de CTCL, n'ont pas d'antécédent de pathologie cutanée antérieure à lymphocytes T. Cependant, les patients atteints de psoriasis et de dermatite atopique, qui ont une hérédité familiale connue, sont légèrement plus à risque de MF/SS. (38,42,50)

e. Expositions professionnelles et environnementales

Une grande variété d'expositions environnementales et professionnelles et de facteurs iatrogènes ont été impliqués comme agents causals de MF/SS. Certaines études ont examiné ce rôle probable, elles suggèrent que l'exposition répétée aux métaux ou à leurs sels, aux pesticides ou herbicides, et aux solvants organiques (hydrocarbures halogénés ou aromatiques) pourrait être à l'origine de développement de MF/SS. Toutefois, aucune preuve concluante d'une telle association hypothétique n'a été trouvée, et des études plus poussées sont nécessaires. (39,45,49,51)

Des facteurs professionnels, tels que le travail dans l'industrie du verre, de la poterie et de la céramique, ont été étudiés. Cependant, leur rôle dans le MF/SS reste controversé. Les expositions militaires, comme l'exposition aux herbicides, ont été liées aux lymphomes non hodgkiniens, mais pas spécifiquement aux CTCL.(46)

Les facteurs environnementaux et leurs répartitions géographiques associés à l'incidence des cas de CTCL ont été aussi pris en compte dans plusieurs études. Au Canada, des taux plus élevés de CTCL ont été signalés dans les régions où l'exposition industrielle est plus forte. De tels regroupements géographiques de patients atteints de CTCL ont également été observés au Texas. Bien que ces modèles de distribution géographique suggèrent un rôle des expositions chimiques et industrielles courantes, dans le développement de MF/SS, aucun agent spécifique n'a jamais été identifié.(52)

B. Mécanismes physiopathologiques :

Malgré des efforts de recherche considérables, qui ont été fait ces dernières années sur le SS, et des connaissances importantes qui ont été acquises sur les perturbations immunologiques et génétiques associées à cette maladie, qui demeure jusqu'à présent une maladie incurable et mortelle, son étiologie génétique reste mal comprise et son enchainement physiopathologique exact reste énigmatique et n'a pas encore été entièrement élucidé. (27,53)

a. Les anomalies génétiques :

Des efforts importants, ont été déployés au cours des dernières décennies, pour élucider les événements génétiques et moléculaires sous-jacents au SS, dont le but est de faciliter le diagnostic précoce et de fournir des cibles pour une intervention thérapeutique dirigée.(54–56)

Les études d'hybridation génomique comparative (CGH), les analyses de cytogénétique conventionnelle et d'allélotypage, le séquençage de l'exome entier (WES), le séquençage du génome entier (WGS) et le séquençage de l'ARN, ont révélé de nombreuses aberrations chromosomiques structurales et numériques chez les patients atteints de SS, qui permettent de mieux comprendre la pathogenèse de SS. Et des analyses génomiques de nouvelle génération récemment effectuées, comme le NGS, ont fait la lumière sur la complexité du paysage génétique et mutationnel des CTCL et de SS.

Ces anomalies impliquent généralement les chromosomes 1,6,8 et 9. Les lésions génétiques les plus fréquentes comprennent la monosomie 10, les pertes de 10q et 17p, les gains de 8q24 et 17q et diverses altérations structurales impliquant ces régions. Bien que la signification exacte de ces anomalies génétiques soit inconnue, telles que les déséquilibres chromosomiques , les variantes du nombre de copies somatiques (SCNV), les variantes somatiques mono-nucléotidiques (SSNV) et les modifications épigénétique, il paraît que ces anomalies retrouvés ont des implications thérapeutiques potentielles.(39,45,54,57,58)

L'exploration de l'expression génique des cellules de Sézary a révélé une expression dérégulée de plusieurs oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, comme le récepteur II du TGF- β , STAT4, MMP9, MXI1 et TWIST, et notamment JUNB et STAT3, qui sont impliqués dans la prolifération, la différenciation et / ou l'apoptose des lymphocytes T, ce qui pourrait avoir un rôle causal dans l'oncogenèse. Bien que de nombreuses altérations génétiques aient été identifiées dans des études précédentes, et malgré de nombreux efforts qui ont été faits pour clarifier la façon dont ces aberrations génomiques pourraient prédisposer au développement de cette maladie, le petit nombre d'échantillons de patients inclus et la variation des critères utilisés pour le diagnostic de SS, ont entraîné des résultats divergents et ont entravé la délimitation des altérations génétiques typiques de cette malignité. Et par conséquent, l'identification de gènes pathogènes pertinents demeure encore un défi. (43,44,54,57)

1. Aberrations chromosomiques

Les premières études cytogénétiques, réalisées dans les années 1970, 1980 et au début des années 1990, ont révélé de nombreuses anomalies chromosomiques numériques et structurelles chez les patients atteints du syndrome de Sézary. Cependant, il était difficile d'obtenir une certaine cohérence, car les résultats variaient largement d'un patient à l'autre, et aussi de fait que ces études étaient limitées pour de nombreuses raisons, non seulement par la rareté de la maladie, mais aussi par la difficulté à obtenir des métaphases à partir de cellules T matures, et par conséquent, par la mauvaise morphologie des chromosomes. dernièrement la méthode d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) a permis de surmonter ces limitations.(43)

L'un des premiers réarrangements décrits en détail chez un patient atteint de SS était la translocation t (14;14) (q12;q31) observée par Shah-Reddy et ses collègues. Berger et Bernheim ont également constaté que le chromosome 14 était modifié, alors que les patients de Johnson atteints de SS présentaient des anomalies sur les chromosomes 6 et 1. D'autres études cytogénétiques ont montré que les chromosomes

1, 6 et 14 sont impliqués dans les changements structuraux, et ont montré certaines aberrations structurales sur les chromosomes 2 et 4 et la monosomie des chromosomes 10 et 13. Limon et son équipe ont trouvé des aberrations chromosomiques chez tous les patients avec des SS qu'ils ont analysés, parmi lesquels un seul patient présentait une seule anomalie structurale, $\text{del}(8)(p21)$, alors que d'autres présentaient des changements affectant de nombreux chromosomes, impliquant 10q22-24 (quatre cas), 17p et 12p11-12 (trois cas), et 14q11 et 14q32 (deux cas). Thangavelu et ses collaborateurs ont indiqué que les réarrangements entraînant une perte de matière du bras court des chromosomes 1 (1p33-36) et 8 étaient les plus frappants, ainsi que des aberrations sur les chromosomes 10 et 17, ce qui est en accord avec les résultats de leurs prédécesseurs. Une translocation a été observée à deux reprises : $\text{der}(8)\text{t}(8;17)(q11;p11)$, ainsi que des délétions sur le chromosome 6.(43)

Mohr et ses collègues ont réalisé, l'une des premières études FISH, sur un patient atteint de SS, et qui a permis d'élucider l'origine de certaines aberrations observées avec la technique de marquage en bandes G, mais qui ne pouvaient pas être identifiées par cette seule méthode. 15 chromosomes ont été impliqués dans des anomalies complexes dans cette étude, y compris des translocations équilibrées impliquant les chromosomes 4 et 14, la délétion 6q, l'insertion au bras court du chromosome 1, et la monosomie du chromosome 10. D'autres études FISH, soutenues par la cytogénétique conventionnelle, ont mis en évidence l'implication du chromosome 17 dans le SS. Dans l'ensemble, la perte du chromosome 10 a été le changement le plus fréquent dans cette étude : 73% des cas. Les autres chromosomes fréquemment impliqués étaient les suivants : 1, 6, 8, 9, 11 et 17, et les réarrangements structuraux les plus courants touchaient les régions 1p, 1q, 2q, 6q et 8q. La cytogénétique avec caryotypage spectral (SKY) réalisée chez les patients atteints de MF/SS a conduit Batista et ses collègues à des conclusions similaires. Ils ont évalué à 78% l'implication du chromosome 10 dans les aberrations chromosomiques. Tous les changements ont été classés en trois groupes

: les chromosomes/ bras chromosomiques réarrangés les plus fréquents (10q, 6q, 3, 9, 17, 19p), les bras chromosomiques supprimés les plus fréquents (6q, 13q), et les points de rupture les plus fréquents (1p32-36, 6q22-25, 17p11.2-13). Dans une étude FISH multicolore portant sur sept patients atteints de SS, la délétion ou la translocation du bras long du chromosome 12 était la plus fréquente, dans 86% des cas. Vermeer et ses collaborateurs ont utilisé le rapport binaire combiné marquant FISH (COBRA-FISH) pour analyser 5 patients atteints de SS. Dans cette étude, des anomalies sur le chromosome 12 ont été détectées dans trois cas, tandis que des altérations affectant les chromosomes 10 et 17 étaient présentes chez tous les cinq patients.(43)

La cytogénétique conventionnelle a révélé des anomalies sur les chromosomes 1 et 17 chez 58% des patients atteints de SS et sur les chromosomes 10 et 14 chez 42% des patients atteints de SS. La FISH a permis l'identification de deux translocations récurrentes : der(1)t(1;10)(p2;q2) et der(14)t(14;15) tandis que les résultats de la CGH ont montré les pertes les plus courantes à 1p, 10/10q, 17p et 19 et des gains de 17q et 18. D'autres cas de SS analysés à l'aide du CGH ont montré des pertes similaires de 10q (deux cas sur quatre) et des gains de 17q (les quatre cas).(43)

Dans une étude réalisée en 2003, par Xin Mao et ses co-auteurs, Sur les 274 caryotypes de SS rapportés à l'époque, 166 cas ont montré des anomalies chromosomiques (61%). Les pertes de chromosomes sont l'aberration numérique dominante qui concerne les 24 chromosomes. Les chromosomes les plus fréquemment affectés (20 cas) étaient 10 (46/166, 28%) ; 9 (37/166, 22%) ; 2 (29/166, 17%) ; 17 (28/166, 17%) ; 1 (26/166, 16%) ; 13 (25/166, 15%) ; 16 (23/166, 14%) ; 15 et X (22/166, 13%) ; et 6 et 8 (20/166, 12%). En revanche, les cas de SS étaient moins nombreux à présenter des gains chromosomiques, impliquant principalement (15 cas) les chromosomes 7 (20/ 166, 12%) et 8 (18/166, 11%). Les délétions les plus fréquentes concernaient (10 cas) les chromosomes 6q (30/166, 18%) ; 1q (17/166, 10%) ; 3p (14/166, 8%) ; 7p (13/166, 8%) ; 7q et 1p (12/166, 7%) ; et 2p (11/166, 7%)

(Fig. 4). Dix cas de SS ont montré une addition de 19p et 17p (6%), et l'isochromosome 17q a été détecté dans 17% des cas (28/166, 17%). Les bras chromosomiques les plus fréquents (10 cas) impliqués dans la translocation étaient 1p (18/166, 11%) ; 1q (16/166, 10%) ; 11q et 14q (15/166, 9%) ; 2p et 10q (12/166, 7%) ; 7q, 9q, et 12q (11/166, 7%) ; et 7p et 8q (10/166, 6%). (59)

Les altérations génétiques signalées dans 24 études sur le SS sus-mentionnées sont résumées dans le tableau VI, et les événements récurrents, selon le type et la région concernée, sont regroupés dans le tableau VII. En prenant en considération toutes les données de ces études, on peut conclure que les chromosomes communément impliqués dans des aberrations numériques sont : 10 (pertes dans 33 cas/144), 13 (pertes dans 15 cas/144), et 8 et 18 (gains dans 16 cas/144) (tableau VII). Les gains régionaux sont généralement observés à 17q, 8q et 17p (420 cas/230), tandis que les pertes régionales sont à 17p (67 cas/230), 10q (54 cas/230), 6q, 9q, 10p et 9p (420 cas/230) (tableau VII). Dans l'ensemble, les pertes en SS sont plus fréquentes que les gains, et les régions de perte les plus fréquentes ont été trouvées sur les chromosomes 1, 17 et 10 et dans une moindre mesure aux chromosomes 2, 5, 12 et 13. Les bras chromosomiques les plus fréquemment impliqués dans les translocations sont 1p, 14q, 10q, 1q, et 8q (10 cas/133) (tableau VII), et les translocations les plus courantes sont t(1;10)(p;q) et t(1;4)(q;p) (trois cas/133). (43,54,59)

Tableau VI: Les altérations génétiques les plus fréquentes du syndrome de Sézary dans différentes études.

Référence	Nombre de cas	Méthode(s)	Chromosomes anormaux les plus fréquents ou anomalies chromosomiques (nombre de cas avec anomalie)
Shah-Reddy <i>et al.</i> , 1982	1	Cytogénétique	t(14;14)(q12;q31) (1)
Johnson <i>et al.</i> , 1985	17	Cytogénétique	6 (5), 1 (4), 710 (2)
Berger & Bernheim, 1987	3	Cytogénétique	14q11 (1), 2p23-p24 (2)
D'Alessandro <i>et al.</i> , 1990	1	Cytogénétique	2, 7
<i>autres</i> , 1994	5	Cytogénétique	710 (4), 713 (2), 1 (3), 2 (2), 4 (1), 6 (2), 14 (3)
Limon <i>et al.</i> , 1995	5	Cytogénétique	10q22-24 (3), 12p11-13 (3), 17p (3), 14q (2)
Mohr <i>et al.</i> , 1996	1	FISH	1, 4, 14, 2, del(6q), 710
Brito-Babapulle <i>et al.</i> , 1997	3	FISH	Iso(17q) (3), 17p (1), 710 (2)
Thangavelu <i>et al.</i> , 1997	19	Cytogénétique	del(1)(p33-p36) (5), del(6)(q15-q23) (2), 10p (1), 8p (5), 17p (5), der(8)t(8;17)(q11;p11) (2), 710 (3)
Karenko <i>et al.</i> , 1999	7	CGH	Gains : 8/8q (4), 17q21-q25 (2) Les pertes : 10q25-q26 (4) ; 13q21-q22 (3)
Brito-Babapulle <i>et al.</i> , 2000	5	Cytogénétique	17p (3)
	11	FISH	del17p13.3 (9)
Scarisbrick <i>et al.</i> , 2001	15	Analyse des microsatellites	LOH : 9p (6), 17p (5), 10q (2), 2p (2), 6q (1)
Scarisbrick <i>et al.</i> , 2002	16	Analyse des microsatellites	LOH : 9p21 (6)
Mao <i>et al.</i> , 2002	18	CGH	Gains : 4q/4 (4), 18 (3), 17q (4) Les pertes : 1p (7), 17p (5), 10q/10 (4), 19 (4)
	18	Cytogénétique	10 (5), 17 (5), 1p (4), 6q (3), 14 (3)
	15	FISH	1p (5), 17q (5), 10 (4)
Mao <i>et al.</i> , 2003	28	Cytogénétique	1 (7), 17 (7), 10 (5), 14 (5)
	17	FISH	der(1)t(1;10)(p2;q2) (2) der(14)t(14;15)(q?;q ?) (2)
	20	CGH	Gains : 17q (4), 18 (3) Les pertes : 1p (5), 10/10q (4), 17p (4), 19 (3)
Fischer <i>et al.</i> , 2004	4	CGH	Gains : 7 (1), 8q (2), 17q11q23 (2) Les pertes : 17p (3), 13q (1), 10q (2), 6q (1)
Espinet <i>et al.</i> , 2004	21	Cytogénétique	1q (4), 2q (3), 6q (7), 8q (5)
Karenko <i>et al.</i> , 2005	7	RxFISH FISH	710 (11) del12q (6)
Wain <i>et al.</i> , 2005	15	Analyse des microsatellites	del10q23.33-10q24.1 del10q24.33-10q25.1 (11)
Batista <i>et al.</i> , 2006	11	G-banding SKY	10q (7), 6q (5), 3 (4), 9 (4), 17 (5), 19p (5) del(6q) (2), del(13q) (2) Points d'arrêt : 1p32-36 (4), 6q22-25 (5), 17p11.2-13 (3), 19p13.3 (3)
Barba <i>et al.</i> , 2008	4	CGH	Gains : 17q (4) Les pertes : 10q (2)
Vermeer <i>et al.</i> , 2008	20	aCGH	Gains : 17q21.13-17q23 (16), 8q24.1-q24.3 (15) Les pertes : 17p13.1-17p11.2 (15), 10q22-10q26 (10)
	5	COBRA-FISCH	10 (5), 17 (5), 8 (4), 12 (3), del10q24 (3)
Caprini <i>et al.</i> , 2009	28	SNP, aCGH	Gains : 17p11.2-q25.3 (18), iso17q (16), 8p23.3-q24.3 (14), 10p15.3-p12.2 (10)
Laharanne <i>et al.</i> , 2010	16	aCGH	Les pertes : 17p13.2-p11.2 (20), 10p12.1-q26.3 (19), 9q13-q21.33 (9) Gains : 8q (10), 17q (2) Les pertes : 10q (8), 17p (9), 9p21 (8)

FISH, hybridation fluorescente *in situ* ; CGH, hybridation génomique comparative ; RxFISH, marquage couleur inter-espèces FISH ; SKY, caryotypage spectral ; aCGH, CGH en réseau ; COBRA-FISH, marquage à rapport binaire combiné FISH ; SNP, polymorphisme d'un seul nucléotide.

Tableau VII : Résumé des altérations génétiques récurrentes dans le syndrome de Sézary.

altérations génétiques récurrentes	Nombre d'études (Référence)	Nombre de cas	Altérations récurrentes (nombre de cas présentant une anomalie ; %)	
Aneuploïdie numérique	15 [10,12,14,15,17–20, 22,24,25,28–30 ,53]	144	Gains (57 ; 0.40/case)	pertes (106 ; 0,74 / cas)
			p8 (16 ; 11%) ; p18 (16 ; 11%) p7 (13 ; 9%) ; p4 (12 ; 8%)	710 (33 ; 23%) ; 713 (15 ; 10%) ; 79 (13 ; 9%) ; 712 (12 ; 8%) ; 714 (12 ; 8%) ; 722 (11 ; 8%) ; 715 (10 ; 7%)
Gains et pertes régionaux	21 [10,12,14,15,17–20, 22–33,53]	230	Gains (206 ; 0.90/case)	pertes (293 ; 1,27/caisse)
			17q (56 ; 24%) ; 8q (46 ; 20%) ; 17p (28 ; 12%) ; 2p (16 ; 7%) ; 8p (14 ; 6%) ; 10p (13 ; 6%) ; 1p (12 ; 5%) ; 7p (11 ; 5%) ; 4p (10 ; 4%)	17p (67 ; 29%) ; 10q (54 ; 23%) 6q (27 ; 12%) ; 9q (25 ; 11%) ; 10p (25 ; 11%) ; 9p (21 ; 9%) ; 1p (17 ; 7%) ; 5q (17 ; 7%) ; 2p (14 ; 6%) ; 3q (13 ; 6%) ; 7p (13 ; 6%)
Translocations	13 [10,12,14,15, 17–20 ,22,24,25,29,30]	133	bras chromosomiques concerné	Combinaisons récurrentes
			1p (16 ; 12%) 14q (15 ; 11%) 10q (14 ; 11%) 1q (10 ; 8%) 8q (10 ; 8%) 17q (9 ; 7%) 12q (8 ; 6%) 19p (8 ; 6%) 6q (7 ; 5%) 11q (7 ; 5%) 15q (7 ; 5%)	1p/10q (3) ; 1p/6q (2) ; 1p/14p (2) ; 1p/3p (2) 14q/16q (2) ; 13p/14q (2) ; 6p/14q (2) ; 10p/10q (2) ; 9q/10q (2) ; 8q/10q (2) ; 1p/10q (3) ; 1q/4p (3) ; 1q/11q (2) ; 1q/ ? (3) ; 8q/10q (2) ; 8q/9p (2) ; 6q/17q (2) ; 8p/17q (2) ; 15q/19p (2) ; 6q/17q (2) ; 1p/6q (2) ; 4p/11q (2) ; 1q/11q (2) ; 15q/19p (2)

Récemment, l'analyse génomique intégrée de 80 génomes de SS par des techniques plus sophistiquées comme le WGS a confirmé à nouveau la complexité de paysage génomique de SS, avec de nombreuses variations structurelles, y compris les translocations, les délétions et les mutations de fonctions ainsi que le gain de mutations de fonctions. Le WGS a montré de nombreux gènes de fusion, qui pourraient contribuer à la pathogenèse des SS. Le WGS également confirme les aneuploïdies récurrentes déjà observées, notamment la trisomie 8, la monosomie 10 et la perte de 17p et/ou de l'isochromosome 17. Cette étude, ainsi que les études cytogénétiques précédentes, montre que le génome de Sézary abrite de nombreuses anomalies chromosomiques, ce qui indique que l'instabilité chromosomique est une caractéristique importante de cette malignité, et qui contribue probablement au développement et à la progression de la maladie.(43,51,54,60,61)

Les changements chromosomiques qui sont étudiés dans les SS peuvent être directement impliqués dans le développement et la progression des tumeurs. Afin d'évaluer leur importance, elles doivent être corrélées avec l'évolution clinique de la maladie et la durée de survie. Jusqu'à présent, une association entre la présence d'une monosomie du chromosome 10 et une diminution de la survie a été la seule corrélation, trouvée par Espinet et ses collègues. Fischer et ses collaborateurs ont établi une corrélation entre les changements du nombre de copies et l'évolution clinique de la maladie chez les patients atteints de MF/SS et, dans l'ensemble, un nombre élevé de changements était associé à une survie plus courte. Des gains de 8q et des pertes de 6q et 13q étaient en particulier corrélés avec un mauvais pronostic. Étonnamment, l'un des changements les plus fréquents, la perte de 17p, n'était pas significative dans cette étude. D'autre part, une autre étude a montré que la perte de 17p et le gain de 17q avaient une valeur statistique, ainsi que la perte de 9p21 et le gain de 8q, mais ces changements n'ont pas été considérés comme des facteurs de pronostic très convaincants. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les aberrations chromosomiques individuelles et le pronostic dans l'étude de Caprini, mais une diminution de la survie a

été observée chez les patients présentant trois altérations récurrentes ou plus. La présence d'une perte d'allèle était également fréquente chez les patients au pronostic défavorable, la durée de survie des patients atteints de LH était environ la moitié de celle des patients sans preuve de perte d'allèle. De même, les patients ayant un caryotype normal avaient une espérance de vie deux fois plus longue que les patients ayant un caryotype anormal. Dans l'ensemble, les anomalies chromosomiques dans le SS sont liées à un mauvais pronostic. Cependant, malgré les efforts déployés, aucun marqueur clinique permettant de détecter précocement la maladie et sa progression n'a encore été trouvé. Une étude de suivi sur 5 ans de 15 patients atteints de lymphome cutané à cellules T (y compris MF et SS) a révélé deux irrégularités. Premièrement, les aberrations des chromosomes 1, 6 et 11 ont été considérées comme des caractéristiques de la maladie existante car elles ont été détectées chez les patients dont la maladie était active et stable et chez ceux qui étaient en rémission, mais pas chez les témoins sains. Deuxièmement, les aberrations des chromosomes 8 et 17 augmentaient avec l'activité croissante de la maladie et étaient donc considérées comme caractéristiques d'une maladie progressive. Une autre étude menée par les mêmes auteurs a montré que la délétion ou la translocation du gène NAV3 dans 12q21 était l'un des premiers événements de la pathogenèse de SS et pouvait être utile pour un diagnostic précoce.(43)

2. Les mutations somatiques

Dans une étude fait par da Silva Almeida et ses collaborateurs, un large spectre de mutations somatiques dans des gènes clés impliqués dans la signalisation intracellulaire et la régulation épigénétique ont été détectées. Au total, 1261 mutations somatiques potentielles à forte corrélation avec le syndrome de Sézary, affectant 1123 gènes différents, ont été identifiées. Ces résultats ont fourni de nouvelles connaissances sur la génétique du syndrome de Sézary et des CTCL, et confortent le développement de thérapies ciblées sur les voies de signalisation clés, qui ont été activées par les oncogènes.(62)

Dans une autre étude fait par Wang et ses collègues, un séquençage de l'exome entier « WES » a été effectué, et un total de 4738 mutations somatiques a été identifié. Le taux moyen des mutations somatiques était de 3,85 mutations/Mb de l'ARNm ciblé, et le taux des mutations non synonyme était de 2,75 mutations/Mb, ce qui est comparable aux taux des tumeurs solides adultes. La substitution la plus fréquente, était une transition C>T, représentant en moyenne, 75 % des mutations dans la cohorte. Cette fréquence élevée de transitions C>T était attribuable à deux processus de mutation distincts : (i) 43 % des transitions C>T se trouvaient sur des sites NpCpG, une signature qui est considérée comme un événement lié à l'âge, résultant d'une désamination spontanée sur les sites CpG, et (ii) 30 % des transitions C>T se trouvaient sur des sites NpCpC, une signature associée à l'exposition aux rayons ultraviolets B (UVB). La fraction des mutations correspondant à la signature UVB dans le syndrome de Sézary était beaucoup plus élevée, que dans les autres types de tumeurs hématologiques. Le rayonnement UVB est un puissant mutagène, qui augmente la fréquence globale des mutations. Les antécédents de mycosis fongoïde n'ont eu aucun effet sur la fraction des mutations de la signature UVB observée chez un sujet ($P = 0,15$). Bien que 13 patients aient déjà reçu un traitement cutané par UVB ou ultraviolet A (UVA) en focalisation, aucune corrélation n'a été observée, entre la présence de la signature UVB et l'historique de l'exposition thérapeutique aux UV. Dans le même sens, le MF en phase limitée est fréquemment gérée par des thérapies cutanées, qui incluent des rayons UV (par exemple PUVA, nbUVB), cette signature a été observée chez des patients qui n'avaient pas subi de telles thérapies. Ces résultats ainsi que plusieurs études récemment réalisées, impliquant l'exposition à la lumière ultraviolette dans la pathogenèse du CTCL sont surprenants, notamment en raison de l'absence d'une association épidémiologique significative entre l'exposition aux UV et le CTCL. La possibilité que ces changements soient induits par la photothérapie de certains cas de MF/SS, a été exclue par cette étude et par d'autres études. Étant donné que la peau est un site fréquent d'exposition aux UV, la signature UVB observée dans

le syndrome de Sézary, pourrait s'expliquer en grande partie, par l'exposition cumulative aux rayons UV tout au long de la vie, ce qui suggère que les lymphocytes T à homing cutané, pourraient être sujets à une mutagenèse induite par les UV.(63,64)

Une autre étude a identifié plusieurs mutations somatiques ponctuelles, chez des patients atteints de SS, affectant de nombreux gènes susceptibles de jouer un rôle dans la pathogenèse du SS. Notamment PLCG1, STAT5B, GLI3, CARD11, NAV3, RIPK2, IL6, RAG2 et ITPR2. Certains de ces gènes ont déjà été associés aux CTCL, notamment le PLCG1, STAT5B, GLI3, CARD11, et NAV3 CARD11, qui sont impliqués dans les voies de signalisation du TCR. (55)

3. Altération de variabilité du nombre de copies somatiques (*somatic copy number alterations*)

La comparaison de la fréquence des mutations somatiques ponctuelles et des altérations de variabilité du nombre de copies (SCNV), identifiées dans le MF/SS, révèle qu'une proportion importante de ces anomalies oncogènes est de type SCNV. (Moyenne de 21-27/échantillon), et cette fréquence est beaucoup plus élevée que celle observée avec d'autres formes de cancer chez les adultes. Parmi celles-ci, les délétions focales entraînant une perte hémizygote fréquente des loci du gène suppresseur de tumeur, qui représentent une proportion importante des aberrations génétiques.(64)

Tableau VIII : Variations du nombre de copies dans différents oncogènes

Gène	Pertes du nombre de copies	Chromosome	Position des gènes
TP53	93%	17	7,569,720-7,592,868
ZEB1	60%	10	31,606,101-31,820,742
ARID1A	58%	1	27,020,522-27,110,601
DMNT3A	38%	2	25,453,830-25,567,459
CDKN2A	40%	9	21,965,751-21,996,490
FAS	40%	10	90,748,288-90,777,542
ATM	30%	11	108,091,559-108,241,826
CTCF	13%	16	67,594,410-67,675,088
TNFAIP3	25%	6	138,186,325-138,206,451
	Gain en nombre de copies	Chromosome	Position des gènes
STAT5B	63%	17	40,349,195-40,430,424
PRKCQ	30%	10	6,467,105-6,524,254
IRF4	5%	6	389,739-413,443

Les variantes du nombre de copies somatiques (SCNV), en particulier les délétions focales et les amplifications, sont courantes dans les CTCL, avec une moyenne d'environ 25 SCNV observés par tumeur. Depuis 2014, divers articles ont été publiés sur les mutations du nombre de copies dans différents oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs et voies de transduction du signal. Soulignant le rôle important des gènes suppresseurs de tumeurs dans la pathogenèse du MF/SS, elles sont résumées dans le tableau VIII. (64)

Contrairement à la plupart des cancers dans lesquels les gènes suppresseurs de tumeurs sont préférentiellement soumis à des mutations ponctuelles inactivantes, plus de 90% des variantes du CTCL proviennent d'altérations du nombre de copies. Par exemple, Choi et ses collègues, ont observé une prévalence élevée de la délétion TP53

dans les lymphomes T cutanés (92,5% des CTCL). De même, les membres du complexe SWI/SNF remodelant la chromatine sont fréquemment perdus dans le SS, avec >90 % des cas de SS hébergeant une délétion ou une mutation dans au moins un des 23 gènes SWI/SNF. Parmi les gènes SWI/SNF, les délétions impliquant ARID1A étaient les plus fréquentes, elles sont observées dans 34% des génomes de SS, alors que les mutations étaient observées dans 11% des cas. (64)

Dans une étude fait par Vermeer et ses collègues. Une hybridation génomique comparative à haute résolution a été réalisée sur des cellules T malignes de 20 patients. Les niveaux d'expression de certains gènes biologiquement pertinents, résidant dans des loci présentant une altération fréquente du nombre de copies, ont été mesurés par PCR quantitative. Un caryotypage par hybridation in situ en fluorescence avec marquage de rapport binaire combiné a été effectué sur des cellules malignes de cinq patients. Les régions communes minimales avec une altération du nombre de copies survenant chez au moins 35% des patients abritaient 15 oncogènes de bonne foi et 3 gènes suppresseurs de tumeurs. Sur la base de la fonction des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs identifiés, au moins trois mécanismes moléculaires sont pertinents dans la pathogénie de SS. Premièrement, un gain de cMYC et une perte d'antagonistes de cMYC (MXI1 et MNT) ont été observés chez 75% et 40% à 55% des patients, respectivement, qui étaient fréquemment associés à une expression génétique dérégulée. La présence d'hétérodimères de la protéine cMYC/ MAX dans les cellules de Sézary a été confirmée par un test de ligature de proximité. Deuxièmement, une région contenant les gènes TP53 et de maintenance du génome (RPA1/HIC1) a été perdue chez la majorité des patients. Troisièmement, la voie de l'interleukine 2 (IL-2) a été affectée par le gain des gènes STAT3/STAT5 et IL-2 (récepteur) dans 75% et 30%, respectivement, et la perte de TCF8 et DUSP5 chez au moins 45% des patients.(54)

Caprini et ses collègues, en utilisant le polymorphisme d'un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphism*) et l'hybridation génomique comparative, ont confirmé les études précédentes avec des régions de pertes et de gains récurrents, tandis qu'ils ont identifié de nouvelles lésions génomiques récurrentes dans >30% des tumeurs : perte de 9q13-q21.33 et gain de 10p15.3-10p12.2. Il est à noter que les mêmes auteurs ont observé que, la présence de plus de trois altérations chromosomiques récurrentes (gain ou perte), est corrélée avec un pronostic plus mauvais pour le SS.(65)

En résumé, le génome de SS est caractérisé par une instabilité chromosomique globale avec des gains et des pertes très récurrents. Parmi les gènes dérégulés, les plus importants sont ceux qui codent pour les cMYC, les protéines régulatrices des cMYC, les médiateurs de l'apoptose induite par les MYC et les composants de la voie de signalisation de l'IL-2.(54)

4. Transcrits de fusion et expression génique différentielle

Les gènes de fusion sont des gènes hybrides composés de segments, provenant de deux ou de plusieurs gènes, qui proviennent de réarrangements chromosomiques ou de transcription aberrants. Les gènes de fusion jouent un rôle important dans le développement des tumeurs, car ils peuvent être responsables de l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ou de l'activation des oncogènes. Ils pourraient agir comme des gènes moteurs de l'initiation et de la progression des tumeurs. Les gènes de fusion seront utiles comme marqueurs de diagnostic et de pronostic et représentent une classe importante d'événements ciblés pour améliorer les résultats des patients.(55,65)

Depuis l'application des méthodes de cytogénétiques moléculaires telles que la FISH et la CGH, les scientifiques ont pu étudier en détails les altérations chromosomiques liées au SS, et les caractériser au niveau moléculaire. En raison du déséquilibre génomique, qui se manifeste par un gain, une perte ou un réarrangement allélique, un grand nombre de gènes de SS peuvent être dérégulés, ce qui pourrait

avoir un rôle causal dans l'oncogenèse. En outre, la présence d'altérations récurrentes du nombre de copies qui sont en corrélation avec l'évolution de la maladie, suggère que les changements dans l'expression de gènes spécifiques dans ces régions sont essentiels au processus de la maladie.(43,57)

Afin d'identifier les gènes pertinents en matière de pathogénie de SS, des modèles d'expression ont été étudiés dans les régions de déséquilibre génomique. Dans l'étude de Caprini, 113 gènes ont été exprimés de manière différentielle dans des régions d'instabilité génomique, principalement sur les chromosomes 17 (53 gènes), 10 (21 gènes), 9 (24 gènes) et 8 (15 gènes). (43,57)

Sur la base de ces résultats, 26 gènes candidats ont été découverts, dont certains particulièrement intéressants et liés au cancer, par exemple BAG4 (8p11.23), BTRC (10q24.32), NKIRAS2 (17q21.2), PSMD3 (17q21.1), et TRAF2 (9q34), impliqués dans la voie du facteur nucléaire kB (NF-kB). En outre, les auteurs ont corrélié les profils d'expression avec la survie, et ils ont identifié plusieurs gènes qui pourraient être critiques dans la pathogenèse de SS, y compris BUB3 (10q26), connu pour être impliqué dans la voie mitotique des points de contrôle , ou SET (9q34), codant l'oncoprotéine SET. (43,57)

Une autre étude portant sur 10 cas de SS, a montré que 176 gènes étaient exprimés différemment par rapport aux témoins sains. Beaucoup d'entre eux étaient connus pour être impliqués dans la signalisation cellulaire et la régulation de la transcription. Parmi les gènes systématiquement surexprimés dans les lymphocytes T des patients atteints de SS, on cite : le TWIST (7p21), facteur de transcription potentiellement oncogène, et l'EphA4 (2q36.1), récepteur transmembranaire de la tyrosine kinase. Tous les deux ont été considérés comme précieux pour le diagnostic et le traitement de la maladie. (43,57)

Les gènes candidats qui peuvent contribuer au développement et à la progression de la maladie sont, l'oncogène cMYC (8q24.3) et le gène suppresseur de tumeur TP53 (17p13.2), car ils résident dans des régions communément touchées par la maladie. Il a été prouvé qu'une expression plus élevée du cMYC, contribuait à l'oncogenèse en augmentant la prolifération et l'instabilité génomique. Chez la majorité des patients atteints de SS, non seulement l'expression accrue du cMYC était signalée, mais aussi des niveaux réduits de ses antagonistes MXI1 et MNT. (43,57)

Sur la base de ces résultats, les auteurs ont présenté un modèle hypothétique de la pathogénèse de SS dans lequel plusieurs voies de signalisation sont altérées, favorisant la prolifération et diminuant l'apoptose des cellules malignes. Les modifications génétiques récurrentes dans TP53 (17p13.2), BIM (2q12), TWIST (7p21), ou CDKN2A (9p21) étaient reconnus à influencer la réponse apoptotique induite par le cMYC. Les gains de STAT3/STAT5 (17q21.31) et les pertes de DUSP5 (10q25.2) chez 85% des patients suggèrent une augmentation de la signalisation IL- 2 et donc de la prolifération cellulaire. En outre, les auteurs ont souligné non seulement la perte de TP53, mais aussi de deux autres gènes suppresseurs candidats, RPA1 et HICI, à la suite de délétions à 17p13.3-17p13.1. Selon Brito-Babapulle et autres, le gène HIC1 (hyperméthylé dans le cancer) sur le chromosome 17, qui code un facteur de transcription et dont l'expression dépend de p53, pourrait être plus important dans la pathogénèse de SS que p53 lui-même. Ils ont trouvé à la fois une délétion de p53 et une accumulation de protéines, mais sans aucune preuve de mutation, ce qui suggère que le gène HIC1 est le gène cible. (43,57)

Des aberrations de la signalisation par la famille STAT des facteurs de transcription ont été observées précédemment dans le SS. L'expression et l'activation persistantes de certaines protéines STAT pourraient être cruciales pour la pathogénèse de SS, et pourraient donc être traitées comme des cibles thérapeutiques potentielles. Les premiers essais in vitro, réalisés avec des inhibiteurs de STAT3, ont été couronnés

de succès, car non seulement STAT3 a été inhibée, mais l'apoptose des cellules de Sézary a également été induite. En outre, la perte de STAT4 (2q32.2-32.3) a été considérée comme caractéristique de SS, et avec sept autres gènes, elle pourrait permettre de distinguer les patients atteints de SS ayant un nombre très faible de cellules de Sézary, des témoins sains et être utile pour un diagnostic et un traitement précoces. (43,57)

D'autres études sur la pathogénie de SS ont révélé une amplification du proto-oncogène Her2/neu (17q21-q22), la surexpression du gène onco JUNB (19q13), et l'expression réduite des gènes suppresseurs de tumeurs p15, p16 (9p21), et Fas (10q24.1). De nombreux scientifiques, ont révélé des gènes potentiellement pertinents, sur la base de leurs données cytogénétiques et moléculaires, mais sans validation fonctionnelle.(43,57)

5. Rôle du KIR3DL2/CD158K

Les cellules de Sézary sont caractérisées par des molécules de surface cellulaire spécifiques, qui sont typiques de ces cellules T malignes. Le marqueur le plus important est le CD158k, également connu sous le nom de KIR3DL2. Il a été identifié pour la première fois en 1996. Il fait partie de la famille des KIRs (*Killer Immunoglobulin-like Receptor*) des cellules tueuses naturelles NK, et a été reconnu comme marqueur spécifique des cellules de Sézary. Habituellement, Chez les individus sains, le CD158k n'est détecté que sur un petit sous-ensemble de cellules NK et sur de rares cellules T cytotoxiques CD8+. (53,66,67)

Le KIR3DL2 est le seul KIR à s'exprimer sous forme de dimère et possède les caractéristiques structurales d'un récepteur inhibiteur. Il possède trois domaines extracellulaires ainsi qu'un long domaine cytoplasmique avec deux motifs ITIMs (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*) (Figure 16). Neuf allèles du gène KIR3DL2 ont été décrits. (53,68,69)

Récemment, Il a été démontré que ce récepteur transmembranaire possède un rôle inhibiteur sur la lyse cellulaire médié par les cellules NK, favorisant ainsi la résistance à la mort cellulaire. Cela fait de CD158k une véritable cible thérapeutique intéressante, d'autant plus qu'il a été démontré que CD158k est un récepteur pour les oligodésoxynucléotides CpG (CpG ODN). Les CpG ODN induisent l'internalisation de CD158k, qui s'accompagne d'une déphosphorylation du facteur de transcription STAT3 et est suivie d'une apoptose. (53,70)

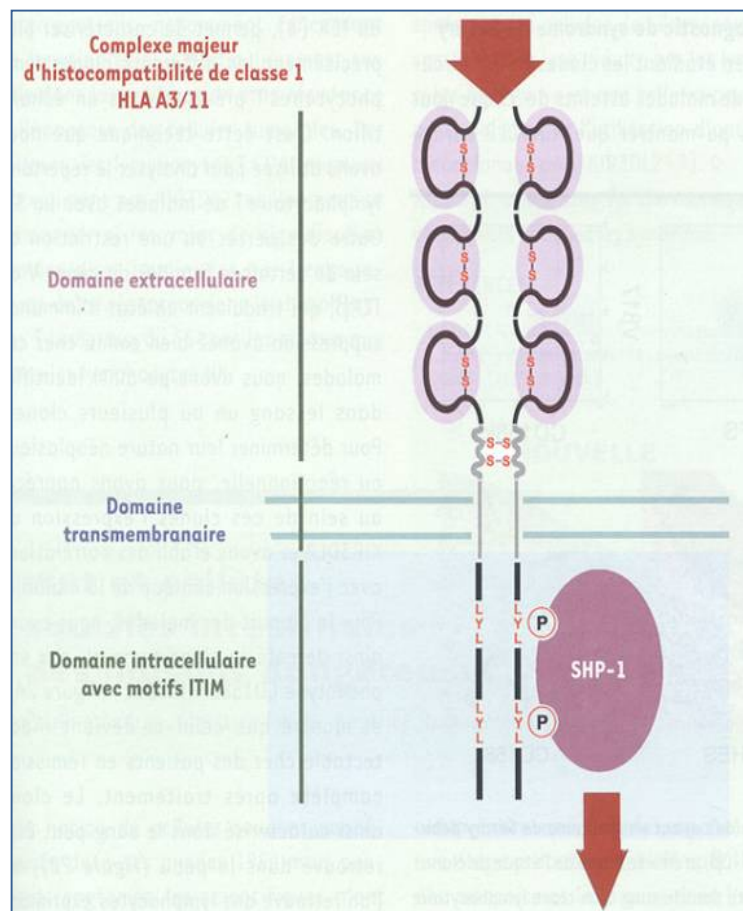


Figure 16 : Structure de KIR3DL2

KIR3DL2/CD158k est un homodimère de p70. Chaque monomère est constitué d'une partie extracellulaire faite de trois domaines immunoglobuliniques, d'une partie transmembranaire et d'une partie longue intracytoplasmique. Concernant les lymphocytes NK, la transduction du signal implique une cascade d'événements qui ont été bien décrits. Après engagement avec son ligand physiologique (les molécules du CMH I), les résidus tyrosine portés par les motifs ITIM de la portion intracellulaire du récepteur sont phosphorylés et recrutent la molécule phosphatase cytosolique SHP-1 qui va permettre la déphosphorylation des tyrosines kinases recrutées lors de l'engagement des récepteurs activateurs.

b. Les anomalies épigénétiques :

Les données issues des analyses génomiques intégrées de génome de SS, montrent un profil frappant de pertes de fonction récurrentes sous forme de délétions et de mutations inactivantes ciblant la machinerie épigénétique. Plusieurs modifications touchant le complexe de remodelage de la chromatine, les histones méthyltransférases et la déméthylase, les membres de la famille des ADN méthyltransférases et les gènes TET1, ont été signalés par de nombreuses études. Ces résultats soulignent la contribution substantielle de la dérégulation épigénétique dans la pathogénie de SS.(60)

1. hypo-méthylation et hyper-méthylation

Dans les cellules normales, une méthylation étendue de l'ADN maintient la stabilité chromosomique, tandis qu'une faible méthylation au niveau des promoteurs de gènes permet la transcription. Le silence transcriptionnel implique une hyperméthylation de la région du promoteur ou de l'activateur, des changements dans la structure de la chromatine, le recrutement de répresseurs transcriptionnels et l'interférence avec la liaison de l'activateur de transcription. L'hypométhylation induite chez la souris par la réduction expérimentale de l'expression de la DNMT1 a entraîné le développement de lymphomes à cellules T matures.(61,71)

Les altérations de l'ADN méthyltransférase (DNMT) peuvent entraîner une hypométhylation génomique globale, phénomène qui a été démontré dans les cas de SS. Et pourrait donc jouer un rôle dans le développement de la maladie. On pense que cette hypométhylation induit une instabilité génomique globale et une mauvaise régulation de la transcription, et facilite ainsi une recombinaison mitotique aberrante, conduisant à des cassures et des translocations chromosomiques (figure 17).(61,71)

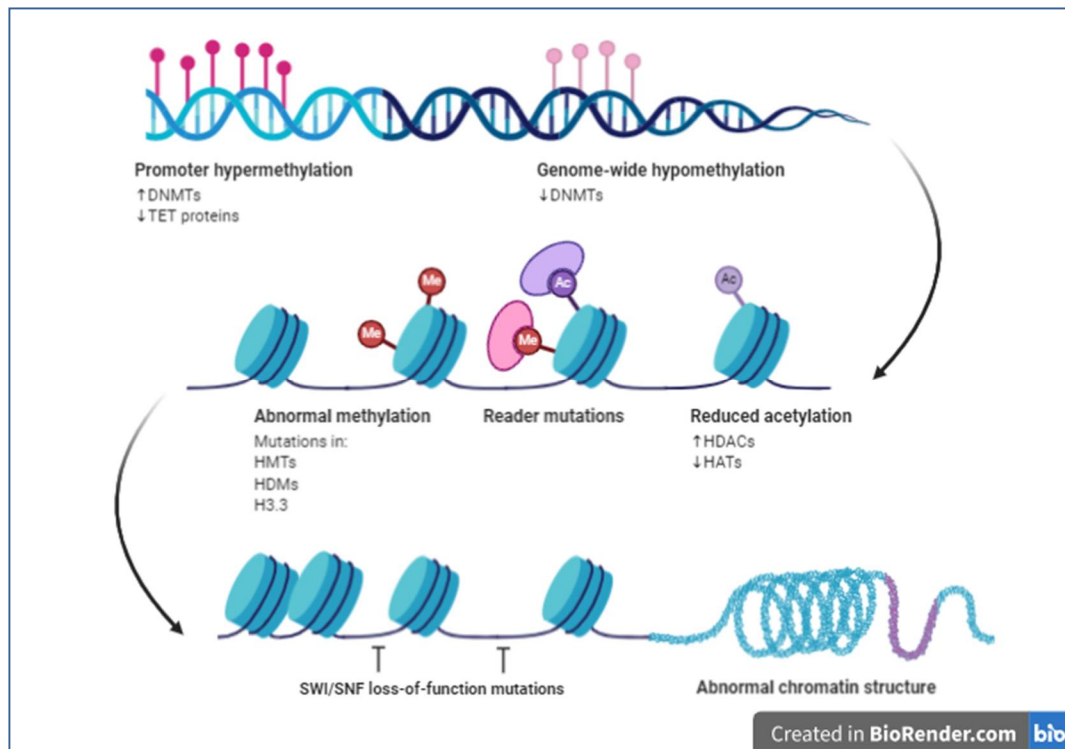


Figure 17 : Rôle des altérations de l'ADN méthyltransférase (DNMT) dans le développement de SS

Dans le SS, l'ADN méthyltransférase DNMT est fréquemment supprimé (38 %) et mutée (4 %). En opposition aux DNMT, les enzymes de translocation (TET) déméthylent l'ADN, en oxydant les résidus de cytosine méthylée par des étapes enzymatiques successives. La TET2 est souvent inactivée dans les hémopathies malignes, bien que son rôle dans le développement du cancer ne soit pas clair. Des

mutations (3,6 % des cas) et des délétions (2,5 %) du TET2 sont également signalées. En accord avec ces résultats, il a été montré que les cellules de Sézary, sont caractérisées par des changements étendus dans la méthylation de l'ADN, ce qui suggère que le SS pourrait se prêter à un traitement avec des agents déméthylants. (71)

Parmi les gènes spécifiques, qui sont surexprimés de manière aberrante dans les cellules de Sézary en raison de l'hypométhylation du promoteur, on trouve PLS3, GATA6 et TWIST1, qui sont normalement non exprimés dans les lymphocytes. Le rôle de ces gènes non lymphoïdes dans la pathogenèse de SS n'est pas bien compris, mais leur surexpression extrême, justifie leur utilisation comme biomarqueurs de diagnostic. Le TWIST1 est un facteur de transcription basique de l'hélice en boucle (bHLH) et un véritable oncogène qui induit une transition épithéliale mésenchymateuse (TEM), inactive le p53 pour inhiber l'apoptose et supprime les réponses immunitaires Th1. Le GATA6 augmente la signalisation Wnt, et PLS3 peut également être anti-apoptotique dans les cellules T. Le silençage de gènes spécifiques par l'hyperméthylation du promoteur contribue à son tour à la régulation à la baisse des gènes de régulation du cycle cellulaire, des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, l'apoptose et la stabilité chromosomique.(61)

2. Histone désacétylase (HDAC)

L'acétylation des résidus de lysine sur les histones active l'expression des gènes en induisant la relaxation de la chromatine (figure 17). Les groupes acétylés neutralisent la charge positive des résidus de lysine, ce qui diminue l'attraction entre le nucléosome et l'ADN chargé négativement, l'addition de groupes acétyle est médiée par les histones acétyltransférases (HAT). (71)

Dans le SS, la protéine de liaison des histones acétyltransférases CREBBP (histone acetyltransferase CREB Binding Protein) peut être mutée (3,1% des cas) ou supprimée (2,5%). En revanche, le remodelage de l'architecture de la chromatine est effectué par les histones désacétylases (HDAC), en éliminant les groupes acétyle des

histones. Elles ont été caractérisées comme cible thérapeutique dans le cancer. Les délétions impliquant le corépresseur 1 des récepteurs nucléaires des histones désacétylases (NCOR1) sont fréquentes dans le SS/MF (80 %), tandis que les mutations ponctuelles sont moins fréquentes (3,1 %). Un autre HDAC, le corépresseur BCL6 (BCOR), est muté dans 2,7 % des cas. Enfin, la protéine adaptatrice TRRAP, qui fait partie de divers complexes multiprotéiques à activité HAT, est amplifiée dans 10 % des cas et mutée dans 4,9 % des cas. (42,71)

Deux inhibiteurs systémiques d'HDAC (HDACis), la romidepsine (*classe I-specific HDACi*) et le vorinostat (*pan-HDACi*), sont approuvés par la FDA pour le traitement du CTCL. L'inhibition d'HDAC conduit à l'expression génétique des régulateurs du cycle cellulaire et favorise l'apoptose des cellules tumorales. Des essais avec les (nouveaux) HDACis en monothérapie ou en combinaison sont actuellement en cours dans divers types de cancer, y compris les tumeurs hématologiques et solides, mais n'ont pas encore atteint la clinique. (42,71)

Toutefois, les mécanismes par lesquels les différentes HDACis suppriment les tumeurs sont peu connus et il sera essentiel de comprendre comment les médicaments épigénétiques exercent leur effet anticancéreux pour poursuivre le développement et l'optimisation de ces thérapies.(71)

3. MicroARNs (miARNs)

Les microARNs (miARNs) sont de petits ARN non codants qui contrôlent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel (épigénétique) en provoquant la dégradation de l'ARNm et/ou en réprimant la traduction de l'ARNm. Ils ont un rôle largement reconnu dans la régulation des processus biologiques critiques, notamment le développement, la différenciation des cellules, la prolifération et l'apoptose, ainsi que dans l'hématopoïèse normale et dans l'homéostasie des cellules T. (46,65,72,73)

Un nombre croissant d'études indiquent que les miARNs dérégulés ont un rôle clé dans la leucémogenèse, en agissant à la fois comme oncogènes et comme gènes suppresseurs de tumeurs. Cette preuve est également étayée par le fait que plus de 50 % des loci codant pour les miARNs, résident dans des régions chromosomiques déséquilibrées au cours de la tumorigenèse. En outre, les miARNs sont actuellement considérés comme des véritables biomarqueurs spécifiques, présentant une pertinence clinique pour le diagnostic et le pronostic des tumeurs. Leur profils d'expression permet de prédire à la fois l'état de la maladie et son issue clinique, ainsi que la progression de la tumeur et les réponses thérapeutiques. (65,72,73)

De nouvelles preuves indiquent que les miARNs exprimés de manière aberrante sont impliqués dans la pathogenèse des CTCL. Les schémas d'expression des miARNs et leur rôle dans la pathogenèse de SS, n'ont été abordés que récemment. Les miR-155, miR-214 et miR-21 sont à ce jour les onco miARNs les mieux établis qui sont à l'origine de la cancérogenèse. (74)

Dans une étude entreprise par Ballabio et ses collègues, le miRNome des cellules tumorales de 21 patients atteints de SS et de 6 témoins sains a été étudié. Ils ont démontré que sur 114 microARNs identifiés, seuls 10 étaient régulés à la hausse dans les échantillons de SS, et que la majorité des microARNs associés aux SS ont été régulés à la baisse, et il a été démontré que la régulation négative du miR-342, joue un rôle dans la pathogenèse de SS en inhibant l'apoptose. Un modèle de dérégulation de miR-342 a été décrit : ce microARN a été reconstitué dans la lignée cellulaire, et cela a entraîné une augmentation des niveaux d'apoptose d'une façon significative, mais n'a pas affecté les niveaux de prolifération cellulaire. Le même effet a été observé lorsque l'expression de miR-199a* a été supprimée dans ce modèle. Cela suggère que le miR-342 pourrait jouer un rôle de suppresseur de tumeur, et que son expression dans le SS est régulée négativement par l'expression miR-199a*.(75)

Par ailleurs, il a été constaté que les niveaux de TNFSF11 diminuaient dans les cellules de Sézary transfectées avec le miR-342 ou l'anti-miR-199a* par rapport aux témoins non transfectées. Il a été suggéré que l'expression du TNFSF11, peut favoriser la survie des cellules T en interagissant avec les cellules dendritiques, ce qui entraîne l'induction de l'IL-15. Il est intéressant de noter que l'IL-15 protège les cellules de Sézary contre les agents apoptotiques. Bien que ces données soient préliminaires, elles suggèrent que la régulation négative de miR-342 dans le SS agit sur son effet antiapoptotique via la régulation positive de TNFSF11.(75)

Dans une autre étude plus approfondie menée par Narducci et ses collaborateurs, le profil d'expression de 470 microARNs dans une cohorte de 22 patients atteints de SS a été analysé, et ils ont identifiés 45 microARNs exprimés différemment entre les échantillons de SS et des contrôles. Et d'une façon significative, une expression plus élevée de miR-214, miR-199a* et miR-7, ainsi qu'une expression plus faible de miR-342, miR-223, miR-92, miR-181a et miR-191 ont été observées chez ces patients. Une preuve in vitro de la contribution des miR-214, miR-486 et miR-21 à la résistance apoptotique de la lignée cellulaire dans les CTCL a été fournie. Leur effet potentiel sur l'apoptose et la survie cellulaire a été étudié en modulant leur expression. Ils ont suivi une approche de perte de fonction du miR-21 et une approche de gain de fonction du miR-214 et du miR-486. Les résultats obtenus ont révélé une diminution de la mort cellulaire associée à une augmentation de la viabilité des cellules transfectées par le miR-214 et miR-486 par rapport au contrôle. De même pour le miR-21, il a été démontré par Vanderfits que les niveaux d'expression de miR-21 sont significativement élevés dans les cellules tumorales CD4+ du sang périphérique des patients atteints de SS, et l'inhibition de miR-21 entraîne l'apoptose des cellules de Sézary. Et il a prouvé aussi que l'expression de miR-21 est induite par l'IL-21, par l'intermédiaire de l'activation de STAT3 dans les cellules de Sézary (figure 18).(72–74,76)

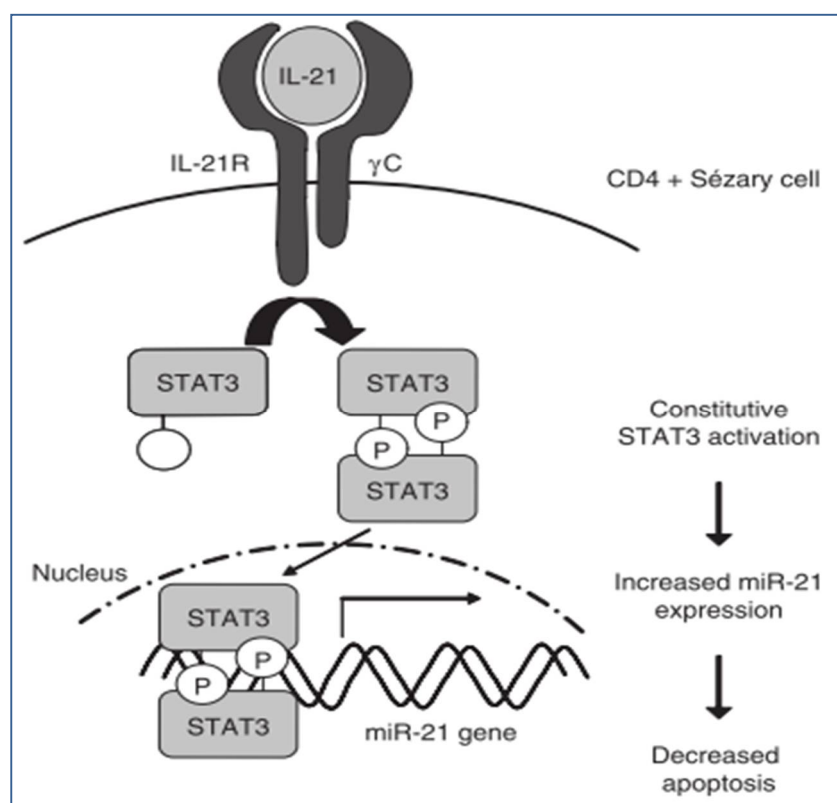


Figure 18: Rôle de miR-21 dans la résistance des cellules de Sézary à l'apoptose

Maria et ses collègues, ont étudiés le rôle du miR-155 dans la progression de SS. En effet, le rôle du miR-155 est bien établi en oncologie, et plusieurs rapports indiquent que le miR-155 est important pour favoriser la prolifération et la progression des tumeurs. Kopp et ses collègues, ont fourni les premières preuves que les cellules T malignes et non malignes expriment le miR-155 dans les lésions des CTCL in situ. En outre, il a été démontré que le miR-155 est significativement régulé à la hausse dans les cellules lymphomateuses aux stades tumoraux, par rapport aux lymphocytes aux stades précoces. Fonctionnellement, le miR-155 cible l'organisateur global de la chromatine et le facteur de transcription, la protéine 1 de liaison de séquence spéciale riche en AT (SATB1). Ainsi, l'inhibition de la SATB1 par miR-155 dans les cellules T malignes, favorise la prolifération et induit l'expression des cytokines Th2 IL-5 et IL-9, qui sont

impliquées dans la pathogénèse des CTCL en tant que facteurs de croissance et médiateurs inflammatoires. Le rôle oncogène du miR-155 dans les CTCL est en outre étayé par les résultats obtenus dans un modèle murin de xénogreffe des CTCL, où le traitement par un inhibiteur du miR-155 a déclenché une apoptose accrue dans les cellules T malignes.(74)

Le rôle du miR-214 dans la promotion de la survie cellulaire dans le SS, a été également étudié par ces chercheurs. Il faut noter que le gène humain miR-214 est situé dans un intron du gène DNM3. Et on sait que la DNM3 est surexprimée dans le SS et que le gène est régulé par des facteurs de transcription associés au SS, dont TWIST1, ce qui pourrait expliquer l'expression abondante de miR-214 dans le SS. Contrairement à miR-21, le miR-214 est principalement surexprimé dans les cellules T malignes circulantes. L'étude du rôle fonctionnel de miR-214 a révélé que le miR-214 favorise la survie des cellules de Sézary, facilitant ainsi la résistance à l'apoptose dans les CTCL. En outre, l'inhibition de miR-214 a permis de réduire la gravité de la maladie dans un modèle de souris atteint de CTCL.(74)

Par ailleurs, en plus de stimuler la tumorigénèse, les miARNs peuvent également présenter des propriétés de suppression des tumeurs, et la répression de ces miARNs peut entraîner la progression du cancer. Des études identifiant les miARNs comme suppresseurs de tumeurs dans le CTCL ont révélé que le miR-337 est considérablement sous-régulé dans les lignées de cellules T malignes, ce qui suggère son rôle de suppresseur de tumeurs. En effet, la surexpression ectopique de miR-337 supprime des aspects clés du CTCL tels que la viabilité et l'invasion. Les propriétés suppressives des tumeurs ont été induites par la répression directe de l'activité de STAT3, élément essentiel du processus tumorigène dans les CTCL.(74)

c. Altération des voies de signalisation intracellulaires :

Les profils d'expression des cellules de Sézary sont caractérisés par le dérèglement de multiples voies de signalisation intracellulaires, impliquées dans de nombreux processus biologiques fondamentaux, tels que la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. Plusieurs études ont rapportées l'altération des voies de signalisation, notamment celle du récepteur TCR, et des voies TNF et NF- κ B (résistance aux stimuli apoptotiques).

Les facteurs de transcription du facteur nucléaire (NF- κ B), sont nécessaires au développement, à l'activation et à la différenciation normaux des lymphocytes. Les mutations dans cette voie, sont courantes dans le SS, et conduisent à une activation constitutive de la voie de signalisation NF- κ B, et entraînent l'expression de cytokines pro-inflammatoires, avec augmentation de la prolifération, de la survie cellulaire et de résistance à l'apoptose. Le mécanisme de cette activation n'est pas clair, cependant, l'inhibition pharmacologique de NF- κ B, avec des agents tels que le bortézomib, diminue la poursuite de cette cascade de signalisation, entraînant la mort cellulaire. (51,61)

Des mécanismes d'activation de cette voie ont été proposés par Berg et ses collègues, ils ont trouvés que dans 11 à 18 % des CTCL, le TNFRSF1B, qui code le TNFR2 ou récepteur membranaire du facteur de nécrose tumorale 2, membre de la superfamille des récepteurs du TNF, contient des mutations ponctuelles d'activation dans le domaine de régulation TRAF2 qui donnent naissance à une activation constitutive de la voie de signalisation NF- κ B. En outre, la protéine 3 induite par le TNF alpha (TNFAIP3), qui code un inhibiteur de la signalisation NF- κ B induite par TNF α , est supprimée dans 25 % des cas de SS. CARD11 est une protéine d'adaptation intracellulaire nécessaire à l'activation de NF- κ B par médiation TCR. Des mutations dans CARD11 ont été fréquemment trouvées, comme des mutations ponctuelles (5,4 % des cas) et des gains de nombre de copies (23 %) entraînant une activation accrue de

NF-kB. Enfin, des délétions dans l'extrémité C du NFKB2 ont été trouvées dans plusieurs CTCL et devraient conduire à une activation constitutive la voie de signalisation NF-kB. (71,77)

L'engagement et la signalisation des récepteurs des cellules T (TCR) sont des signaux physiologiques essentiels pour la différenciation, la croissance et la survie des cellules T. Les cellules T activées orchestrent alors de multiples événements immunologiques visant à éliminer l'agent pathogène de l'organisme. La subversion de la signalisation physiologique réversible par des mutations récurrentes conduisant à l'activation constitutive des voies pro-oncogènes, favorisant ainsi une prolifération incontrôlée des cellules T malignes. En conséquence, des mutations récurrentes ciblant la voie de signalisation des TCR sont fréquemment observées dans le MF/SS. (64,71,77)

À cet égard, Elenitoba-johnson estime que plus de 80 % des cas de SS, présentent des altérations somatiques ayant un impact sur la signalisation TCR. L'hyperactivation de la signalisation TCR peut se produire par le biais de mutations de gain de fonction activant la signalisation TCR, ou de mutations de perte de fonction qui inactivent fonctionnellement les inhibiteurs de la signalisation TCR. Duvic et ses collègues ont découvert que plus de 80 % de leurs cas de Sézary présentaient des mutations somatiques affectant la signalisation TCR. Les altérations génétiques signalées dans le MF/SS ciblent divers composants de la voie TCR. Par exemple, le CD28 code une protéine co-stimulatrice de surface cellulaire sur les cellules T qui se lie aux ligands B7 (CD80 et CD86) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, et cosignent l'activation des cellules T. Entraînant ainsi, l'expression de cytokines pro-prolifératives telles que l'IL-2, et une expression accrue de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2. Le gain de mutations fonctionnelles dans le domaine extracellulaire de CD28, qui se traduisent par une affinité de liaison accrue avec les ligands B7, a été décrit. Une petite cohorte de cas héberge des fusions de gènes de CD28-CTLA4, qui

combine le domaine de liaison à haute affinité de CTLA-4 avec le domaine intracellulaire activant de CD28 et qui résulte en une augmentation de la signalisation TCR. (64,71,77)

En outre, des mutations récurrentes de la phospholipase C gamma 1 (PLCG1), qui est important pour la potentialisation de la signalisation TCR, sont observées dans 10 à 20 % des cas de CTCL. Ces mutations se concentrent dans le domaine de la PLCx et il a été démontré qu'elles confèrent à la protéine une activité phosphodiesterase accrue. Bien que les mutations PLCG1 favorisent la signalisation TCR, elles sont insuffisantes pour initier l'activation des lymphocytes T, et on pense donc qu'elles augmentent la stimulation antigénique des lymphocytes T néoplasiques par le biais d'un antigène encore inconnu. (64,71)

Par ailleurs, des mutations dans les voies de signalisation des cytokines, en particulier la voie JAK-STAT, ont été rapportés dans de nombreuses études. L'activation de la voie JAK-STAT suite à la liaison des récepteurs de cytokines conduit à l'activation transcriptionnelle de gènes qui sont importants pour la prolifération, la différenciation et l'apoptose des lymphocytes T. Ainsi, le dérèglement de cette voie joue un rôle crucial dans la transformation maligne et l'oncogenèse. Plusieurs groupes ont constaté un gain récurrent de mutations fonctionnelles conduisant à l'activation constitutive de plusieurs membres de la voie JAK-STAT, notamment JAK1, JAK3, STAT3 et STAT5B. Le transducteur de signal et activateur de transcription 3 (STAT3), s'est révélé être activé de manière inappropriée dans un large éventail de cancers humains (Yu et Jove, 2004). En outre, dans le SS, l'activation constitutive de STAT3 a été démontrée précédemment (Nielsen et al., 1999 ; Eriksen et al., 2001 ; van Kester et al., 2008 ; Zhang et al., 2008). Un rôle fonctionnel de STAT3 dans les processus oncogènes a été largement démontré. Dans les cellules de Sézary, l'inhibition de STAT3 entraîne une apoptose rapide (Eriksen et al., 2001 ; van Kester et al., 2008).(72,77)

Dans le syndrome de Sézary, l'activité transcriptionnelle de STAT3 conduit également à l'expression de l'IL- 21 dans les cellules T aberrantes qui pilote une boucle de signalisation autocrine, conduisant à la signalisation consécutive par JAK1/JAK3 et à l'activation de STAT3. L'interleukine-13 agit comme un facteur de croissance autocrine des cellules T malignes dans les CTCL, en particulier dans le SS.(78)

Cette activation constitutive de STAT3 par l'IL21 est essentielle pour la progression des CTCL par plusieurs mécanismes :(78)

1. Il favorise l'expression de protéines antiapoptotiques comme Bcl2, ce qui favorise la survie des cellules T malignes.
2. le STAT3 est impliqué dans la régulation à la hausse de la transcription du facteur angiogénique VEGF.
3. Il induit l'expression de l'IL-5 et d'autres cytokines impliquées dans l'érythrodermie et l'éosinophilie.
4. L'activité de transcription de STAT3 est impliquée dans le pilotage de la placidité des cellules T (phénotypes Th2 et Th17), observée dans les stades avancés du CTCL.
5. Dans l'induction de l'expression d'un oncogène (miRNA-21, miRNA-22), le miRNA22 est également impliqué dans la survie des cellules T malignes en raison des activités antiapoptotiques.

d. Anomalies immunitaires spécifiques :

1. Cellule T maligne : Origine

Le mycosis fongoïde est un lymphome cutané caractérisée par des infiltrats dans la peau de lymphocytes T. Typiquement, cette maladie possède une évolution lente dite indolente et chronique. En revanche, le syndrome de Sézary est une forme leucémique et agressive de lymphomes cutanés primitifs à cellules T (CTCL). Le MF

et le SS, ont traditionnellement été considérés comme des maladies à spectre unique. L'élucidation par Sallusto et ses collègues, au début du siècle, de deux populations distinctes de cellules T mémoires, a fourni la pierre angulaire conceptuelle selon laquelle le MF et le SS peuvent être effectivement des maladies distinctes, qui résultent de populations de cellules T fonctionnellement et phénotypiquement différentes. Des études récentes ont découvert que les cellules T malignes dans le SS, résultent de la transformation maligne de cellules T mémoire centrale (MTC) CD4⁺CD45RO⁺ qui peut être identifié dans le sang, les ganglions lymphatiques et à la peau par analyse morphologique. Ces cellules sont caractérisés par leur capacité de circuler entre ces différents compartiments tissulaires, tandis que celles de mycosis fongoïde sont des cellules T mémoires effectrices (TEM) résidentes dans la peau et non circulantes. (Figure 19) (44,54,62,66,79–81)

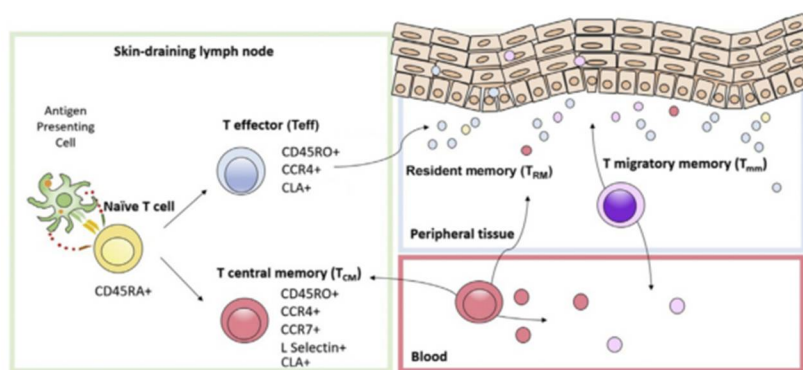


Figure 19 : Sous-types de cellules T épidermotropes

** Les cellules T Naïves se différencient en cellules T mémoires effectrices et centrales après avoir été liées à leur antigène appairé sur les cellules présentatrices d'antigènes dans les ganglions lymphatiques qui drainent la peau. L'expression du ligand de surface CCR4 détermine leur capacité à se fixer sur la peau. L'expression de la CCR7/L-sélectine détermine leur capacité à recirculer entre le sang et les ganglions lymphatiques.

La première population, que les auteurs ont appelée cellules T mémoire centrale (MTC), est caractérisée par l'expression de la L-sélectine et de la CCR7 (*Nodal-*

homing chmokine), et elle est composée de cellules circulantes qui se développent dans les ganglions lymphatiques. La deuxième population, appelée cellules T mémoire effectrices (TEM), n'exprime pas le CCR7, et elle est composée de cellules de retour tissulaire capables de migrer vers des sites périphériques, y compris la peau. Quelques années plus tard, Clark et ses collègues, ont démontré que la majorité des TEM de la peau, expriment des marqueurs de localisation à la peau, y compris CCR4 et CLA (Figure 19). Bien que la majorité des cellules T mémoires CLA⁺ se sont avérées résidentes dans la peau, une minorité de cellules MTC circulantes exprimaient également des CLA. Ce qui suggère qu'un sous-ensemble de MTC, est capable de migrer vers la peau. Campbell et ses collègues ont ensuite démontré que les cellules néoplasiques des patients atteints de SS, au sein des lésions du sang périphérique et de la peau, exprimaient un immunophénotype CCR7⁺/L-selectin⁺ qui les dirige vers la circulation lymphatique (Figure 19), tandis que les lésions cutanées des patients atteints de mycosis fongoïde classiques ne présentaient pas de MTC discernable et présentaient un phénotype TEM. (38,58,61,80)

Diagnosis	T cell origin	Surface Markers	Clinical presentation	
Mycosis fungoides	Resident Memory (T _{RM})	CCR4+ CLA+ CCR7- L Selectin -		Malignant T cells: Confined to fixed plaques in skin
MF/SS	Migratory Memory (T _{MM})	CCR4+ CLA+ CCR7+ L Selectin +/-		
Sézary Syndrome	Central Memory (T _{CM})	CCR4+ CCR7+ L Selectin +		Malignant T cells: -Found in all areas of skin -Accumulate in blood and lymph nodes

Figure 20 : Origines distinctes des cellules T de MF/SS.

Ces résultats suggèrent que le SS et le mycosis fongoïde peuvent être des entités distinctes, d'autant plus que cette différence fondamentale dans la cellule d'origine présumée entre le SS (dérivé de la MTC) et le MF (dérivé de la TEM) est cohérente avec leur comportement clinique distinct. Le SS étant une tumeur maligne résultant des MTC, qui expriment la L-sélectine et le CCR7, et qui sont capables de circuler entre la peau, les ganglions lymphatiques et le sang. Ainsi, cliniquement les patients atteints de SS présentent un érythème diffus et une maladie leucémique. Les cellules de Sézary, expriment également des récepteurs de type immunoglobuline tueuse (KIR) (KIR3DL2 ou CD158k), tandis que le MF dérive de la TEM résidente à la peau et non circulante, et cliniquement, les patients atteints de MF présentent des lésions cutanées fixes avec des bords discrets (Figure 20). (38,58,61,80)

En ce qui concerne leurs fonctions immunologiques, les études de biologie moléculaire et cellulaire indiquent que la Cellule de Sézary peut être dérivée soit de cellules Th2, soit de cellules Treg, soit de cellules Th17. Depuis longtemps, on sait que les patients atteints de SS, ont un profil cytokinique aberrant de type Th2. Cette réponse Th2 semble être intrinsèque à la Cellule de Sézary, ce qui peut engendrer la suppression des réponses Th1 et par conséquent un biais Th2 global dans le SS.(53) Les cellules T régulatrices (Treg) exprimant le facteur de transcription FoxP3 sont importantes pour le maintien de l'auto-tolérance et forment un sous-ensemble mineur de cellules T résidentes à la peau. Heid et ses collègues, ont démontré que les cellules T malignes d'un sous-ensemble de patients de Sezary, peuvent être dérivées de cellules Treg, car le clone malin de ces patients non seulement exprimait FoxP3 et supprimait les cellules T conventionnelles, mais possédait un promoteur FoxP3 déméthylé. Des incertitudes subsistent quant à savoir si un sous-ensemble de patients atteints de Sézary abrite un clone dérivé de cellules Treg résidentes à la peau ou si ces cellules acquièrent de manière aberrante un phénotype Treg au cours de l'évolution de la maladie.(58)

2. Cellule T maligne : Activation et Prolifération

2.1 Anomalies des cytokines

Comme décrit ci-dessus, les patients atteints de SS ont un profil cytokinique aberrant de type Th2, caractérisé par une sécrétion accrue de cytokines immunosuppressives, telles que l'IL-10, IL-4, IL-5 et le TGF- β , ainsi que des taux sériques élevés d'immunoglobuline E (IgE) et d'éosinophilie périphérique. Cela entraîne un profil d'expression biaisé des cytokines Th2 avec suppression des réponses Th1 (niveaux réduites d'IFN γ , IL-2 et IL-12), et par conséquent, une maladie inflammatoire et un dérèglement immunitaire (Figure 21) (La production d'IL-4 inhibe la différenciation des lymphocytes T en sous-type Th1 et inhibe ainsi l'immunité de type Th1, l'IL-10 et TGF β , sont des cytokines régulatrices de la Treg connues pour inhiber l'immunité à médiation cellulaire de l'hôte).

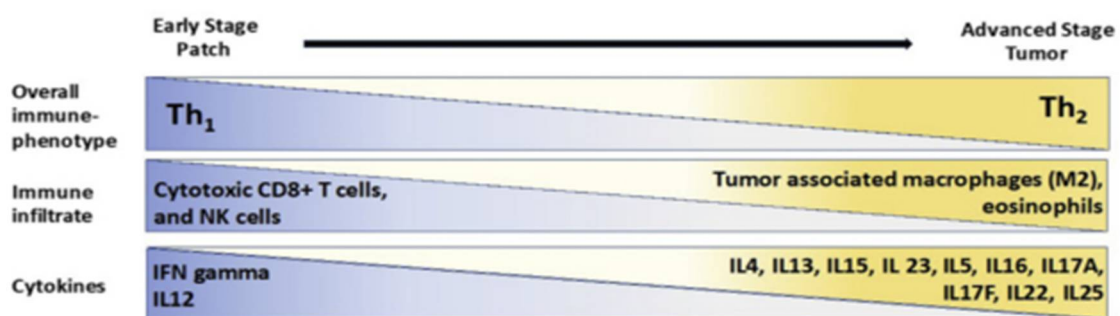


Figure 21 : anomalies des cytokines dans le SS

Chez ces patients, ce profil Th2 peut contribuer à la progression de la maladie par la production d'IL-4 et d'IL-10, qui compromettent la réponse immunitaire de l'hôte, notamment celle à médiation cellulaire (figure 22). Dans les lésions cutanées, un dysfonctionnement des neutrophiles et des défauts dans les cellules tueuses naturelles (NK) et les cellules dendritiques a été constaté. (47,52,61,81)

Cet environnement inflammatoire créé par une sécrétion aberrante des cytokines, peut également favoriser l'état activé des cellules malignes et supprimer l'immunité anti-tumorale, favorisant ainsi la progression de la maladie.(52)

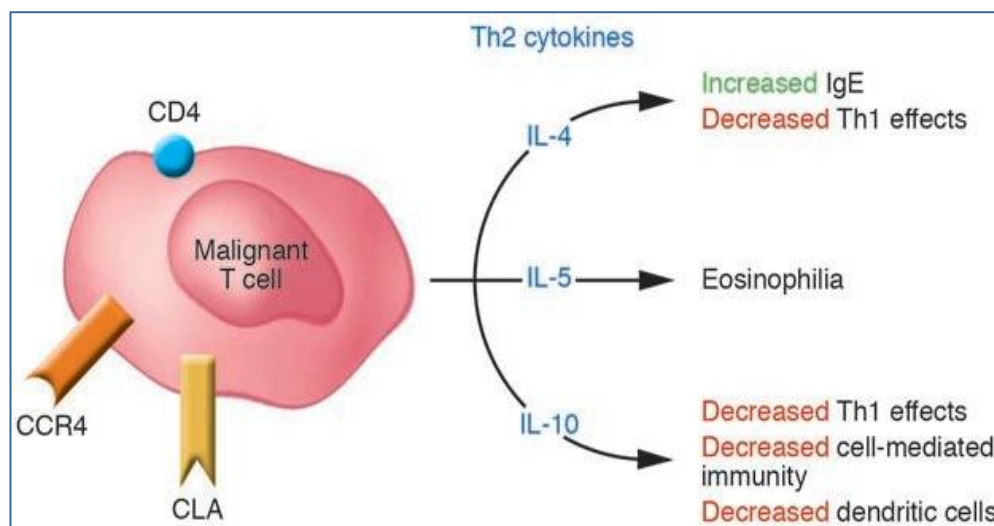


Figure 22 : Conséquences de la production de cytokines par les cellules T malignes

La stimulation in vitro des cellules du sang périphérique provenant de patients atteints de MF/SS, entraîne systématiquement une augmentation mesurable des niveaux d'expression de l'IL-4. De plus, Vowels et ses collègues, ont démontré des niveaux élevés d'ARNm d'IL-4 et d'IL-5 dans la peau atteinte de lésions tumorales, même chez les patients présentant des plaques ou des taches précoces, alors que la peau non atteinte et la peau des volontaires normaux ne présentaient pas de niveaux détectables d'ARNm de cytokines Th2 . Assadullah et ses collaborateurs, ont également pu démontrer des niveaux croissants d'ARNm de l'IL-10 parallèlement à une augmentation de la densité de l'infiltration des cellules T malignes, au fur et à mesure que les lésions progressaient de stade de plaques au stade tumoral. Dans le SS,

les facteurs de transcription spécifiques des cellules Th2, tels que GATA-3 et JunB, sont fortement surexprimés, comme le montre l'analyse des puces à ADNc. (82)

Même à un stade avancé de la maladie, la réponse de l'hôte, bien qu'elle soit effacée, elle peut jouer un rôle primordial dans le freinage de la progression de la maladie. Cela a été démontré par la progression rapide de SS associée à l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine. En plus de l'augmentation de la production de cytokines Th2 au cours de la progression de la maladie, les patients présentant des signes manifestes de circulation de cellules T malignes expriment également des défauts dans la production de cytokines Th1. Wysocka et ses co-auteurs, ont observé un déclin progressif de la production d'IL-12 et d'IFN- α par les cellules du sang périphérique, parallèlement à une augmentation de la charge des cellules T malignes dans le sang périphérique. Le déclin de la production de ces cytokines était directement corrélé à une diminution du nombre de cellules dendritiques myéloïdes et plasmocytaires du sang périphérique. Respectivement, La diminution des cellules dendritiques et le défaut de production de l'IL-12 s'accompagnent d'un déficit présumé de la production des autres produits des cellules dendritiques myéloïdes, dont l'IL-15 et l'IL-18, qui sont tous d'importants agents stimulant l'IFN- γ et de puissants stimulateurs des réponses Th1. En effet, les cellules sanguines périphériques des patients atteints de SS manifestent clairement une diminution marquée de la production d'IFN- γ en réponse à une multiplicité de stimuli. Le déclin de la production de cytokines Th1 et du nombre de cellules dendritiques en circulation, est dû à l'augmentation de la production de cytokines Th2, qui peut compromettre la maturation des cellules dendritiques et la production d'IL-12/IFN- γ . (82)

D'autres mécanismes responsables de la diminution de la production d'IL-12 ont été mis en évidence par des études récentes de French et ses collègues, qui ont démontré un défaut d'expression du ligand CD40 sur les cellules T malignes provenant de patients atteints de SS. Le ligand CD40 n'est pas exprimé sur les cellules T au

repos, mais il est normalement régulé à la hausse à la surface des cellules lors de l'engagement du TCR. En revanche, les cellules T CD4⁺ malignes n'expriment pas le ligand CD40 lors de l'engagement du TCR par un anti-CD3. Il est clair que l'absence d'interaction du ligand CD40 avec les cellules présentatrices d'antigène lors d'une réponse immunitaire peut entraîner une réduction importante de l'activation des cellules dendritiques et de la production de cytokines. Par l'addition in vitro, de ligand CD40 hexamérique recombinant, French et ses collègues ont démontré la reconstitution de la production d'IL-12 et de TNF par les cellules de patients atteints de SS. Ces résultats fournissent des indications évidentes sur les stratégies possibles pour contourner le déficit immunitaire associé à l'avancement de MF/SS. (82)

Dans une étude menée par vanderfits et ses collègues, les facteurs cytokiniques de la famille commune des chaînes γ , connues pour leurs rôles cruciaux dans l'activation des cellules T ont été étudiés. Le transducteur de signal et l'activateur de la transcription 3 (STAT3) est activé de manière constitutive dans les cellules de Sézary, alors que cette activation est perdue lors de culture in vitro, ce qui indique que l'activation de STAT3 observée in vivo, est le résultat de facteurs d'activation dans le microenvironnement des cellules malignes, et particulièrement les facteurs cytokiniques. (83)

Dans les cellules de Sézary, le STAT3 a été fortement activé par l'IL-21, et une expression accrue de l'IL-21 et de ses chaînes réceptrices a été observée dans les cellules de Sézary du sang périphérique. L'expression des protéines IL-21 et IL-21R était détectable sur les cellules néoplasiques dans les biopsies cutanées des SS. À l'aide d'expériences de culture à court terme, il a été démontré que l'IL-21 elle-même et la chaîne α du récepteur de l'IL-2 sont des gènes cibles du STAT3 dans les cellules de Sézary.(83)

Vanderfits et ses collègues ont prouvés que l'IL-21 est exprimée par les cellules de Sézary dans le sang périphérique et la peau, et qu'elle est un activateur très puissant de la signalisation STAT3. Comme l'IL-21 en est elle-même un gène cible de STAT3

dans les cellules de Sézary, l'activation persistante de STAT3 dans les cellules de Sézary in vivo pourrait être maintenue via une boucle de rétroaction positive autocrine impliquant l'IL-21. Autrement dit, le STAT3 dans les cellules de Sézary est activé par l'IL-21 de manière autocrine. L'identification de cette boucle apporte ainsi de nouvelles connaissances sur la pathogénèse du syndrome de Sézary. L'activation continue de cette boucle rend les cellules plus résistantes à l'apoptose, et plus sensibles à la prolifération et à la stimulation de la cytokine IL-2. Cela rendra cet axe potentiellement intéressant pour une intervention thérapeutique en ciblant STAT3 ou le couple IL-21/IL-21R.(83)

Une étude portant sur 37 patients atteints de SS, fait par Kohnken et ses collaborateurs, a identifié une surexpression fréquente de l'IL-32 via la signalisation autocrine. L'IL-32 étant une cytokine pro-inflammatoire exprimée par des cellules T activées ayant une fonction dans la tumorigénèse. L'IL-32 peut fonctionner de manière autocrine dans les cellules de Sézary en stimulant la croissance. Par ailleurs, ces chercheurs ont trouvés que les cellules T malignes de la peau et du sang des patients atteints de MF/SS surexpriment également l'IL-15, une cytokine qui joue un rôle dans l'épidermotropisme des CTCL et qui favorise la croissance et la survie des cellules. Aux premiers stades de la maladie, les cellules de MF/SS dépendent probablement de l'IL-15 fournie par le microenvironnement. Cependant, à mesure que la maladie progresse, les cellules malignes produisent elles-mêmes de l'IL-15 qui agit alors de manière autocrine, ce qui conduit finalement à une prolifération accrue et à une résistance à l'apoptose des cellules T néoplasiques.(61)

2.2 *Skin Homing* et rôle du microenvironnement cutané dans la pathogenèse de SS

Le syndrome de Sézary, trouve son origine de la transformation maligne de cellule T mémoire centrale, comme décrit précédemment. Ces cellules T malignes qui résident dans la peau, sont capables de recirculer entre la peau, les ganglions lymphatiques et le sang. Les mécanismes physiopathologiques qui provoquent et entraînent ces différents comportements des cellules de Sézary sont encore mal connus. On suppose que le microenvironnement cutané, qui est composé de divers sous-ensembles de cellules immunitaires ainsi que leur distribution spatiale et l'interaction des cellules T par le biais de différentes chimiokines et cytokines, joue un rôle important dans le développement et la pathogenèse des CTCL, notamment dans le SS.(81)

Des études récentes ont démontré que le microenvironnement de la peau des patients atteints de SS, présente des anomalies immunologiques importantes, et qu'il joue un rôle de soutien crucial, dans le développement et la progression de MF/SS. Les lymphocytes T régulateurs (Tregs), les cellules dendritiques dermiques, les macrophages, les kératinocytes et les mastocytes jouent tous un rôle crucial dans la pathogenèse de MF/SS. L'interaction entre ces cellules, qui composent tous le microenvironnement cutané, est essentielle pour la prolifération des lymphocytes T néoplasiques et à leur échappement de l'immuno-surveillance. (46,81)

L'analyse microscopique et immuno-phénotypique des micro-abcès de Pautrier, révèle qu'il s'agit de collections intra-épidermiques de lymphocytes malins, en étroite association avec des cellules dendritiques. Cela soulève l'hypothèse que les cytokines produites par la cellule dendritique attirent les cellules T CD4⁺ malignes dans l'épiderme, et que la communication croisée entre les cellules dendritiques et les cellules de Sézary est importante pour la progression de la maladie. En outre, les cellules T néoplasiques contribueraient au maintien de la survie des cellules

dendritiques par la ligature de CD40L sur les cellules T néoplasiques, par le CD40 exprimé sur les cellules dendritiques. Il est également prouvé qu'en l'absence de stimulation des cellules dendritiques ou par le blocage de l'expression du CMH de classe II dans les cellules dendritiques, le phénotype Treg-like caractéristique n'est pas adopté par les cellules T malignes. Par conséquent, les cellules dendritiques sont probablement activées par l'exposition à des antigènes spécifiques de la tumeur et favorisent le maintien de survie et la prolifération incontrôlée du clone malin, en soutenant l'angiogenèse et en supprimant l'immunité anti-tumorale de l'hôte. (27,50,58,61,81)

Les macrophages jouent un rôle clé dans le développement et l'invasion des tumeurs dans plusieurs cancers humains, mais peu de choses sont connues sur leur rôle pathogène dans les CTCL. Sugaya et ses collègues, ont observé que le nombre de cellules CD163 dans la peau lésionnelle des CTCL, de la dermatite atopique ou du psoriasis était significativement plus élevé que chez les témoins normaux. Une autre étude a démontré que le nombre de cellules CD163 ou CD68 chez les patients atteints de CTCL augmentait au fur et à mesure que des cellules T néoplasiques étaient trouvées dans l'infiltrat, et que leur nombre diminuait après un traitement avec un stéroïde topique et de la lumière ultraviolette. Wu et ses collaborateurs, ont démontré que la déplétion des macrophages associés aux tumeurs, qui expriment un large éventail de molécules anti-inflammatoires, telles que l'IL-10, le TGF- β et l'arginase 1, retardait le développement du lymphome cutané chez les cellules CTCL humaines xénogreffées chez les souris immunodéprimées. Ces études suggèrent que les macrophages pourraient jouer un rôle essentiel dans le MF/SS, grâce à leur interaction avec les cellules T néoplasiques, et en sécrétant des chimiokines qui ont un effet immunomodulateur contribuant ainsi au confinement des cellules T malignes dans la peau, et que l'augmentation des macrophages lésionnels est associée à la croissance de la tumeur et à la progression de la maladie. (46,81)

Il a été également démontré que les mastocytes, servent de régulateurs essentiels du microenvironnement de la tumeur, et jouent un rôle pro-tumorigène dans les CTCL et dans les lymphomes cutanés à cellules B. Dans les lésions tumorales typiques des CTCL, le nombre de mastocytes a augmenté et ils sont particulièrement proéminents aux marges du lymphome. De plus, un nombre plus élevé de mastocytes a été constaté chez les patients dont la maladie progresse par rapport à d'autres dont la maladie n'est pas en progression. Et le nombre de mastocytes à différents stades de MF/SS était positivement corrélé avec les stades avancés et inversement corrélé avec le pronostic. (46,81)

Cependant, il est important de noter que l'un des principaux déterminants de « homing cutané » des cellules T malignes dans le MF/SS est l'expression de l'antigène associé aux lymphocytes cutanés (CLA), ligand des E-selectines, qui sont des marqueurs de surfaces exprimés par les cellules endothéliales des veinules postcapillaires. il permet d'initier l'extravasation des cellules T circulantes vers le tissu cutané, phénomène qui se réalise en plusieurs étapes en suivant des interactions moléculaires complexes (figure 23). Il a été établi que le CLA, joue un rôle dans l'immunité cutanée locale dans les dermatoses inflammatoires et dans les pathologies néoplasiques cutanées. Comme dans le syndrome de Sézary, plusieurs études ont signalé que le CLA est fortement exprimé par les lymphocytes T malignes infiltrant la peau, ce qui suggère que son expression est primordiale pour la migration de ces cellules vers le tissu cutané. (46,50)

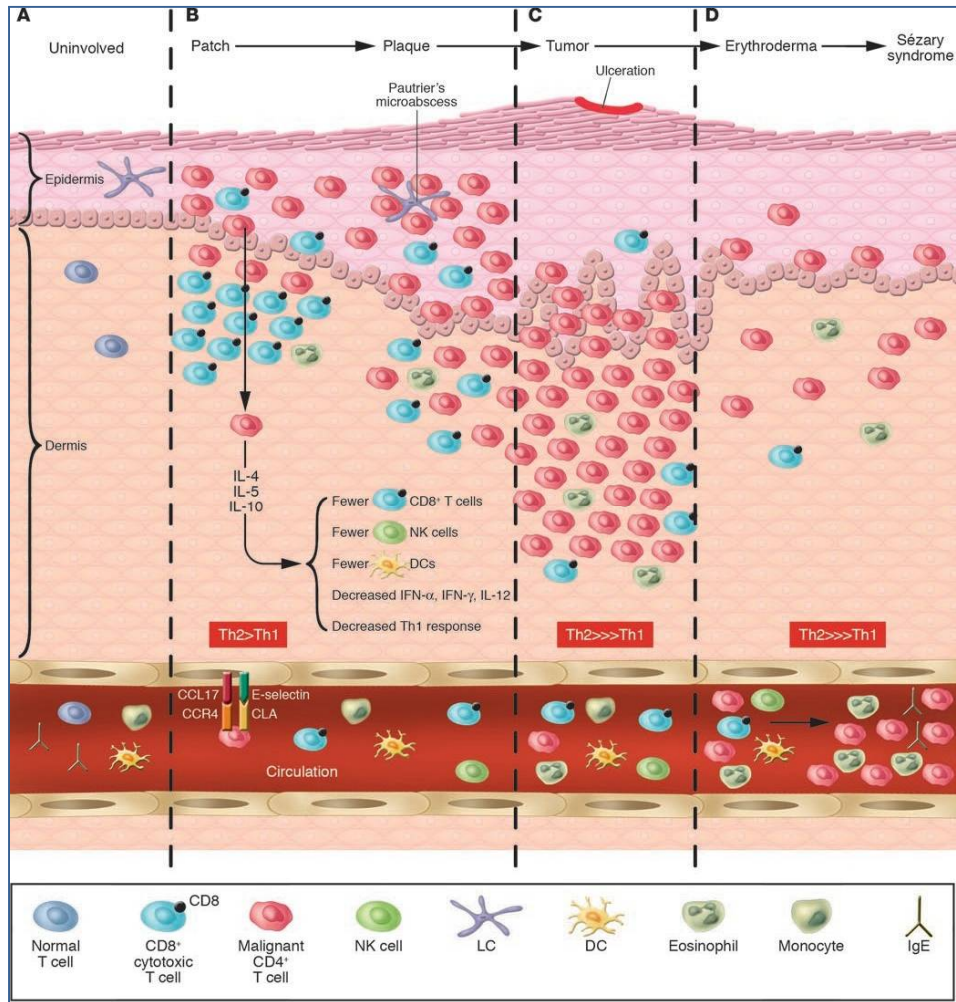


Figure 23 : Rôle du microenvironnement cutané dans la progression de MF/SS.

- **(A)** Peau normale présentant des cellules de Langerhans résidentes dans l'épiderme et des cellules T qui hébergent la peau dans le derme et la circulation.
- **(B)** Patch et plaque MF dans lesquels les cellules T malignes CD4⁺ se trouvent dans l'épiderme et se rassemblent autour des cellules de Langerhans. Il est à noter que dans ces stades, l'épiderme et le derme infiltrés ont fréquemment d'abondantes cellules T CD8⁺ dans le cadre de la réponse immunitaire de l'hôte.
- **(C)** MF tumoral dans lequel la tumeur occupe le derme et le tissu sous-cutané et est composée principalement de cellules T malignes et de quelques cellules T CD8⁺.
- **(D)** MF et SS érythrodermiques avec des cellules T malignes circulantes détectables qui élaborent des cytokines Th2 qui affectent le nombre et la fonction des cellules T CD8⁺, des cellules NK et des DC, et par conséquent, la réponse immunitaire de l'hôte.

D'autres molécules d'adhésion et chimiokines de homing cutané, telles que CCR4, CCR10, et leurs ligands respectifs CCL17/TARC et CCL27/CTACK dérivés de la peau sur les cellules endothéliales, les kératinocytes et/ou les cellules de Langerhans, jouent un rôle potentiel dans l'attraction des lymphocytes T malignes vers la peau (figures 23 et 24). Cependant, la cascade d'événements qui conduit à la marginalisation et à l'extravasation des cellules T dans le microenvironnement cutané, et qui entraîne leur migration dans l'épiderme, reste faiblement définie. (27,46,50) 2011

Hwang et ses collègues, ont constaté que le taux de CCL17 et de CCL27 est augmenté dans le sérum des patients atteints de MF/SS, et ce qui peut refléter l'activité de la maladie. Ils ont décrit que les chimiokines CCL17 et CCL27 induisent un arrêt des cellules T du côté luminal des vaisseaux sanguins, suivi d'une diaphèse à travers l'endothélium, et d'une migration le long des gradients de chimiokines produites par les kératinocytes et les cellules immunitaires présentes dans la peau.(27)

Ainsi, les chimiokines modifient non seulement les propriétés migratoires des cellules T en favorisant la migration vers la peau de ces cellules, mais elles améliorent également leur survie (figure 24). Le récepteur de chimiokine CXCR4 pourrait également jouer un rôle dans le homing des cellules de Sézary. La perte d'antigènes de surface cellulaire tels que CD7, CD26 et CD49d est caractéristique de MF/SS. La perte de CD26, également connue sous le nom de dipeptidylpeptidase IV, qui clive et inactive de manière protéolytique la CXCL12, le ligand CXCR4, est particulièrement importante.(27)

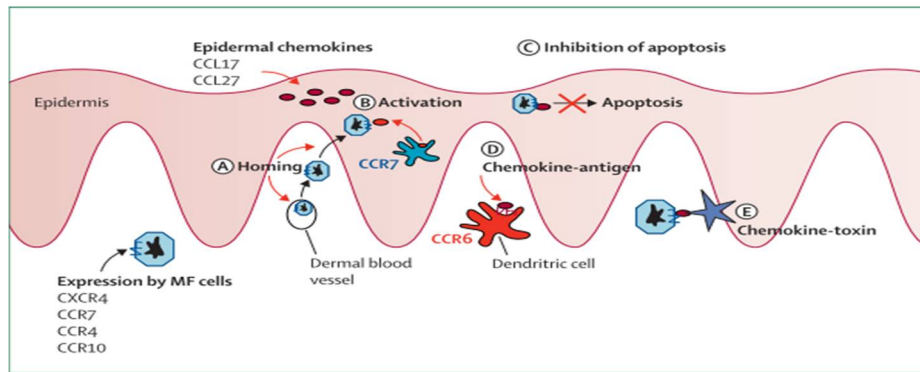


Figure 24 : Rôles des récepteurs de chimiokines dans le MF/SS

- **(A) Homing** : l'activation des intégrines des cellules T facilite l'adhésion des cellules T aux cellules endothéliales de la peau et leur liaison ultérieure aux protéines de la matrice extracellulaire. Les cellules T migrent le long d'un gradient de chimiokines (par exemple, CCL17 et CCL27) vers l'épiderme.
- **(B) Activation** : les récepteurs des chimiokines permettent aux cellules T de efficacement engager les cellules dendritiques, telles que les cellules de Langerhans, ce qui entraîne l'activation des cellules T et la libération de cytokines inflammatoires.
- **(C) Inhibition de l'apoptose** : l'engagement des récepteurs des chimiokines conduit à une régulation positive de la PI3K et de l'Akt, qui sont des kinases clés de la prosurvie. L'activation de récepteurs en aval de cette voie peut permettre aux cellules T de survivre et de proliférer dans l'environnement cutané.
- **(D) Les protéines de fusion chimiokine-antigène** peuvent être utilisées pour cibler les antigènes tumoraux des cellules de mycosis fongoïde vers les cellules dendritiques présentant l'antigène CCR6+ afin de stimuler l'immunité antitumorale de l'hôte.
- **(E) Les molécules de chimiokines-toxines** peuvent cibler les récepteurs de chimiokines spécifique qui se trouvent sur les cellules de mycosis fongoïde pour servir de médiateur dans la mise à mort directe.

L'inactivation de CD26 augmente la migration des lignées cellulaires provenant de patients atteints du syndrome de Sézary en réponse à CXCL12, alors que l'ajout de CD26 soluble est inhibiteur.(27)

Ces résultats suggèrent que le ciblage de récepteurs tels que CCR4 et CCR10, qui s'expriment sur les cellules T qui hébergent la peau, peut bloquer la migration ou la survie des cellules T malignes (figure 23). Bien que les antagonistes à petite molécule du CCR4 et du CCR10 n'aient pas encore été mis au point, les anticorps anti CCR4 peuvent induire la mort des cellules T malignes in vitro, par cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.(27)

2.3 Perte de la diversité du répertoire TCR

Le réarrangement et l'assemblage méthodiques des gènes TCR au cours du développement des cellules T, créent un répertoire TCR polyclonal très diversifié chez les individus en bonne santé.(63)

Chez les patients atteints de MF/SS, une perte significative de la diversité du répertoire TCR, par rapport aux répertoires très diversifiés de récepteurs des cellules T qui sont exprimés par les cellules T périphériques normales dans le sang, a été observée. La cause n'est pas bien comprise mais pourrait être due à la suppression des cellules T non néoplasiques par la tumeur, ou à une réduction du rendement thymique des cellules T naïves ou par un autre mécanisme.(27,61,82)

Il est intéressant de noter que la perte de diversité des cellules T dans les premiers stades de la maladie est particulièrement remarquable, et pourrait être liée à l'origine de mycosis fongoïdes et du syndrome de Sézary.(27)

Wilcox et ses collègues, ont rapporté dans une étude que la quasi-totalité des patients atteints d'une maladie à un stade avancé et la moitié des patients atteints d'une maladie à un stade limité, présentent une perte spectaculaire de la diversité des TCR.(58)

Cette perte de diversité du répertoire TCR, est associée à un pronostic défavorable, et elle contribue sans aucun doute aux complications infectieuses observées dans les CTCL, une meilleure compréhension du ou des mécanismes responsables de cette perte spectaculaire de diversité des cellules T pourrait avoir des implications thérapeutiques importantes.(58)

3. Cellule T maligne : Mécanismes d'évasion immunitaire

L'évasion de la reconnaissance immunitaire est une stratégie que les tumeurs adoptent pour assurer leur survie. Des travaux antérieurs ont établi que les cellules tumorales dans les CTCL, comme d'autres cellules cancéreuses, échappent à la surveillance immunitaire.(27,84)

Des défauts dans les composants du système immunitaire cellulaire et une réduction de la production des cytokines pro-inflammatoires type Th1, notamment l'IFN- α , l'IFN- γ , et de l'interleukine IL-12, associés à une activité Th2 accrue avec une production chronique de cytokines Th2, telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10, qui sont des inhibiteurs connus de la production de cytokines de type Th1, représentent probablement un mécanisme par lequel les cellules néoplasiques dans le MF/SS, contournent la réponse immunitaire anti tumorale.(84)

Un environnement immunitaire à dominance Th2, induit une diminution du nombre de cellules dendritiques et de leurs produits IL-12 et IFN- α , et réduit la réponse cytotoxique CD8 anti-tumorale induite par le Th1. Tous ces changements contribuent aux conditions d'évasion immunitaire dans le MF/SS.(84)

Une autre caractéristique du microenvironnement d'évasion immunitaire est la présence de cellules T hypo réactives ou épuisées. L'expression de molécules immunosuppressives telles que le récepteur de mort programmée-1 (PD-1) et la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) est une caractéristique des cellules T épuisées. Dans les CTCL, une augmentation de l'expression de la PD-1, du ligand de la PD-1 et de la CTLA-4 a été démontrée dans la peau lésionnelle des patients atteints de MF/SS.(84)

Enfin, les lymphocytes T régulateurs (Treg) jouent un rôle dans l'atténuation de la réponse immunitaire, et un nombre accru de Tregs infiltrant le microenvironnement tumoral est associé à une évasion immunitaire.(84)

D'autre part, une apoptose défectueuse conduisant à une résistance à l'apoptose a été reconnue comme caractéristique centrale de MF/SS, et comme un élément crucial favorisant la progression de la maladie. L'apoptose est en partie médié par des récepteurs de mort, notamment le Fas, qui fait partie de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) membre 6 (TNFRSF6), connue aussi sous le nom, d'antigène d'apoptose 1 (APO-1) ou encore récepteur CD95. Une diminution et/ou une défectuosité de l'expression de Fas, par les cellules T néoplasiques, par de multiples mécanismes, y compris des mutations du gène Fas, l'hyperméthylation du promoteur, d'une délétion chromosomique ou de variantes d'épissage non fonctionnelles, a été associée à une altération de l'apoptose médié par Fas, permettant ainsi une prolifération continue des cellules T néoplasiques, ce qui est à l'origine d'un profil avancée ou agressive de la maladie. Cette altération de l'apoptose médié par Fas, a été reconnue comme un mécanisme d'échappement immunitaire dans les CTCL. Les cellules T malignes peuvent également exprimer de manière aberrante la c-FLIP, un inhibiteur intracellulaire de l'apoptose médié par le récepteur de mort, ce qui contribue encore à la résistance du ligand de Fas à la signalisation.(44,46,61,81)

4. Dysrégulation immunitaire et Susceptibilité infectieuse accrue

Le SS est associé à des anomalies immunitaires significatives caractérisées par une dysrégulation de l'immunité cellulaire et humorale. Au cours de la progression de SS, les cellules de Sézary peuvent augmenter en nombre, pour constituer l'écrasante majorité des lymphocytes du sang périphérique. Il en résulte une diminution concomitante des populations de lymphocytes normaux chez les patients (perte du répertoire des lymphocytes T), en particulier les cellules T CD4+ et CD8+, ainsi que les cellules NK. Wysocka et ses collègues, ont démontré une relation directe entre l'ampleur de la charge circulante des lymphocytes T malins et les anomalies de la réponse immunitaire cellulaire. Les fonctions des cellules tueuses naturelles (NK), notamment la cytotoxicité cellulaire et la production d'IFN- γ , sont de plus en plus altérées à mesure que la charge tumorale circulante augmente. Une réduction du nombre de cellules NK et T CD8+ fonctionnelles est presque certainement associée à une détérioration de l'immunité anti tumorale de l'hôte, et de la surveillance immunitaire contre les agents pathogènes infectieux opportunistes. Autrement dit, la déficience progressive de l'immunité cellulaire, est tout à fait typique de la progression de SS. Une augmentation notable de la gravité des infections par le virus de l'herpès dans le SS avancée et des cas d'encéphalopathie virale multifocale progressive ont été signalés chez des patients atteints de SS qui n'ont jamais été traités par de chimiothérapies ou d'autres agents immunosuppresseurs. Une fonction neutrophile défectueuse due à un milieu cytokine anormal peut également expliquer l'augmentation de la colonisation de la peau par *Staphylococcus aureus*, et la gravité accrue des infections bactériennes.(29,52,82)

Par ailleurs, le staphylocoque doré en elle-même, est incriminée dans la pathogénie de SS des 11 patients de Heng. Les cultures de peau, de sang, et/ou de liquide articulaire ont révélé la présence de *Staphylococcus aureus* souvent résistant à la méticilline chez tous ces patients. Leur présentation clinique est non distinctif, mais

un érythème intense avec prurit sévère invalidante a été trouvé chez ces patients, ainsi qu'une hyperpigmentation post-inflammatoire souvent très importante. Enfin, une résolution de l'érythrodermie sous une antibiothérapie anti-staphylococcique prolongée, a été obtenue.(85)

Pour Heng, l'érythrodermie aurait été précipitée par un puissant mitogène des cellules T, la protéine A, présente à la surface du staphylocoque doré, induisant la présentation de l'antigène par les cellules endothéliales et de la prolifération de lymphocytes T auxiliaires.(85)

Ce même mécanisme de stimulation antigénique par les superantigènes du staphylocoque doré, pourrait passer à la chronicité et perpétuer ou exacerber de manière prolongée l'expansion du clone malin au cours de SS.(86)

Une recherche systématique du staphylocoque doré au cours de SS, s'avère très intéressante dans but « thérapeutique », en espérant guérir ou tout au moins atténuer l'érythrodermie après traitement anti-staphylococcique.(85)

Le nombre de cellules dendritiques du sang périphérique et les fonctions de ces cellules diminuent également d'une façon significative parallèlement à l'augmentation de la charge tumorale du sang périphérique. Les deux principales populations de cellules dendritiques qui sont touchées, les cellules dendritiques myéloïdes, qui sont connues pour produire de l'interleukine IL-12 et IL-15, et les cellules dendritiques plasmocytaires, qui produisent de l'IFN- α . Par conséquent, la production de cytokines dépendantes de ces cellules, y compris l'IFN- α , l'IL-12 et l'IL-15, toutes essentielles pour une immunité anti tumorale et antivirale normale, est progressivement altérée avec l'augmentation de la charge tumorale du sang.(29)

Dans la majorité des cas, la population cellulaire maligne présente un phénotype de cytokines Th2 avec la production d'IL-4, de l'IL-5 et d'IL-10. La production d'IL-4 et d'IL-10 inhibe la différenciation des cellules T en sous-type Th1 et supprime ainsi

l'immunité de type Th1. L'inhibition de la production d'IL-12 à partir des Cellules dendritiques myéloïdes et d'IFN- γ par les cellules NK par l'IL-10, joue probablement aussi un rôle important dans le déclin de l'immunité cellulaire chez les patients atteints de SS. (29,52,82)

Une production excessive d'IL-10 peut également entraver la différenciation normale des Cellules dendritiques. L'expression altérée du ligand CD40 sur les cellules T malignes, observée par French et ses collègues, est un autre facteur qui peut entraver la différenciation des cellules dendritiques. La régulation normale à la hausse du ligand CD40 pendant l'activation des cellules T et son interaction avec le CD40 exprimé de manière constitutive sur les cellules présentatrices l'antigène, est cruciale pour une activation optimale de ces derniers types de cellules. (29,52,82)

Sans cette interaction, l'activation des cellules dendritiques est fortement perturbée et la production d'IL-12 est réduite. Ainsi, l'expansion de la charge circulante des cellules T malignes entraîne une plus grande population de cellules T incapables d'activer les cellules dendritiques pendant une réponse immunitaire, car le corps est peuplé d'un nombre croissant de cellules T auxiliaires incapables d'exprimer le ligand CD40 à la surface des cellules. French et ses collaborateurs, ont également démontré que l'apport d'un stimulus approprié pour le CD40 en utilisant un ligand CD40 recombinant soluble in vitro peut fournir le signal nécessaire à l'activation des cellules dendritiques chez les patients atteints de SS et à la reconstitution de la production d'IL-12 qui en résulte. Les implications d'une telle approche pour la thérapie sont assez importantes. (29,52,82)

Un nombre croissant de cellules T régulatrices (Tregs) ont également été impliquées dans le dysfonctionnement du système immunitaire qui accompagne le SS. Plusieurs groupes ont rapporté que les cellules T malignes peuvent se comporter, dans certains cas, comme les Tregs et peuvent produire des niveaux accrus d'IL-10 et de TGF-bêta. Ces deux cytokines peuvent exercer de profonds effets dépressifs sur les cellules dendritiques, les cellules NK et les cellules T CD8+. (29,52,82)

Chez les patients atteints de MF/SS, notamment en stade avancé, le dysfonctionnement immunitaire global entraîne une sensibilité accrue à l'infection, cette dernière constitue une cause majeure de morbidité chez ces patients, en effet, environ 50 % des patients atteints de MF/SS à un stade avancé meurent de complications liées à des infections. Les bactériémies dues à *Staphylococcus aureus* ou au *Pseudomonas aeruginosa* sont les plus fréquentes, les lésions cutanées infectées sont généralement le site initial de l'infection. (45,50,61,63)

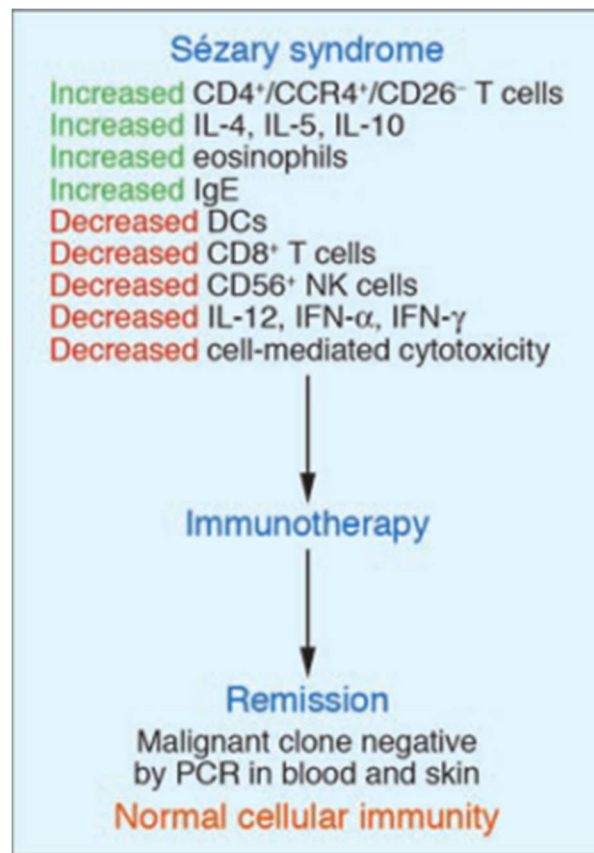


Figure 25 : L'élimination du clone malin grâce à l'immunothérapie mène à la restauration d'une réponse immunitaire normale

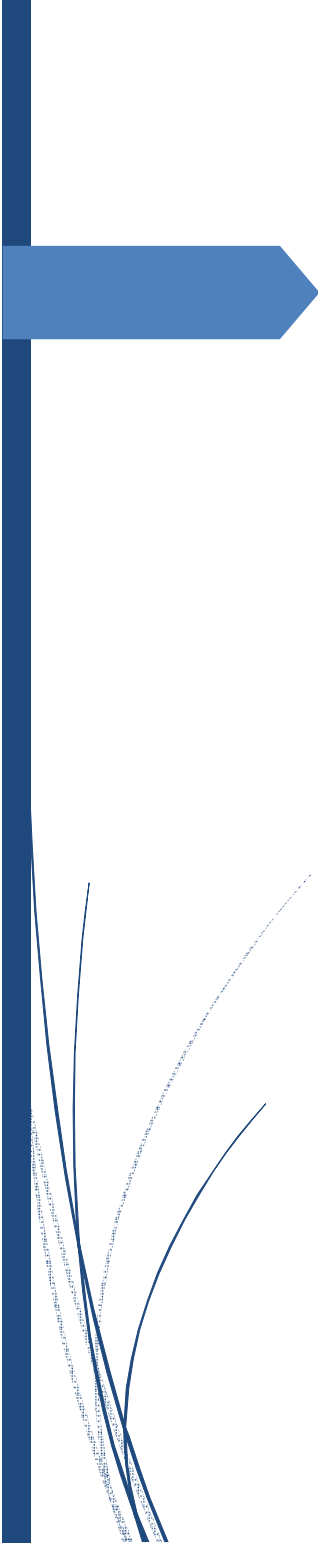
Il est particulièrement important de noter qu'un traitement réussi du SS, avec disparition de l'érythrodermie cutanée et disparition du clone malin du sang, ramène pratiquement tous les paramètres immunitaires défectueux à la normale (figure 25). Une des conséquences de ces observations est que le clone malin est probablement responsable d'une grande partie du dérèglement immunitaire qui se produit dans le SS. De plus, ces observations indiquent que les patients atteints de SS qui connaissent une rémission verront leur système immunitaire au moins partiellement reconstitué. Ainsi, ces patients devraient être moins susceptibles de subir les conséquences graves d'une infection microbienne que ceux atteints de SS avancé. Ainsi, l'inversion de ces anomalies immunitaires est un objectif thérapeutique clé dans le SS. (52,61,82)

e. Origine du prurit dans le syndrome de Sézary :

La démangeaison chronique est un symptôme majeur chez les patients souffrant de CTCL, elle peut avoir un impact substantiel sur la qualité de vie de ces patients.(52,74) Pendant des années, on ne savait pas quels médiateurs pouvaient être impliqués dans sa cause. Certaines sources de données suggèrent que l'IL-31 est un facteur important de prurit. Cependant, cette notion est toujours controversée, car d'autres études n'ont pas observé d'association entre l'IL-31 et les démangeaisons sévères chez les patients souffrant de CTCL. Néanmoins, des niveaux accrus d'IL-31 ont été observés chez des patients souffrant de prurit sévère, cela pourrait donc justifier une approche thérapeutique pour certains patients. (47,74)

Par ailleurs, L'expression de l'IL5 et l'IL10, est augmentée dans les cellules de Sézary, et comme l'IL5 est associée au recrutement des éosinophiles, cette cytokine pourrait être responsable du prurit observé dans les SS. (50)

Récemment, Han et ses collègues, ont démontré que le miR-711, qui est fortement exprimé dans les CTCL, favorise les démangeaisons par un mécanisme de signalisation non conventionnel, car il a été démontré que le miR-711 provoque des démangeaisons en se liant de manière extracellulaire au canal ionique TRPA1 sur les neurones sensoriels. (74)



Diagnostic du syndrome de Sézary

V. DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SEZARY :

Le syndrome de Sézary (SS) a été décrit pour la première fois, en 1938 par Albert Sézary (1880— 1956), sous forme de lymphome cutané leucémisé. Il est défini historiquement par la triade : érythrodermie, polyadénopathies généralisées et la présence dans le sang de cellules mononuclées monstrueuses qui portent son nom « cellules de Sézary ».(87,88)

Il s'agit d'un lymphome T cutané primitif, se développant initialement au niveau de la peau, autrement dit sans localisation extra-cutanée évidente au moment du diagnostic, après un bilan d'extension complet (sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral au moment du diagnostic). Il s'agit d'un lymphome non hodgkinien extra ganglionnaire primitif (*Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma*), qui constitue avec le mycosis fongoïde, le Papulose lymphomatoïde et Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules, un groupe hétérogène appelé lymphomes cutanés à cellules T. (CTCL en anglais : *Cutaneous T-cell lymphoma*) (24)

Le SS constitue à côté du MF, les formes les plus fréquentes des CTCL. Il représente entre 3 à 5 % des lymphomes T cutanés primitifs et moins de 1% des LNH. Son incidence est estimée à 2.5% de l'ensemble des CTCL reportés de 1973 à 2002 par le SEER. Il s'agit d'une hémopathie rare et agressive de l'adulte avec une moyenne d'âge de 57 ans.(27,87)

Actuellement, son diagnostic est bien codifié avec le système ISCL/EORTC, et nécessite une approche multidisciplinaire et une corrélation clinicopathologique et moléculaire précise. Il s'appuie sur un faisceau de critères cliniques, cytologiques, histopathologiques, immunohistochimiques et moléculaires, aucun critère pris séparément n'étant spécifique.(38,51,58,77,89,90)

Le diagnostic du SS est souvent difficile et retardé, car les caractéristiques clinicopathologiques de SS peuvent imiter des dermatoses inflammatoires bénignes, expliquant son pronostic sombre majoré par l'absence de ressources thérapeutiques efficaces. La survie globale des malades à 5 ans varie entre 24% à 43%, avec un taux allant de 55,8 %, lorsque le nombre de cellules de Sézary circulantes est inférieur à 2600 /mm³, à 11,6 % quand le nombre de cellules de Sézary est supérieur à 2600 par millimètre cube.(38,77,91,92)

A. La présentation clinique :

Cliniquement, le syndrome de Sézary se caractérise par l'apparition rapide d'une érythrodermie sèche exfoliante généralisée intense (figure 28,A), très prurigineuse, associée à des adénopathies périphériques disséminées.(87,93,94)

Les symptômes apparaissent généralement de novo dans un intervalle de temps restreint (SS classique), mais peuvent être précédés de prurit isolé ou d'une dermatite non spécifique (figure 26). Dans de rares cas, les caractéristiques cliniques et pathologiques de SS peuvent être précédées de mycosis fongoïde (figure 27), et la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) recommande que ces cas soient désignés comme "SS précédés de MF" pour les distinguer de la présentation typique de SS.(46,95)



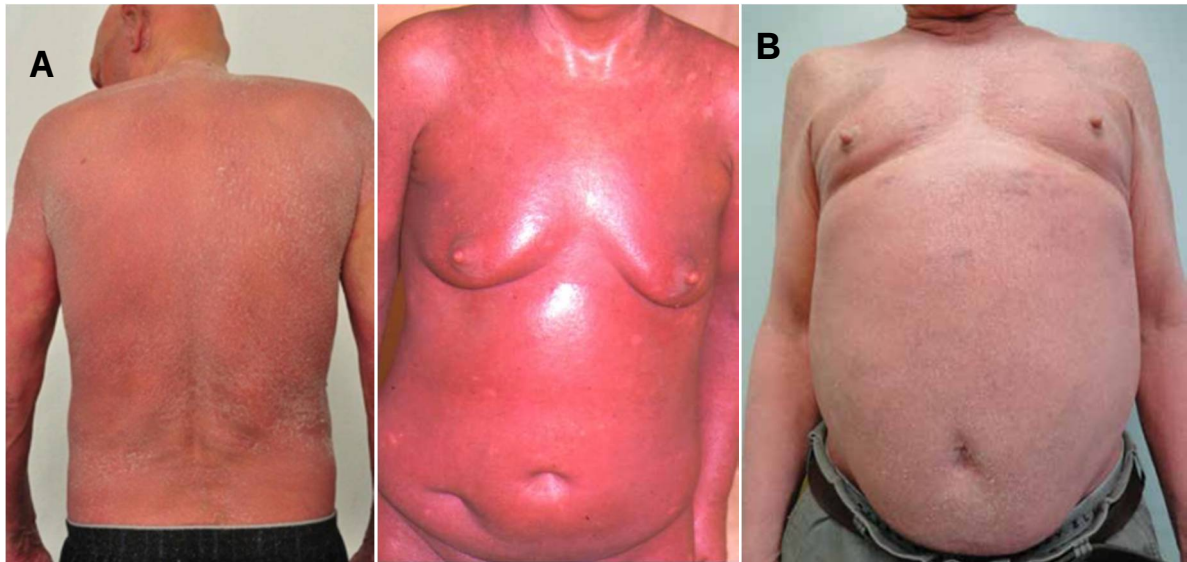
Figure 26 : forme de dermatite atopique du syndrome de Sézary précoce.



Figure 27 : Mycosis fungoïde-like pour le syndrome de Sezary précoce.

D'après le NCCN (recommandations 2014), il est nécessaire d'effectuer, de façon systématique: Un examen clinique minutieux complet, évaluant le pourcentage de surface corporelle atteinte, avec le type des lésions cutanées présentes (taches/plaques, tumeurs, érythrodermie), la palpation des aires ganglionnaires et la recherche d'une organomégalie.(96,97)

Par définition, l'érythrodermie est un érythème affectant plus de 90% de la surface corporelle. Il s'agit d'une caractéristique principale des patient atteints de SS, elle est d'apparition rapide et d'évolution chronique, avec une exfoliation marquée sur fond pigmenté (figure 28,A), elle est œdémateuse, infiltrée et très prurigineuse. Elle peut aussi être très sèche et desquamative (figure 28,B) voire plus discrète mais toujours prurigineuse.(95,98–101)



**Figure 28 : Érythrodermie dans le syndrome de Sézary
(A : Erythrodermie exfoliative, B : Erythrodermie sèche et squameuse)**

L'infiltration cutanée peut être très importante, avec un œdème et un épaissement marqué de la peau du visage, ce qui peut produire ce qu'on appelle « le faciès léonin » (figure 29), qui est communément observé dans le SS.(101)



Figure 29: « Faciès léonin » chez des patients atteints de syndrome de Sézary

Le prurit est souvent intense et invalidant, il est réfractaire aux médicaments, altérant la vie des patients. Il peut rarement précéder le début de l'éruption cutanée.(27,102)

En revanche, des cas atypiques de syndrome de Sézary sans érythrodermie, avec implication leucémique ont été signalés (figure 30). Une étude rétrospective, à été réalisée par Thompson et ses collègues, visant à identifier les patients atteints de SS, mais sans érythrodermie, à la Clinique Mayo de 1976 à 2010. Leurs caractéristiques cliniques, l'évolution de la maladie et son pronostic, ont été passés en revue et comparés à une cohorte de 176 patients atteints de SS, décrite précédemment par la même institution. Ils ont trouvé que ces patients ont un pronostic tout aussi mauvais que ceux atteints d'érythrodermie. Et ils ont suggéré à la lumière de ces résultats, que la présence d'érythrodermie pourrait ne pas être un élément nécessaire au diagnostic. Le concept de SS sans érythrodermie est nouveau et en fin de compte, d'autres études sont nécessaires pour élucider le rôle de l'érythrodermie dans le diagnostic et le pronostic chez les patients atteints de SS.(103)

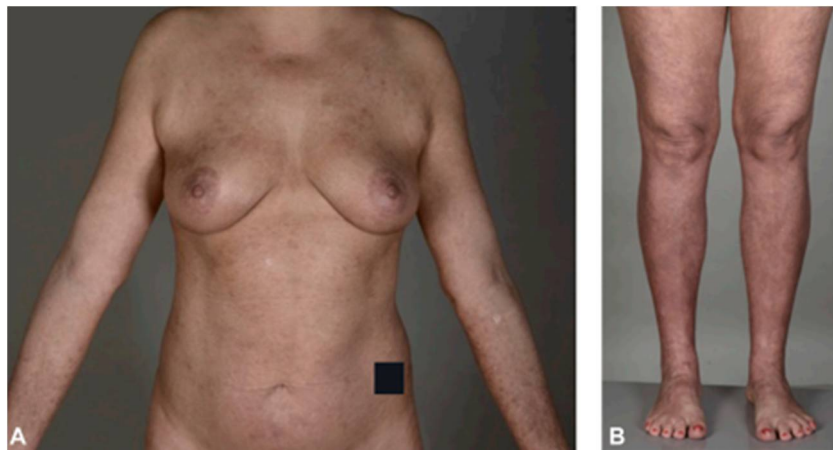


Figure 30: La leucémie sans érythrodermie initiale est une forme de syndrome de Sézary précoce

Dans une autre étude rétrospective et multicentrique des dossiers de 263 cas de SS diagnostiqués entre 1976 et 2015, effectuée par Mangold et ses collaborateurs, visant à décrire les caractéristiques cliniques précoces des patients atteints de SS. L'érythrodermie a été le premier signe cutané de SS enregistré dans seulement 25,5 % des cas, bien que la plupart des patients (86,3 %) aient finalement développé une érythrodermie.(104)

L'atteinte ganglionnaire est fréquemment retrouvée dans le SS ; mais seules les adénopathies de taille > 1.5 cm ou cliniquement palpables sont prises en compte. Une dissémination métastatique avec infiltration de divers organes (foie, rein, poumon, système nerveux) est assez fréquente, la splénomégalie est considérée comme envahissement viscéral sans besoin de confirmation histologique. La moelle osseuse peut être envahie mais l'infiltration est souvent modérée, diffuse et interstitielle.(105,106)

D'autres signes cliniques y sont fréquemment associés, surtout dans les stades évolués de la maladie (caractéristiques cliniques secondaires à l'érythrodermie chronique) : une onychodystrophie, dépilation avec alopecie (figure 33), une kératodermie palmoplantaire (figure 31), un ectropion (figure 32) et parfois une hépatosplénomégalie. En outre, les patients peuvent signaler des tremblements et des troubles de la thermorégulation, sous forme d'une sensation de brûlure ou de frissons sur la peau.(27,40,51,87,95,98,99,101)

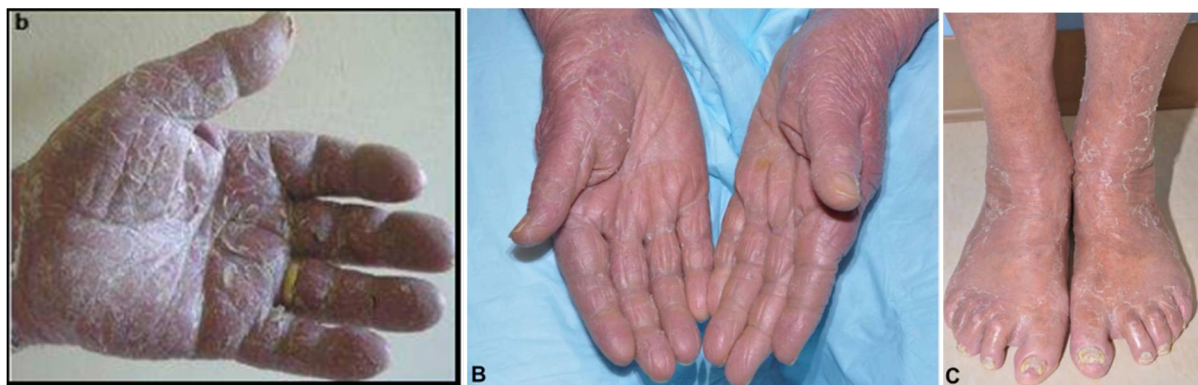


Figure 31 : b : kératodermie palmaire fissuraire douloureuse, B et C : desquamation des mains et des pieds avec des fissures sur les paumes et la plante des pieds



Figure 32: perte de cheveux et ectropion

Un examen rétrospectif des dossiers de 1550 patients atteints de MF/SS a été mené par Ming Yang Bi et ses collègues, pour décrire les caractéristiques cliniques de l'alopecie chez ces patients. L'alopecie a été observée chez 2,5 % des patients atteints de mycosis fongoïde/syndrome de Sézary, soit 38 sur 1550. La majorité d'entre eux présentaient une perte de cheveux inégale dans les lésions localisées de MF ou une perte de cheveux universelle chez les patients atteints de SS (figure 33). Il est intéressant de noter que la perte totale de cheveux n'a été observée que chez les patients atteints de SS avec érythrodermie généralisée. Cette constatation suggère que la forme la plus grave des CTCL (c'est-à-dire le SS) est associée au phénotype le plus grave de perte de cheveux (c'est-à-dire l'alopecie universalis).(107)



Figure 33 : Alopecie universalis chez un patient atteint de SS

Les altérations des ongles apparaissent généralement dans les cas de MF à un stade avancé et habituellement chez les patients atteints de SS, et touchent plusieurs doigts. Cependant, l'atteinte des ongles est souvent imprévisible et peut toutefois être présente à n'importe quel stade de la maladie. Les découvertes spécifiques sur les onychodystrophies associées aux CTCL ont été rarement décrites dans la littérature. La présence d'ongles spécifiques devrait augmenter la suspicion clinique de CTCL - en particulier chez les patients présentant des manifestations systémiques et/ou cutanées concomitantes - et des échantillons de biopsie devraient être prélevés à un stade précoce pour le diagnostic.(108)



Figure 34 : Décoloration jaune, hémorragies distales en éclats, onycholyse et onychomadèse.



Figure 35 : Épaississement important, effritement et coloration jaune-brun de tous les ongles avec onycholyse, onychomadèse et hyperkératose sous-unguéale.

L'atteinte de l'ongle est une caractéristique clinique commune de SS qui peut inclure une décoloration jaune, un épaissement de la plaque unguéale, une hyperkératose subunguale, une onycholyse, des hémorragies en éclats, une onychomadèse, une trachyonychie et/ou des indentations de l'ongle. (Figures 34, 35, 36 et 37)) (108)



Figure 36 : Épaississement important, effritement et décoloration jaune-brun de tous les ongles.



Figure 37 : Epaississement important, effritement, hyperkératose subunguéale et décoloration jaune-brun.

Tomsick a d'abord décrit la présence d'une hyperkératose subunguale (figure 37) chez un patient présentant de multiples plaques de MF et des cellules de Sézary en circulation. Dalziel et ses collègues, ont également décrit une hyperkératose subunguëale marquée avec des plaques d'ongles rugueuses et une perte de lustre normal chez une femme âgée présentant un SS érythrodermique. Un examen de 5 cas de SS a révélé que les 5 patients présentaient tous des hémorragies en éclats dans au moins 5 ongles. Une décoloration jaune-brun a été observée dans 4 des 5 cas, une hyperkératose et une onycholyse subunguales dans 3 cas, un épaissement de la plaque unguéale dans 2 cas et de grandes indentations irrégulières dans 1 cas. Tosti et ses collègues ont également décrit un épaissement et une décoloration de la plaque unguéale non diagnostiqués chez un patient dont la SS a été confirmée par biopsie des ongles. (108)

Plus récemment, Parmentier et ses collaborateurs, ont décrit un patient qui présentait une onychomadèse isolée en l'absence de décoloration des ongles, d'arrêt de croissance ou d'hyperkératose sous-unguëale sur 9 des 20 ongles. Enfin, une revue rétrospective de 15 patients atteints de SS et présentant une atteinte des ongles a montré que la décoloration jaune, était la constatation la plus fréquente lors de la présentation (7/15), suivie par l'épaississement de la plaque unguéale (6/15), l'onychodystrophie (6/10), l'hyperkératose sous-unguëale (4/15), l'onychomadèse (3/15) et la trachyonychie (2/15).(108)

Une analyse rétrospective des patients atteints du SS a été réalisée par Damasco et ses collègues, avec quelques observations prospectives à l'Université de Pittsburgh de 1989 à 2017, et en comparaison avec les données publiées précédemment, afin d'identifier et de décrire les altérations des ongles les plus fréquentes chez les patients atteints du SS.(109)

Ils ont trouvé comme résultats, que l'onychodystrophie associée au SS est très variable et très rarement mentionnée dans la littérature. Les modifications les plus courantes étaient la paronychie, la leuconychie, l'onycholyse, l'onychauxis, la trachyonychie, l'hyperkératose sous-unguéale, les hémorragies en éclats et la décoloration des ongles, ce qui était conforme à la littérature.(figure 38) Les modifications les plus spécifiques des ongles dans le SS identifiées contre l'onychodystrophie dans le psoriasis étaient l'onychauxis, l'anonymie, l'entaille distale et l'onychoschizie.(figure 39) (109)



Figure 38 : modifications des ongles les plus courantes dans le syndrome de Sézary.

A et B : paronychie, décoloration distale jaune-brun et leuconychie ;

C et D : onycholyse et trachyonychie ; E et F : leuconychie.



Figure 39 : modifications les plus spécifiques des ongles observées dans le syndrome de Sézary.

A et B : onychauxis ; C et D : entaille distale ; E et F : onychoschizie.

B. Les examens paracliniques :

a. L'histologie

1. Examens anatomopathologiques

Devant toute érythrodermie, le dermatologue sera amené à réaliser des biopsies cutanées, afin d'obtenir une analyse anatomo-pathologique de la lésion, à la recherche d'anomalies histologiques permettant d'orienter le diagnostic étiologique. L'évaluation histopathologique de la biopsie cutanée constitue la base du diagnostic des lymphomes cutanés primitifs, qui peuvent aussi parfois être diagnostiqués à partir d'un échantillon de ganglion lymphatique ou d'une biopsie d'un autre organe infiltré. Le prélèvement de la biopsie cutanée ne doit pas être effectué sur des zones séborrhéiques, sur la peau de l'abdomen (si l'abdomen n'est pas le seul emplacement des lésions) ni sur des lésions nécrotiques, car ces biopsies, statistiquement plus fréquentes, présentent un tableau histopathologique non spécifique, malgré la technique correcte de l'examen. (40,96,101,110)

Pour la biopsie des ganglions lymphatiques, L'ISCL et l'EORTC, recommandent une biopsie exérèse de l'ensemble du ganglion lymphatique, dans le cas d'une adénopathie mesurant au moins 1,5 cm ou plus dans le plus grand diamètre transversal, ou de tout ganglion périphérique palpable qui est à l'examen physique, ferme, irrégulier, groupé ou fixe, pour permettre une évaluation complète des structures. Une biopsie à l'aiguille fine ou épaisse ne doit jamais être tentée, sauf dans certaines circonstances où la biopsie exérèse présente un risque chirurgicale. (40,96,101,110)

La biopsie cutanée est, tout d'abord, fixée dans le formol, avant d'être incluse en paraffine. On réalise ensuite de fines coupes histologiques qui sont colorées à l'hématoxyline éosine safran, une coloration standard qui permet de faire l'analyse morphologique du tissu biopsié. Les caractéristiques histologiques cutanées sont très proches de celle du MF, l'analyse morphologique de la biopsie cutanée, dans le syndrome de Sézary, confirme le diagnostic de lymphome épidermotrope en montrant les signes suivants : (90)

- Infiltrat monomorphe constitué de lymphocytes T atypiques aux noyaux cérébriformes (cellules de Sézary) en bandes confluentes sous-épidermiques (figure 40) (derme supérieur) correspondant à des lymphocytes disposés en « file indienne », parfois l'atteinte est plus caractéristique avec un infiltrat lymphocytaire péri vasculaire du derme (figure 41) associé à de nombreuses atypies cellulaires ainsi qu'un nombre variable d'éosinophiles.(101,105,111–113)

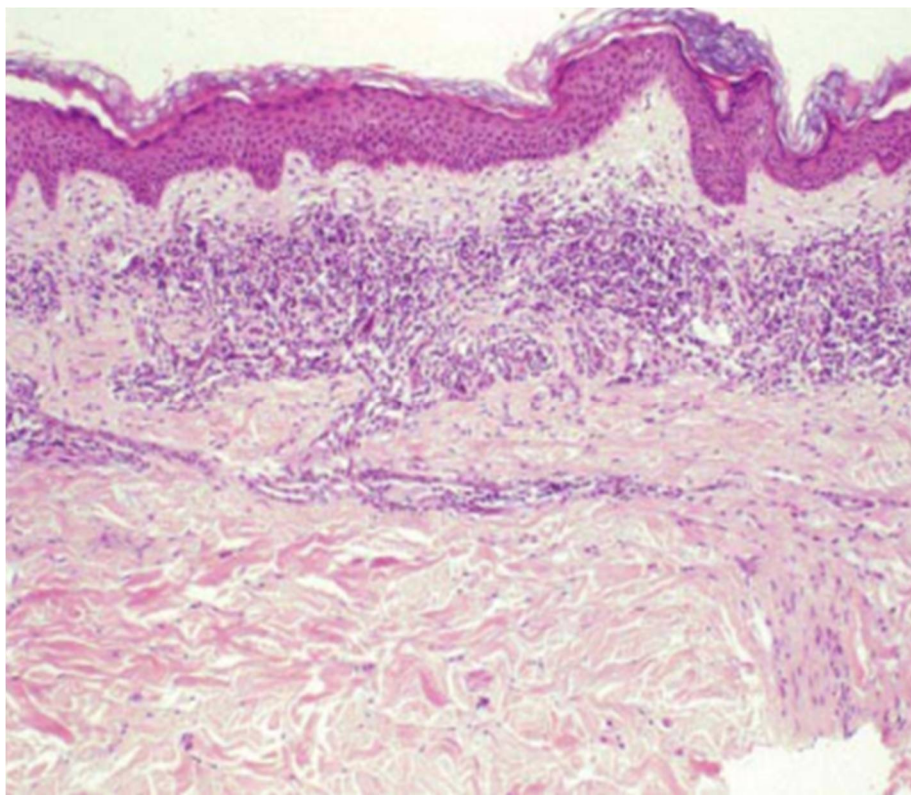


Figure 40 : Infiltrat en bande sous épidermique sans épidermotropisme

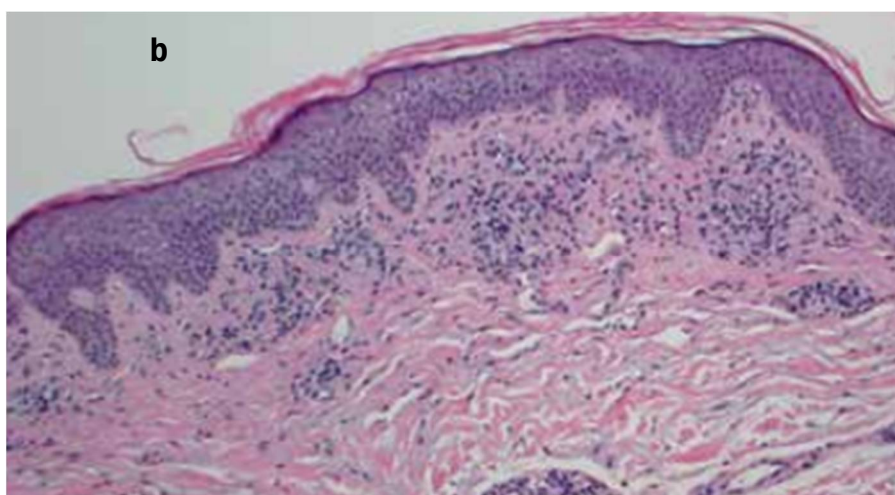
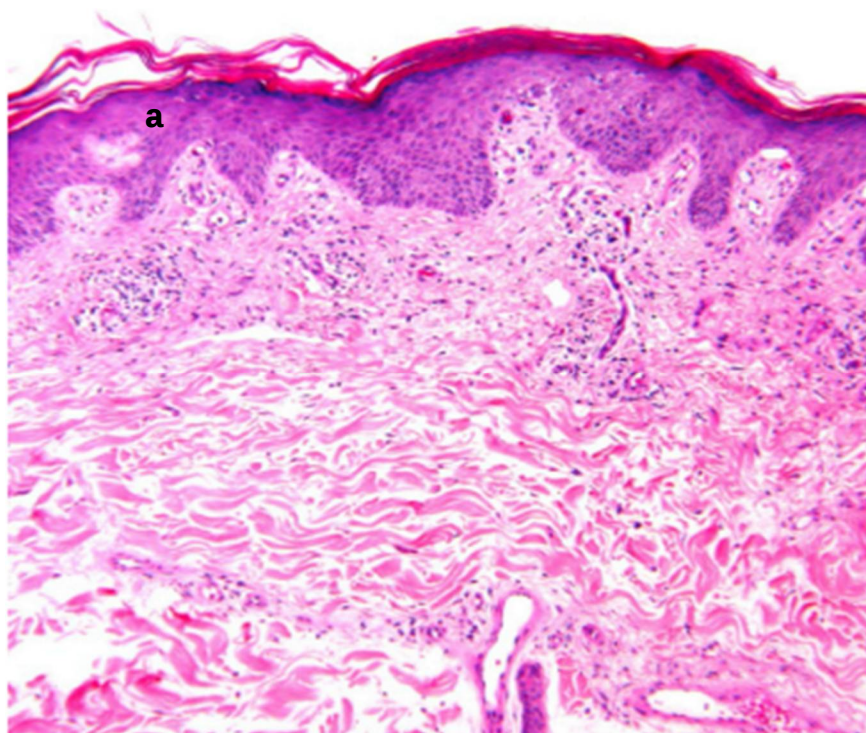


Figure 41 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaires du derme avec des éosinophiles dispersés (a) Infiltration lymphocytaire périvasculaires (b)

Migration de ces lymphocytes dans l'épiderme « épidermotropisme » (figure 43), où ils se regroupent en formation intraépidermiques (couche basale de l'épiderme) denses entourés d'un halo clair, fait d'amas de lymphocytes T atypiques en association aux cellules de Langerhans, constituant ainsi, les classiques microabcès de Pautrier (figure 42), qui sont très évocateurs de syndrome de Sézary. Les ganglions lymphatiques peuvent également être envahis par cet infiltrat, avec effacement total de l'architecture du ganglion. Cet envahissement spécifique par les cellules atypiques est plus précoce dans le syndrome de Sézary que dans le mycosis fongoïde. En revanche, d'autres auteurs ont rapporté que l'épidermotropisme et la présence de microabcès de Pautrier, étaient plus souvent observés dans le mycosis fongoïde.(46,58,101,105,111,114)

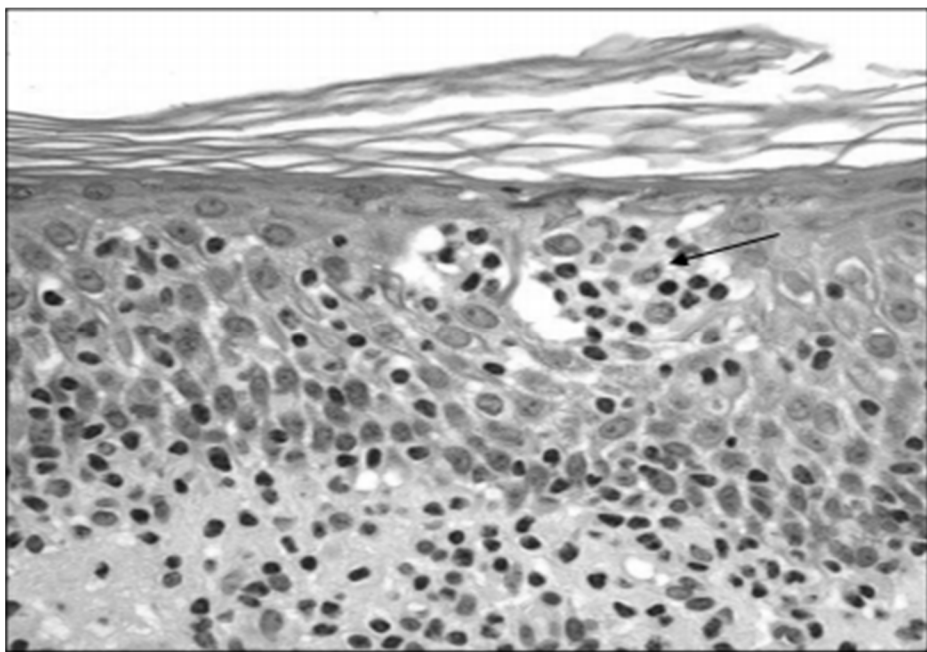


Figure 42 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrier (flèche)

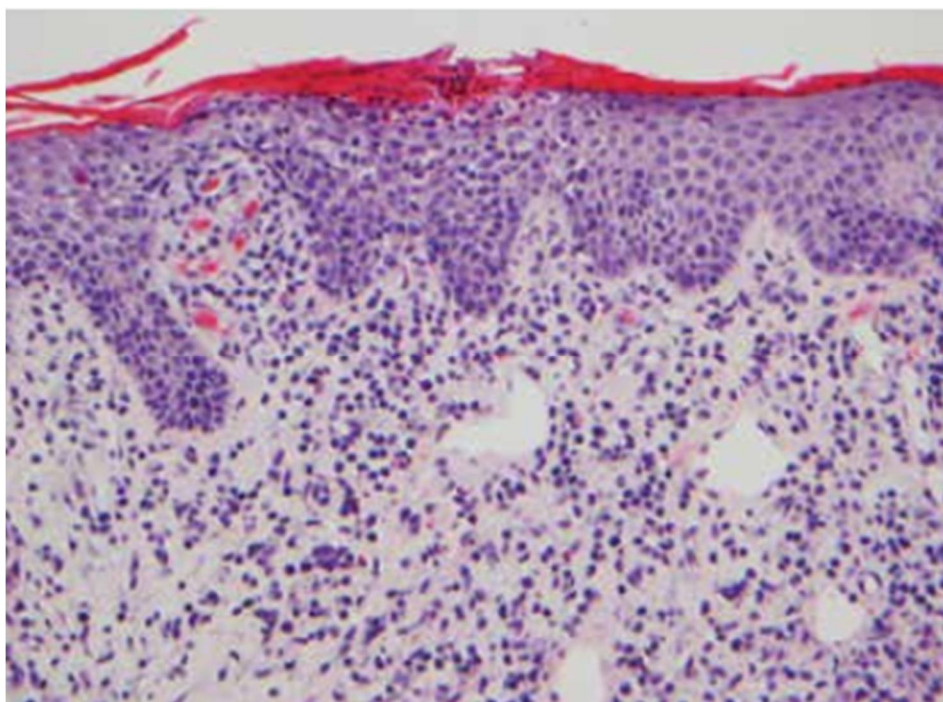


Figure 43: épidermotropisme dans le SS

Cependant, le diagnostic histopathologique de SS est souvent difficile, car

l'aspect histologique cutané est non spécifique dans presque un tiers des cas de SS même quand la clinique est évidente. Et aussi à cause de sa similarité avec certaines dermatoses inflammatoires bénignes, principalement la réticulose actinique et les réactions pseudolymphomateuses induites par les médicaments. Très souvent on ne retrouve que des signes d'inflammation non spécifique, et des modifications épidermiques réactionnelles comme la spongiose, une parakératose, une acanthose, et on s'attache alors à essayer d'éliminer les étiologies d'érythrodermie inflammatoire (psoriasis, eczéma...). Et aussi de fait que les signes morphologiques typiques ne sont pas toujours présents. Fréquemment, l'épidermotropisme est absent ou peu intense, et on ne retrouve que de rares cellules tumorales dans le derme et l'épiderme, ce qui est suspect mais qui ne permet pas de poser un diagnostic.(89,105,111,114–117)

Le choix de la lésion cutanée pour la biopsie est crucial dans le diagnostic de SS, car le type de lésion peut affecter à la fois les résultats de l'histologie, de l'immunohistochimie et de la recherche d'un réarrangement clonal du gène du TCR, et Il est recommandé d'effectuer la biopsie sur la lésion la plus indurée. Ainsi, l'optimisation du diagnostic histopathologique de SS, pourrait être accrue par des biopsies multiples, étant donné que les informations provenant d'une seule biopsie peuvent conduire à un mauvais diagnostic, et par une corrélation avec les données cliniques.(96,97,113) D'après Klemke, les critères histopathologiques importants pour la distinction entre le SS, le MF et les dermatoses inflammatoires bénignes, sont la présence de microabcès de Pautrier et un infiltrat lymphocytaire diffus et profond du derme, ainsi un épidermotropisme marqué est une caractéristique morphologique importante dans le SS.(113)

2. Immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC), est un outil indispensable pour le diagnostic des lymphomes cutanés. Sans la capacité d'identifier la surface des cellules et les marqueurs intracellulaires et d'évaluer si une population est clonale, il serait impossible de diagnostiquer avec précision la plupart des lymphomes.(102) L'étude anatomopathologique des échantillons de biopsies, doit être poursuivi dans tous les cas, par une évaluation immunohistochimique, pour caractériser l'expression des marqueurs de surface, afin d'obtenir le phénotype des cellules malignes qui composent l'infiltrat dermo-épidermique.(40,118)

Les anticorps les plus couramment utilisés sont l'anti-CD3, l'anti-CD4, l'anti-CD8, l'anti-CD30, et l'anti-CD7. Dans le syndrome de Sézary l'infiltrat est généralement constitué de lymphocytes T malignes ayant un phénotype CD3+CD4+CD8-CD30-.(113,119)

La perte du CD7 (marqueur des cellules pan-T) est retrouvée dans plus de 50% des cellules T de l'infiltrat de SS (figure 44), Ainsi, la démonstration de la perte d'expression de CD7 par > 50 % des cellules T de l'infiltrat, est considérée comme un critère important qui soutient clairement le diagnostic histopathologique de SS.(113,119)

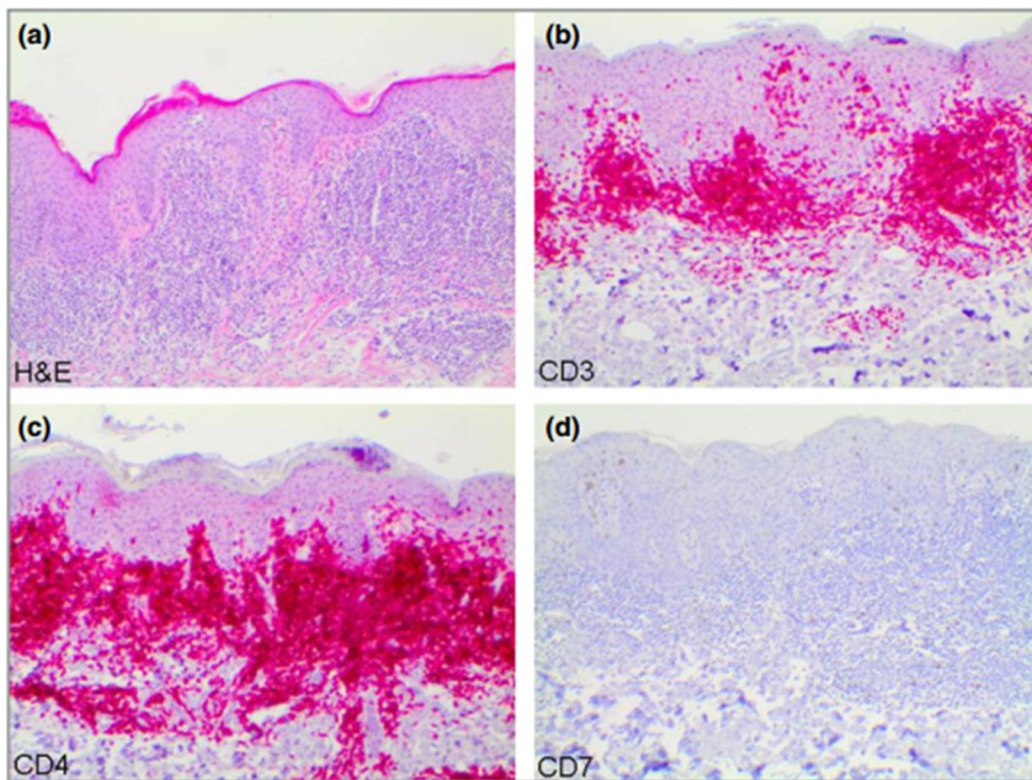


Figure 44 : Perte prononcée de l'expression de CD7 lors d'une biopsie cutanée du syndrome de Sézary.

(a) La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) d'un cas de SS montre un derme dense infiltré de petits lymphocytes cérébriformes atypiques avec un épidermotropisme marqué.

(b) La plupart des lymphocytes sont des cellules T CD3+ présentant un épidermotropisme important avec un début de formation de microabcès de Pautrier.

(c) La plupart des lymphocytes sont également des CD4+.

(d) La coloration avec un anticorps anti CD7 révèle la perte de l'expression de CD7 de la plupart des cellules T malignes.

En outre, une expression significative de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) par la majorité des lymphocytes T malignes est fréquemment retrouvée (figure 45), dans les échantillons de biopsies cutanées de SS. Cetin ozman et ses collègues, ont démontré l'expression de la PD-1 par plus de 50 % des cellules néoplasiques chez 24 des 27 (89 %) patients atteints de SS et chez seulement 8 des 60 (13 %) patients atteints de MF. Klemke et ses collègues confirment aussi les résultats de l'étude de Cetin en démontrant l'expression de la PD-1 dans 41 des 55 (75%) échantillons de SS. (113,119)

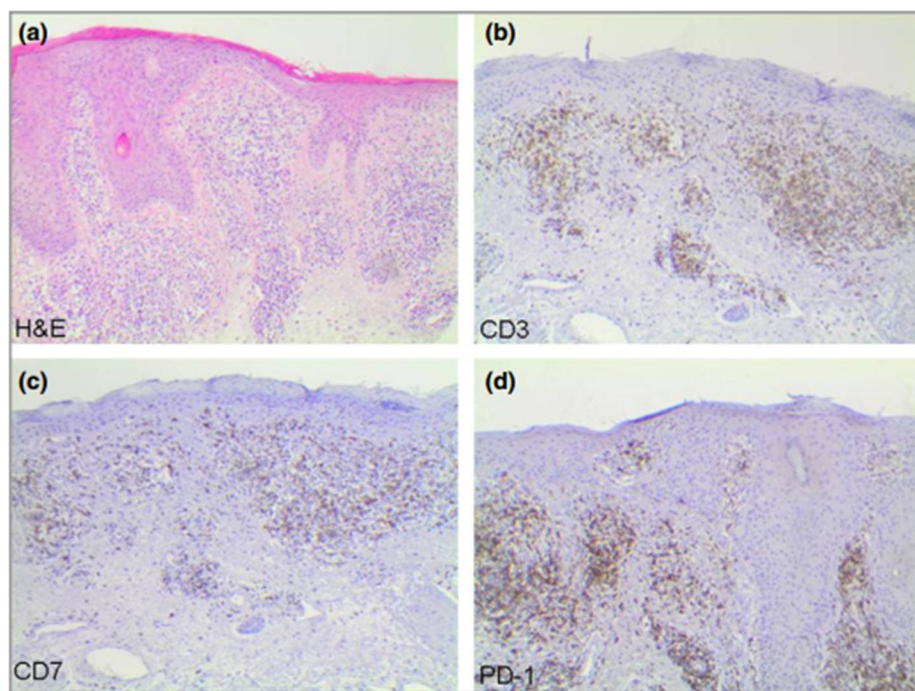


Figure 45 : Biopsie cutanée d'un patient atteint du SS présentant une forte expression du PD-1.

(a) La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) d'un cas de SS montre un infiltrat dermique supérieur de lymphocytes cérébriformes atypiques, petits et grands, avec un épidermotropisme unicellulaire.

(b) La majorité des lymphocytes expriment l'antigène CD3 des cellules T.

(c) < 50% des lymphocytes CD3+ expriment CD7, ce qui correspond à une perte de CD7.

(d) La plupart des lymphocytes CD3+ expriment le PD-1.

Le Myélome multiple oncogène-1 (MUM-1) est un facteur de transcription nucléaire essentiel pour le développement et l'activation des lymphocytes B. L'expression nucléaire est également observée dans les cellules T activées et se retrouve dans divers néoplasmes des cellules T. Une augmentation significative des niveaux d'expression de MUM-1 dans les échantillons de SS par opposition aux dermatoses inflammatoires bénignes a été démontrée par Klemke et ses collègues (figure 46). Les niveaux d'expression $> 10\%$ de l'infiltrat ont été observés exclusivement dans les échantillons de SS. Par conséquent, des niveaux d'expressions accrues de MUM-1 $> 10\%$ dans l'infiltrat pourraient être un marqueur diagnostique utile pour le diagnostic histopathologique de SS.(113)

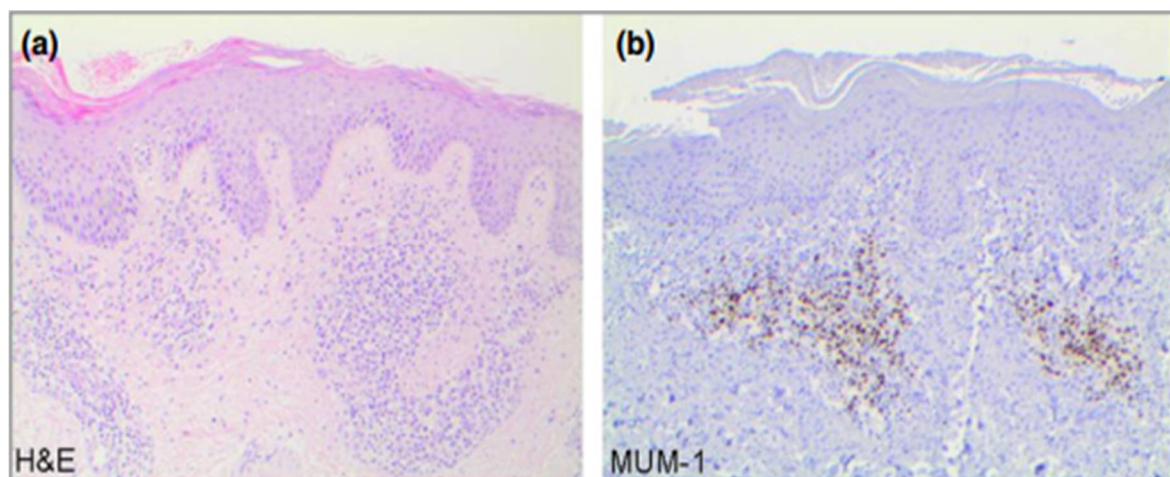


Figure 46 : Les biopsies cutanées du SS montrent une forte expression du MUM-1

- (a) La coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) d'un cas de SS montre un infiltrat modéré de lymphocytes atypiques dans le derme supérieur sans épidermotropisme.
- (b) La majorité des lymphocytes atypiques du derme expriment MUM-1.

Enfin, les cellules tumorales de SS sont généralement des lymphocytes CD4+, la présence d'un nombre élevé de cellules CD8+ dans les lésions cutanées est beaucoup plus important dans les échantillons de dermatoses inflammatoires bénignes, contrairement aux SS. Le pourcentage de cellules CD8+ est inférieur à 10 % du l'infiltrat dans la majorité des échantillons de SS.(113)

3. BOM

La moelle, en dépit de la présence de nombreuses cellules de Sézary dans le sang, reste le plus souvent normale. Dans certaines situations, quand le nombre absolu de cellules de Sézary dépasse 1000/mm³, un myélogramme peut être réalisé afin de documenter un envahissement médullaire ou d'explorer une anomalie hématologique inexpliquée. De même, une biopsie ostéo-médullaire (BOM) sera à envisager en cas d'adénopathies, de lésions extra cutanée suspectes, ou de cytopénies sévères afin d'identifier un éventuel clone tumoral.(118,120)

En général, la BOM a un faible rendement en matière de diagnostic des CTCL. Souvent, la biopsie de la moelle osseuse ne distingue pas les CTCL des autres malignités des cellules T périphériques. Ainsi, La biopsie ostéo-médullaire n'est pas nécessaire pour la stadification de la maladie.(101,110)

b. Biologie

1. NFS

La numération formule sanguine est un examen biologique de base à effectuer en cas de suspicion de SS, elle doit être complétée obligatoirement par un frottis sanguin. C'est un test non spécifique, ayant surtout des implications pronostiques, un nombre élevé de globules blancs, une hyperlymphocytose et une hyperéosinophilie ont été associés à une progression accrue de la maladie et un mauvais pronostique.(82,96,121,122)

Elle est souvent normale au moment du diagnostic de SS et la formule leucocytaire ne montre pas constamment une hyperlymphocytose, même quand le nombre de cellules de Sézary dépasse 1000 /mm³. De ce fait même une lymphocytose très modeste devrait inciter à envisager le diagnostic de SS chez des patients présentant des signes cliniques évocateurs. Cependant, parfois on peut retrouver une anémie normochrome normocytaire, ou rarement une hyperéosinophilie sanguine, ainsi des cytopénies sévères peuvent également être constatés. C'est un signe d'atteinte de la moelle osseuse, et une indication pour un myélogramme et une BOM.(82,96,101,121,122)

2. Frottis sanguin

Le diagnostic biologique de SS repose sur la mise en évidence de cellules de Sézary sur le frottis sanguin coloré au MGG. Il permet d'identifier deux types de cellules de Sézary selon leur taille: les cellules de Sézary de petite taille (< 12 µm) ou cellules de Lutzner-Flandrin (figure 47) et les cellules de Sézary de grande taille (> 12 µm) ou cellules de Sézary-Lutzner (figure 48), mais qui présentent les mêmes caractéristiques nucléaires, principalement l'aspect caractéristique du noyau avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé : chromatine mature assez dense, plus claire que celle d'un lymphocyte, dépourvue de nucléole, présentant un ou deux sillons profondes dits « en coup d'ongle » et conférant au noyau un aspect cérébriforme, parfois décrit comme un aspect en « drap mouillé ». La présence de cellules de Sézary de plus grande taille est inconstante, mais serait plus spécifique et liée à un mauvais pronostic.(101,123,124)

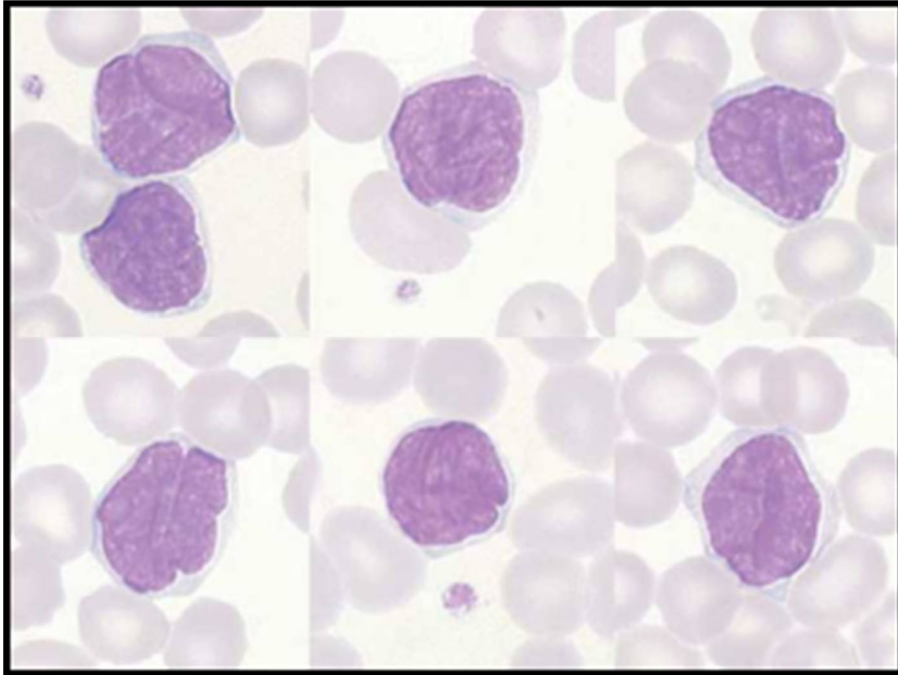


Figure 47 : Cellules de Sézary de petite taille. Coloration au MGG, fort grossissement.

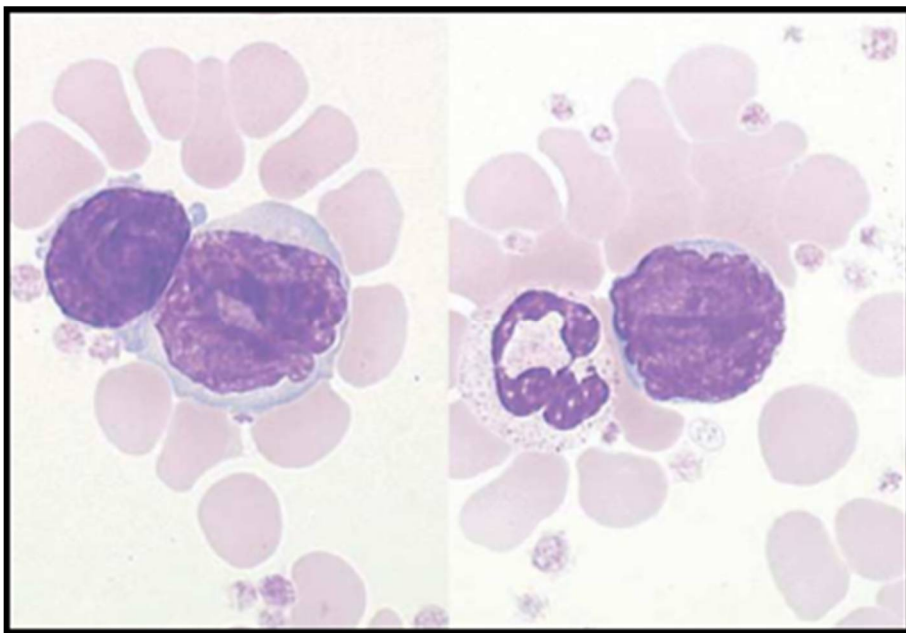


Figure 48 : Cellules de Sézary de grande taille. Coloration au MGG, fort grossissement.

Affirmer la présence de cellules de Sézary n'est pas toujours aisée, des cellules d'aspect comparable peuvent être observées en petit nombre dans le sang au cours de diverses dermatoses inflammatoires bénignes (eczéma, psoriasis, parapsoriasis en plaque), dans des réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses, voire chez des sujets sains. Dans ces circonstances, leur présence serait secondaire à une stimulation immunitaire T, car elles apparaîtraient après activation lymphocytaire via divers mitogènes.(95,124) Des cellules avec noyaux plus ou moins encochés ou convolutés peuvent également être observées dans la leucémie lymphoïde chronique B, la leucémie prolymphocytaire T et le lymphome centrofolliculaire B disséminé. Mais en général, la clinique, l'hémogramme et l'immunophénotypage permettent le diagnostic différentiel, même en cas d'infiltration cutanée associée.(125) Le nombre de cellule de Sézary dans le sang a fait l'objet de nombreuses discussions, l'expression du nombre de cellules de Sézary par rapport au nombre de lymphocytes, utilisée pour définir la dissémination sanguine (seuils de 5 % en 1978 puis de 20 % en 1988 de lymphocytes « atypiques » pour 100 lymphocytes) n'a pas été retenue comme critère pronostique pertinent pour la classification de la maladie et pour la prise en charge des patients. En effet ces seuils sont loin d'être discriminants : un nombre de cellules de Sézary > 20 % est retrouvé dans quelques érythrodermies bénignes, réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses et réticuloses actiniques.(126)

Il est important de noter que la détection morphologique des cellules de Sézary dans le sang périphérique seule n'est pas un élément diagnostique spécifique au SS, et il n'existe pas de consensus international sur le pourcentage minimum des cellules de Sézary circulantes permettant de porter le diagnostic de syndrome de Sézary, seule la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) recommande de ne retenir pour ce diagnostic que des valeurs de cellules de Sézary circulantes supérieures à 1000/mm³ en nombre absolu, puisque la présence d'un pourcentage peu important de cellules de Sézary dans le sang n'a pas une grande spécificité, cependant de véritables SS avec des cellules de Sézary circulantes < 1000/mm³ ont été décrits par Olsen et Vonderheid. (90,95,126)

Finalement, l'identification et la quantification des cellules de Sézary sur frottis sanguin restent dépendantes de la qualité de l'observateur et de sa capacité à les différencier de divers aspects morphologiques proches, surtout quand leur nombre est faible : donc pour un patient présentant des signes cliniques évocateurs d'un syndrome de Sézary, un examen microscopique attentif du frottis sanguin est indispensable, et il faut alors interpréter le résultat avec prudence et associer à l'étude cytologique d'autres critères, sauf s'il s'agit de cellules de Sézary absolument caractéristiques et que les contextes cliniques et histologiques sont évocateurs. Dans le même sens et pour répondre à cette problématique, d'autres moyens plus objectifs permettant un diagnostic moins dépendant de la qualité technique ont été introduits. Notamment la technique d'immunophénotypage par cytométrie en flux, qui répond à l'exigence d'objectivité et elle est déjà communément utilisée dans le diagnostic des leucémies aiguës et chroniques. (90,95,126)

3. Immunophénotypage par cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique d'analyse qui permet de mesurer des caractéristiques optiques qui rendent avec une grande précision des paramètres morphologiques, phénotypiques et/ou fonctionnelles de cellules en suspension. (101,127–129)

L'immunophénotypage par cytométrie en flux, est un élément clé du diagnostic des hémopathies malignes, en particulier pour les syndromes lymphoprolifératifs et les leucémies aiguës. Il est largement utilisé en pratique hospitalière en onco-hématologie pour la caractérisation du phénotype des cellules tumorales circulantes. Il s'articule dans une démarche multi-disciplinaire avec, la cytologie, l'anatomopathologie, et la biologie moléculaire. Ainsi, en fonction des données cliniques, L'échantillon prélevé est mis en contact avec un panel d'anticorps marqués par des fluorochromes adaptés à la pathologie recherchée pour orienter au mieux le diagnostic. (101,127–129)

Au cours du syndrome de Sézary, plusieurs anomalies peuvent être retrouvées, lors de l'immunophénotypage par cytométrie en flux d'enchancements de sang périphérique, et font partie des critères diagnostiques définis par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL). Il existe une hyperlymphocytose T (>1750 lymphocytes $CD3^+/\mu L$) constituée en majorité de cellules présentant le phénotype suivant : $CD2^+$, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD5^+$, $CD8^-$, $CD45RO^+$, $CD45RA^-$: Il s'agit donc de lymphocytes T $CD4$ mémoires ; avec Augmentation du rapport $CD4/CD8$ (jusqu'à 10 fois) qui est retrouvé chez 48 à 88 % des patients atteints de SS.(101,127–129)

Cependant, cette hyperlymphocytose n'est pas spécifique du syndrome de Sézary. C'est la raison pour laquelle plusieurs équipes tentent de mettre en évidence un marqueur qui soit spécifique de la cellule de Sézary. En 1996, une étude portant sur 76 patients, comprenant des syndromes de Sézary, d'autres lymphomes cutanés, des dermatoses inflammatoires, et des patients sains, a montré que les patients ayant un syndrome de Sézary présentent en circulation un nombre significativement augmenté de lymphocytes T $CD4^+$ n'exprimant plus l'antigène pan-T $CD7$ ($CD4^+/CD7^-$). tandis que le $CD7$ est normalement exprimée sur environ 90 % des cellules $CD4^+$.(129,130) Le seuil à partir duquel cette perte d'antigène est significative a été fixé à 40% de l'ensemble des lymphocytes $CD4^+$, par la société internationale des lymphomes cutanés, et il a été retenu comme un critère diagnostique par l'ISCL, mais reste toujours non spécifique du SS, et de plus la population $CD4^+CD7^-$ ne correspond pas toujours au clone tumoral. Ce seuil n'est jamais atteint dans le groupe des dermatoses inflammatoires, mais ne se retrouve que dans 60 à 70 % des syndromes de Sézary. Bien que les cellules de Sézary soient le plus souvent $CD4^+CD7^-$, il a également été prouvé que les cellules tumorales appartiennent aussi bien au groupe $CD4^+CD7^-$, qu'au groupe $CD4^+/CD7^+$.(131,132)

En 2001, une étude portant sur plus de 200 patients, montre que ceux atteints de syndrome de Sézary, présentent une population lymphocytaire T circulante CD4+/CD26- qui représente plus de 30% de l'ensemble des lymphocytes CD4+.(133) La perte d'expression de CD26 est également observée dans une majorité de cas de SS, L'absence d'expression de CD26 semble hautement caractéristique des cellules tumorales de type MF/SS, la présence d'une population anormale CD26- est corrélée à l'identification morphologique de cellules tumorales de Sézary dans le sang périphérique avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 98%. La détermination du pourcentage de cellules CD4+CD26- a d'ailleurs été suggérée comme outils intéressant par certains auteurs afin de surveiller la progression de la maladie, et d'évaluer la réponse thérapeutique. Un nombre élevé de cellules CD4+CD26- est d'ailleurs associé à une survie moindre.(51,134–136)

A côté de ce profil caractéristique, il existe de véritables syndromes de Sézary, présentant des profils immunophénotypiques bien différents. Ainsi, plus rarement certaines cellules de Sézary peuvent avoir un phénotype CD4-CD8+, ou encore CD4+CD8+, voire un phénotype « double négatif » CD4-, CD8-. ou bien encore montrant la perte d'expression de certains marqueurs pan-T comme CD2, CD3, ou CD5.(134,137–139) mais ils ne constituent pas encore un marqueur spécifique, car ils s'observent parfois dans des dermatoses inflammatoires bénignes. (126)

La cellule de Sézary exprime également des récepteurs de domiciliation cutanée: CCR4 (à des taux élevés), CCR10, CCR6 et CLA. Lorsqu'elles sont isolées dans le sang, elles co-expriment des marqueurs de domiciliation ganglionnaire tels que le CCR7, la L-selectine et le CD27 (marqueur de différenciation cellulaire T centrale mémoire). Plusieurs clones de cellules de Sézary, peuvent coexister chez un même patient tout comme on peut retrouver plusieurs oligoclones T chez les personnes âgées hors situation pathologique. L'interprétation de l'immunophénotypage est donc délicate surtout lorsque le nombre de cellules de sézary est faible.(126,140,141)

Finalement, la perte de CD7 et de CD26 est la caractéristique phénotypique la plus fréquente et relativement la plus spécifique pour le diagnostic de SS. Une étude récente multicentrique a montré que la perte de CD26 dans $\geq 80\%$ de cellules T CD4+ et/ou la perte de CD7 dans $\geq 40\%$ de cellules T CD4+ pouvaient distinguer la plupart des patients atteints de SS (>80%) des patients atteints de dermatoses inflammatoires érythrodermiques avec une spécificité de 100%. Et selon Bonk et ses collègues, le CD26 associé au CD7 permet de diagnostiquer près de 90 % des cas de SS.(94)

4. Biologie moléculaire : test de réarrangement des gènes du récepteur de lymphocyte T (TCR) (Test de clonalité)

4.1 Principe de clonalité

Dans toute pathologie cancéreuse, les cellules tumorales sont dérivées d'une seule et même cellule, on dit qu'elles sont constituées d'un même clone. Dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde, cette clonalité se caractérise par un même récepteur pour l'antigène BCR ou TCR, suivant qu'il s'agisse d'une lymphoprolifération B ou T. Lors de la lymphopoïèse T, les gènes codant pour le TCR subissent des réarrangements aléatoires, afin d'obtenir un répertoire TCR le plus large possible, et ainsi pour pouvoir reconnaître un nombre très important d'antigènes différents. Par conséquent, un réarrangement donné sera spécifique d'un lymphocyte T donné. En cas d'hémopathie lymphoïde T, toutes les cellules issues d'un même clone auront donc le même réarrangement génique. (95,142)

Afin d'étudier le répertoire T à la recherche d'une clonalité, on utilise préférentiellement des méthodes basées sur la PCR-DGGE qui sont dix fois plus sensibles que celles basées sur le Southern Blot. Pour cela, on amplifie la partie réarrangée du locus γ qui se trouve sur le chromosome 7, et qui code pour la chaîne γ du TCR. On utilise comme amorces des codons bien conservés de part et d'autres de la partie réarrangée. On obtient donc l'ensemble des combinaisons existantes de

réarrangement sur ce locus. L'ensemble des copies obtenues dans le produit de PCR, est mis à migrer sur un gel dénaturant afin de les séparer en fonction de leurs séquences nucléotidiques. En l'absence de clone, on obtient, lors de la migration, des produits de toutes tailles, répartis tout le long du gel. Si la recherche de clonalité est positive, dans ce cas le produit de PCR correspondant au clone sera présent en très grande quantité, et pourra ainsi être repéré sous la forme d'une bande bien déterminée. (95,142)

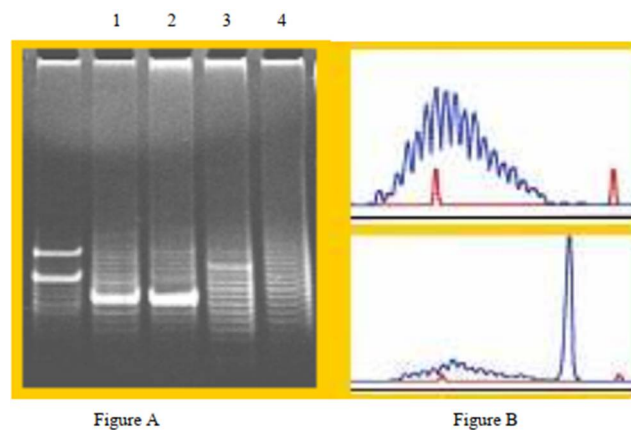


Figure 49 : Principe de clonalité

Sur la figure 49 A, on voit 4 pistes d'électrophorèses. Sur les pistes 1 et 2, on voit très nettement ressortir une bande bien distincte, qui correspond à un clone lymphocytaire, contrairement aux pistes 3 et 4, où la distribution des bandes est normale c'est-à-dire que la recherche de clonalité est négative. La figure 49 B est une autre représentation des produits de PCR, qui sont représentés graphiquement en fonction de leur taille. Le graphique du haut, montre un aspect normal avec une distribution gaussienne des produits de PCR, alors que le graphique du bas montre la présence d'un clone lymphocytaire, visualisé ici sous la forme d'un pic, correspondant à une très grande quantité de produits de PCR ayant exactement la même taille. La recherche de clonalité peut être réalisée sur le sang, mais également dans tous les prélèvements où il y a des lymphocytes (Lavage broncho-alvéolaire, biopsie cutané,...), et en comparant la taille du fragment d'ADN correspondant au clone, on

peut savoir si le même clone est présent en divers localisation. Dans le syndrome de Sézary, on retrouve habituellement le même clone dans le sang et dans la biopsie cutané.(142)

4.1.1 Clonalité dans le syndrome de Sézary

La méthode moléculaire de référence pour le diagnostic de lymphome T cutané primitif, est la recherche d'une clonalité du récepteur TCR par PCR-DGGE (Polymerase Chain Reaction - Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) dans la peau et le sang, avec une sensibilité de plus de 75% et une spécificité supérieure à 90%.(125) Un réarrangement monoclonal des gènes du TCR peut être détecté chez 82 % des patients atteints de lymphome T cutané.(142) La spécificité de cet examen est renforcée si un même clone T lymphocytaire est mis en évidence sur différentes biopsies cutanées. De même, on recherche un clone T dominant sur les lymphocytes circulants, pour le comparer au clone cutané éventuel. En effet, un clone sanguin isolé, de faible intensité ou différent du clone cutané de référence est sans valeur diagnostique. (143,144) On peut tout à fait retrouver un clone cellulaire de faible intensité, donc minoritaire, chez des patients n'ayant pas de lymphome cutané primitif T voire sains.(145) Bien qu'il ait été démontré qu'un réarrangement clonal du TCR dans le sang est fréquent aux stades précoces de MF/SS, et cela même sans qu'on retrouve une population significativement anormale en cytologie ou immunophénotypage (145), il est possible que le clone ne soit pas détecté ou qu'un profil polyclonal ressorte de l'examen.(143) D'autre part, il faut savoir que la haute sensibilité de la technique de PCR-DGGE détecte souvent des clones cellulaires T dans le sang des patients avec un parapsoriasis ou un lymphome T cutané non érythrodermique sans preuve d'envahissement sanguin.(145) La découverte d'un clone sanguin par PCR-DGGE ne constitue donc pas un critère spécifique en soi, et c'est pour cette raison que l'ISCL recommande de combiner la preuve moléculaire de clonalité T sanguine, avec certaine mesure de la charge tumorale, comme le compte

absolu de cellules de Sézary dans le sang, le rapport CD4/CD8, ainsi avec la présence du même clone au niveau cutané, ou avec une preuve immunophénotypique, pour s'en servir comme critère hématologique.(95,126,145)

D'autres techniques permettent la mise en évidence d'un réarrangement clonal du TCR. Le Southern-Blot est une technique bien validée, utilisée pendant des années, pouvant détecter une population clonale dès que celle-ci atteint 5% de la population cellulaire étudiée. Elle reste malgré tout, moins sensible que les techniques par PCR.(95) Une approche alternative pour la démonstration d'une clonalité T sanguine réside dans la cytométrie en flux et l'utilisation d'un panel d'anticorps spécifiques pour les parties variables de la chaîne beta du TCR (TCR-Vb).(146) Cette technique a prouvé sa sensibilité et sa spécificité dans la détection d'une clonalité cellulaire T, la sensibilité étant augmentée si l'on fait l'analyse sur une sous population présentant des aberrations phénotypiques.(147) Une autre méthode d'analyse récente, très sensible et spécifique, appelée GeneScan, combinant PCR avec amorces fluorescentes et électrophorèse capillaire, qui permet de détecter un clone T sanguin et cutané à partir d'un échantillon sanguin et d'au moins deux biopsies cutanées de deux sites différents. Cette technique permet de différencier une hétérogénéité clonale (coexistence de 2 clones cellulaires T ou plus dans plusieurs échantillons d'un même patient) d'une homogénéité clonale. Cette dernière s'associe à un épidermotropisme, un infiltrat cutané plus dense, un nombre plus élevé de cellules de Sézary circulantes et semble apparaître comme facteur de mauvais pronostic dans les CTCL. L'hétérogénéité clonale est plus fréquente dans le SS (80 %) que dans le MF (48 %).(148)

Pour finir, une dernière méthode s'est révélé plus spécifique avec une sensibilité supérieure à celle de la PCR-DGGE traditionnelle pour la détection des cellules T clonales, mais en même temps plus coûteux. C'est la technique de séquençage à haut débit (HTS : *High-throughput sequencing* en anglais), connue aussi par technique de séquençage de nouvelle génération (NGS : *next-generation sequencing*). En utilisant le

séquençage à haut débit, Kirsch et ses collègues ont pu détecter des clones de cellules T distinctement élargies dans 46/46 échantillons de peau de patients atteints de CTCL. Cette technique s'est également révélée efficace pour distinguer les CTCL des maladies inflammatoires bénignes. (38,149)

4.1.2 Marqueurs biologiques

À l'ère de la médecine personnalisée, l'étude des biomarqueurs liés à la malignité a permis de progresser dans la détection précoce de divers cancers, d'améliorer le pronostic et le suivi de la charge de morbidité. Ainsi, un diagnostic précoce de SS est essentiel pour obtenir de meilleures réponses thérapeutiques. Cependant, l'absence d'un ou plusieurs biomarqueurs hautement spécifiques pour les cellules de Sézary a constitué un obstacle sérieux à un diagnostic précoce. Ce qui a incité à des tentatives continues pour l'élucidation de marqueurs spécifiques. Ainsi, la découverte de multiples biomarqueurs potentiels, avec des implications pathogéniques, ouvre la voie à des thérapies personnalisées prometteuses dans le SS.(106,118)

Les biomarqueurs ou marqueurs biologiques, définis par Hulka et Wilcosky comme "des altérations cellulaires, biochimiques ou moléculaires mesurables dans des milieux biologiques tels que les tissus, cellules ou fluides humains", comprennent des outils et des technologies qui peuvent aider à comprendre le diagnostic, la progression, la régression ou le résultat clinique du traitement de la maladie. Les biomarqueurs diagnostiques idéaux sont constamment et fortement surexprimés dans les cellules malignes alors qu'ils sont absents ou presque absents dans la population de cellules normales. Bien qu'aucun biomarqueur unique ne puisse être utilisé pour diagnostiquer de manière fiable le SS, la combinaison de plusieurs marqueurs semble plus raisonnable.(106)

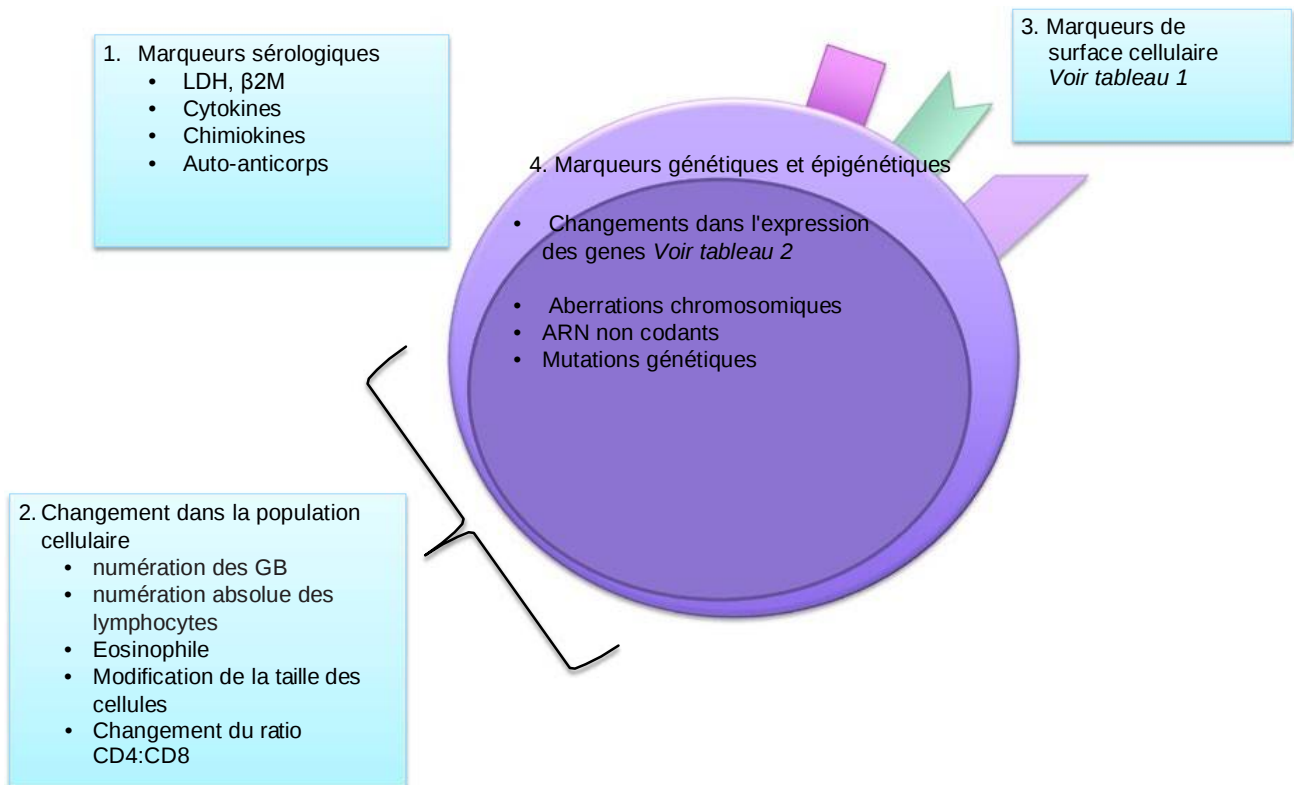


Figure 50 : classes de biomarqueurs dans le SS

Ainsi, les marqueurs biologiques potentiels dans le SS comprennent, des molécules mesurées dans les échantillons de sérum, des modifications de la population de cellules leucocytaires mesurées par analyse du sang entier ou des cellules mononucléaires périphériques, des marqueurs de surface cellulaire mesurés par cytométrie en flux ou immunohistochimie et des marqueurs génétiques et épigénétiques mesurés par diverses techniques moléculaires. Les biomarqueurs peuvent appartenir à plusieurs catégories en même temps, ils sont résumés dans la figure 50, jusqu'à présent quelques marqueurs seulement sont considérés comme des biomarqueurs diagnostic potentiels hautement spécifiques de SS, et ils ont fait l'objets de nombreuses études, alors que le reste des marqueurs biologiques, ont un rôle surtout dans l'évaluation de l'activité, la progression ou le pronostic de SS.(118)

4.1.3 Marqueurs de surface cellulaire

Des efforts importants ont été déployés pour identifier les modifications des marqueurs de surface cellulaire spécifiques aux cellules de Sézary circulantes, résumées dans le tableau IX. La cytométrie en flux sur des lymphocytes circulants du sang périphérique et l'IHC sur des biopsies cutanées fixées au formol et enrobées de paraffine sont utilisées pour caractériser l'expression des marqueurs de surface.(118)

Tableau IX : Mesure des marqueurs de surface cellulaire dans les échantillons de patients SS (118)

Biomarqueurs candidats	Taille et type de l'échantillon	Méthodes	Valeur diagnostique/résultat	Référence
CD26	107 SS	Cytométrie en flux	89,7% des patients atteints de SS présentent une perte de CD26	(150)
CD3	107 SS	Cytométrie en flux	76,6 % des patients atteints de SS présentent un faible taux de CD3	(150)
CD27	40 SS, 137 EI, 63 DS	Cytométrie en flux, IHC	40% des Lymphocytes circulantes des cas d'EI ou des DS étaient CD4+CD27- contre 80,5% des cas de SS	(151)
CD158k/ KIR3DL2	17 SS, 11 DS	Cytométrie en flux	65% de SS avec des cellules CD158k+, 0% de DS	(146)
	33 SS	Cytométrie en flux	96,9% de SS avec des cellules CD158k+, ces CD158k+ étant limitées à des cellules T anormales	(152)
	34 SS, 6 EI, 10 DS	Cytométrie en flux	Corrélation positive entre le pourcentage de CD158k+ et le pourcentage de cellules circulantes atypiques dans SS, le clone malin exprime CD158k	(153)
NKp46/ CD335	17 SS, 10 EI, 4 DS	Cytométrie en flux southernblot	Cellules tumorales CD4+NKp46+ identifiées chez tous les patients SS, pas de Cellules CD4+NKp46+ significatif dans les autres groupes	(154)
Syndecan 4 (SD-4)	6 SS, 4 DS, 3 DA, 3 psoriasis	Cytométrie en flux	Tous les patients atteints de SS présentaient une expression élevée de SD-4 sur les cellules CD4+, significativement plus élevée que tous les autres échantillons	(155)
Sialomucin (CD164)	59 SS, 6 DA, 10 MF, 14 DS	Cytométrie en flux	Le pourcentage de cellules T CD4+CD164+ augmentait significativement dans les cas de SS par rapport aux cas de MF, DA, DS ; les cellules CD164+ disparaissent avec la rémission de la maladie	(156)
PD-1/CD279	7 SS, 4 MF, 5 DS	Cytométrie en flux	Augmentation significative des cellules CD4+PD-1+ dans le groupe SS par rapport aux MF et DS.	(157)
	27 SS, 60 MF	IHC	89% des cas de SS avaient >50% de cellules néoplasiques PD-1+, 13% seulement des cas de MF avaient >50% de cellules néoplasiques PD-1+	(158)
	25 SS, 30 EI	IHC	>50% des cellules T infiltrantes PD-1+ dans 92% des cas de SS (où les cellules PD-1+ étaient CD4+) et de 13% des cas d'EI (où les cellules PD-1+ étaient CD8+)	(159)

EI : érythrodermies inflammatoires, DS : donneurs sains, IHC : immunohistochimie, DA : dermatite atopique

➤ KIR3DL2/CD158k

Le CD158k, également connu sous le nom de KIR3DL2, est le marqueur de surface cellulaire le plus important. Il a été identifié pour la première fois en 1996, comme étant exprimé sur les cellules NK et sur des rares cellules CD8+ circulantes. Il fait partie de la famille des KIRs (Killer Immunoglobulin-like Receptor) des cellules NK, et il a été reconnu récemment comme marqueur spécifique des cellules de Sézary.(53,66,67,106)

En 2001, grâce à la culture à long terme de lignées de cellules tumorales circulantes, l'équipe du Pr BAGOT a mis en évidence, pour la première fois, la présence du récepteur KIR3DL2/CD158k à la surface des cellules de Sézary. En 2004, une nouvelle étude montre une très forte corrélation entre le pourcentage de lymphocytes circulantes CD158k+ retrouvés en immunophénotypage par cytométrie en flux et le nombre de cellules de Sézary circulantes retrouvées en cytologie. Cette étude montre également que tous les patients atteints de syndrome de Sézary ont un contingent de lymphocytes CD4+/CD158k+, alors qu'on ne détecte pas chez le sujet sain de contingent identique avec les techniques usuelles. En 2006, une autre étude porte sur la signification de la présence de clones lymphocytaires T circulants, et prouve que les clones circulants ne sont pas tous tumoraux, car pendant la période de rémission obtenue grâce aux chimiothérapies, il y a disparition du contingent lymphocytaire CD158k+. Les clones lymphocytaires persistant en circulation n'expriment pas ce marqueur, et seraient donc des clones réactionnels.(66,160)

Le CD158k est hautement spécifique de SS. Habituellement, Chez les individus sains, il peut s'exprimer sur une minorité de cellules NK et sur de rares cellules T cytotoxiques CD8+. Ainsi, il n'est pas exprimé de façon significative à la surface des cellules CD4+ chez les patients présentant une érythrodermie inflammatoire bénigne. De ce fait, ce marqueur est très utile pour différencier un réel syndrome de Sézary d'une érythrodermie inflammatoire. Il permet également de distinguer un MF d'un SS,

et qui ne sont actuellement plus considérés comme 2 versants d'une seule pathologie. En effet, lors d'immunomarquages sur des lésions cutanées avec l'anticorps KIR3DL1/DL2, Wechsler et ses collaborateurs, ont pu observer que le marquage des cellules tumorales était positif pour tous les cas de SS, mais négatif pour les MF au stade de plaques. De même, l'étude des transcrits CD158k/KIR3DL2 au niveau de biopsies cutanées a révélé qu'ils étaient significativement surexprimés dans les échantillons de patients atteints de syndrome de Sézary comparé à ceux provenant d'érythrodermies inflammatoires bénignes.(115,140,153,161,162)

L'antigène CD158k/KIR3DL2 est le premier antigène spécifique associé aux cellules de Sézary et donc, le premier marqueur permettant de distinguer un SS d'un MF en plaques ou d'une érythrodermie inflammatoire bénigne. Il existe un parallélisme entre l'évolution clinique et la détection de ce marqueur. La disparition des cellules de Sézary dans le sang est corrélée à la disparition des cellules CD4+CD158k+ circulantes en post thérapeutique. Le KIR3DL2, exprimé à la surface des lymphocytes T CD4+ tumoraux circulants, est aisément décelable par immunophénotypage en cytométrie en flux. Son utilisation en routine paraît donc intéressante à la fois pour le diagnostic et afin d'évaluer la charge des cellules tumorales circulantes au diagnostic et lors du suivi. Chose qui a été confirmée par Hurabielle et ses collègues, dans une étude visant à déterminer l'utilité de KIR3DL2 dans le diagnostic et le suivi de SS. Ils ont constaté que le KIR3DL2 était le facteur le plus sensible pour le diagnostic de syndrome de Sézary, en comparaison aux moyens de diagnostic classiques. Et également le meilleur facteur indépendant pour le pronostic et le suivi de la charge tumorale sanguine pendant le traitement.(92,98,153,163,164)

➤ **PD-1**

Le PD-1 appartient à la superfamille CD28/CTLA4, il est exprimée dans un sous-ensemble de lymphocytes T activés, de monocytes dendritiques, de lymphocyte B et cellules NK. Le PD-1 exerce un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire, il inhibe la prolifération des lymphocytes T à médiation TCR et la sécrétion des cytokines, par ses ligands PD-L1 et PD-L2. Le PD-1 est capable aussi d'inhiber l'apoptose des cellules T régulatrices. Une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de la PD-1, est en cours de développement pour le traitement de plusieurs types de cancer, dont les CTCL.(106)

Plusieurs études ont élucidé un état de surexpression de PD-1 dans divers types de lymphomes à cellules T, y compris le SS. Samimi et ses collègues, ont signalé une expression accrue de PD-1 dans les cellules de Sézary par rapport aux patients atteints de MF et aux donneurs sains. Une expression différentielle de la PD-1 entre les SS et les MF dans des biopsies cutanées a été observée également dans une étude réalisée par Cetinözman.(106)

➤ **Syndecan-4**

Le Syndecan-4 (SD-4) est un récepteur transmembranaire du sulfate d'héparane exprimé dans différents types de cellules. Une surexpression d'épitopes spécifiques de ce récepteur a été trouvée dans les cellules de Sézary. Ce qui permet de distinguer le SS des autres syndromes lymphoprolifératifs et des autres dermatoses inflammatoires bénignes.(106)

➤ **CD26**

La CD26 est une enzyme protéolytique exprimée de manière constitutive dans les lymphocytes T périphériques sains. Elle module l'activité chimiotactique de nombreuses molécules de homing cutané. L'expression de CD26 est perdue à la surface des cellules de Sézary. Sokolowska-Wojdylo et ses collègues, ont signalé que le CD26 est un marqueur très sensible et spécifique, utile à la fois pour la détection précoce et le suivi thérapeutique de syndrome de Sezary.(106)

➤ CD164

La protéine CD164/Sialomucin, fonctionne comme une molécule d'adhésion cellulaire. Elle est impliquée dans la régulation de l'adhésion, de la migration et de la prolifération des cellules hématopoïétiques progénitrices. Wysocka et ses collègues, ont démontré pour la première fois, une surexpression de CD164 dans les cellules de Sézary. Et ils ont proposé le CD164 comme marqueur spécifique et sensible pour le diagnostic, le pronostic et la stadification de SS. (106)

En outre, une étude menée par Guenova et ses collègues visant à évaluer l'expression de CD164 sur les cellules de Sézary, a trouvé des niveaux élevés d'expression de CD164, et dans la plupart des cas était limités aux clones de cellules T malignes, alors que le niveau d'expression restait faible sur les cellules non malignes. Ces données sont conformes à la récente découverte de Wysocka et suggèrent qu'une expression accrue de CD164 pourrait être un marqueur diagnostique prometteur pour le SS. Sur la base de ces constatations, Guenova et ses collègues ont proposé que l'identification par cytométrie de flux de > 20 % de cellules CD4+ CD164+ dans le sang de patients érythrodermiques devrait au moins faire suspecter le diagnostic de SS.(165)

4.1.4 Marqueurs d'expression génétique

La transcription des gènes dans le SS a fait l'objet d'études approfondies à l'aide d'échantillons de sang ou de biopsies cutanées avec des techniques de microarray, de séquençage et de RT-PCR quantitative (qRT-PCR). Un examen de ces travaux par Wong a mis en évidence un certain nombre de marqueurs génétiques clés dont l'expression est altérée chez les patients atteints de SS. Dulmage et ses collaborateurs ont appuyé sur ces travaux et ils ont présenté une liste de gènes identifiés dans de multiples études d'expression génétique (résumés dans le tableau X).(118)

Tableau X : Mesure de l'expression génique dans les échantillons de patients SS (118)

Gènes candidats	Taille et type de l'échantillon	Méthodes	Valeur diagnostique/résultat	Référence
T-plastin (PLS3)	18 SS, 9 contrôles	Microarray, qRT-PCR	Augmentation de 14 fois en SS par rapport aux contrôles basés sur le Microarray et de 479 fois en qRT-PCR	(166)
	49 SS, 69 DS, 3 EI	qRT-PCR	Augmentation de 520 fois en SS par rapport aux contrôles	(167)
	81 SS, 12 DS	qRT-PCR	Augmentation de 145 fois de la SS par rapport aux échantillons de DS et résultats positifs chez 87 % des patients atteints de SS	(168)
	9 SS, 4 DS biopsies cutanées : 2 SS, 9 psoriasis	qRT-PCR, IHC qRT-PCR, IHC	SS multiplié par 270 par rapport aux contrôles T-plastin détecté dans l'infiltrat sur la biopsie SS mais pas sur le psoriasis	(169) (169)
JUNB	18 SS, 9 contrôles	Microarray, qRT-PCR	Multiplication par cinq de la SS par rapport aux contrôles basés sur le Microarray et par dix basés sur qRT-PCR	(166)
	49 SS, 69 DS, 3 EI	qRT-PCR	Augmentation de 4,3 fois en SS par rapport aux contrôles	(167)
GATA3	49 SS, 69 DS, 3 EI	qRT-PCR	Augmentation de 6,4 fois en SS par rapport aux contrôles	(167)
	18 SS, 9 contrôles	Microarray, qRT-PCR	Augmentation de 2,5 fois en SS par rapport aux contrôles basés sur le Microarray et de 7 fois en qRT-PCR	(166)
STAT4	49 SS, 69 DS, 3 EI	qRT-PCR	Diminution de 4,7 fois de SS par rapport aux contrôles	(167)
Twist1	10 SS ; 5 EI, 3 DS ; biopsies cutanées : 24 lésions bénignes	Microarray, qRT-PCR	Augmentation de 19,8 fois de la SS par rapport aux contrôles basés sur le Microarray, surexprimée dans tous les échantillons SS par qRT-PCR mais pas dans la peau lésionnelle du contrôle	(170)
	81 SS, 12 DS	qRT-PCR	Augmentation de 150 fois de la SS par rapport aux échantillons de DS et positif chez 91% des patients SS	(168)

Sur le plan clinique, les gènes régulés à la hausse ou à la baisse peuvent être identifiés par qRT-PCR, et les gènes traduits en protéines peuvent être identifiés par Western blotting, ELISA, IHC ou cytométrie de flux. Dans le cas des biomarqueurs, les meilleurs gènes candidats sont ceux qui peuvent être identifiés avec peu de traitement supplémentaire de l'échantillon du patient, c'est-à-dire du sang entier plutôt que des cellules T CD4+CD7-. En plus des gènes présentés dans le tableau X, un certain nombre de marqueurs de surface cellulaire décrits dans le tableau IX, dont KIR3DL2 et CD26, sont également modifiés au niveau de l'expression des gènes. Cependant, les marqueurs de surface cellulaire peuvent être régulés à la hausse ou à la baisse au niveau de la transcription, de la traduction ou de la localisation, de sorte que l'expression des gènes n'est pas toujours en corrélation avec leur présence à la surface des cellules.(118)

Au niveau transcriptionnel, l'expression de GATA-3 est augmentée, tandis que l'expression de STAT-4 est diminuée chez les patients atteints de SS par rapport aux témoins sains. En outre, la protéine intracellulaire T-plastine a été trouvée dans les cellules malignes chez les patients atteints de SS, mais pas chez les témoins normaux. Les gènes GATA-3, T plastine, STAT-4 et CD26 ont été nommés "signature de Sézary", et les différences d'expression entre les patients et les individus sains dans les cellules T CD4 pourrait contribuer au diagnostic du syndrome de Sézary.(171)

Litvinov et ses collègues, ont examiné plus de 400 études différentes pour sélectionner 284 gènes qui joueraient un rôle important dans la pathogenèse et la progression des CTCL. Les auteurs ont démontré que les gènes CCL18, CCL26, CCR4, FYB, T3JAM, MMP12, LEF1, LCK, ITK, GNLY, IL2RA, IL-26, IL-22, IL1F, BLK, CDO1, GTSF1, EED, THAP11, SYCP1, cTAGE1, POU5F1, POU2AF, STAT4, STAT5 et TOX pourraient être utilisés conjointement comme marqueurs de diagnostic et de mauvais pronostic chez les patients atteints de CTCL.(106)

Par ailleurs, il a été prouvé que les gènes de fusion seront utiles comme marqueurs de diagnostic et de pronostic. Ce sont des gènes hybrides composés de segments issus de deux ou de plusieurs gènes, qui résultent de réarrangements chromosomiques ou de transcription aberrants. (106)

4.1.5 Autres examens biologiques

Les autres examens biologiques de base à effectuer en cas de suspicion de SS, comprennent un bilan métabolique complet, le dosage de lactate déshydrogénase (LDH), de bêta-2 microglobuline ($\beta 2M$). Ainsi, le dosage de récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2r), qui est un marqueur potentiel de l'activité, de la gravité et du pronostic de SS.(96,97,101)

Ces marqueurs sériques ont été étudiés dans le SS dans de nombreux articles scientifiques, et bien que ces molécules ne soient pas spécifiques pour le diagnostic de SS, elles peuvent être utiles dans les panels de pronostic ou de mesures de l'activité de la maladie. Un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) sérique a été associé à un stade avancé et à une maladie agressive chez les patients atteints de SS. Des niveaux élevés de bêta-2 microglobuline ($\beta 2M$) et d'IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes environnementaux ou alimentaires ont chacun été associés à un mauvais pronostic et à une évolution agressive chez les patients atteints de SS. Une élévation de l'IL-13 a été identifiée dans la peau des patients atteints de SS, mais pas dans la peau normale ni dans dermatoses inflammatoires bénignes, elle a été associée à un stade avancé et au prurit dans le SS.(118)

c. Critères de diagnostic :

La Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) a été fondée en décembre 1992 pour optimiser les interactions et les échanges scientifiques entre les groupes régionaux et nationaux qui travaillent sur les lymphomes cutanés, et pour établir un consensus sur des questions telles que les définitions, la terminologie et les critères diagnostiques et de stadification des CTCL (site web de l'ISCL : www.cutaneouslymphoma.org)(95)

À cet égard, l'ISCL a organisé deux conférences sur le lymphome cutané érythrodermique à cellules T (E-CTCL), une interface clinique potentiellement déroutante qui peut se produire entre le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS). L'ISCL a souligné dans ces conférences que les critères hématologiques initiaux pour le diagnostic du SS, ne nécessitaient pas nécessairement une lymphocytose ou la présence de très grandes cellules de Sézary. Il est reconnu que les échantillons de peau provenant de cas authentiques de SS, ne présentent souvent que des caractéristiques histologiques non spécifiques ou suspectes du CTCL, et que les caractéristiques cliniques et histologiques de SS peuvent parfois être imitées par des dermatoses bénignes, en particulier des réactions réticuloïdes actiniques (figure 51) et des pseudos lymphomes induits par des médicaments. (95)



Figure 51 : Dermatite actinique

Pour ces raisons, la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) ont proposé en 2007, les dernières lignes directrices en matière de diagnostic des CTCL (actualisation de consensus d'experts de 2002), sur la base des caractéristiques cliniques et des progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie des lymphomes T cutanés, ainsi que des avancées actuelles en matière de diagnostic histologique, moléculaire et d'immunophénotypage.(51,103)

Ainsi, l'ISCL et l'EORTC définissent le syndrome de Sézary, par la présence d'érythrodermie comme critère obligatoire et au moins deux des critères biologiques suivants : (40,90,95,103,104)

- Une numération absolue des cellules de Sézary circulantes d'au moins 1000 cellules/mm³ sur le frottis sanguin.
- La démonstration d'une anomalie immunophénotypique, soit un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à 10 (dû à une expansion de la population CD4⁺ concomitamment à la diminution de la masse des lymphocytes T CD8⁺) et/ou une perte ou une expression aberrante des marqueurs pan cellulaires T en cytométrie de flux (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ou CD26).
- La mise en évidence d'un clone cellulaire T sanguin détecté par Southern blot ou PCR.
- La mise en évidence d'anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

Ces critères biologiques diagnostiques recommandés et admis par l'ISCL, ont permis une investigation diagnostique suffisamment rigoureuse, pour éviter les erreurs de diagnostic lorsque les études anatomopathologiques ne parviennent pas à établir le diagnostic de SS avec certitude. Et ce qui a permis de mieux définir le SS et de le séparer des autres variantes érythrodermiques des CTCL, comme le mycosis fongoïde (MF), en particulier le MF érythrodermique. (103)

Ce concept de lymphome T érythrodermique a pris forme à l'issue de consensus de 2007. Ainsi, l'érythrodermie correspond au stade T4 de la classification TNMB et les manifestations hématologiques permettent de distinguer trois sortes de lymphomes T cutanés érythrodermiques : (103)

- La forme B0 comporte moins de 5% de cellules atypiques dans le sang, qu'il y ait ou pas un clone T dominant.
- La forme B1 comporte entre 5% de cellules atypiques et moins de 1000/mm3 qu'il y ait ou non un clone T dominant.
- La forme B2 comporte un clone T dominant détecté dans le sang avec plus de 1000 cellules de Sézary par mm3.

Ainsi, le syndrome de Sézary est défini par l'association de critères hématologiques susmentionnés, à une érythrodermie généralisée avec envahissement sanguin de type leucémique rattaché à un score B2 dans la classification TNMB. Le groupe B1 correspond au syndrome de pré-Sézary, alors que le MF érythrodermique se classe dans le groupe B0. En de rares occasions, le SS peut être précédée d'un antécédent de MF classique. L'ISCL recommande que de tels cas soient désignés comme "SS précédés par une MF". Inversement, les patients atteints de MF, mais sans érythrodermie, peuvent répondre aux critères hématologiques de SS. Dans ces cas, la désignation "MF avec implication leucémique" est recommandée.(90,95,103)

d. Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels sont variés et seront abordés selon 3 angles différents : l'érythrodermie, la présence de cellules de Sézary circulantes et les pathologies lymphoprolifératives cutanées.(105)

Devant tout patient présentant une érythrodermie, il faut penser au syndrome de Sézary. Et bien que l'érythrodermie et le prurit intense suggèrent fortement le diagnostic de SS, beaucoup d'autres pathologies, bénignes quant à elles, peuvent aussi correspondre à ces symptômes. Ce qui pose ainsi un problème du diagnostic étiologique.

Ces autres causes bénignes d'érythrodermie ont été mises en évidence en 1986 grâce à une série de 82 patients. Les principales étiologies étaient le psoriasis, la dermatite atopique, les réactions médicamenteuses, la dermite de contact, la dermatite séborrhéique, le lupus subaigu cutané, les érythrodermies idiopathiques et bien sur les CTCL (voir tableau XI)(172,173).

De même, on peut retrouver des cellules de Sézary circulantes dans un certain nombre de pathologies, bénignes ou non : dermatoses chroniques, syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse, kératose solaire, dermatite atopique, dermatite actinique chronique, carcinome basocellulaire, psoriasis, lichen, parapsoriasis, lupus érythémateux discoïde, vascularites et lymphomes B. La plupart de ces pathologies étant aussi chroniques, cela peut entraîner un retard important dans le diagnostic du syndrome de Sézary, d'où la nécessité d'une utilisation rigoureuse des critères diagnostiques définis par l'ISCL et des examens cités précédemment.(174,175)

Enfin, il est important de distinguer les pathologies lymphoprolifératives cutanées malignes des proliférations lymphoïdes atypiques ou encore des réponses immunitaires anormales pouvant mimer le même type de lésions lymphomateuses.(176)

Tableau XI : Principales causes d'érythrodermies pouvant faire évoquer un SS (101)

causes d'érythrodermies	
Erythrodermies tumorales	Erythrodermies non-tumorales
- CTCL (détaillés dans la classification OMS-EORTC) : Le mycosis fongoïde représente, à lui seul, 50% des lymphomes cutanés, Réticulose pagétoïde (variant de MF), Lymphome cutané primitif à grandes cellules CD30+, Papulose lymphomatoïde ++ - CBCL - Pseudolymphome cutané (T ou B) - érythrodermie paranéoplasique	- Causes médicamenteuses (14%) • syndrome de stevens-johnson • DRESS syndrome • PEAG - Causes infectieuses - Connectivites - Dermatoses érythrodermiques : (59%) • Psoriasis ++ • Eczéma et dermatite atopique + • dermatite séborrhéique • Pemphigus • le pityriasis rubra pilaris • Dermatite actinique chronique++ (11%) • Infiltration lymphocytaire cutanée bénigne de Jessner ++ • Mucinoïse folliculaire - Erythrodermies idiopathiques (16%)



Stadification du syndrome de Sézary

VI. STADIFICATION DU SYNDROME DE SÉZARY (STAGING) :

La stadification des patients atteints de syndrome de Sézary nécessite une approche d'équipe multidisciplinaire, avec des dermatologues, des oncologues, des anatomopathologistes et des radiologues. Elle implique une évaluation rigoureuse de l'atteinte cutanée, des ganglions lymphatiques, des viscères et de l'envahissement sanguin, via un examen clinique minutieux, ainsi qu'un bilan paraclinique complet, qui doivent être réalisés au plus vite afin de déterminer l'extension précise de la maladie.(46,177)

À l'issue du bilan d'extension, les patients atteints de SS sont classés en stades cliniques, selon une classification TNMB. L'objectif principal étant de définir le pronostic individuel de la maladie, afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée au patient. (46,177)

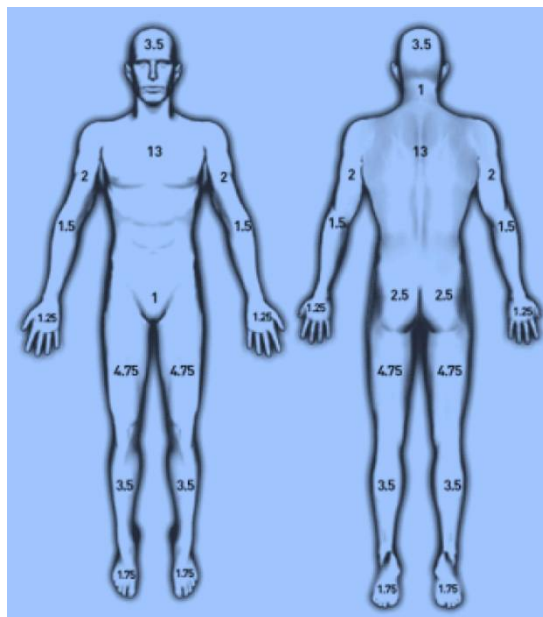
A. Bilan d'extension :

a. Clinique

L'évaluation clinique du patient est guidée principalement par la classification TNMB actuelle ISCL/EORTC 2007, et commence donc par un interrogatoire, afin de préciser les paramètres cliniques qui influencent la prise en charge thérapeutique comme l'âge, le score OMS, ou la présence des signes généraux d'évolutivité qui sont la perte du poids, la fièvre et les sueurs nocturnes. Ainsi qu'un examen physique complet et approfondi, axé sur une évaluation de la peau pour déterminer le type des lésions, et la surface corporelle atteinte, et un examen des aires ganglionnaires périphériques pour détecter des adénopathies, en plus d'un examen abdominal à la recherche d'une organomégalie (hépatomégalie ou splénomégalie).(126,177–179)

Les principales caractéristiques de l'évaluation de la peau comprennent une classification du type des lésions (patch, plaque, tumeur ou érythrodermie), ainsi que le pourcentage de la surface corporelle (BSA body surface area en anglais) impliqué. Permettant ainsi, de définir le « T » de la classification TNMB.(126,177)

Selon la classification originale des CTCL publié par le MFCG (*Mycosis Fungoides Cooperative Group*) en 1979, 1 % de BSA est défini comme étant égal à la "surface palmaire de la main". Ainsi, on peut mesurer la surface corporelle totale atteinte à l'aide de la paume du patient. Une autre méthode pour déterminer la BSA est l'outil d'évaluation pondéré de la sévérité modifié (mSWAT), elle consiste à estimer le pourcentage d'implication de la peau dans chacune des 12 régions du corps (chacune avec un pourcentage relatif de BSA [figure 52]), et en additionnant les pourcentages régionaux pour obtenir la BSA totale impliquée dans le SS.(46,126,177)



**Figure 52: outil d'évaluation pondéré de la sévérité modifié (mSWAT)
adapté de Levenson et Lund.**

En ce qui concerne le statut ganglionnaire, selon la révision de l'ISCL/EORTC 2007, seront considérées uniquement les adénopathies périphériques palpables "cliniquement anormaux" présentant ces caractéristiques : tout ganglion périphérique palpable, quelle que soit sa taille, qui, à l'examen physique, ferme, irrégulier, disposé en grappe, fixé, et/ou tout ganglion périphérique palpable, faisant 1.5 cm de diamètre transversal le plus long ou plus. Les zones examinées sont les aires ganglionnaires cervicales, supra claviculaires, épitrochléennes, axillaires et inguinales. Les chaînes ganglionnaires profondes, difficilement palpables lors de l'examen clinique, ne sont généralement pas incluses dans la classification, sauf si elles permettent d'établir un stade anatomopathologique N3. L'ISCL/EORTC élimine les biopsies des ganglions lymphatiques qui ne sont pas agrandies lors d'un examen physique ou d'une étude d'imagerie. Enfin, les ganglions cliniquement anormaux doivent être corroborés par une étude d'imagerie (TDM +/- FDG-PET SCAN ou par IRM (dans les cas où les patients peuvent être allergiques à un produit de contraste) ou par des ultrasons avant la biopsie.(180)

b. Paraclinique

1. Histologie

Pour des fins de stadification, l'ISCL recommande que la notation des ganglions devrait se baser principalement sur l'histopathologie, mais aussi sur la recherche d'un réarrangement clonal du TCR dans les ganglions, le plus souvent par technique de PCR (méthode qui a remplacé largement la technique du Southern blot) pour classer les ganglions en division supplémentaire en 2 sous-groupes (clone négatif ou clone positif).(180)

L'ISCL/EORTC recommande la biopsie exérèse des ganglions lymphatiques comme méthode privilégiée pour évaluer les ganglions lymphatiques anormaux. Elle est souvent échoguidée, et en plus de l'examen histologique de routine, une partie du prélèvement ganglionnaire sera traitée pour d'autres examens tels que,

l'immunohistochimie, la cytométrie en flux et/ou pour une recherche de clonalité. Comme les biopsies des ganglions lymphatiques par excision exposent le patient à un risque de septicémie, en particulier chez les patients érythrodermiques dont la peau est souvent colonisée par des staphylocoques, des méthodes alternatives pour obtenir du tissu ganglionnaire ont été proposées comme substituts potentiels, comme la biopsie par forage et l'aspiration à l'aiguille fine ou cytoponction, en particulier si elles sont combinées à la cytométrie de flux. Cependant, ces méthodes alternatives peuvent avoir un échantillonnage inadéquat ou peu représentatif ou une concordance incomplète avec les résultats de la biopsie exérèse, et elles ne fournissent pas l'évaluation histopathologique de l'architecture nodale nécessaire pour la stadification des ganglions.(180)

En général, le plus grand ganglion périphérique drainant une zone de peau impliquée et/ou qui montre une absorption intense lors d'un balayage au FDG-PET Scan, doit être sélectionné pour une biopsie. S'il y a plusieurs ganglions volumineux, les sites privilégiés pour la biopsie, seront par ordre décroissant, sur les adénopathies cervical, axillaire, puis inguinal. Puisque les ganglions cervicaux, ont plus de chances de présenter une atteinte lymphomateuse que les autres sites. (180)

L'implication potentielle des adénopathies centrales dans le SS n'a pas été prise en compte dans la classification initiale de MFCG. Car l'adénopathie centrale peut être secondaire à une malignité secondaire (en particulier un lymphome), à une infection, à un processus réactionnel ou à une MF. L'ISCL/EORTC recommande que les ganglions centraux hypertrophiés soient exclus de la détermination du statut de "ganglion" dans la classification TNMB. (180)

La biopsie ostéomédullaire (BOM) n'a pas d'intérêt car elle est négative dans la très grande majorité des cas, et s'il existe un infiltrat lymphomateux, en général sa présence ne modifie pas la prise en charge. Elle ne sera discutée que dans les stades B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes/mm³) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexplicables.(181)

2. Biologie

L'évaluation de la charge tumorale sanguine dans le SS, est basée la numération des cellules de Sézary sur le frottis sanguin. Bien qu'elle est subjective et observateurs dépendante, la numération absolue des cellules de Sézary reste la pierre angulaire dans la notation de B (Blood en anglais) dans la classification TNMB actuelle.(180)

L'immunophénotypage par cytométrie en flux sanguin offre un autre moyen objectif afin d'identifier et de quantifier les lymphocytes T CD4⁺ circulants (rapport CD4/CD8, taux CD4⁺CD7⁻/CD4⁺, CD4⁺CD26⁻/CD4⁺ et si possible phénotype KIR3DL2).(153,180)

Recherche d'un réarrangement clonal du gène TCR par technique PCR pour vérifier la présence d'un clone sanguin, et pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur.(143,144,177,180)

D'autres examens biologiques peuvent être réalisés, pour déceler une éventuelle atteinte viscérale, et afin de préciser le statut "M" dans la classification TNMB. Une NFS, une biochimie sanguine de base, y compris des tests de fonction rénal et hépatique, dosage des lactates déshydrogénases (LDH) et de β 2 microglobuline pour évaluer la masse tumorale, ainsi une thrombopénie et une augmentation des enzymes hépatiques signifient une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse, une cytopénie peut être la traduction d'un envahissement médullaire, une cholestase peut être la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par des adénopathies compressives.(153,177,180,182)

3. Imagerie

Au moment du diagnostic, l'imagerie est surtout destinée, à confirmer le caractère primitif de SS, en éliminant la possibilité d'une localisation extra-cutanée. Ensuite, elle vient pour compléter l'évaluation de degré d'envahissement nodal (N), viscéral (M) et sanguin (B), par divers explorations radiologiques.(46,177)

Une radiographie thoracique de Face et profil est réalisée surtout pour rechercher des adénopathies médiastinales.(183)

Une Échographie abdominale est réalisée pour rechercher des adénopathies profondes, des métastases hépatiques ou spléniques.(183)

Pour le SS et tous les patients autres que ceux atteints de la maladie au stade T1, l'imagerie doit comporter une TDM thoraco-abdomino-pelvien, elle constitue l'examen de référence. Elle permet de rechercher des adénopathies profondes (essentiellement sous-diaphragmatiques) ou de corroborer des ganglions cliniquement anormaux. Dans certains cas, une FDG-PET Scan est également utilisée pour évaluer l'activité néoplasique dans les ganglions et les viscères, la valeur ajoutée du PET-scan n'a pas encore été documentée de manière formelle mais il pourrait permettre de guider la biopsie d'une adénopathie. De même, en cas d'adénopathie palpable, une échographie ganglionnaire peut être réalisée pour guider la biopsie. Enfin, une IRM est utilisée dans les cas où les patients peuvent être allergiques à un produit de contraste.(46,98,177)

Une atteinte splénique peut être décelée sur une TDM ou FDG-PET scan, de même pour une atteinte hépatique, mais cette dernière doit être confirmée par une biopsie du foie selon les recommandations de l'ISCL/EORTC. Par ailleurs, l'ISCL en accord avec les recommandations de la réunion des Cotswolds sur le lymphome de Hodgkin, a admis que des lésions hépatiques multiples focaux, qui ne sont ni kystiques ni vasculaires, sur au moins 2 techniques d'imagerie peuvent être considérés comme indicatifs d'un envahissement tumorale.(180)

**Tableau XII : Bilan d'extension : résumé des recommandations
de l'ISCL/EORTC (180)**

Examen physique complet comprenant		
Détermination du type des lésions cutanées	S'il s'agit uniquement de patch / plaques ou d'érythrodermie, estimez le pourcentage de la surface corporelle atteinte et notez toute ulcération des lésions	
	Si des tumeurs sont présentes, déterminez le nombre total des lésions, le volume global, la plus grande lésion et les régions du corps affectées.	
Identification de tout ganglion lymphatique palpable, en particulier ceux ≥ de 1,5 cm au plus grand diamètre ou ferme, irrégulier, groupé ou fixe		
Identification de toute organomégalie		
Examens biologiques		
NFS avec frottis et compte absolu des cellules de Sézary, tests de la fonction hépatique, LDH, biochimie complète		
test de Réarrangement des gènes TCR et corrélation avec tout clone cutané retrouvé		
Analyse des lymphocytes anormaux par numération des cellules de Sézary avec détermination du nombre absolu de cellules de Sézary et/ou cytométrie de flux (y compris CD4+/CD7- ou CD4+/CD26-)		
Examens radiologiques		
Chez les patients atteints d'une maladie au stade T1N0B0 qui sont par ailleurs en bonne santé et qui ne se plaignent pas de symptômes spécifiques et chez certains patients atteints d'une maladie au stade T2N0B0 avec une atteinte cutanée limitée, les études radiologiques peuvent se limiter à radiographie thoracique ou à une échographie des aires ganglionnaires périphériques pour corroborer l'absence d'adénopathies		
Chez tous les patients atteints d'une maladie autre que le stade IA présumé, ou chez certains patients atteints d'une maladie T2 limitée et en l'absence d'adénopathie ou d'atteinte sanguine, il est recommandé de procéder à une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM tap) uniquement ± FDG-PET scan pour évaluer plus en détail toute adénopathie potentielle, ou atteinte viscérale. Chez les patients qui ne peuvent pas subir une TDM en toute sécurité, l'IRM est une alternative possible.		
Histologie		
Biopsie cutanée	La zone la plus indurée si une seule biopsie est prévue	
	L'immunophénotypage doit inclure au moins les marqueurs suivants : CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, et un marqueur des cellules B tel que le CD20. Le CD30 peut également être indiqué dans les cas où l'on soupçonne une papulose lymphomatoïde, un lymphome anaplasique ou une transformation à grandes cellules.	
	Évaluation d'un réarrangement clonal des gènes TCR	
Biopsie des ganglions	La biopsie par excision est indiquée chez les patients dont le ganglion est soit ≥ de 1,5 cm de diamètre et/ou est ferme, irrégulier, groupé ou fixe	
	Site de biopsie	La préférence est donnée au plus gros ganglion lymphatique drainant une zone de la peau concernée ou, si les données du FDG-PET scan sont disponibles, au ganglion ayant la valeur d'absorption standardisée (SUV) la plus élevée.
		S'il n'y a pas d'informations d'imagerie supplémentaires et que plusieurs nœuds sont agrandis et qu'ils sont par ailleurs égaux en taille ou en consistance, l'ordre de préférence est le suivant : zones cervicales, axillaires et inguinales.
	Analyse anatomopathologique par microscopie optique, cytométrie en flux et test de Réarrangement des gènes TCR.	

B. Classifications :

La première classification des CTCL de type MF/SS a été mise au point en 1979 par le *Mycosis Fongoides Cooperative Group* (MFCG) et s'appuyait sur des critères cliniques, histologiques et cytologiques. Elle est détaillée dans le tableau XIII. Le système MFCG s'est révélé être un outil extrêmement utile dans la prise en charge des patients atteints de MF/SS et il a été considéré comme le gold standard pour la classification et la stadification des patients atteints de MF/SS (tableau XIV).(180)

Depuis la publication du système MFCG en 1979, des progrès constants ont été réalisés en matière des techniques de diagnostic tels que la biologie moléculaire, l'immunohistochimie, l'immunophénotypage et de l'imagerie. Ainsi de nouvelles données qui semblent avoir une importance pronostique, qui affectent la stadification, et qui empêchent une communication efficace entre les institutions et les investigateurs et/ou le développement d'essais cliniques standardisés pour le MF/SS, ont pu être incluses dans la classification révisée.(180)

Pour traiter ces variables récents, l'ISCL qui comprend les principaux dirigeants de l'EORTC, a parrainé une série d'ateliers de 2002 à 2006 pour mettre à jour le système MFCG de classification et de stadification de MF/SS, afin qu'il soit conforme aux données actuels. Par conséquent, lors de la dernière classification ISCL/EORTC de 2007 (Tableau XVI) qui représente un consensus des deux groupes, le statut ganglionnaire (N) et l'envahissement sanguin (B) ont été révisés grâce à l'ajout de critères de clonalité. (180)

La mise à jour de ce système de classification par l'ISCL/EORTC s'applique uniquement aux MF/SS et elle a conservé les principales composantes du système MFCG afin de permettre une comparaison continue des résultats de prise en charge des patients dans les deux systèmes.(180)

Tableau XIII : Classification TNMB originale des CTCL d'après MFCG (180)

Classification	Description
<u>T = atteinte cutanée</u>	
T0	<i>Lésions suspectes cliniquement et/ou histologiquement</i>
T1	<i>Plaques limitées, papules ou taches érythémateuses, < 10% de la surface corporelle</i>
T2	<i>Plaques généralisées, papules, taches érythémateuses, ≥ 10% de la surface corporelle</i>
T3	<i>Présence d'une ou plusieurs tumeurs</i>
T4	<i>Erythrodermie généralisée (≥ 80% de la surface corporelle)</i>
<u>N = statut ganglionnaire</u>	
N0	<i>Absence d'adénopathie périphérique</i>
N1	<i>Adénopathie périphérique palpable ; histologie négative pour un CTCL</i>
N2	<i>Absence d'adénopathie périphérique palpable ; histologie positive en faveur d'un CTCL</i>
N3	<i>Adénopathie périphérique palpable ; Histologie positive en faveur d'un CTCL</i>
<u>M = statut viscéral</u>	
M0	<i>Absence d'atteinte viscérale</i>
M1	<i>Atteinte viscérale à confirmer histologiquement</i>
<u>B = envahissement sanguin</u>	
B0	<i>Cellules circulantes atypiques non présentes (<5%)</i>
B1	<i>Présence de cellules circulantes atypiques (> 5 % parmi les lymphocytes circulants)</i>

Tableau XIV: Système original de stadification des CTCL d'après MFCCG (180)

Stage clinique	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

a. Classification TNMB actuelle (ISCL/EORTC 2007)

✓ Révisions proposées pour le T (peau)

Le système original de notation de la peau (T) des CTCL (tableau XIII) comprenait une catégorie T0 pour les "lésions cliniquement et/ou histopathologiquement suspectes". Bien que T0 puisse être une catégorie utile pour le suivi des lésions à potentiel malin, la pratique actuelle veut que la stadification clinique ne soit appliquée qu'aux cas dans lesquels un diagnostic de lymphome a été établi. Par conséquent, la catégorie T0 a été éliminée dans le schéma de classification mis à jour de l'ISCL/EORTC (tableau XVI) qui exige que tous les patients stadifiés aient un diagnostic définitif de MF/SS.(180)

La différenciation des lésions en plaques par rapport aux lésions tumorales revête une importance pronostic, par conséquent l'ISCL/EORTC ont tenté de clarifier la situation en suggérant des définitions pour les lésions cutanées (tableau XVI). Puisque il a été démontré que dans le cas de MF, l'histologie offre un moyen objectif pour

définir chaque sous-type. Il existe une disposition dans le système de classification pour caractériser exclusivement le MF avec des lésions en patch par l'indice "a" (T1a et T2a) par rapport au MF avec des lésions en plaques par l'indice "b" (T1b et T2b) afin de recueillir des données longitudinales supplémentaires sur cette distinction (tableau XVI). Toutefois, la détermination de tous les stades T reste une détermination clinique. (180)

La révision proposée par l'ISCL/EORTC conserve l'exigence d'au moins une tumeur ($\geq 1,5$ cm de diamètre) pour la définition de T3. Le T4 reste définie par une érythrodermie généralisée ($\geq 80\%$ de la surface corporelle). (180)

✓ Révisions du N (nœud)

La notation ganglionnaire (N) originale n'incluait pas de lignes directrices pour la distinction entre les ganglions jugés pathologiquement " négatifs " ou " positifs " pour le CTCL et n'accordait pas non plus de poids à l'ampleur croissante de la prolifération tumorale basée sur la microscopie optique, la cytométrie de flux ou les résultats de la biologie moléculaire. Les deux principaux systèmes de classification histopathologique des ganglions lymphatiques dans le MF/SS utilisés aujourd'hui sont le système de classification NCI/VA (*the National Cancer Institute (NCI) and the Veteran's Administration (VA)*), proposé en premier lieu par Matthews et Gazdar, et le système néerlandais (tableau XV). La principale différence entre ces systèmes de classification réside dans les critères utilisés pour définir les lymphocytes " anormaux ". Plus précisément, le système NCI/VA, bien qu'il définisse les cellules anormales (néoplasiques) comme des cellules de petite taille (6-10 m) ou de grande taille (11,5 m) avec des noyaux cérébriformes, pliés de façon irrégulière et hyperconvolués (c'est-à-dire des cellules de Sezary), il n'utilise pas la taille des cellules mais plutôt le nombre relatif de ces cellules dans le paracortex du ganglion lymphatique pour la définition LN0-2 (tableau XV). À l'inverse, le système néerlandais utilise le diamètre des cellules cérébriformes (7,5 m) pour définir les cellules anormales (néoplasiques), et si elles sont présentes, cela constitue une atteinte précoce (grade 2). (180)

À des fins de stadification, l'ISCL recommande que la classification des nœuds reste basée sur l'histopathologie jusqu'à ce que de nouveaux marqueurs moléculaires aient été validés, et que les nœuds non affectés présentant un grade LN3 NCI/VA ou un grade 2 néerlandais soient classés en tant que classification N2 avec une division supplémentaire en 2 sous-groupes : N2a (clone négatif) et N2b (clone positif). On espère qu'en saisissant ces informations longitudinalement, on pourra déterminer s'il existe un pronostic similaire pour les patients présentant un classement N2b et N3. Enfin, Comme la biopsie d'un ganglion cliniquement anormal n'est pas toujours effectuée au stade initial, la version révisée de la classification ISCL/EORTC a ajouté une nouvelle catégorie, le classement des ganglions Nx, pour faciliter la saisie d'au moins des informations cliniques. (180)

Tableau XV : Stades histopathologiques des ganglions lymphatiques dans le MF/SS

Classification ISCL/EORTC actualisée	Système néerlandais	Classification NCI-VA
N1	Grade 1 : lymphadénopathie dermatopathique (DL)	LN0 : aucun lymphocyte atypique LN1 : lymphocytes atypiques occasionnels et isolés (non groupés) LN2 : nombreux lymphocytes atypiques ou en groupes de 3 à 6 cellules.
N2	Grade 2 : DL ; atteinte précoce par le MF (présence de noyaux cérébriiformes 7,5 m)	LN3 : agrégats de lymphocytes atypiques ; architecture nodale préservée.
N3	Grade 3 : effacement partiel de l'architecture du ganglion lymphatique ; nombreuses cellules mononucléaires cérébriiformes atypiques. Grade 4 : effacement complet	LN4 : effacement partiel/complet de l'architecture nodale par des lymphocytes atypiques ou des cellules franchement néoplasiques.

✓ Révision de M « envahissement viscéral »

L'envahissement viscéral dans le MF/SS est un facteur pronostique indépendant et bien documenté dans le MF/SS. Mais ce qui définit "un envahissement viscéral" n'a pas été bien précisé. Il est généralement asymptomatique et donc susceptible d'être sous-diagnostiqué, en particulier chez les personnes présentant une atteinte cutanée plus avancée. L'atteinte viscérale doit être mise en doute en l'absence d'atteinte ganglionnaire ou sanguine. Pour être considéré comme ayant une atteinte viscérale (stade IVb), la documentation de l'atteinte d'un seul organe en dehors de la peau, des ganglions ou du sang est nécessaire. (180)

✓ Révision de B (envahissement sanguin)

La classification originale de l'atteinte sanguine selon MFCG dans le MF (noté B1) était définie comme étant la présence de plus de 5 % des lymphocytes circulants présentant un aspect convoluté atypique en microscopie optique. De faibles nombres de cellules mononucléaires cérébriformes atypiques ont été rapportés dans des affections cutanées bénignes et chez des donneurs sains, et peuvent être générés in vivo en incubant des lymphocytes avec des mitogènes cellulaires ou en stimulant les cellules T périphériques via le CD3 ou CD2 en présence d'esters de phorbol. L'importance pronostique de ce critère n'était pas claire, et par conséquent, l'évaluation de l'envahissement sanguin (B) n'a pas été utilisée à des fins de stadification. Des études ultérieures menées au NCI et ailleurs ont indiqué que plus de 20 % de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) étaient associés à un pronostic défavorable dans le cas de la MF, bien qu'aucune révision formelle de la classification par stade (*staging*) n'ait été effectuée, du fait que ce classement B1 plus rigoureux ne s'est pas avéré être une variable pronostique indépendante. Cependant, Kim et ses collègues, ont montré par la suite qu'une atteinte sanguine "significative" (1000 cellules de Sézary/mm³ et/ou plus de 20% de cellules de Sézary) a une signification pronostique indépendamment de la classification T ou N, et d'autres ont corroboré que l'atteinte sanguine a une signification pronostique indépendante. (180)

Auparavant, l'ISCL a classé l'envahissement sanguin (B) en catégories significatives sur le plan pronostique, en fonction du degré d'envahissement, à savoir: (180)

B0 : absence d'envahissement sanguin significatif.

B1 : aleucémique, faible charge tumorale sanguine.

B2 : leucémique, forte charge tumorale sanguine.

L'ISCL/EORTC ensuite a simplifié et clarifié les définitions de B0 à B2. Ainsi B0 s'il y a moins de 5% de cellules de Sézary circulantes (parmi les lymphocytes sanguins), B1 est défini comme plus de 5 % de cellules de Sézary mais soit moins de 1000 cellules de Sézary/mm³, soit l'absence d'un réarrangement clonal du TCR, soit les deux (critère B2 n'est pas atteint). B2 est maintenant défini comme un réarrangement clonal du TCR dans le sang avec une charge tumorale sanguine élevée, c'est-à-dire ≥ 1000 cellules de Sézary/mm³. Cependant, si l'évaluation du nombre de cellules de Sézary ne peut pas être utilisé pour le stade B2, alors on peut utiliser en remplacement l'un de ces 2 critères définis par l'ISCL (à condition d'avoir déjà la preuve d'un réarrangement clonal du TCR via une méthode PCR) : soit une augmentation des cellules CD4⁺ avec un rapport CD4⁺/CD8⁺ supérieur ou égal à 10 ou augmentation des cellules CD4⁺ avec un phénotype anormal (40% de CD4/CD7 c'est-à-dire perte du CD7 ou 30% de CD4/CD26 c'est-à-dire perte du CD26 ont été suggérés). (180)

Tableau XVI : Classification TNMB actuelle de MF/SS -ISCL/EORTC 2007

Classification		Description
T= atteinte cutanée	T1	<i>patches limitées*, papules et/ou plaques couvrant <10 % de la surface cutanée. Peut être stadifié en T1a (patches seulement) et T1b (plaques +/- patches).</i>
	T2	<i>Patches, papules ou plaques couvrant ≥10 % de la surface cutanée. Peut être stadifié en T2a (Patches seulement) et T2b (plaque +/- patch).</i>
	T3	<i>Une ou plusieurs tumeurs (diamètre ≥1 cm)</i>
	T4	<i>Erythrodermie généralisée (≥ 80% de la surface corporelle)</i>
N = statut ganglionnaire	N0	<i>Pas de ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; une biopsie n'est pas nécessaire.</i>
	N1 N1a N1b	<i>Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; histopathologie Dutch grade 1 ou NCI LN₀₋₂ Clone négatif Clone positif</i>
	N2 N2a N2b	<i>Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; histopathologie néerlandaise de grade 2 ou NCI LN₃. Clone négatif Clone positif</i>
	N3	<i>Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; histopathologie néerlandaise de grades 3-4 ou NCI LN₄ ; clone positif ou négatif.</i>
	Nx	<i>Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; pas de confirmation histologique.</i>
M = statut viscéral	M0	<i>Absence d'atteinte viscérale</i>
	M1	<i>Atteinte viscérale à confirmer histologiquement</i>
B = envahissement sanguin	B0 B0a B0b	<i>Absence d'atteinte sanguine importante : ≤5% des lymphocytes du sang périphérique sont des cellules atypiques (cellules de Sézary). Clone négatif Clone positif</i>
	B1 B1a B1b	<i>Faible charge tumorale sanguine : >5% des lymphocytes du sang périphérique sont des cellules atypiques (cellules de Sézary) mais ne répondent pas aux critères de B2. Clone négatif Clone positif</i>
	B2	<i>Charge tumorale sanguine élevée : ≥1000/mm³ de cellules de Sézary avec clone positif.</i>

b. Stadification (staging)

La stadification du MF/SS selon le système TNMB implique qu'une évaluation appropriée des 4 volets du système TNMB ait été effectuée. Le bilan recommandé est détaillé dans le tableau XII.(180)

La système de stadification actualisée de l'ISCL (tableau XVII) a pris en compte le stade B et a également différencié le niveau d'envahissement sanguin (B1 et B2). Le stade B1 est utilisé pour séparer les patients érythrodermiques sans atteinte ganglionnaire manifeste (T4N0-2M0) en 2 sous-groupes, IIIA (T4N0-2M0B0) et IIIB (T4N0-2M0B1), ce qui permettra de déterminer la signification pronostique d'une faible charge tumorale sanguine dans le cadre d'un CTCL érythrodermique. La qualification sanguine B2 de l'ISCL est considérée comme comparable à une atteinte ganglionnaire (notation ganglionnaire N3). Le stade IVA est désormais défini comme tout stade cutané et soit une atteinte sanguine (B2 [IVA1]) soit un lymphome ganglionnaire (N3 [IVA2]), ce qui permet un suivi indépendant de ces deux indicateurs pronostiques importants. (180)

Tableau XVII : Stadification ISCL/EORTC révisées 2007 du MF/SS(90,180)

Stage clinique	T	N	M	B	Survie médiane globale en années	10 ans		
						SG (%)	SSM (%)	RPM (%)
IA	1	0	0	0,1	35.5	88	95	12
IB	2	0	0	0,1	21.5	70	77	38
IIA	1,2	1,2	0	0,1	15.8	52	67	33
IIB	3	0-2	0	0,1	4.7	34	42	58
III	4	0-2	0	0,1				
IIIA	4	0-2	0	0	4.7	37	45	62
IIIB	4	0-2	0	1	3.4	25	45	73
IVA₁	1-4	0-2	0	2	3.8	18	20	83
IVA₂	1-4	3	0	0-2	2.1	15	20	80
IVB	1-4	0-3	1	0-2	1.4	18 (5 ans)	18 (5 ans)	82 (5 ans)

Abréviations: SG, survie globale ; SSM: survie spécifique à la maladie ; RPM : risque de progression de la maladie

Les patients de stade IA, IB ou IIA ont une maladie à un stade précoce, tandis que ceux de stade IIB (tumeur), III (érythrodermie) et IV (IVA - ganglions pathologiquement atteints ; IVB - atteinte viscérale) ont une maladie à un stade avancé.(184)

Le stade I indique la présence de taches ou de plaques cutanées. Il n'y a pas d'atteinte des ganglions lymphatiques, ni du sang ou d'autres organes. (B2=atteinte sanguine)(184)

- ✓ Le **stade IA** indique que <10% de la peau est couverte de patchs ou de plaques.
- ✓ Le **stade IB** indique que plus de 10 % de la peau est couverte de patchs ou de plaques.
- ✓ La présence de ganglions lymphatiques palpables fait passer le patient au stade IIA.
- ✓ La présence d'une tumeur place le patient au moins au stade IIB (si le sang n'est pas touché).

Le stade III indique un état érythrodermique :(184)

- ✓ IIIA : sans aucunes cellules de Sézary dans le sang - MF érythrodermique.
- ✓ IIIB : avec un faible nombre de cellules de Sézary dans le sang - syndrome de Sézary précoce

Le stade IV indique une maladie avancée avec des manifestations extracutanées (Par définition, les patients atteints du SS sont au stade IVA ou IVB) :(184)

- ✓ Le stade IVA1 concerne les patients dont le sang périphérique est touché par le lymphome (syndrome de Sézary complètement développé – voir figure 53).

- ✓ Le stade IVA2 concerne les patients présentant une atteinte des ganglions lymphatiques.
- ✓ Le stade IVB concerne les patients présentant des métastases viscérales.



Figure 53 : Patient avec SS stade IVA1(185)

Ce qui n'a pas été traité de manière adéquate dans cette stadification actualisée, c'est le maintien de la classification du stade tumoral MF à un stade inférieur à celui de l'érythrodermie, les données de plusieurs centres démontrent maintenant que les courbes de survie des patients T3 sont similaires ou même pires que celles des patients T4. Cependant, on ne sait toujours pas dans quelle mesure d'autres facteurs pronostiques importants tels que l'atteinte des ganglions lymphatiques ou du sang ou la transformation en grandes cellules influencent ces observations.(180)

Le groupe ISCL/EORTC est conscient de ce point, et il reconnaît parfaitement, que malgré les révisions apportées pour le système de classification et de stadification de MF/SS, ce dernier est loin d'être suffisamment exhaustif pour intégrer de manière implicite tous les facteurs pronostiques potentiels. Car ces derniers, nécessitent des données supplémentaires sur leur importance pronostique avant de procéder à des révisions formelles du système de classification du MF et du SS qui leur sont liées. Idéalement, il faudrait comparer les courbes de survie des patients ayant un grade cutané T3 et T4 et qui ont des grades N comparables, et désormais la notation B devrait être entrepris avant de conclure que la notation de T3 et T4 devrait être modifiée. Il est également possible que les patients érythrodermiques présentant des tumeurs coexistantes voient cette importante variable pronostique perdue dans la stadification finale, car seule la notation cutanée T la plus élevée est utilisée à des fins de stadification. Pour ces raisons, l'ISCL/EORTC a opté pour le maintien des paramètres de stadification en vigueur jusqu'à ce que des informations supplémentaires soient disponibles.(180)

Enfin l'ISCL souligne l'intérêt de classification en « stades cliniques » de MF/SS, car en oncologie, le stade attribué à un patient présentant une tumeur maligne lors du diagnostic et du bilan initial est le principal indicateur de pronostic et, bien que l'affection puisse aller vers une rémission complète ou partielle, une rechute ou une progression, le "stade clinique" ne change pas par la suite. (180)

Conformément à cette approche, le stade formel d'un patient atteint de MF/SS fait référence au statut global de la tumeur au moment du diagnostic initial. Cependant, comme pour d'autres tumeurs malignes, des changements dans la charge tumorale des patients atteints de MF/SS surviennent souvent au cours de la maladie, ce qui affecte les choix thérapeutiques et la réponse à ces derniers. De plus, il est important de disposer d'un moyen permettant d'indiquer à la fois le statut maximal et actuel de la maladie au moment de l'inscription aux essais cliniques. Par conséquent,

l'ISCL/EORTC recommande, en plus du « stade clinique » au moment du diagnostic des patients atteints de MF/SS, d'utiliser « les classements TNMB » sans le stade correspondant pour indiquer la charge tumorale maximale et la charge tumorale actuelle. Ces distinctions permettront de communiquer le niveau et le type de charge tumorale initiale, maximale et actuelle pour un patient donné. (180)

C. Pronostic :

La pierre angulaire de l'élaboration d'une bonne stratégie thérapeutique à long terme pour chaque patient, est la prise de conscience de son pronostic global, qui repose principalement sur un diagnostic précis et sur la détermination du stade de la maladie. Ainsi, la stadification de SS dérivée de la classification TNMB d'ISCL/EORTC révisée, constitue actuellement le meilleur moyen pour prédire le pronostic de SS, et sa prise en charge reste fortement guidée par cette stadification. Cependant, même lorsque le pronostic est établi selon le stade de la maladie, les résultats des patients varient, et il est donc particulièrement intéressant de déterminer d'autres marqueurs de pronostic au-delà du stade clinique TNMB. De nombreux autres facteurs cliniques, biologiques et histopathologiques, ont été suggérés, et qui peuvent aider à distinguer les groupes à risque, et à prévoir le pronostic avec plus de précision. De toute façon, les caractéristiques cliniques des patients, leurs comorbidités et les marqueurs de pronostic défavorables doivent être pris en compte dans le choix du traitement, de même que la disponibilité des thérapies et les bénéfices/risques du traitement lui-même. Par ailleurs, de fait de la rareté de SS, et de la qualité généralement médiocre des études, à cause des problèmes liés à la petite taille des échantillons, la qualité des résultats obtenus jusqu'à présent restent à discuter.(177)

En général, les données disponibles dans la littérature, indiquent que le pronostic des patients atteints de SS est généralement mauvais, avec une survie globale médiane qui varie de 2 à 4 ans. Le système de stadification révisé de 2007 a permis de classer les patients atteints de MF/SS, en ceux qui sont à un stade précoce (stade IA à II) ou

avancé (stade IIB à IVB). Les résultats d'une étude effectuée par Scarisbrick et ses collègues, d'une large cohorte, comportant des patients atteints de MF/SS à un stade avancé (n = 1 275), provenant de 29 sites internationaux, dont l'objectif est l'analyse de la survie en fonction des données incluses sur leurs stades cliniques, confirment une faible survie chez les patients atteints de MF/SS à un stade avancé, avec une survie globale médiane de 63 mois, une survie à 2 ans de 77% et une survie à 5 ans de 52%. Par conséquent, le stade clinique est un marqueur pronostic important, ainsi le stade précoce est généralement de bon pronostic, la survie dépasse souvent 10 ans. Le taux de survie globale à 5 ans pour les autres stades, est de 40 à 65 % pour le stade IIB, 40 à 57 % pour le stade III, 15 à 40 % pour le stade IVA et 0 à 15 % pour le stade IVB.(186,187)

Une autre étude récente d'une large cohorte de 1 502 patients, menée par Agar et ses collègues, visant à calculer la survie globale, la survie spécifique à la maladie et le risque de progression de la maladie, à l'aide de modèles univariés et multivariés, a permis une évaluation des directives actuelles en matière de stadification, et elle a révélé que la survie globale et la survie spécifique à la maladie diminuent avec l'avancement du stade clinique (comme décrit ci-dessus dans le tableau XVII), mais a également reconnu des problèmes liés à la stadification actuelle. Par exemple, les risques relatifs pour les stades IIB et IIIA, ainsi que pour les patients des stades IIIB et IVA1, étaient comparables pour la survie générale et la survie spécifique à la maladie, ce qui indique les insuffisances du système actuel pour différencier le pronostic entre certains stades.(177,188)

Il est donc nécessaire de disposer de meilleurs indicateurs de pronostic. En effet, divers facteurs ont été proposés sur la base d'ensembles de données rétrospectives et prospectives. En général, on peut regrouper ces facteurs pronostiques en trois catégories : clinique, biologique et histopathologique (tableau XVIII).(177)

Tableau XVIII : Facteurs de pronostic défavorables identifiés pour le SS

Facteurs cliniques	Facteurs biologiques	Facteurs histopathologiques
- Sexe masculine - âge avancé (>60 ans) - Mauvaise réponse au premier traitement - Charge cutanée élevée (score T, mSWAT)	- Taux élevé de LDH sérique - Éosinophilie sanguine	- Transformation de grandes cellules - Numération élevée de cellules de Sézary - Clone de cellules T détectable dans le sang périphérique - Négativité du CD30

❖ Facteurs cliniques

Le sexe masculin et l'âge avancé (âge supérieur à 60 ans) au moment du diagnostic, sont reconnus depuis longtemps comme des facteurs démographiques des patients, qui confèrent un pronostic plus défavorable. Inversement, la réponse complète, au traitement initial a été reconnue comme un facteur clinique, qui peut prédire un meilleur pronostic, en particulier dans la maladie au stade précoce.(177)

Il a été certainement démontré qu'une atteinte cutanée sévère (un score T avancé), telle que mesurée par les normes ISCL/EORTC, est corrélée avec un pronostic plus sombre. Une étude menée par Sarah Jawed et ses collègues a prouvé que l'étendue de l'atteinte cutanée (allant de T1 à T4) est associée de manière accrue à un mauvais pronostic avec une diminution de la survie globale. En outre, une grande étude a montré que le risque de progression de la maladie à 5 ans était de 10 % en T1, 22 % en T2 et de 48 % à 56 % en T3 à T4 pour les niveaux d'atteinte cutanée.(46) Il faut cependant se rappeler que la séparation entre T1 (< 10% BSA) et T2 (> 10%

BSA) est un seuil arbitraire et une évaluation plus précise de l'implication cutanée, comme par le mSWAT, comme discuté ci-dessus, pourrait bien conférer une stratification plus précise de pronostic.(177)

❖ Facteurs biologiques

Des facteurs biologiques sériques, notamment des taux élevés de lactate déshydrogénase sérique et l'éosinophilie sanguine (indiquant un immunophénotype Th2 dans la peau), ont également été suggérés comme marqueurs d'un mauvais pronostic. Bien qu'un taux élevé de lactate déshydrogénase soit un indicateur puissant de mauvais résultats, il est rarement élevé.(177)

❖ facteurs histopathologiques

La transformation à grandes cellules a une signification pronostique connue, et confère généralement une évolution agressive à la maladie. Des études récentes ont confirmé cette tendance générale à un mauvais pronostic chez les patients qui subissent une transformation à grandes cellules au cours de l'évolution de la maladie, avec une survie générale à 5 ans de 33 %. Tout en notant qu'il existe un sous-ensemble de patients dont la maladie s'est transformée et qui ne suivent pas cette trajectoire. Il paraît que certains facteurs de risque et des comorbidités présents chez les patients atteints de transformation à grandes cellules peuvent modifier le comportement clinique de la maladie, ainsi le pronostic devrait être guidé par une évaluation globale du patient et de la maladie dans le contexte de la transformation.(177)

Certains immunophénotypes de cellules T ont été suggérés comme marqueurs de pronostic, et il est à noter que la positivité de CD30 est associée à un bon pronostic.(177)

Une évaluation approfondie de l'atteinte sanguine peut être particulièrement utile pour prédire le pronostic. Une numération élevée de cellules de Sézary est connue pour

être indépendamment associée à un mauvais pronostic. Plus précisément, Scarisbrick a démontré une augmentation du taux de mortalité spécifique à la maladie, avec des seuils hématologiques de 1000 cellules/mm³ et de 10 000 cellules/mm³. En outre, même chez les patients qui sont B0 selon la classification TNMB, la présence d'un clone de cellules T du sang périphérique identique à celui de la peau laisse présager un pronostic plus sombre, ce qui indique que les biopsies cutanées peuvent effectivement être utiles lorsqu'elles confirment le même clone présent dans le sang. L'évaluation des clones devient donc une partie importante du bilan du patient, sauf pour ceux atteints de la maladie T1.(46,177,187)

Par ailleurs, les résultats de l'étude d'Agar, indiquent également une diminution de la survie médiane, de la survie globale et de la survie spécifique à la maladie chez les patients dont les ganglions lymphatiques étaient au stade avancé. Il est intéressant de noter que les patients atteints de ganglions dermatopathiques (N1) ont un taux de survie plus faible que les patients ayant des ganglions N0. En outre, les patients ayant des ganglions au stade N2 ont un risque relatif de décès plus élevé, similaire à celui des patients ayant des ganglions N3. Par ailleurs, Il est important de noter que les patients au stade Nx ont également un risque relatif de décès plus élevé, qui indique que des biopsies excisionnelles des ganglions palpables ou radiologiquement élargis devraient être réalisées.(188)

En ce qui concerne la pertinence de l'importance pronostic de la présence ou l'absence d'un clone de lymphocytes T au niveau ganglionnaire, des études antérieures de petites cohortes suggèrent qu'un clone de cellules T de ganglions lymphatiques puisse être associé à un mauvais pronostic. Par exemple, en 1988 Sausville et ses collègues, ont pu démontrés que les patients avec un réarrangement clonal du TCR dans la stadification ganglionnaires, avaient un pronostic pire que celui des patients sans preuve d'un clone. Mais cela nécessitera des confirmations dans des études prospectives plus importantes.(188)

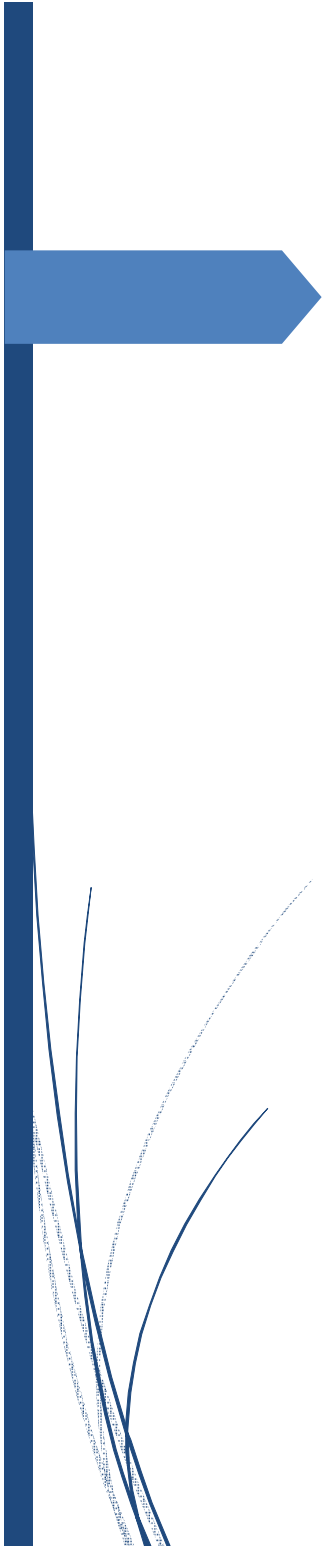
Enfin, l'idéal serait de concevoir un indice de pronostic qui :(177)

- (i) prendrait en compte les différents marqueurs pronostiques indépendants,
- (ii) attribuerait une valeur à chaque facteur en fonction de son impact particulier
- (iii) et considérerait son influence dans le contexte des autres facteurs présents et de leur interaction.

Cela permettrait de créer un score de stratification du risque pour la survie et la progression de la maladie, qui serait très utile à la fois pour le médecin et le patient, et qui serait plus sensible que la stadification seule. En effet, des efforts internationaux ont récemment conduit à l'élaboration d'un indice pronostique international du lymphome cutané (CLIPi) pour le MF/SS. Cet indice prend en compte les différentes variables dans chacun des stades précoces et avancés de la maladie pour distinguer les groupes à faible risque, intermédiaire et élevé dans ces sous-populations.(177)

Les variables utilisées dans le CLIPi pour le stade précoce de la maladie sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 60 ans, les plaques cutanées, la variante folliculotropique et l'atteinte ganglionnaire. Le sexe, l'âge et l'atteinte ganglionnaire ont été à nouveau inclus pour l'évaluation de la maladie à un stade avancé, ainsi que l'atteinte sanguine et viscérale.(177)

Ces facteurs ont été détectés et analysés dans une grande cohorte (N = 1502), puis validés sur des cohortes rétrospectives, mais doivent encore être validés sur une cohorte prospective. Bien que le CLIPi soit prometteur en raison de sa simplicité, il n'est pas particulièrement utile pour les maladies de stade avancé car il ne sépare pas suffisamment les résultats de survie des groupes pronostiques de manière suffisante.(177)



La prise en charge thérapeutique

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Dès la première description du SS par Albert Sézary en 1938, plusieurs options médicamenteuses ont été introduites dans sa prise en charge thérapeutique, allant des stéroïdes topiques, à la chimiothérapie cytostatique, et plus récemment aux approches moléculaires ciblées. Cependant, la majorité de ces traitements sont le plus souvent incapables d'induire des rémissions à long terme, à l'exception de la transplantation des cellules souches allogéniques, qui peut induire dans un sous-ensemble hautement sélectionné de patients, une rémission à long terme, ainsi qu'une survie prolongée. Par conséquent, le traitement du MF/SS demeure à visée palliative dans la plupart des cas. Il doit suivre une approche progressive, adaptée au stade de la maladie, et le maintien de la qualité de vie devrait être au centre des stratégies thérapeutiques.(189)

Ainsi, parallèlement à ces données, le manque de preuves issues d'essais cliniques prospectifs de plus grande ampleur dans une maladie rarissime, a rendu nécessaire l'élaboration d'un consensus par divers groupes savants nationaux et internationaux, dans lesquelles les preuves publiées sont intégrées à l'opinion des experts, dans le but de fournir la meilleure aide possible aux décisions thérapeutiques prises dans la pratique clinique. C'est dans cette optique qu'en 2004, le CLTF (*Cutaneous Lymphoma Task Force*), groupe de travail sur le lymphome cutané de l'EORTC (EORTC-CLTF), a entrepris une tentative internationale visant à établir une référence standard pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary. Et c'est en 2006 que le groupe EORTC-CLTF a publié ses recommandations consensuelles pour le choix d'options thérapeutiques adaptées au stade de ces hémopathies malignes.(189)

Depuis cette publication, la compréhension de la physiopathologie et de l'épidémiologie du MF/SS a progressé, le système de stadification a été révisé (ISCL-EORTC 2007), de nouvelles données sur le pronostic ont été publiées, et de nouvelles options thérapeutiques supplémentaires ont été développées. Ainsi, une mise à jour de

ces recommandations initiales à été effectuée en 2017, tout en gardant à l'esprit qu'il n'existe encore qu'un nombre limité d'études randomisées contrôlées pour étayer les décisions de traitement du MF/SS, et que les niveaux de preuve à l'appui des thérapies individuelles restent encore faibles. Idéalement, les patients atteints du MF/SS à un stade avancé, devraient avoir la possibilité de participer à des essais cliniques multicentriques.(189)

A. Objectifs :

L'objectif du traitement du SS est de contrôler la maladie afin d'offrir la meilleure qualité de vie possible au patient. Il n'existe pas de prescription unique qui convienne à tous, et les traitements sont adaptés à la situation particulière de chaque patient, notamment le stade de la maladie. Les lymphomes cutanés étant indolents (à croissance lente), leur guérison est très difficile et constitue rarement l'objectif du traitement.(190)

Les objectifs du traitement sont les suivants : (190)

- ✓ Améliorer la qualité de vie de patient, en soulageant les symptômes tels que la douleur, les démangeaisons, les brûlures et les rougeurs.
- ✓ Faire disparaître les taches, les plaques ou les tumeurs cutanées, pour minimiser les risques d'infection.
- ✓ Éliminer ou réduire le nombre de cellules de Sézary dans la peau et dans le sang.
- ✓ Empêcher la migration des cellules malignes de la peau vers d'autres organes.
- ✓ Rétablir l'équilibre et la compétence immunitaires.

B. Moyens :

a. Traitement du fond

1. Traitements locaux (skin-directed therapies)

1.1 Les dermocorticoïdes

Bien qu'il n'existe que très peu d'études sur l'utilisation des corticostéroïdes topiques dans le MF/SS, ce traitement est largement utilisé depuis les années 1960 surtout dans le MF, et il est généralement considéré comme utile à des fins palliatives dans le traitement des lésions au début de la maladie. La fréquence et le choix du type de dermocorticoïdes ne sont pas standardisés. Ce qui est recommandé actuellement c'est l'utilisation de Clobétasol crème 0.005% en deux applications par jour sur toutes les lésions y compris celles du visage et des plis. Une alternative thérapeutique ou association devraient être considérées si une réponse appropriée n'est pas obtenue après 3 mois. Certains praticiens optent pour des protocoles avec une semaine d'interruption en cas de traitement au long cours, afin de réduire au maximum les effets secondaires et utilisent des dermocorticoïdes de classe modérée sur le visage et les plis.(189,191)

1.2 Les rétinoïdes topiques

Les rétinoïdes sont un groupe de composés chimiques dérivés de la vitamine A, Ils sont utilisés dans le cas des CTCL, notamment pour leur activité biologique importante de régulation de la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose. Ces effets sont médiés par 2 familles de récepteurs intracellulaires : récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR) et les récepteurs rétinoïdes X (RXR). Le bexarotène est un rétinoïde qui se lie et active sélectivement les récepteurs rétinoïdes X ("rexinoïde"). Il est disponible pour un traitement systémique (voir ci-dessous) et dans une formulation de gel à 1% pour une application topique. Le gel est approuvé par le FDA pour le traitement des lésions cutanées des patients avec lymphomes T cutanés (stade IA ou

IB), ayant une maladie réfractaire ou persistante après d'autres thérapies, ou qui n'ont pas toléré d'autres traitements. Sa toxicité est légère et essentiellement limitée à une irritation cutanée. Comme les autres rétinoïdes, le Bexarotène est tératogène et donc contre-indiqué en cas de grossesse et nécessite des précautions particulières chez les femmes en âge de procréer. Le traitement est appliqué d'abord un jour sur 2, puis la fréquence est augmentée progressivement par des intervalles d'une semaine à une application par jour, 2 applications, 3 applications puis 4 applications. Les taux de réponse globale rapportés par deux essais prospectifs sont compris entre 44 % et 63 %, avec un délai de réponse compris entre 28 et 504 jours. Le produit n'est pas approuvé en Europe et aucune recommandation quant à son utilisation ne sera donc incluse dans le consensus actuel de l'ISCL-EORTC.(189)

1.3 La photothérapie ultraviolette (PUVA thérapie)

L'association de 8-méthoxypsoralène et d'ultraviolets A (PUVA) et d'ultraviolets B (UVB), à large bande ou à bande étroite, est utilisée depuis longtemps dans le traitement de la MF avec de nombreux patients rapportés dans des cohortes rétrospectives et prospectives. D'autres variantes émergentes de la photothérapie UV incluent les sources excimères et les UVA1. Seules la PUVA et les UVB seront incluses dans les options recommandées ici, car elles sont largement disponibles, accessibles à de nombreux patients et soutenues par de nombreuses preuves. Des études récentes sur le sujet ont été publiées, notamment un rapport de consensus complet de l'USCLC (*United States Cutaneous Lymphoma Consortium*), et qui a fourni un excellent aperçu des données pertinentes sur le sujet. Dans la pratique clinique actuelle, l'ultraviolet B à large bande est devenu inaccessible à la plupart des patients, car les sources émettant de ce type d'ultraviolet ont pour la plupart été remplacées par des lampes à ultraviolet B à bande étroite, qui ont été développées par van Weelden comme un traitement moins érythémogène et plus efficace du psoriasis.(189)

La PUVA est généralement effectuée avec du 8-méthoxypsoralène administré par voie orale. Bien que la PUVA en bain avec le 8-méthoxypsoralène s'est avérée efficace dans une petite analyse rétrospective, son utilisation n'est généralement pas recommandée, dans la mesure où, avec la PUVA en bain, la tête n'est généralement pas exposée au photosensibilisateur, et risque de constituer un site de rechute précoce.(189) En cas de réponse insuffisante ou de rechute immédiate, la photothérapie peut être associée à des traitements systémiques, le plus souvent des rétinoïdes ou de l'interféron α (IFN- α) (voir ci-dessous). Une autre pratique largement utilisée pour prévenir les rechutes ou pour maintenir les réponses, consiste à poursuivre le traitement pendant des périodes prolongées après l'obtention de réponses complètes ou presque complètes (traitement d'entretien, voir ci-dessous).(189)

1.3 L'électronothérapie corporelle totale

Dans la thérapie par faisceau d'électrons sur toute la peau (l'électronothérapie corporelle totale), les électrons générés dans un accélérateur linéaire, sont atténués pour pénétrer la peau à une profondeur limitée. La toxicité pour les organes internes, y compris la moelle osseuse, est ainsi largement évitée. Cette technique est utilisée depuis longtemps dans le traitement des lymphomes cutanés, et déjà en 1961, un suivi de 9 ans de 200 patients a été rapporté. Depuis lors, non seulement la technologie des radiations a progressé, mais l'expérience clinique de grands centres a permis d'optimiser la méthode pour fournir une dose suffisamment distribuée au volume cible pour induire de manière fiable une rémission avec une toxicité acceptable. (189)

Sur la base des preuves issues d'études rétrospectives qui ont été largement examinées, un traitement standard consistant en une dose totale de 30-36 Gy appliquée sur une période de 8-10 semaines est capable d'induire des taux de rémission élevés, en particulier dans les stades T2 et T3. Chez des patients sélectionnés présentant une rechute après une bonne réponse initiale, le traitement a été répété avec succès sans toxicité supplémentaire significative. Ainsi, elle peut être associée avec une radiothérapie localisée sur la peau ou les ganglions.(189)

Plus récemment, des régimes à faible dose 10-12 Gy ont été étudiés montrant moins d'effets secondaires par rapport au régime standard, permettant ainsi l'utilisation de l'électronothérapie répétée en cas de rechutes cutanées. Cependant, il est actuellement inconnu si ces régimes à faible doses sont aussi efficaces que le régime standard dans l'induction de rémissions. Ce traitement reste efficace dans un premier temps mais il existe un taux élevé de rechutes. Dans le SS, ce traitement est le plus souvent utilisé en association.(98,189)

1.4 La Radiothérapie locale

La radiothérapie localisée et superficielle fournit un traitement palliatif efficace pour les lésions individuelles et peut même induire une rémission à long terme dans les maladies unilésionnelles. Les photons ainsi que le faisceau d'électrons ont été utilisés avec des doses allant de 0,7 à 35 Gy et qui peuvent être fractionnées. La radiothérapie localisée peut être utilisée seule ou en association avec des traitements systémiques ou d'autres traitements dirigés vers la peau.(189)

2. Traitements systémiques (systemic therapies)

2.1 Les rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. L'acide tout trans-rétinoïque (all-trans-retinol), l'isotrétinoïne, l'étrétinate, l'acitrétine et plus récemment le bexarotène et l'alitrétinoïne sont utilisés depuis le début des années 1980 pour le traitement du MF/SS, seuls ou en association, que ça soit par voie topique ou systémique avec des taux de réponse dépassant les 50%.(189)

Parmi eux, le bexarotène (Targretin®) un rétinoloïde oral, c'est un agoniste synthétique des rétinoïdes interagissant spécifiquement avec le récepteur RXR. C'est le seul membre du groupe qui a été développé et qui a eu l'accord de la FDA pour le traitement des CTCL. Selon son étiquette, le bexarotène est indiqué pour le traitement des manifestations cutanées des CTCL à un stade avancé chez les patients réfractaires

à au moins un traitement systémique antérieur, avec un taux de réponse global rapporté de 45 % pour une posologie de 300mg/m² par jour de Bexarotène par voie orale en une prise lors d'un repas. Le taux de réponse est d'environ 24 % dans le SS, avec une durée de réponse de 3 à 17 mois. Cette dose semble avoir un rapport risque/bénéfice optimal. Son action est d'induire in vivo l'apoptose des cellules de Sézary, mais cette action est restreinte aux cellules T tumorales résidentes dans la peau puisque le bexarotène régule négativement l'expression de l'adhésion de la molécule E-sélectine sur l'endothélium, alors que cette même action n'est pas retrouvée sur les cellules T sanguines circulantes.(98,189)

En pratique clinique, le bexarotène a été utilisé comme traitement systémique primaire et a montré son efficacité également dans les atteintes extracutanées. Les autres rétinoïdes les plus couramment utilisés bien que non approuvés et moins étudiés sont l'acitrétine et l'isotrétinoïne. Les rétinoïdes sont généralement bien tolérés et partagent un profil commun d'effets indésirables avec des symptômes individuels variables selon la substance utilisée. Les plus fréquemment observés sont une sécheresse cutanéomuqueuse, une élévation des lipides sanguins et, dans le cas du bexarotène, une hypertriglycémie et une hypothyroïdie centrale nécessitant une substitution en hormone thyroïdienne chez la plupart des patients. Tous les rétinoïdes sont tératogènes. Par conséquent, un bilan lipidique et thyroïdien devrait être réalisé avant d'instaurer le traitement. Dans une étude retrospective, tous les patients traités par Bexarotène ont développé l'hyperlipidémie et l'hypothyroïdie, le plus souvent dans les semaines suivant l'instauration du traitement. En conséquence, l'administration d'agents hypolipémiants et de faibles doses de levothyroxine avant l'initiation du traitement est recommandée.(189)

En pratique clinique, le Bexarotène est fréquemment initié à des doses inférieures de 150 mg/m² et augmenté progressivement jusqu'à une dose complète en 4 semaines selon la tolérance du patient. La réponse est obtenue le plus souvent 3 mois après le

début du traitement mais peut être retardée. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité, le traitement doit être maintenu jusqu'à 06 mois. Avec les rétinoïdes en monothérapie, des taux de réponse modérés peuvent être obtenus dans le MF/SS, les substances sont donc couramment utilisées en association (voir ci-dessous) ou en entretien (voir ci-dessous) car elles semblent sûres en cas d'utilisation à long terme.(189)

2.2 Interféron- α

Trois types d'interférons recombinants (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) sont actuellement disponibles pour un usage thérapeutique, l'IFN- α existe également sous une forme pégylée. L'activité thérapeutique de l'IFN- α dans les CTCL a été initialement rapportée par Bunn et ses collaborateurs en 1984. Quelques années plus tard, le même auteur a résumé les données pertinentes de l'époque et a conclu que tous les IFN recombinants sont actifs dans le traitement du MF et du SS. Cependant, seul l'IFN- α recombinant a fait l'objet d'études plus approfondies, et il a été approuvé pour le traitement des CTCL et reste l'IFN le plus utilisé dans le traitement du MF et du SS. Il est associé à un taux de réponse globale de 50 à 70% et de réponse complète de 20 à 30% particulièrement chez les malades au stade de maladie limitée. Différents schémas de traitement et d'augmentation de la dose ont été utilisés, avec des doses individuelles allant de 3 millions d'unités (MU) à 18 MU appliquées par voie sous-cutanée trois fois par semaine ou quotidiennement. Un schéma couramment utilisé consiste à commencer par 3 MU trois fois par semaine avec une augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante et une diminution progressive pour le traitement de maintenance.(189)

Les effets secondaires sont dose-dépendants et comprennent un syndrome pseudogrippal, une élévation des transaminases, une leucopénie, une thrombopénie, et une dépression souvent sous-reconnu, des arythmies cardiaques et une dysthyroïdie. Une surveillance de la numération formule sanguine et de la fonction thyroïdienne est nécessaire. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements notamment la puvathérapie, les rétinoïdes ou la photochimiothérapie extracorporelle (PCE).(98,189)

2.3 Interféron- α combiné aux rétinoïdes

Des rapports sur l'utilisation combinée de l'IFN- α et des rétinoïdes sont apparus à partir de la fin des années 1980. L'étrétinate ou l'isotrétinoïne ont été utilisés dans ces petites études hétérogènes, qui ont montré que la combinaison est tolérable sans toxicité imprévue et peut induire et maintenir des réponses cliniques. Dans l'étude prospective randomisée de Stadler et ses collaborateurs, l'acitrétine a été utilisée en association avec l'IFN- α et comparée à l'association l'IFN- α /PUVA chez 82 patients atteints de MF au stade précoce. Bien que les taux de réponse globale ne diffèrent pas entre les groupes de traitement (90,5 % contre 90 %, respectivement), le taux de rémission complète était plus élevé avec l'association l'IFN- α / PUVA (70 %) qu'avec l'association acitrétine (38 %). L'étude montre clairement que l'association l'IFN- α plus PUVA est supérieure à l'association l'IFN- α plus acitrétine en termes de temps de rémission et de taux de rémission complète. Cependant, ses résultats ne doivent pas être interprétés comme un argument pour écarter cette dernière combinaison, puisque son efficacité démontrée dans des essais antérieurs moins rigoureux, a été confirmée et qu'elle comble un besoin de traitement combiné chez les patients répondant de manière insuffisante à la monothérapie ou lorsque l'accès à la PUVA est limité.(189)

Plus récemment, l'association de la trétinoïne (L'acide tout trans-rétinoïque) avec l'IFN- α a été comparée à l'IFN- α associé au méthotrexate à faible dose dans un essai ouvert prospectif non randomisé. Selon les rapports, les deux schémas thérapeutiques présentaient une efficacité et une toxicité similaires. Dans un autre petit essai, l'IFN- α a été ajouté au bexarotène en cas de rémission incomplète après 8 semaines, sans que l'association ne semble présenter de bénéfice.(189)

Prises ensemble, les preuves accumulées confirment l'applicabilité clinique des combinaisons l'IFN- α /rétinoïdes dans le MF/SS. En même temps, elles ne parviennent pas à démontrer la supériorité d'un rétinoïde par rapport à l'autre et des divers régimes d'association par rapport à la monothérapie. Ainsi, une combinaison d'IFN- α et de

rétnoïdes est recommandée lorsque la monothérapie avec l'une ou l'autre substance a échoué et lorsque la combinaison l'IFN- α et PUVA est contre-indiquée ou non disponible.(189)

2.4 interféron- α ou rétnoïdes combinés aux traitements locaux

La combinaison de la PUVA avec des rétnoïdes systémiques a été initialement développée pour améliorer l'efficacité et pour réduire les effets secondaires potentiels de la photochimiothérapie dans le traitement du psoriasis. Par la suite, ce concept a été reconduit pour les CTCL et a été étudié dans une petite série d'études non contrôlées et de séries de cas. L'étrétinate et l'acitrétine ont été utilisés dans ces études dont on ne peut tirer aucune conclusion quant à la supériorité de l'association par rapport à la photothérapie seule.(189)

Avec le développement systématique et l'approbation réglementaire du bexarotène pour le traitement des CTCL, l'intérêt pour la combinaison de cette substance avec la photothérapie a conduit à la publication d'un certain nombre de rapports. Parmi ces études, il convient de citer un essai randomisé de phase III mené par l'EORTC-CLTF, dans lequel le bexarotène associé à la PUVA a été comparé à la PUVA seule dans le MF de stade précoce (IB-IIA). L'étude a été fermée prématurément en raison du faible taux d'adhésion et n'a donc pas atteint son critère d'évaluation principal (taux de réponse global). Cependant, tout en confirmant la sécurité de l'association, ses résultats n'indiquent aucune différence significative dans le taux et la durée de réponse entre les traitements.(189)

Les autres traitements locaux qui peuvent être associés aux traitements systémiques sont les corticostéroïdes topiques, les UVB à bande étroite et la radiothérapie localisée (voir ci-dessus). Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'une étude systématique, ces options sont utilisées sur la base de l'expérience institutionnelle et personnelle et pourraient s'avérer utiles sur une base individuelle.(189)

En résumé, les preuves actuelles ne soutiennent pas l'utilisation d'associations de traitements locaux avec des thérapies systémiques comme option de Première ligne dans les stades précoces de MF. Cependant, lorsqu'un traitement systémique est indiqué à des stades plus avancés, l'ajout d'un traitement local efficace pourrait raccourcir le délai de réponse et soulager les symptômes plus rapidement et plus efficacement.(189)

2.5 La chimiothérapie

La chimiothérapie conventionnelle en monothérapie et en association est utilisée pour le traitement des LNH depuis les années 1970, le schéma de chimiothérapie combinée CHOP Cyclophosphamide-Hydroxydoxorubicine-Oncovin-Prednisone ou Prednisolone, est admis comme une option standard pour le traitement des maladies agressives. D'autres agents cytostatiques ont été essayés dans le traitement des CTCL, notamment les analogues de la purine (désoxycytoformycine, 2-chlorodésoxyadénosine, fludarabine), la bendamustine et d'autres agents. Cependant, le peu de preuves publiées empêche l'inclusion de ces substances dans les présentes recommandations. La chimiothérapie combinée est habituellement réservée aux patients à des stades avancés, lorsqu'ils sont réfractaires aux autres traitements ou lorsqu'ils présentent une atteinte viscérale. Bien qu'elle soit associée à un taux de réponse global élevé, en particulier dans le MF/SS, elle entraîne une dépression médullaire et de nombreuses complications infectieuses. Par conséquent, à l'exception des maladies réfractaires, étendues ou rapidement progressives, la monochimiothérapie est privilégiée.(189)

Entre-temps, de nouveaux agents chimiothérapeutiques actifs sur le MF/SS ont été développés. Parmi ceux-ci, des résultats prometteurs avec une toxicité acceptable ont été obtenus avec la doxorubicine liposomale et la gemcitabine.(189)

La doxorubicine liposomale est une anthracycline à action antinéoplasique sur les lymphomes ganglionnaires, le myélome multiple, la leucémie aiguë et les tumeurs solides. Sa forme liposomale pégylée permet de réduire la toxicité, d'améliorer

l'efficacité et d'améliorer la demi-vie. Dans une étude rétrospective multicentrique évaluant 34 cas de patients atteints de CTCL traités par la doxorubicine liposomale à des doses et des protocoles différents (20-40 mg/m² chaque 2-4 semaines), un taux de réponse globale de 88% a été rapporté. Ainsi, dans un essai prospectif multicentrique parrainé par l'EORTC, Dummer et ses collègues ont pu démontrer un profil d'innocuité acceptable et un taux de réponse global de 40,8 % chez 49 patients présentant un MF à un stade avancé (IIB, IVA ou IVB) en utilisant de la doxorubicine liposomale pégylée à 20 mg/m² toutes les deux semaines. La durée médiane de la réponse était de 6 mois, similaire à ce qui a été rapporté pour d'autres régimes de chimiothérapie dans cette population à haut risque. Les effets secondaires incluent les nausées, vomissements, le syndrome main-pied et la dépression médullaire. La cardiopathie est dose-dépendante, elle n'est généralement pas observée à des doses cumulées inférieures à 450-500 mg/m².(189)

La gemcitabine : C'est un analogue nucléotidique de deoxycytidine qui inhibe la synthèse de l'ADN, il a montré son efficacité thérapeutique aussi bien sur les tumeurs solides que sur les hémopathies malignes. En 1998, Zinzani et ses collaborateurs ont documenté pour la première fois une rémission complète et 4 rémissions partielles par la gemcitabine (1200 mg/m², pendant 3 à 4 semaines pour 3 cures) chez 8 patients atteints de lymphomes T périphériques et chez 4 cas de MF. L'essai clinique multicentrique phase II conduit par Zinzani a rapporté un taux de réponse globale de 70.5% avec une durée moyenne de réponse de 15 mois. Par la suite, il a été démontré qu'une dose plus faible de gemcitabine : 1000mg/m² a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 66% chez 25 patients ayant un MF réfractaire à un stade avancé. La gemcitabine peut être alternée avec la doxorubicine liposomale pour prolonger la durée de la chimiothérapie. Les effets secondaires les plus fréquents sont la myélosuppression (anémie, leucopénie), une hyperpigmentation généralisée, une alopecie modérée et une élévation des transaminases.(189)

Deux autres agents chimiothérapeutiques sont inclus dans ces recommandations de l'EORTC :

Le chlorambucil, c'est un agent alkylant qui a été développé dans les années 1950 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et des lymphomes non hodgkiniens. Il peut être administré par voie orale. Il a été introduit dans le traitement du SS en association avec de faibles doses de prednisone, dans les années 1970 par Winkelmann. Le régime original consiste en un traitement continu avec 2 à 6 mg/jour de chlorambucil et de la prednisone à une dose initiale de 20 mg/jour à réduire progressivement à 0 à 10 mg/jour. Bien que plus récemment une variante à dosage intermittent ait été décrite dans une petite série de patients comme étant aussi efficace que le régime original, la prescription originale est toujours recommandée. Cependant, étant donné qu'en plus de la myélosuppression, une exposition prolongée au chlorambucil comporte un risque leucémogène, une utilisation continue à long terme doit être évitée.(189)

Le méthotrexate a été développé comme agent cytotoxique anti folate dans les années 1950 constituant ainsi une révolution dans les traitements du cancer en particulier les leucémies de l'enfant. Peu après, son utilité pour le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée et le méthotrexate à faible dose, administré une fois par semaine, est devenu un traitement standard bien toléré pour les affections non oncologiques. Il n'existe que très peu d'études sur l'utilisation du méthotrexate à différentes doses pour le traitement du MF/SS, qui ont été examinées précédemment. Depuis, d'autres expériences sur l'association sûre du méthotrexate avec le bexarotène et l'IFN- α , respectivement, ont été publiées. Il n'est cependant pas possible de conclure à la supériorité de ces associations par rapport à la monothérapie et aucune recommandation ne peut être faite quant à l'utilisation optimale de ces régimes. Dans le cadre de ce consensus, la dose recommandée de méthotrexate est de 5 à 25 mg une fois par semaine.(189)

2.6 L'Immunothérapie ciblée (Anticorps monoclonaux)

Depuis l'introduction des anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer dans les années 1990, un certain nombre d'immunoglobulines recombinantes et d'autres constructions protéiques ont également été développées et testées dans les lymphomes non hodgkiniens. Le rituximab étant l'exemple le plus remarquable de réussite dans les lymphomes à cellules B. Certains agents ont également démontré une activité dans les CTCL.(189)

Le diftitox de dénileukine a été développé pour le traitement des CTCL et il est devenu la première toxine de fusion approuvée. Il s'agit d'une protéine recombinante constituée d'interleukine (IL)-2 liée au domaine catalytique de la toxine diphtérique génétiquement modifiée dans l'intention de cibler les cellules exprimant le récepteur de l'IL-2. Son activité dans le traitement des CTCL a été démontrée dans deux essais de phase III avec des taux de réponse globale de 30 % et 44 % et un profil de sécurité acceptable, bien qu'un syndrome de fuite capillaire de grades 3 et 4 ait été observé chez 4 % des patients. La dénileukine diftitox étant actuellement indisponible et n'ayant pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché en Europe, son utilisation n'est pas incluse dans ces recommandations de consensus.(189)

L'alemtuzumab (Campath®) est un anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé dirigé contre la glycoprotéine de surface cellulaire CD52, qui est exprimée à la surface des lymphocytes T et B normaux et malins mais pas sur les progéniteurs hématopoïétiques. L'alemtuzumab a été initialement développé et approuvé pour le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes. Plus récemment, ses effets immunosuppresseurs ont été utilisés pour traiter avec succès la sclérose en plaques. Bien que l'alemtuzumab ne soit actuellement commercialisé que pour la sclérose en plaques, il est toujours disponible pour le traitement des néoplasmes lymphoïdes par le biais d'un programme d'accès spécial. Des taux de réponse globale de plus de 50% ont été obtenus dans le MF/SS en utilisant la dose standard de 30 mg par voie

intraveineuse, trois fois par semaine (avec 21,4 % de rémission complète et 85,7 % de réponse clinique). L'administration de ce traitement est précédée d'une prémédication par anti-histaminique et corticoïdes. A cette dose, l'immunosuppression et les infections opportunistes sont les effets indésirables les plus fréquents, parfois graves. Il entraîne des infections dans 23 à 79 % des cas, surtout du fait de la déplétion profonde et durable en monocytes : infections virales dans 40 % des cas avec, notamment, des réactivations du cytomégalovirus (CMV), des sepsis bactériens, des infections fongiques et une toxicité hématologique sévère. D'après ces études et une observation récente à long terme, il semble que l'alemtuzumab soit efficace principalement chez les patients présentant une érythrodermie (T4) et une atteinte sanguine ($B \geq 1$) et qu'il puisse être capable d'induire des rémissions à long terme chez certains patients sélectionnés. Dans l'intention de réduire la toxicité tout en maintenant l'efficacité, des régimes à faible dose ont été introduits. Des doses allant jusqu'à 15 mg par voie sous-cutanée, tous les deux jours ont été utilisés dans de petites séries de patients. Des taux de réponse similaires à ceux rapportés par les études antérieures ont été observés sans complications infectieuses pertinentes lorsque les doses uniques ne dépassaient pas 10 mg.(98,189)

Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament composé d'un anticorps IgG1 anti-CD30 monoclonal fixé à la monométhyl auristatine E, un agent dirigé contre les microtubules. La sécurité et l'efficacité du brentuximab vedotin dans les CTCL ont été étudiées dans deux essais de phase II et un essai de phase III rapporté très récemment. L'une de ces études a inclus 32 patients atteints de MF/SS et présentant un niveau quelconque d'expression de CD30. Un taux de réponse global de 70 % a été observé chez les patients présentant un large éventail d'expression de CD30. Dans l'autre étude, 48 patients atteints de CTCL CD30+ (y compris la papulose lymphomatoïde, le lymphome cutané primaire à grandes cellules anaplasiques et le MF/SS CD30+) ont été inclus avec un taux de réponse global de 73 % dans la

population totale de l'étude et de 54 % chez les patients atteints de MF/SS. Les principales toxicités ont consisté en une neuropathie périphérique, qui peut être dose-limitante, sévère et de longue durée, une neutropénie, qui peut être sévère, de la fatigue, des nausées et une alopécie. A la date de la rédaction de ce consensus, le brentuximab vedotin n'est pas approuvé pour le traitement des patients atteints de MF/SS. Cependant, étant donné que le médicament est largement disponible en Europe, il peut être utilisé sur une base individuelle sur décision du médecin dans les cas avancés de CD30+.(189)

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur 4 de la chimiokine CC (CCR4) exprimé par les cellules tumorales des leucémies à cellules T de l'adulte (ATLL) et d'autres lymphomes à cellules T. Le médicament est actuellement autorisé au Japon pour le traitement des lymphomes à cellules T périphériques CCR4+ récidivants ou réfractaires et des CTCL. Dans 3 études de phase précoce, une population totale de 48 patients atteints de CTCL CCR4+ en rechute, de MF et de SS prétraités, ont été traités par le mogamulizumab avec des taux de réponse globale compris entre 38% et 29%, principalement dans les variantes leucémiques des CTCL. Les effets secondaires signalés, étaient pour la plupart de faible intensité, et comprenaient des frissons, de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées, des maux de tête et des réactions liées à la perfusion. Ainsi, bien que prometteuses, les données publiées sur l'efficacité du mogamulizumab dans le traitement du MF/SS sont rares et il faut attendre les résultats d'un essai de phase III randomisé avant de pouvoir formuler de nouvelles recommandations.(189)

2.7 La photochimiothérapie extracorporelle (PCE)

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE ; qui a également été diversement appelée photophérèse, photophérèse extracorporelle ou photoimmunothérapie extracorporelle) est une forme de photothérapie où le sang est exposé par voie extracorporelle au 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et aux UVA. Par la suite, les

leucocytes irradiés, représentant approximativement 5% des leucocytes du sang périphérique sont perfusés. Le psoralène suite à l'exposition aux UVA se lie à l'ADN par des liaisons covalentes entraînant ainsi l'induction de l'apoptose dans la majorité des lymphocytes traités. L'utilisation de la PCE a été rapportée pour la première fois en 1987 par Edelson et ses collègues pour le traitement des CTCL érythrodermiques avec un taux de réponse de 73%, par la suite, elle a été approuvée en Europe et aux États-Unis pour le traitement des CTCL.(189)

La PCE présente un excellent profile de sécurité avec des effets indésirables quasi absents, et ses modalités d'administration sont bien codifiées selon les dernières recommandations récemment publiés. Depuis la publication originale d'Edelson qui a rapporté un taux de réponse de 73% (avec la plupart des patients ayant une maladie T4), un certain nombre de séries de cas et d'études rétrospectives confirmant l'efficacité de la photophérèse en particulier chez les patients atteints de MF érythrodermique et de SS, ont été publiées avec des taux de réponse autour de 60%. Elle est maintenant considérée comme le traitement de choix de première intention pour le syndrome de Sézary.(189)

Bien qu'elle soit efficace en monothérapie, de façon remarquable dans la plupart de ces rapports, la PCE était utilisée également en combinaison avec d'autres agents et modalités, y compris les rétinoïdes, les interférons, l'électronothérapie, la PUVA et autres, démontrant d'une part que la PCE peut être combinée en toute sécurité avec de nombreux autres agents disponibles pour le traitement du MF/SS, et laissant ouverte, d'autre part, la question de la supériorité de toute combinaison sur l'autre et sur la monothérapie.(189)

Les principales recommandations concernant l'utilisation de la PCE dans le syndrome de Sézary sont les suivantes :(192)

- prise en charge initiale suivant un rythme d'un cycle (2 jours consécutifs) toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis une fois par mois.

- traitement effectué pendant une période minimale de 6 mois.
- lorsqu'une réponse est obtenue ou la maladie stabilisée, et que le patient bénéficie d'une bonne qualité de vie, le traitement par PCE ne doit pas être arrêté et doit même être prolongé pendant plus de 2 ans si nécessaire ; l'intervalle entre chaque séance est progressivement espacé (jusqu'à 8 semaines).
- l'évaluation thérapeutique doit être réalisée tous les 3 mois mais il est recommandé d'attendre 6 mois effectifs de traitement avant de conclure à une non-efficacité de la PCE.
- en cas de rémission complète, le traitement par PCE ne doit pas être interrompu mais prolongé sur une longue période avec une extension progressive des intervalles inter PCE.
- en cas de rémission partielle ou de maladie stable, il est suggéré d'envisager une combinaison de traitements ou d'augmenter la fréquence des séances.
- en cas de progression de la maladie, il est suggéré de recourir à une combinaison de traitements, d'augmenter la fréquence des PCE ou bien d'arrêter les séances de PCE en faveur de thérapies antitumorales alternatives.

Tableau XIX: Principaux critères pour l'évaluation de la réponse au traitement par PCE(192)

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie en progression	Rechute
Peau	disparition de 100% des lésions	régression de 50 à 99% des lésions sans nouvelle tumeur	majoration des lésions < 25% et régression < 50% sans nouvelle tumeur	majoration des lésions $\geq$ 25% ou nouvelles lésions ou perte de la réponse	réapparition de la maladie après réponse complète
Viscères	Absence d'organomégalie absence d'anomalie à l'imagerie tout nodule suspect doit faire la preuve d'une biopsie négative	régression > 50% des nodules présents et absence de nouvelle organomégalie	Hors critères Réponse complète, Partielle et maladie en progression	majoration > 50% de la taille de l'organe atteint ou nouvel organe atteint ou perte de la réponse	atteinte d'un nouvel organe après réponse complète
Sang	stade B0	régression > 50% de la masse tumorale sanguine B2	hors critères Réponse complète, Partielle et maladie en progression	évolution de B0 à B2 ou majoration > 50% de la masse tumorale (avec 5000 CS/mm ³ min) ou perte de la réponse	majoration de la masse tumorale >B1 après réponse complète

L'évaluation de l'efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle par un marqueur objectif et reproductible est un point important dans l'appréciation de la réponse au traitement. Les critères de l'évaluation de la réponse sont détaillés dans le tableau XIX. La réponse globale est divisée en 5 catégories :(189)

- réponse complète = disparition complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie
- réponse partielle = régression quantifiable de la maladie : soit réponse complète cutanée + réponse partielle ou maladie stable dans les autres catégories ; soit réponse partielle cutanée + au moins une réponse complète ou réponse partielle dans les autres catégories
- maladie stable = échec dans l'obtention d'une réponse complète ou d'une réponse partielle mais pas de progression de la maladie
- maladie en progression = progression dans au moins dans une atteinte clinique
- rechute = rechute dans au moins une des atteintes cliniques

2.8 Les Inhibiteurs des histones déacétylases (iHDAC)

Les histones désacétylases (HDAC) sont une classe d'enzymes exprimées de façon ubiquitaire, qui catalysent l'élimination des groupes acétyles des histones et qui, de ce fait, sont des régulateurs clés de la régulation épigénétique de la transcription. Des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques d'HDAC ont été développés et étudiés dans des études précliniques et cliniques, ils sont utilisés en tant que nouveaux agents anti tumoraux, qui agissent par modification des aberrations épigénétiques associées au cancer.(189)

Sur la base des résultats d'essais pivots, trois substances, le vorinostat, la romidepsine et le belinostat, sont actuellement approuvées par la FDA pour le traitement des manifestations cutanées chez les patients atteints de CTCL qui

présentent une maladie progressive, persistante ou récurrente sur ou après deux thérapies systémiques (vorinostat Zolinza®), et pour le traitement du lymphomes T cutanés périphériques chez les patients ayant reçu au moins une thérapie systémique antérieure (romidepsin), et pour le traitement des patients atteints de lymphome périphérique à cellules T en rechute ou réfractaire (belinostat).(189)

L'efficacité et la toxicité de ces substances sont similaires avec un taux de réponse global rapporté d'environ 30 %. Les effets secondaires les plus rapportées sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie et la dysgeusie, avec des toxicités spécifiques à la classe et à la substance, notamment des effets secondaires gastro-intestinaux, une thrombopénie, un allongement de l'intervalle QT et une thrombose veineuse profonde avec le vorinostat. A noter que le Romidepsin diminue l'efficacité de la contraception orale en entrant en compétition avec les récepteurs des œstrogènes. La Romidepsine est administrée en perfusion intraveineuse avec une dose de 14 mg/m² sur 4h à J1, J8 et J15 chaque 28 jour. Le Vorinostat est administré par voie orale à raison de 400 mg par jour. Comme actuellement aucun de ces médicaments n'a obtenu d'autorisation en Europe les inhibiteurs d'HDAC ne seront pas pris en compte dans ces recommandations de consensus.(189)

3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le premier transfert de cellules souches hématopoïétiques à partir de moelle osseuse allogénique à des patients en phase terminale a été publié en 1957 par E. Donnall Thomas, qui a reçu le prix Nobel pour ses réalisations en 1990. Entre-temps, la technique a été optimisée grâce aux progrès de la compréhension immunologique et au développement de protocoles efficaces pour le prélèvement de cellules souches du sang périphérique et du sang de cordon ombilical, et pour le conditionnement et le soutien de la prise de greffe après transplantation. Aujourd'hui, les principales indications comprennent toujours les hémopathies malignes mais ont été étendues aux maladies héréditaires de la moelle osseuse telles que la thalassémie et la

drépanocytose. Le premier rapport sur l'autogreffe de cellules souches après irradiation corporelle totale chez un cas de MF est apparu en 1991, ce rapport a décrit une rémission complète chez cinq des six patients avec une rechute précoce chez trois des malades répondeurs. D'autres petites séries de cas ont confirmé que, bien qu'un traitement agressif avec l'autogreffe de cellules souches de sauvetage soit faisable et capable d'induire des rémissions, presque tous les patients finiront par rechuter. Par conséquent, cette approche a été abandonnée dans le MF/SS et n'est pas recommandée dans ce consensus.(189)

En revanche, la greffe de cellules souches allogéniques a permis d'obtenir des rémissions durables dans le CTCL et reste la seule option thérapeutique dans le MF/SS à visée curative. Les données publiées provenant d'études rétrospectives et de séries de cas sur l'allogreffe dans le CTCL comprennent neuf études portant sur un total d'environ 250 patients. Un résumé et une analyse complets ont été publiés récemment. Le conditionnement myéloablatif et le conditionnement d'intensité réduite ont tous deux été utilisés avec une efficacité similaire et des taux de complications plus faibles, notamment une réduction de la mortalité sans rechute et des taux plus faibles de maladie chronique du greffon contre l'hôte. Dans ce dernier cas, L'effet du greffon contre le lymphome semble être important pour l'induction et le maintien de la rémission et il a été démontré que les perfusions de lymphocytes du donneur et la diminution progressive de l'immunosuppression induisent une rémission secondaire. Ainsi, ce traitement repose sur l'effet anti tumoral induit par la greffe (réaction du greffon contre la tumeur). Dans l'étude dont la durée d'observation est la plus longue, la survie globale était de 46 % et 44 % respectivement à 5 et 7 ans après la transplantation.(98,189)

En résumé, la greffe de cellules souches allogéniques, notamment en utilisant un conditionnement d'intensité réduite, est capable d'induire des rémissions à long terme chez un pourcentage substantiel de patients atteints de MF/SS bien qu'au prix d'un taux

élevé de morbidité et de mortalité liées au traitement. Par conséquent, la sélection des patients est difficile, et nécessite un conseil attentif et doit se concentrer principalement sur des patients plus jeunes, performants, souffrant de stades avancés de la maladie, avec une faible charge tumorale au moment de la transplantation et en même temps un risque prévisible élevé de progression et de mauvais pronostic.(189)

b. Traitement symptomatique

Les aspects importants de la qualité de vie, sont le prurit, la xérose et la prévention des infections cutanées. Les toxicités liées au traitement peuvent nécessiter des ajustements de dose, en particulier chez les personnes âgées, les patients à un stade avancé de la maladie et les patients présentant des comorbidités multiples. De nombreux patients sont handicapés par leur prurit et l'aspect de leur peau. Les soins locaux cutanés sont indispensables, des crèmes émollients doivent être utilisés pour la sécheresse et la desquamation, en particulier pour les érythrodermies sèches. L'application de stéroïdes de puissance moyenne, en particulier la pommade de triamcinolone 0,1 % une ou deux fois par jour, est particulièrement utile dans le SS. Un traitement de courte durée avec des stéroïdes systémiques apporte souvent un soulagement symptomatique immédiat.(46)

Les anxiolytiques et les antihistaminiques oraux, comme la gabapentine, l'aprépitant et/ou la mirtazapine s'avèrent parfois indispensables pour le prurit insomniant. Les patients présentant une maladie cutanée plus étendue ou une érythrodermie généralisée ont besoin d'un dépistage des infections secondaires (par exemple, staphylocoques, streptocoques, dermatophytes et herpèsvirus) et d'un traitement systémique approprié.(46)

Les bains courts en atmosphère tiède d'eau de Javel, tels qu'ils sont administrés aux enfants atteints de dermatite atopique grave, peuvent minimiser la colonisation par *Staphylococcus aureus*. Les patients à un stade avancé de la maladie sont particulièrement exposés à un risque accru d'infections et de septicémie en raison de

leur état d'immunodépression. Une antibiothérapie par voie générale est instituée en cas de complication infectieuse avérée, ou lorsqu'une participation infectieuse est suspectée (staphylocoque doré).(46)

c. Le traitement de maintenance

Le MF/SS sont des maladies chroniques qui sont généralement considérées comme incurables, le principal objectif du traitement étant d'obtenir un effet palliatif efficace, c'est-à-dire une rémission des symptômes avec une amélioration ou au moins un maintien de la qualité de vie. Seuls la greffe de cellules souches allogénique et la radiothérapie des lésions localisées sont des traitements à visée curative. Toutes les autres options thérapeutiques ont un potentiel variable pour obtenir des rémissions chez des patients sélectionnés de manière appropriée. Cependant, presque tous les patients finiront par connaître une rechute ou une progression de la maladie, que ce soit pendant le traitement en cours, soit après son arrêt, d'où l'intérêt du traitement de maintenance.(189)

Dans ce contexte, la thérapie d'entretien peut être définie comme une exposition continue à une thérapie dirigée vers la peau ou systémique une fois la rémission obtenue, dans le but de maintenir la réponse et de prévenir les rechutes et la progression. Par conséquent, pour pouvoir être utilisés comme modalités de maintenance, les traitements doivent être sélectionnés pour être efficaces, palliatifs, disponibles et faciles à appliquer, avec un excellent profile de sécurité, et sans ou avec une interférence minimale avec la qualité de vie. Ces critères sont largement remplis par un certain nombre d'options thérapeutiques et certaines d'entre elles sont largement utilisées dans la pratique clinique, bien que sans preuves à l'appui, par exemple la PUVA.(189)

En pratique, l'entretien peut être effectué en réduisant progressivement le traitement induisant la rémission, comme c'est le cas avec la photothérapie, les rétinoïdes, l'IFN- α , la PCE et d'autres, ou en introduisant un traitement d'entretien

après l'obtention de la rémission avec une méthode qui présente une toxicité limitant la dose, par exemple l'électronothérapie corporelle totale et la chimiothérapie systémique. Comme il n'existe aucune preuve directrice sur l'indication et la sélection du traitement de maintenance dans le MF/SS, les décisions doivent être envisagées principalement chez les patients stade IB (T2b) avec un risque élevé de rechute et/ou de progression après avoir pris en compte les conditions préalables décrites ci-dessus et un conseil attentif.(189)

C. Indications :

Les options thérapeutiques selon les recommandations de l'EORTC 2017 sont présentées en fonction du stade de la maladie et, dans la mesure du possible, classées en options de première et de deuxième ligne et étayées par des niveaux de preuve tels que définis par l'*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM).(189)

Les options de seconde ligne devant être réservées aux patients réfractaires ou présentant des contre-indications au traitement de première ligne. Dans ce contexte, un patient est considéré comme réfractaire à un traitement spécifique s'il ne présente aucune réponse ou seulement une réponse minimale, ou lors d'une progression sous traitement.(189)

En cas de rechute après un cours réussi d'un traitement de première ligne, les patients ne doivent pas être considérés comme réfractaires et la thérapie peut être réinitialisée dans la plupart des cas.(189)

Pour le stade IV de la maladie, aucune division en options de première et de deuxième ligne n'est faite car, selon l'opinion des auteurs, les preuves pertinentes ainsi que l'expérience personnelle sont insuffisantes pour justifier une telle séparation. L'ordre des recommandations est basé sur l'opinion consensuelle des auteurs lorsque cela est possible. Le choix individuel de la thérapie appropriée peut différer et dépendra de la présentation clinique et de la disponibilité des traitements.(189)

❖ **Recommandations pour le traitement des stades IVA et IVB du MF/SS :**
(189)

Les options thérapeutiques	Niveau de preuve
La chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, CHOP et polychimiothérapie CHOP-like) ^b	Niveau 3
Radiothérapie (totale et localisée) ^c	Niveau 4
Alemtuzumab (principalement en B2)	Niveau 4
Greffe de cellules souches allogéniques	Niveau 3

a : Pour le traitement de la MF de stade IVA1, les recommandations pour le SS pourraient s'appliquer.

b : La monochimiothérapie doit être utilisée de préférence.

c : Utilisé seul ou en association avec des thérapies systémiques

❖ **Recommandations pour le traitement de première ligne du SS :(189)**

Les options thérapeutiques	Niveau de preuve
PCE ^a	Niveau 3
Chlorambucil + prednisone	Niveau 3
Rétinoïdes en association avec la PUVA ou la PCE ^b	Niveau 3
INF- α en association avec la PUVA ou la PCE	Niveau 3
Faibles doses de Méthotrexate	Niveau 4

a : La PCE peut être utilisée seule ou en association avec une thérapie dirigée vers la peau et d'autres thérapies systémiques.

b : Y compris les agonistes de RAR et RXR.

❖ Recommandations pour le traitement de deuxième ligne du SS :(189)

Les options thérapeutiques	Niveau de preuve
La chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, CHOP et polychimiothérapie CHOP-like)	Niveau 3
Alemtuzumab	Niveau 4
Greffe de cellules souches allogéniques ^a	Niveau 3

a : Doit être limité aux patients exceptionnels, voir ci-dessus pour les détails.

❖ Traitement de maintenance :(189)

Agents pouvant être utilisés pour le maintien après l'obtention d'une rémission dans le MF/SS :

- o PCE
- o IFN- α
- o Faibles doses de Méthotrexate
- o Mechlorethamine
- o PUVA
- o Rétinoïdes
- o Dermocorticoïdes
- o UVB

D. Evaluation et surveillance :

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement et de sa toxicité est un enjeu fondamental dans les lymphomes T cutanés type MF/SS, le but principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie (prurit, étendue et caractère visible des lésions) si possible sans trop de toxicité. Une échelle d'évaluation reproductible élaborée par l'EORTC et l'ISCL a récemment été publiée, combinant plusieurs éléments : le score SWAT, un score de réponse de l'atteinte sanguine, la réponse globale (réponse complète, partielle, stabilisation, maladie progressive) prenant en compte la réponse cutanée mais aussi ganglionnaire et sanguine, le délai et la durée de la réponse au traitement, le délai de progression ou d'échec du traitement et la survie sans progression et globale.(193)

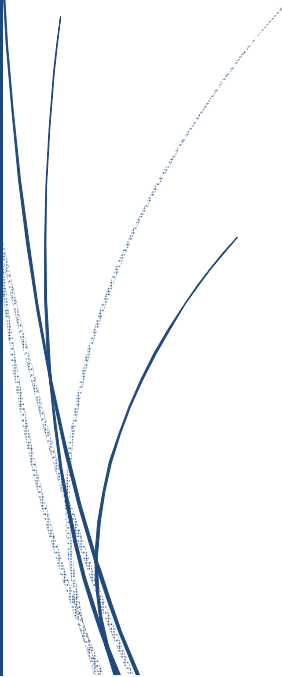
Cependant, l'obtention d'une réponse clinique et/ou histologique complète n'est pas toujours le but à poursuivre systématiquement, en raison d'un risque de toxicité non négligeable sans bénéfice additionnel réel dans certains cas. En effet, il n'a pas été démontré qu'une réponse complète soit un facteur pronostique pertinent concernant la survie sans récurrence, la progression ou la survie globale, alors que la qualité de vie sera probablement dégradée. L'évaluation de la tolérance en cours de traitement portera sur les aspects cliniques et/ou biologiques en fonction du moyen thérapeutique choisi qu'il s'agisse de la toxicité « directe » ou de facteurs adjacents qui peuvent la modifier comme par exemple la fonction rénale. La tolérance à plus long terme est plus difficile à évaluer.(193)

Le rythme de surveillance varie en fonction de la situation clinique (stable ou instable) et des moyens thérapeutiques en cours. Elle pourra ainsi aller d'un rythme mensuel à semestriel et portera principalement sur les résultats cliniques, parfois biologiques (MF érythrodermiques ou SS surtout) ou histologiques (biopsie d'une nouvelle lésion par exemple à la recherche d'une transformation), ainsi que sur la recherche d'effets indésirables du traitement.(193)

En l'absence de point d'appel cliniquement pertinent, il n'est pas nécessaire de réitérer les explorations morphologiques en particulier la tomодensitométrie. Pour le SS, le suivi est principalement hospitalier et beaucoup plus rapproché, souvent mensuel. Le traitement devra être régulièrement réévalué pour le ratio bénéfice/risque, la poursuite ou non du traitement, son éventuelle adaptation et la gestion des effets indésirables. Au diagnostic et au cours du suivi, il est important d'expliquer et de réexpliquer la stratégie au patient, dont l'anxiété n'est pas toujours proportionnelle à la sévérité potentielle de son lymphome.(193)



Conclusion



Le syndrome de Sézary (SS), est un lymphome T cutané primitif, c'est un variant « leucémisé » très rare des CTCL, caractérisé par la triade : érythrodermie généralisée très prurigineuse, des polyadénopathies généralisées, avec la présence dans le sang périphérique de cellules mononuclées « monstrueuses » avec noyaux cérébriformes appelées cellules de Sézary.

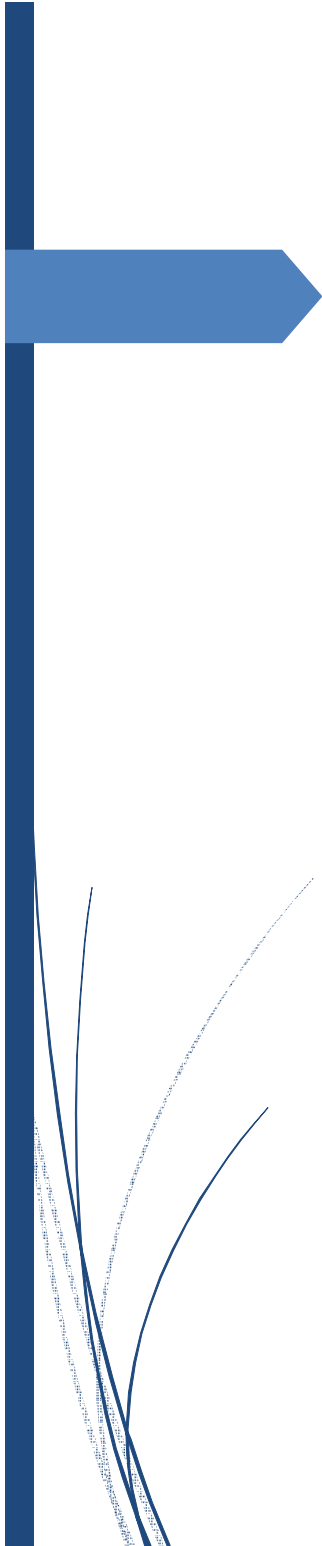
L'étiologie exacte du SS reste largement inconnue, plusieurs causes possibles ont été avancées. La principale étiologie postulée, est la théorie de la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux, en particulier le *Staphylococcus aureus*. Les autres causes suggérées sont représentées par l'étiologie virale, les expositions environnementales et professionnelles et l'immunodépression. L'enchaînement physiopathologique précis de SS est toujours hypothétique. Son paysage génomique est très complexe comportant de nombreuses altérations génétiques variables. Des aberrations chromosomiques, un large spectre de mutation, des altérations des voies de signalisation intracellulaires, une dérégulation de la machinerie épigénétique et des anomalies immunitaires spécifiques ont été identifiés récemment, et les résultats de nombreuses études soulignent leur contribution substantielle dans la pathogénèse de SS.

Le diagnostic de syndrome de Sézary est souvent difficile et retardé. Il nécessite une approche multidisciplinaire et une corrélation clinicopathologique et moléculaire précise. L'ISCL et l'EORTC ont ficelé les dernières lignes directrices en matière de diagnostic, de stadification et de prise en charge thérapeutique de SS. Ils définissent le SS, par la présence d'érythrodermie comme critère obligatoire et au moins deux des critères biologiques suivants :

- Une numération absolue des cellules de Sézary circulantes d'au moins 1000 cellules/mm³ sur le frottis sanguin.

- La démonstration d'une anomalie immunophénotypique, soit un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à 10 et/ou une perte ou une expression aberrante des marqueurs pan cellulaires T en cytométrie de flux.
- La mise en évidence d'un clone cellulaire T sanguin détecté par Southern blot ou PCR.
- La mise en évidence d'anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

Le traitement de SS demeure à visée palliative, vu l'absence de ressources thérapeutiques curatives. Il doit suivre une approche progressive, adaptée au stade de la maladie. L'objectif du traitement de SS est de contrôler sa progression, le maintien de la qualité de vie devrait être au centre des stratégies thérapeutiques. Actuellement, la photochimiothérapie extracorporelle constitue un bon choix thérapeutique avec de meilleures réponses et la greffe de cellules souches allogéniques reste la seule option thérapeutique à visée curative dans le SS. Enfin, de nouvelles armes thérapeutiques sont en cours d'évaluation et constituent de nouveaux espoirs d'amélioration de la survie globale des patients.



Résumé

RÉSUMÉ

Titre : Syndrome de Sézary, avancées actuelles

Auteur : DAOUD Bilal

Directeur de thèse : Pr. MASRAR Azlarab

Mots clés : Lymphomes T cutanés, syndrome de Sézary, physiopathologie, diagnostic, traitement

Le syndrome de Sézary (SS), est un lymphome T cutané primitif, c'est un lymphome très agressif avec un pronostic sombre et une survie médiane d'environ 36% à 5 ans. Il s'agit d'un variant « leucémisé » très rare des CTCL, caractérisé par la triade : érythrodermie généralisée très prurigineuse, des polyadénopathies généralisées, avec la présence dans le sang périphérique de cellules mononuclées « monstrueuses » avec noyaux cérébriformes appelées cellules de Sézary.

L'étiologie exacte du SS reste largement inconnue, plusieurs causes possibles ont été avancées. La principale étiologie postulée, est la théorie de la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux, en particulier le *Staphylococcus aureus*. L'enchaînement physiopathologique précis de SS est énigmatique. Plusieurs anomalies immunitaires spécifiques ont été identifiées, et son paysage génomique est très complexe comportant de nombreuses altérations génétiques et épigénétiques variables.

Le diagnostic de syndrome de Sézary, est guidé actuellement par les recommandations de L'ISCL et l'EORTC. Il est défini par des critères biologiques rigoureux. Et nécessite une approche multidisciplinaire et une corrélation clinicopathologique et moléculaire précise.

Le traitement de SS est marqué par l'absence de ressources thérapeutiques curatives. Il demeure à visée palliative, et doit suivre une approche progressive, adaptée au stade de la maladie. L'objectif du traitement de SS est de contrôler sa progression, afin d'offrir la meilleure qualité de vie au patient. Actuellement, la photochimiothérapie extracorporelle constitue un bon choix thérapeutique avec de meilleures réponses et la greffe de cellules souches allogéniques reste la seule option thérapeutique à visée curative dans le SS.

ABSTRACT

Title : Sézary syndrome, current advances

Author : DAOUD Bilal

Thesis Supervisor : Pr. MASRAR Azlarab

Keywords : cutaneous T-cell lymphoma, Sézary syndrome, pathogenesis, diagnosis, therapeutic

Sézary syndrome (SS), is a primary cutaneous T-cell lymphoma, it is a very aggressive lymphoma with a poor prognosis and a median survival of about 36% at 5 years. It is a very rare "leukemic" variant of CTCL, characterized by the triad : generalized erythroderma with severe pruritus, generalized polyadenopathies, with the presence in the peripheral blood of "monstrous" mononuclear cells with cerebral nuclei called Sézary cells.

The exact etiology of SS remains largely unknown; several possible causes have been advanced. The main etiology postulated is the theory of chronic antigenic stimulation by infectious agents, particularly *Staphylococcus aureus*. The exact pathophysiological sequence of SS is enigmatic. Several specific immune abnormalities have been identified, and its genomic landscape is highly complex with many variable genetic and epigenetic alterations.

The diagnosis of Sézary syndrome is currently guided by the recommendations of the ISCL and the EORTC. It is defined by rigorous biological criteria. It requires a multidisciplinary approach and a precise clinicopathological and molecular correlation.

The treatment of SS is marked by the absence of curative therapeutic resources. It remains essentially palliative and must follow a progressive approach, adapted to the stage of the disease. The goal of SS treatment is to control its progression in order to offer the best quality of life to the patient. Currently, extracorporeal photochemotherapy is a good therapeutic choice with better responses and allogeneic stem cell transplantation remains the only curative treatment option in SS.

ملخص

العنوان : متلازمة سيزاري ، التقديمات الراهنة

الكاتب : بلال داود

مدير الأطروحة : الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات المفتاحية : أورام الخلايا اللمفاوية T الجلدية ، متلازمة سيزاري ، الفيزيولوجيا المرضية ،

التشخيص ، علاج

متلازمة سيزاري هو نوع نادر جدا من الأورام اللمفاوية التي تصيب الخلايا اللمفاوية الجلدية الثانية ، ويصيب هذا النوع من الأورام الجلد بشكل أولي ، كما يتميز بانتشاره الواسع في الدم أيضا. من المعروف عن متلازمة سيزاري ، أنه ورم عدواني للغاية مع تكتلات بتطور سيئ جدا للمرض عموما ، حيث يبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة حوالي 36 ٪ في 5 سنوات. ويتميز بثلاثة أعراض أساسية : احمرار الجلد العام مع حكة شديدة ، اعتلالات العقد اللمفاوية المعممة ، مع وجود خلايا "ضخمة" أحادية النواة في الدم مميزة بنوى دماغية الشكل تسمى خلايا سيزاري.

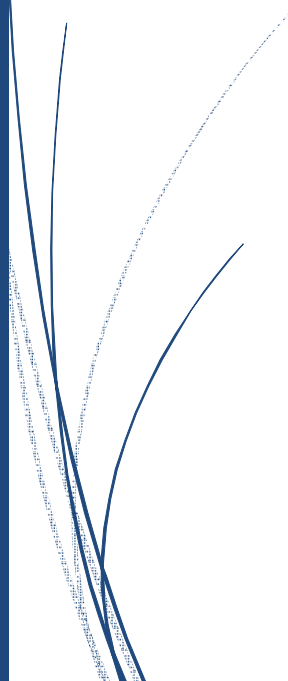
لا تزال المسببات الدقيقة لمتلازمة سيزاري غير معروفة إلى حد كبير ، وقد تم طرح العديد من الأسباب المحتملة. من بينها نظرية التحفيز المزمن للجهاز المناعي من طرف المضادات الجينية مثل العوامل المعدية ، ولا سيما المكورات العنقودية الذهبية. ويظل التسلسل الفيزيولوجي المرضي الدقيق لمتلازمة سيزاري غامضا أيضا، رغم التعرف على العديد من التشوهات المناعية الخاصة المرافقة له ، كما أن الرصيد الجينومي الخاص بمتلازمة سيزاري معقد للغاية ، مع وجود العديد من التغيرات الجينية والفوق الجينية المتنوعة.

يسترشد تشخيص متلازمة سيزاري حاليًا بتوصيات الجمعية الدولية للأورام اللمفاوية الجلدية و المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان. ويتطلب التشخيص مقارنة متعددة التخصصات وترابط إكلينيكي، تشريحي وجزيئي دقيق. يتميز التكفل العلاجي بمتلازمة سيزاري بغياب الموارد العلاجية الشافية. ويبقى التحكم في تقدم وتطور المرض نحو التفاقم والسوء هدفا أساسيا، من أجل توفير أفضل نوعية حياة ممكنة للمريض. حاليًا ، يعد العلاج الكيميائي الضوئي خارج الجسم خيارًا علاجيًا جيدًا مع وجود استجابات ممتازة لهذا النوع من العلاجات في العديد من الدراسات المنجزة ، ويظل زرع الخلايا الجذعية هو الخيار العلاجي الوحيد ذو الهدف الشافي من متلازمة سيزاري.





Bibliographie



- [1] **Chevallier A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al.** Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
- [2] **Abbas AK.** Les Bases De L'immunologie Fondamentale Et Clinique. Issy-les-Moulineaux: Masson Editeurs; 2016. 328 p.
- [3] **Lymph System, Male, Anatomy: Image Details - NCI Visuals Online [Internet].** [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7154>
- [4] **Actor JK.** Introductory immunology: basic concepts for interdisciplinary applications. 2019.
- [5] **Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP.** Précis d'hématologie et d'oncologie [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10494403>
- [6] **Bone Marrow (Hematopoietic) Stem Cells | stemcells.nih.gov [Internet].** [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter2.htm
- [7] **Burmester G-R, Pezzutto A, Ulrichs T, Aicher A, Endert PV.** Atlas de poche d'immunologie : Bases, analyses biologiques, pathologies. 2e édition. Médecine Sciences Publications; 2005. 321 p.
- [8] **Egawa G, Kabashima K.** Role of Lymphoid Structure in Skin Immunity. In Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [cité 1 juill 2020]. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2020_206
- [9] **Chen L, Shen Z.** Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. Cell Mol Immunol. janv 2020;17(1):64-75.
- [10] **Egawa G, Kabashima K.** Skin as a Peripheral Lymphoid Organ: Revisiting the Concept of Skin-Associated Lymphoid Tissues. J Invest Dermatol. nov 2011;131(11):2178-85.
- [11] **Sernicola A, Russo I, Silic-Benussi M, Ciminale V, Alaibac M.** Targeting the cutaneous lymphocyte antigen (CLA) in inflammatory and neoplastic skin conditions. Expert Opin Biol Ther. 3 mars 2020;20(3):275-82.

- [12] **Santamaria Babi LF, Perez Soler MT, Hauser C, Blaser K.** Skin-homing T cells in human cutaneous allergic inflammation. *Immunol Res.* déc 1995;14(4):317-24.
- [13] **Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G.** The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol.* janv 2019;19(1):19-30.
- [14] **Ferran M, Romeu ER, Rincón C, Sagristà M, Giménez Arnau AM, Celada A, et al.** Circulating CLA+ T lymphocytes as peripheral cell biomarkers in T-cell-mediated skin diseases. *Exp Dermatol.* juill 2013;22(7):439-42.
- [15] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/96-physiologie-des-lymphocytes-b-t-et-nk>
- [16] **Ma K.** Regulation of early human T cell development Generation of adult human T-cell progenitors for immunotherapeutic applications TNF α enhances in vitro generation of T-cell precursors from human hematopoietic stem and progenitor cells [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2018 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018USPCB040>
- [17] **LES LIGNEES LYMPHOIDES** professeur MESSAOUDI.
- [18] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/96-physiologie-des-lymphocytes-b-t-et-nk>
- [19] **Mikdame PM.** LES HEMOPATHIES MALIGNES. :25.
- [20] **(IARC WHO Classification of Tumours) S. Swerdlow, et al. - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues-WHO (2017).pdf.**
- [21] **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.* 19 mai 2016;127(20):2375-90.
- [22] **Lymphoma, Non-Hodgkin - MeSH - NCBI** [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68008228>
- [23] lymphome non hodgikinien Pr MIKDAM.

- [24] **Sezary Syndrome - MeSH - NCBI** [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012751>
- [25] **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al.** The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 18 avr 2019;133(16):1703-14.
- [26] **Bagot M, Ortonne N.** Lymphomes cutanés : classification. *EMC - Dermatol.* déc 2012;7(4):1-5.
- [27] **Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH.** Mycosis fungoides and Sézary syndrome. 2008;371:13.
- [28] **Ram-Wolff C, Bagot M.** Sézary syndrome. *Hématologie*. janv 2015;21(1):95-8.
- [29] **Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al.** Sézary syndrome: Immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol.* févr 2011;64(2):352-404.
- [30] **Taswell HF.** Sézary Syndrome A Malignant Reticulemic Erythroderma. :8.
- [31] **Kim A.** Ultrastructural Morphometric Analysis of Normal Human Lymphocytes Stimulated in Vitro With Mitogens and Antigens. 1985;120(2):13.
- [32] **Cook BE, Bartley GB, Pittelkow MR.** Ophthalmic abnormalities in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Ophthalmology.* juill 1999;106(7):1339-44.
- [33] **Lutzner MA, Emerit I, Durepaire R, Flandrin G, Grupper Ch, Prunieras M.** Cytogenetic, Cytophotometric, and Ultrastructural Study of Large Cerebriform Cells of the Sézary Syndrome and Description of a Small-Cell Variant. *JNCI J Natl Cancer Inst.* mai 1973;50(5):1145-62.
- [34] **Brouet J-C, Flandrin G, Seligmann M.** Indications of the Thymus-Derived Nature of the Proliferating Cells in Six Patients with Sézary's Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197308162890703>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197308162890703>

- [35] **Lutzner M.** Cutaneous T-Cell Lymphomas: The Sézary Syndrome, Mycosis Fungoides, and Related Disorders. *Ann Intern Med.* 1 oct 1975;83(4):534.
- [36] **Lamberg SI.** Cutaneous T-Cell Lymphomas. :3.
- [37] **Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al.** Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monogr.* 1 août 2014;2014(48):98–105.
- [38] **Larocca C, Kupper T.** Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* févr 2019;33(1):103–20.
- [39] **Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C.** Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* sept 2019;32(3):239–52.
- [40] **Sokolowska-Wojdylo M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K.** Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Adv Dermatol Allergol.* 2015;5:368–83.
- [41] **Brunner PM, Jonak C, Knobler R.** Recent advances in understanding and managing cutaneous T-cell lymphomas. *F1000Research.* 5 mai 2020;9:331.
- [42] **Phyo ZH, Shanbhag S, Rozati S.** Update on Biology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 12 mai 2020;10:765.
- [43] **Iżykowska K, Przybylski GK.** Genetic alterations in Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma.* mai 2011;52(5):745–53.
- [44] **Querfeld C, Zain J, Rosen ST. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas: Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome.** In: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, éditeurs. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 sept 2020]. p. 225–48. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_11
- [45] **Kuzel TM, Roenigk HH, Rosen ST.** Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Clin Oncol.* juill 1991;9(7):1298–313.

- [46] **Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C.** Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol.* févr 2014;70(2):223.e1-223.e17.
- [47] **Saulite I, Hoetzenecker W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U.** Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *BioMed Res Int.* 2016;2016:1□15.
- [48] **Fanok MH, Sun A, Fogli LK, Narendran V, Eckstein M, Kannan K, et al.** Role of Dysregulated Cytokine Signaling and Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* mai 2018;138(5):1116□25.
- [49] **Gemmill R.** Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Semin Oncol Nurs.* mai 2006;22(2):90□6.
- [50] **Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P.** Evolving Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome): Review. *Br J Haematol.* oct 2011;155(2):150□66.
- [51] **Devata S, Wilcox RA.** Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Review with a Focus on Targeted Agents. *Am J Clin Dermatol.* juin 2016;17(3):225□37.
- [52] **Yumeen S, Girardi M.** Insights Into the Molecular and Cellular Underpinnings of Cutaneous T Cell Lymphoma. :11.
- [53] **Nicolay JP, Felcht M, Schledzewski K, Goerdt S, Géraud C.** Sézary syndrome: old enigmas, new targets. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* mars 2016;14(3):256□64.
- [54] **Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, van Voorst Vader PC, et al.** Novel and Highly Recurrent Chromosomal Alterations in Sezary Syndrome. *Cancer Res.* 15 avr 2008;68(8):2689□98.
- [55] **Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al.** Identification of Gene Mutations and Fusion Genes in Patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* juill 2016;136(7):1490□9.
- [56] **Caprini E, Bresin A, Cristofolletti C, Helmer Citterich M, Tocco V, Scala E, et al.** Loss of the candidate tumor suppressor ZEB1 (TCF8, ZFHX1A) in Sézary syndrome. *Cell Death Dis.* déc 2018;9(12):1178.

- [57] **Caprini E, Cristofolletti C, Arcelli D, Fadda P, Citterich MH, Sampogna F, et al.** Identification of Key Regions and Genes Important in the Pathogenesis of Sezary Syndrome by Combining Genomic and Expression Microarrays. *Cancer Res.* 1 nov 2009;69(21):8438–46.
- [58] **Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma:** 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management: WILCOX. *Am J Hematol.* oct 2017;92(10):1085–102.
- [59] **Mao X, Lillington DM, Czepulkowski B, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker S.** Molecular cytogenetic characterization of Sézary syndrome: Molecular Cytogenetics of SS. *Genes Chromosomes Cancer.* mars 2003;36(3):250–60.
- [60] **Kiel MJ, Sahasrabudde AA, Rolland DCM, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al.** Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK–STAT pathway in Sézary syndrome. *Nat Commun.* déc 2015;6(1):8470.
- [61] **Kohnken R, Fabbro S, Hastings J, Porcu P, Mishra A.** Sézary Syndrome: Clinical and Biological Aspects. *Curr Hematol Malig Rep.* déc 2016;11(6):468–79.
- [62] **da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al.** The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet.* déc 2015;47(12):1465–70.
- [63] **Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, et al.** Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* déc 2015;47(12):1426–34.
- [64] **Elenitoba-Johnson KSJ, Wilcox R.** A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Semin Diagn Pathol.* janv 2017;34(1):15–21.
- [65] **Cristofolletti C, Narducci MG, Russo G.** Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol.* févr 2019;8(1):2–2.
- [66] **Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al.** Significance of circulating T-cell clones in Sézary syndrome. *Blood.* 15 mai 2006;107(10):4030–8.

- [67] The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer. *J Exp Med.* 1 août 1996;184(2):505–18.
- [68] **Gardiner CM, Guethlein LA, Shilling HG, Pando M, Carr WH, Rajalingam R, et al.** Different NK cell surface phenotypes defined by the DX9 antibody are due to KIR3DL1 gene polymorphism. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 mars 2001;166(5):2992–3001.
- [69] **Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Pende D, Vitale M, Poggi A, et al.** Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol Rev.* févr 1997;155:105–17.
- [70] **Mingari MC, Moretta A, Moretta L.** Regulation of KIR expression in human T cells: a safety mechanism that may impair protective T-cell responses. *Immunol Today.* 1 avr 1998;19(4):153–7.
- [71] **Bastidas Torres AN, Najidh S, Tensen CP, Vermeer MH.** Molecular advances in cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):81–6.
- [72] **van der Fits L, van Kester MS, Qin Y, Out-Luiting JJ, Smit F, Zoutman WH, et al.** MicroRNA-21 Expression in CD4+ T Cells Is Regulated by STAT3 and Is Pathologically Involved in Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* mars 2011;131(3):762–8.
- [73] **Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, Lazzeri C, Pagani E, Sampogna F, et al.** MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis.* avr 2011;2(4):e151–e151.
- [74] **Gluud M, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Lindahl LM, Buus TB, Andersen MH, et al.** MicroRNAs in the Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis and Targeted Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers.* 13 mai 2020;12(5):1229.
- [75] **Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, Taylor S, Dunlop HM, Chi J, et al.** MicroRNA expression in Sézary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood.* 19 août 2010;116(7):1105–13.
- [76] **Yu X, Li Z, Liu J.** MiRNAs in primary cutaneous lymphomas. *Cell Prolif.* juin 2015;48(3):271–7.

- [77] **Berg S, Villasenor-Park J, Haun P, Kim EJ.** Multidisciplinary Management of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome. *Curr Hematol Malig Rep.* juin 2017;12(3):234–43.
- [78] **Stadler R, Stranzenbach R.** Molecular pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Exp Dermatol.* oct 2018;27(10):1078–83.
- [79] **Iżykowska K, Przybylski GK, Gand C, Braun FC, Grabarczyk P, Kuss AW, et al.** Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome. *Oncotarget.* 13 juin 2017;8(24):39627–39.
- [80] **Chung CG, Poligone B.** Cutaneous T cell Lymphoma: an Update on Pathogenesis and Systemic Therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* déc 2015;10(4):468–76.
- [81] **Gonzalez BR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C.** Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sézary syndrome: *Curr Opin Oncol.* janv 2016;28(1):88–96.
- [82] **Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al.** Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* avr 2005;115(4):798–812.
- [83] **van der Fits L, Out-Luiting JJ, van Leeuwen MA, Samsom JN, Willemze R, Tensen CP, et al.** Autocrine IL-21 Stimulation Is Involved in the Maintenance of Constitutive STAT3 Activation in Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* févr 2012;132(2):440–7.
- [84] **Shalabi D, Bistline A, Alpdogan O, Kartan S, Mishra A, Porcu P, et al.** Immune evasion and current immunotherapy strategies in mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS). *Chin Clin Oncol.* févr 2019;8(1):11–11.
- [85] **Heng MC, Kloss SG, Chase DG.** Erythroderma associated with mixed lymphocyte-endothelial cell interaction and Staphylococcus aureus infection. *Br J Dermatol.* déc 1986;115(6):693–705.
- [86] **No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma.** [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1858284/>
- [87] **Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al.** EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1 juill 1997;90(1):354–71.

- [88] **Moins-Teisserenc H, Daubord M, Clave E, Douay C, Félix J, Marie-Cardine A, et al.** CD158k Is a Reliable Marker for Diagnosis of Sézary Syndrome and Reveals an Unprecedented Heterogeneity of Circulating Malignant Cells. *J Invest Dermatol.* janv 2015;135(1):247–57.
- [89] **Tessier-Marteau A, Corre YL, Gérard J, Avenel-Audran M, Geneviève F, Verret JL, et al.** Recherche de cellules de Sézary dans le sang périphérique : morphologie ou immunophénotype ? *Ann Biol Clin (Paris).* 1 juill 2008;66(4):447–53.
- [90] **Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA.** Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* sept 2019;94(9):1027–41.
- [91] **Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT.** How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 12 nov 2009;114(20):4337–53.
- [92] **Hurabielle C, Thonnart N, Ram-Wolff C, Bensussan A, Bagot M, Marie-Cardine A.** Usefulness of KIR3DL2 to Diagnose, Follow-Up, and Manage the Treatment of Patients with Sézary Syndrome. *Clin Cancer Res.* :10.
- [93] **R R-J, S W.** Sézary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg.* 1 juin 2000;19(2):100–8.
- [94] **Pulitzer MP, Horna P, Almeida J.** Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. *Cytometry B Clin Cytom.* 9 juin 2020;cyto.b.21888.
- [95] **Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al.** Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the international society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* janv 2002;46(1):95–106.
- [96] **Olsen EA.** Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin.* oct 2015;33(4):643–54.
- [97] **Bagherani N, Smoller BR.** An overview of cutaneous T cell lymphomas. *F1000Research.* 28 juill 2016;5:1882.
- [98] **Masson E.** Actualités sur le syndrome de Sézary [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/684915/actualites-sur-le-syndrome-de-sezary>

- [99] **Sézary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options - PubMed** [Internet]. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2138177/>
- [100] **Masson E.** Lymphomes T cutanés [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/180070/lymphomes-t-cutanes>
- [101] **Moriarty B, Whittaker S.** Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 4 mars 2015;8(2):159–71.
- [102] **Carter JB, Goyal A, McDivitt Duncan L,** éditeurs. *Atlas of Cutaneous Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-17217-0>
- [103] **Thompson AK, Killian JM, Weaver AL, Pittelkow MR, Davis MDP.** Sézary syndrome without erythroderma: A review of 16 cases at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* avr 2017;76(4):683–8.
- [104] **Mangold AR, Thompson AK, Davis MD, Saulite I, Cozzio A, Guenova E, et al.** Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* oct 2017;77(4):719–27.
- [105] **Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.** WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 15 mai 2005;105(10):3768–85.
- [106] **Cristofaletti C, Narducci MG, Russo G.** Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol.* févr 2019;8(1):2–2.
- [107] **Bi MY, Curry JL, Christiano AM, Hordinsky MK, Norris DA, Price VH, et al.** The spectrum of hair loss in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* janv 2011;64(1):53–63.
- [108] **Bishop BE, Wulkan A, Kerdel F, El-Shabrawi-Caelen L, Tosti A.** Nail Alterations in Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Case Series and Review of Nail Manifestations. *Skin Appendage Disord.* 2015;1(2):82–6.
- [109] **Damasco FM, Geskin LJ, Akilov OE.** Nail Changes in Sézary Syndrome: A Single-Center Study and Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* juill 2019;23(4):380–7.

- [110] **Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, et al.** NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* mai 2020;18(5):522–36.
- [111] **Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I, Ortiz P, Garcia JF, et al.** Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood.* 1 août 2003;102(3):1042–50.
- [112] **Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST.** Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev.* sept 2003;17(3):131–42.
- [113] **Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al.** Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 9. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):93–105.
- [114] **Kamarashev J, Burg G, Kempf W, Hess Schmid M, Dummer R.** Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Cutan Pathol.* sept 1998;25(8):407–12.
- [115] **CD158K/KIR3DL2** transcript detection in lesional skin of patients with erythroderma is a tool for the diagnosis of Sézary syndrome [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562434/>
- [116] **Chu AC, Robinson D, Hawk JL, Meacham R, Spittle MF, Smith NP.** Immunologic differentiation of the Sézary syndrome due to cutaneous T-cell lymphoma and chronic actinic dermatitis. *J Invest Dermatol.* févr 1986;86(2):134–7.
- [117] **D’Incan M, Souteyrand P, Bignon YJ, Fonck Y, Roger H.** Hydantoin-induced cutaneous pseudolymphoma with clinical, pathologic, and immunologic aspects of Sézary syndrome. *Arch Dermatol.* oct 1992;128(10):1371–4.
- [118] **Dulmage B, Geskin L, Guitart J, Akilov OE.** The biomarker landscape in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Exp Dermatol.* août 2017;26(8):668–76.

- [119] **Spicknall KE.** Sézary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):18–23.
- [120] **Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al.** Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* sept 2014;12(9):1282–303.
- [121] **Flandrin G, Brouet JC.** The Sezary cell: cytologic, cytochemical, and immunologic studies. *Mayo Clin Proc.* août 1974;49(8):575–83.
- [122] **Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Kuzel TM.** The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. *Curr Opin Hematol.* juill 2005;12(4):273–8.
- [123] **SEZARY A.** Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans derme et sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph.* 1938;45:254–60.
- [124] **Vonderheid EC, Sobel EL, Nowell PC, Finan JB, Helfrich MK, Whipple DS.** Diagnostic and prognostic significance of Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma. *Blood.* août 1985;66(2):358–66.
- [125] **Vonderheid EC.** On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* févr 2006;33(S1):27–42.
- [126] **Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al.** Revisions to the staging and classification of 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.* 15 sept 2007;110(6):1713–22.
- [127] **Vonderheid EC, Bernengo MG.** The Sézary syndrome: hematologic criteria. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 2003;17(6):1367–89, viii.
- [128] **Willemze R, van Vloten WA, Hermans J, Damsteeg MJ, Meijer CJ.** Diagnostic criteria in Sézary's syndrome: a multiparameter study of peripheral blood lymphocytes in 32 patients with erythroderma. *J Invest Dermatol.* nov 1983;81(5):392–7.

- [129] **Rappl G, Muche JM, Abken H, Sterry W, Tilgen W, Ugurel S, et al.** CD4(+)CD7(-) T cells compose the dominant T-cell clone in the peripheral blood of patients with Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* mars 2001;44(3):456-61.
- [130] **Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR.** Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* sept 1996;35(3 Pt 1):404-10.
- [131] **Vonderheid EC, Bigler RD, Kotecha A, Boselli CM, Lessin SR, Bernengo MG, et al.** Variable CD7 expression on T cells in the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma (Sézary syndrome). *J Invest Dermatol.* sept 2001;117(3):654-62.
- [132] **Yagi H, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M.** CD7-positive Sézary syndrome with a Th1 cytokine profile. *J Am Acad Dermatol.* févr 1996;34(2 Pt 2):368-74.
- [133] **Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, Lisa F, De Matteis A, Savoia P, et al.** The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells. *Br J Dermatol.* janv 2001;144(1):125-35.
- [134] **W G.** Differential diagnosis of T-cell lymphoproliferative disorders by flow cytometry multicolor immunophenotyping. correlation with morphology. *Methods Cell Biol.* 1 janv 2004;75:595-621.
- [135] **Hristov AC, Vonderheid EC, Borowitz MJ.** Simplified flow cytometric assessment in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Am J Clin Pathol.* déc 2011;136(6):944-53.
- [136] **Jones D, Dang NH, Duvic M, Washington LT, Huh YO.** Absence of CD26 expression is a useful marker for diagnosis of T-cell lymphoma in peripheral blood. *Am J Clin Pathol.* juin 2001;115(6):885-92.
- [137] **Boumsell L, Bernard A, Reinherz EL, Nadler LM, Ritz J, Coppin H, et al.** Surface antigens on malignant Sézary and T-CLL cells correspond to those of mature T cells. *Blood.* mars 1981;57(3):526-30.
- [138] **Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, Cappello N, Doveil GC, Lisa F, et al.** Prognostic factors in Sézary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 1998;9(8):857-63.
- [139] **Ginaldi L, Farahat N, Matutes E, De Martinis M, Morilla R, Catovsky D.** Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis

by flow cytometry. J Clin Pathol. juill 1996;49(7):539-44.

- [140] **Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS.** Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood. 5 août 2010;116(5):767-71.
- [141] **Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH.** Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. avr 2008;6(4):436-42.
- [142] **Masson E. Réarrangement des gènes du récepteur des lymphocytes T cutanés par la technique de PCR-DGGE pour le diagnostic étiologique des érythrodermies [Internet]. EM-Consulte.** [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/153415/rearrangement-des-genes-du-recepteur-des-lymphocyt>
- [143] **Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al.** Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. Blood. 1 nov 2000;96(9):2987-92.
- [144] **Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C, Delaunay M, et al.** Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas. J Invest Dermatol. oct 2001;117(4):920-6.
- [145] **Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W.** Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 15 août 1997;90(4):1636-42.
- [146] **Klemke C-D, Brade J, Weckesser S, Sachse MM, Booken N, Neumaier M, et al.** The diagnosis of Sézary syndrome on peripheral blood by flow cytometry requires the use of multiple markers. Br J Dermatol. sept 2008;159(4):871-80.

- [147] **Feng B, Jorgensen JL, Jones D, Chen SS, Hu Y, Medeiros LJ, et al.** Flow cytometric detection of peripheral blood involvement by mycosis fungoides and Sézary syndrome using T-cell receptor Vbeta chain antibodies and its application in blood staging. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2010;23(2):284-95.
- [148] **Fierro MT, Ponti R, Titli S, Bonello L, Comessatti A, Novelli M, et al.** TCRγ-Chain Gene Rearrangement by GeneScan: Incidence and Significance of Clonal Heterogeneity in Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol.* 1 sept 2010;130(9):2312-9.
- [149] **Cocks M, Porcu P, Wick MR, Gru AA.** Recent Advances in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Surg Pathol Clin.* sept 2019;12(3):783-803.
- [150] **Novelli M, Fava P, Sarda C, Ponti R, Osella-Abate S, Savoia P, et al.** Blood Flow Cytometry in Sézary Syndrome: New Insights on Prognostic Relevance and Immunophenotypic Changes During Follow-up. *Am J Clin Pathol.* 1 janv 2015;143(1):57-69.
- [151] **Fierro MT, Novelli M, Quaglino P, Comessatti A, Fava P, Ortoncelli M, et al.** Heterogeneity of circulating CD4+ memory T-cell subsets in erythrodermic patients: CD27 analysis can help to distinguish cutaneous T-cell lymphomas from inflammatory erythroderma. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(3):213-21.
- [152] **CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T cells in Sézary syndrome by flow cytometry - Bahler - 2008 - Cytometry Part B: Clinical Cytometry - Wiley Online Library [Internet].** [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.20395>
- [153] **Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D’Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al.** CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol.* mars 2004;122(3):820-3.
- [154] **Bensussan A, Remtoula N, Sivori S, Bagot M, Moretta A, Marie-Cardine A.** Expression and function of the natural cytotoxicity receptor NKp46 on circulating malignant CD4+ T lymphocytes of Sézary syndrome patients. *J Invest Dermatol.* avr 2011;131(4):969-76.

- [155] **Chung J-S, Shiue LH, Duvic M, Pandya A, Cruz PD, Ariizumi K.** Sézary syndrome cells overexpress syndecan-4 bearing distinct heparan sulfate moieties that suppress T-cell activation by binding DC-HIL and trapping TGF- β on the cell surface. *Blood*. 24 mars 2011;117(12):3382-90.
- [156] **M W, Av K, Bm B, Ab T, E S, A S, et al.** CD164 and FCRL3 are highly expressed on CD4+CD26- T cells in Sézary syndrome patients. *J Invest Dermatol*. 21 juin 2013;134(1):229-36.
- [157] **Samimi S, Benoit B, Evans K, Wherry EJ, Showe L, Wysocka M, et al.** Increased Programmed Death-1 Expression on CD4+ T Cells in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol*. déc 2010;146(12):1382-8.
- [158] **Cetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R.** Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. déc 2012;148(12):1379-85.
- [159] **F Ç, Pm J, R W.** Expression of programmed death-1 in skin biopsies of benign inflammatory vs. lymphomatous erythroderma. *Br J Dermatol*. 21 août 2014;171(3):499-504.
- [160] **Bagot M, Moretta A, Sivori S, Biassoni R, Cantoni C, Bottino C, et al.** CD4(+) cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood*. 1 mars 2001;97(5):1388-91.
- [161] **Bouaziz J-D, Remtoula N, Bensussan A, Marie-Cardine A, Bagot M.** Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. janv 2010;162(1):123-8.
- [162] **Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sézary syndrome lymphocytes** - Wechsler - 2003 - *The Journal of Pathology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1251>
- [163] **Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C, Hurabielle C, Bonnafous C, Sicard H, et al.** KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. *Blood*. 28 déc 2017;130(26):2900-2.

- [164] **Roelens M, Masson A, Ram-Wolff C, Maki G, Cayuela J, Marie-Cardine A, et al.** Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR 3 DL 2 marker. *Br J Dermatol.* juin 2020;182(6):1415-1422.
- [165] **Guenova E, Ignatova D, Chang Y, Contassot E, Mehra T, Saulite I, et al.** Expression of CD164 on Malignant T cells in Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):464-467.
- [166] **Kari L, Loboda A, Nebozhyn M, Rook AH, Vonderheid EC, Nichols C, et al.** Classification and Prediction of Survival in Patients with the Leukemic Phase of Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Exp Med.* 2 juin 2003;197(11):1477-1488.
- [167] **M N, A L, L K, Ah R, Ec V, S L, et al.** Quantitative PCR on 5 genes reliably identifies CTCL patients with 5% to 99% circulating tumor cells with 90% accuracy. *Blood.* 10 janv 2006;107(8):3189-3196.
- [168] **Use of PLS3, Twist, CD158k/KIR3DL2, and NKp46** gene expression combination for reliable Sézary syndrome diagnosis | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/121/8/1477/138816/Use-of-PLS3-Twist-CD158k-KIR3DL2-and-NKp46-gene>
- [169] **Dulmage BO, Akilov O, Vu JR, Falo LD, Geskin LJ.** Dysregulation of the TOX-RUNX3 pathway in cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 3 mai 2019;10(33):3104-3113.
- [170] **van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH, Out-Luiting JJ, van der Raaij-Helmer EMH, Willemze R, et al.** Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sézary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res.* 15 août 2004;64(16):5578-5586.
- [171] **Benoit BM, Jariwala N, O'Connor G, Oetjen LK, Whelan TM, Werth A, et al.** CD164 identifies CD4+ T cells highly expressing genes associated with malignancy in Sézary syndrome: the Sézary signature genes, FCRL3, Tox, and miR-214. *Arch Dermatol Res.* janv 2017;309(1):11-19.
- [172] **Jr KL, Jr DR, Gl L, Ma R.** Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J.* 1 oct 1986;79(10):1210-1215.
- [173] **DeSpain J, Clark DP.** Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderma. *J Am Acad Dermatol.* août 1988;19(2 Pt 2):388-392.

- [174] **Duncan SC, Winkelmann RK.** Circulating Sézary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol.* août 1978;99(2):171-8.
- [175] **O'Briain DS, Lawlor E, Sarsfield P, Cooney C, Blaney CH, Sullivan FJ.** Circulating cerebriform lymphoid cells (Sezary-type cells) in a B-cell malignant lymphoma. *Cancer.* 15 avr 1988;61(8):1587-93.
- [176] **Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.** Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 1 oct 1996;88(7):2385-409.
- [177] **Hughes CF, Newland K, McCormack C, Lade S, Prince HM.** Mycosis fungoides and Sézary syndrome: Current challenges in assessment, management and prognostic markers: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Australas J Dermatol.* août 2016;57(3):182-91.
- [178] **1999 B. Coiffier** Les Lymphomes non hodgkiniens.pdf.
- [179] **2008 Richard Delarue** lymphomes malins.pdf.
- [180] **Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al.** Revisions to the staging and classification of 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.* 15 sept 2007;110(6):1713-22.
- [181] **Bagot M, Collectif, Gaulard P.** Les lymphomes cutanés. Paris: Springer Verlag France; 2013. 275 p.
- [182] **Howell DA, Smith AG, Roman E.** Lymphoma: variations in time to diagnosis and treatment. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2006;15(3):272-8.
- [183] **Smith BD, Wilson LD.** Cutaneous lymphoma. *Curr Probl Cancer.* avr 2008;32(2):43-87.
- [184] **Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL) [Internet].** NORD (National Organization for Rare Disorders). [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://rarediseases.org/physician-guide/cutaneous-t-cell-lymphomas-ctcl/>
- [185] **Whittaker S, Hoppe R, Prince HM.** How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 23 juin 2016;127(25):3142-53.
- [186] **Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al.** Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of

Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 10 nov 2015;33(32):3766–73.

- [187] **Kubica AW, Davis MDP, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR.** Sézary syndrome: A study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* déc 2012;67(6):1189–99.
- [188] **Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al.** Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol.* 1 nov 2010;28(31):4730–9.
- [189] **Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer.* mai 2017;77:57–74.
- [190] **Treatment Basics [Internet].** Cutaneous Lymphoma Foundation. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.clfoundation.org/treatment-basics>
- [191] **Nguyen CV, Bohjanen KA.** Skin-Directed Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* oct 2015;33(4):683–96.
- [192] **Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al.** Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2014;28 Suppl 1:1–37.
- [193] **Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al.** Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 20 juin 2011;29(18):2598–607.

Serment d'Hippocrate



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

-  *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
-  *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
-  *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
-  *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
-  *Les médecins seront mes frères.*
-  *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
-  *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
-  *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميريه وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 155

سنة : 2021

متلازمة سيزاري التقدمات الراهنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد بلال داود

المزدداد في 14 مارس 1994 بتطوان

لأنيل شهادة

لادكتور في الطب

الكلمات المفتاحية : أورام الخلايا اللمفاوية T الجلدية ; متلازمة سيزاري ; الفيزيولوجيا المرضية ; التشخيص ; علاج

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيسة	السيدة سعاد بنكيران
مشرف	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد عز العرب مسرار
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيد عبد الله دامي
عضو	أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء السيد انس جعايدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي