

Année: 2021

Thèse N°: 275

SYNDROME DE SEZARY : ASPECTS HEMATOLOGIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Zineb LOUBARIS

Né le 01 Avril 1995 à Rabat

Médecin Interne au CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Syndrome de Sézary; Lymphomes T cutanés; Classification; Hématologie

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Madame Anas JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



وَاتَّقُوا اللَّهَ وَيُعَلِّمُكُمُ اللَّهُ وَاللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ



سورة البقرة الآية 282



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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

*Enseignant militaire

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. OUZZANI 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 OUZZANI 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 Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

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

*Enseignant militaire

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

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

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

Décembre 2001

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed Y**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi.Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH 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*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

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
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
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. BOUHAFS 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*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi 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

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nouridine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

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*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

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

Ophthalmologie

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

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

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. ERREGUIG 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 Houda	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*	Ophthalmologie
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	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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.

Dermatologie
Rhumatologie

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

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

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

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

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*
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*

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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

*Enseignant militaire

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 OUZZANI 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

*Enseignant militaire

*Après avoir rendu grâce à Dieu, le tout puissant et le
miséricordieux, je tiens à remercier vivement tous ceux qui, de
près ou de loin ont contribué, à l'aboutissement de cette thèse.*



Dédicaces



A mes très chers parents

Mr LOUBARIS Ismail

Mme EZZAHRI Samira

C'est grâce à vos encouragements, votre sacrifice, votre affection que j'ai pu accéder à ce noble métier, et que j'ai pu surmonter tous les obstacles durant ces longues années d'étude.

Je vous dédie cet humble travail, qui représente l'aboutissement de votre soutien et motivation. Vous êtes l'exemple de lucidité et de persévérance.

Puisse Allah vous accorder santé, bonheur, et longue vie.

A mon très cher frère

LOUBARIS Ziyad

A celui qui a su me soutenir durant cette longue épreuve, je te dédie mes sincères remerciements, pour le temps que tu m'as accordé, et pour l'aide nécessaire que tu m'as apporté durant mon cursus universitaire et au cours de la réalisation de cette thèse.

Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence a toujours été ma source de force.

Quoi que je dise je ne saurais point te remercier comme il se doit.

A mes chers grands parents

Mr LOUBARIS Abdellatif

Mme BENYOUSSEF Zineb

Mr EZZAHRI Mohammed

Mme ESSAADI Rabiaa

Je ne vous remercierai pas assez pour votre amour, affection, dévouement, et compassion, qui ont illuminé mon chemin et permis d'exaucer mon rêve, celui d'intégrer la médecine.

*A la mémoire de mon grand-père Monsieur EZZAHRI
MOHAMMED*

Qui m'a toujours encouragé et soutenue tous le long de sa vie.

A la mémoire de ma grand-mère Mme BENYOUSSEF Zineb

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière
pour votre âme.*

A ma chère tante Dr LOUBARIS Meryem et à ma chère cousine

SNASNI Halima

Je tiens à vous dédier ce mémoire, et à vous remercier pour vos précieux conseils et votre support durant mes années d'étude. Vous m'avez été d'une aide précieuse, je vous exprime mes sincères gratitude pour votre dévouement, et le temps que vous avez consacré à me soutenir.

A mes amis

A vous, Zakaria, Nada, Lina, Hanane, Ouissal, je suis reconnaissante d'avoir fait cette belle rencontre, d'avoir construit cette belle amitié et d'avoir partagé avec vous des moments de joie et de bonheur. Vive l'internat, Vive l'AMIR,



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*

*Nous vous remercions cher éminent maître de nous honorer de votre présidence de
notre jury de thèse, votre présence est un grand soutien pour tout étudiant, aussi
une incitation à présenter une thèse à la hauteur de vos espérances*

*Veillez agréer, 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*

Nous tenons à vous remercier cher maître, pour la grande confiance et le soutien permanent que vous m'avez accordé, pour votre disponibilité, vos pertinentes directives et votre patience dans le but de réaliser ce travail.

Veillez accepter notre profond respect et nos sincères reconnaissances.

À notre maître 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 heureux de vous avoir cher maître, membre de notre jury de thèse.

*Nous tenons à vous remercier d'avoir eu l'amabilité de juger ce travail, en tenant
compte de votre enrichissante expérience en matière d'encadrement*

Veillez accepter, cher maître, notre grande estime et haute considération.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Anass JEALDI,

Professeur en Hématologie Biologique

au centre de transfusion de l'HMIMV-Rabat

Nous vous adressons nos sincères remerciements d'avoir accepté de juger notre travail.

Toute ma gratitude s'adresse à vous cher maître qui m'a fait l'honneur d'examiner ce texte et de participer à la soutenance de cette thèse.



Liste des abréviations



ADCC : antibody dependant cell cytotoxicity

ADN : acide désoxyribonucléique

ARNm : ARN messenger

BSA : body surface area

CD : cluster de différenciation

CLA : cutaneous lymphocyte-associated antigen

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CSH : cellule souche hématopoïétique

CTCL : Cutaneous T-cell lymphoma

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DRESS sd : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
Syndrome

EBV : Epstein-Barr virus

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FISH : Fluorescence in situ hybridization

HAT : histones acétyltransférases

HDAC : Histone deacetylase

HLA : human leukocyte antigen

HTLV-1 : human T cell lymphoma virus 1

IFN- γ : Interféron gamma

IG	: immunoglobuline
IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
ISCL	: International Society of Cutaneous Lymphomas
ITIMs	: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif
LT	: lymphocytes T
LNH	: lymphome non Hodgkinien
MFCG	: Mycosis Fungoides Cooperative Group
MGG	: coloration de May-Grünwald Giemsa
MO	: moelle osseuse
MALT	: mucosa associated lymphoid tissue
MiARNs	: micro ARNs
MF	: mycosis fongoïde
MFCG	: Mycosis Fungoides Cooperative Group
MTC	: Central memory T cells
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institut
NCOR1	: Nuclear receptor corepressor 1
NK	: Natural killer cells
OMS	: organisation mondiale de santé
PCE	: La photochimiothérapie extracorporelle

PD-1 : death receptor-1

PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

PLC : Progéniteur lymphoïde commun

PLCG1 : Phospholipase C, gamma 1

PUVA : psoralen and ultraviolet A (photochimiothérapie)

REAL : revised european-american classification of lymphoid neoplasms

SALT : skin associated lymphoid tissue

SCF : stem cell factor

SEER : The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)

SS : syndrome de Sézary

mSWAT : Modified severity-weighted assessment tool

TCR : T cell receptor

TEM : Effector memory T cells

Th : lymphocyte T helper

TNF α : Tumor necrosis factor

TNM : Tumor Nodes Metastasis

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

WES : whole exome sequencing

WGS : Whole-genome sequencing

WHO : World Health Organization

Liste des figures

Figure 1 : Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Microscopie optique	5
Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme	6
Figure 3 : les 4 couches de l'épiderme	8
Figure 4 : les quatre couches de la peau et ses annexes.....	10
Figure 5 : Albert Sézary et aspect microscopique de la cellule de Sézary	19
Figure 6 : Aspect microscopique de la cellule de Sézary	19
Figure 7 : Composition de la rate	26
Figure 8 : Constitution des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau	27
Figure 9 : Immunité innée	28
Figure 10 : Immunité acquise.....	28
Figure 11 : Physiopathologie de syndrome de Sézary	37
Figure 12 : Les cytokines sécrétées par les cellules de Sézary et leurs effets.	38
Figure 13 : SS marqué par une érythrodermie	41
Figure 14 : collection du service : érythrodermie infiltrée avec aspect « drapé » du dos	41
Figure 15 : Mycosis fongoïde-like, syndrome de Sézary précoce.....	42
Figure 16 : « faciès léonin » chez des patients atteints de SS	43
Figure 17 : Erythrodermie avec fissuration sur les mains et les bras d'un patient atteint de S.S.	44
Figure 18 : Kératodermie palmo-plantaire chez un patient atteint de (SS)	44
Figure 19 : Ectropion chez un patient atteint de (SS).....	45
Figure 20 : Onychodystrophie chez un patient atteint de SS	45
Figure 21 : Alopécie inégale	46
Figure 22 : hyperkératose subunguale, et décoloration jaune brun	47
Figure 23 : Décoloration jaune brun de tous les ongles avec un épaissement important.....	47
Figure 24 : Hémorragie en éclat, décoloration jaunâtre, onycholyse et onychomadèse	47
Figure 25 : Décoloration jaune brun des ongles avec onycholyse, onychomadèse et hyperkératose sous unguéale	48
Figure 26 : Les atteintes unguéales les plus fréquentes dans le SS	49
Figure 27 : Les atteintes unguéales spécifiques du SS	50
Figure 28 : Un exemple d'infiltrat périvasculaire sans implication épidermique dans les SS : le système hyperchromatique de taille moyenne les lymphocytes ont révélé une prédominance marquée des CD4 sur les CD8	52
Figure 29 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme avec des éosinophiles dispersées.....	52
Figure 30 : Exemple de SS avec épidermotropisme de lymphocytes de taille moyenne et infiltration dermique superficielle de lymphocytes similaires	53
Figure 31 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrier.....	54
Figure 32 : Biopsie cutanée montrant une perte de l'expression CD7 chez un patient atteint de SS... ..	56

Figure 33 : Biopsie cutanée montrant une expression du PD-1 chez un patient atteint de SS	57
Figure 34 : Cellule de Sézary sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa.	59
Figure 35 : Cellule de Sézary de petite taille	60
Figure 36 : Cellule de Sézary de grande taille.....	60
Figure 37 : Classes des marqueurs biologiques au cours du SS.....	67

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison entre les classifications EORTC, Kiel et REAL	14
Tableau 2 : OMS-EORTC 2005, fréquence et survie estimé.....	14
Tableau 3 : Actualisation 2016 de la classification OMS 2	15
Tableau 4 : Classification OMS-EORTC 2018 des lymphomes cutanés primitifs avec fréquence et survie	17
Tableau 5 : Altérations génétiques dans le syndrome de Sézary	32
Tableau 6 : Première classification des MF/SS.....	73
Tableau 7 : Equivalence entre stadification et classification TNM dans le MF/SS	74
Tableau 8 : Classification TNMB actuelle.....	76
Tableau 9 : Stadification ganglionnaire histopathologique dans le MF/SS	77
Tableau 10 : Classification TNM actuelle des MF/SS.....	78
Tableau 11 : Stadification ISCL/EORTC révisées 2007 du MF/SS	80
Tableau 12 : Résumé des recommandations de l'ISCL/EORTC	87
Tableau 13 : Diagnostic différentiel du SS	91
Tableau 14 : Variantes des CTCL dans le diagnostic différentiel du SS.	91
Tableau 15 : Principales causes de l'érythrodermie.....	92
Tableau 16 : Principaux traitements du MF/SS en fonction du stade EORTC/ISCL	108
Tableau 17 : Les recommandations dans le traitement du SS en première intention	109
Tableau 18 : Les recommandations dans le traitement du SS en deuxième intention	110
Tableau 19 : Les facteurs de mauvais pronostic au cours du SS.....	114



Sommaire



Introduction	1
Rappel histologique de la peau	4
1. Epiderme	6
1.1. Couche basale :	7
1.2. Couche spinieuse :	7
1.3. Couche granuleuse :	7
1.4. Couche cornée :	7
2. Jonction dermo- épidermique	8
3. Derme	9
4. Hypoderme	10
5. Annexes cutanées	10
Classification des lymphomes cutanés primitifs	11
Historique	18
Epidémiologie	20
Physiopathologie	22
1. Immunologie	23
1.1. Organes lymphoïdes primaires :	23
1.1.1. Moelle osseuse :	23
1.1.2. Thymus :	24
1.2. Organes lymphoïdes secondaires	24
1.2.1. Ganglions lymphatiques	25
1.2.2. Rate	25
1.2.3. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)	26
2. Facteurs étiologiques	29
2.1. Facteurs génétiques	29
2.1.1. Aberration chromosomique :	29
2.1.2. Mutations somatiques :	32
2.1.3. Rôle du KIR3DL2/CD158K	33
2.2. Facteurs environnementaux et professionnels	35
2.3. Facteurs intrinsèques :	36
2.3.1. Infections	36

2.3.2. Immunodépression.....	36
2.3.3. Prédisposition génétique et caractère héréditaire :.....	37
Diagnostic positif.....	39
1. Diagnostic clinique.....	40
2. Diagnostic histologique.....	51
2.1. Examens anatomopathologiques.....	51
2.2. Immunohistochimie.....	55
2.3. Biopsie ostéo-médullaire.....	58
3. Diagnostic biologique.....	58
3.1. Hémogramme.....	58
3.2. Frottis sanguin.....	58
3.3. Immunophénotypage par CMF.....	62
3.3.1. Principe de base de la CMF.....	62
3.3.2. Immunophénotypage au cours du SS.....	63
3.4. Biologie moléculaire.....	65
3.4.1. Principe de clonalité dans le SS.....	65
3.4.2. Marqueurs biologiques.....	66
3.4.3. Marqueurs de surface cellulaire.....	67
3.5. Examens biologiques secondaires.....	69
Stadification du syndrome de Sézary.....	72
1. Modifications concernant la peau T.....	74
2. Modifications concernant le nœud N.....	77
3. Modifications concernant l'envahissement viscéral M.....	78
4. Modifications concernant l'envahissement sanguin B.....	79
5. Stadification :.....	79
Bilan d'extension.....	82
1. Clinique :.....	83
2. Histologie :.....	84
3. Biologie :.....	84
4. Imagerie :.....	85

Diagnostic différentiel	88
1. Erythrodermies non tumorales :	89
2. Erythrodermies tumorales :	90
Prise en charge thérapeutique	93
1. Moyens thérapeutiques :.....	95
1.1. Traitements locaux	95
1.1.1. Corticostéroïdes topiques	95
1.1.2. Moutarde azoté : Chlormétine.....	95
1.1.3. Rétinoïde topique : Bexarotène	96
1.1.4. Immunomodulateurs : Carmustine, Imiquimod	96
1.1.5. Photothérapie UV	97
1.1.6. Radiothérapie locale.....	97
1.1.7. Electronothérapie corporelle totale	97
2. Traitements systémiques	98
2.1. Interféron alpha	98
2.2. Rétinoïdes.....	99
2.3. Interféron alpha associé aux rétinoïdes	99
2.4. Chimiothérapie	100
2.5. Immunothérapie	102
2.6. Photochimiothérapie extracorporelle (PEC).....	104
2.7. Inhibiteurs des histones déacétylases	105
2.8. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	106
3. Indications	109
4. Surveillance	110
Pronostic	111
1. Facteurs cliniques :	113
2. Facteurs biologiques :	113
3. Facteurs histopathologiques :	113
Conclusion	115
Résumés	117
Bibliographie	121



Introduction



Le syndrome de Sézary (SS) est une variante érythrodermique et leucémique rare des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) qui appartient au groupe des lymphomes non hodgkiniens (LNH) résultant de la prolifération maligne des cellules T qui hébergent la peau (1). Les SS et les mycosis fongoïdes (MF) sont les formes les plus courantes de LCCT, représentant environ 65 % des cas, tandis que les SS représentent environ 3 % de tous les LCCT (2). On suppose que les LCCT sont à prédominance masculine et que l'âge médian d'apparition de la maladie se situe entre la cinquième et la sixième décennie (3).

Le comportement des SS est agressif avec une survie médiane de 1 à 5 ans (2). Le SS et le MF érythrodermique (E-MF), qui est considéré comme une forme avancée de MF avec une implication sanguine absente ou minimale, peuvent être appelés CTCL érythrodermique (E-CTCL) (2,4). En cas d'atteinte sanguine, le terme L-CTCL leucémique est utilisé et s'applique donc à tous les cas de SS. (1)

Le SS est caractérisé cliniquement par une triade, qui regroupe une érythrodermie généralisée prurigineuse associée à des polyadénopathies généralisées, avec la présence de cellules mononuclées « monstrueuses » dans le sang périphérique.

Dans le but d'établir le diagnostic du SS, il faudrait tenir compte des signes cliniques, un frottis sanguin comportant des lymphocytes T à noyau atypique cérébriforme, et prouver la présence de clone lymphocytaire T au niveau de la peau, les ganglions et le sang. (5)

En dépit de la rareté de cette pathologie, les études menées manquent constamment d'évidences scientifiques ce qui conduit à la non résolution de son mécanisme physiopathologique exact et à la non détermination de sa cause. De ce fait, le SS réside à ce jour une pathologie malheureusement incurable et mortelle.

L'absence de ressources thérapeutiques efficaces aggrave le pronostic de SS, et son traitement reste essentiellement à visée palliative dans la majorité des cas. L'objectif de notre travail est d'éclaircir les aspects physiopathologiques récents, décrire son diagnostic et de mettre la lumière sur les diverses thérapeutiques proposées.



*Rappel histologique
de la peau*

La peau est un organe complexe, qui constitue l'enveloppe de revêtement de l'organisme, elle constitue un obstacle entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, elle a pour but :

- Procurer un échange entre notre organisme et le milieu environnant
- Préserver notre corps contre les nuisances extérieures.

Chez l'homme, elle est l'un des organes les plus importants du corps et représente 16% du poids corporel, avec une surface d'environ 2 m² pour 5 kilos de poids. (6)

Ses composants sont de la surface vers la profondeur, l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, derme et l'hypoderme. (Figure 1)

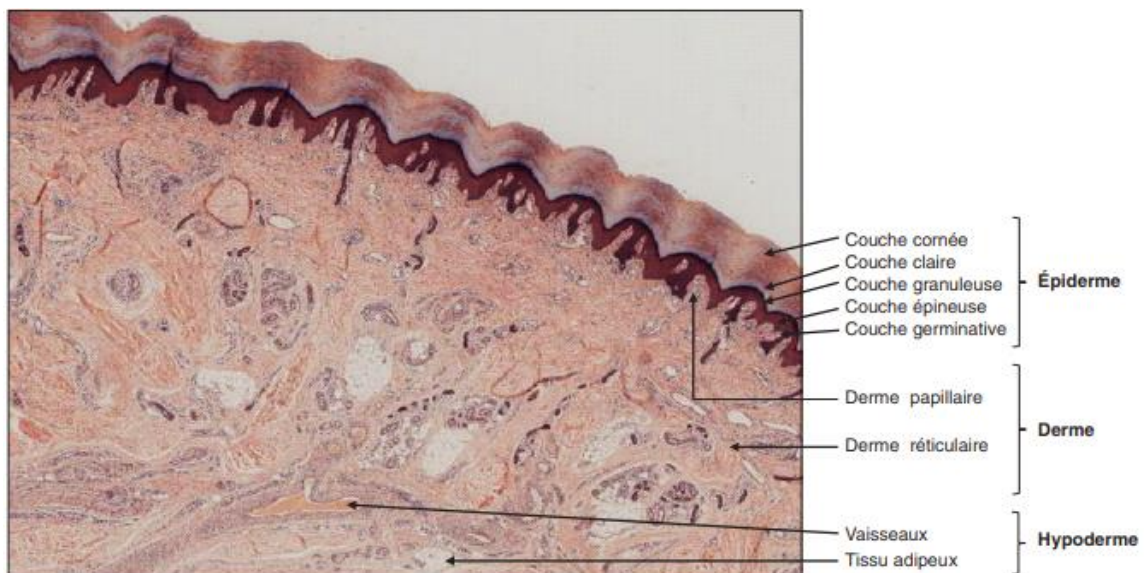


Figure 1 : Coupe transversale de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Microscopie optique (7)

1. Epiderme

L'épiderme correspond à la couche la plus superficielle de la peau, séparé du derme par la membrane basale. Il assure une fonction de protection mécanique par sa stratification, de protection chimique par la présence de kératines, de protection contre les ultraviolets grâce à l'action des mélanocytes. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié kératinisé composé de quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, qui représentent la plus grande population cellulaire (85 à 90 % des cellules), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. (7) (Figure 2)

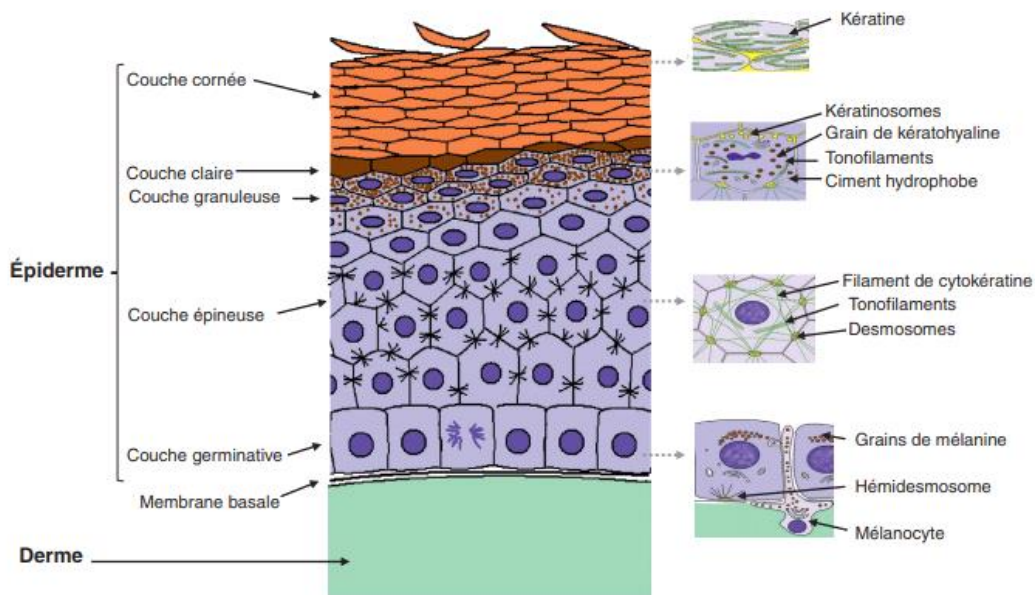


Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme (7)

En microscopie électronique, l'épiderme est formé de 4 couches (Figure 3) :

1.1. Couche basale :

Constituée par les kératinocytes qui s'accrochent sur la jonction dermo-épidermique (JDE), et forment une seule assise cellulaire disposée en « palissade » de forme cylindrique, claires, cytoplasme et noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la JDE. (Figure 5) (8)

1.2. Couche spinieuse :

Formée de plusieurs assises (5 à 15 assises) de kératinocytes polygonaux à noyau arrondi clair, 2 nucléoles et un cytoplasme plus foncé. Sur leurs contours, se fixent les desmosomes qui accolent les kératinocytes entre eux.

1.3. Couche granuleuse :

Formée de multiples assises de cellules aplaties aux grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. C'est la manifestation au niveau du cytoplasme des kératinocytes des granulations basophiles qui détermine cette couche. (8)

1.4. Couche cornée :

Les kératinocytes perdent finalement leur noyau et deviennent des cornéocytes.

Le déplacement des kératinocytes à travers l'épiderme se déroule en 3 semaines. Dans quelques processus pathologique, tels que le psoriasis, ce temps peut être raccourci. (8)

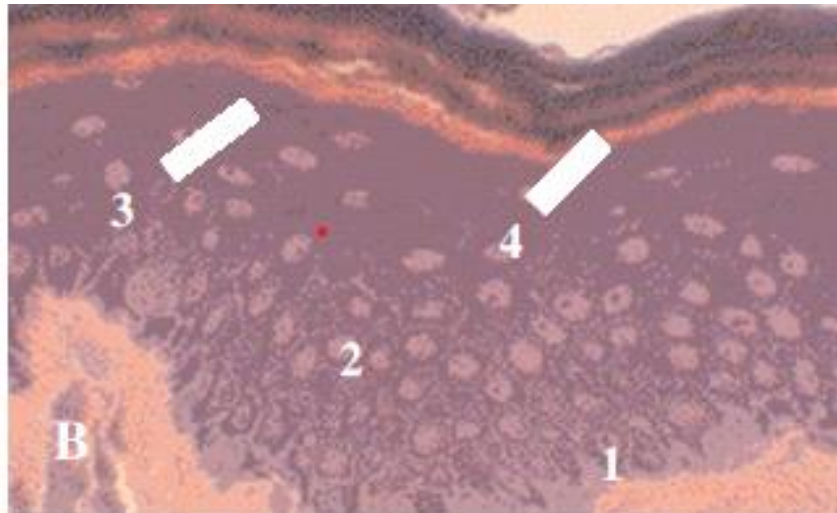


Figure 3 : les 4 couches de l'épiderme (8) 1 : couche basale 2 ; couche spineuse 3 : couche granuleuse 4 : couche cornée

2. Jonction dermo- épidermique

La JDE est une lame continue de matrice extracellulaire qui siège entre la couche basale de l'épiderme et le tissu conjonctif du derme.

Parmi ses fonctions les plus importante :

- **Adhésion dermo- épidermique** : L'altération d'origine immunologique ou génétique d'une des molécules entrant dans sa composition entraîne les dermatoses bulleuses sous épidermique

- **Barrière sélective** permettant le contrôle des échanges moléculaires et cellulaires entre l'épiderme et le derme

- **Transmission des signaux** : Entre la matrice extracellulaire et les cellules

de l'épiderme grâce à certaines molécules de la JDE

- **Polarisation des kératinocytes basaux** déterminant l'organisation spatiale de la structure de l'épiderme.

- **Cicatrisation** : l'intégrité de la JDE est indispensable à la migration des kératinocytes basaux : 1^{ère} étape de la restitution de l'épiderme

La JDE joue un rôle primordial dans l'adhérence dermo-épidermique et présente un grand intérêt dans les dermatoses bulleuses.

3. Derme

Le derme est un tissu conjonctif composé essentiellement de cellules conjonctives, fibres de collagène et élastique, de cellules dendritiques, de macrophages et de mastocytes (7). Les vaisseaux s'arrêtent au niveau de la couche basale de l'épiderme, le derme ne contient pas de vaisseaux (6) Il abrite des annexes épidermiques qui sont les glandes sudoripares eccrines, apocrines ainsi que des follicules pilosébacées (7)

Il peut être divisé en deux zones :

- **Le derme papillaire** : Il forme en regard des crêtes épidermiques, des papilles dermiques primaires et secondaires. Ces papilles renferment du collagène de type I et III et des fibres élastiques, orientées perpendiculairement par rapport à la jonction dermo-épidermique. (7)

- **Le derme réticulaire** : Il contient du collagène de type I disposé en treillis et des fibres élastiques. Les fibres sont surtout orientées de manière parallèle à la jonction dermo-épidermique. (7)

4. Hypoderme

L'hypoderme constitue la couche la plus profonde de la peau, il est formé d'un tissu conjonctif lâche contenant des adipocytes et des fibres de collagène. Il comprend deux parties : une partie superficielle, le pannicule adipeux formé de lobules d'adipocytes, et une partie profonde qui est reliée au derme par du tissu conjonctif dense, les ligaments cutanés. L'hypoderme est richement vascularisé. (7) Il joue un rôle important notamment par ses fonctions métabolique, plastique, mécanique, et de thermorégulation.

5. Annexes cutanées

Les annexes cutanées proviennent d'une source ectoblastique et sont les glandes cutanées et les phanères.

Les glandes cutanées se composent des glandes sudoripares eccrines, des glandes sudoripares apocrines ainsi que des glandes sébacées qui sont liées aux poils qui forment le follicule pilosébacé. Les phanères comportent les poils et les ongles.

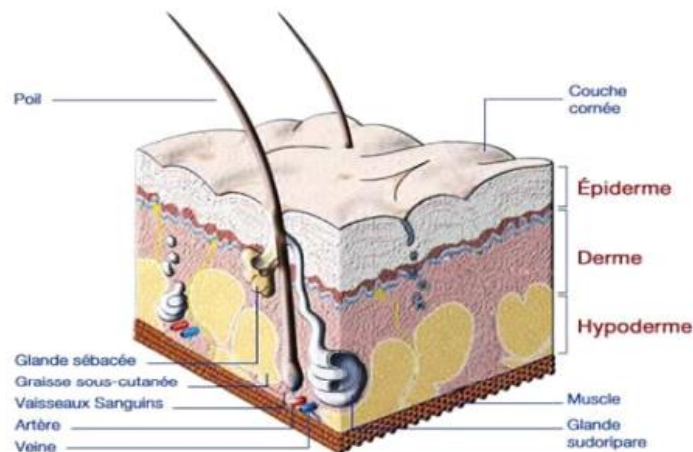


Figure 4 : Les quatre couches de la peau et ses annexes



*Classification
des lymphomes cutanés primitifs*

Les lymphomes cutanés sont définis comme étant une prolifération lymphocytaire à point de départ cutané, sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral dans les 6 mois suivant le diagnostic. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies caractérisé par une prolifération clonale T ou B maligne de lymphocytes localisées primitivement au niveau de la peau. (9)

Les lymphomes cutanés correspondent à la deuxième localisation la plus répandue des lymphomes extra-ganglionnaires. Les lymphomes T cutanés constituent 75% à 80% des lymphomes cutanés primitifs, alors que les lymphomes B cutanés représentent 20% à 25%. (9)

La première classification établie se basait sur la maturation cellulaire lymphoïde et son homologue néoplasique. Elle faisait appel à la classification conçue pour les lymphomes ganglionnaires et appliquait des protocoles thérapeutiques non adaptés aux lymphomes cutanés surtout ceux de faible grade de malignité. (9) (Tableau1)

Le groupe européen d'étude des lymphomes cutanés « EORTC » a mis à disposition en 1997 une nouvelle classification plus convenable aux lymphomes cutanés primitifs qui a mis en évidence des caractéristiques propres aux lymphomes cutanés. (Tableau 2) Cette classification a bénéficié d'une actualisation en 2005.

En 2008, la classification OMS a inséré à la classification des tumeurs hématopoïétiques, les lymphomes de présentation cutanée primitive ou exclusive. Cette classification avait pour but de diminuer la séparation entre les lymphomes cutanés primitifs et secondaires. Il existe plusieurs lymphomes qui ont toujours une présentation extra-cutanée, et d'autre ont une présentation cutanée exclusivement. Certaines entités de lymphomes cutanés primitifs ont dans la majorité des cas une atteinte extra-cutanée associée tel que le syndrome

de Sézary. (9) (Tableau 3)

En 2016, la classification OMS a noté l'apparition de nouvelles entités indolentes, et le terme « Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules » a été substitué par « Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules » (9) (Tableau 3)

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 1 : Comparaison entre les classifications EORTC, Kiel et REAL

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

Tableau 2 : OMS-EORTC 2005, fréquence et survie estimé

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

Tableau 3 : Actualisation 2016 de la classification OMS 2

Grâce au développement des techniques d'immunophénotypage, de biologies moléculaires, et des connaissances cliniques, la classification OMS-EORTC 2005 a connu de nombreux progrès. Une nouvelle version a été publiée en 2018 dans la quatrième version du livre bleu de l'OMS. (Tableau 4).

Cette actuelle classification a connu plusieurs modifications, parmi lesquelles le remplacement du terme « lymphome cutané primitif à petites ou moyennes cellules T CD4+ » par la nouvelle nomination « syndrome lymphoprolifératif cutané primaire à petites ou moyennes cellules T CD4+ »

La partie de « papulose lymphomatoïde » a aussi été corrigé en ajoutant deux autres sous types différents. D'autres entités provisoires ont été incluses, il s'agit de l'ulcère monocutané à virus d'Epstein-Barr positif EBV et du lymphome cutané primitif à cellule T acral CD8+. (Tableau 4).

Classification OMS-EORTC 2018	Fréquence (%) ^a	Survie à 5 ans (%) ^a
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

Tableau 4 : Classification OMS-EORTC 2018 des lymphomes cutanés primitifs avec fréquence et survie



Historique



La première description du syndrome de Sézary (SS) fut par Sézary et Bouverain en 1938. Ils décrivent une forme disséminée de lymphome cutané associant une érythrodermie et la présence dans le sang de cellules « monstrueuses ». (10)

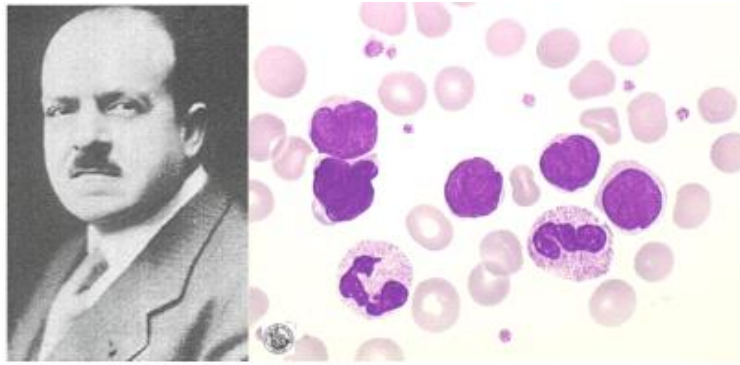


Figure 5 : Albert Sézary et aspect microscopique de la cellule de Sézary

Puis en 1961, Taswell et Winkelmann décrivent un aspect caractéristique du noyau des cellules de Sézary qui est irrégulier, cérébriforme, convoluté. (11) Cet aspect sera approuvé grâce à la microscopie électronique en 1968 par Lutzner.

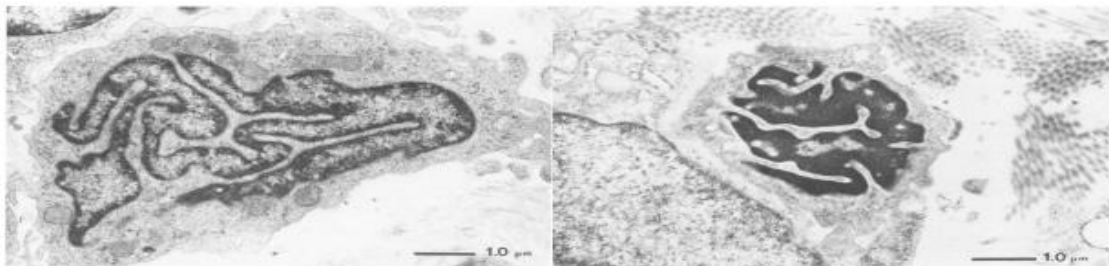


Figure 6 : Aspect microscopique de la cellule de Sézary

En 1973, Lutzner exposera l'existence d'une variante de petite taille 10 à 12 μ de diamètre. (12)

Par la suite, Brouet et son équipe affirment en 1973, que les cellules de Sézary ont un phénotype de lymphocyte.



Epidémiologie

L'épidémiologie du syndrome de Sézary reste difficile à établir car il s'agit d'une pathologie rare. Les données disponibles montrent un état d'incidence en Europe de 0,84 nouveaux cas par an et par million d'habitants. (13) Aux Etats Unis, le taux d'incidence de 2005 à 2008 pour 100000 habitants par année était de 0.01 avec une variabilité entre les pays.

Il touche préférentiellement les hommes âgés de plus de 60 ans avec une nette prédominance pour les sujets de phototype clair. (14)

Le (SS) est une maladie agressive, son pronostic est particulièrement sombre avec une médiane de survie comprise entre 2 et 4 ans. (15)



Physiopathologie

Le syndrome de Sézary (SS) fait partie des lymphomes cutanés dont la physiopathologie reste encore mal élucidée. Il fait partie des lymphomes cutanés T primitifs, ce qui signifie que la peau est le premier ou l'unique organe atteint. Ces lymphomes sont constitués de lymphocytes T mémoires à tropisme cutané, qui leur est conféré par l'expression à leurs surfaces de marqueurs spécifiques tels que le CLA (cutaneous lymphocyte antigen) qui interagit avec le récepteur E-selectine présent dans les veinules post capillaires du derme. Ces lymphocytes T matures sont habituellement recrutés dans la peau lors d'infections cutanées, afin de préparer une réponse immunitaire spécifique. (16)

1. Immunologie

L'immunité est définie comme étant la majorité des mécanismes qui défendent l'organisme contre un agent pathogène, en particulier infectieux ou tumoral.

Le système immunitaire est composé de deux types d'organes lymphoïdes :

1.1. Organes lymphoïdes primaires :

Représentés par la moelle osseuse et le thymus. Ils interviennent dans la production, le développement, et la maturation des lymphocytes

1.1.1. Moelle osseuse :

Située au centre de l'os, elle est le siège de l'hématopoïèse. Les éléments figurés du sang proviennent de la MO à partir des cellules souche hématopoïétique (CSH) qui se différencie du fait de l'influence de divers facteurs. On retrouve la myélopoïèse qui signifie la formation de cellules matures myéloïdes, et la lymphopoïèse qui implique la formation de cellules matures lymphocytaires soit les lymphocytes B qui arrivent à maturité au niveau de la MO, et les lymphocytes T qui vont au thymus pour acquérir leur maturité.

1.1.2. Thymus :

Le thymus est situé au niveau du médiastin antéro-supérieur entre le sternum et les grands vaisseaux. C'est un organe composé de multiples lobes, chaque lobe est divisé en lobules séparés entre eux par des trabécules. Ces lobules sont constitués de deux zones : la partie centrale est nommée la médullaire, et la partie externe est la corticale. Ces différentes zones contiennent des cellules épithéliales, des fibroblastes, des cellules dendritiques, et des macrophages.

La lymphopoïèse T se déroule dans le thymus selon trois étapes successives au cours desquelles se constitue le complexe CD3-TCR :

La première étape se déroule dans la zone corticale du thymus, où se manifeste une prolifération intense des thymocytes corticaux qui sont stimulés par les SCF et IL-7, et les chaînes du TCR commencent à se réarranger.

La deuxième étape se déroule aussi dans la zone corticale, les cellules de la première étape évoluent vers des thymocytes communs, et a lieu un Réarrangement au locus α et une coexpression en surface des molécules CD4 et CD8.

La troisième étape a lieu dans la zone médullaire du thymus, où les cellules de la deuxième étape se développent en thymocytes matures et expriment soit CD4+ ou CD8+ naïfs, puis passent dans les vaisseaux sanguins.

1.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires sont définis par les ganglions lymphatiques, la rate, et les tissus lymphoïdes. Ils interviennent dans l'interaction entre l'antigène et le lymphocyte.

1.2.1. Ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des amas de tissus lymphoïdes, qui peuvent être arrondis ou réniformes. Ils existent au niveau de tout le corps, mais se regroupent essentiellement au niveau cervical, axillaire, abdominal, et inguinal.

Chaque ganglion a son propre système lymphatique afférent, et un vaisseau lymphatique efférent qui permet de drainer la lymphe des tissus vers les ganglions lymphatiques. La lymphe est constituée par des antigènes solubles, des cellules dendritiques, et des cellules présentatrices d'antigène qui capturent les antigènes des agents infectieux qui peuvent s'introduire dans les tissus. Le phénomène de capture et de transport des antigènes a pour but de les rassembler dans les ganglions lymphatiques et donc d'activer la réponse immunitaire des lymphocytes T et B.

1.2.2. Rate

La rate est un organe lymphoïde volumineux, de forme ovale, située au niveau de l'hypochondre gauche. Elle est composée de deux formes de tissus :

- Pulpe rouge : constituée par des macrophages et des érythrocytes qui permettent de dégrader les hématies sénescents.

- Pulpe blanche : comporte les lymphocytes T et B. Elle est située autour des artérioles qui pénètrent la capsule de rate associées à des cloisons de collagène, dans cette région les lymphocytes T sont autour des artérioles dans la gaine lymphocytaire péri-artériolaire (PALS) et sont entourés de lymphocytes B qui constitue la zone marginale. Aux limites de la PALS, de nombreuses accumulations de lymphocytes B sont remarquées. Au cours d'une réaction immunitaire, ces derniers se développent en vrais follicules ayant un centre germinatif et une enveloppe folliculaire.

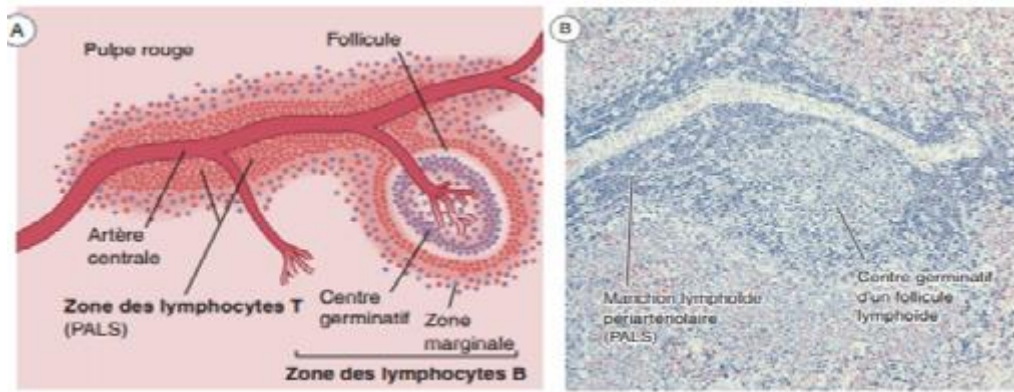


Figure 7 : Composition de la rate

1.2.3. Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Le MALT est composé d'un groupe de cellules lymphoïdes qui se trouve au niveau du tissu sous-muqueux du tube gastro-intestinal, des voies urinaires et des glandes lacrymales. On retrouve des structures lymphoïdes diffuses ou bien individualisées qui sont organisés en sentinelle afin d'être en alerte contre les antigènes qui pénètrent dans les épithéliums.

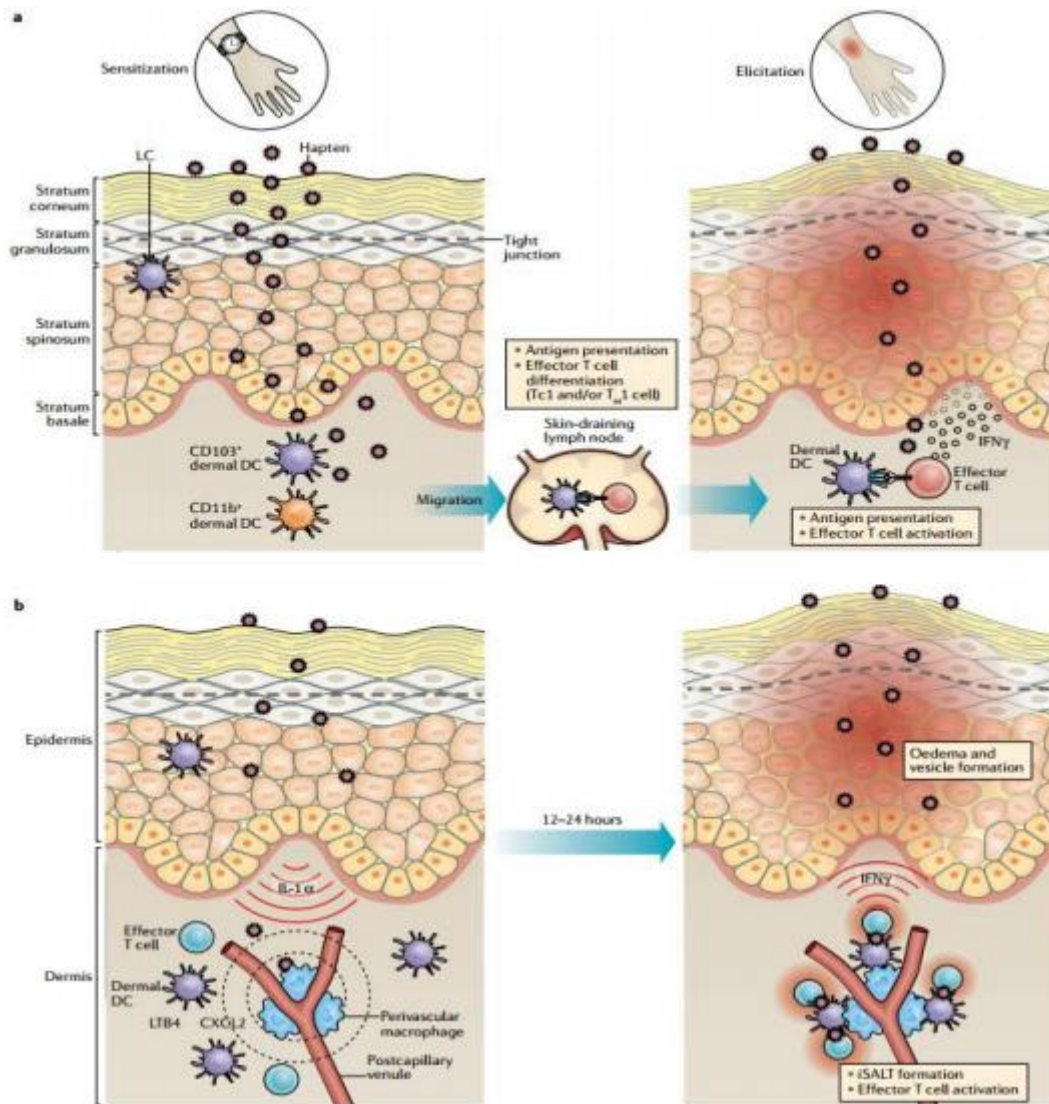


Figure 8 : Constitution des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau

Le système immunitaire a pour fonction de prévenir les maladies infectieuses et de les supprimer, on distingue deux types d'immunité :

- Immunité innée : rapide, constituée par les mécanismes naturels de défense à savoir la peau et les muqueuses, ainsi que les substances sécrétées. Les cellules impliquées sont les monocytes, granulocytes et les cellules NK. (Figure 9)

▪ Immunité acquise : lente, elle comprend l'immunité humorale qui implique les anticorps produits par les lymphocytes B, et l'immunité à médiation cellulaire qui agit grâce aux lymphocytes T. (Figure 10)

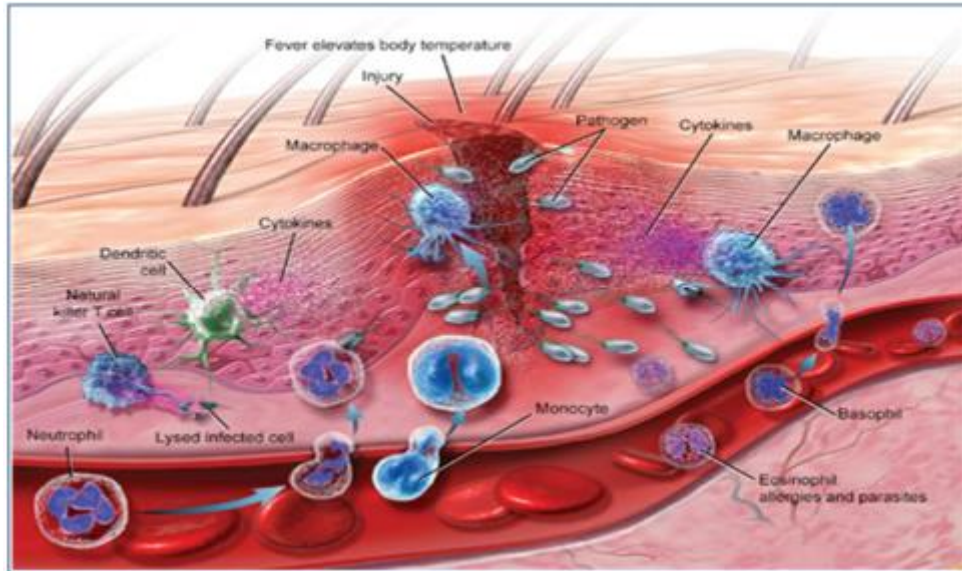


Figure 9 : Immunité innée

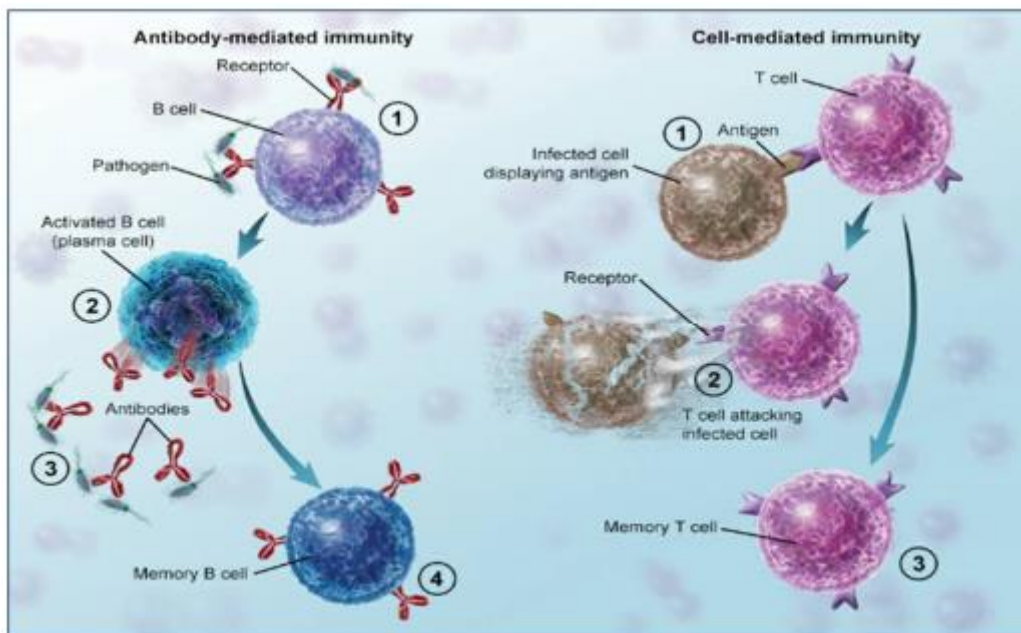


Figure 10 : Immunité acquise

2. Facteurs étiologiques

Plusieurs facteurs sont incriminés dans l'explication de la physiopathologie du SS.

2.1. Facteurs génétiques

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 structurelles et numériques chez les patients atteints de SS.

2.1.1. Aberration chromosomique :

Shah-Reddy et ses collègues ont décrits pour la première fois un réarrangement chez un patient atteint de SS qui consisterai en une translocation t(14 ;14) (q12 ;q31). Du même que Berger et Bernhein ont rapporté une modification sur le chromosome 14. Tandis que Johnson a constaté la présence d'anomalies sur les chromosomes 6 et 1.

Limon et son équipe ont aperçu chez leurs patients atteints de SS des remaniements affectant plusieurs chromosomes incluant 10q22-24 (quatre cas), 17p et 12p11-12 (trois cas), et 14q11 et 14q32 (deux cas) et 1 cas comportant une seule anomalie structurelle del(8)(p21). (17)

Mohr et son équipe, ont accompli une étude FISH sur un patient atteint de SS, ce qui a abouti à la clarification de la source de certaines aberrations chromosomiques. Cette étude a permis d'établir des translocations équilibrées sur les chromosomes 4 et 14, la délétion 6q, l'insertion au bras court du chromosome 1, et la monosomie du chromosome 10. La cytogénétique

conventionnelle a mis en évidence l'implication du chromosome 17. Dans 73% des cas, la variation atteignant la perte du chromosome 10 était la plus fréquente. Les autres chromosomes les plus couramment touchés étaient : 1, 6, 8, 9, 11 et 17, et les réarrangements structurels les plus atteints étaient sur les régions 1p, 1q, 2q, 6q et 8q. Une étude FISH a porté sur sept patients atteints de SS a révélé dans 86% des cas la délétion ou la translocation du bras long du chromosome 12. (17)

Xin Mao et ses collègues ont mené une étude en 2003 portant sur 274 patients atteints de SS. Ils ont démontré que 166 cas soit 61% ont des anomalies chromosomiques. L'aberration numérique la plus prédominante était la perte chromosomique, et les chromosomes les plus touchés étaient t 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%). 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%). Dix cas soit 6% de SS ont objectivé une addition de 19p et 17p, et l'isochromosome 17q a été décelé dans 17% des cas. Dans 10 cas, les bras chromosomiques les plus 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%). (18)

En tenant en compte toutes ces études, on en déduit que les chromosomes impliqués dans les aberrations numériques sont 10 (pertes dans 33 cas/144), 13 (pertes dans 15 cas/144), et 8 et 18 (gains dans 16 cas/144). Les pertes régionales sont à 17p (67 cas/230), 10q (54 cas/230), 6q, 9q, 10p et 9p (420 cas/230), les translocations les plus courantes sont t(1;10)(p;q) et t(1;4)(q;p) (trois cas/133) et

les bras chromosomiques les plus fréquemment impliqués dans les translocations sont 1p, 14q, 10q, 1q, et 8q (10 cas/133). (17,18)

Espinet et ses collaborateurs ont prouvé la corrélation entre la présence d'une monosomie du chromosome 10 et la diminution de la durée de vie. En outre Fisher et son équipe ont trouvé une liaison entre l'évolution clinique chez les malades atteints de MF/SS et les changements du nombre de copies conduisant à une survie plus courte, notamment les gains de 8q et les pertes de 6q et 13q qui sont de mauvais pronostic.

Caprini a réalisé une étude dans laquelle il démontre une nette diminution de la survie chez les patients présentant trois altérations chromosomiques ou plus. Toujours est-il qu'aucun marqueur clinique à ce jour n'a permis de dénoncer prématurément la maladie. (17)

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/casse)
			17q (36 ; 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)

Tableau 5 : Altérations génétiques dans le syndrome de Sézary

2.1.2. Mutations somatiques :

Wang et ses collègues ont effectués une étude sur un séquençage entier « WES » objectivant 4738 mutations somatiques. Le taux de mutations somatiques de l'ARNm ciblé était de 3.85 mutations/Mb et 2.75 mutations/Mb

de mutations non synonymes. La mutation la plus courante qui représentait 73% du total était la transition C>T, elle était assignée à deux processus distincts :

- 43% se situaient au niveau des sites NpCpG, principalement lié à l'âge
- 30% se trouvaient sur des sites NpCpC, considéré comme étant lié aux rayons ultraviolets B UVB.

Il a été démontré que le rayonnement UVB est impliqué dans l'augmentation de la fréquence des mutations, de ce fait il est considéré comme un puissant mutagène. Sur cette étude, 13 patients avaient déjà reçu un traitement cutané par UVB ou UVA, il a été noté qu'il n'existe aucune liaison entre l'exposition aux rayons UV et la présence de la signature UVB. (19,20)

Da Silva Almeida et ses collaborateurs ont mené une étude qui a détecté des mutations somatiques au niveau des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et la signalisation intracellulaire. Ils ont objectivé 1123 gènes affectés par les mutations somatiques dans le SS. (21)

Il a été établi dans la pathogénèse du SS, que plusieurs mutations somatiques ponctuelles qui affectent de nombreux gènes soient impliquées. En particulier PLCG1, STAT5B, GLI3, CARD11, NAV3, RIPK2, IL6, RAG2 et ITPR2. (22)

2.1.3. Rôle du KIR3DL2/CD158K

Le marqueur CD158K qui est également connu sous le nom KIR3DL2 a été identifié en 1996, c'est le marqueur spécifique des cellules de Sézary. Il appartient à la famille des KIRs (*Killer Immunoglobulin-like receptor*) des cellules NK. (23,24)

Le CD158K possède quatre domaines dont trois extracellulaires et un

cytoplasmique avec deux motifs ITIMs Il est l'unique KIR à s'exprimer sous forme de dimère et neuf allèles du gène ont été identifiés. (23,25,26)

Il a été affirmé que le marqueur CD158K est un récepteur pour les oligodésoxynucléotides CpG qui induisent l'internalisation du CD158K en s'accompagnant par une déphosphorylation du facteur de transcription STAT3, suivie par la suite d'une apoptose. De plus, ce récepteur est impliqué dans l'inhibition de la lyse cellulaire médiée par les cellules NK ce qui entraîne ainsi une résistance à la mort cellulaire. De ce fait le CD158K est considéré comme étant une véritable cible thérapeutique. (23,27)

En résumé, il a été prouvé des aberrations génétiques courantes qui exercent une mission primordiale au cours de la genèse des lymphomes cutanés T primitifs notamment sur les chromosomes 1,6,10, et 11. Aussi bien que des mutations sur les gènes suppresseurs P53 placé sur le chromosome 17 et oncogène c-myc situé sur le chromosome 8, mais également des mutations survenant sur les gènes impliqués dans la fonction de l'apoptose. On ajoute à cela l'activité élevée de télomérase ; une enzyme qui catalyse l'addition d'une séquence répétée au cours de la réplication d'ADN dont le taux est augmenté dans les cellules cancéreuses. C'est un des facteurs qui participent à la multiplication et à l'immortalisation des cellules cancéreuses.

L'oncogénicité des lymphomes cutanés serait due à des dysrégulations immunitaires, notamment à un déséquilibre des cytokines : un excès de production des cytokines correspond au profil TH2 (IL-4, IL-5, IL-10) inhiberait l'action des cellules NK, des cellules dendritiques, et des lymphocytes T CD8, et conduirait à une forte diminution de l'apoptose et à l'accumulation dans la peau de ces lymphocytes T mémoires qui se multiplient de manière clonale. (16)

(figure 8)

Le développement d'infections opportunistes, qui représentent en outre la première cause de décès dans cette pathologie, est ainsi expliqué par ces dysrégulations immunitaires chez les patients atteints de lymphomes cutanés (16)

Le SS est également combiné à l'expression de gènes associés à Th2 tel que la protéine GATA-3 qui induit la sécrétion d'IL-4, IL-5, et d'IL-13 à partir des lymphocytes Th2, mais aussi la différenciation des lymphocytes Th0 vers Th2 tout en supprimant leur différenciation en lymphocytes Th15. Il est associé de plus à la l'émission de cytokines associés à Th2(IL-4, IL-5, IL-13)

Dans les LCT, les cytokines de signalisation IL-2, IL-7 et IL-15, qui sont toutes des cytokines utilisant JAK1 / JAK3, conduisent à l'activation de STAT5 et STAT3. Les protéines STAT transducteurs de signaux et activateurs de transcription (*signal transducers and activators of trans- cription*) sont à la fois des transmetteurs du signal et des activateurs transcriptionnels. Dès la réception du signal d'une cytokine à la membrane plasmique, les protéines STAT, en pause dans le cytoplasme sont phosphorylées par les tyrosine-kinases JAK. Elles s'agglomèrent alors en dimères et quittent vers le noyau où elles accélèrent la transcription de gènes cibles spécifiques.

2.2. Facteurs environnementaux et professionnels

- Les radiations : entraînent une progression de la maladie vers le stade tumorale particulièrement l'exposition au plutonium et au tritium.
- L'exposition répétée aux pesticides, herbicides, solvants organiques et aux métaux pourrait également conduire au développement du MF/SS.
- L'intoxication alcoolo-tabagique : Une étude américaine portant sur 324 cas

de patients atteints de MF et SS a montré une association significative observée chez les personnes qui avaient fumé des cigarettes pendant 40 ans ou plus.

- Certains médicaments : hydrochlorothiazide, béta2 agonistes et antidépresseurs comme la paroxétine.

- Certaines professions : Agriculteurs, horticulteurs, peintres, menuisiers et charpentiers connaissent un risque accru de MF / SS en s'exposant à des solvants tels le benzène et le trichloréthylène.

2.3. Facteurs intrinsèques :

2.3.1. Infections: CMV, HTLV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8.

Plusieurs études ont démontré que de nombreux agents infectieux joueraient un rôle dans le développement du MF/SS. Les patients atteints de MF/SS se révèlent dans la plupart du temps séropositifs pour EBV et CMV. Herne et All ont réalisé une étude qui a démontré que 97% des patients au stade avancé de MF/SS étaient séropositifs pour le CMV. (28,29)

Une autre étude a rapporté l'existence de séquences d'ADN proviral de HTLV-1 au niveau des cellules mononuclées du sang périphérique, prouvant ainsi une liaison entre le développement de MF/SS et l'HTLV-1. (28)

2.3.2. Immunodépression : transplantation d'organes, ou infection HIV

Les traitements immunosuppresseurs et l'immunodépression représentent un réel facteur de développement des CTCL. De multiples études ont démontré l'apparition de CTCL chez des patients après transplantation d'organes, chez des patients séropositifs au VIH, chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par biothérapie. (28,30)

2.3.3. Prédiposition génétique et caractère héréditaire :

Actuellement, il n'existe aucune affirmation de prédiposition génétique familiale. Néanmoins, des groupes familiaux de MF ont été décrits, ainsi que des liens avec des allèles d'HLA ont été signalés. (31,32)

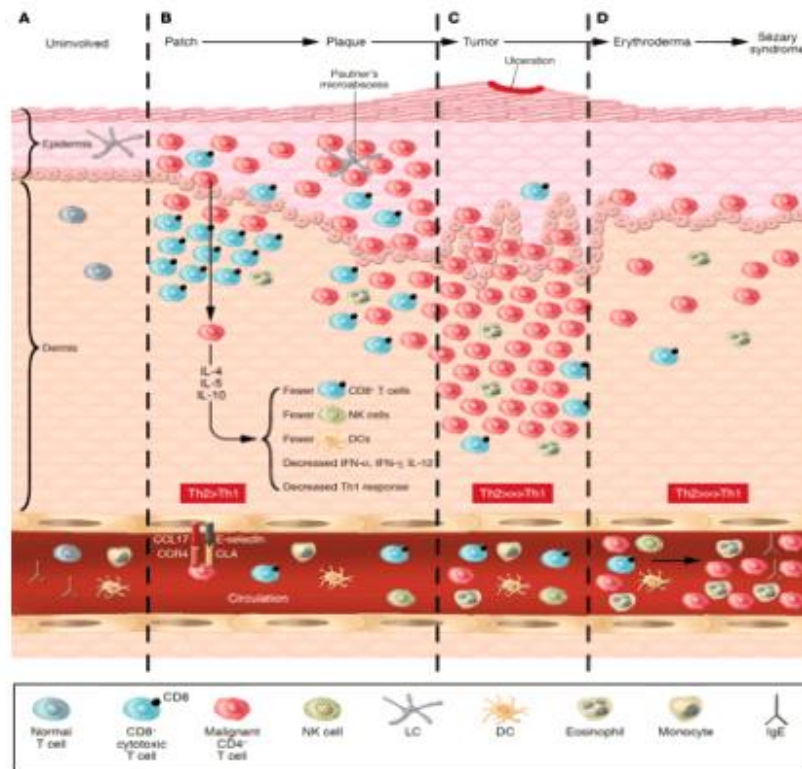


Figure 11 : Physiopathologie de syndrome de Sézary (16)

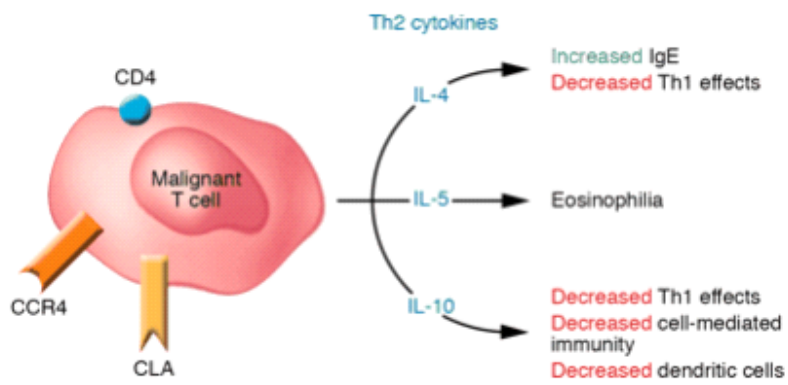


Figure 12 : Les cytokines sécrétées par les cellules de Sézary et leurs effets. (16)



Diagnostic positif

Le SS et le MF constituent les formes les plus fréquentes des CTCL. C'est un syndrome rare qui représente entre 3 et 5% des lymphomes T cutané primitifs. Il touche généralement l'adulte âgé en moyenne de 50ans. C'est un lymphome rare et agressif, caractérisé par la triade : érythrodermie, polyadénopathies généralisées, et la présence dans le sang de cellules de Sézary. (33,34)

Il s'agit d'un lymphome T cutané primitif qui se développe en premier lieu au niveau de la peau, sans qu'il n'existe une atteinte extra-cutanée lors du diagnostic, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire, viscérale ou médullaire.

Le système ISCL/EORTC a bien déterminé le diagnostic de SS, nécessitant ainsi une cohésion clinicopathologique et moléculaire rigoureuse. Son diagnostic repose à la fois sur des critères cliniques, biologiques, et histologiques.

1. Diagnostic clinique

Cliniquement, le SS est marqué par la présence d'une érythrodermie (figure 13 et 14) qui est défini comme étant un érythème couvrant 90 % de la surface corporelle. Cette érythrodermie d'allure chronique, est souvent pigmentée, œdémateuse, infiltrée, et toujours très prurigineuse (33). Elle peut également être sèche et squameuse voire discrète.

Un examen clinique complet est obligatoire, il permettra d'évaluer le pourcentage de la surface corporelle atteinte ainsi que les types de lésions existantes.



Figure 13 : SS marqué par une érythrodermie **Figure 14** : collection du service :
érythrodermie infiltrée avec aspect « drapé » du dos (35)

Ces signes cliniques peuvent être dépassés par une dermatite non spécifique, par un prurit généralisé qui est dans la majorité des cas intense, réfractaire aux médicaments et altère de façon importante la qualité de vie du patient (10). Des fois, il peut être précédé par le mycosis fongoïde (figure 15) qui sera classé par ISCL comme « SS précédé de MF ». (4,30)



Figure 15 : Mycosis fongoïde-like, syndrome de Sézary précoce.

Thomson et son équipe ont mené une étude rétrospective sur 176 patients atteints de SS de 1976 à 2010, qui a révélée des cas atypiques de SS, sans érythrodermie. Ils ont objectivé que ces patients ont le même sombre pronostic que ceux présentant une érythrodermie. (36)

Dans le but de déterminer les signes cliniques précoces chez les patients atteints de SS, Mangold et ses collaborateurs ont réalisé une étude sur 263 cas de 1976 à 2015, qui a démontré que l'érythrodermie existait chez seulement 25.5% des patients au début de la maladie, mais s'est développée par la suite chez 86.3% des patients. (37)

On peut retrouver au niveau du visage, une infiltration plus marquée avec un œdème important conduisant ainsi à ce qu'on appelle un « faciès léonin » qui est habituel dans le SS. (38) (figure 16)



Figure 16 : « faciès léonin » chez des patients atteints de SS

L'érythrodermie est dans la majorité des cas, associée à des polyadénopathies dont la taille est supérieure à 1.5cm. On retrouvera également l'envahissement de divers organes tels que le système nerveux, le foie, le rein, les poumons, ou encore la moelle osseuse. (2,39)

Des signes accompagnateurs peuvent s'y associer en particulier lors des stades avancés, tels que :

- Une onychodystrophie (Figure 20)
- Un ectropion (Figure 19)
- Une dépilation avec alopécie (Figure 21)
- Une kératodermie palmoplantaire fissuraire, pustulose, ulcérations, et bulles hémorragiques. (Figure 18)
- Une hépatosplénomégalie.
- Des troubles de thermorégulation, et des tremblements.



Figure 17 : Erythrodermie avec fissuration sur les mains et les bras d'un patient atteint de S.S.

(40)



Figure 18 : Kératodermie palmo-plantaire chez un patient atteint de (SS) (40)



Figure 19 : Ectropion chez un patient atteint de (SS) (40)



Figure 20 : Onychodystrophie chez un patient atteint de SS (41)



Figure 21 : Alopecie inégale (41)

Afin de décrire les caractéristiques de l'alopecie chez les patients souffrant de SS, Ming Yang Bi et son équipe ont procédé à une étude rétrospective. Ils ont démontré que sur 1550 patients, 38 patients ont eu l'alopecie soit un pourcentage de 2.5%. Cette alopecie était décrite soit par une perte inégale de cheveux soit par une perte universelle. Ils ont également remarqué que seuls les patients atteints de MF/SS présentant une érythrodermie généralisée ont eu une perte totale de cheveux. (42)

En ce qui concerne l'atteinte unguéale, elle est plus fréquente chez les sujets atteints de MF/SS à un stade avancé. Plusieurs types de lésions ont été décrites, à savoir : une hyperkératose subunguale (Figure 22), une décoloration jaunâtre (Figure 23), des hémorragies en éclats (Figure 24), une trachyonychie et une onychomadèse (Figure 25)



Figure 22 : hyperkératose subunguale, et décoloration jaune brun



Figure 23 : Décoloration jaune brun de tous les ongles avec un épaissement important



Figure 24 : Hémorragie en éclat, décoloration jaunâtre, onycholyse et onychomadèse



Figure 25 : Décoloration jaune brun des ongles avec onycholyse, onychomadèse et hyperkératose sous unguéale

Dalziel et ses collègues ont mené une étude sur 5 patients atteints de SS, ils ont trouvé que les 5 malades avaient des hémorragies en éclats. 4 malades présentaient une décoloration jaunâtre et 3 malades avaient une hyperkératose et une onycholyse subungale. Seulement 2 cas ont eu un épaissement de la plaque unguéale. (43)

Une étude rétrospective sur 15 sujets atteints de SS a été réalisée récemment par Parmentier et son équipe. Ils ont déduit que l'affection la plus courante était la décoloration jaunâtre des ongles qu'ils ont objectivés chez 7 patients sur 15. L'épaississement de la plaque unguéale et l'onychodystrophie ont été retrouvés chez 6 patients sur 15, l'hyperkératose sous unguéale chez 4 patients sur 15, l'onychomadèse chez 3 patients sur 15, et enfin la trachyonychie chez 2 patients sur 15. (43)

Damasco a lui aussi mené une étude rétrospective afin de déterminer l'atteinte unguéale la plus fréquente chez les patients atteints de SS. Il a retenu que les affections les plus communes étaient : la leuconychie, la paronychie, la trachyonychie, l'onycholyse, l'hyperkératose sous unguéale, la décoloration

jaunâtre des ongles et les hémorragies en éclat. (Figure 26) Il a constaté également que l'onychauxis, l'anonychie, l'entaille distale et l'onychoschizie étaient des atteintes spécifiques du SS. (44) (Figure 27)



Figure 26 : Les atteintes unguéales les plus fréquentes dans le SS

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

C,D : onycholyse et trachyonychie

E,F : leuconychie



Figure 27 : Les atteintes unguéales spécifiques du SS

A,B : onychauxis

C,D : entaille distale

E,F : onychoschizie

2. Diagnostic histologique

2.1. Examens anatomopathologiques

Le diagnostic histologique occupe une place importante dans le diagnostic du (SS), en réalisant plusieurs biopsies cutanées qui permettent d'orienter le diagnostic étiologique. La biopsie cutanée constitue la pierre angulaire du diagnostic des lymphomes cutanés primitifs, elle peut aussi être faite à partir d'un échantillon de ganglion lymphatique ou d'un autre organe infiltré.

En ce qui concerne les ganglions lymphatiques, l'ISCL et l'EORTC préconisent de faire le geste de biopsie exérèse si l'adénopathie mesure au moins 1.5cm ou si à l'examen physique, l'adénopathie palpable est ferme, irrégulière, groupée ou fixe. (5,45)

Les coupes histologiques des biopsies cutanées sont colorées à l'hématoxyline éosine safran pour permettre l'étude de la morphologie du tissu cutané. Dans le but d'orienter le diagnostic, il faut avoir recours aux anomalies histologiques suivantes : (5,46)

Infiltrat monomorphe constitué de lymphocytes T atypiques aux noyaux cérébriformes en bandes confluentes sous-épidermiques (figure 24) correspondant à des lymphocytes disposés en « file indienne ». Dans quelques cas, on constate la présence d'un infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire englobant quelquefois des cellules atypiques avec un nombre inconstant d'éosinophiles. Les ganglions lymphatiques sont régulièrement envahis par cet infiltrat. (2,45,47)

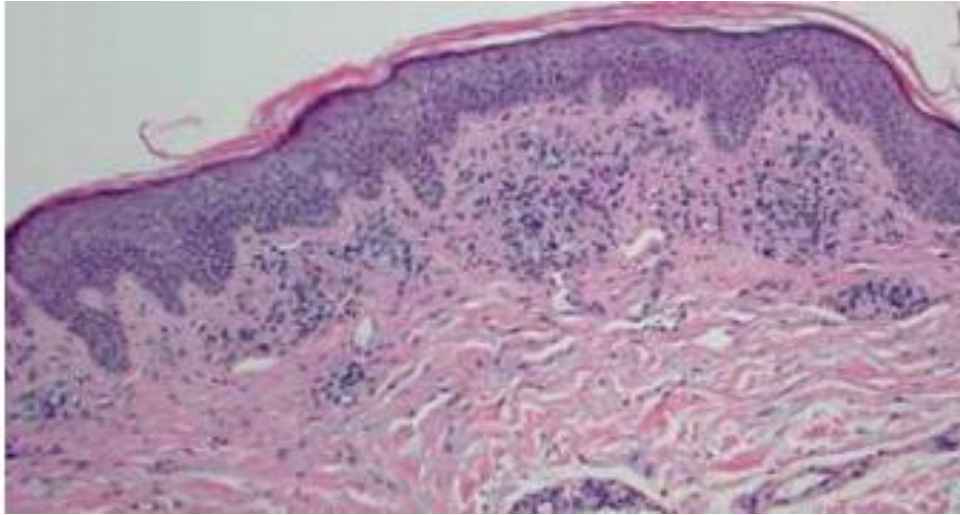


Figure 28 : Un exemple d'infiltrat périvasculaire sans implication épidermique dans les SS : le système hyperchromatique de taille moyenne les lymphocytes ont révélé une prédominance marquée des CD4 sur les CD8 (48)

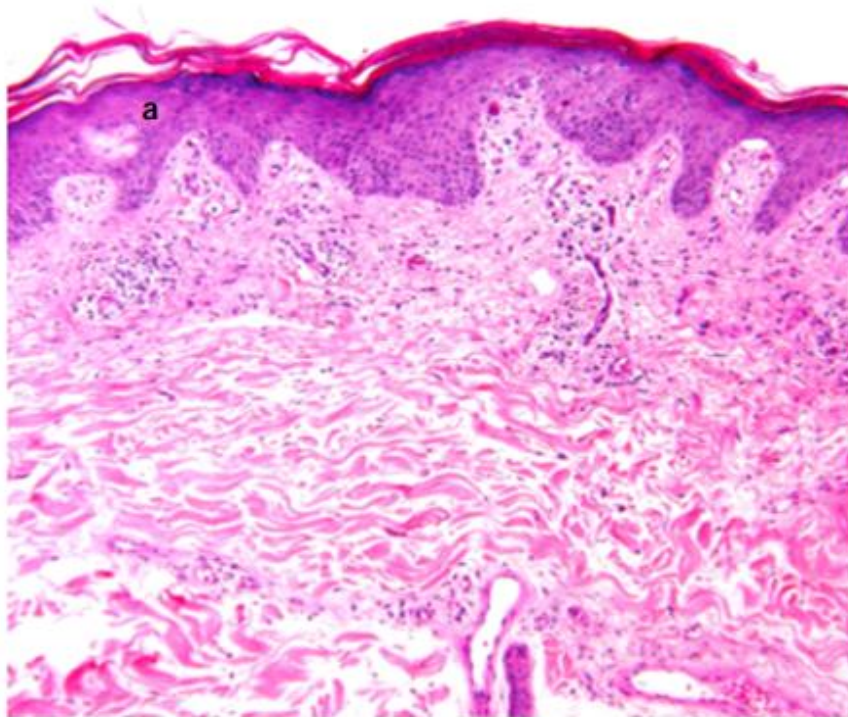


Figure 29 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme avec des éosinophiles dispersées.

Le déplacement des lymphocytes dans l'épiderme d'une manière épidermotrope (Figure 30) en se regroupant en formations intraépidermiques denses entourées d'un halo clair c'est-à-dire le fait de trouver des amas lymphocytaires denses dans l'épiderme, avec absence de spongiose associée, nommé micro-abcès de Pautrier, très évocateur du syndrome de Sézary. (Figure 31)

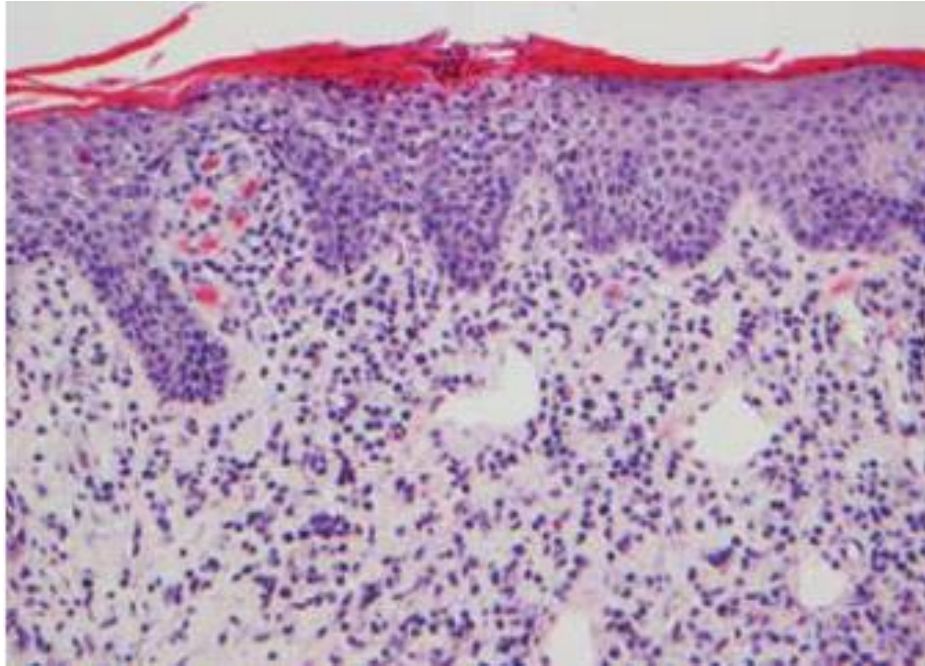


Figure 30 : Exemple de SS avec épidermotropisme de lymphocytes de taille moyenne et infiltration dermique superficielle de lymphocytes similaires (48)

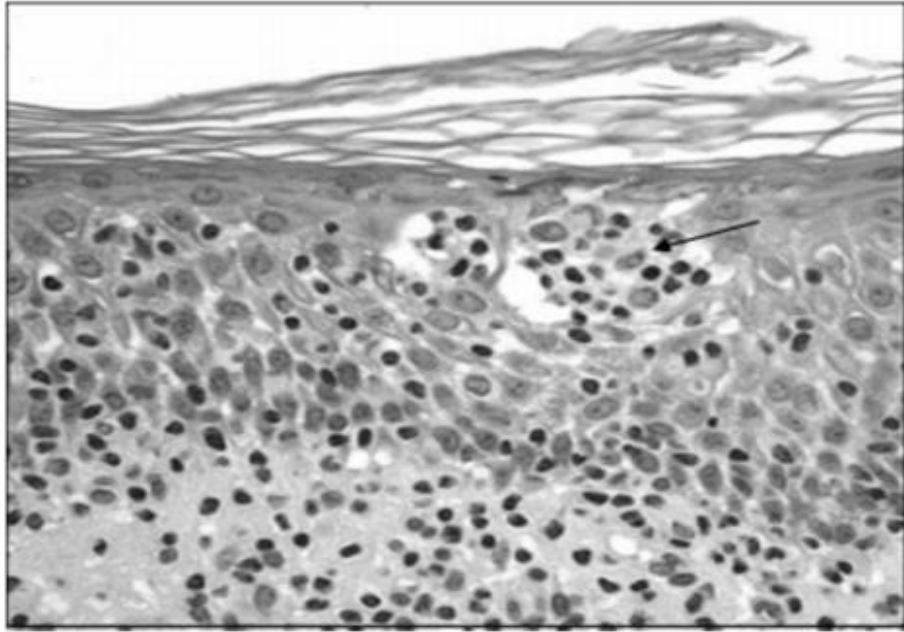


Figure 31 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrier

Cet envahissement peut aussi atteindre les ganglions lymphatiques et conduira à un effacement total de l'architecture du ganglion. Ce dernier qui est caractérisé par la présence d'atypies cellulaires est le plus souvent précoce dans le SS (2,32,45,47)

Klemke a suggéré que pour différencier entre le SS, MF et les dermatoses inflammatoires bénignes, il faudrait se baser sur la présence de micro abcès de Pautrier, un infiltrat lymphocytaire diffus et profond du derme, et un épidermotropisme marqué. (49)

Néanmoins, ces anomalies histologiques peuvent ne pas être toujours visibles, et le diagnostic histologique est non spécifique dans un tiers des cas de SS. L'épidermotropisme est dans la plupart du temps absent, et ce qu'on retrouve le plus couramment sont les signes inflammatoires ou des modifications épidermiques réactionnelles. (2,47,50)

On aura alors recours à l'immunohistochimie permet de démontrer la nature lymphocytaire T de l'infiltrat à l'aide de multiples anticorps, principalement les anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD7 et anti-CD8 et d'illustrer les pertes antigéniques T. (5) La PCR permettra de rechercher au niveau cutané un réarrangement clonal des gènes du TCR.

2.2. Immunohistochimie

Afin de déterminer un diagnostic précis des lymphomes, l'étude anatomopathologique des biopsies doit être suivie par une évaluation immunohistochimique, pour acquérir le phénotype des cellules malignes composant l'infiltrat dermo-épidermique. (30,51)

Dans le syndrome de Sézary, les anticorps les plus utilisés sont les suivants : anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, et anti-CD7. Le phénotype CD3+CD4+CD8-CD30- est le plus généralement retrouvé. Dans plus de 50% des cellules T de l'infiltrat du SS, il y a la perte du CD7, ce qui le rend un critère important dans le diagnostic histopathologique du SS. (5,48)

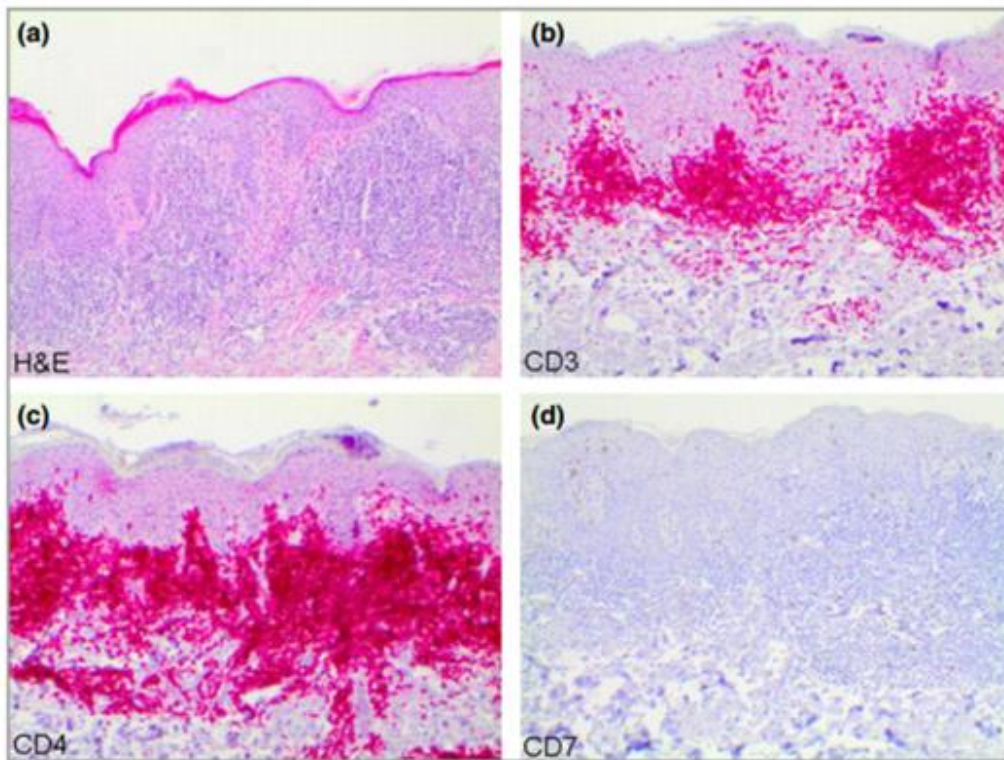


Figure 32 : Biopsie cutanée montrant une perte de l'expression CD7 chez un patient atteint de SS

- a. Derme dense infiltré de petits lymphocytes cérébriformes atypiques avec un épidermotropisme marqué.
- b. La majorité des lymphocytes sont des cellules T CD3+ avec formation de microabcès de Pautrier
- c. La majorité des lymphocytes sont des CD4+
- d. Perte de l'expression de CD7

En plus de la perte du CD7, Cetin Ozman a illustré que sur 27 patients atteints de SS, 24 entre eux soit 89% ont eu l'expression de la protéine de mort cellulaire programmée 1 PD-1. En ce qui concerne le mycosis fongoïde, sur 60 patients atteints de MF, uniquement 6 soit 13% ont exprimé cette dernière. (48,49)

Klemke et ses collaborateurs ont réalisé une étude qui a retrouvé sur 55 patients atteints de SS, 44 d'entre eux soit 75%, l'expression de la PD-1 par les lymphocytes T malignes. Ce qui confirme les résultats obtenus par Cetin Ozman et son équipe. (48,49)

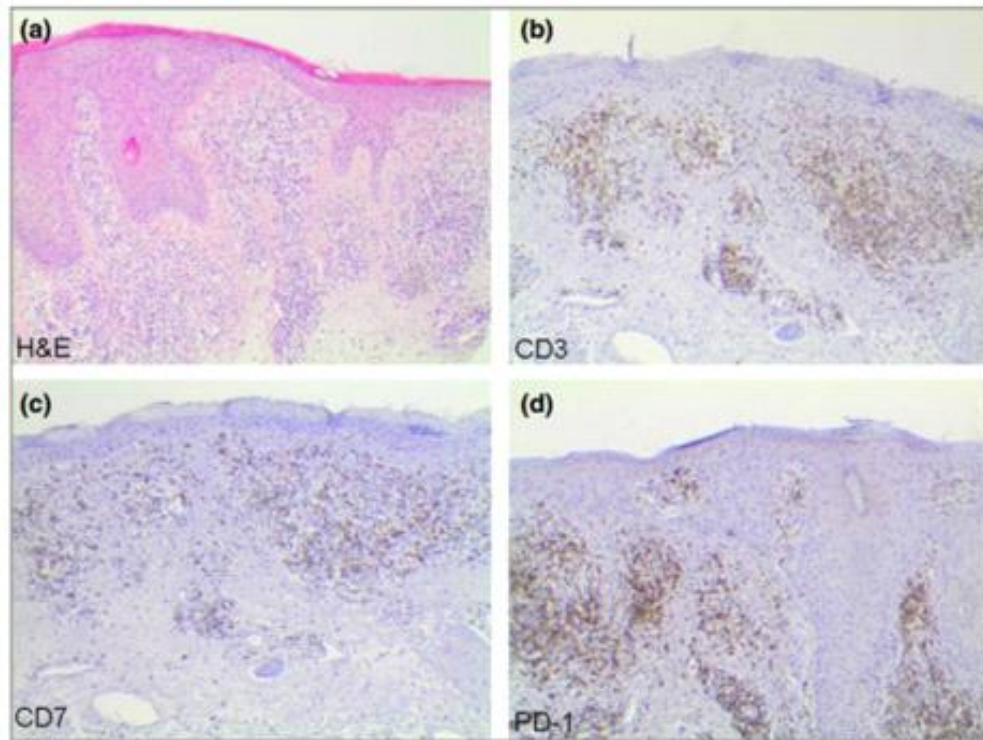


Figure 33 : Biopsie cutanée montrant une expression du PD-1 chez un patient atteint de SS

- a) Infiltrat dermique supérieur de lymphocytes cérébriformes atypiques
- b) Expression de l'antigène CD3 par les lymphocytes des cellules T
- c) Expression du CD7 par moins de 50% des lymphocytes CD3+
- d) Expression du PD-1 par la plupart des lymphocytes CD3+

2.3. Biopsie ostéo-médullaire

La BOM se révèle dans la majorité des cas sans anomalies. Lorsque le nombre absolu de cellules de Sézary est supérieur à 1000/mm³, un myélogramme est réalisé pour prouver un envahissement médullaire. La BOM permet également d'identifier un clone tumoral en cas de lésions extra cutanées suspectes, d'adénopathies, ou de cytopénies sévères. (51,52)

Dans la plupart du temps, la BOM n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des CTCL. Elle n'est donc pas nécessaire à la classification de la pathologie. (53)

3. Diagnostic biologique

3.1. Hémogramme

Le bilan biologique comprend une numération formule sanguine qui est un test non spécifique et qui montre le plus souvent un taux d'hémoglobine, plaquettes et leucocytes normaux au moment du diagnostic.

Une hyperlymphocytose, ainsi qu'une hyperéosinophilie peuvent être retrouvées et sont le plus souvent associées à un mauvais pronostic.

Chez des patients ayant des signes cliniques évocateurs, une lymphocytose même modérée devrait pousser à évoquer le diagnostic de SS. On peut, dans certains cas retrouvés des signes d'atteinte de la moelle osseuse, tels qu'une anémie normochrome normocytaire et une cytopénie sévère. (53,54)

La NFS doit obligatoirement être associée à un frottis sanguin.

3.2. Frottis sanguin

Les cellules de Sézary (CS) ont une morphologie caractéristique : (Figure 34)

Ce sont des cellules de tailles petites à moyennes environ de 10 à 12 µm de

diamètre, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, un noyau très irrégulier à chromatine mature assez dense, claire, sans nucléole, et qui présente un à deux sillons « en coup d'ongle » lui attribuant un aspect cérébriforme, décrit quelquefois comme un aspect en « drap mouillé ». (55,56)

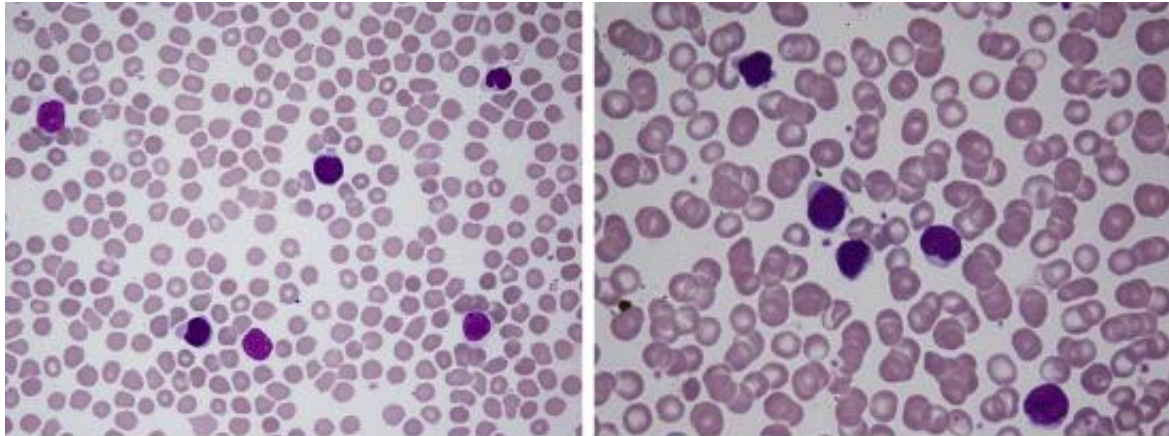


Figure 34 : Cellule de Sézary sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa. (40)

Le frottis sanguin permet de distinguer deux types de cellules de Sézary :

- Les cellules de Lutzner-Flandrin dont la taille est inférieure à 12 μ m (Figure 35)
- Les cellules de Sézary-Lutzner dont la taille est supérieure à 12 μ m (Figure 36)

Ces 2 types de cellules présentent les mêmes caractéristiques nucléaires décrites ci-dessus. L'existence de cellules de Sézary de grande taille est la majorité des cas liée à un mauvais pronostic. (56)

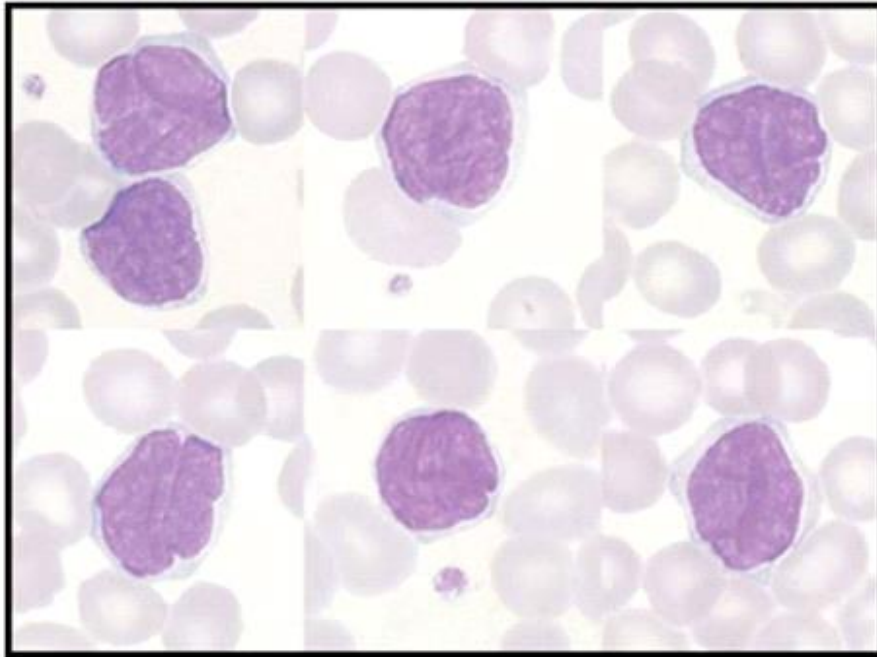


Figure 35 : Cellule de Sézary de petite taille

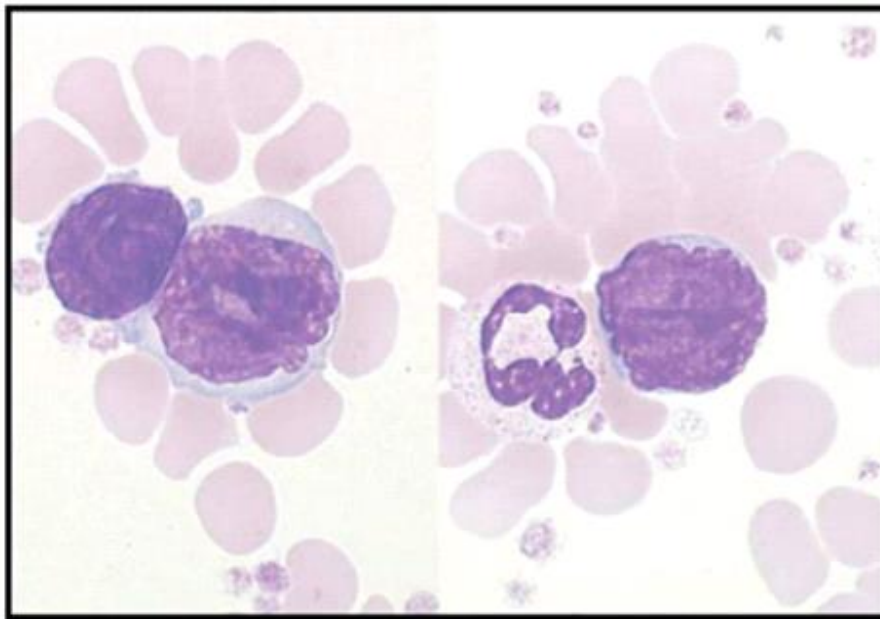


Figure 36 : Cellule de Sézary de grande taille

Néanmoins, cet aspect morphologique n'est pas représentatif des cellules de Sézary étant donné qu'il peut être retrouvé au cours des dermatoses inflammatoires bénignes comme l'eczéma et le psoriasis ou des érythrodermies inflammatoires bénignes.

Plusieurs études ont été menées pour déterminer l'expression du nombre de cellule de Sézary par rapport aux lymphocytes. En 1978, un seuil de 5% de lymphocytes atypiques pour 100 lymphocytes avait été élu, puis en 1988 le seuil était de 20%. Or, on pourrait retrouver dans des érythrodermies bénignes ou réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses un nombre de cellules de Sézary supérieur à 20%. Ce qui justifie son non retenu comme critère pronostique dans la classification et le traitement des patients. (57)

Il est nécessaire de préciser que la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) est l'unique société qui recommande de retenir exclusivement pour le diagnostic de SS une valeur absolue de cellules de Sézary circulants supérieure à 1000/mm³ étant donné que le pourcentage de cellules de Sézary dans le sang n'a pas une grande spécificité. (4,57,58)

En résumé, un examen microscopique précis du frottis sanguin est primordial devant tout patient présentant des signes cliniques faisant évoquer un SS. D'autres techniques plus performantes ont vu le jour et permettent de poser le diagnostic de façon plus objective, notamment la technique d'immunophénotypage par cytométrie en flux. (57,58)

3.3. Immunophénotypage par CMF

3.3.1. Principe de base de la CMF

La cytométrie en flue est une méthode qui permet de mesurer les caractéristiques optiques dans le but de donner une précision sur les paramètres morphologiques, phénotypiques, et fonctionnels de cellules en suspension. (55,59,60)

En général le cytomètre en flux est un appareil avec trois composants intègres :

- un système de distribution de l'échantillon.
- un système de détection optique et physique.
- un système informatique de traitement électronique des données.

Le système de distribution de l'échantillon consiste habituellement en un système de fluide sous pression, qui a pour but de diriger l'échantillon (cellules ou particules) dans un flux et un courant qui coupent un faisceau étroit de lumière. C'est habituellement un faisceau laser. Le laser argon émettant à 488 nm est le plus utilisé. (61)

Le système optique comporte une source de lumière (laser monochromatique) et des lentilles adaptées pour focaliser la lumière sur les cellules à analyser. Des lentilles et des filtres sélectifs collectent la lumière émise ou réfléchi à partir des cellules qui passent à travers le faisceau lumineux. Ces systèmes transmettent la lumière au photodétecteur pour mesurer l'intensité. De façon à mesurer la fluorescence émise à partir de simples cellules, des tubes photomultiplicateurs très sensibles sont utilisés. (61)

La partie électronique et informatique convertit les signaux analogiques en signaux digitaux et un ordinateur recueille les données et les conserve sous forme de fichiers, l'ordinateur présente les données et les représente sous des formes graphiques. Ceci va permettre à l'utilisateur d'analyser les résultats. (61)

3.3.2. Immunophénotypage au cours du SS.

L'immunophénotypage par CMF au cours du SS permet de retrouver plusieurs anomalies faisant partie des critères diagnostiques définis par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL) et l'EORTC depuis 2007. On retrouve une hyperlymphocytose T (>1750 lymphocytes CD3+/uL) composée de cellules ayant le phénotype suivant : CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45RO+, CD45RA-, associée à l'augmentation du rapport CD4/CD8 qui est supérieur à 10 qui a été retrouvée chez 48% à 88% des patients atteints de SS. (55,59,60)

Pourtant, cette hyperlymphocytose n'est pas spécifique du syndrome de Sézary. En 1996, une étude a porté sur 76 patients dont plusieurs atteints de SS, d'autres lymphomes cutanés, dermatoses inflammatoires et des personnes sains. Cette étude a démontré que les patients atteints de SS ont un nombre élevé de lymphocytes T CD4+ mais qui n'expriment plus l'antigène pan-T CD7 (59,62). La société internationale des lymphomes cutanés a fixé un seuil de 40% pour lequel cette perte d'antigène serait significative. Il a également été retenu comme critère diagnostique par l'ISCL. Aussi bien est-il que les cellules de Sézary soient dans la plupart du temps CD4+CD7-, il a été démontré que les cellules tumorales appartiennent au groupe CD4+CD7- et au groupe CD4+/CD7+. (63,64)

En 2001, une étude réalisée sur plus de 200 patients objective que ceux atteints de SS, présentent une population lymphocytaire T circulante CD4+/CD26- qui représente plus de 30% de l'ensemble des lymphocytes CD4+ (65). La perte du CD26 semble être caractéristique des cellules tumorales MF/SS et elle est corrélée à un sombre pronostic. D'ailleurs, plusieurs auteurs ont suggéré de spécifier le pourcentage de cellules CD4+CD26- dans le cadre de la surveillance de la progression de la maladie et dans l'évaluation thérapeutique. (66,67)

Il existe également des syndromes de Sézary avec des profils bien différents. Certains ont un phénotype CD8+CD4-, CD4-CD8- ou CD4+CD8+ ou encore la perte d'expression de certains marqueurs pan-T comme le CD2, le CD3 et le CD5. (13) Ils ne sont pas spécifiques du SS car on peut les retrouver au cours de dermatoses inflammatoires bénignes.

Au total, la caractéristique la plus fréquente et la plus spécifique pour le diagnostic du SS est la perte du CD7 et du CD26. Bonk et son équipe ont prouvé que le CD26 associé au CD7 permet le diagnostic du SS dans 90% des cas. (68)

La technique de CMF donne lieu à la caractéristique du phénotype des cellules tumorales circulantes du SS, en conséquence connaître le pourcentage des lymphocytes CD4 ou CD8 parmi les lymphocytes totaux circulants, pour cela on effectue le rapport CD4/CD8.

Cette technique permet de :

- Mesurer la perte d'expression de CD7 ou CD26.
- Rechercher l'expression du marqueur CD158k.
- Trouver une proportion < 30 % de lymphocytes CD4+ exprimant le CD95.

- Analyser la surexpression de CD27 par les lymphocytes T CD4+ circulants dans le SS.

3.4. Biologie moléculaire

3.4.1. Principe de clonalité dans le SS

Le système de biologie moléculaire affiche un clone T similaire dans le sang et la peau. L'analyse génotypique par la méthode de Polymerase Chain Reaction- Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (PCR-DGGE) permet le diagnostic étiologique des érythrodermies. Chez 82 % des malades souffrant de lymphome T cutané, un réarrangement monoclonal des gènes du TCR- peut être décelé chez, tandis que chez les patients atteints de dermatoses inflammatoires, il n'est pas repéré. Le diagnostic étiologique des érythrodermies est une parfaite indication de l'étude moléculaire cutanée en PCR-DGGE. (69)

L'investigation dans la peau et le sang d'une clonalité du récepteur TCR par PCR-DGGE semble être la méthode de référence dans le cadre du diagnostic des lymphomes T cutanés primitifs (70). Chez les patients atteints de lymphomes T cutané, le réarrangement monoclonal des gènes du TCR a été détecté chez 82% d'entre eux. Cependant, le fait de retrouver un clone sanguin différent du clone cutané de référence ou bien de faible intensité n'a pas de valeur pour le diagnostic du fait qu'on peut les détecter chez des patients n'ayant pas de lymphomes T cutanés.(71) Il faut également noter que la technique de PCR-DGGE détecte aussi bien chez les patients souffrant de parapsoriasis, ou d'un lymphome T cutané, sans avoir de preuve d'envahissement sanguin, les clones cellulaires T.(72) Pour cela, l'ISCL préconise d'apporter la preuve moléculaire de clonalité T sanguine avec d'autre mesure de la charge tumorale. (57,72)

Le Southern-Blot est une méthode qui détecte une population clonale quand cette dernière atteint 5% de la population cellulaire. Elle est moins sensible que les techniques par PCR.

L'analyse GeneScan est une nouvelle méthode d'analyse très sensible et spécifique pour révéler l'existence d'un clone T sanguin et cutané sur deux biopsies cutanées au niveau de deux sites différents et un échantillon sanguin. L'analyse GS sert à distinguer entre une hétérogénéité clonale et une homogénéité clonale. L'homogénéité clonale est un facteur de mauvais pronostic dans les CTCL du fait qu'elle s'accorde à un épidermotropisme, un infiltrat histologique plus dense, un nombre plus élevé de cellules tumorales circulantes. Quant à l'hétérogénéité clonale, elle est plus commune dans le SS (80 %) que dans le MF (48 %) (69)

La technique de séquençage à haut débit (HTS : High-throughput sequencing) est une méthode récente, plus spécifique et plus coûteuse, qui permet de détecter les clones cellulaires T en utilisant le séquençage à haut débit. (73)

3.4.2. Marqueurs biologiques

Hulka et Wilcosky ont défini les biomarqueurs comme étant des altérations cellulaires, biochimiques et moléculaires capable d'être mesuré dans des milieux biologiques comme les cellules ou les fluides humains. Ces marqueurs biologiques sont invariablement décelés au niveau des cellules malignes et sont absents dans la population des cellules normales. (39)

Les biomarqueurs peuvent être rattaché à plusieurs catégories, dans le SS

ils 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. (51) (Figure 37)

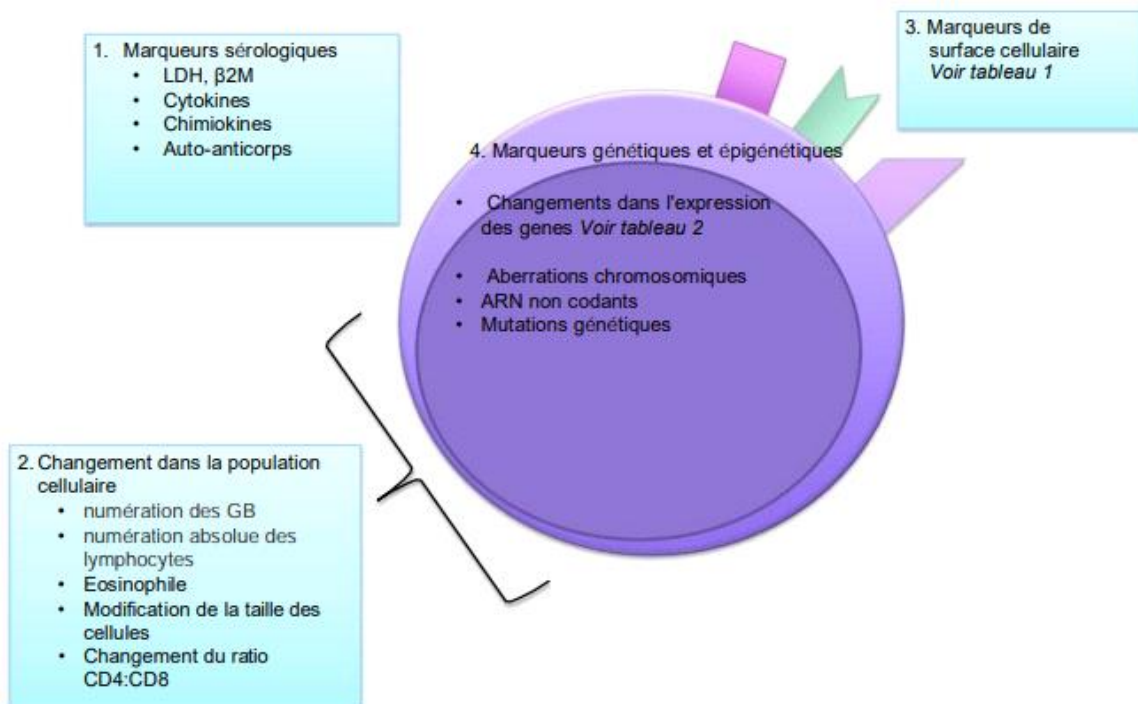


Figure 37 : Classes des marqueurs biologiques au cours du SS

3.4.3. Marqueurs de surface cellulaire

• **KIR3DL2/CD158K**

Identifié en 1996, il s'agit du marqueur cellulaire le plus important. C'est un marqueur exprimé essentiellement par les cellules NK et qui a été reconnu comme marqueur spécifique des cellules de Sézary. (23,24,39)

En 2004, une étude a objectivé la présence d'un contingent de lymphocytes CD4+/CD158K+ chez tous les patients atteints de SS. Mais en 2006, une nouvelle étude réalisée a démontré que l'existence de clones lymphocytaires T circulants ne sont pas tous tumoraux. Cela est expliqué par la disparition du contingent lymphocytaire CD4+/CD158K+ au cours des périodes de rémission. (74)

Ce marqueur est très efficace pour faire la différence entre un syndrome de Sézary et une érythrodermie inflammatoire du fait qu'il ne soit pas assez bien exprimé à la surface des cellules CD4+ chez ces patients. Il permet aussi de faire la distinction entre un SS et un MF en plaques ou érythrodermique. (75,76)

Hurabielle et ses collaborateurs ont mené une étude qui a pour but de définir le rôle exact du KIR3DL1 dans le diagnostic et le suivi du SS. Ils ont prouvé qu'il était le marqueur le plus spécifique dans le SS. Ils ont aussi remarqué que la disparition des cellules de Sézary dans le sang est liée à l'absence des cellules CD4+CD158K+ après le traitement. (34,77,78)

• **PD-1**

Le PD-1 fait partie de la famille CD28/CTLA4, il a une fonction majoritaire dans la réponse immunitaire, il empêche la multiplication des lymphocytes à médiation TCR ainsi que la sécrétion des cytokines. (39)

Samimi et ses collaborateurs ont mené une étude qui a objectivé que le PD-

1 est surexprimé dans plusieurs types de lymphomes à cellules T, notamment le SS. Ceci a été confirmé par Cetinozman qui a trouvé une expression accrue du PD-1 dans des biopsies cutanées chez des patients de SS. (39)

- **CD26**

Les lymphocytes T périphériques sains expriment une enzyme protéolytique qui est la CD26. C'est un marqueur sensible et spécifique pour la reconnaissance précoce du SS et son suivi thérapeutique. (39)

- **CD164**

C'est une molécule qui contribue à la régulation de l'adhésion, la migration et la prolifération cellulaire hématopoïétique. Une première étude réalisée par Wysocka, objectivant une surexpression de cette protéine dans les cellules de Sézary, la présentant ainsi comme marqueur spécifique dans le cadre du diagnostic et du suivi du SS. (39)

Guenova et son équipe ont démontré dans une étude une expression élevée du CD164 au niveau des clones des cellules T malignes et son absence ou sa présence à un faible taux au niveau des cellules non malignes. Ceci a poussé Guenova à soumettre un taux d'identification par cytométrie en flux supérieur à 20% des cellules CD4+CD164+ dans le sang des malades souffrant d'érythrodermie devra ainsi mettre en cause le diagnostic de SS. (79)

3.5. Examens biologiques secondaires

En cas de suspicion de SS, plusieurs examens biologiques sont à réaliser. Certes, ils ne sont pas spécifiques du SS mais sont d'une grande utilité dans le cadre de la mesure de l'activité de la maladie et son évolutivité : (51)

- Un bilan métabolique

- Un dosage du lactate déshydrogénase (LDH) : son taux élevé est corrélé à un stade agressif de la pathologie.
- Un dosage de la bêta-2 microglobuline : son taux augmenté est aussi associé à une progression agressive dans le SS.
- Un dosage de l'IL-13 : une élévation de son taux marque un stade avancé de la maladie.

Critères diagnostiques :

La Société internationale des lymphomes cutanés a émis depuis 2002 un certain nombre de critères pour retenir le diagnostic de SS, qui sont (4):

- Un nombre de cellules de Sézary chiffré d'un minimum de 1000 par millimètre cube de sang.
- Un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix et/ou une perte d'expression aberrante des marqueurs pancellulaires T en cyrtométrie de flux.
- Utiliser la technique de PCR ou Southern blot afin de déceler un clone cellulaire T sanguin
- Démontrer des anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

Une actualisation de ces critères a eu lieu en 2007 par l'ISCL et l'EORTC, mettant en avant l'érythrodermie comme critère obligatoire dans le SS associée à au moins 2 des critères suivants :

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

- La démonstration d'un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à 10 et/ou la cytométrie de flux qui montre une perte ou une expression aberrante des marqueurs pan cellulaires T.
- La présence d'un clone cellulaire T sanguin décelé par Southern blot ou PCR.
- Anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

Selon la classification TNMB du SS, l'érythrodermie correspond au stade T4, et 3 types de lymphomes T cutanés érythrodermiques sont à distinguer à partir de caractéristiques hématologiques : (36)

- La forme B0 : un taux en dessous de 5% de cellules atypiques dans le sang, avec la présence ou l'absence d'un clone T dominant.
- La forme B1 : entre 5% de cellules atypiques et moins de 1000/mm³ avec ou sans clone T dominant.
- La forme B2 : la présence de plus de 1000 cellules de Sézary avec un clone T dominant détecté dans le sang.



*Stadification du syndrome
de Sézary*

L'objectif principal d'une classification clinique est de permettre une meilleure prise en charge au patient. En 1979, le Mycosis Fongoïdes Cooperative Group (MFCG) a soumis la première classification des CTCL de type MF/SS en se basant particulièrement sur des critères cliniques, histologiques, et cytologiques. (Tableau 6). (57)

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

Tableau 6 : Première classification des MF/ (57)

Grâce à l'évolution des domaines de biologie moléculaire, d'immunophénotypage, immunohistochimie et d'imagerie, de nouvelles données ont vu le jour, et ont été ajoutées à la nouvelle classification EORTC/OMS 2007 mettant en avant le statut ganglionnaire (N) et l'envahissement sanguin (B) modifiés à l'aide de l'ajout des critères de clonalité. (57) Ainsi le tableau 7 représente un consensus de ces deux groupes.

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0 ou 1
IB	2	0	0	0 ou 1
II	1 ou 2	1 ou 2	0	0 ou 1
IIB	3	0-2	0	0 ou 1
III	4	0-2	0	0 ou 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tableau 7 : Equivalence entre stadification et classification TNM dans le MF/SS (57)

- **Classification actuelle TNMB**

1. Modifications concernant la peau T

Initialement, selon CTCL, le T0 correspondait à la présence de lésions cliniquement et/ou histologiquement suspectes. Actuellement, la classification clinique comprend uniquement les cas pour lesquels le diagnostic de MF/SS a été confirmé. C'est pour cela que la catégorie T0 a été supprimée de la récente stadification d'ISCL/EORT. (57)

L'ISCL/EORTC a suggéré de définir les lésions cutanées afin de différencier les lésions en plaques et les lésions tumorales. Dans ce cas, les lésions en patch du MF sont définies par l'indice « a » soit T1a et T2a, et les lésions en plaques par l'indice « b » soit T1b et T2b. le stade T3 implique la présence d'au moins une tumeur supérieure à 1,5cm de diamètre. Le stade T4 correspond à une érythrodermie généralisée. (57)(Tableau 8)

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 LN_{0,2}</i> Clone négatif Clone positif
	N2 N2a N2b	<i>Ganglions lymphatiques périphériques cliniquement anormaux ; histopathologie néerlandaise de grade 2 ou NCI LN₃.</i> Clone négatif Clone positif
	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).</i> Clone négatif Clone positif
	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.</i> Clone négatif Clone positif
	B2	<i>Charge tumorale sanguine élevée : ≥1000/mm³ de cellules de Sézary avec clone positif.</i>

Tableau 8 : Classification TNMB actuelle

2. Modifications concernant le nœud N

Auparavant, la classification ganglionnaire ne comprenait pas la différence entre les ganglions pathologiquement positifs ou négatifs. Au jour d'aujourd'hui, le système de classification NCI/VA (the National Cancer Institute (NCI) and the Veteran's Administration (VA)) et le système néerlandais sont les principaux systèmes utilisés dans la classification ganglionnaire dans le cadre du MF/SS. (57)

L'ISCL préconise de garder l'histopathologie comme base pour la classification ganglionnaire. Elle propose également de classer les ganglions non affectés c'est-à-dire grade LN3 selon NCI/VA et grade 2 néerlandais en stade N2 mais en deux sous-groupes soit N2a pour clone négatif et N2b pour clone positif. Une autre catégorie a été ajoutée par l'ISCL/EORTC, le classement des ganglions Nx vu que la biopsie d'un ganglion anormale n'est pas toujours faite au début. (57) (Tableau 9)

ISCL/EORTC classification	Dutch system	NCI-VA classification
N₁	Grade 1 : dermatopathic lymphadenopathy (DL)	LN0 : no atypical lymphocytes LN1 : occasional and isolated atypical lymphocytes (not in clusters) LN2 : many atypical lymphocytes or in 3-6 cells clusters
N₂	Grade 2 : early involvement by MF (presence of cerebriform nuclei > 7.5µm)	LN3 : aggregates of atypical lymphocytes; nodal architecture preserved
N₃	Grade 3 : partial effacement of LN architecture ; many atypical cerebriform mononuclear cells Grade 4 : complete effacement	LN4 : partial/complete effacement of nodal architecture by atypical lymphocytes or frankly neoplastic cells

Tableau 9 : Stadification ganglionnaire histopathologique dans le MF/SS (57)

3. Modifications concernant l'envahissement viscéral M

Chez les patients atteints de MF/SS, l'envahissement viscéral n'est pas toujours facile à déterminer, du fait qu'il est généralement asymptomatique et donc dans la majorité des cas, il est sous diagnostiqué. L'envahissement viscéral est caractérisé par le stade IVb, et pour cela il faudrait obligatoirement l'atteinte d'au moins un organe en dehors de la peau, des ganglions ou du sang. (57)

TNMB stages	
Skin	
T1	Limited patches, papules and/or plaques covering < 10% of the skin surface. May further stratify into T1a (patch only) vs T2b (plaque ± patch)
T2	Patches, papules or plaques covering ≥ 10% of the skin surface. May further stratify into T2a (patch only) vs T2b (plaque ± patch)
T3	Confluence of erythema covering ≥ 80% body surface area
Node	
N0	No clinically abnormal peripheral lymph nodes ; biopsy not required
N1	Clinically abnormal peripheral lymph nodes ; histopathology Dutch grade 1 or NCI LNo-2
N1a	Clone negative*
N1b	Clone positive*
N2	Clinically abnormal peripheral lymph nodes ; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN3
N2a	Clone negative*
N2b	Clone positive*
N3	Clinically abnormal peripheral lymph nodes ; histopathology Dutch grade 3-4 or NCI LN4 ; clone positive or negative*
Nx	Clinically abnormal peripheral lymph nodes ; no histologic confirmation
Visceral	
M0	No visceral organ involvement
M1	Visceral involvement (must have pathology confirmation and organ involved should be specified)
Blood	
B0	Absent of significant blood involvement : < 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells
B0a	Clone negative*
B0b	Clone positive*
B1	Low blood tumor burden : > 5% of peripheral lymphocytes are atypical (Sézary) cells but does not meet the criteria of B2
B1a	Clone negative*
B1b	Clone positive*
B2	High blood tumor burden : ≥ 1000/μL Sézary cells** with positive clone*

*A T-cell clone is defined by PCR or Southern blot analysis of the T-cell receptor gene

**If Sézary cells are not able to be used to determine tumor burden for B2, then one of the following modified ISCL criteria along with a positive clonal rearrangement of the TCR may be used instead:

(1) expanded CD4+ or CD3+ cells with CD4/CD8 ratio of 10 or more,

(2) expanded CD4+ cells with abnormal immunophenotype including loss of CD7 or CD26.

Tableau 10 : Classification TNM actuelle des MF/SS (57)

4. Modifications concernant l'envahissement sanguin B

Au début, l'ISCL avait classé l'envahissement sanguin en fonction du pronostic et du degré d'invasion, soit :(57)

- B0 : absence d'envahissement sanguin significatif.
- B1 : faible charge tumorale sanguine.
- B2 : forte charge tumorale sanguine.

Par la suite, l'ISCL/EORTC a modifié la classification en donnant plus de précisions. (Tableau 8)

- B0 : moins de 5% de cellules de Sézary circulantes
- B1 : 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
- B2 : plus de 1000 cellules de Sézary/mm³.

Toutefois, pour le stade B2, si l'évaluation de nombre de cellules de Sézary ne peut être faite, on peut la remplacer par deux critères :

- Soit une élévation des cellules CD4+ associé à un rapport CD4+/CD8+ supérieur ou égal à 10
- Soit une 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 (57)

5. Stadification :

La stadification du MF/SS repose essentiellement sur l'évaluation adéquate des 4 caractéristiques de TNMB. Actuellement, l'ISCL a différencié le degré d'envahissement pour le stade B. Il considéré désormais que le stade B1 est

utilisé pour séparer les patients érythrodermiques sans atteinte ganglionnaire (T4N0-2M0) et le divise en 2 sous-groupes, IIIA (T4N0-2M0B0) et IIIB (T4N0-2M0B1). Par contre le stade B2 est comparable à une atteinte ganglionnaire. (Tableau 9) (57)

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
IIIB	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
IVA ₁	1-4	0-2	0	2	3.8	18	20	83
IVA ₂	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)

Tableau 11 : Stadification ISCL/EORTC révisées 2007 du MF/SS (57)

Le stade I implique l'existence de plaques cutanées avec absence de l'atteinte ganglionnaire, sanguine ou organique :

1. Le stade IA : désigne la présence de plaques sur une surface cutanée inférieure à 10%
2. Le stade IB : désigne la présence de plaques sur une surface cutanée supérieure à 10%

Le stade II correspond à l'apparition de ganglions lymphatiques palpables ou d'une tumeur :

- Le stade IIA : implique la présence de ganglions lymphatiques palpables

- Le stade IIB : implique la présence d'au moins une tumeur.

Le stade III correspond à un état d'érythrodermie :

- Le stade IIIA : Absence de cellules de Sézary dans le sang.
- Le stade IIIB : Nombre faible de cellules de Sézary dans le sang.

Le stade IV correspond à l'apparition de signes extra cutanés :

- Le stade IVA1 : indique une atteinte sanguine par le lymphome
- Le stade IVA2 : indique l'atteinte des ganglions lymphatiques
- Le stade IVB : indique la présence de métastases viscérales.



Bilan d'extension

1. Clinique :

L'évaluation clinique doit débiter tout d'abord par un interrogatoire précis, afin de déterminer les signes cliniques qui influencent la prise en charge thérapeutique tels que l'âge, la perte de poids, la fièvre, les sueurs, et les signes généraux d'évolutivité.

Il s'ensuivra ensuite un examen clinique complet, appareil par appareil, dans le but de préciser le type de lésions présents (patch, plaque, tumeur ou érythrodermie), la surface corporelle atteintes (BSA body surface area en anglais) qui permettra de définir le stade T de la classification TNMB, la présence d'adénopathies palpables et la recherche d'une organomégalie notamment une hépatomégalie ou une splénomégalie. (57,80)

Selon le MFCG, la surface corporelle atteinte est calculée en se basant sur la surface palmaire de la main du patient qui correspond à 1%. La BSA peut également être mesurée par la méthode d'évaluation pondéré de la sévérité modifié (mSWAT). (30,57,80)

Pour l'examen des aires ganglionnaires, on examine les aires cervicales, supra claviculaires, épitrochléennes, axillaires et inguinales. Il faudra rechercher les ganglions cliniquement anormaux, c'est-à dire tout ganglions ayant une consistance ferme, avec des bords irréguliers, fixe par rapport aux plans profond et superficiel, quel que soit sa taille, ou tout ganglions faisant une taille supérieure à 1.5cm. Ces ganglions anormaux doivent faire objet d'une étude d'imagerie TDM +/- FDG-PET SCAN ou par IRM, et une échographie avant de les biopsier. (57)

2. Histologie :

Dans le but d'évaluer les ganglions lymphatiques anormaux, il est recommandé d'effectuer une biopsie exérèse de ces derniers, qui sera réalisé d'une manière échoguidée associée à l'examen histologique. Le ganglion sélectionné pour la biopsie est celui dont la taille est la plus grande et/ou montre une absorption intense lors d'un balayage au FDG-PETScan. Dans le cas où il existe plusieurs ganglions volumineux, il faudra favoriser de biopsier les adénopathies cervicales, axillaires, puis inguinales. (57)

En ce qui concerne la biopsie ostéomédullaire, il a été prouvé qu'elle est sans intérêt dans la majorité des cas, du fait de sa normalité. Son indication est utile dans le stade B2. (57)

3. Biologie :

La numération absolue des cellules de Sézary est primordiale dans l'évaluation de la charge tumorale sanguine et dans la notation de B pour la classification TNMB. (57)

L'immunophénotypage par cytométrie en flux permet de déterminer le taux du rapport CD4/CD8, le taux de CD4+CD7-/CD4+, et le taux de CD4+CD26-/CD4+. (57,81)

Il faudrait également évaluer la numération formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales, rechercher les marqueurs tumoraux et de la masse tumorale à savoir la bêta 2 microglobuline, lactate déshydrogénase, acide urique. (57,81)

4. Imagerie :

Afin de compléter l'évaluation du niveau d'envahissement nodal, viscéral, et sanguin, il est précieux d'avoir recours à l'imagerie médicale : (80)

- La radiographie du thorax face et profil est destinée à rechercher les adénopathies médiastinales.
- L'échographie abdominale est réalisée pour rechercher les adénopathies médiastinales ainsi que les métastases hépatiques et spléniques.
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est indiqué chez tous les patients à tous les stades sauf ceux du stade T1. Il vise à détecter les adénopathies profondes.
- Le FDG-PETScan est utilisé afin de mesurer l'activité néoplasique dans les ganglions et les viscères.
- L'échographie ganglionnaire évalue la présence et l'état des ganglions lymphatiques, elle permet également de guider la biopsie d'une adénopathie.
- L'IRM est utilisé quand un patient est allergique au produit de contraste.

En résumé, et d'après les recommandations du NCCN 2014, il est indispensable d'effectuer de manière systématique : (69)

- Un examen clinique complet dans le but de déterminer le pourcentage de surface corporelle atteinte et le type de lésions (macule, plaque, tumeur, érythrodermie), de palper les aires ganglionnaires et de rechercher une hépatomégalie ou splénomégalie.
- Un bilan biologique comportant une NFS numération formule sanguine

avec recherche de cellules de Sézary, une recherche dans le sang de réarrangement des gènes du TCR, dosage des marqueurs tumoraux et de la masse tumorale, un bilan de biochimie sanguine de base, évaluation des fonctions rénales et hépatiques et dosage des LDH.

- En cas de stade T4 ou T2 étendue, il faudrait rajouter une recherche des cellules de Sézary chiffrée en valeur absolue, et un immunophénotypage lymphocytaire (rapport CD4/CD8)
- Chez les femmes jeunes, un dosage des β -hCG.
- Un bilan d'imagerie variant selon de stade. Pour les stades T 1, T2, N0 aucune imagerie n'est nécessaire mais on peut proposer la réalisation d'une radiographie pulmonaire. Pour les autres stades, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un PET-scanner sont recommander, une échographie ganglionnaire doit être réalisé en cas d'adénopathies palpables. Des biopsies ganglionnaires sont obligatoires en cas d'adénopathies supérieurs à 1.5 cm. Une biopsie ostéomédullaire est discutée dans le stade B2 et en cas d'anomalies hématologiques non expliquées. Une confirmation histologique est fermement recommandée en cas d'anomalies retrouvées à l'imagerie.

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 \geq 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 \pm 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 \geq 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.		

Tableau 12 : Résumé des recommandations de l'ISCL/EORTC

A decorative border consisting of four ornate, symmetrical floral corner pieces arranged in a square pattern around the central text.

Diagnostic différentiel

Il est important de tenir compte du contexte global dans lequel apparaît le SS afin d'exclure d'autres pathologies, du fait que les critères cliniques et histologiques ne sont pas spécifiques. Toutefois, devant toute érythrodermie il est indispensable d'évoquer le diagnostic de syndrome de Sézary. (2)

En 1986, une étude a démontré que plusieurs autres étiologies peuvent être en faveur de l'érythrodermie et du prurit, citons comme exemple le psoriasis, la dermatite atopique, le lupus subaiguë cutané, la dermatite séborrhéique et les réactions médicamenteuses. (82,83)

On distingue :

1. Erythrodermies non tumorales :

➤ Cause inflammatoire :

Le psoriasis érythrodermique et la dermatite atopique érythrodermique peuvent être difficiles à individualiser cliniquement des SS, mais surviennent rarement chez un patient sans antécédents.

➤ Causes médicamenteuses :

L'érythrodermie secondaire au médicament doit également être distinguée en se basant sur les antécédents, la réponse à l'arrêt du médicament, et sa réintégration.

Parmi les médicaments qui peuvent causer une érythrodermie : sels d'or, allopurinol, sulfamides...

La recherche d'une prise médicamenteuse est systématique devant toute suspicion de SS.

➤ **Causes infectieuses :**

Il faut évoquer la possibilité d'une érythrodermie infectieuse d'origine microbienne, virale, en particulier VIH + et en particulier parasitaire notamment la gale norvégienne.

➤ **Cause idiopathique : dans 10 à 25% des cas**

2. Erythrodermies tumorales :

MF érythrodermique : où on peut retrouver des cellules de Sézary mais en faible nombre.

Les pseudolymphomes actiniques peuvent eux aussi déambuler vers une érythrodermie et s'associer à un taux élevé de cellules de Sézary.

Les leucémies à cellules T non-SS avec un phénotype CD4-positif qui peuvent s'accompagner d'une atteinte cutanée, notamment la leucémie/lymphome des cellules T adultes (ATLL) et la leucémie pro lymphocytaire des cellules T (T-PLL). L'ATLL est rare aux États-Unis, et l'érythrodermie est une présentation cutanée peu commune de l'ATLL36 ; néanmoins, L'ATLL est bien connu pour imiter le MF et devrait être considéré dans toute leucémie à cellules T avec atteinte cutanée. L'ATLL peut être exclu lorsque la sérologie est négative pour le virus T-lymphotrope humain 1 (HTLV-1), le virus qui cause l'ATLL. Le T-PLL peut également présenter une implication cutanée bien que, comme l'ATLL, l'érythrodermie soit rare ; les patients atteints de T-PLL présentent souvent des symptômes de type une hépatomégalie et une numération globulaire nettement élevée – caractéristiques peu présents dans les SS. En outre, les études cytogénétiques des T-PLL révèlent généralement des anomalies sur le chromosome 14. (48)

Il est important de noter qu'il existe plusieurs pathologies bénignes dans

lesquelles on pourrait éventuellement retrouver des cellules de Sézary circulantes tel que le psoriasis, le parapsoriasis, le lichen, la dermatite atopique, le lupus érythémateux discoïde, le carcinome basocellulaire, les vascularites et le lymphome B. (84)

Table 2 Differential diagnosis of Sézary syndrome	
Benign	
Atopic dermatitis	Lupus erythematosus
Bullous pemphigoid	Parapsoriasis
Contact dermatitis	Pityriasis rubra pilaris
Cutaneous drug reaction	Psoriasis
Dermal reticulosis	Purpura
Dermatomyositis	Sarcoidosis
DRESS syndrome	Seborrheic dermatitis
Generalized anaphylaxis	Urticaria
Graft-versus-host disease	
Malignant	
Acute or chronic leukemia	Erythrodermic MF
CTCL spectrum disease	Pre-SS

Tableau 13 : Diagnostic différentiel du SS (40)

Table 3 Variants of CTCL in the differential diagnosis of Sézary syndrome				
CTCL Subtype	Erythroderma Present	Preexisting MF	Blood Findings	TNMB Designation
SS	Yes	Rarely	Leukemic	T4 N0-3 M0-1 B2
Erythrodermic MF	Yes	Typically	Absent or minimal	T4 N0-3 M0-1 B0-1
Erythrodermic CTCL NOS	Yes	Absent	Absent or minimal	T4 N0-3 M0-1 B0-1
MF with leukemic findings, nonerythrodermic SS	No	Typically	Leukemic	T1-3 N0-3 M0-1 B2

Tableau 14 : Variantes des CTCL dans le diagnostic différentiel du SS. (40)

causes d'érythrodermies	
Erythrodermies tumorales	Erythrodermies non-tumorales
<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - Causes médicamenteuses (14%) <ul style="list-style-type: none"> • syndrome de stevens-johnson • DRESS syndrome • PEAG - Causes infectieuses - Connectivites - Dermatoses érythrodermiques : (59%) <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis ++ • Eczéma et dermatite atopique + • dermatite séborrhéique • Pemphigus • le pityriasis rubra pilaris • Dermatite actinique chronique++ (11%) • Infiltration lymphocytaire cutanée bénigne de Jessner ++ • Mucinose folliculaire - Erythrodermies idiopathiques (16%)

Tableau 15 : Principales causes de l'érythrodermie



*Prise en charge
thérapeutique*



Le syndrome de Sézary a une évolution sévère puisque le taux de survie moyen à 5 ans est de 11% seulement. De nombreux traitements font partie de l'arsenal thérapeutique des syndromes de Sézary. On aura recours à soit des traitements locaux ou systémiques. (85)

Le traitement du SS reste essentiellement palliatif, car aucun traitement actuel n'a prouvé de réelle efficacité.

Quant au déroulement de la prise en charge, il n'existe pas de standard universellement accepté du fait du peu d'études concernant la stratégie thérapeutique, donc il faudrait tenir compte de l'âge, des comorbidités, et des risques infectieux.

L'objectif du traitement est principalement de :

- Améliorer la qualité de vie
- Retarder la progression de la maladie
- Eviter les complications
- Préserver une qualité de vie optimale
- Obtenir une rémission durable

3étapes fondamentales sont à suivre avant d'initier la stratégie thérapeutique devant un lymphome cutané primitif T :

- Etablir un diagnostic de certitude et la classification selon l'EORTC/OMS
- Stadifier le lymphome cutané primitif T
- Choisir le moyen thérapeutique selon le stade tout en réévaluant régulièrement l'efficacité et les effets indésirables du traitement choisi.

1. Moyens thérapeutiques :

1.1. Traitements locaux

Les traitements locaux sont les applications locales de corticoïdes topiques, chlorméthine (Caryolysine) ou de BCNU (carmustine), la photothérapie par PUVA associée ou non aux rétinoïdes, les UVB ou l'électrothérapie superficielle totale. (85) Ils sont utilisés habituellement en association avec un traitement systémique.

1.1.1. Corticostéroïdes topiques

En 1960, l'utilisation des dermocorticoïdes était très répandue dans le traitement du MF/SS surtout au début de la maladie et elle était essentiellement à visée palliative.

Les dermocorticoïdes de classe forte ou très forte agissent le prurit et également sur l'érythrodermie, mais ne permettent pas seuls à eux seuls de traiter le SS. (9) Leur mode d'action consiste en la production de l'apoptose et en la cohésion des lymphocytes à l'endothélium. (86)

Ils peuvent présenter plusieurs effets indésirables dont l'atrophie cutanée, les télangiectasies, les vergetures, et des infections secondaires. (87)

1.1.2. Moutarde azoté : Chlormétine

Il s'agit d'un agent alkylant utilisé comme chimiothérapie locale agissant sur l'interaction entre les kératinocytes, les cellules de Langerhans et les lymphocytes T. (88)

Il présente de multiples effets secondaires à type de: dermatite, prurit, brûlure, risque majoré de cancer cutané non mélanome. (89)

1.1.3. Rétinoïde topique : Bexarotène

Les rétinoïdes sont un groupe de composés chimiques tirant leurs origines de la vitamine A. Leur utilisation est expliquée de par leur fort pouvoir de régulation de la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose. (90)

Le Bexarotène Targretin® est un agoniste synthétique des rétinoïdes qui interagit typiquement avec le récepteur RXR. Il est utilisé en second ligne de traitement, disponible par voie orale, pris au cours d'un repas à la posologie de 300 mg/m² par jour, ou en topique sous forme de gel 1%. Le gel est d'abord appliqué 1 jour sur 2, puis à des intervalles d'une semaine on augmente la fréquence à 1 application par jour, 2 applications par jour, 3 applications par jour, jusqu'à 4 applications par jour. Il a été démontré que le taux de réponse au cours du SS est d'environ 24 %, tandis qu'il est entre 45 à 71 % pour l'ensemble des CTCL, sa durée de réponse est de trois à 17 mois. (69) Cependant, il n'est pas approuvé en Europe. (90)

Comme pour tous les rétinoïdes, le Bexarotène est tératogène, il est contre indiqué en cas de grossesse et nécessite une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer. D'autres effets indésirables peuvent avoir lieu : l'hypertriglycéridémie et l'hypothyroïdie, ainsi qu'une sécheresse oculaire, prurit et surdité. (91)

1.1.4. Immunomodulateurs : Carmustine, Imiquimod

Le Carmustine est un agent alkylant qui comprend de multiples effets indésirables à savoir : cytopénies, fibrose pulmonaire, télangiectasies, brûlure, et érythème. (92)

L'imiquimod déclenche la voie NF- κ B, produisant ainsi l'apoptose des

cellules tumorales à forte dose via Bcl-2 et ses EI cutanés se résument en une dyspigmentation localisée, un érythème et une cytopénie. (93)

1.1.5. Photothérapie UV

La photothérapie à ultraviolet A (PUVA thérapie) et à ultraviolet B (UVB) est largement utilisée du fait de leur disponibilité et de leur efficacité constatée chez de nombreux patients. (90)

La Puvathérapie appartient aux traitements symptomatiques du SS, pratiquée au rythme de deux à trois séances par semaine, (70) elle est généralement effectuée après 2h de la prise par voie orale du 8-méthoxypsoralène. En cas de rechute, ou de réponse insuffisante, elle est associée aux traitements systémiques. (90)

Son action se résume principalement sur des dommages ADN, l'apoptose des cellules tumorales, la réduction des cellules de Langerhans, et l'arrêt de la production de cytokines par les kératinocytes. (94)

1.1.6. Radiothérapie locale

La radiothérapie locale est utilisée dans un but palliatif au niveau des lésions individuelles. Elle est employée en combinaison à un agent radio sensibilisant comme un inhibiteur d'histone déacétylase qui bloque le cycle cellulaire et qui induit l'apoptose rendant les cellules tumorales radiosensibles. (95) Les photons sont administrés à des doses allant de 0,7 à 35 Gy. (90)

1.1.7. Electronothérapie corporelle totale

L'électronothérapie corporelle totale est une technique pratiquée depuis bien longtemps, tout le revêtement cutané est irradié avec une dose bien établie. Plusieurs études rétrospectives ont démontré l'efficacité de ce traitement, et une diminution du taux de rechute notamment au cours des stades T2 et T3 avec une

dose totale de 30 à 36 Gy sur une période de 8 à 10 semaines. Il existe un taux élevé de rechutes. (69) Parmi les effets indésirables qu'elle cause : alopecie, dysidrose, xérose, atrophie cutanée. (96)

Afin de réduire ces effets indésirables, une étude récente a montré que des régimes à faible dose soit 10 à 12 Gy permettaient d'utiliser l'électronothérapie répétée en cas de rechute cutanée avec moins d'effets secondaires, mais sans prouver leur efficacité d'induire des rémissions de longue durée. (90)

2. Traitements systémiques

Les traitements systémiques sont représentés en premier lieu par les immunomodulateurs qui sont l'interféron alpha, les rétinoïdes et la photophérèse extracorporelle (PEC), en second lieu par les thérapies ciblées qui sont les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs des histones déacétylases, les protéines de fusion, et en dernier lieu par les agents cytotoxiques qui sont les antifoliques, la Gemcitabine, La Doxorubicine liposomale non pégylée.

2.1. Interféron alpha

En 1984, Bunn et ses collaborateurs ont démontré le rôle thérapeutique de l'interféron alpha dans les CTLL et a approuvé son efficacité dans le traitement du MF/SS, avec un taux de réponse globale estimé entre 50 et 70%. (90)

La posologie de l'interféron α est de trois à cinq millions d'unités, par voie injectable en sous cutané trois fois par semaine, avec la possibilité d'augmenter les doses en cas de réponse insuffisante. La surveillance se fait principalement par la numération formule sanguine et le dosage de la fonction thyroïdienne. (69) Cependant il peut causer des leucopénies, des troubles neurologiques et digestifs, ainsi qu'une dépression.

2.2. Rétinoïdes

Les rétinoïdes, souvent connus sous le nom d'acitrétine, isotrétinoïnes, bexarotène, ou alitrétinoïnes, ont été utilisés dans le traitement du MF/SS depuis les années 1980 avec des taux de réponse dépassant les 50%. (90)

Le mode d'action des rétinoïdes se situe essentiellement sur la liaison au récepteur X rétinoid RXR, l'inhibition de la production cytokinique et l'apoptose des cellules tumorales.

Le bexarotène est un antagoniste synthétique des rétinoïdes qui interagit avec le récepteur RXR. C'est l'unique rétinoïde dont la FDA a accordé son utilisation dans le traitement des CTCL. Il est indiqué dans le traitement du MF/SS à un stade avancé et dans les cas réfractaires à un autre traitement systémique antérieur. Le bexarotène est utilisé à une dose de 300mg/m² en une prise par voie orale au cours du repas. Son taux de réponse est estimé à 24% dans le SS. (69)

Néanmoins, en pratique, l'administration du bexarotène est faite de manière progressive en débutant par des doses à 150mg/m² qui sera augmentée sur une durée de 4 semaines. En général, la réponse thérapeutique est obtenue au bout de 3 mois de traitement. (90)

Les effets secondaires les plus observés au cours du traitement par les rétinoïdes sont la sécheresse cutanéomuqueuse, le prurit, la desquamation, l'hypertriglycémie, l'hypothyroïdie, et le risque tératogène.(91)

2.3. Interféron alpha associé aux rétinoïdes

Stadler et son équipe ont mené une étude comparative entre l'association acitrétine/IFN- α et la combinaison IFN- α / PUVA chez 82 patients atteints de

MF au stade de début. Ils ont objectivé un taux de réponse presque similaire aux deux associations : 90,5% pour l'acitrétine/IFN- α et 90% pour l'IFN- α / PUVA, contrairement aux taux de rémission qui est nettement plus élevé au niveau de la combinaison IFN- α / PUVA estimé à 70%, tandis que pour l'acitrétine/IFN- α qui est à 38%. (90)

2.4. Chimiothérapie

En 1970, l'utilisation de la chimiothérapie a été débutée dans le traitement des LNH, qu'elle soit en monothérapie ou en association. Le schéma thérapeutique préconisé initialement était le CHOP : Cyclophosphamide-Hydroxydoxorubicine-Oncovin-Prednisone ou Prednisolone. Les thérapeutes conseillent de privilégier la monochimiothérapie pour les cas non réfractaires et non étendus, et de réserver la chimiothérapie combinée pour les patients à des stades avancés, réfractaire ou avec une atteinte viscérale. (90)

Plus récemment, de nouvelles molécules ont vu le jour, tels que la doxorubicine liposomale et la gemcitabine qui présentent une toxicité moindre.

Une étude prospective en 2008 a démontré que la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®) administrée à la dose de 40mg/m² a donné des taux de réponse de 60 %. Cependant, son utilisation à cette dose augmente ses effets secondaires, et donc la posologie utilisée est de 20 mg/m² avec le schéma suivant : j1—j15, j1 = j28. Les effets indésirables décrits sont les troubles digestifs, l'asthénie, l'anémie, et les mucites. (69,97) Comme Caelyx® n'était pas disponible pendant une longue période, l'efficacité de la doxorubicine liposomale non pégylée (Myocet®) a été testée comme une alternative thérapeutique. (98)

La gemcitabine, ou 2, 2 -difluorodeoxycytidine (Gemzar®), est un analogue nucléotidique de deoxycytidine qui inhibe la synthèse de l'ADN.

En 1998, Zinzani et ses collaborateurs ont effectué une étude qui a objectivé un taux de rémission complète et 4 rémissions partielles chez 8 patients atteints de lymphomes T périphérique et chez 4 patients atteints de MF, en utilisant la gemcitabine à une dose de 1200 mg/m² pendant quatre semaines pour trois cures. Une autre étude a été réalisé par la suite, démontrant que l'utilisation de la gemcitabine à des doses plus faible 1000 mg/m² a permis d'obtenir un taux de réponse de 66% chez 25 patients atteints de MF à un stade avancé. (90)

Actuellement, elle est administrée à la dose de 1000 à 1200 mg/m² en suivant ce schéma : j1—j8, j1 = j21 ; ou j1—j8, j1 = j28 ; ou j1—j8—j15, j1 = j28. plusieurs études réalisées sur de petits effectifs ont objectivé des taux de réponse de 70 à 75 %, mais sur une durée qui est courte. (69,99)

D'importants effets secondaires ont été décrits : hématotoxicité grave ainsi que le syndrome hémolytique et urémique et le syndrome d'hyperméabilité capillaire. De plus, les problèmes cardiaques ont été observées chez un quart des patients ; il s'agit de la principale raison pour laquelle la gemcitabine n'est pas recommandée comme traitement de première ligne en l'absence d'études à long terme. (100)

Le méthotrexate ainsi qu'une nouvelle substance qui est le pralatrexate sont administrés principalement pour les types érythrodermiques de LCCT et présentent des taux de réponse entre 33 % et 82 selon la dose et le stade de la tumeur. (100) Cependant, il n'existe que peu d'études sur l'utilisation de méthotrexate dans le traitement du SS. Il est administré par voie orale, ou

injectable en intramusculaire ou sous cutané, à la posologie de 15 à 30 mg/semaine. (101)

Des effets secondaires gastro-intestinaux, hématologiques et hépatiques sont rarement observés lorsqu'il est administré à une dose habituelle de 10 à 30 mg par semaine. Cependant, une dose cumulative à vie de 2 g et plus augmente le risque de cirrhose du foie. (100)

2.5. Immunothérapie

Plusieurs immunoglobulines recombinantes, et des constructions protéiques ont été développées dans la prise en charge thérapeutique des CTCL.

L'alemtuzumab (Campath®) est un anticorps monoclonal (IgG1) humanisé appliqué contre CD52. 95 % des lymphocytes B et T, cellules NK et monocytes expriment le CD52. Au cours du SS, ce traitement induit des taux de rémissions complètes de 21,4%, ainsi que 85,7 % de réponse clinique, en administrant la dose de 30 mg en intraveineux trois fois par semaine. Avant La prise de ce médicament, il est important de débiter une prémédication par anti-histaminique et corticoïdes. Néanmoins, il conduit à des infections dans 23 à 79 % des cas: infections virales dans 40 % des cas avec, des réactivations du cytomégalovirus, des sepsis bactériens, des infections fongiques. (69,102) Dans le but de réduire ses effets indésirables, une étude menée sur une petite série de patients a objectivé que son utilisation à une dose de 15 mg par voie sous cutanée tous les deux jours serait tout aussi efficace. D'après plusieurs études, l'efficacité de l'alemtuzumab a été observé chez les patients ayant une érythrodermie soit un stade T4, et une atteinte sanguine soit un stade B \geq 1. (69,90)

Le zanolimumab (Humax®) est un anticorps complètement humain

caractéristique du récepteur CD4 exprimé par la majorité des lymphocytes T, qui provoque une déplétion des lymphocytes T périphériques par cytotoxicité dépendante des anticorps et empêche l'interaction du CD4 avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les infections et des dermatoses eczématiformes sont les principaux effets secondaires déterminés. (69,103)

Les lymphocytes T helper de type 2, les lymphocytes T régulateurs et certains lymphocytes T tumoraux expriment une chémokine qui est le mogamulizumab ou CCR4. Il s'agit d'une cible thérapeutique pour les lymphomes T réfractaires ou en rechute. Une étude de phase I a objectivé l'absence d'effet secondaire, il faudrait attendre les résultats de la phase III avant de formuler les nouvelles recommandations. (69,104)

Le Denileukin difitox (Ontak®) est une protéine de fusion toxique (IL-2 liée à la toxine diphtérique), ciblant le récepteur IL-2 (CD25), qui est exprimé sur les cellules T malignes. Le médicament cytotoxique est approuvé aux États-Unis et affecte de manière sélective les cellules positives pour l'IL-2, qui comprennent les cellules tumorales mais aussi d'autres cellules T activées, les cellules B et les cellules NK. Plusieurs études de phase III ont été réalisées et récemment, les données de trois études ont été publiées avec 263 contre 44 patients traités avec un placebo. Le taux de réponse a été de 38 %. Le traitement a été plus efficace à un stade plus précoce que progressif. Cette étude a également révélé un effet positif pour les patients ayant une faible expression de CD25 dans les lésions cutanées. 89 % des patients ont souffert d'effets secondaires, dont certains sont graves : fièvre, arthralgie, maux de tête, myalgie, symptômes gastro-intestinaux, lymphocytopénie avec infections et le syndrome d'hyperméabilité capillaire. (100)

2.6. Photochimiothérapie extracorporelle (PEC)

La photochimiothérapie extracorporelle est une technique qui comprend l'isolement des leucocytes du sang total par aphérèse, leur irradiation par des rayons UVA en présence d'un photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène (méthoxalène, 8-MOP), puis leur réinjection au patient. (95,105) En 1987, Edelson et son équipe ont pu prouver l'efficacité de la PEC dans le traitement des CTCL avec un taux de réponse estimé à 73%. Depuis, plusieurs études menées ont confirmé sa performance avec taux de réponse de 60% chez une série de malades atteints de MF/SS. Une revue a évalué plus de 30 études avec au total 689 patients traités par PEC. Le taux de réponses était de 63 %, avec un meilleur résultat chez les patients érythrodermiques. (94,105)

La PEC est communément utilisée à raison de 2 séances par mois, deux jours consécutifs tous les mois, ou bien une fois toutes les deux semaines. Le traitement se déroule sur une période de six mois avec un contrôle de la réponse à trois mois dans le but maintenir la procédure, la modifier ou l'arrêter en l'absence de réponse. Une année représente la durée maximale du traitement. Les taux de réponse les plus élevés sont décrits avec la combinaison bexarotène interféron α . (69)

2.7. Inhibiteurs des histones déacétylases

Le vorinostat (Zolinza®) est le « suberoylanilide hydroxamic acid » (SAHA), qui a prouvé son efficacité antitumorale au cours des leucémies, des lymphomes et quelques modèles de tumeurs solides in vivo. En 2005, Zhang et al. ont prouvé qu'il conduisait à l'arrêt du cycle cellulaire et induisait une apoptose au niveau des lignées de cellules tumorales de CTCL, surtout au cours du SS. Le vorinostat optimise une bonne amélioration de l'atteinte cutanée, ganglionnaire et sanguine, et réduit efficacement le prurit, ayant ainsi un bénéfice sur la qualité de vie des patients. La dose maximale tolérée révélée au cours de l'étude de phase est de 400 mg/j. Quant à l'étude de phase II, elle a affiché un taux de réponse partielle de 24 à 33 % pour les patients atteints de SS. Afin d'obtenir un meilleur rapport bénéfices risques, la dose conclue est de 400 mg/j avec une durée de réponse de 15 semaines. Parmi les effets secondaires démontrés nausées, vomissements, diarrhée, fatigue, anorexie, déshydratation, thromboses, thrombopénie, hyperglycémie et élévation de la créatininémie et la protéinurie. (69,106)

La romidepsine est l'un des plus performants iHDAC, ayant une activité antitumorale à des concentrations nanomolaires. Un taux de réponse de 32% chez les malades souffrant de MF/SS avec une atteinte sanguine, a été démontré par le National Cancer Institute (NCI) lors des études de phase I et II sur ce traitement et 92 % des patients ont remarqué une nette réduction de leur prurit. (69,107)

2.8. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

En 1991, une étude menée à propos de la greffe des cellules souches hématopoïétiques sur plusieurs séries de cas à dévoiler, notamment sur 6 patients atteints de MF, une rémission complète chez 5 d'entre eux, avec présence d'une rechute chez trois d'entre eux. Nombreuses études faites par la suite confirmant la rémission complète chez les patients atteints de MF mais toujours accompagné d'une rechute précoce. (90)

Contrairement à la greffe des cellules souches hématopoïétiques, la greffe des cellules allogéniques a donné lieu à des rémissions plus durables dans la prise en charge thérapeutique du MF/SS. Récemment, une étude publiée portant sur environ 250 patients a confirmé l'efficacité de cette greffe et son implication dans la progression de la durée de rémission au dépend d'un taux de morbi-mortalité élevé.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques non-myéloablative est un traitement lourd qui a permis d'obtenir un taux de rémissions complètes de 58 % mais comprend de multiples effets indésirables dont les complications infectieuses et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). (69,108)

Comme la mortalité liée à ce traitement est d'environ 30 %, la

transplantation de CSI non myéloablative peut représenter une alternative thérapeutique possible, permettant d'obtenir un effet greffon contre lymphome avec une toxicité thérapeutique réduite. (109)

Concernant la transplantation de cellules souches autologues chez les patients atteints de lymphomes cutanés à cellules T progressifs, des études ont révélés une réponse frustrante et un taux de rechutes élevé. (109)

En résumé, le traitement du SS en associe le plus souvent deux ou trois, et n'induit que des réponses partielles. Les corticoïdes locaux contribuent à diminuer le prurit, mais ne constituent pas un traitement de fond. En outre les malades sont très exposés aux infections bactériennes, mycosiques ou virales, en particulier l'herpès chronique et/ou disséminé. Ces complications doivent être dépistées et traitées. Les infections bactériennes graves sont les causes les plus fréquentes de décès des malades. (85)

Tableau 2 Principaux traitements du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary en fonction du stade EORTC/ISCL [25].			
Stade	Ligne de traitement	Type	Remarques
IA, IB, IIA	Aucun (abstention) Première ligne	Dermocorticoïdes forts ou très forts Chlorméthine	Stade T1a seulement
		Photothérapie (UVBTL01, PUVA) Radiothérapie	Ledaga® gel (post-ATU) 7 jours sur 7 selon le RCP du produit mais en pratique 3 soirs par semaine sur les plaques, dermocorticoïde le lendemain PUVA plus efficace sur MF pilotrope
	Deuxième ligne	Méthotrexate	Sur plaques récalcitrantes, maladie de Woringer-Kolopp Dose 15-25 mg/sem Contraception obligatoire
		Bexarotène	Hypothyroïdie centrale et périphérique, et hypertriglycémie très fréquentes Contraception obligatoire
		Interféron alpha Electronthérapie corporelle totale	3 fois par semaine le soir Disponible dans peu de centres mais essai prévu, intérêt dans les formes T2 étendues et pilotropes
IIB	Première ligne	Méthotrexate Bexarotène Interféron Electronthérapie corporelle totale Radiothérapie	Cf supra Rarement suffisante seule à ce stade
		Monochimiothérapie	Sur tumeurs localisées En complément de traitement systémique ou seule Doxorubicine liposomale ou gemcitabine, réponse de courte durée et récurrence rapide à l'arrêt
		Inhibiteurs d'histone désacétylase	ATU nominative Vorinostat, romidepsine, bélinostat Allongement du QT, interactions médicamenteuses
	Deuxième ligne	Polychimiothérapie	Ex: CHOP Efficacité très suspensive et nombreux effets indésirables
		Brentuximab vedotin	Surtout si CD30+ Place en pré-allogreffe avec ou sans polychimiothérapie pour obtention de la rémission Principal effet indésirable: neuropathie périphérique
		Allogreffe	Seulement si âge < 70 ans, obtention d'une rémission complète et si donneur phéno ou haplo-identique
IIIA-B et IVA-B	Première ligne	Méthotrexate Bexarotène Interféron Electronthérapie corporelle totale Photochimiothérapie extracorporelle	Cf supra Ne pas utiliser seule ou prévoir traitement systémique en relais Indiquée même si population circulante < 1000/mm ³
		Deuxième ligne	Mogamulizumab (anti CCR4)

Tableau 16 : Principaux traitements du MF/SS en fonction du stade EORTC/ISCL (35)

3. Indications

Selon les recommandations de l'EORTC 2017, les indications du traitement du SS reposent essentiellement sur le stade de la pathologie. Il faudrait les classer en fonction du choix thérapeutique de première et deuxième intention. Pour cela, on définit tout patient réfractaire au traitement, celui dont la réponse thérapeutique serait absente, minime, ou dont la maladie continue à progresser même sous traitement. (90)

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

Tableau 17 : les recommandations dans le traitement du MF/SS au stade IVA et IVB (90)

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

Tableau 17 : Les recommandations dans le traitement du SS en première intention (90)

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

Tableau 18 : Les recommandations dans le traitement du SS en deuxième intention (90)

4. Surveillance

Dans le but d'évaluer la réponse thérapeutique au cours du traitement du SS, l'EORTC et l'ISCL ont édité des échelles d'évaluation incluant plusieurs scores, en particulier le score SWAT qui combine la réponse sanguine, ganglionnaire, la durée de rémission, le délai de progression de la maladie, et la survie sans progression. (110)

Concernant le rythme de surveillance, il varie selon l'état clinique du patient et des moyens thérapeutiques utilisés. Il portera sur le constat clinique, biologique, histologique, et sur les effets secondaires du traitement choisi. Le rythme sera mensuel ou même semestriel. (110)

Néanmoins, il est préférable que la surveillance du SS soit en hospitalier et beaucoup plus rapproché, de préférence un rythme mensuel, tout en réévaluant le ratio bénéfice/ risque, et en gérant les effets indésirables des traitements.



Pronostic



Afin de se prononcer sur le pronostic de cette maladie, il est important d'avoir recours à la classification TNMB de l'EORTC/ ISCL. Malgré cela, le pronostic varie d'un patient à un autre, et d'autres facteurs entrent en considération notamment la clinique, la biologie et l'histopathologie.

Les données médicales de multiples institutions, tant aux États-Unis qu'au niveau international, ont continuellement fait état d'un pronostic habituellement mauvais pour les SS. Les données de survie et de pronostic pour les SS, sont difficiles à établir, étant donné l'évolution constante de la compréhension de la LCCT et la rareté relative des SS par rapport aux autres sous-types de CTCL. (111)

L'expérience de la Clinique Mayo, avec un nombre de 176 patients atteints de SS, a trouvé une médiane de survie de 4 ans à partir du moment du diagnostic (112) De même, l'expérience du MD Anderson sur 184 patients SS a trouvé une survie globale médiane de 4,98 ans. (113)

Scarisbrick et ses collaborateurs ont effectué une étude sur 1275 patients atteints de MF/SS à un stade avancé, dans le but d'analyser les critères de survie. Ils ont déduit un taux de survie de 2 ans dans 77% des cas, et un taux de survie à 5 ans chez 52% des cas. Cependant, la durée de survie dépasse souvent 10 ans chez les patients atteints de MF à un stade précoce. Ils ont également conclu à un taux de survie de 5 ans pour : (112,114)

- Le stade IIB : un taux de 40 à 65%
- Le stade III : un taux de 40 à 57%
- Le stade IVA : un taux de 15 à 40%
- Le stade IVB : un taux de 0 à 15%

Actuellement le taux de survie des patients atteints de SS est de 24 % à cinq ans. Quand le nombre de cellules de Sézary circulantes est inférieur à 2600 par millimètre cube, le taux de survie augmente à 55,8%, alors que lorsqu'il est supérieur à 2600 par millimètre cube, le taux diminue à 11,6%. (115)

En général, il faut tenir compte de plusieurs facteurs afin de déterminer le pronostic du patient. Ces facteurs sont regroupés en trois catégories : (80) (Tableau 20)

1. Facteurs cliniques :

Le sexe masculin, ainsi que l'âge supérieur à 60 ans sont reconnus comme ayant un pronostic péjoratif. Une réponse inadéquate au premier traitement utilisé confère également un pronostic plus sombre.

Une atteinte cutanée sévère fait partie des critères défavorables, le risque de la progression de la maladie à 5 ans est de 48 à 56% pour les stades T3 et T4.(80)

2. Facteurs biologiques :

Les facteurs biologiques indiquant un mauvais pronostic sont un taux élevé du marqueur lactate déshydrogénase sérique et l'éosinophilie sanguine. (80)

3. Facteurs histopathologiques :

La transformation à grandes cellules est le plus souvent corrélée à une évolution agressive de cette pathologie. Le taux de survie à 5 ans est estimé à 33%. (80)

La négativité du CD30 est aussi associée à un mauvais pronostic.

La numération élevée des cellules de Sézary, indique un pronostic

défavorable. Le taux de mortalité augmente avec des seuils hématologiques de 1000 cellules/mm³ et de 10000 cellules/mm³. (80)

Facteurs cliniques	Facteurs biologiques	Facteurs histopathologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Sexe masculine - âge avancé (>60 ans) - Mauvaise réponse au premier traitement - Charge cutanée élevée (score T, mSWAT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Taux élevé de LDH sérique - Éosinophilie sanguine 	<ul style="list-style-type: none"> - Transformation de grandes cellules - Numération élevée de cellules de Sézary - Clone de cellules T détectable dans le sang périphérique - Négativité du CD30

Tableau 19 : Les facteurs de mauvais pronostic au cours du SS



Conclusion



Le syndrome de Sézary appartient aux lymphomes T cutanés agressifs et occupe une place de 3 % des lymphomes T, il s'agit d'un lymphome ayant un pronostic sombre ayant un taux de survie de 24% à cinq ans. L'EORTC définit le SS par l'apparition d'une érythrodermie très prurigineuse, des polyadénopathies diffuses, un nombre de lymphocytes T atypiques sanguins > 1000/mm³, et la présence dans le sang, la peau et les ganglions d'un clone T dominant. En 2001, le récepteur KIR3DL2 a été identifié, il s'agit d'un marqueur qui permet un diagnostic exclusif de SS, et qui est spécifique des lymphocytes T atypiques tumoraux nommées cellules de Sézary, son taux et l'évolution clinique de la pathologie sont liés. Afin d'améliorer le pronostic de cette maladie, plusieurs essais thérapeutiques sont en cours d'évaluation de nouvelles molécules.

Suite à l'absence d'une thérapie efficace, le syndrome de Sézary reste une pathologie rare avec pronostic sombre. Son diagnostic se doit d'être précis pour une meilleure prise en charge, pourtant il reste difficile à établir aussi bien pour les cliniciens, que pour les biologistes. Pour quantifier la masse tumorale et révéler le diagnostic de SS, il a été établi de nouveaux outils biologiques permettant ainsi devrait d'accroître la sensibilité et la spécificité dans le rendu de résultat.

Alors que le diagnostic du SS reste un défi dans de nombreuses situations, la physiopathologie et la définition des SS ont connu une évolution importante au cours de ces dernières décennies. Les recherches se poursuivent pour développer une meilleure prise en charge de ce syndrome.



Résumés



Résumé

Titre : syndrome de Sézary, aspects hématologiques

Auteur : LOUBARIS Zineb

Directeur de thèse : Pr. MASRAR Azlarab

Mots clés : syndrome de Sézary, lymphomes T cutanés, classification, hématologie.

Le syndrome de Sézary est une forme agressive des lymphomes T cutané, rare, et dont le pronostic reste réservé avec une médiane de survie de 36% à 5 ans. Son diagnostic, est en même temps clinique, anatomopathologique et biologique. Il est caractérisé par la triade érythrodermie prurigineuse, polyadénopathie et présence de cellules de Sézary.

Sa physiopathogénie reste encore mal élucidé, et l'étiologie exacte est inconnue. Cependant, plusieurs facteurs ont été incriminés, notamment la stimulation antigénique par des agents infectieux. Le récepteur KIR3DL2 a un taux associé à l'évolution clinique de cette pathologie, permettant ainsi un diagnostic représentatif du SS.

Dans la classification TNMB des lymphomes cutanés type MF/SS, le SS concorde au stade B2. En ce qui concerne sa sévérité, il correspond aux stades IV de la classification des LTC.

Le traitement du SS demeure à visée palliative, ayant comme objectif principal contrôler la progression de la pathologie, et sera adapté selon le stade de la maladie. Les recommandations préconisent 2 fois par mois, un traitement par photophérèse extracorporelle qui peut être allié à de faibles doses de méthotrexate, de bexarotène et d'interféron alpha. Dans les cas avancés, une chimiothérapie par de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine ou de l'alemtuzumab peut être considérée.

Abstract

Title : Sézary syndrome, haematological aspects

Author : LOUBARIS Zineb

Thesis Supervisor : Pr. MASRAR Azlarab

Keywords : cutaneous T-cell lymphoma, Sézary syndrome, hematology, classification

Sézary syndrome is an aggressive form of cutaneous T-cell lymphoma, which is rare and has a poor prognosis with a median survival of 36% at 5 years. Its diagnosis is at the same time clinical, anatomopathological and biological. It is characterized by the triad of pruritic erythroderma, polyadenopathy and presence of Sezary cells.

Its pathophysiology remains poorly elucidated, and the exact etiology is unknown. However, several factors have been incriminated, including antigenic stimulation by infectious agents. The KIR3DL2 receptor allows a more specific diagnosis of SS, and its level is correlated with the clinical course of the disease.

In the TNMB classification of cutaneous lymphoma type MF/SS, SS is consistent with stage B2. In terms of severity, it corresponds to stage IV of the CTCL classification.

The treatment of SS remains palliative, with the main objective of controlling the progression of the disease, and will be adapted according to the stage of the disease. The recommendations are to use extracorporeal photopheresis twice a month, which can be combined with low doses of methotrexate, bexarotene and interferon alpha. In advanced cases, chemotherapy with liposomal doxorubicin, gemcitabine or alemtuzumab may be considered.

ملخص

العنوان: متلازمة سيزاري، مظاهرها في الدم

المؤلفة: لوباريس زينب

المشرف على الأطروحة : الأستاذ عز العرب مسرار

الكلمات المفتاح: متلازمة سيزاري، الأورام اللمفاوية T الجلدية، التصنيف، أمراض الدم.

متلازمة سيزاري هي شكل من الأشكال الخطيرة و النادرة لمرض الأورام اللمفاوية T الذي بظل تشخيصه منخفضا بمعدل نجاة لا يتجاوز 36 % خلال خمس سنوات، ويكون تشخيصه. في الوقت نفسه سريريا وتشريحيا دقيقا وبيولوجيًا. ويتميز هذا التشخيص بثلاثية الإحمرار الجلدي المسببة للحكة، وبتضخم في الغدد الصماء وبوجود خلايا سيزاري.

وتبقى لحد الان، دراسة المرض المورثي ومسبباته المرضية الدقيقة يكتنفها كثيرا من الغموض، وبالرغم من ذلك فإن عدة عوامل يشك في تسببها لهذا المرض وخاصة تحفيز مولد المضاد بواسطة عوامل معدية . ويسمح المستقبل KIR3DL2 بتشخيص نوعي لمتلازمة سيزاري الذي ترتبط نسبته بالتطور السريري للمرض.

إن مرض متلازمة سيزاري. يتطابق مع المرحلة B2 في التصنيف TNMB للأورام اللمفاوية الجلدية

من نوع MF / SS، أما فيما يخص شراسة هذا المرض فإنها توافق المرحلة السادسة من تصنيف LTC.

تجدر الإشارة إلى أن علاج مرض متلازمة سيزاري ، ليس له إلا بعدا مسكنا يهدف بالأساس إلى مراقبة تطور المرض. وتكثيف العلاج حسب مرحلة تطور المرض. وفي الختام إن التوصيات تستدعي العلاج مرتين في الشهر عن طريق الفصادة الضوئية خارج الجسم والتي يمكن مصاحبته بجرعات خفيفة من ميثوتريكسات وبيكساروتين وإنترفيرون ألفا. أما في الحالات المتقدمة للمرض فيمكن اعتبارالعلاج الكيميائي باستخدام دوكسوروبيسين شحمي أو جيمسيتابين أو ألتوزوماب.

The word "Bibliographie" is centered in a purple, elegant script font. It is framed by four decorative corner ornaments, each featuring a stylized floral and scrollwork design in purple.

Bibliographie

- [1]. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary 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.
- [2]. 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.
- [3]. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma*. avr 2013;54(4):752-9.
- [4]. 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.
- [5]. 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 97 cases. *Br J Dermatol*. juill 2015;173(1):93-105.
- [6]. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 oct 2009;136:S247-51.

- [7]. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 6 - Peau et annexes cutanées. In: Embryologie et Histologie Humaines [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 16 déc 2020]. p. 121-42. Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737794000068>
- [8]. Structure de la peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):7-32.
- [9]. 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.
- [10]. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *The Lancet*. 2008;371(9616):945-57.
- [11]. Taswell HF, Winkelmann RK. Sezary syndrome--a malignant reticulemic erythroderma. *JAMA*. 19 août 1961;177:465-72.
- [12]. Yuan X-Y, Guo J-Y, Dang Y-P, Qiao L, Liu W. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. juin 2010;20(3):373-7.
- [13]. 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*. août 1998;9(8):857-63.

- [14]. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* juill 2003;139(7):857-66.
- [15]. Bachelez H. [Cutaneous lymphomas]. *Rev Prat.* 15 mars 2007;57(5):469-75.
- [16]. 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.
- [17]. Iżykowska K, Przybylski GK. Genetic alterations in Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma.* mai 2011;52(5):745-53.
- [18]. Mao X, Lillington DM, Czepulkowski B, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker S. Molecular cytogenetic characterization of Sézary syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* mars 2003;36(3):250-60.
- [19]. 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.
- [20]. Elenitoba-Johnson KSJ, Wilcox R. A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Semin Diagn Pathol.* janv 2017;34(1):15-21.

- [21]. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian 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.
- [22]. 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.
- [23]. Nicolay JP, Felcht M, Schledzewski K, Goerdts S, Géraud C. Sézary syndrome: old enigmas, new targets. *J Dtsch Dermatol Ges.* mars 2016;14(3):256-64.
- [24]. Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood.* 15 mai 2006;107(10):4030-8.
- [25]. 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.* 1 mars 2001;166(5):2992-3001.
- [26]. 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.
- [27]. 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.* avr 1998;19(4):153-7.

- [28]. 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.
- [29]. Rogers BB. Overview of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol Nurs.* mai 2006;22(2):67-72.
- [30]. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* févr 2014;70(2):223.e1-17; quiz 240-2.
- [31]. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):103-20.
- [32]. Phyo ZH, Shanbhag S, Rozati S. Update on Biology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2020;10:765.
- [33]. 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.
- [34]. 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.

- [35]. Cribier B. Une nouvelle aventure pour la dermatologie française. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. janv 2021;1(1):1-2.
- [36]. 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.
- [37]. 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.
- [38]. 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. *Dermatology*. 2008;216(3):213-21.
- [39]. Cristofolletti C, Narducci MG, Russo G. Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol*. févr 2019;8(1):2.
- [40]. Kubica AW, Pittelkow MR. Sézary Syndrome. *Surgical Pathology Clinics*. juin 2014;7(2):191-202.
- [41]. Ogilvie C, Jackson R, Leach M, McKay P. Sezary syndrome: diagnosis and management. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(4):317-21.

- [42]. 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.
- [43]. 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.* sept 2015;1(2):82-6.
- [44]. Damasco FM, Geskin LJ, Akilov OE. Nail Changes in Sézary Syndrome: A Single-Center Study and Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* août 2019;23(4):380-7.
- [45]. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* mai 2020;18(5):522-36.
- [46]. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* oct 2017;92(10):1085-102.
- [47]. 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.
- [48]. Spicknall KE. Sézary syndrome-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):18-23.

- [49]. 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 97 cases. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):93-105.
- [50]. 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.
- [51]. 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.
- [52]. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* sept 2014;12(9):1282-303.
- [53]. Moriarty B, Whittaker S. Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* avr 2015;8(2):159-71.
- [54]. 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.

- [55]. Flandrin G, Brouet JC. The Sezary cell: cytologic, cytochemical, and immunologic studies. *Mayo Clin Proc.* août 1974;49(8):575-83.
- [56]. 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.
- [57]. 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.
- [58]. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology.* 2019;94(9):1027-41.
- [59]. 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.
- [60]. Vonderheid EC, Bernengo MG. The Sézary syndrome: hematologic criteria. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 2003;17(6):1367-89, viii.

- [61]. Lees O. Immunophénotypage : Apport de la cytométrie à la biologie clinique. *Revue Française des Laboratoires*. 1 nov 2000;2000(327):91-103.
- [62]. 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.
- [63]. 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.
- [64]. 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.
- [65]. 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.
- [66]. Perl AE. The role of targeted therapy in the management of patients with AML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 8 déc 2017;2017(1):54-65.
- [67]. 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.

- [68]. Pulitzer MP, Horna P, Almeida J. Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. *Cytometry B Clin Cytom.* mars 2021;100(2):132-8.
- [69]. Caudron A, Marie-Cardine A, Bensussan A, Bagot M. Actualités sur le syndrome de Sézary. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 janv 2012;139(1):31-40.
- [70]. Vonderheid EC. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* févr 2006;33 Suppl 1:27-42.
- [71]. 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.
- [72]. 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.
- [73]. Cocks M, Porcu P, Wick MR, Gru AA. Recent Advances in Cutaneous T-cell Lymphoma: Diagnostic and Prognostic Considerations. *Surg Pathol Clin.* sept 2019;12(3):783-803.
- [74]. 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.

- [75]. 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.
- [76]. Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Martin-Garcia N, Bounsell L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sézary syndrome lymphocytes. *The Journal of Pathology.* 2003;199(1):77-83.
- [77]. 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.
- [78]. Roelens M, de Masson A, Ram-Wolff C, Maki G, Cayuela J-M, Marie-Cardine A, et al. Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol.* juin 2020;182(6):1415-22.
- [79]. Guenova E, Ignatova D, Chang Y-T, Contassot E, Mehra T, Saulite I, et al. Expression of CD164 on Malignant T cells in Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol.* mai 2016;96(4):464-7.
- [80]. Hughes CF, Newland K, McCormack C, Lade S, Prince HM. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: Current challenges in assessment, management and prognostic markers. *Australas J Dermatol.* août 2016;57(3):182-91.

- [81]. 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.
- [82]. King LE, Dufresne RG, Lovett GL, Rosin MA. Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J.* oct 1986;79(10):1210-5.
- [83]. DeSpain J, Clark DP. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderma. *J Am Acad Dermatol.* août 1988;19(2 Pt 2):388-92.
- [84]. Duncan SC, Winkelmann RK. Circulating Sézary cells in hospitalized dermatology patients. *Br J Dermatol.* août 1978;99(2):171-8.
- [85]. Bagot M, Imbert M. Syndrome de sézary. *Revue Française des Laboratoires.* 1 févr 2004;2004(360):51-6.
- [86]. Pitzalis C, Pipitone N, Perretti M. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2002;966:108-18.
- [87]. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 10 avr 1997;336(15):1066-71.
- [88]. Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. *Br J Dermatol.* mars 2014;170(3):699-704.

- [89]. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol.* févr 2003;139(2):165-73.
- [90]. 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.* 2017;77:57-74.
- [91]. Sato Y, Fujimura T, Kambayashi Y, Hashimoto A, Aiba S. Successful Treatment of Advanced Primary Cutaneous Peripheral T-Cell Lymphoma with Oral Bexarotene Monotherapy. *Case Rep Oncol.* avr 2018;11(1):212-5.
- [92]. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatologic Therapy.* 2003;16(4):299-302.
- [93]. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol.* oct 2003;139(10):1347-50.
- [94]. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* avr 2017;177(2):287-310.

- [95]. Camphausen K, Tofilon PJ. Inhibition of histone deacetylation: a strategy for tumor radiosensitization. *J Clin Oncol*. 10 sept 2007;25(26):4051-6.
- [96]. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. sept 2002;47(3):364-70.
- [97]. Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, Bedane C, D'incan M, Dereure O, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. juin 2008;144(6):727-33.
- [98]. Assaf C, Becker JC, Beyer M, Cozzio A, Dippel E, Klemke C-D, et al. Treatment of advanced cutaneous T-cell lymphomas with non-pegylated liposomal doxorubicin – Consensus of the lymphoma group of the Working Group Dermatologic Oncology. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(4):338-47.
- [99]. Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol*. sept 2009;161(3):660-3.

- [100]. Dugas-Breit S, Schulze H-J, Hallermann C. New and established treatment options for mycosis fungoides and Sézary syndrome - an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* juill 2014;12(7):561-9.
- [101]. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol.* avr 1996;34(4):626-31.
- [102]. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients.
- [103]. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 1 juin 2007;109(11):4655-62.
- [104]. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 mars 2010;28(9):1591-8.
- [105]. Netgen. Photophérèse extracorporelle [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2020 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-600/Photopherese-extracorporelle>
- [106]. Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Focus on vorinostat. *Biologics.* déc 2007;1(4):377-92.

- [107]. Whittaker SJ, Demierre M-F, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 oct 2010;28(29):4485-91.
- [108]. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2365-72.
- [109]. Kahata K, Hashino S, Takahata M, Fujisawa F, Kondo T, Kobayashi S, et al. Durable remission of Sézary syndrome after unrelated bone marrow transplantation by reduced-intensity conditioning. *Acta Haematol*. 2008;120(1):14-8.
- [110]. 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.
- [111]. 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.

- [112]. Kubica AW, Davis MDP, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sézary syndrome: A study of 176 patients at Mayo Clinic. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2012;67(6):1189-99.
- [113]. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2012;18(18):5051-60.
- [114]. 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.
- [115]. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 12 nov 2009;114(20):4337-53.

Serment

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.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان 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 بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم 275

سنة : 2021

متلازمة سيزاري : مظاهرها في الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة زينب لباريس

المزاد في 01 أبريل 1995 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : متلازمة سيزاري ؛ الأورام اللمفاوية T الجلدية؛ التصنيف؛ أمراض الدم

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 أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوج