

Le syndrome de Sézary : cytologie ou cytométrie en flux ?

Imane Tlamcani, Nadia El Mouh, Meryem Abddaoui, Moncef Amrani Hassani

Laboratoire d'hématologie, CHU Hassan II de Fès- Maroc
<tlamcanimane@gmail.com>

Le syndrome de Sézary représente, avec le mycosis fongoïde, les formes prédominantes des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE). Ils sont dus à la prolifération dans la peau de lymphocytes T activés. C'est une pathologie rare et de mauvais pronostic. Le diagnostic pose un problème pour le clinicien et le biologiste ; il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, cytologiques et biologiques. L'envahissement sanguin est bien défini par les organismes internationaux (International Society for Cutaneous Lymphomas et European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ; la recherche de cellules de Sézary et leur quantification sont une étape primordiale pour confirmer le diagnostic. La place de l'analyse des cellules de Sézary en cytométrie en flux est plus objective et offre de meilleures performances que les analyses morphologiques, aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi. Elle doit faire appel à un panel spécifique comprenant le KIR3DL2 ainsi que le CD7 et le CD26 afin de fournir un outil supplémentaire pour le diagnostic, la classification sanguine et la prise en charge thérapeutique du patient.

Mots clés : Syndrome de Sézary, cellule de Sézary, diagnostic, cytomorphologie, immunophénotypage

Le syndrome de Sézary (SS) est une forme agressive de lymphome T cutané caractérisé par la triade érythrodermie, lymphadénopathie et présence de lymphocytes atypiques circulants (cellules de Sézary) [1]. C'est une pathologie rare, de mauvais pronostic à assez court terme, du fait de l'absence de traitement ayant montré une réelle efficacité. L'un des critères retenus pour le diagnostic de cette pathologie est la quantification en valeur absolue de la masse tumorale circulante, en nombre de cellules de Sézary par millimètre cube. La recherche des cellules de Sézary (CS) est effectuée uniquement en microscopie optique et l'évaluation est exprimée en pourcentages – nombre de CS pour 100 lymphocytes examinés. La cytométrie est utilisée afin de renseigner sur le ratio CD4/CD8 et d'évaluer certains antigènes spécifiques de la maladie [2].

Historique

Le SS représente la forme leucémique des lymphomes cutanés primitifs (LCP) d'origine lymphoïde T. La première description de la maladie remonte à 1838, date à laquelle Sézary et Bouvraïn ont décrit une forme disséminée de lymphome cutané, caractérisée par l'association d'une érythrodermie et la présence de cellules géantes mononucléées atypiques dans le sang ainsi que des signes histologiques de mycosis fongoïde (MF) [3].

En 1961, l'aspect convoluté et cérébriforme du noyau de la CS est décrit par Taswell et Winkelmann, puis confirmé par Lutzner en 1968, grâce à la microscopie électronique [4]. Cet aspect caractéristique est dû, selon Main et Goodall, à la division nucléaire d'un grand lymphocyte n'ayant pas subi de division cytoplasmique. Lutzner décrit par ailleurs



Tirés à part : I. Tlamcani

la présence d'une variante de cette CS, de taille plus petite (10 à 12 µm de diamètre) et simulant des lymphocytes normaux, à la différence des « cellules géantes et monstrueuses » décrites originellement par Sézary (12 à 20 µm de diamètre). Brouet prouva, en 1973, que ces cellules sont des lymphocytes T [5].

Les progrès techniques ont ainsi permis d'affirmer la nature T des lymphocytes, et le terme de *cutaneous T-cell lymphomas* (CTCL) a été proposé en 1975, pour regrouper le SS, le MF et les autres lymphomes T primitifs d'origine cutanée, dont les caractéristiques se chevauchent fréquemment.

Le terme de CTCL a été approuvé officiellement, trois ans plus tard, par le National Cancer Institut et le Mycosis Fungoides Cooperative Group, qui développèrent par la suite la première classification reposant sur le schéma *tumor nodes metastasis* (TNM) pour les lymphomes T cutanés.

Épidémiologie

Le SS est une pathologie rare : il représente 2 à 3 % de l'ensemble des lymphomes et 70 % des CTCL.

Selon les études, l'incidence annuelle de SS est de trente à quarante nouveaux cas par an aux États-Unis, de 0,84 nouveau cas par an et par million d'habitants et de cinquante à soixante nouveaux cas par an en France [6].

Le SS touche préférentiellement les hommes âgés de plus de 60 ans. Il a une évolution plus agressive que le MF avec une survie à cinq ans de l'ordre de 25 % [7, 8].

Physiopathologie

La physiopathologie du SS est encore mal connue ; ce dernier est lié à une accumulation de lymphocytes T à tropisme cutané exprimant à leur surface des marqueurs spécifiques [9]. L'accumulation de lymphocytes tumoraux dans la peau est due à une résistance à l'apoptose et non à une prolifération excessive [10]. Au cours de l'évolution de la maladie on observe une diminution du nombre et de la fonction des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques activés, des cellules dendritiques et des lymphocytes NK responsables d'une immunosuppression, ce qui se traduit par des infections cutanées et sous-cutanées sévères et récidivantes [10, 11].

L'oncogénicité du SS n'est pas bien individualisée et semble liée à plusieurs phénomènes :

- la transformation néoplasique en cellule T anormale semble due à une stimulation antigénique chronique, responsable d'une activation cellulaire T permanente. L'étude ultrastructurale et immunohistochimique des microabcès de Pautrier vus en histopathologie, caractéristiques du SS et du MF, a montré qu'ils sont constitués de

cellules T malignes entourées de cellules de Langerhans, celles-là étant en contact avec celles-ci. Ces cellules T sont donc à l'origine de la stimulation antigénique [12, 13],

- un déséquilibre de la balance des cytokines, notamment un excès de production des cytokines (immunoglobine [IL] 4, IL-5 et IL-10), ce qui inhiberait l'action des cellules dendritiques, des cellules NK et des lymphocytes T CD8,

- l'hypothèse infectieuse : une étude a montré que la molécule KIR3DL2 (marqueur positif du SS) est capable de servir de récepteur et d'internaliser les oligodéoxynucléotides cytosine-phosphate-guanine (CpG) d'origine microbienne [14, 15],

- un dérèglement de multiples voies de signalisation impliquées dans la croissance et la régulation cellulaires telles que celle du récepteur du facteur de croissance transformant β (TGF-β), les voies du facteur de nécrose tumorale (TNF) et du facteur nucléaire (B (NF-κB) [10, 16, 17],

- les cellules tumorales produisent du TGF-β en quantités importantes ; cette production par le clone tumoral pourrait également être l'un des mécanismes d'échappement au système immunitaire. Ce TGF-β modifié agit en favorisant l'angiogenèse et l'immunosuppression, rendant la prolifération tumorale invasive [16-18],

- un autre mécanisme de résistance à l'apoptose pourrait être la perte d'expression de CD7 : ce trait phénotypique des CS empêcherait l'initialisation de la cascade de signalisation conduisant à l'apoptose des cellules CD7⁺, les CS échappant ainsi à cette voie de destruction cellulaire [19],

- de même, il a été montré que les CS expriment d'une façon aberrante la T-plastine, isoforme de protéines liées à l'actine qui permet l'activation, la survie et la migration des cellules tumorales [9, 10].

Ces données physiopathologiques ont permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients notamment les traitements immunorégulateurs (interféron γ et α) visant à rétablir l'équilibre de la balance des cytokines (Th1/Th2) [20].

Présentation anatomoclinique du syndrome de Sézary

Le SS est défini par la triade : érythrodermie, polyadénopathies généralisées et présence de cellules T néoplasiques monstrueuses dans le sang périphérique et la peau [1]. Il est caractérisé cliniquement par l'apparition rapide d'une érythrodermie prédominante, avec une exfoliation marquée sur un fond pigmenté, accompagnée d'un œdème et d'un prurit intense – pouvant cependant aussi être squameuse, voire discrète –, associée à des

adénopathies périphériques diffuses et parfois à une alopecie et à un ectropion. Les lésions kératodermiques des paumes et des plantes avec onychodystrophie ne sont pas exceptionnelles et sont assez évocatrices, ainsi que le faciès léonin et la pigmentation. Néanmoins, si le diagnostic de SS peut être soupçonné, il ne peut en aucun cas être affirmé sur la clinique seule [1, 21].

L'atteinte ganglionnaire est fréquente dans le SS ; une dissémination métastatique, avec infiltration de divers organes, notamment le foie, est possible ; la moelle osseuse peut être envahie mais l'infiltration est souvent modérée, diffuse et interstitielle [7].

L'aspect anatomopathologique du SS est identique à celui d'un MF débutant ou érythrodermique. Il montre un infiltrat lymphocytaire fait de lymphocytes T petits à moyens et pléomorphes, associés aux cellules de Langerhans formant les micro-abcès de Pautrier. Ils sont organisés en bande sous-épidermique périvasculaire et migrent dans l'épiderme avec, souvent, des atypies cellulaires. Les ganglions lymphatiques peuvent également être envahis par cet infiltrat [7, 22].

La cellule de Sézary

Description cytologique

La CS est caractéristique des lymphomes cutanés de type MF/SS. Dans le sang, sur un frottis ou après leucoconcentration et coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG), elle correspond à un lymphocyte avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et un cytoplasme peu abondant. Ces cellules peuvent être de petite (8 à 10 μm) ou de grande taille (15 à 20 μm), ces dernières étant souvent associées aux petites, mais plus faciles à détecter car beaucoup plus caractéristiques (cellules « monstrueuses »). La présence de ces grandes cellules est inconstante (32 à 67 %) mais plus spécifique et associée à un plus mauvais pronostic [22, 25].

Toutes les cellules ont des caractéristiques nucléaires communes. En effet, le noyau de la CS est irrégulier, avec des sillons étroits et profonds et des replis nucléaires en « coup d'ongle » lui conférant son aspect « cérébri-forme », également dit en « drap mouillé ». La chromatine du noyau est assez dense et mature, sans nucléole visible, mais plus claire que celle d'un lymphocyte normal. Le cytoplasme peut être légèrement basophile mais sans granulations (*figure 1*) [1, 2].

Les CS ne sont pas détectés par les automates de cytologie, ce qui rend indispensable l'examen microscopique attentif du frottis sanguin pour un patient présentant les signes cliniques évocateurs d'un SS [25]. Les CS sont à rechercher dans les zones bien étalées du frottis, dans lesquelles l'analyse de l'aspect des noyaux lymphocytaires par un balayage à l'objectif moyen est

plus aisée, avec un examen au fort grossissement en cas de doute.

La numération globulaire est souvent normale au moment du diagnostic du SS et la formule leucocytaire ne montre pas constamment une hyperlymphocytose, même quand le nombre de CS dépasse 1 000/mm³ [25]. Une hyperéosinophilie sanguine (et tissulaire) associée serait un facteur de mauvais pronostic [23].

Malgré cette description détaillée de la CS, l'apport de la cytologie dans le diagnostic du SS pose quelques problèmes, et cela pour plusieurs raisons :

- premièrement, à côté des CS typiques se trouvent des cellules qui le sont beaucoup moins et que l'on ne compte pas comme telles, ce qui conduit systématiquement à une sous-estimation du nombre de CS circulantes, voire à un diagnostic faussement négatif.

- deuxièmement, la description que l'on a faite des CS nécessite une technique optimale de frottis et de coloration. Si ce point ne pose pas de problème dans les laboratoires spécialisés en hématologie, notamment en CHU, il en va tout autrement dans les structures plus petites, ajoutant encore à la subjectivité de la technique.

Le nombre relatif de CS, par rapport au nombre de lymphocytes, n'a pas été retenu comme critère pronostique ; le nombre absolu de CS semble, à l'inverse, le meilleur reflet de la charge tumorale sanguine. L'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) a privilégié ce mode d'expression. Un nombre de CS > 1 000/mm³ dans le SS constitue en effet un critère pronostique indépendant de l'atteinte cutanée ou ganglionnaire [23]. Des CS, présentant les mêmes caractères morphologiques, peuvent être observées dans certains cas de syndromes lymphoprolifératifs ou de pathologies cutanées bénignes, ce qui rend le diagnostic difficile.

De même, du fait de la rareté de la pathologie et de la difficulté d'interprétation des frottis, le résultat final dépend grandement de l'expérience du cytologiste. Il serait donc utile d'identifier une technique plus objective permettant un diagnostic moins dépendant de l'opérateur. L'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux répond à cette exigence d'objectivité et est déjà communément utilisé dans le diagnostic des leucémies aiguës et chroniques.

Profil phénotypique

Au cours du SS, plusieurs anomalies peuvent être identifiées lors de l'immunophénotypage par cytométrie en flux, et font partie des critères diagnostiques définis par l'ISCL [2] :

- la CS est un lymphocyte T mémoire CD4/CD8 mature, qui exprime principalement les antigènes CD2, CD3, CD4, CD5, CD25 et récepteur des cellules T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$) [1, 16, 17],

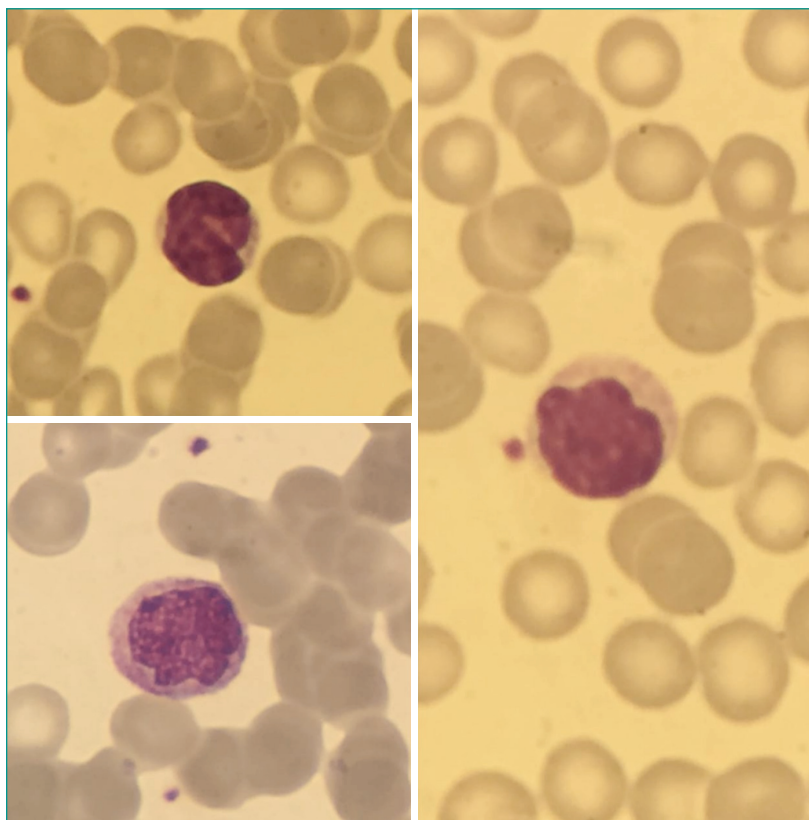


Figure 1. Aspect des cellules de Sézary sur des frottis sanguins colorés au May-Grünwald-Giemsa et lus au microscope optique à l'objectif $\times 100$.

- lymphocytes T CD4 mémoire : CD45RO⁺, CD45RA⁻ [1],
- augmentation du rapport CD4/CD8 (jusqu'à dix fois) [1, 2, 25],
- plus rarement, les CS peuvent avoir un phénotype CD4⁻CD8⁺ ou CD4⁺CD8⁺ et/ou présenter une perte d'expression des antigènes CD2, CD3, CD4 ou CD5 [1, 2, 21, 23].

La CS exprime également des récepteurs de domiciliation cutanée : CCR4 (à des taux élevés), CCR10, CCR6 et CLA (pour *cutaneous lymphocyte antigen*). Lorsqu'elles sont isolées dans le sang, elles coexpriment des marqueurs de domiciliation ganglionnaire tels que le CCR7 (pour *C-C chemokine receptor 7*), la L-selectine et le CD27 (marqueur de différenciation cellulaire T centrale mémoire) [26].

Les patients ayant un SS présentent un nombre significativement augmenté de lymphocytes T CD4⁺ en circulation n'exprimant plus l'antigène pan-T CD7 (CD4⁺/CD7⁻) [2, 22]. Cet antigène est une glycoprotéine membranaire de la famille des immunoglobulines exprimée sur 85 à 90 % des cellules T sanguines chez l'adulte sain, les thymocytes et la plupart des lymphocytes NK.

C'est un costimulateur des cellules T, et sa perte engendre une résistance à l'apoptose et donc la survie des cellules tumorales [27]. Le seuil à partir duquel cette perte d'antigène est significative (*cut-off*) a été fixé à 40 % de l'ensemble des lymphocytes CD4⁺ par l'ISCL [22]. Ce seuil n'est jamais atteint dans le groupe des dermatoses inflammatoires, alors qu'il l'est dans 55 % des SS.

En 2001, une étude portant sur plus de 200 patients montre que chez ceux atteints de SS, la population lymphocytaire T circulante CD4⁺/CD26⁻ représente plus de 30 % de l'ensemble des lymphocytes CD4⁺ [27]. Le CD26 est une protéase membranaire présente sur les cellules T, les cellules endothéliales et épithéliales, qui régule l'épidermotropisme et intervient dans l'activation des cellules T et dans l'oncogenèse. L'absence d'expression de CD26 semble hautement caractéristique des cellules tumorales de type MF/SS [2]. Le pourcentage de cellules CD4⁺CD26⁻ est d'ailleurs considéré par certains auteurs comme un critère intéressant pour surveiller la progression de la maladie et évaluer la réponse thérapeutique [28].

Le suivi quantitatif de la perte de ces marqueurs (CD7 et CD26) s'est révélé intéressant pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

C'est pourquoi l'ISCL et l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommandent de les inclure lors de l'immunophénotypage, afin de pouvoir utiliser ces marqueurs dans la démarche de stadification (plus de 40 % de cellules CD4⁺CD7⁻ et/ou plus de 30 % de cellules CD4⁺CD26⁻) [22].

Place du KIR3DL2/CD158K

Le KIR3DL2, ou CD158k, a été identifié pour la première fois en 1996 et retenu comme le premier marqueur spécifique des CS [29]. Il fait partie de la famille des KIR (pour *killer immunoglobulin-like receptors*) qui sont des récepteurs des lymphocytes tueurs naturels (NK), dont les gènes sont localisés sur le chromosome 19 en q13.4. Ils interagissent avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et assurent la transduction de signaux activateurs ou inhibiteurs des fonctions cellulaires effectrices et immunorégulatrices.

KIR3DL2 est le seul KIR qui possède les caractéristiques structurales d'un récepteur inhibiteur sur la lyse cellulaire médiée par les cellules NK, participant donc à la régulation de la tolérance au soi par le système immunitaire non adaptatif.

Le rôle du KIR3DL2 dans la pathogenèse du SS reste encore imprécis ; il semble agir sur les cellules T tumorales en inhibant la signalisation de mort cellulaire lors d'une stimulation antigénique chronique [29].

Le KIR3DL2 est hautement spécifique du SS car il n'est pas significativement exprimé à la surface des cellules CD4⁺ chez les sujets sains ni chez les malades présentant une érythrodermie. Ce marqueur permet de différencier une érythrodermie inflammatoire d'un réel SS et un MF d'un SS, qui ne sont actuellement plus considérés comme deux versants d'une seule pathologie [1].

Selon Bouaziz *et al.*, le nombre de cellules de Sézary CD3⁺CD158k⁺ détectées en immunophénotypage est plus sensible que la même valeur obtenue en cytomorphologie dans l'évaluation de la masse tumorale sanguine [30].

Wechsler *et al.* ont réalisé un immunomarquage de lésions cutanées avec l'anticorps KIR3DL1/DL2, et ont observé que ce marquage des cellules tumorales était positif pour tous les cas de SS, et négatif pour les MF au stade de plaques.

Une forte corrélation a été trouvée entre le pourcentage de lymphocytes circulants CD158K⁺ et le pourcentage de CS décrit par la cytologie ; il est donc le premier antigène spécifique associé aux CS et le premier marqueur permettant de différencier un SS d'un MF en plaques et d'une érythrodermie inflammatoire bénigne.

La disparition des CS dans le sang est corrélée à la disparition des cellules CD4⁺CD158k⁺ circulantes en post-

thérapeutique. Son utilisation en routine paraît donc intéressante afin d'évaluer la masse tumorale sanguine au diagnostic et lors du suivi [1, 2].

Les critères diagnostiques

Le SS appartient à la catégorie des lymphomes T cutanés épidermotropes comme le MF dont le diagnostic était essentiellement clinique ; défini historiquement par la triade : érythrodermie, adénopathies généralisées et la présence de CS dans la peau et le sang.

En 2002, l'ISCL et l'EORTC ont décrit des critères diagnostiques biologiques internationaux du SS [1, 23] :

- un nombre absolu de CS circulantes d'au moins 1 000/mm³,
- la mise en évidence d'un clone T cellulaire circulant, détecté par *polymerase chain reaction* (PCR) ou Southern-Blot,
- un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à 10 et/ou une perte d'expression aberrante des marqueurs pan cellulaires T (CD2, CD3, CD4, CD5),
- anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

La première classification TNM des CTCL de type MF/SS a été mise au point par le Mycosis Fongoides Cooperative Group à la fin des années 1970, en s'appuyant sur des critères cliniques, histologiques et cytologiques (tableau 1) [32].

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de l'immunophénotypage, l'EORTC et l'ISCL ont proposé, en 2007, une révision de la classification TNM des MF/SS en montrant l'importance de la quantification de la masse tumorale sanguine (l'envahissement sanguin) pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge. La classification EORTC de 2007 a notamment établi une définition plus précise du SS permettant de le différencier de formes proches et de prendre en compte de possibles différences cliniques et pronostiques (tableau 2) [23].

L'envahissement sanguin comprend trois stades :

- B0 correspond à un pourcentage des CS < 5 %,
- pour B1, CS > 5 % mais ne dépasse pas 1 000 CS/mm³,
- B2 correspond à une masse sanguine tumorale importante, > 1 000 CS/mm³.

Le diagnostic de SS ne devrait être évoqué que devant une érythrodermie généralisée (stade 4) avec un envahissement sanguin de type leucémique (stade B2). Un SS est rarement secondaire à un MF typique.

Du fait de la difficulté qu'il y a à déterminer des CS sur le frottis sanguin, opération qui dépend des performances de l'observateur, et qu'il n'existe pas de définition

Tableau 1. Première classification TNM des MF/SS [32].

Classification	Description
<i>T : atteinte cutanée</i>	
T0	Lésions suspectes cliniquement et/ou histologiquement
T1	Plaques limitées, papules ou macules érythémateuses < 10 % de la surface corporelle
T2	Plaques généralisées, papules ou macules érythémateuses ≥ 10 % de la surface corporelle
T3	Présence d'une ou plusieurs tumeurs
T4	Érythrodermie généralisée (≥ 80 % de la surface corporelle)
<i>N=statut ganglionnaire</i>	
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
<i>M : statut viscéral</i>	
M0	Absence d'atteinte viscérale
M1	Atteinte viscérale à confirmer histologiquement
<i>B : envahissement sanguin</i>	
B0	< 5 % des cellules atypiques circulantes parmi les lymphocytes circulants
B1	> 5 % de cellules atypiques circulantes

objective de la classe sanguine utilisant la cytométrie en flux, l'EORTC a dirigé une étude prospective (PROCLIP) en 2018 afin de définir une classification sanguine objective et universelle en se basant sur la cytométrie en flux. Cette étude consistait en une enquête menée auprès des centres EORTC, en recueillant les données sur la stadification, la survie et le traitement des malades dans les différents organismes professionnels pertinents comme l'EORTC, l'ISCL et le UK Cutaneous Lymphoma Group (UK-CLG) [33]. Cette classification recommande la mesure des marqueurs CD4⁺CD7⁻ et CD4⁺CD26⁻, qui définissent (tableau 3) [34] :

- la classe B0, si CD4⁺CD7⁻ ou CD4⁺CD26⁻ < 250/μL,
- la classe B1, si CD4⁺CD7⁻ ou CD4⁺CD26⁻ sont compris entre 250 et 1 000/μL,
- la classe B2, si CD4⁺CD7⁻ ou CD4⁺CD26⁻ > 1 000/μL avec un clone T circulant.

Le diagnostic de SS est un problème en pratique médicale, car plusieurs pathologies peuvent se manifester par une érythrodermie et que la caractérisation des CS dans le sang et la peau se fait de manière approximative. Actuellement le diagnostic de SS repose sur la cytométrie en flux, car la cytologie n'est pas concluante dans tous les cas [33]. La recherche du KIR3DL2/CD158K évoque

fortement le diagnostic, car c'est un marqueur spécifique du SS et qu'il n'est exprimé significativement qu'à la surface des CS [1]. Les marqueurs CD7 et CD26 permettent d'évaluer la masse sanguine circulante et d'orienter le diagnostic.

Bilan au diagnostic

D'après les recommandations de 2014 du National Comprehensive Cancer Network, il est nécessaire d'effectuer de façon systémique [24] :

- un examen physique complet estimant la proportion de surface corporelle atteinte avec la palpation des aires ganglionnaires et la recherche d'une hépatosplénomégalie,
- une biopsie cutanée avec recherche d'un clone T,
- un bilan biologique comportant une numération formule sanguine avec recherche de CS (en valeur absolue), un bilan biochimique de base avec évaluation des fonctions rénale et hépatique et dosage des lactate déshydrogénases (LDH),
- un immunophénotypage lymphocytaire qui permet de mettre en évidence un rapport CD4/CD8 > 10 et/ou la perte d'expression d'antigènes T, en particulier CD7 ou

Tableau 2. Classification TNM actuelle (de l'EORTC et l'ISCL en 2007) [23].

Classification	Description
<i>T : atteinte cutanée</i>	
T1	Plaques limitées, papules ou macules érythémateuses < 10 % de la surface corporelle
T2	Plaques limitées, papules ou macules érythémateuses > 10 % de la surface corporelle
T3	Érythrodermie généralisée (≥ 80 % de la surface corporelle)
<i>N : atteinte ganglionnaire</i>	
N0	Absence d'adénopathies périphériques
N1	Adénopathies périphériques anormales ; grade 1 de la classification allemande
N1a	clone négatif
N1b	clone positif
N2	Adénopathies périphériques anormales ; grade 2 de la classification allemande
N2a	clone négatif
N2b	clone positif
N3	Adénopathies périphériques anormales ; grade 3-4 de la classification allemande
Nx	Adénopathies périphériques anormales ; sans confirmation histologique
<i>M : statut viscéral</i>	
M0	Absence d'atteinte viscérale
M1	Atteinte viscérale à confirmer histologiquement
<i>B : envahissement sanguin</i>	
B0	< 5 % des lymphocytes atypiques (cellules de Sézary)
B0a	clone négatif
B0b	clone positif
B1	Cellules de Sézary > 5 % sans dépasser 1 000 CS/mm ³
B1a	clone négatif
B1b	clone positif
B2	Envahissement sanguin important > 1 000 CS/mm ³ avec clone positif

Tableau 3. Classification 2018 de l'envahissement sanguin par les cellules de Sézary par cytométrie de flux, étude PROCLIP [34].

Classification sanguine selon la cytométrie de flux	B0	B1	B2
PROCLIP	Les lymphocytes exprimant les marqueurs CD4 ⁺ CD7 ⁻ ou CD4 ⁺ CD26 doivent avoir une valeur absolue < 250/μL ou un pourcentage inférieur à 15 %	La valeur des cellules exprimant CD4 ⁺ CD7 ⁻ ou CD4 ⁺ CD26 est comprise entre 250 et 1 000/μL	La valeur des cellules exprimant CD4 ⁺ CD7 ⁻ ou CD4 ⁺ CD26 est supérieure à 1 000/μL ou un autre phénotype aberrant avec un clone T sanguin identique à un clone cutané

CD26, et la recherche d'un clone T sanguin circulant par PCR,

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- un myélogramme, qui doit être réalisé afin de documenter un envahissement médullaire ou une anomalie hématologique inexpliquée.

Critères de mauvais pronostic

- Une masse tumorale sanguine supérieure à 1 000 CS/mm³ correspondant au stade B2.
- Un âge avancé.
- Un taux élevé de LDH sanguin.
- Une hyperéosinophilie associée.
- Un clone sanguin CD3⁺CD7⁻.
- La présence de grandes CS (>15 µm).

L'érythrodermie et le prurit intense évoquent fortement le diagnostic de SS mais d'autres pathologies bénignes peuvent également correspondre à ces symptômes comme le psoriasis, la dermite de contact, la dermatite atopique, le lupus subaigu cutané, les réactions médicamenteuses et bien sûr les CTCL.

Les CS circulantes peuvent être observées dans plusieurs pathologies bénignes et malignes comme les dermatoses chroniques, le carcinome basocellulaire, le lupus érythémateux disséminé, le lichen, les vascularites et les lymphomes B.

D'autres pathologies lymphoïdes peuvent également se manifester par la présence de cellules atypiques circulantes possédant les mêmes caractéristiques morphologiques, à savoir un noyau plus ou moins encoché, à contours irréguliers ou convolutés lui donnant un aspect folié. Parmi ces syndromes lymphoprolifératifs, figurent principalement le lymphome du manteau, le lymphome folliculaire, la leucémie prolymphocytaire T ou encore certaines formes atypiques de leucémie lymphoïde chronique [1,23].

Recherche d'une clonalité

La méthode moléculaire de référence est la recherche d'une clonalité du récepteur du TCR par PCR-DGGE (pour *PCR-denaturing gradient gel electrophoresis*) dans la peau et le sang, avec une sensibilité de plus de 75 % et une spécificité supérieure à 90 % [22].

La découverte d'un clone sanguin par PCR-DGGE ne constitue donc pas un critère spécifique en soi mais, en association avec la présence du même clone au niveau cutané, il s'agit d'un critère pronostique important et ce, indépendamment de l'extension cutanée de la pathologie [21, 22].

D'autres techniques permettent la mise en évidence d'un réarrangement clonal du TCR. Le Southern-Blot est une technique bien validée, pouvant détecter une population clonale dès que celle-ci atteint 5 % de la population cellulaire étudiée ; elle reste malgré tout moins sensible que les techniques par PCR.

Cytogénétique

Il n'existe pas de marqueur cytogénétique caractéristique du SS même si les anomalies chromosomiques sont fréquentes et ont été identifiées sur de nombreux chromosomes [31].

Des altérations récurrentes sur certains gènes ainsi que des aberrations dans la synthèse d'ARN ont été identifiées dans le SS. Cette instabilité chromosomique peut créer des pertes et des sous-expressions de protéines, et potentiellement influencer sur les fonctions cellulaires, en particulier sur l'apoptose [31]. Ainsi, le chromosome 10 est souvent touché par la perte de séquences d'ADN codant le gène Fas (famille du récepteur TNF pouvant médier la mort cellulaire par apoptose), et le chromosome 8 surexprime fréquemment l'oncogène cMYC. La dérégulation de la voie de cMYC est d'ailleurs l'un des éléments clés dans la pathogenèse du SS. La voie de signalisation de l'IL2 est touchée par un gain des gènes *STAT3/STAT5* ainsi que du récepteur à l'IL2. L'inhibition pharmacologique de *STAT3* a d'ailleurs montré une induction de l'apoptose dans les CTCL [22, 31].

Conclusion

Le SS est une entité rare des lymphomes T cutanés épidermotropes, de mauvais pronostic en absence de traitement curatif. La recherche de CS dans le sang a toujours fait partie du diagnostic malgré une interprétation subjective et observateur-dépendante ; en revanche, la place de l'analyse des CS en cytométrie en flux apparaît comme prépondérante aussi bien au diagnostic que pour le suivi. Elle est supérieure aux analyses morphologiques et doit faire appel à un panel spécifique comprenant le CD158K ainsi que le CD7 et le CD26 afin de fournir un outil supplémentaire dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Ram-Wolff C, Bagot M. Un syndrome de Sézary. *Hématologie* 2015 ; 21 : 95-8.

2. Costello R, Farnault L, Bonnet N, Le Treut T, Poullin P, Kahn-Perlès B. Mycosis fungoïde et syndrome de Sézary. *Hématologie* 2011 ; 17 (6):411-21.
3. Taswell HF, Winkelmann RK. Sezary syndrome—a malignant reticulemic erythroderma. *JAMA* 1961 ; 177 : 465-72.
4. Lutzner MA, Jordan HW. The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome. *Blood* 1968 ; 31(6):719-26.
5. Brouet JC, Flandrin G, Seligmann M. Indications of the thymus-derived nature of the proliferating cells in six patients with Sézary's syndrome. *N Engl J Med* 1973 ; 289(7):341-4.
6. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43(5 Pt 1):793-6.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO- EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 ; 105(10):3768-85.
8. Bachelez H. Cutaneous lymphomas. *Rev Prat* 2007 ; 57(5):469-75.
9. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005 ; 115 (4):798-812.
10. Bagot M, Boumsell L, Bensussan A. Immunopathogenesis of cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003 ; 17(6):1313-7.
11. Bouaziz J-D, Ortonne N, Giustiniani J, et al. Circulating natural killer lymphocytes are potential cytotoxic effectors against autologous malignant cells in Sezary syndrome Patients. *J Invest Dermatol* 2005 ; 125(6):1273-8.
12. Wong HK. Novel biomarkers, dysregulated epigenetics, and therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Discov Med* 2013 ; 16 (87):71-8.
13. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002 ; 99(8):2929-39.
14. Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, Stanta G. Mycosis fungoides: is it a *Borrelia burgdorferi*-associated disease? *Br J Cancer* 2006 ; 94 (6):879-83.
15. Sivori S, Falco M, Carlomagno S, et al. A novel KIR-associated function: evidence that CpG DNA uptake and shuttling to early endosomes is mediated by KIR3DL2. *Blood* 2010 ; 116(10):1637-47.
16. Bagot M, Bensussan A. Les lymphomes T épidermotropes comme modèles de progression tumorale. *Médecine/Sciences* 2006 ; 22 (2):192-6.
17. Mao X, Orchard G, Lillington DM, et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004 ; 151(3):546-56.
18. Neel J-C, Humbert L, Lebrun JJ. Rôle du TGFβ dans le cancer chez l'humain : de la suppression tumorale vers le développement des métastases. *Med Sci Ameriques* 2012 ; ; 1-18.
19. Rappl G, Abken H, Muche JM, et al. CD4+CD7- leukemic T cells from patients with Sézary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death. *Leukemia* 2002 ; 16(5):840-5.
20. Wysocka M, Zaki MH, French LE, et al. Sézary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cell populations : effects of CD40 ligand and treatment with GM-CSF on dendritic cell numbers and the production of cytokines. *Blood* 2002 ; 100(9):3287-94.
21. Caudron A, Marie-Cardine A, Bensussan A, Bagot M. Actualités sur le syndrome de Sézary. *Ann Dermatol Venerol* 2012 ; 139(1): 31-40.
22. Martine B, Michele I. Syndrome de Sézary. *Rev Fr Lab* 2004 ; 360 : 51-6.
23. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphomas(ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer(EORTC). *Blood* 2007 ; 110 : 1713-22.
24. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venerol* 2010 ; 137(10): 611-21.
25. Tessier M, LeCorre Y, Gérard J, et al. Recherche de cellules de Sézary dans le sang périphérique: morphologie ou immunophénotypage. Pratique quotidienne. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66(4): 447-53.
26. 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* 2010 ; 116(5): 767-71.
27. Hristov AC, Vonderheid EC, Borowitz MJ. Simplified flow cytometric assessment in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 136(6):944-53.
28. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, et al. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sezary cells. *Br J Dermatol* 2001 ; 144(1):125-35.
29. Ortonne N, Huet D, Gaudez C, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood* 2006 ; 107(10):4030-8.
30. 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* 2010 ; 162(1):123-8.
31. Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res* 2008 ; 68(8):2689-98.
32. Jr BP, Si L. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979 ; 63(4): 725-8.
33. Julia J, Emilia S, Martine H, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* 2018 ; 93 : 47-56.
34. Thompson AK, Killian JM, Weaver AL, Pittelkow MR, Davis MD. Sezary syndrome without erythroderma: a review of 16 cases at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2017 ; 76(4):683-8.