



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2025

Thèse N°143

PLACE DU LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SEZARY

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2025

PAR

Mlle. AIT SEDDIK SALMA

Née le 14/02/1998 à MARRAKECH

MÉDECIN RÉSIDENT EN DERMATOLOGIE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Syndrome de Sézary – Lymphomes cutanés – Diagnostic – Hématologie –
Biopsie – Immunologie – Dermatologie – Hématologie clinique – Anatomie
pathologique

JURY

Mr M.CHAKOUR

Professeur d'Hématologie biologique

PRÉSIDENT

Mme. S.SAYAGH

Professeur d'Hématologie biologique

RAPPORTEUR

Mme. O.HOCAR

Professeur de Dermatologie

Mme. H.RAIS

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. A.RAISSI

Professeur d'Hématologie clinique

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

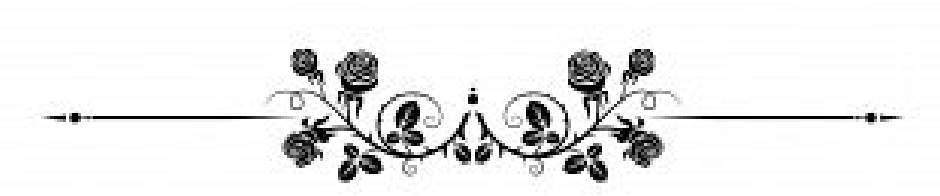


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune

Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKE

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOU
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS
PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
1	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
2	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
3	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
4	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
5	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
6	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
7	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
8	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
9	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique

18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation

20	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
32	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
33	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
34	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
35	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
36	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISI EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
40	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
49	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
58	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
59	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
60	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anésthésie-réanimation
61	QAMOOUSS Youssef	P.E.S	Anésthésie réanimation
62	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
63	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
64	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
68	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
69	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
70	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
71	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
72	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
73	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
74	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
75	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
76	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
77	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
78	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
79	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
80	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
81	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
82	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
83	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
84	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
85	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
86	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
87	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
88	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
89	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie

90	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
91	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
92	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
93	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
94	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
95	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
96	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
97	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
98	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
99	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
100	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
102	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
108	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale

125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
137	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
145	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
146	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
152	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
153	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
154	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
155	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
156	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

157	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
158	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
159	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
160	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie
161	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
162	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio–organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOUD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d’urgence et de catastrophe
174	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
175	EL– AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
176	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
177	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
178	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
179	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
180	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
181	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
182	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
183	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
184	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
185	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
188	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
189	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
190	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
191	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro–entérologie

192	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
193	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
194	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
195	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
196	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
197	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
198	EL-QADIRY Rabi	Pr Ag	Pédiatrie
199	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
200	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
201	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
202	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
203	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
204	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
205	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
206	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
207	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
208	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
209	AABBASSI Bouchra	MC	Pédopsychiatrie
210	DOUIREK Fouzia	MC	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	MC	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	MC	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	MC	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	MC	Rhumatologie
215	ZOUIA Btissam	MC	Radiologie
216	HAZIME Raja	MC	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	MC	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	MC	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
221	FASSI FIHRI Mohamed jawad	MC	Chirurgie générale
222	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
223	AMINE Abdellah	MC	Cardiologie
224	CHETOUI Abdelkhalek	MC	Cardiologie
225	WARDA Karima	MC	Microbiologie
226	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique

227	ROUKHSI Redouane	MC	Radiologie
228	ARROB Adil	MC	Chirurgie réparatrice et plastique
229	SBAAI Mohammed	MC	Parasitologie-mycologie
230	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
231	SBAI Asma	MC	Informatique
232	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
233	MOULINE Souhail	MC	Microbiologie-virologie
234	AZIZI Mounia	MC	Néphrologie
235	BOUHAMIDI Ahmed	MC	Dermatologie
236	YANISSE Siham	MC	Pharmacie galénique
237	DOULHOUSNE Hassan	MC	Radiologie
238	KHALLIKANE Said	MC	Anesthésie-réanimation
239	BENAMEUR Yassir	MC	Médecine nucléaire
240	ZIRAOUI Oualid	MC	Chimie thérapeutique
241	IDALENE Malika	MC	Maladies infectieuses
242	LACHHAB Zineb	MC	Pharmacognosie
243	ABOUDOURIB Maryem	MC	Dermatologie
244	AHBALA Tariq	MC	Chirurgie générale
245	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
246	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
247	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
248	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
249	EL HAMD AOUI Omar	MC	Toxicologie
250	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
251	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
252	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
253	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
254	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
255	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
256	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
257	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
258	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
259	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
260	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
261	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie

262	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
263	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
264	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
265	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
266	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
267	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
268	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
269	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
270	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
271	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
272	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
273	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
274	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
275	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
276	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
277	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
278	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
279	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
280	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
281	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
282	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
283	CHATAR Achraf	MC	Urologie
284	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
285	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
286	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
287	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
288	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
289	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
290	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
291	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
292	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
293	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
294	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
295	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
296	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale

297	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
298	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
299	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
300	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
301	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
302	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
303	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
304	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
305	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
306	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
307	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
308	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
309	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
310	DAFIR Kenza	MC	Génétique
311	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
312	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
313	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
314	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
315	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
316	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
317	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
318	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
319	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
320	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
321	JENDOUI Omar	MC	Urologie
322	MANSOURI Maria	MC	Génétique
323	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
324	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
325	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
326	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
327	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
328	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
329	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
330	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
331	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie

332	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
333	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
334	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
335	EL GUZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
338	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
339	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
340	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
341	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
342	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
343	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
344	TOURAIIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
345	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
346	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
347	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
348	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
349	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
350	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
351	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
352	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
353	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
354	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
355	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
356	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
358	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
359	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
360	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
361	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
362	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
363	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
364	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
365	EL OUZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
366	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie

367	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
368	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique

369	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
370	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
371	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
372	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRETEE LE 03/02/2025



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضى نفسك وزنة عرشك
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند
الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على
نعمتك

*Au bon Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé
dans le bon chemin, je vous dois ce que je suis devenu louanges
et remerciements pour votre clémence et miséricorde « Qu'il
nous couvre de sa bénédiction ». AMEN !*

À ma mère, Madame Ihlal Aicha

Maman , il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer toute ma gratitude envers vous. Depuis ma tendre enfance, vous avez toujours été là pour moi, sans jamais compter votre temps ni vos efforts. Vous m'avez entourée de votre amour, de votre bienveillance et de votre soutien inébranlable, dans les moments heureux comme dans les moments plus difficiles. Vous m'avez appris l'importance du travail, du courage et de la persévérance. Votre rêve, depuis toujours, était de me voir devenir médecin et vous n'avez jamais cessé de me pousser à poursuivre cet objectif avec détermination. Aujourd'hui, alors que je me tiens devant ce projet important qu'est ma thèse, je sais que votre soutien et vos sacrifices m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Je suis fière que vous soyez présente aujourd'hui, à mes côtés, pour assister à cette soutenance. Cette réussite, c'est aussi la vôtre. Je vous dédie ce travail, en reconnaissance de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir permis de réaliser ce rêve.

À mon père, Monsieur My Larbi Ait Seddik

Papa, ta force, ta sagesse et ton soutien indéfectible ont été des sources inestimables d'inspiration tout au long de mon parcours. Dès mon enfance, tu m'as appris à ne jamais baisser les bras et à donner le meilleur de moi-même dans tout ce que je fais. Grâce à toi, j'ai appris la valeur du travail et l'importance de croire en soi. Cette thèse, et tout ce que j'ai accompli, est le reflet de tes sacrifices et de ton amour. Je te dédie ce travail avec toute ma gratitude.

À mes sœurs, Imane et Douaa Ait Seddik

Chères Imane et Douaa, je ne pourrais jamais trouver assez de mots pour exprimer toute ma reconnaissance envers vous. Vous avez été mes compagnes de toujours, à mes côtés dans les moments de joie comme dans les moments de doute. Votre soutien, vos encouragements et vos sourires ont été une source constante de force pour moi. À chaque étape de mon parcours, vous avez su m'apporter la confiance et la motivation nécessaires pour avancer. Cette réussite est également la vôtre, car vous avez fait partie intégrante de mon voyage. Merci pour votre amour inconditionnel et pour être toujours là quand j'ai besoin de vous.

À mon grand-père, Khellaf Ihlal

Grand-père, tu as été une personne exceptionnelle, douce et pleine de charme. Depuis mon enfance, tes paroles et ton amour m'ont accompagnée. La phrase que tu me répétais souvent, "Kouni rajl", résonne toujours dans mon cœur. Elle m'a appris la force, la persévérance et à ne jamais me laisser abattre, même face aux épreuves. J'espère de tout cœur que tu serais fier de moi aujourd'hui. Si seulement tu étais là pour voir ce moment. Ton absence laisse un vide immense, mais je sais que ton âme repose en paix. Je te remercie pour tout l'amour et la sagesse que tu m'as donnés. Tu resteras à jamais une source d'inspiration pour moi.

À ma grande-mère, Hadda Slimani

Ma chère grand-mère, je tiens à te remercier du fond du cœur pour tes douaa qui m'ont toujours accompagnée dans les moments difficiles. Ton amour et tes bénédictions ont été une source inépuisable de force pour moi. Tu es un exemple de femme forte et puissante, et ta sagesse, ta foi et ton courage m'inspirent chaque jour. Avec toi, j'ai appris à affronter la vie avec dignité et persévérance. Chaque fois que j'ai eu besoin de réconfort, tes prières m'ont donné le courage de continuer. Ta bonté et ton amour m'ont façonnée, et je porterai toujours ton héritage en moi. Que Dieu te protège et te garde en santé, je ne cesserai jamais de penser à toi avec amour et gratitude.

À mon grand-père, My Cherif Ait Seddik

Grand-père, bien que tu nous aies quittés quand j'étais encore petite, ton image et ta personnalité ne me quittent jamais. Même après toutes ces années, je garde en moi le souvenir de ta force, de ta sagesse et de ton amour. Les paroles et les témoignages de ceux qui t'ont connu me touchent profondément, et ils me rappellent l'impact que tu as eu sur tous ceux qui t'entouraient. Ta mémoire restera à jamais gravée dans mon cœur, et je sais que ton esprit continue de m'inspirer dans mes moments de doute. J'espère que, d'où tu es, tu es fier de ce que je suis devenue. Que ton âme repose en paix, grand-père, et que tu sois toujours à nos côtés, dans nos pensées et nos prières.

À la famille Ait Seddik,

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien et votre présence tout au long de mon parcours. À mes oncles My Ahmed, My Ali, My Abdellah, My Saddik, My Youssef, ainsi qu'à mes tantes Lalla Rkia, Lalla Aicha, et Lalla Fedila, vous avez tous joué un rôle essentiel dans ma vie, m'encourageant avec amour et bienveillance à chaque étape. Je remercie également mes cousines Majda et Hajar, ainsi que mes cousins Hafed et Merouane AIT SEDDIK pour leur présence et leurs encouragements.

Je n'oublie pas mon oncle My Mohammed, dont l'âme repose en paix. Sa mémoire et son héritage continueront de m'inspirer et de me guider.

Vos prières, vos paroles pleines de sagesse et vos encouragements m'ont permis de surmonter les obstacles et de croire en moi. Vous avez été une véritable source d'inspiration et de force, et je vous en suis profondément reconnaissante. Je vous remercie de tout cœur pour tout ce que vous m'avez donné, et je vous souhaite à tous une vie remplie de bonheur et de bénédictions.

À la famille Ihlal,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre présence et votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours. À chacune de mes tantes, Samira, Khadija, Bouchra, Saadia, Nezha et Saliha, ainsi qu'à mes oncles Mohammed , Mostapha, Lahcen, Ahmed et Lhousseine, vous avez été des sources inestimables d'encouragement et de réconfort. Votre amour et vos prières m'ont accompagnée à chaque étape et m'ont permis de rester déterminée face aux défis. Je vous remercie pour vos mots bienveillants, votre confiance en moi et l'énergie positive que vous m'avez apportée. Votre soutien m'a donné la force de continuer à avancer et de croire en moi. Que Dieu vous bénisse tous et vous garde en bonne santé.

À mon chat Issou,

Issou, tu es bien plus qu'un simple chat pour moi, tu es ma petite fille, mon compagnon fidèle. Je t'aime de tout mon cœur, et chaque jour passé avec toi est un cadeau précieux. Même dans les moments difficiles, tu es toujours là, à mes côtés, offrant ta présence douce et réconfortante. Je ne sais pas si tu ressens et comprends tout ce que je te dis, mais sache que chaque mot, chaque caresse, chaque regard est rempli d'amour pour toi. Tu apportes une lumière dans ma vie, et je te remercie d'être là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Je t'aime profondément, et je te serai éternellement reconnaissante pour toute la joie que tu m'apportes.

À mes amis d'enfance, Youssef Beladel et Ismail Laanaït,
Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour toutes ces années passées ensemble. Plus de 16 ans d'amitié, de rires, de moments inoubliables, mais aussi de disputes. Mais à chaque étape, vous avez toujours été là pour moi, et je vous en suis profondément reconnaissant. Nous avons partagé des fous rires incroyables, des moments de folie et des instants qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Cette amitié, aussi solide que les années passent, est une bénédiction. Je remercie Dieu de vous avoir mis sur mon chemin, car vous êtes des amis exceptionnels. Vous savez bien que je n'ai pas l'habitude de vous remercier, mais cette fois, je veux exprimer ma gratitude. Merci pour tout, pour votre soutien, votre loyauté, et surtout pour être toujours là quand j'en ai besoin.

À mon amie Dr Hakima Ait Taleb,
Nous nous sommes rencontrées dans un cadre très professionnel, et dès le début, j'ai adoré ta personnalité, ton humour, ton enthousiasme, et toutes tes qualités qui sont difficiles à décrire tant elles sont nombreuses. Je tiens à te remercier profondément d'être présente à mes côtés, que ce soit dans les moments personnels ou professionnels. Ta présence, ton soutien et ton amitié m'apportent une grande force. Je te souhaite une très belle continuation dans tout ce que tu entreprends, que tes rêves se réalisent et que notre amitié dure encore longtemps.

À mon ami Dr Amine Loumam,
Je tiens à te remercier sincèrement d'être là, à mes côtés, et d'avoir partagé ce chemin avec moi tout au long de cette carrière. Nous avons vécu ensemble des moments forts et des étapes importantes, et je suis reconnaissant de t'avoir à mes côtés dans cette aventure. Je te souhaite tout le bonheur du monde, ainsi qu'une excellente continuation dans ta carrière et ta vie personnelle. Que la réussite et la sérénité t'accompagnent à chaque étape.

À ma nouvelle découverte, Dr Omaima El Hafa,

Bien que nous nous soyons rencontrées il n'y a pas longtemps, j'ai adoré chaque moment passé avec toi. Les rires, la complicité et la légèreté de nos échanges m'ont vraiment marquée. Je te souhaite tout le bonheur du monde, que Dieu te bénisse et que tous tes rêves se réalisent. J'ai hâte de voir où la vie nous mènera, et je suis heureuse de t'avoir rencontrée.

À mon amie Ikram Beladel,

Je tiens à te dédier ces quelques lignes pour exprimer toute ma gratitude et mon affection. Ton soutien indéfectible, ta bienveillance et ton encouragement constant m'ont été d'une grande aide tout au long de ce parcours. Ta présence a été une source précieuse de motivation, et je suis profondément reconnaissant(e) de t'avoir eue à mes côtés.

À mes amis et camarades, Dr Hind Manssouri, Dr Mohammed Houbayeli, Dr El Hasnaoui F.Z et Dr Nouhaila Bourht,

Je tiens à vous adresser un immense merci pour tout le soutien et les moments partagés ensemble. Vous avez été des compagnons incroyables tout au long de ce parcours, et chaque instant passé avec vous a été une véritable source de motivation et de joie. Que ce soit pour échanger des idées, partager des rires ou affronter les défis ensemble, vous avez tous joué un rôle essentiel dans ce chemin. Je suis sincèrement reconnaissante pour votre présence et votre amitié. Je vous souhaite à chacun de vous une belle continuation, pleine de succès et de bonheur. Que vos rêves se réalisent et que vous soyez toujours entourés de prospérité et de joie.

À la 21^{ème} promotion des internes,

Je voulais prendre un moment pour vous remercier tous pour ces moments incroyables partagés durant notre parcours. Ensemble, nous avons traversé des défis, des journées interminables et des nuits sans sommeil, mais aussi des moments de rires, de soutien et d'amitié. Chaque étape de ce chemin m'a permis de grandir et d'apprendre, et je suis reconnaissant(e) d'avoir vécu cette expérience avec vous.

Chacun de vous a apporté sa propre énergie, son expertise et son sourire à cette aventure, et cela a rendu ce parcours encore plus spécial. Je vous souhaite à tous une carrière pleine de succès, de satisfaction et, surtout, de bonheur. Que nos chemins se croisent à nouveau et que nos amitiés perdurent au-delà de ce stage.

A Pr Amal, Pr Hocar, Pr Aboudourib et Pr Bendaoud,

Je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance pour l'encadrement précieux que vous m'avez offert au cours de cette première année de résidanat en dermatologie. Votre expertise, vos conseils et votre soutien constant m'ont permis de grandir et de progresser chaque jour. Grâce à vous, j'ai pu élargir mes connaissances et développer mes compétences pratiques dans ce domaine. C'est un véritable privilège d'apprendre à vos côtés et je me réjouis de continuer ce parcours aux côtés de mentors aussi dévoués et compétents que vous. Merci pour votre patience, votre pédagogie et votre bienveillance.

À toute l'équipe de dermatologie, anciens et jeunes,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre accueil, votre soutien et tout ce que j'ai appris à vos côtés. Que vous soyez parmi les anciens, qui m'ont guidée avec leur expérience, ou les jeunes, avec qui j'ai partagé de nombreux moments d'apprentissage et de complicité, vous avez tous contribué à rendre cette expérience enrichissante. Grâce à vous, j'ai grandi autant sur le plan professionnel que personnel, et je suis fière de faire partie de cette équipe. Je vous souhaite à tous une carrière brillante et épanouissante.

À toutes les personnes que je n'ai pas mentionnées,
Je crois sincèrement que Dieu a mis dans ma vie que des bonnes personnes, et pour cela, je vous remercie du fond du cœur. Merci d'avoir été là, que ce soit dans les bons ou les mauvais moments, et d'avoir partagé avec moi des expériences qui m'ont forgée. Chacun de vous a joué un rôle précieux dans mon parcours, et je vous suis infiniment reconnaissante. Je vous souhaite à tous une vie pleine de bonheur, de succès et de sérénité. Que Dieu vous accorde tout ce que vous méritez, et que la vie vous comble de joie et de belles réussites.

*And last but not least,
I want to thank me for believing in me,
I want to thank me for doing all this hard work,
I want to thank me for having no days off,
I want to thank me for never quitting,
I want to thank me for always being a giver and trying to give more than I receive,
I want to thank me for trying to do more right than wrong,
I want to thank me for just being me at all times.*



REMERCIEMENTS



À NOTRE CHER MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR
LE PROFESSEUR
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE ET CHEF DU SERVICE DE
BIOLOGIE MEDICALE DE L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE
MARRAKECH

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, ce qui constitue un grand honneur pour nous. Votre présence et votre expertise ont été des éléments essentiels dans l'aboutissement de ce travail. Je tiens également à vous remercier sincèrement pour votre disponibilité et l'attention que vous avez accordée à chaque étape de ce processus.

C'est avec un grand respect que je vous adresse ces mots, car vous êtes une personne que j'admire profondément. Vous incarnez une grande sagesse et une maîtrise exceptionnelle dans la gestion et la communication, et c'est un privilège d'avoir pu bénéficier de votre expérience et de vos conseils.

Acceptez, s'il vous plaît, ce témoignage de notre admiration et de notre respect.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUSE DE THÈSE,
MADAME PROFESSEUR SANAA SAYAGH,
PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE DU COMPARTIMENT
HÉMATOLOGIE DU LABORATOIRE DE BIOLOGIE À
L'HÔPITAL ARRAZI,
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE MOHAMMED
VI DE MARRAKECH

Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. Votre expertise a été une lumière précieuse tout au long de ce parcours, et je suis profondément reconnaissante de l'opportunité d'avoir travaillé à vos côtés.

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre immense gentillesse, votre disponibilité et votre présence constante. Vous avez toujours su me guider avec une patience inébranlable, et votre bienveillance a été une véritable source de motivation. Votre personnalité, empreinte de professionnalisme et de douceur, est une qualité que j'admire profondément. Vous êtes une véritable inspiration, et je suis honorée d'avoir pu apprendre de vous.

Votre écoute attentive, votre soutien et vos conseils ont été essentiels pour la réussite de ce travail, et je ne pourrais jamais assez vous remercier pour cela. Vous avez su m'encourager dans les moments de doute, et votre confiance en moi m'a permis de donner le meilleur de moi-même.

Acceptez, s'il vous plaît, ce témoignage de mon admiration et de mon respect.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
PROFESSEUR HOCAR OUAGA,
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN
DERMATOLOGIE AU CENTRE UNIVERSITAIRE MOHAMMED
VI DE MARRAKECH,

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. C'est un immense honneur et une grande fierté pour moi d'avoir pu travailler sous votre aile au sein de l'équipe de dermatologie du CHU de Marrakech.

Votre douceur, votre esprit curieux et votre approche de chercheuse m'inspirent profondément. Vous êtes un modèle de professionnalisme et de bienveillance, et je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité et pour l'attention que vous avez consacrée à chaque étape de ce travail.

Votre soutien et votre expertise ont été d'une grande importance, et je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir guidée dans ce parcours. C'est un privilège de pouvoir apprendre à vos côtés, et je vous témoigne tout le respect que vous méritez.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
PROFESSEUR HANANE RAÏSS,
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET CHEF DE
SERVICE EN ANATOMIE PATHOLOGIQUE,
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE MOHAMMED
VI DE MARRAKECH,

Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. C'est un honneur d'avoir eu la chance de travailler sous votre guidance.

Votre énergie rayonnante et votre enthousiasme contagieux ont été une véritable source d'inspiration pour moi. Vous avez su allier rigueur scientifique et bienveillance, et votre passion pour votre domaine est un modèle que j'admire profondément. Je suis extrêmement reconnaissante pour la disponibilité et l'attention que vous avez consacrées à cette thèse, ainsi que pour tous les conseils et encouragements précieux que vous m'avez apportés.

À NOTRE CHER MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,
PROFESSEUR RAISSI,
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET CHEF DE
SERVICE EN HÉMATOLOGIE CLINIQUE À L'HÔPITAL
MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH,

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. C'est un véritable honneur de vous avoir eu parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie chaleureusement pour votre écoute attentive, votre disponibilité et votre grande gentillesse tout au long de ce parcours. Votre bienveillance a été d'une grande aide et a grandement facilité mon travail. Vous avez toujours su apporter des conseils précieux et une orientation claire, et pour cela, je vous suis profondément reconnaissante.

Votre professionnalisme et votre humanité sont des qualités qui m'inspirent énormément, et je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre expertise.



FIGURES ET TABLEAUX



LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Tubes EDTA correctement étiquetés et prêts pour analyse automatisée
- Figure 2 : Système Sysmex XN-3100 : Automatisation de l'analyse de la NFS et du frottis sanguin
- Figure 3 : Préparation d'un frottis sanguin : Technique d'étalement du sang sur une lame
- Figure 4 : Microscope et calculatrice pour l'analyse de la formule leucocytaire
- Figure 5 : Érythrodermie desquamative
- Figure 6 : Onychodystrophie
- Figure 7 : Hyperkératose palmaire
- Figure 8 : Cellules de Sézary dans un frottis sanguin périphérique, coloration MGG (x1000)
- Figure 9 : TDM thoracique, coupe sagittale et axiale montrant une atteinte interstitielle diffuse fibrosante à prédominance périphérique, avec des adénopathies latéro-aortiques
- Figure 10 : TDM abdominale, coupe axiale montrant des lésions nodulaires hypodenses à contours irréguliers
- Figure 11 : Albert Sézary
- Figure 12 : Cellule de Sézary : Noyau irrégulier, cérébriforme, convoluté
- Figure 13 : Cellule de Sézary : Noyau irrégulier, cérébriforme, convoluté
- Figure 14 : Cellule de Sézary : Image en microscopie électronique
- Figure 15 : Composition de la rate
- Figure 16 : Constitution des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau
- Figure 17 : Immunité innée
- Figure 18 : Immunité acquise
- Figure 19 : Physiopathologie du syndrome de Sézary

- Figure 20 : Infiltrat périvasculaire sans implication épidermique dans les SS : Le système hyperchromatique de taille moyenne, les lymphocytes révèlent une prédominance marquée des CD4 sur les CD8 [53]
- Figure 21 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme avec des éosinophiles dispersés
- Figure 22 : Épidermotropisme de lymphocytes de taille moyenne et infiltration dermique superficielle de lymphocytes similaires [31]
- Figure 23 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrier
- Figure 24 : Biopsie cutanée montrant une perte de l'expression CD7 chez un patient atteint de SS
- Figure 25 : Érythrodermie
- Figure 26 : Érythrodermie avec fissuration sur les mains et les bras
- Figure 27 : Onychodystrophie
- Figure 28 : Hyperkératose subunguale et décoloration jaune-brun
- Figure 29 : Décoloration jaunâtre, onycholyse et onychomadèse
- Figure 30 : Kératodermie palmoplantaires

Graphiques

- Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe
- Graphique 2 : Répartition des patients par âge
- Graphique 3 : Répartition des antécédents médicaux des patients
- Graphique 4 : Répartition des manifestations cliniques
- Graphique 5 : Répartition des taux de globules blancs
- Graphique 6 : Répartition des taux de lymphocytes
- Graphique 7 : Répartition des taux d'hémoglobine
- Graphique 8 : Pourcentage de cellules de Sézary dans le frottis
- Graphique 9 : Cellules de Sézary : Nombre absolu et pourcentage
- Graphique 10 : Traitement proposé aux patients
- Graphique 11 : Répartition des âges moyens : Étude vs. Littérature
- Graphique 12 : Comparaison du ratio de sexe : Étude actuelle et études antérieures
- Graphique 13 : Prévalence de l'érythrodermie et du prurit au début de la maladie

Tableaux

- Tableau 1 : Répartition des manifestations cliniques
- Tableau 2 : Répartition des anomalies de la NFS
- Tableau 3 : Taux de CRP
- Tableau 4 : Résultats de l'immunophénotypage
- Tableau 5 : Résultats histopathologiques et immunohistochimiques des biopsies cutanées
- Tableau 6 : Données cliniques, biologiques, histopathologiques et de stadification
- Tableau 7 : Altérations génétiques dans le syndrome de Sézary
- Tableau 8 : Bilan d'extension du syndrome de Sézary (SS)
- Tableau 9 : Ancienne classification du syndrome de Sézary (désormais abandonnée)
- Tableau 10 : Équivalence entre stadification et classification TNM dans le MF/SS
- Tableau 11 : Classification TNMB actuelle
- Tableau 12 : Stadification ganglionnaire histopathologique dans le MF/SS
- Tableau 13 : Classification EORTC actuelle des MF/SS
- Tableau 14 : Stadification ISCL/EORTC révisées du MF/SS
- Tableau 15 : Principales causes de l'érythrodermie
- Tableau 16 : Variantes des CTCL dans le diagnostic différentiel du SS
- Tableau 17 : Diagnostic différentiel du SS
- Tableau 18 : Pronostic et taux de survie à 5 ans dans le syndrome de Sézary (SS)
- Tableau 19 : Comparaison des manifestations cliniques du syndrome de Sézary : Étude vs Littérature
- Tableau 20 : Paramètres biologiques de la NFS dans le syndrome de Sézary : Comparaison entre les résultats de notre étude et les références littéraires
- Tableau 21 : Résultats du frottis sanguin dans le diagnostic du syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et données littéraires

- Tableau 22 : Comparaison des résultats d'immunophénotypage par cytométrie de flux dans le diagnostic du syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et données littéraires
- Tableau 23 : Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques du syndrome de Sézary : Comparaison entre notre étude et la littérature
- Tableau 24 : Examens secondaires dans le syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et comparaison avec la littérature
- Tableau 25 : Bilan d'extension du syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et comparaison avec la littérature
- Tableau 26 : Traitements non spécifiques dans le syndrome de Sézary : Comparaison entre notre étude et la littérature
- Tableau 27 : Traitements curatifs pour le syndrome de Sézary : Pratiques dans notre étude et recommandations littéraires



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : Alanine Aminotransférase

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ATLL : Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire

BSA : Body Surface Area (Surface corporelle totale)

CD : Cluster of Differentiation (marqueurs de surface cellulaire)

CD4+CD7-/CD4+ : Rapport des cellules CD4+ ayant perdu l'expression de CD7

CD4+CD26-/CD4+ : Rapport des cellules CD4+ ayant perdu l'expression de CD26

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLA : Cutaneous Lymphocyte Antigen

CMF / MFCG : Cytométrie en flux / Mycosis Fungoïdes Cooperative Group

CMV : Cytomégalovirus

COP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

CRP : Protéine C-réactive

CTCL : Cutaneous T-cell Lymphoma (Lymphome cutané à cellules T)

EBV : Epstein-Barr Virus

EDTA : Éthylènediaminetétraacétate (anticoagulant)

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FCM : Cytométrie en Flux

FDG-PET Scan : Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FS : Frottis Sanguin

GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses

HHV6/7/8 : Human Herpes Virus types 6/7/8

H-E : Hématoxyline-Éosine

HTLV-1 : Human T-cell Leukemia Virus type 1

HTS : High Throughput Sequencing (Séquençage à haut débit)

IL-7 : Interleukine 7

IL-13 : Interleukine 13

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISCL : International Society for Cutaneous Lymphomas

ITIMs : Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motifs

KIR : Killer Immunoglobulin-like Receptors

KIR3DL1 : Sous-type de récepteur KIR

LDH : Lactate Déshydrogénase

MF : Mycosis Fongoïde

MGG : May-Grünwald-Giemsa (coloration)

mSWAT : Modified Severity-Weighted Assessment Tool

NFS : Numération Formule Sanguine

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells (Cellules Mononucléaires du Sang Périphérique)

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne par polymérase)

PCR-DGGE : PCR-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis

PD-1 : Programmed Death-1

PLC : Phospholipase C

RAG : Recombinase Activating Gene

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SCF : Stem Cell Factor (Facteur de Cellule Souche)

SS : Syndrome de Sézary

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

T0, T1a, T1b, T2a, T2b, T3, T4 : Catégories de stadification des lésions cutanées (classification TNMB des CTCL)

T-PLL : T-cell Prolymphocytic Leukemia

TCR : T-cell Receptor (Récepteur des cellules T)

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne

TH : Mycosis Fongoïde (abréviation alternative selon contexte)

TNM / TNMB : Tumor–Node–Metastasis / Blood (Classification clinique utilisée pour les CTCL)

WES : Whole Exome Sequencing (Séquençage de l'exome entier)

WGS : Whole Genome Sequencing (Séquençage du génome entier)

XN-3100 : Système automatisé Sysmex pour la réalisation des frottis sanguins



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type, Lieu et Période de l'Étude	5
II. Critères d'Inclusion	5
III. Critères d'Exclusion	6
IV. Méthodes	6
1. Recueil des Données	6
2. Moyens Diagnostiques	7
3. Traitement et Évolution	19
RESULTATS	20
I. Profil Démographique	21
1. Sexe	21
2. Âge	21
3. Profession	22
4. Origine	22
5. Antécédents	22
II. Diagnostic Positif	23
1. Données Cliniques	23
2. Données Biologiques	27
III. Prise en Charge Thérapeutique	58
1. Traitement Non Spécifique	58
2. Traitements Associés	59
3. Traitement Curatif	59
IV. Stadification	61
V. Évolution	62
DISCUSSION	64
A. Rappel des Données de la Littérature	65
1. Historique	65
2. Épidémiologie – Pronostic	67
3. Physiopathologie	68
4. Diagnostic	84
5. Bilan d'Extension	99
6. Stadification du Syndrome de Sézary (SS)	102
7. Diagnostic Différentiel	108
8. Prise en Charge Thérapeutique	111
B. Discussion de Nos Résultats	122
1. Épidémiologie	122
2. Diagnostic	124
3. Prise en Charge	149
4. Surveillance	154
LIMITES ET RECOMMANDATIONS	155
CONCLUSION	158
RESUME	165
ANNEXES	168
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION



Le syndrome de Sézary (SS), une variante rare et agressive et leucémique du lymphome cutané à cellules T, pose des défis diagnostiques complexes en raison de sa présentation clinique polymorphe et de sa similitude avec d'autres affections dermatologiques, notamment le mycosis fongoïde qui une entité proche cliniquement et histologiquement, mais sans atteinte hématologique, et ayant une prise en charge thérapeutique distincte. Il n'existe pas un test unique qui permet de poser le diagnostic du SS . Sa compréhension requiert une approche holistique, intégrant à la fois les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la maladie .(1)

Le SS est caractérisé par une triade classique (OMS) de symptômes comprenant une érythrodermie généralisée, une lymphadénopathie généralisée et la présence de lymphocytes T atypiques, appelés cellules de Sézary, dans le sang périphérique. Ces cellules anormales présentent souvent des anomalies morphologiques et immunophénotypiques plus au moins distinctes, aidant au diagnostic et à la stratification de la maladie.(2)

Sur le plan épidémiologique, le syndrome de Sézary demeure une entité rare, représentant environ 3 à 5% de tous les lymphomes cutanés. Il est plus fréquent chez les adultes d'âge moyen à avancer, avec une légère prédominance masculine. Un retard diagnostique a été reporté dans la majorité des études . cependant, la guérison est rarement obtenue. L'objectif du traitement est de minimiser la morbidité symptomatique et de limiter la progression de la maladie.(2)

Les techniques de diagnostic du syndrome de Sézary ont considérablement évolué au fil des années, grâce aux avancées dans les domaines de l'immunologie, de la biologie moléculaire et de la cytométrie en flux. L'évaluation initiale repose souvent sur l'examen clinique approfondi, complété par des biopsies cutanées pour évaluer les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des lésions cutanées. Cependant, le diagnostic définitif repose sur l'analyse du sang périphérique, qui permet la détection et la caractérisation des cellules de Sézary circulantes qui seront ensuite caractérisées par immunophénotypage par cytométrie en flux cette approche permet non seulement de confirmer le diagnostic, mais aussi d'évaluer la

charge tumorale, de surveiller la réponse au traitement et de détecter les rechutes de manière précoce.(3)

En résumé, le syndrome de Sézary représente un défi diagnostique majeur en dermatologie et en hématologie, nécessitant une approche intégrée et multidisciplinaire dermatologique biologique et anatomopathologique .

Dans cette thèse, nous explorerons en détail le rôle crucial du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic de cette maladie, dans une logique pluridisciplinaire à travers la discussion d'une série de cas diagnostiqués et suivis au CHU Mohammed VI de Marrakech. L'objectif est aussi de rappeler les nouvelles recommandations quant au diagnostic et suivi du SS.



Matériels et Méthodes



I. Type, Lieu et période de l'étude:

Cette étude est de type rétrospective et prospective , visant à analyser les caractéristiques cliniques et diagnostiques du syndrome de Sézary. Le choix de ce type d'étude permet d'examiner à la fois les données historiques et les suivis récents des patients, offrant ainsi une vision complète de l'évolution de la maladie.

L'étude a été réalisée au sein du service de dermatologie du CHU Arrazi de Marrakech, où les patients ont été suivis et pris en charge, en collaboration avec les autres services notamment le laboratoire d'hématologie . Le CHU Arrazi est un centre de référence pour les pathologies cutanées et hématologiques, ce qui en fait un cadre approprié pour cette étude.

La période de l'étude s'étend sur cinq ans, allant de janvier 2019 à janvier 2024. Cette période permet de recueillir une série de données représentatives sur les patients diagnostiqués avec le syndrome de Sézary pendant cette période. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux, des examens biologiques et des suivis cliniques réalisés dans les services concernés.

II. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude ont été hospitalisés pour un diagnostic de syndrome de Sézary, confirmé par la présence de cellules morphologiquement évocatrices observées sur les frottis sanguins.

L'inclusion dans l'étude a été strictement réservée aux patients pour lesquels la présence de ces cellules a été confirmée par un examen microscopique et qui ont par ailleurs bénéficié d'une évaluation clinique et biologique complète, permettant d'établir un diagnostic précis et d'exclure d'autres pathologies pouvant se présenter par des manifestations similaires. Cette méthodologie garantit la cohérence des résultats obtenus et la fiabilité des conclusions concernant le rôle du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de Sézary.

III. Critères d'exclusion :

Ont été exclus tous les patients dont le diagnostic de syndrome de Sézary n'a pas été validé, ainsi que ceux pour lesquels le diagnostic n'était pas confirmé de manière définitive, notamment en raison de l'absence de cellules caractéristiques sur le frottis sanguin. De même, les patients ayant été suivis pour un autre lymphome cutané T, tel que le mycosis fungoïde, ont été exclus, afin d'éviter toute confusion diagnostique. Enfin, les dossiers incomplets, ne permettant pas d'effectuer une évaluation clinique et biologique suffisamment détaillée, ont également été écartés de l'étude. Ces critères ont été définis afin d'assurer l'homogénéité et la rigueur des résultats, en garantissant que seuls les cas de syndrome de Sézary bien documentés et validés soient pris en compte.

IV. Méthodes :

1. Recueil des données :

Pour l'exploitation des dossiers des patients hospitalisés en dermatologie et diagnostiqués avec un syndrome de Sézary, une fiche d'exploitation a été conçue afin de structurer le recueil des données (annexe 1). Cette fiche inclut des informations détaillées sur les antécédents médicaux des patients, leur présentation clinique, ainsi que les résultats des différents examens réalisés. Parmi ces examens, figurent la numération formule sanguine (NFS), les tests de biochimie, les sérologies virales, ainsi que l'analyse des frottis sanguins et la coloration MGG. De plus, les résultats des biopsies cutanées et de l'immunophénotypage ont été intégrés afin de compléter le tableau clinique des patients.

Afin de faciliter la collecte et l'organisation des données, la fiche d'exploitation a été transformée en un questionnaire via Google Forms. Ce format numérique a permis de centraliser les informations et de garantir une saisie rapide et sécurisée des données. Dans le respect des principes éthiques et de confidentialité, toutes les informations personnelles des patients ont

été anonymisées conformément aux réglementations en vigueur en matière de protection des données (RGPD).

Une fois les données collectées, celles-ci ont été transférées et organisées sous forme de tableaux sur Microsoft Excel, pour permettre une exploitation manuelle des résultats. Étant donné la taille réduite de l'échantillon, les données ont été traitées de manière descriptive, sans recourir à des méthodes statistiques complexes. Les fréquences et pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives, ce qui a permis de dresser un profil des patients diagnostiqués avec le syndrome de Sézary. Cette analyse a permis une meilleure compréhension des caractéristiques cliniques, biologiques et diagnostiques des patients, tout en facilitant l'évaluation du rôle du laboratoire d'hématologie dans le processus diagnostique

2. Moyens diagnostics :

- La numération formule sanguine (NFS)

Dans le cadre du diagnostic du syndrome de Sézary, la numération formule sanguine (NFS) est une analyse fondamentale réalisée en laboratoire d'hématologie. La fiabilité des résultats dépend en grande partie des conditions pré-analytiques, conformément aux recommandations du Guide de Bonne Exécution des Analyses (GBEA) marocain, qui stipule des protocoles stricts concernant la préparation du patient, la gestion du matériel, le prélèvement, l'acheminement et l'analyse en laboratoire.

▪ Préparation du patient et du matériel

Avant le prélèvement, il est essentiel d'informer le patient sur la procédure et de recueillir son consentement éclairé. Le patient doit être installé dans une position confortable, soit assis, soit allongé, et être au repos pendant au moins 10 minutes, conformément aux directives du GBEA, afin d'éviter toute influence due à l'effort physique ou au stress, ce qui pourrait fausser les résultats. Ce temps de repos est essentiel pour garantir des résultats précis et éviter des variations physiologiques.

Le matériel nécessaire au prélèvement comprend un tube contenant de l'EDTA, un anticoagulant utilisé pour chélater le calcium et prévenir la coagulation du sang. Avant tout prélèvement, il est nécessaire de s'assurer que le matériel est stérile et conforme aux normes en vigueur, en particulier en vérifiant que le tube est correctement étiqueté avec les informations du patient. Le GBEA précise l'importance de la bonne sélection des tubes et du respect des délais de prélèvement.

- Le prélèvement sanguin

Le prélèvement doit être effectué avec une technique aseptique rigoureuse pour minimiser les risques de contamination. Le garrot ne doit pas être trop serré et doit être retiré dès que le sang s'écoule dans le tube pour éviter toute hémococoncentration.

Une fois le prélèvement réalisé, le tube contenant l'échantillon de sang doit être immédiatement mélangé par retournement successifs, sans agitation excessive, pour garantir une homogénéité du contenu du tube, conformément aux normes du GBEA.

- Acheminement et analyse dans l'automate

Après le prélèvement, le tube EDTA doit être transporté au laboratoire dans un délai maximal de 2 heures, à température ambiante, afin de préserver la qualité de l'échantillon et garantir des résultats fiables. Le GBEA recommande que le transport soit effectué dans des conditions optimales, évitant toute exposition à des températures extrêmes, afin de ne pas altérer les cellules sanguines et les paramètres analysés.



Figure 1 : Tubes EDTA correctement étiquetés et prêts pour analyse automatisée

Une fois arrivé au laboratoire, l'échantillon est analysé à l'aide d'un automate Sysmex chaîne XN3100 qui permet de réaliser une numération complète des cellules sanguines. Ces automates sont conformes aux normes internationales et garantissent une analyse précise des différents paramètres hématologiques. Selon les recommandations du GBEA, il est essentiel que l'automate soit calibré et contrôlé correctement et que les conditions d'analyse respectent les spécifications techniques du fabricant pour assurer des résultats fiables.

Le respect des conditions pré-analytiques définies par le GBEA, telles que la manipulation correcte du tube EDTA, le respect des délais et des températures de transport, ainsi que l'utilisation d'automates conformes aux normes, est primordial pour garantir la qualité et la précision des résultats de la NFS.

Plusieurs anomalies peuvent être observées dans la numération formule sanguine (NFS). Parmi les plus fréquentes, on note une leucocytose, caractérisée par une augmentation du

nombre total de leucocytes, notamment des lymphocytes (lymphocytose) , qui est un signe indicatif d'une activation du système immunitaire. De plus, la lymphocytose atypique, ou la présence de lymphocytes anormaux, est fréquemment retrouvée et constitue l'un des critères diagnostiques majeurs du syndrome de Sézary. Ces lymphocytes présentent des caractéristiques morphologiques spécifiques, telles que des noyaux irréguliers, un cytoplasme finement granulaire et parfois une hyperchromatose. Par ailleurs, il peut également y avoir une anémie modérée, souvent associée à une thrombocytopénie ou une thrombocytose. Ces anomalies hématologiques, couplées à des signes cliniques et histopathologiques, permettent de guider le diagnostic vers le syndrome de Sézary, bien qu'elles ne soient pas exclusives et nécessitent des tests complémentaires, notamment la cytométrie en flux et la biopsie cutanée.

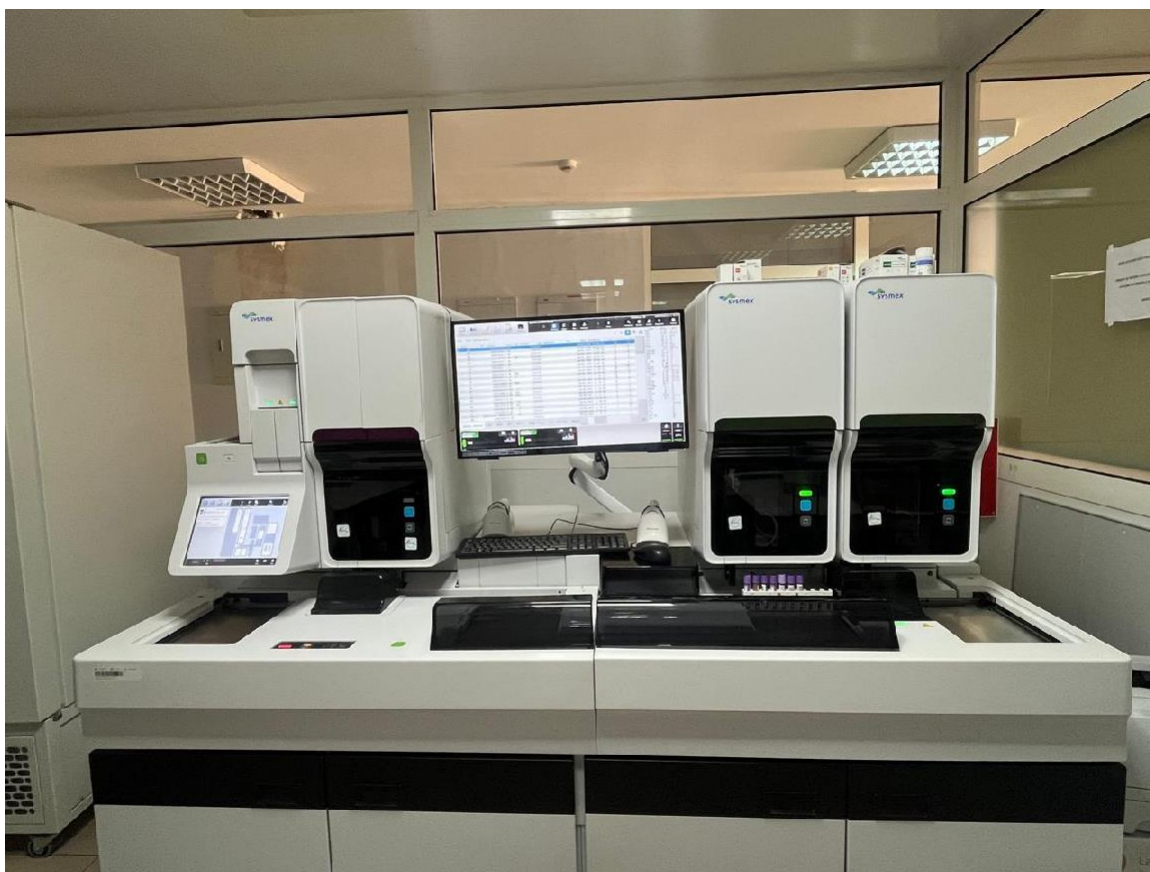


Figure 2 : Système Sysmex XN-3100 : Automatisation de l'analyse de la NFS et du frottis sanguin

- FROTTIS SANGUIN

Dans notre laboratoire, la réalisation du frottis sanguin est un élément clé pour le diagnostic du syndrome de Sézary. Ce frottis pouvant être réalisé par méthode manuelle ou automatisée à la recherche de cellules lymphomateuses spécifiques à noyau cérébriforme dont le compte constitue un élément fondamental dans la stratification de la maladie. Ces cellules étant comptabilisées et estimées par rapport au nombre de lymphocytes du patient selon la formule suivante :

$$\text{Proportion de cellules de Sézary} = \left(\frac{\text{Nombre de cellules de Sézary comptées}}{\text{Nombre total de lymphocytes observés}} \right) \times 100$$

Actuellement, l'ISCL requiert la détection de 1000 cellules de Sézary par microlitre pour la confirmation du diagnostic ou la présence de marqueurs phénotypiques à la cytométrie en flux. (4)

- Méthode manuelle :

Malgré que le laboratoire d'hématologie dispose actuellement d'une méthode automatisée pour la réalisation des frottis sanguin, la méthode manuelle est toujours d'usage. Après le prélèvement sanguin (dans les 3 heures suivant le prélèvement pour garantir la qualité des échantillons), une goutte de sang est déposée sur le bord d'une lame de microscope. Un deuxième verre est utilisé pour étaler le sang, créant ainsi un film mince et uniforme. Après séchage à l'air, sans exposition à la chaleur pour éviter toute altération des cellules, nous colorons le frottis avec la coloration de référence en hématologie cellulaire basé sur le principe de Romanovsky à savoir la coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG), qui permet de différencier les différentes populations cellulaires. Ensuite, nous procédons à l'examen microscopique du frottis à un grossissement de 1000x (objectif 100) à l'immersion.

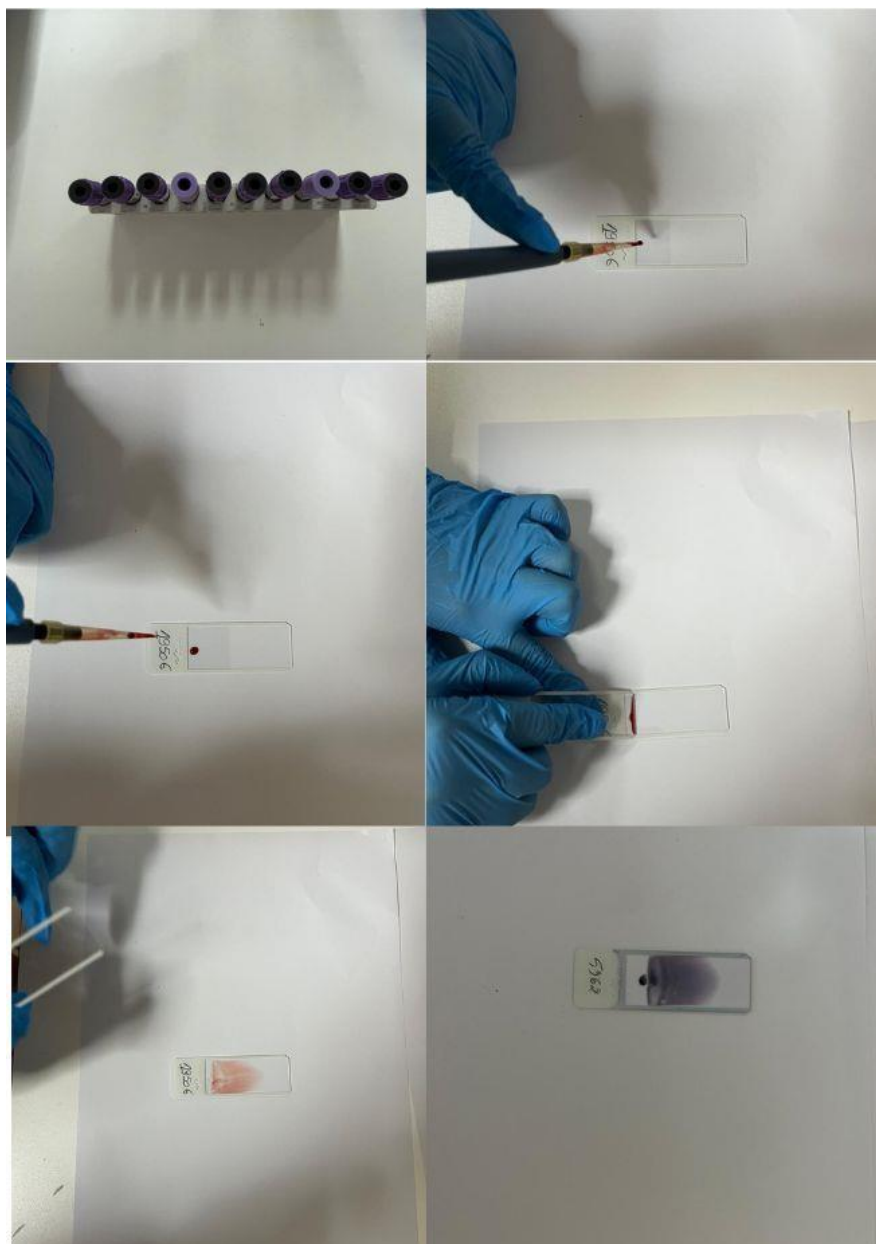


Figure 3 : Préparation d'un frottis sanguin : technique d'étalement du sang sur une lame



Figure 4 : Microscope et calculatrice pour l'analyse de la formule leucocytaire

- Méthode automatisée avec le système XN-3100 :

En complément de la méthode manuelle, nous utilisons également le système automatisé XN-3100 de Sysmex, qui optimise l'ensemble du processus de réalisation de la NFS et du frottis sanguin. Ce système est composé de deux modules analytiques XN et d'un module intégré SP-50 pour l'étalement et la coloration des lames.

Une fois le prélèvement effectué, l'échantillon est automatiquement traité par le module SP-50, qui réalise l'étalement du sang et la coloration des lames de manière automatisée. Le module SP-50 peut traiter jusqu'à 75 lames par heure, avec une capacité adaptée en fonction du volume de frottis à réaliser. Cette automatisation permet d'obtenir des frottis de qualité uniforme, tout en réduisant les erreurs humaines et en accélérant le processus.

Le système XN-3100 comprend également l'Extended IPU, qui gère le flux des échantillons et des données, et permet de réaliser des analyses réflexes pour certains échantillons. Les frottis sont réalisés automatiquement pour les échantillons pathologiques ou jugés spéciaux, selon des règles personnalisables qui assurent une prise en charge optimale des échantillons nécessitant un frottis.

Une fois le frottis effectué et coloré, l'analyse au microscope est réalisée pour rechercher les anomalies morphologiques caractéristiques du syndrome de Sézary, notamment les cellules de Sézary. Comme pour la méthode manuelle, un échantillon représentatif de lymphocytes est observé pour calculer la proportion de cellules de Sézary. Le système automatisé permet une gestion plus rapide du processus, tout en garantissant une grande précision.

- Biopsie cutanée

- La biopsie cutanée est une étape importante dans le diagnostic du syndrome de Sézary. Elle permet de compléter les informations obtenues par les frottis sanguins et d'examiner directement l'infiltration cutanée de cellules malignes, caractéristiques de cette pathologie.

La biopsie cutanée peut être réalisée sous anesthésie locale pour assurer un minimum de douleur au patient. La procédure consiste à prélever un petit échantillon de tissu cutané affecté à l'aide d'un punch (pour une biopsie par excision circulaire) ou d'un ciseau chirurgical (pour une biopsie incisée ou excisée). Le choix de la méthode dépend de la localisation et de l'étendue de la lésion suspecte.

- ✓ Biopsie par Punch : Un petit dispositif cylindrique, appelé punch, est utilisé pour prélever un échantillon circulaire de peau. Cette technique permet d'obtenir un échantillon de toute l'épaisseur de la peau, ce qui est essentiel pour l'analyse histopathologique complète.
- ✓ Biopsie par Excision : Elle est parfois préférée lorsque la lésion est plus étendue ou difficile à atteindre avec un punch. Cette technique permet de prélever un échantillon plus large.

Le site de prélèvement est désinfecté pour éviter toute contamination, et la biopsie est réalisée en s'assurant d'obtenir un échantillon représentatif de la zone lésée, afin de maximiser la probabilité de détecter les anomalies caractéristiques du syndrome de Sézary.

Une fois la biopsie réalisée, le tissu prélevé est immédiatement fixé dans un liquide de fixation, généralement du formol à 10 %, pour préserver la structure cellulaire et permettre une analyse histopathologique détaillée. La fixation rapide est essentielle pour éviter la dégradation des cellules et pour garantir la bonne conservation des marqueurs histologiques.

Après la fixation, l'échantillon est acheminé rapidement au laboratoire. Le respect des délais est essentiel pour éviter toute altération du tissu qui pourrait compromettre l'interprétation des résultats.

Le transport du prélèvement doit se faire dans un conteneur hermétique contenant le formol pour maintenir le tissu dans des conditions optimales. Il est conseillé de transporter l'échantillon dans un délai maximum de 24 heures après le prélèvement.

Lors de l'acheminement, une attention particulière est portée à l'identification correcte de l'échantillon avec les informations relatives au patient (nom, date du prélèvement, site de la biopsie, etc.) pour éviter toute confusion.

Une fois l'échantillon reçu au laboratoire, il passe par plusieurs étapes avant l'analyse microscopique.

Le tissu fixé dans le formol est ensuite déshydraté à l'aide d'alcool éthylique de concentration croissante, afin de le préparer à l'inclusion dans la paraffine.

Après déshydratation, le tissu est inclus dans de la paraffine chaude, qui est ensuite refroidie pour créer un bloc solide. Ce bloc sert de support pour la coupe des sections très fines du tissu, permettant une observation microscopique.

Une fois le bloc de paraffine refroidi, il est coupé en sections très fines (généralement de 4 à 5 microns d'épaisseur) à l'aide d'un microtome. Ces sections sont ensuite placées sur des lames de verre pour être colorées.

Les sections de tissu sont ensuite soumises à une coloration histologique, généralement à l'aide de colorants comme l'hématoxyline-éosine (H-E), qui permet de visualiser les structures cellulaires et les anomalies histopathologiques, notamment les infiltrations lymphocytaires anormales caractéristiques du syndrome de Sézary.

➤ Coloration de la peau :

Cette coloration permet de révéler les anomalies dans la structure de la peau, comme l'infiltration de cellules de Sézary dans les différentes couches de la peau, y compris l'épiderme et le derme.

➤ Marqueurs Immunohistochimiques :

Parfois, des marqueurs spécifiques sont utilisés pour détecter la présence de cellules T malignes. Ces marqueurs peuvent inclure des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques, tels que CD4, CD8, et des marqueurs associés au lymphome cutané.

L'analyse microscopique permet ainsi d'identifier les cellules de Sézary en fonction de leur morphologie atypique, de leur taille, de la présence de noyaux irréguliers, et d'autres caractéristiques.

Une fois l'échantillon analysé, les résultats sont interprétés par un pathologiste spécialisé, qui recherche des signes d'infiltration des cellules T malignes dans les différentes couches de la peau. Si des cellules de Sézary sont identifiées dans le tissu biopsié, cela confirme la présence de la maladie et permet de distinguer le syndrome de Sézary d'autres affections cutanées.

Le rapport final est ensuite établi, incluant une description détaillée des caractéristiques histopathologiques observées, ainsi que des recommandations pour la prise en charge clinique en fonction des résultats obtenus. Ce rapport est envoyé au dermatologue, qui l'utilisera pour affiner le diagnostic et le suivi du patient.

- Immunophénotypage

a. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique clé utilisée pour détecter la présence de cellules T malignes, en particulier dans les cas de lymphome cutané. Cette approche repose sur l'utilisation de marqueurs spécifiques, tels que des anticorps dirigés contre des antigènes cellulaires caractéristiques, notamment CD4, CD8, et d'autres marqueurs associés au lymphome cutané. Cependant, la littérature scientifique présente une grande diversité en ce qui concerne les marqueurs phénotypiques utilisés, ce qui rend leur standardisation difficile et parfois sujette à débat.

Actuellement, dans le cadre du syndrome de Sézary (ISCL), le diagnostic repose sur la présence d'une population monoclonale de lymphocytes T, tant au niveau cutané que sanguin, accompagnée de certaines altérations phénotypiques spécifiques. Parmi les critères les plus couramment utilisés, on retrouve :

- Un rapport $CD4/CD8 \geq 10$, qui est un marqueur clé dans notre série, associé à la révision microscopique.
- Ou bien la présence de $CD4+CD7- \geq 40\%$.
- Ou encore un $CD4+CD26- \geq 30\%$.
- Enfin, la présence de 1000 cellules de Sézary par microlitre de sang peut aussi constituer un critère diagnostique essentiel.

En parallèle, selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diagnostic du syndrome de Sézary nécessite la présence des éléments cliniques suivants :

- L'érythrodermie, qui est un signe cutané majeur.
- Des lymphadénopathies généralisées, traduisant un envahissement des ganglions lymphatiques.
- La détection de lymphocytes T monoclonaux dans la peau, le sang et les ganglions lymphatiques.(4)

b. CYTOMETRIE EN FLUX

La cytométrie en flux est utilisée pour analyser les cellules sanguines et identifier les anomalies spécifiques dans le cadre du syndrome de Sézary. Pour cela, un prélèvement sanguin est effectué sur le patient, et l'échantillon est traité pour isoler les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), généralement par centrifugation sur un gradient de densité.

Les cellules isolées sont ensuite incubées avec des anticorps monoclonaux spécifiques conjugués à des fluorochromes. Ces anticorps ciblent des marqueurs spécifiques à la surface des lymphocytes T, tels que CD3+, CD4+, CD5+, CD2+, et d'autres marqueurs. L'incubation dure généralement 15 à 30 minutes. Après incubation, les cellules sont lavées pour éliminer les anticorps non liés et fixées avec une solution de formaldéhyde pour préserver leur structure.

Une fois préparées, les cellules sont passées dans un cytomètre en flux qui utilise des lasers pour exciter les fluorochromes. L'intensité de la fluorescence est mesurée et analysée pour déterminer la présence des différents marqueurs à la surface des cellules. Les résultats sont interprétés en fonction du profil de fluorescence des cellules, permettant de détecter des anomalies dans l'expression des marqueurs de surface.

- Examens secondaires :

- ✓ Pour évaluer la fonction hépatique et rénale, des analyses de sang sont effectuées. La fonction hépatique est mesurée par des dosages des transaminases (ALAT, ASAT).
- ✓ La fonction rénale est vérifiée par la mesure des niveaux de créatinine sérique et de l'azote uréique (BUN).
- ✓ Les LDH sont dosées dans le sang pour évaluer la présence d'une activité tumorale ou d'un processus inflammatoire.
- ✓ Enfin, la CRP (protéine C-réactive) est mesurée pour quantifier la réponse inflammatoire de l'organisme. Ces analyses sont réalisées par des méthodes automatisées sur des analyseurs biochimiques standard dans les laboratoires de routine.

3. Traitement et Évolution

Dans cette partie de l'étude, l'analyse des traitements et de l'évolution des patients a été très limitée, car elle s'est appuyée principalement sur l'exploitation des dossiers médicaux des patients. En raison de cette approche, les informations recueillies étaient restreintes à ce qui avait été consigné dans les fiches cliniques et les bilans de suivi.

Traitement administré : Nous avons recherché des informations sur les types de traitements utilisés (curatifs, palliatifs, traitements locaux, immunosuppresseurs, etc.), mais les données étaient parfois partielles et incomplètes, rendant difficile une analyse approfondie.

Réponse au traitement et évolution clinique : L'évaluation de la réponse au traitement et de l'évolution clinique des patients a été limitée, car elle se basait uniquement sur les observations et les notes laissées dans les dossiers médicaux. Par conséquent, il a été difficile de déterminer précisément la réponse favorable ou défavorable au traitement, et de mesurer l'impact réel des différentes thérapeutiques appliquées.

Complications et rechutes : Bien que des informations concernant les complications et les rechutes aient été présentes dans certains dossiers, elles étaient souvent peu détaillées ou absentes, ce qui a restreint la portée de l'analyse.

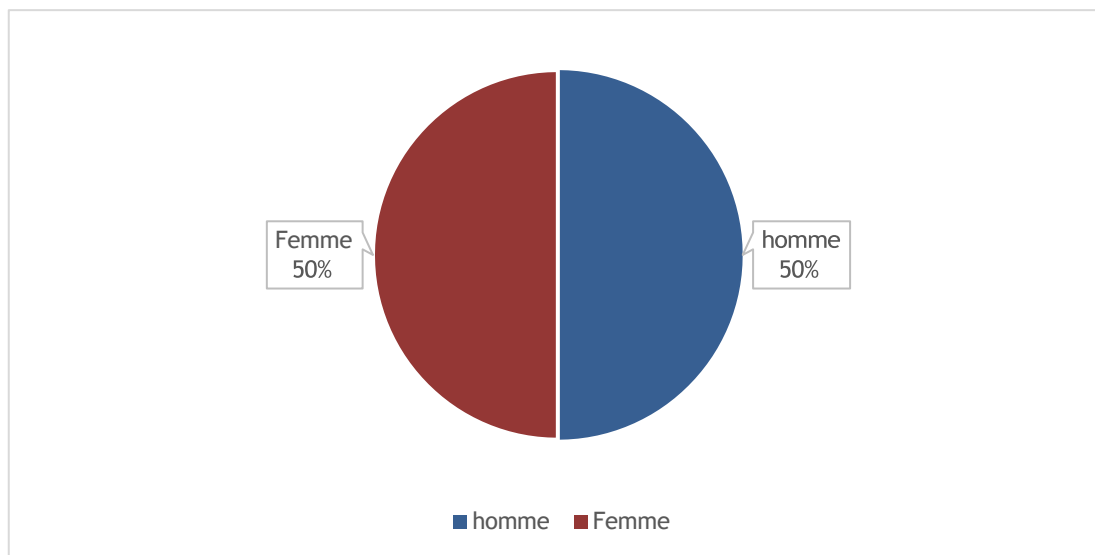
Survie et état de santé général : Concernant la survie et l'évolution générale des patients, les données étaient incomplètes, et dans certains cas, les suivis n'étaient pas suffisamment détaillés pour permettre une analyse rigoureuse.



I. Profil démographique :

1. Sexe :

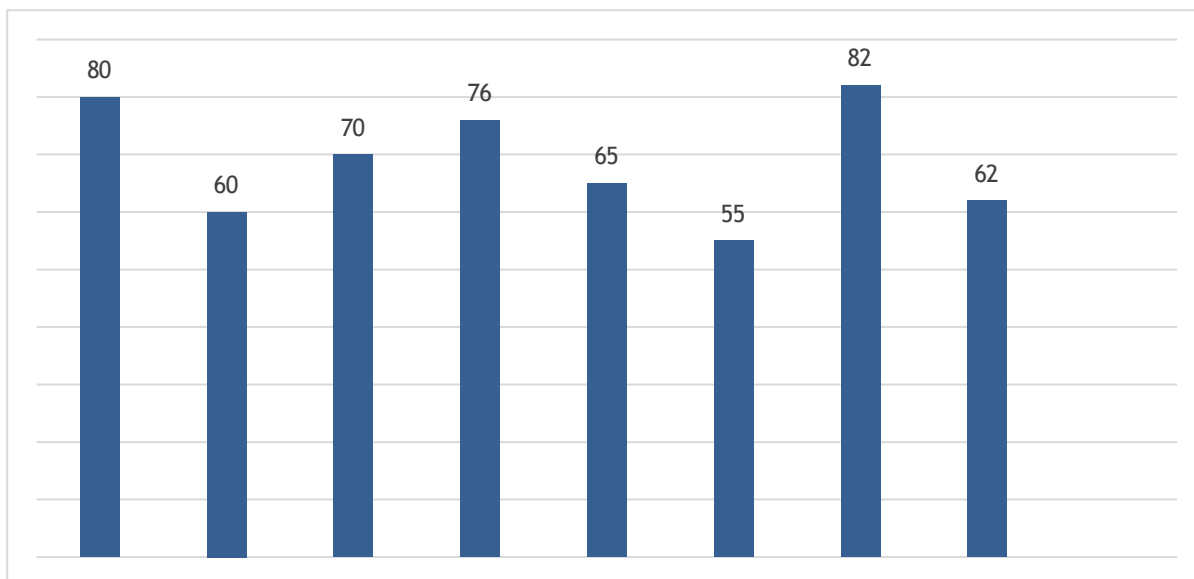
Dans l'étude réalisée, et sur un nombre total de patients de 8 , le nombre de patientes femmes est égal à celui des hommes, soit un sexe ratio (H/F) de 1



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Âge :

L'âge moyen était de 68.75 ans avec un écart type de 11.25 (68.75 ± 13.25) et des extrêmes allant de 55 à 82 ans. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 55 et 65 ans



Graphique 2: Répartition des patients par âge

3. profession :

Dans l'étude, la profession a été renseignée uniquement pour deux patients ; un agriculteur, et un instituteur.

4. Origine

Les patients étaient originaires principalement de la région Marrakech-Safi (quatre patients).

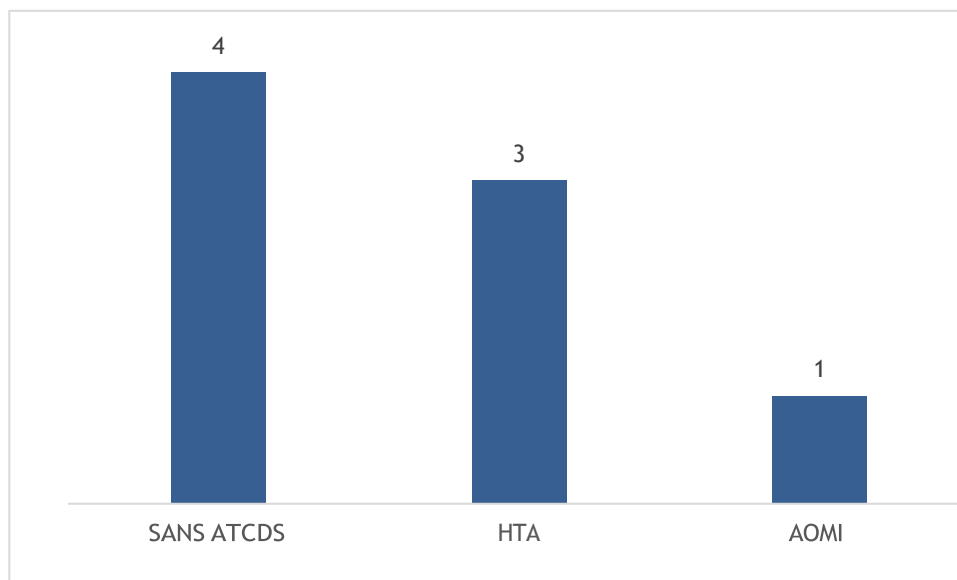
Un patient était originaire de Souss-Massa, et deux de Béni Mellal-Khénifra.

5. Antécédents :

Sur l'ensemble des patients, 3 étaient porteurs d'hypertension artérielle (HTA). Parmi ces patients, les valeurs tensionnelles étaient suivies régulièrement en consultation.

Un patient présentait des antécédents d'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Ce patient était suivi pour cette affection, et aucune complication aiguë n'a été rapportée au cours de la période d'étude.

Enfin, les 4 autres patients (soit 50% de l'échantillon) ne présentaient aucun antécédent médical significatif dans leur dossier, ce qui suggère l'absence de pathologies chroniques identifiées à l'inclusion.



Graphique 3 : Répartition des antécédents médicaux des patients

II. Diagnostic positif :

1. Données cliniques

Les signes cliniques observés chez les patients de l'étude ont été les suivants, classés en fonction de leur fréquence d'apparition :

- Érythrodermie et prurit

Tous les patients (100%) ont présenté une érythrodermie, accompagnée d'un prurit dans 100% des cas. Ces deux symptômes ont été constants et généralisés chez tous les participants.



Figure 5: érythrodermie desquamative

- Onychodystrophie

L'onychodystrophie a été observée chez 7 patients (87,5%). Ce symptôme s'est manifesté par des altérations visibles des ongles, telles que des déformations, un épaissement et une coloration anormale.

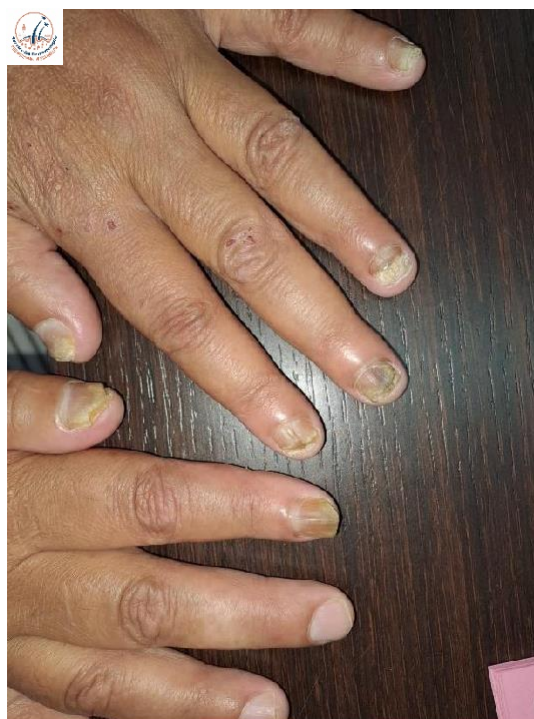


Figure 6 : Onychodystrophie

- Kératose palmo-plantaire

6 patients (75%) ont présenté une kératose palmo-plantaire, caractérisée par une hyperkératose localisée principalement sur les paumes des mains et les plantes des pieds.



Figure 7 : hyperkératose palmaire

- Alopecie

L'alopecie a été observée chez 6 patients, avec des zones de perte de cheveux focales, notamment au niveau du cuir chevelu.

- Squames et fissures

5 patients (62,5%) ont présenté des squames accompagnées de fissures, principalement sur les zones cutanées exposées, telles que les membres supérieurs et inférieurs.

- Lymphadénopathies

Les lymphadénopathies étaient présentes chez tous les patients. Elles ont été notées dans plusieurs zones, sans spécificité particulière concernant la localisation des ganglions affectés.

- Altération de l'état général

Une altération de l'état général a été observée chez tous les patients, avec une asthénie, anorexie. Cette altération était présente dans tous les cas, bien que son intensité ait varié d'un patient à l'autre.

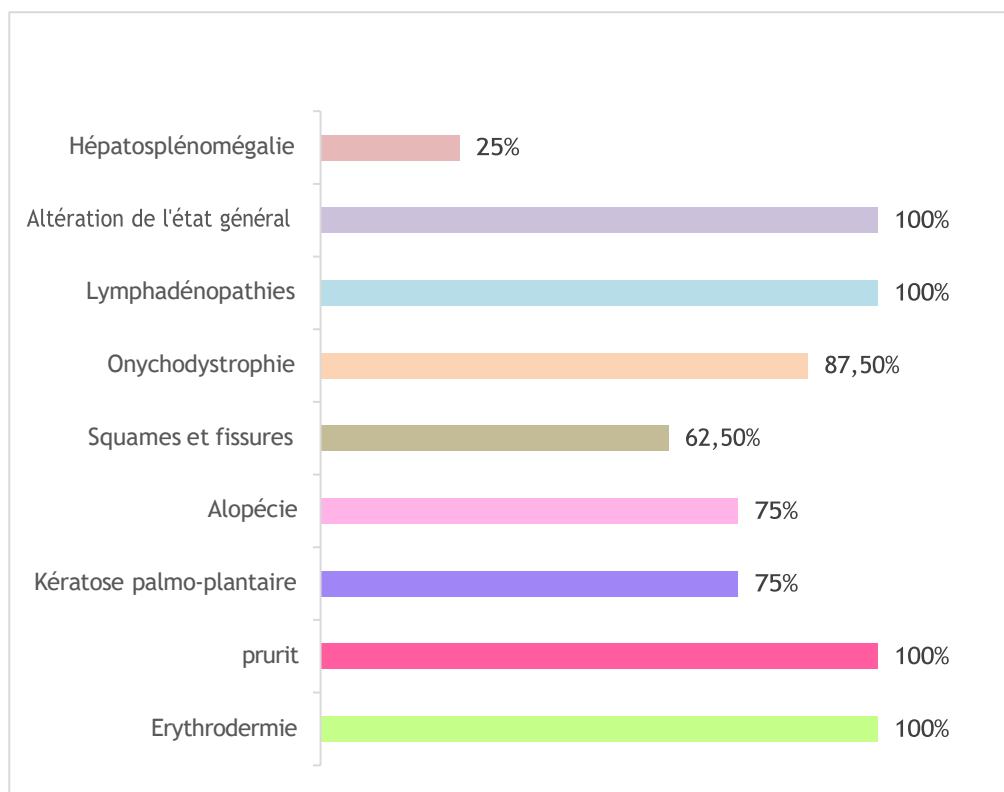
Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de SEZARY

- Hépatosplénomégalie

2 patients ont présenté une hépatosplénomégalie, constatée à la palpation abdominale.

Tableau 1 : Répartition des manifestations cliniques

	Erythro dermie	prurit	Kératos e palmo- plantair e	Alopéci e	Squame s et fissures	Onycho dystrop hie	Lympha dénopat hies	Altérati on de l'état général	Hépatos plénom égale
PATIENT 1	+	+	+	-	+	+	+	+	+
PATIENT 2	+	+	+	+	-	+	+	+	+
PATIENT 3	+	+	-	+	+	-	+	+	+
PATIENT 4	+	+	+	-	-	+	+	+	-
PATIENT 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PATIENT 6	+	+	-	+	+	+	+	+	+
PATIENT 7	+	+	+	+	-	+	+	+	-
PATIENT 8	+	+	+	+	+	+	+	+	+



Graphique 4 : Répartition des manifestations cliniques

2. Données biologiques

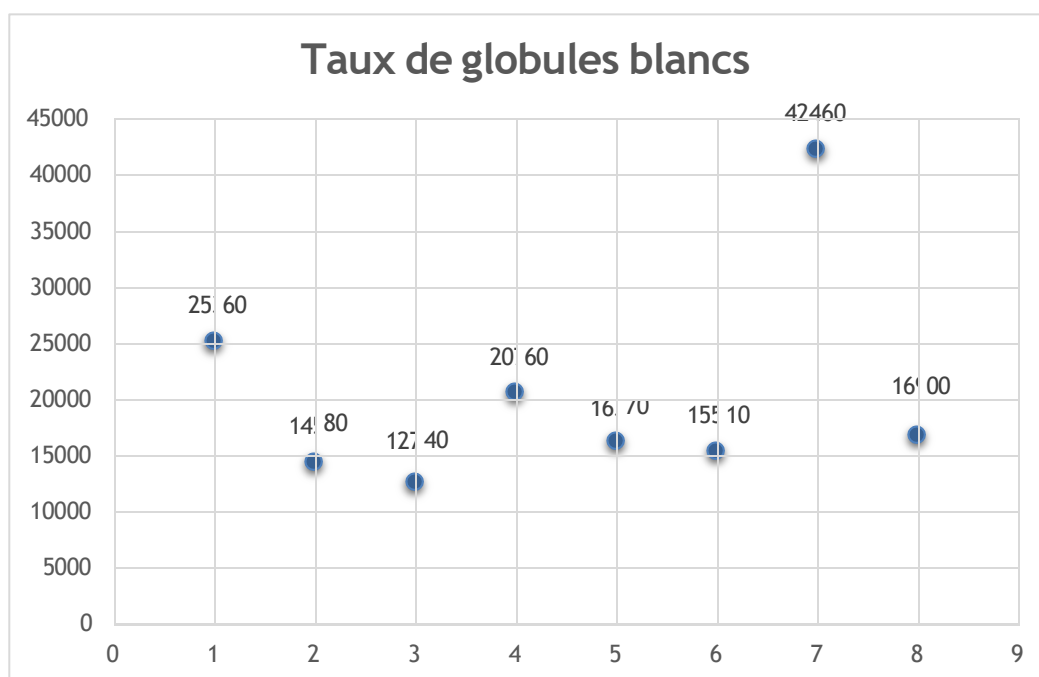
➤ NFS (Numération Formule Sanguine)

- Hyperleucocytose : Tous les patients (100%) ont présenté une hyperleucocytose, avec une prédominance des lymphocytes.
- Anémie : Deux patients (25%) ont présenté une anémie, caractérisée par une baisse du taux d'hémoglobine. Les valeurs du VGM (volume globulaire moyen), et de la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) sont retrouvés dans les limites normales, et l'anémie a été de type normochrome normocytaire d'origine inflammatoire.
- Plaquettes : Le taux de plaquettes était généralement normal chez la majorité des patients, , à l'exception de deux patients avec un taux de plaquettes subnormal et présence d'agrégats plaquettaire sur le frottis.

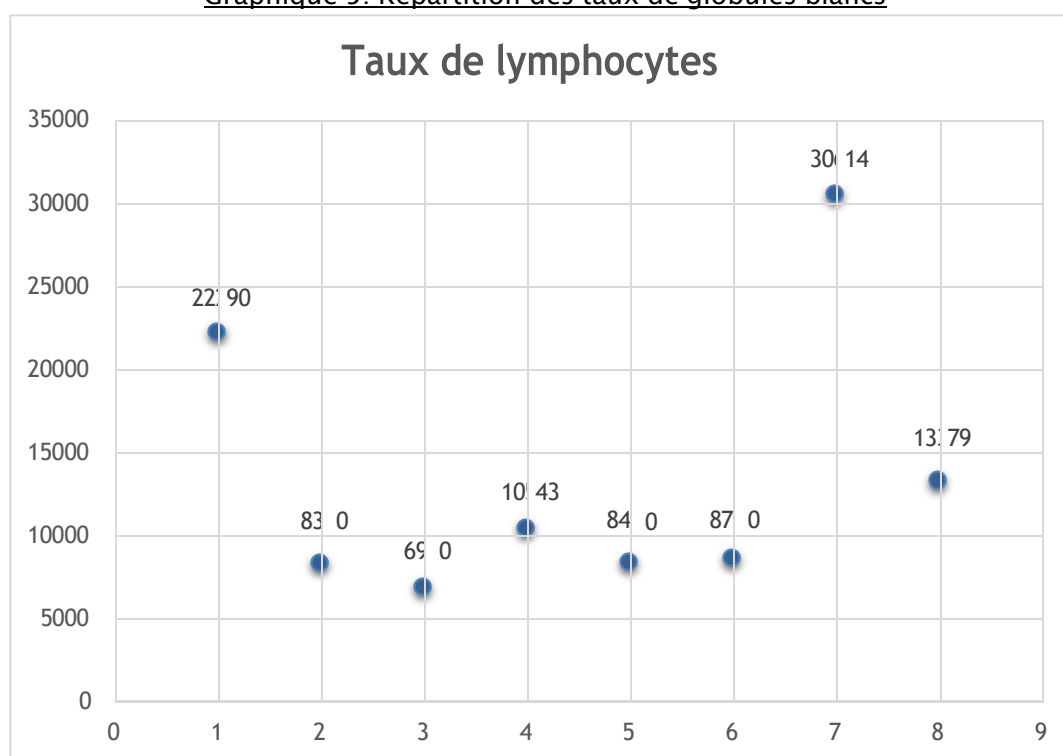
•

• Tableau 2 : Répartition des anomalies de la NFS

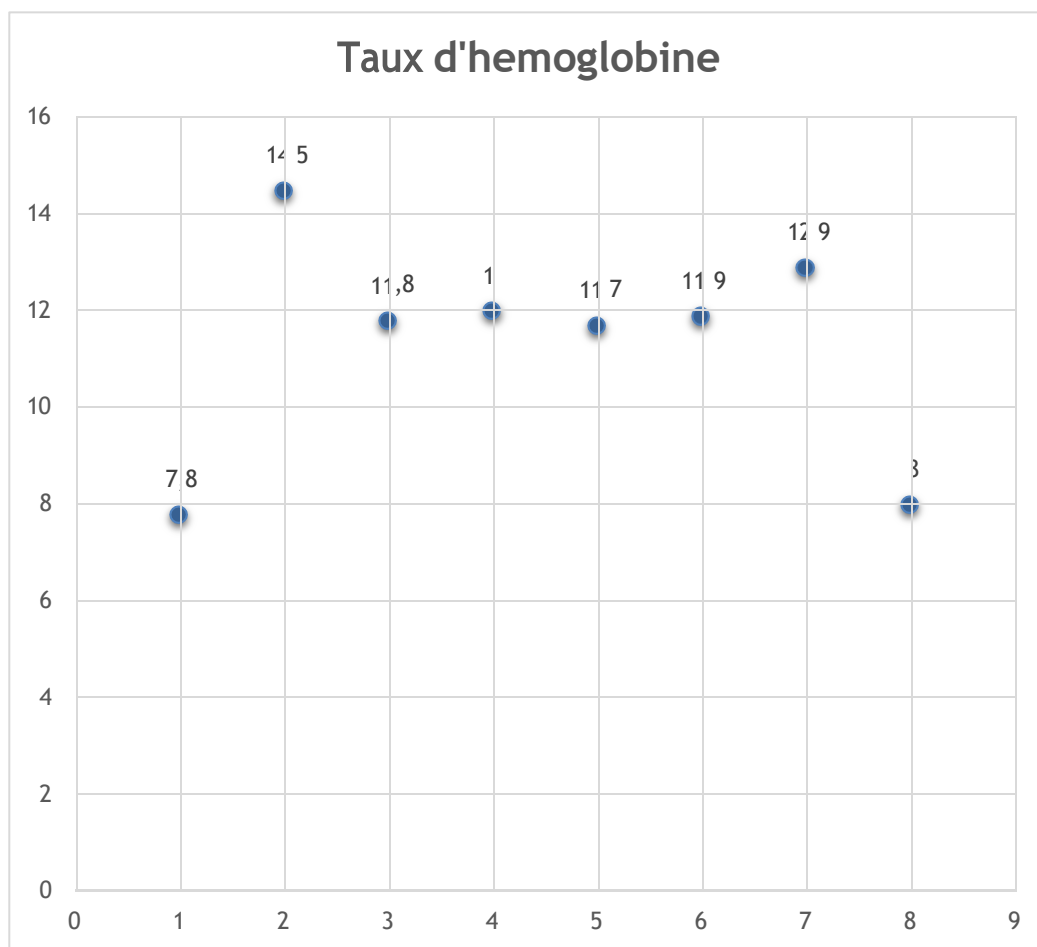
	Globules blancs	lymphocytes	PNN	HEMOGLOBINE	CCMH	VGM	PLAQUETTES
PATIENT 1	25360	22290	1360	7.8	28.7	94.9	296000
PATIENT 2	14580	8390	4990	14.5	32.1	89.3	253000
PATIENT 3	12740	6980	4850	11.8	31.7	81.9	223000
PATIENT 4	20760	10543	1652	12	33.2	88	342000
PATIENT 5	16370	8450	4390	11.7	32.6	82.7	446000
PATIENT 6	15510	8700	1200	11.9	33	81.2	420000
PATIENT 7	42460	30614	8874	12.9	34.6	79	434000
PATIENT 8	16900	13379	1630	8	29	81.6	320000



Graphique 5: Répartition des taux de globules blancs



Graphique 6 : Répartition des taux de lymphocytes

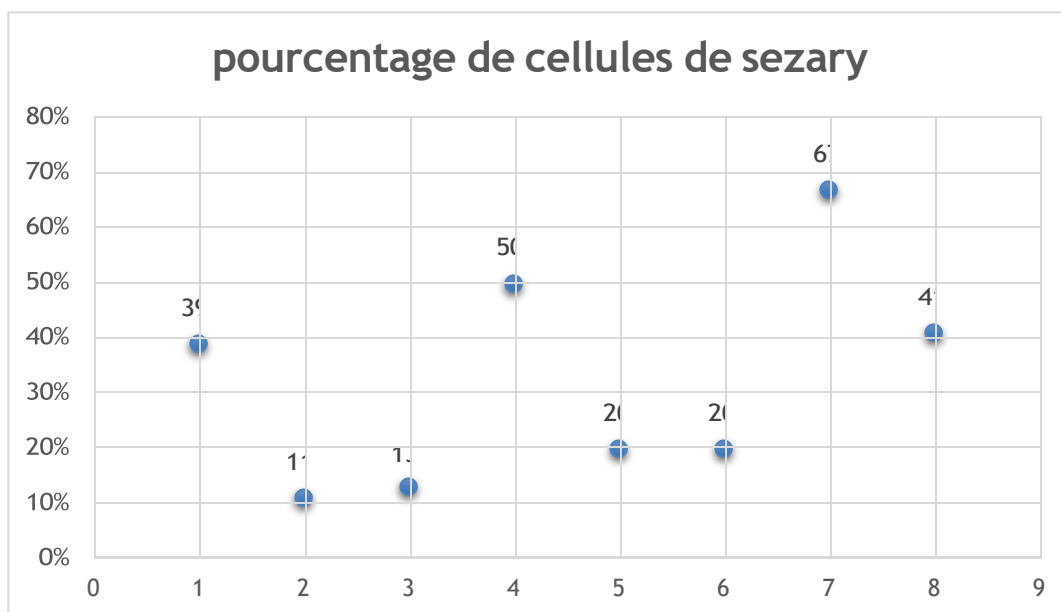


Graphique 7 : Répartition des taux de l'hémoglobine

➤ Frottis Sanguin :

Le frottis sanguin a révélé la présence de cellules cérébriformes caractéristiques, également appelées cellules de Sézary, chez tous les patients (100%).

Ces cellules sont évocatrices du syndrome de Sézary. La proportion de ces cellules dans le frottis sanguin était supérieure à 10% par rapport aux taux de lymphocytes avec une moyenne de 32,6%. Les extrêmes observés variaient entre 11% et 67%, ce qui souligne une certaine hétérogénéité dans l'expression de ces cellules parmi les patients. .



Graphique 8 : Pourcentage de cellules de Sézary dans le frottis

Ces résultats sont particulièrement évocateurs du diagnostic de syndrome de Sézary, compte tenu de la présence systématique et de la quantité significative de cellules de Sézary observée chez tous les patients.

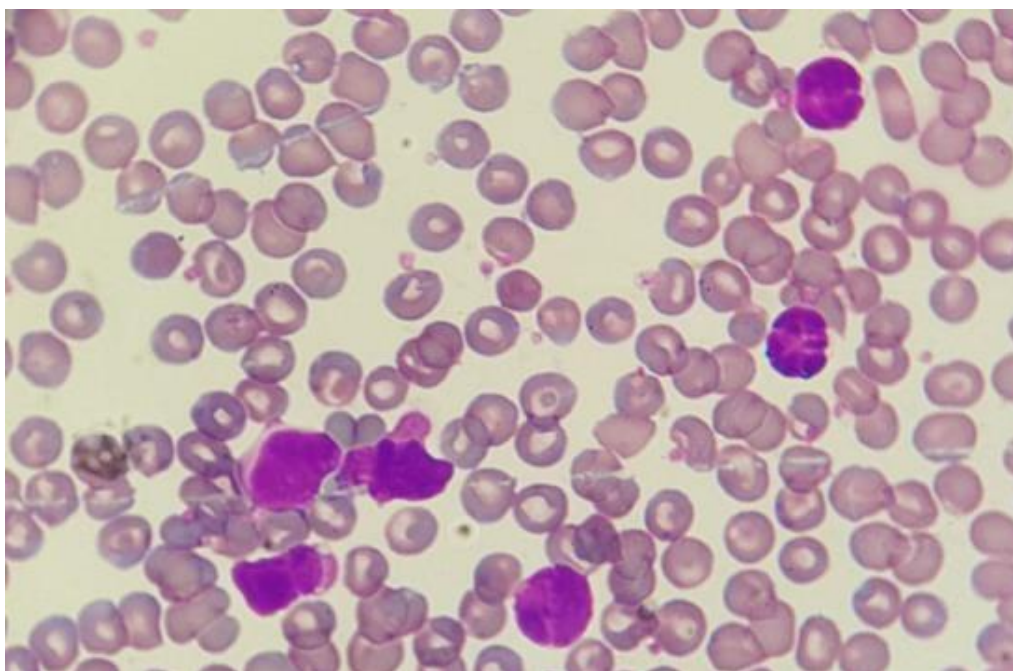
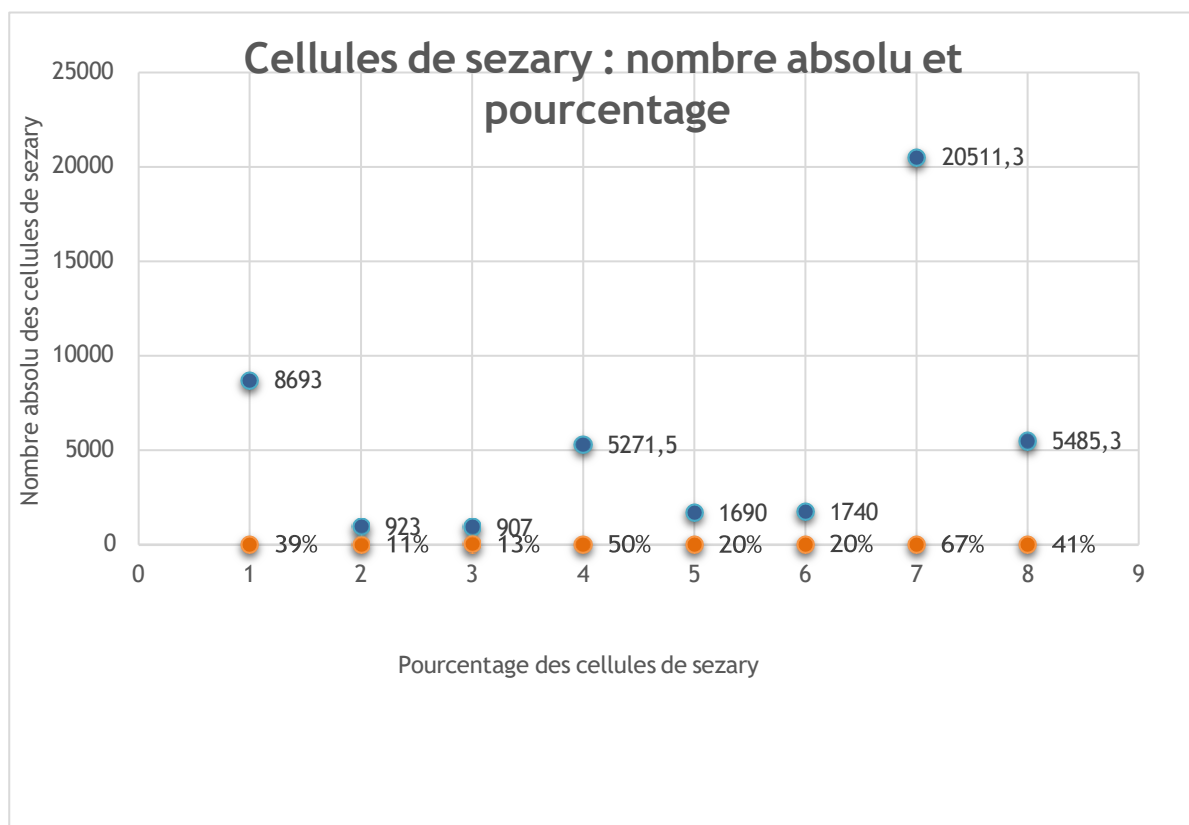


Figure 8: Cellules de Sézary dans un frottis sanguin périphérique, coloration MGG (x1000) , photo du service de biologie , Hôpital Arrazi



Graphique 9 : cellules de sezary : nombre absolu et pourcentage

➤ CRP (Protéine C-réactive)

- Une augmentation de la CRP a été notée chez 2 patients (25%), chez qui on a retrouvé un foyer infectieux urinaire avec un ECBU positif.

Tableau 3 : taux de CRP

	Taux
PATIENT 1	67,21
PATIENT 2	1
PATIENT 3	7
PATIENT 4	5
PATIENT 5	2
PATIENT 6	54
PATIENT 7	3
PATIENT 8	4

➤ Fonction Hépatique et Rénale :

- La fonction hépatique et la fonction rénale sont conservées chez tous les patients.
- Aucune anomalie n'a été observée au niveau des tests de fonction hépatique (transaminases, bilirubine) et rénale (créatinine, urée), ce qui suggère l'absence de dysfonctionnement majeur des organes concernés.

➤ Dosage de lactate déshydrogénase (LDH) :

Un taux élevé de LDH a été marqué chez tous les patients

➤ Sérologies :

- Hépatite B : 2 patients (25%) étaient déjà immunisés contre l'hépatite B. Cette immunité a été confirmée par la présence d'anticorps anti-HBs positifs.
- Hépatite C : Un seul patient (12,5%) a présenté une sérologie positive pour l'hépatite C, indiquant une infection virale active ou ancienne.
- VIH : Les 8 patients (100%) ont présenté une sérologie VIH négative, excluant une infection par le VIH dans cette population.

➤ Immunophénotypage

L'immunophénotypage réalisé sur le sang périphérique des patients a montré des résultats en faveur d'un lymphome à cellules T, avec les caractéristiques suivantes :

- Tous les patients ont présenté une hyperlymphocytose T
- expression des marqueurs CD3+, CD4+CD5+CD2+
- absence de marqueur CD8+, confirmant ainsi la prédominance des lymphocytes T CD4+ dans le sang périphérique.
- le rapport CD4/CD8 était supérieur à 10 chez tous les patients, un critère typique du syndrome de Sézary,

Tableau 4: Résultats immunophénotypage

Paramètre / Patient	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Hyperlymphocytose (cell/ μ L)	22290	8390	6980	10543	8450	8700	30614	13379
CD4+ (%)	97	97	88	79	82	93	67	92
CD3+ (%)	99	98	90	94	100	92	91	95
CD8+ (%)	2	1	1	1,18	1,74	6,64	3,35	5,41
Rapport CD4/CD8	48,5	97	88	67	47	14	20	17
CD7- (%)	94,05	93,1	85,5	89,3	95	87,4	86,45	90,25
CD26-	Non traité	Non traité	Non traité	Non traité	Non traité	Non traité	Non traité	Non traité
Cellules de Sézary (morpho)	Présentes	Présentes	Présentes	Présentes	Présentes	Présentes	Présentes	Présentes

➤ BIOPSIE cutanée :

Les résultats histopathologiques des biopsies cutanées ont présenté des éléments variés

:

- Biopsie non concluante : Chez deux patients (25%), les biopsies étaient jugées non concluantes. L'un d'eux présentait un aspect de dermite eczématiforme, sans critères histologiques suffisants pour confirmer un diagnostic précis.
- Infiltrat lymphocytaire : Chez les autres patients, un infiltrat lymphocytaire a été observé, suggérant un diagnostic de mycosis fongoïde, caractérisée par un infiltrat de lymphocytes T atypiques dans la peau.
- Complément immunohistochimique réalisé chez les patients ayant sur la biopsie l'infiltrat lymphocytaire a révélé un aspect en coup d'ongles des cellules, un critère typique des cellules de Sézary. Cette morphologie particulière, associée à l'infiltrat lymphocytaire, a permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Sézary, un lymphome cutané à cellules T de type CD4+.

Tableau 5 : Résultats histopathologiques et immunohistochimiques des biopsies cutanées

Patient	Aspect clinique	Infiltrat histopathologique	Marqueurs IHC
Patient 1	Lymphocytose atypique	Infiltrat lymphoïde dense	CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD30-, CD20-, Ki67+
Patient 2	Dermite subaiguë	Infiltrat lymphoïde modéré	Non concluante
Patient 3	Infiltrat lymphoïde dense	Infiltrat lymphoïde dense	CD3+, CD4+, CD8-, CD20-, CD30-
Patient 4	Lésion eczématiforme	Infiltrat lymphoïde modéré	Non concluante
Patient 5	Infiltrat lymphoïde atypique avec épidermotropisme	Infiltrat lymphoïde dense avec épidermotropisme	CD3+, CD4+, CD8+, CD30-, Ki67+, CD7-, CD20-
Patient 6	Microabcès de Pautrier, épiderme atrophique	Infiltrat lymphoïde en bandes linéaires	Non fait
Patient 7	Infiltrat lymphoïde dense	Infiltrat lymphoïde dense	Non concluante
Patient 8	Microabcès de Pautrier, épiderme atrophique	Infiltrat lymphoïde en bandes linéaires	Non fait

➤ BILAN D'EXTENSION ET D'ATTEINTE SECONDAIRE

- TDM TAP

La Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM TAP) a été réalisée chez tous les patients pour évaluer d'éventuelles extensions de la maladie. Les résultats ont montré des observations diverses :

Absence d'anomalie : Chez 3 patients (37,5%), la TDM TAP n'a révélé aucune anomalie, confirmant l'absence d'extension de la pathologie à d'autres organes ou structures.

Lymphadénopathies : Chez les autres patients, la TDM TAP a mis en évidence des lymphadénopathies sus et sous-diaphragmatiques, sans signes de dissémination diffuse :

- ✓ 1 patient (12,5%) présentait un aspect nodulaire du foie, suggérant la possibilité de lésions hépatiques focales.
- ✓ 1 autre patient (12,5%) a montré un aspect de fibrose pulmonaire diffuse, ce qui pourrait être lié à des manifestations paranéoplasiques ou des complications associées au syndrome de Sézary.

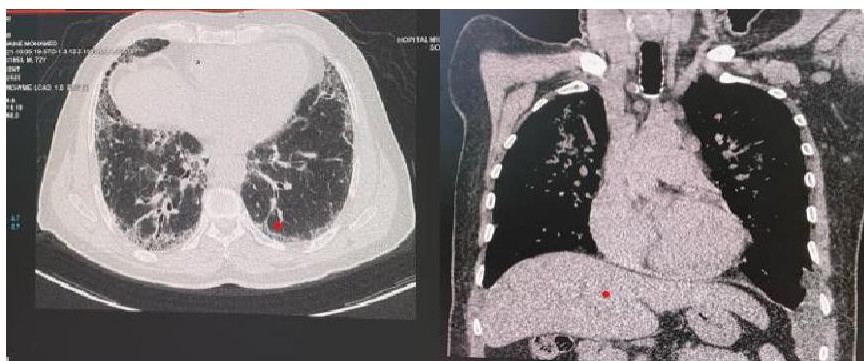


Figure 9: TDM thoracique coupe sagittale et axiale atteinte interstitielle diffuse fibrosante a prédominance périphérique, avec des adénopathies letero aortique

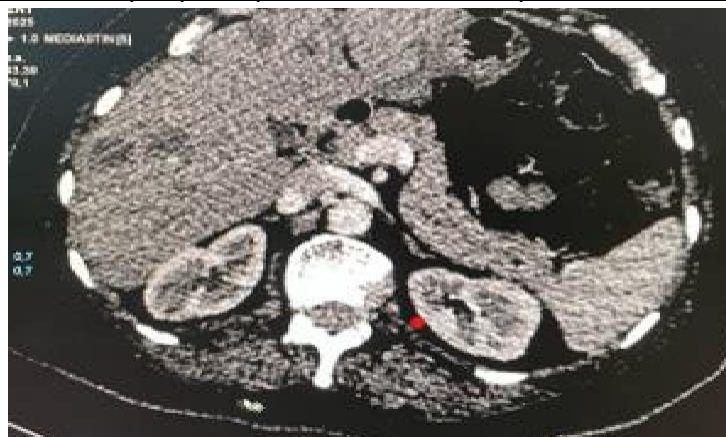


Figure 10 :TDM abdominale coupe axiale montrant des lésions nodulaire hypodense a contours irréguliers

- BOM :

Dans notre étude, la biopsie de moelle osseuse n'a pas été réalisée, et aucune donnée n'a été retrouvée dans les dossiers des patients analysé

Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de SEZARY

Tableau 6 : Données cliniques, biologiques, histopathologiques et de stadification

Patient	Érythrodermie	Onychodystrophie	Kératose Palmoplantaire	Alopecie	Squames et Fissures	Adénopathies	Lymphadénopathies	Hépatosplénomégalie	Taux de Lymphocytes	Cellules de Sézary (%)	Rapport CD4/CD8	TAUX de CD7-	Resultat biopsie	Infiltration d'autres organes : BOM / TDM TAP	Stadification TNMB	STADIFICATION CLINIQUE
Patient 1	+	+	+	+	+	+	-	-	22290	39	48,5	94,05	+	-	T4NxM0B2	IVA1
Patient 2	+	+	+	+	-	+	+	-	8390	11	97	93,1	+	- / Nodules hépatique	T4N1M0B2	IVA1
Patient 3	+	+	-	+	+	+	+	+	6980	13	88	85,5	-	-	T4N1M0B2	IVA1
Patient 4	+	+	+	-	-	+	+	-	10543	50	67	89,3	-	-	T4N1M0B2	IVA1
Patient 5	+	-	-	-	+	+	+	+	8450	20	47	95	+	- / fibrose pulmonaire diffuse	T4N1M1B2	IVB
Patient 6	+	+	+	+	-	+	+	-	8700	20	14	87,4	+	- lymphadénopathies diffuse	T4N1M0B2	IVA1
Patient 7	+	+	+	+	+	+	-	-	30614	67	20	86,4	+	-	T4N1M1B2	IVB
Patient 8	+	+	+	+	+	+	+	-	13379	41	17	90,25	-	lymphadénopathies diffuse	T4NxM0B2	IVA1

✓ Bilan d'extension : La biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'a été réalisée chez aucun des patients.

✓ Biopsie cutanée :

+ : Infiltrat lymphocytaire avec épidermotropisme. L'étude immunohistochimique a révélé des marqueurs spécifiques du syndrome de Sézary.

- : Biopsie non concluante

III. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement non spécifique

1.1 Traitement préventif

En raison de la présence de plusieurs facteurs de risque de thromboembolie, notamment le décubitus prolongé, l'érythrodermie extensive, l'âge avancé et l'état général altéré, un traitement anticoagulant préventif a été instauré chez trois patients. Cette thromboprophylaxie visait à réduire le risque de complications thromboemboliques, particulièrement dans un contexte de mobilité réduite et d'inflammation chronique.

1.2 Traitement symptomatique

Tous les patients ont bénéficié d'une hospitalisation initiale, au cours de laquelle un traitement symptomatique a été mis en place visant à améliorer leur confort et à traiter les symptômes cutanés et prurigineux. Cela a inclus :

Hyperhydratation par voie veineuse périphérique avec un sérum salé isotonique 9% (500 ml toutes les 6 heures). Ce traitement visait à assurer une réhydratation adéquate, améliorer l'état général des patients et prévenir les complications liées à une déshydratation, particulièrement dans le contexte de l'inflammation cutanée et des troubles systémiques.

Hydratation cutanée : L'application de soins topiques hydratants a été prescrite pour maintenir l'hydratation de la peau, en réponse à la sécheresse et aux desquamations cutanées associées au syndrome de Sézary.

Antihistaminiques : Afin de limiter les symptômes prurigineux et l'inconfort causé par le prurit, tous les patients ont reçu des antihistaminiques. Ceux-ci ont permis de réduire l'intensité du prurit et d'améliorer la qualité de vie des patients, en atténuant l'irritation cutanée.

Préparation magistrale : Une préparation magistrale topique, combinant un hydratant cutané et un dermocorticoïde, a été prescrite pour chaque patient. La classe des dermocorticoïdes utilisée dépendait de la localisation et de la sévérité des lésions cutanées. Les

dermocorticoïdes de classe plus forte ont été privilégiés pour les zones les plus inflammées et les plus résistantes aux traitements.

2. Traitements associés

2.1 Traitement de l'hypertension artérielle (HTA)

Les patients présentant une hypertension artérielle (HTA) ont reçu un traitement adapté pour la gestion de leur pression artérielle. Un bêta-bloquant a été prescrit à ces patients, afin de contrôler la tension artérielle et de réduire les risques cardiovasculaires associés à cette comorbidité.

2.2 Antibiothérapie

Une antibiothérapie a été instaurée chez les patients présentant des infections urinaires confirmées par ECBU positif. Ce traitement visait à éradiquer l'infection et à prévenir les complications associées à la bactériurie.

2.3 Supplémentation en vitamine D

Deux patients présentaient un déficit en vitamine D, tandis qu'un autre présentait une carence avérée. Ces anomalies ont été identifiées dans le contexte de leur pathologie inflammatoire chronique, connue pour altérer le métabolisme de la vitamine D. Une supplémentation adaptée a été instaurée afin de corriger ces déséquilibres.

3. Traitement curatif :

3.1 Gemcitabine

La gemcitabine a été utilisée chez un patient dans le cadre du traitement du syndrome de Sézary, en raison de son efficacité contre les lymphomes à cellules T.

3.2 Photophorèse extracorporelle

La photophorèse extracorporelle a été réalisée chez plusieurs patients, soit seule, soit en combinaison avec d'autres traitements. Ce procédé consiste à irradier les cellules malignes extraites du patient après leur exposition à la lumière ultraviolette.

1 patient a bénéficié de 6 cures de photophorèse extracorporelle, associées à 6 cures de COP et de gemcitabine, nécessitant une hospitalisation à chaque cycle.

2 autres patients ont reçu des séances de photophorèse extracorporelle, en combinaison avec méthotrexate ou en monothérapie.

3.3 Méthotrexate

Le méthotrexate a été utilisé comme traitement de fond pour son action antitumorale et immunosuppressive. Il a été administré principalement en association avec d'autres traitements comme la photophorèse.

1 patient a reçu du méthotrexate à une dose initiale de 12,5 mg sous-cutané, puis la dose a été augmentée à 25 mg.

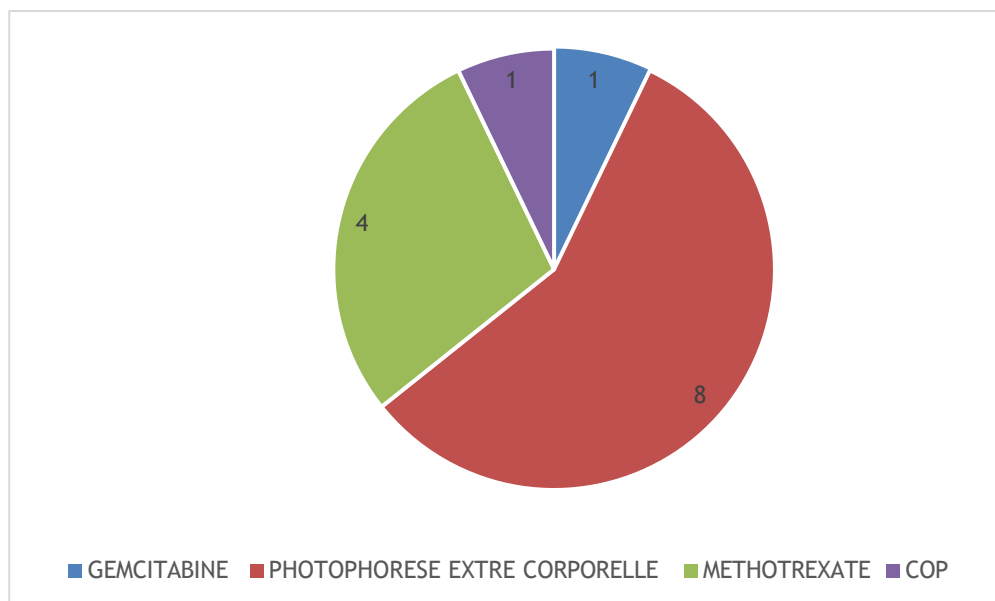
1 patiente a été mise sous méthotrexate en combinaison avec des séances de photophorèse extracorporelle, mais a présenté un échec thérapeutique, nécessitant un transfert en hématologie pour un traitement plus intensif.

2 autres patientes ont été traitées par méthotrexate à la dose de 12,5 mg puis 25 mg sous-cutané, associée à des séances de photophorèse extracorporelle.

3.4 Chimiothérapie (COP et autres)

Le protocole COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) a été administré à un patient, en combinaison avec gemcitabine et des séances de photophorèse extracorporelle.

Ce patient a suivi 6 cures de COP, accompagnées de gemcitabine et de photophorèse extracorporelle, nécessitant une hospitalisation pour chaque cycle de traitement.



Graphique 10: Traitement proposé aux patients

IV. Stadification

La stadification des patients a été réalisée selon la classification TNMB révisée, permettant d'évaluer l'étendue de la maladie et son impact sur les différents organes. Tous les patients ont été classés T4, car ils présentaient une érythrodermie clinique diffuse, manifestation caractéristique et cardinale du syndrome de Sézary.

Pour le marqueur N, deux patients présentant des lymphadénopathies n'ont pas bénéficié d'une biopsie ganglionnaire, rendant leur classification exacte impossible ; ils ont donc été classés Nx. Chez les autres patients, aucune infiltration lymphomateuse n'a été retrouvée à l'examen histologique. Les ganglions présentaient des signes compatibles avec des lymphadénites réactionnelles ou adénites dermatopathiques, justifiant une classification N1.

Pour le marqueur M, deux patients ont été classés M1b en raison d'atteintes viscérales : l'un au niveau pulmonaire, l'autre au foie. Les autres patients ont été classés M0, ne présentant pas d'atteinte d'organes extra cutanés.

Concernant le marqueur B, qui évalue l'atteinte hématologique, son évaluation a été limitée par l'indisponibilité de certains marqueurs clés dans les dossiers, notamment le CD26,

souvent utilisé pour confirmer le diagnostic hématologique de syndrome de Sézary. Toutefois, malgré cette lacune, l'analyse des autres données disponibles, notamment une hyperlymphocytose T constante et un rapport CD4/CD8 supérieur à 10 chez tous les patients, nous a permis de classer ces cas comme B2, en accord avec les critères diagnostiques actuels du syndrome de Sézary. Cette classification reflète une atteinte hématologique majeure, bien que non totalement caractérisée sur le plan immunophénotypique en raison de contraintes techniques.

Tableau : stadification TNMB et clinique

Patient	Stadification TNMB	STADIFICATION CLINIQUE
Patient 1	T4NxM0B2	IVA1
Patient 2	T4N1M0B2	IVA1
Patient 3	T4N1M0B2	IVA1
Patient 4	T4N1M0B2	IVA1
Patient 5	T4N1M1B2	IVB
Patient 6	T4N1M0B2	IVA1
Patient 7	T4N1M1B2	IVB
Patient 8	T4NxM0B2	IVA1

V. EVOLUTION :

L'évaluation de l'évolution des patients a été limitée en raison de la nature de cette étude, qui repose sur l'exploitation des dossiers médicaux. En conséquence, une vision précise de l'évolution clinique à long terme de l'ensemble des patients reste partielle.

Toutefois, certaines données relatives à deux patients ont pu être recueillies, principalement liées à leurs traitements et aux suivis hospitaliers.

Ré-hospitalisations pour photophorèse extracorporelle : Deux patients distincts ont nécessité des ré-hospitalisations pour poursuivre leurs séances de photophorèse extracorporelle dans un délai de moins de 1 an. Ces traitements ont été associés à une hospitalisation périodique, ce qui suggère une gestion continue de leur maladie sous surveillance étroite.

Évolution des autres patients : Pour les autres patients inclus dans l'étude, les données relatives à leur évolution clinique ne sont pas disponibles ou bien les suivis à long terme n'ont pas été documentés dans les dossiers médicaux accessibles. Par conséquent, il n'a pas été possible d'établir un suivi systématique de leur réponse aux traitements ou de l'évolution de leur état clinique.



I. Rappel des données de la littérature

Les lymphomes cutanés à cellules T (LCCT) sont un groupe de pathologies rares caractérisées par une infiltration des tissus cutanés par des lymphocytes T malins.

Parmi ces lymphomes, le syndrome de Sézary (SS) et le mycosis fongoïde sont les deux formes cliniques les plus fréquentes. Le syndrome de Sézary se distingue par sa forme leucémique, particulièrement agressive, et représente environ 3 % des lymphomes cutanés à cellules T.(5) Cette affection rare est marquée par la présence de cellules de Sézary dans le sang périphérique, des lymphadénopathies diffuses et une érythrodermie. Bien que des signes cliniques non spécifiques, tels que la kératodermie et l'onychodystrophie, puissent précéder ou accompagner le diagnostic, leur présence peut compliquer la reconnaissance précoce de la maladie. Le mécanisme sous-jacent de cette pathologie reste incomplet, bien que des progrès aient été réalisés dans l'identification de certaines anomalies génétiques et immunologiques. Le diagnostic du syndrome de Sézary repose sur une combinaison de critères cliniques, histopathologiques et biologiques, et la gestion thérapeutique reste un défi en raison de la rareté et de l'agressivité de la maladie.

1. 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 ». (6)



Figure 11 : Albert Sézary

Puis en 1961, Taswell et Winkelmann décrivent un aspect caractéristique du noyau des cellules de Sézary qui est irrégulier, cérébriforme, convoluté. (7)

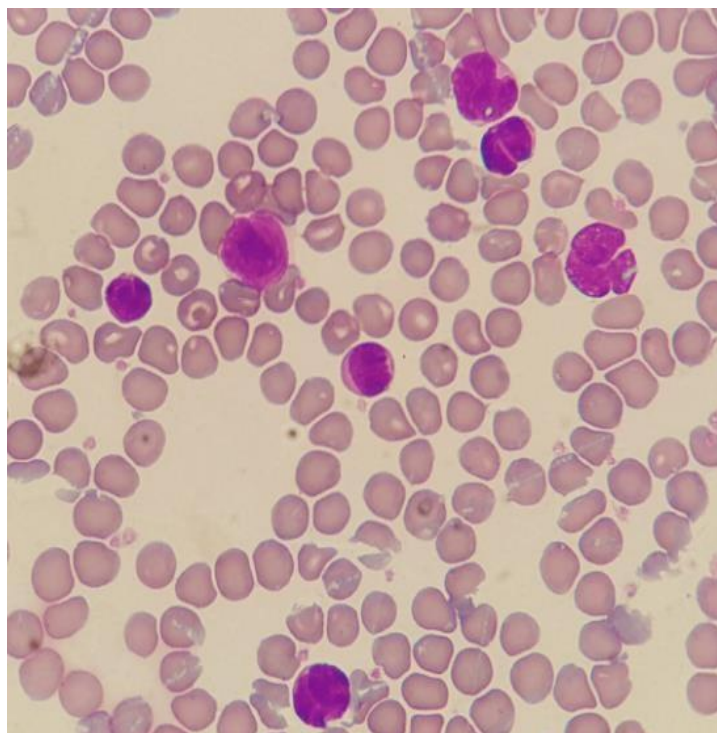


Figure 13 : cellule de sezary noyau irrégulier, cérébriforme, convoluté

Cet aspect sera approuvé grâce à la microscopie électronique en 1968 par Lutzner. (8)

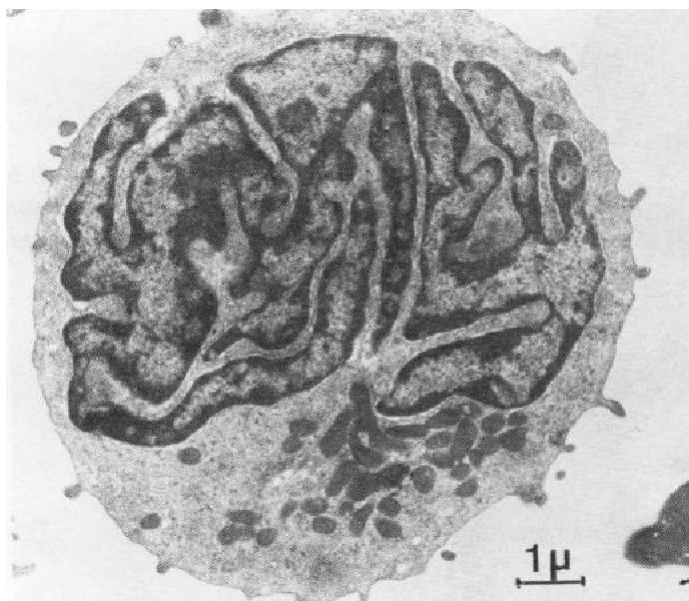


Figure 14 : cellule de sezary : image microscopie electronique

2. Epidémiologie – Pronostic :

Le syndrome de Sézary (SS) est une forme rare et agressive de lymphome cutané à cellules T (CTCL), caractérisé par la présence de cellules de Sézary dans le sang, la peau et souvent les ganglions lymphatiques. L'incidence du SS est estimée entre 0,1 et 0,3 cas pour 1 000 000 d'individus, bien que cette donnée varie selon les populations étudiées. Le SS affecte généralement les adultes plus âgés, avec un âge médian au moment du diagnostic compris entre 60 et 65 ans. Ce lymphome est souvent associé à une évolution rapide et une pronostic relativement défavorable comparé à d'autres formes de lymphomes cutanés.

Le mycosis fongoïde (MF), autre forme fréquente de CTCL, touche principalement les adultes âgés de 50 à 60 ans et représente environ la moitié des cas de lymphomes cutanés. Bien que le MF soit plus fréquent, il est important de noter que le SS, en raison de sa rareté et de son agressivité, est souvent considéré comme plus complexe à diagnostiquer et à traiter.

L'incidence des lymphomes cutanés, y compris le SS, est en augmentation depuis les années 1980, probablement en raison du vieillissement de la population et des progrès

diagnostiques. Les lymphomes cutanés à cellules T sont responsables de 70 à 82 % des lymphomes cutanés primaires, avec des taux d'incidence annuels variant selon les études. Tandis que le MF reste la forme la plus fréquente, le SS demeure une forme particulièrement préoccupante, en raison de sa nature systémique et de la difficulté à obtenir un diagnostic précoce.

Le SS présente une prédisposition chez les hommes, qui représentent entre 53 % et 73 % des cas dans les études menées à travers le monde. Par ailleurs, les données concernant l'impact de l'origine ethnique sur la présentation clinique du SS sont encore incomplètes, mais il existe des indications suggérant que les patients noirs atteints de SS peuvent être plus jeunes et présenter un pronostic moins favorable.

Les facteurs de susceptibilité et les variations d'incidence selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique nécessitent des recherches supplémentaires pour mieux comprendre les déterminants de cette maladie rare, mais potentiellement dévastatrice. (4)

Concernant les antécédents familiaux, certaines recherches ont suggéré une prédisposition génétique au syndrome de Sézary, notamment en lien avec les antigènes HLA de classe II, bien que cette association demeure encore peu claire. Des anomalies génétiques spécifiques à certains groupes ethniques pourraient rendre certains individus plus susceptibles au syndrome de Sézary, bien que cette hypothèse n'ait pas été confirmée de manière définitive. D'autres études soulignent l'absence de preuves solides concernant une prédisposition génétique directe pour cette pathologie.(9) (10) (11) (12)

3. Physiopathologie :

Le syndrome de Sézary (SS) est un lymphome cutané rare et agressif, faisant partie des lymphomes cutanés T primitifs. Ce terme signifie que la peau est l'organe primaire ou unique touché. Les lymphomes cutanés T primitifs sont constitués de lymphocytes T mémoire qui présentent un tropisme cutané spécifique. Ce tropisme est médié par l'expression de marqueurs particuliers tels que le CLA (cutaneous lymphocyte antigen) à la surface des lymphocytes T, qui

interagit avec le récepteur E-selectine situé sur les veinules post-capillaires du derme. Ces lymphocytes T matures sont habituellement recrutés dans la peau lors de processus infectieux cutanés afin de préparer une réponse immunitaire ciblée.

3.1 Immunologie

L'immunité est l'ensemble des mécanismes physiologiques permettant à l'organisme de se défendre contre des agents pathogènes, qu'ils soient infectieux ou tumoraux. Le système immunitaire repose sur deux types d'organes lymphoïdes :

3.1-1 Organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires incluent la moelle osseuse et le thymus. Ces organes jouent un rôle clé dans la production, le développement et la maturation des lymphocytes.

a) Moelle osseuse

La moelle osseuse est située au centre des os longs et est le principal site de l'hématopoïèse, processus par lequel les cellules sanguines sont produites. À partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH), la moelle osseuse génère à la fois des cellules myéloïdes (telles que les érythrocytes, les plaquettes, etc.) et des lymphocytes. Parmi ces derniers, les lymphocytes B achèvent leur maturation dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T migrent vers le thymus pour y compléter leur développement.

Le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) ont longtemps été considérés comme une seule maladie, mais leurs profils immunophénotypiques sont distincts. Les cellules de la MF expriment principalement les récepteurs cutanés CCR4 et CLA, tandis que celles du SS présentent en plus les récepteurs CCR7, L-sélectine et CD27, typiques des lymphocytes T mémoires. Ces différences suggèrent que la MF et le SS sont des maladies distinctes, bien que la transition de la MF vers un tableau clinique de SS suggère également un spectre clinique commun. De plus, des mutations et des voies de signalisation variées dans chaque maladie compliquent encore leur distinction nette.

b) Thymus

Le thymus, situé dans la région antéro-supérieure du médiastin entre le sternum et les grands vaisseaux, est un organe composé de deux lobes subdivisés en lobules séparés par des trabécules. Chaque lobule thymique se divise en deux zones : une médullaire centrale et une corticale externe. Ces différentes zones contiennent des cellules épithéliales, des fibroblastes, des cellules dendritiques et des macrophages.

Le processus de lymphopoïèse T dans le thymus se déroule en trois étapes successives :

1. Première étape : La prolifération des thymocytes corticaux se produit dans la zone corticale du thymus sous l'influence de facteurs de croissance tels que SCF (stem cell factor) et IL-7 (interleukine 7). Au cours de cette phase, les chaînes du récepteur TCR (récepteur des cellules T) commencent à se réarranger. Il subissent à ce niveau une sélection négative qui va permettre d'éliminer les cellules qui ne reconnaissent pas le CMH du soi après contact avec les cellules épithéliales présentes à ce niveau.
2. Deuxième étape : Les thymocytes corticaux, qui ont survécu à la première étape de sélection positive, deviennent des thymocytes communs. Ils subissent un réarrangement supplémentaire au locus α du TCR et expriment simultanément les molécules CD4 et CD8 à leur surface. Ils migrent ensuite au niveau de la zone médullaire.
3. Troisième étape : Dans la zone médullaire du thymus, ils subissent une deuxième sélection, cette fois-ci négative, qui éliminera les cellules à réaction exagérée avec le CMH du soi, présenté ici par les cellules épithéliales groupées autour des vaisseaux sanguins ou agglomérés dans les corpuscules de Hassal, ils se différencient ensuite en thymocytes matures qui expriment soit le CD4+ ou le CD8+ et qui sont alors prêts à entrer dans la circulation sanguine.

3.1-2 Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Ils sont essentiels pour la capture et la réponse immunitaire face aux antigènes.

a) Ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont des masses de tissus lymphoïdes situées à divers endroits du corps, principalement au niveau cervical, axillaire, abdominal et inguinal. Chaque ganglion lymphatique est desservi par un système lymphatique afférent et un vaisseau lymphatique efférent, qui permet de drainer la lymphe vers les ganglions. Cette lymphe est riche en antigènes solubles, en cellules dendritiques et en cellules présentatrices d'antigènes, qui capturent les agents pathogènes et les transmettent aux ganglions lymphatiques pour activer la réponse immunitaire. Cette activation implique la stimulation des lymphocytes T et B.

b) Rate

La rate est un organe lymphoïde volumineux, de forme ovale, situé dans l'hypochondre gauche. Elle est composée de deux types de tissus :

- Pulpe rouge : Constituée de macrophages et d'érythrocytes, elle joue un rôle clé dans la dégradation des hématies sénescents.
- Pulpe blanche : Elle contient des lymphocytes T et B et est organisée autour des artéριοles pénétrant la capsule de la rate, formant la gaine lymphocytaire péri-artériolaire (PALS). Les lymphocytes T sont concentrés dans cette région, tandis que les lymphocytes B forment des accumulations autour de la PALS. Lors d'une réponse immunitaire, ces lymphocytes B se transforment en véritables follicules avec des centres germinatifs.

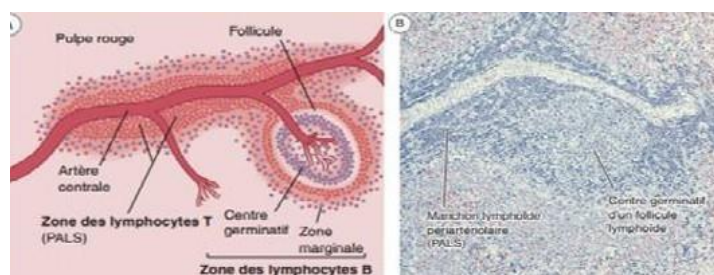


Figure 14: composition de la rate

c) Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Le MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) se compose de cellules lymphoïdes dispersées dans la muqueuse du tube gastro-intestinal, des voies urinaires et des glandes lacrymales. Ces tissus lymphoïdes sont agencés pour fonctionner en sentinelles, afin de détecter et de réagir rapidement aux antigènes qui pénètrent dans les épithéliums des muqueuses. Cela permet de maintenir une réponse immunitaire active contre les infections.

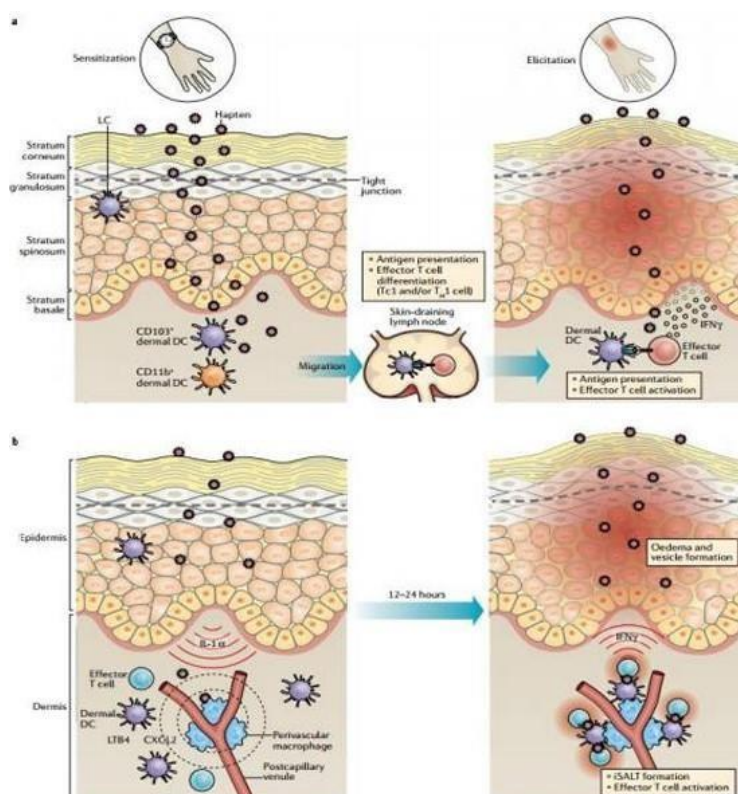


Figure 15: Constitution des tissus lymphoïdes inductibles associés à la peau

Le système immunitaire joue un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les infections et dans la suppression de maladies. On distingue principalement deux types d'immunité, chacun ayant des mécanismes et des caractéristiques spécifiques.

d) Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme et agit de manière rapide et non spécifique face à une infection. Elle repose sur des mécanismes naturels de défense, tels que :

- La peau et les muqueuses : Ces barrières physiques empêchent les agents pathogènes d'entrer dans l'organisme. La peau agit comme une barrière imperméable, et les muqueuses (localisées par exemple dans le système respiratoire ou digestif) sont également dotées de mécanismes de défense comme les sécrétions de mucus.
- Les substances sécrétées : L'organisme produit diverses substances antimicrobiennes telles que les larmes, la salive, la sueur, et d'autres sécrétions corporelles contenant des enzymes ou des peptides antimicrobiens qui aident à neutraliser les agents infectieux.

Les cellules impliquées dans l'immunité innée comprennent :

- Les monocytes : Ces cellules se transforment en macrophages lorsqu'elles migrent dans les tissus. Elles jouent un rôle essentiel dans la phagocytose, processus où elles ingèrent et détruisent les agents pathogènes.
- Les granulocytes : Ces cellules, telles que les neutrophiles, basophiles et éosinophiles, interviennent également dans la défense contre les infections en libérant des substances chimiques et en procédant à la phagocytose.
- Les cellules NK (Natural Killer) : Ces cellules sont spécialisées dans la reconnaissance et la destruction des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales. Elles jouent un rôle clé dans la surveillance immunitaire précoce.

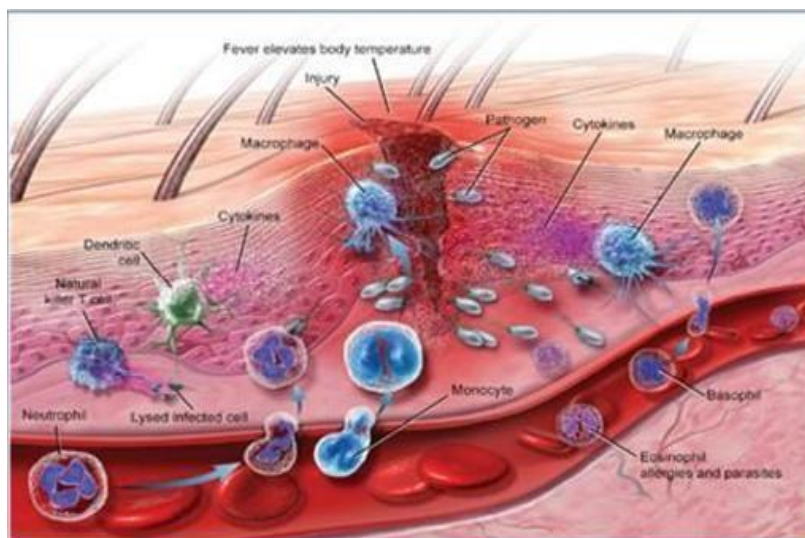


Figure 16 : Immunité innée

3.2 Immunité acquise

L'immunité acquise, également appelée immunité adaptative, est plus lente que l'immunité innée, mais elle est beaucoup plus spécifique et mémorise les agents pathogènes rencontrés pour une réponse plus rapide lors d'une réinfection. Elle repose sur deux mécanismes principaux :

- L'immunité humorale : Ce type d'immunité est principalement médié par les lymphocytes B, qui sont responsables de la production d'anticorps. Ces anticorps se lient spécifiquement aux antigènes présents à la surface des agents pathogènes (comme des bactéries ou des virus) et les neutralisent, facilitant ainsi leur élimination par d'autres cellules immunitaires. Les lymphocytes B peuvent aussi se différencier en cellules mémoire, permettant une réponse plus rapide et plus efficace en cas de réexposition à un même pathogène.
- L'immunité à médiation cellulaire : Cette réponse est orchestrée par les lymphocytes T, qui sont divisés en deux principales catégories :
 - Les lymphocytes T CD4+ (aussi appelés "helper T" ou T auxiliaires) aident à réguler l'activité des autres cellules du système immunitaire, en particulier en activant les

lymphocytes B pour la production d'anticorps et les lymphocytes T CD8+ pour la destruction des cellules infectées.

- Les lymphocytes T CD8+ (ou T cytotoxiques) sont spécialisés dans la destruction directe des cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales. Ils reconnaissent les antigènes présentés par les cellules infectées et induisent leur destruction.

L'immunité acquise est plus spécifique et mémorise les antigènes grâce à la formation de cellules mémoire (des lymphocytes B et T mémoires), ce qui permet une réponse rapide et plus forte lors de rencontres futures avec le même pathogène. Cela confère à l'organisme une protection à long terme contre des infections récurrentes par un même agent pathogène.

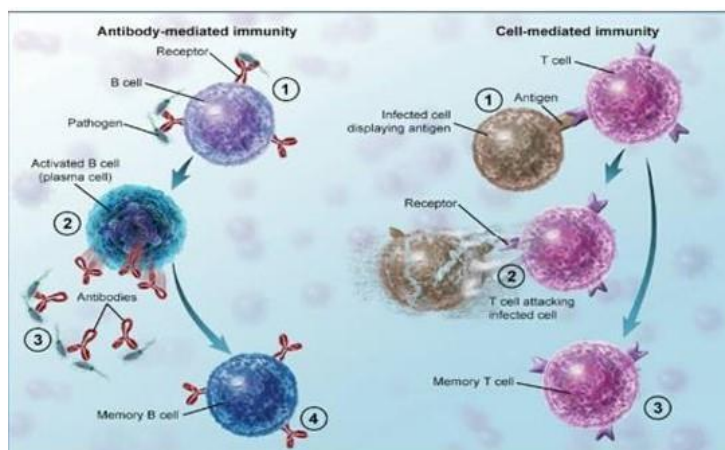


Figure 17 : Immunité acquise

3.3 Facteurs étiologiques

La physiopathologie du syndrome de Sézary (SS) est influencée par plusieurs facteurs, dont des éléments génétiques bien documentés. Diverses études ont permis de mettre en évidence des anomalies chromosomiques et des réarrangements génétiques chez les patients atteints de ce lymphome cutané. Ces anomalies incluent des aberrations structurales et numériques qui affectent des chromosomes spécifiques.

3.3-1 Facteurs génétiques

Les études avancées telles que l'hybridation génomique comparative (CGH), les analyses cytogénétiques classiques, le séquençage de l'exome entier (WES), et le séquençage du génome entier (WGS), ainsi que le séquençage de l'ARN, ont révélé une variété de remaniements chromosomiques parmi les patients atteints de SS.

a) Aberrations chromosomiques

Les premières recherches sur les aberrations chromosomiques dans le SS ont été effectuées par Shah-Reddy et ses collaborateurs, qui ont observé un réarrangement de type translocation $t(14;14)(q12;q31)$ chez un patient. D'autres études ont également mis en lumière des modifications sur le chromosome 14, comme celles rapportées par Berger et Bernhein, ainsi que des anomalies affectant les chromosomes 6 et 1, comme observé par Johnson.

Une étude menée par Limon et son équipe a mis en évidence plusieurs remaniements chromosomiques chez leurs patients atteints de SS, incluant des anomalies sur les régions 10q22-24, 17p, 12p11-12, et 14q11-14q32. Une anomalie spécifique, une délétion 8p21, a été observée dans un seul cas. Mohr et al. ont réalisé des études de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) qui ont permis d'identifier des translocations équilibrées sur les chromosomes 4 et 14, ainsi que des délétions de 6q, et des anomalies sur le bras court du chromosome 1. Environ 73% des cas analysés par cytogénétique conventionnelle ont montré la perte du chromosome 10, ce qui est la variation la plus fréquente. D'autres chromosomes fréquemment impliqués étaient les chromosomes 1, 6, 8, 9, 11 et 17, avec des réarrangements les affectant sur les régions 1p, 1q, 2q, 6q et 8q.

Une étude complémentaire menée par Xin Mao et ses collaborateurs en 2003, portant sur 274 patients atteints de SS, a révélé que 61% des cas présentaient des anomalies chromosomiques. La perte chromosomique a été la plus fréquemment observée, affectant notamment les chromosomes 10, 9, 2, 17, 1, 13, 16, 15, X, et 6. Parmi les délétions les plus courantes figuraient 6q, 1q, 3p, 7p, 7q, 1p et 2p. De plus, des anomalies comme l'addition de 19p et 17p et l'isochromosome 17q ont également été observées.

Les réarrangements chromosomiques les plus fréquemment impliqués dans les translocations incluaient les bras 1p, 14q, 10q, 1q, et 8q.

Dans un contexte plus large, Espinet et ses collaborateurs ont démontré que la présence d'une monosomie du chromosome 10 est associée à une durée de vie plus courte chez les patients atteints de SS. Par ailleurs, des travaux menés par Fisher et son équipe ont trouvé une relation entre certaines aberrations chromosomiques (telles que les gains de 8q et les pertes de 6q et 13q) et une évolution clinique défavorable, suggérant un pronostic péjoratif.

Un autre travail mené par Caprini a également montré qu'une évolution moins favorable était observée chez les patients présentant trois altérations chromosomiques ou plus. Cependant, malgré ces avancées, aucun marqueur clinique fiable n'a encore été identifié pour permettre une détection précoce de la maladie.(13) (14)

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, 22,24,25,28-30,33]	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 (56 ; 24%) ; 8q (46 ; 20%) ; 17p (28 ; 12%) ; 2p (16 ; 7%) ; 8p (14 ; 6%) ; 10p (13 ; 6%) ; 1p (12 ; 5%) ; 7p (11 ; 5%) ; 4p (10 ; 4%)	17p (67 ; 29%) ; 10q (54 ; 23%) 6q (27 ; 12%) ; 9q (25 ; 11%) ; 10p (25 ; 11%) ; 9p (21 ; 9%) ; 1p (17 ; 7%) ; 5q (17 ; 7%) ; 2p (14 ; 6%) ; 3q (13 ; 6%) ; 7p (13 ; 6%)
Translocations	13 [10,12,14,15, 17-20, 22,24,25,29,30]	133	bras chromosomiques concerné	Combinaisons récurrentes
			1p (16 ; 12%) 14q (15 ; 11%) 10q (14 ; 11%) 1q (10 ; 8%) 8q (10 ; 8%) 17q (9 ; 7%) 12q (8 ; 6%) 19p (8 ; 6%) 6q (7 ; 5%) 11q (7 ; 5%) 15q (7 ; 5%)	1p/10q (3) ; 1p/6q (2) ; 1p/14p (2) ; 1p/3p (2) 14q/16q (2) ; 13p/14q (2) ; 6p/14q (2) ; 10p/10q (2) ; 9q/10q (2) ; 8q/10q (2) ; 1p/10q (3) ; 1q/4p (3) ; 1q/11q (2) ; 1q/? (3) ; 8q/10q (2) ; 8q/9p (2) ; 6q/17q (2) ; 8p/17q (2) ; 15q/19p (2) ; 6q/17q (2) ; 1p/6q (2) ; 4p/11q (2) ; 1q/11q (2) ; 15q/19p (2)

Tableau 7 : Altérations génétiques dans le syndrome de Sézary

b) Mutations somatiques

Les mutations somatiques jouent un rôle crucial dans la physiopathologie du syndrome de Sézary (SS). Une étude menée par Wang et ses collègues a effectué un séquençage complet de l'exome (WES), révélant 4738 mutations somatiques. Le taux de mutations somatiques était de 3,85 mutations/Mb, avec un taux de mutations non synonymes de 2,75 mutations/Mb. La mutation la plus fréquente était la transition C>T, représentant 73% du total des mutations. Cette mutation se répartit en deux catégories :

- 43% se trouvent au niveau des sites NpCpG, principalement liés à l'âge.

- 30% se trouvent sur les sites NpCpC, associés à l'exposition aux rayons ultraviolets B (UVB).
- Il est bien établi que les rayons UVB jouent un rôle clé dans l'augmentation de la fréquence des mutations et sont considérés comme des mutagènes puissants. Toutefois, il n'a pas été observé de lien direct entre l'exposition aux rayons UV et la présence de la signature UVB chez les patients ayant déjà reçu un traitement par UVB ou UVA (13 patients dans l'étude).(15) (16) (17)

c) Rôle du KIR3DL2/CD158K

Le marqueur CD158K, également connu sous le nom de KIR3DL2, est spécifique aux cellules de Sézary. Identifié en 1996, ce marqueur appartient à la famille des récepteurs KIRs (Killer Immunoglobulin-like Receptors) des cellules NK (Natural Killer). 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.

Il a été démontré que CD158K agit comme un récepteur pour les oligodésoxynucléotides CpG, induisant l'internalisation de CD158K et une déphosphorylation du facteur de transcription STAT3, ce qui entraîne une apoptose. En plus, ce récepteur est impliqué dans l'inhibition de la lyse cellulaire médiée par les cellules NK, conduisant ainsi à une résistance à la mort cellulaire. En raison de ce mécanisme, CD158K est considéré comme une cible thérapeutique potentielle pour traiter le SS.(18) (19)

d) Implications des mutations génétiques dans la pathogénèse

La pathogénèse du SS est associée à plusieurs mutations somatiques, affectant des gènes clés impliqués dans la régulation épigénétique et la signalisation intracellulaire. Da Silva Almeida et al. ont détecté des mutations somatiques dans 1123 gènes affectant des processus critiques dans la cellule, en particulier PLCG1, STAT5B, GLI3, CARD11, NAV3, RIPK2, IL6, RAG2 et ITPR2.

Les mutations ponctuelles somatiques, qui affectent des gènes impliqués dans la fonction de l'apoptose, jouent également un rôle clé dans la transformation maligne des cellules T

mémoires. Des gènes tels que P53 (suppresseur de tumeur, situé sur le chromosome 17) et c-myc (oncogène, situé sur le chromosome 8) sont souvent altérés dans les lymphomes cutanés T primitifs.

e) Dysrégulation immunitaire et oncogénicité

La dysrégulation immunitaire est l'un des mécanismes sous-jacents à l'oncogénicité des lymphomes cutanés T. Il existe un déséquilibre des cytokines, où une production excessive de cytokines de type TH2 (comme IL-4, IL-5, IL-10) inhibe l'activité des cellules NK, des cellules dendritiques et des lymphocytes T CD8. Ce phénomène conduit à une forte diminution de l'apoptose et à une accumulation de lymphocytes T mémoires dans la peau, qui se multiplie de manière clonale.

Les cytokines TH2 (comme IL-4, IL-5, IL-13) sont également associées à une expression accrue du GATA-3, une protéine qui favorise la sécrétion de ces cytokines et soutient la différenciation des lymphocytes Th0 en Th2, tout en inhibant leur différenciation en lymphocytes Th1. Ce déséquilibre des cytokines contribue au développement d'infections opportunistes, qui sont souvent la principale cause de décès chez les patients atteints de lymphomes cutanés T.

Ainsi, l'oncogénicité du SS résulte d'une combinaison de facteurs génétiques, de mutations somatiques et d'une dysrégulation des signaux immunitaires. L'identification de cibles thérapeutiques comme CD158K et le rôle des mutations dans des gènes clés ouvre des perspectives pour de nouvelles stratégies de traitement.

3.3-2 Facteurs environnementaux et professionnels

Les facteurs environnementaux et professionnels jouent un rôle important dans l'étiologie du syndrome de Sézary (SS) et du mycosis fongoïde (MF). Plusieurs expositions à des agents extérieurs peuvent augmenter le risque de développement de ces lymphomes cutanés T primitifs :

- Les radiations : L'exposition à certaines radiations, en particulier au plutonium et au tritium, est un facteur environnemental reconnu dans la progression de la maladie vers

son stade tumoral. Les radiations ionisantes peuvent induire des mutations et des dommages génétiques qui favorisent le développement du SS.

- L'exposition répétée aux produits chimiques : L'exposition à des substances chimiques telles que les pesticides, les herbicides, les solvants organiques et les métaux a été liée à un risque accru de développement du MF/SS. Ces substances peuvent endommager les cellules de la peau et altérer le système immunitaire, contribuant ainsi à l'oncogenèse.
- L'intoxication alcoolo-tabagique : Une étude américaine portant sur 324 patients atteints de MF et SS a mis en évidence une association significative entre la consommation de tabac et le développement de la maladie. En particulier, les personnes ayant fumé des cigarettes pendant 40 ans ou plus avaient un risque accru de développer ces formes de lymphomes cutanés T.
- Certains médicaments : Certains médicaments ont été associés au développement du SS. Parmi ces médicaments, on retrouve :
 - L'hydrochlorothiazide (un diurétique utilisé pour traiter l'hypertension),
 - Les bêta2 agonistes (utilisés dans le traitement de l'asthme et des affections respiratoires),
 - Les antidépresseurs tels que la paroxétine.Ces médicaments peuvent modifier le système immunitaire ou induire des effets secondaires qui favorisent le développement de lymphomes cutanés.
- Certaines professions : Certaines professions comportent un risque accru de MF/SS en raison de l'exposition à des produits chimiques et à des solvants industriels. Les personnes travaillant comme agriculteurs, horticulteurs, peintres, menuisiers et charpentiers sont particulièrement exposées à des substances comme le benzène et le trichloréthylène, qui sont des solvants organiques potentiellement carcinogènes.

3.3-3 Facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques jouent également un rôle majeur dans la survenue et l'évolution du syndrome de Sézary (SS) et de la mycosis fongoïde (MF). Ces facteurs incluent les infections, les troubles du système immunitaire et d'autres facteurs physiopathologiques qui peuvent favoriser le développement des lymphomes cutanés T primitifs.

a) Infections : CMV, HTLV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8

Divers agents infectieux ont été impliqués dans la pathogénèse du MF/SS. Plusieurs études ont mis en évidence que les patients atteints de MF/SS sont souvent séropositifs pour des virus spécifiques, ce qui pourrait contribuer au développement de la maladie.

- CMV (Cytomégalovirus) : Des recherches ont montré que 97% des patients atteints de MF/SS au stade avancé étaient séropositifs pour le CMV, ce qui suggère une forte implication de ce virus dans la progression de la maladie.
- EBV (Virus Epstein-Barr) : Le virus Epstein-Barr est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de MF/SS. Ce virus a une longue association avec plusieurs types de lymphomes, y compris ceux à cellules T.
- HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus 1) : Une étude a rapporté la présence de séquences d'ADN proviral de HTLV-1 dans les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints de MF/SS. Cela démontre l'existence d'une liaison entre ce virus et le développement de lymphomes cutanés T primitifs.
- HHV6, HHV7 et HHV8 : Ces virus herpétiques humains sont également suspectés de jouer un rôle dans la pathogénèse du MF/SS, bien que leur implication reste moins documentée.(20) (21)

b) Immunodépression : transplantation d'organes, infection HIV

L'immunodépression est un facteur clé qui prédispose les individus au développement de lymphomes cutanés T primitifs. Les systèmes immunitaires affaiblis par diverses conditions peuvent entraîner une incapacité à contrôler la prolifération des cellules T, ce qui facilite la survenue du MF/SS.

- Transplantation d'organes : De nombreuses études ont montré que les patients ayant subi une transplantation d'organes étaient plus susceptibles de développer des CTCL (Cutaneous T-cell Lymphomas), y compris le MF/SS. Le traitement immunosuppresseur, qui est nécessaire pour prévenir le rejet de greffe, affaiblit le système immunitaire, augmentant ainsi la vulnérabilité à ce type de lymphome.
- Infection HIV : L'infection par le VIH est également un facteur de risque pour le développement de lymphomes cutanés. Les patients séropositifs au VIH ont un système immunitaire compromis, ce qui augmente le risque de développer diverses formes de lymphomes, y compris le MF/SS.(22) (21) (23)

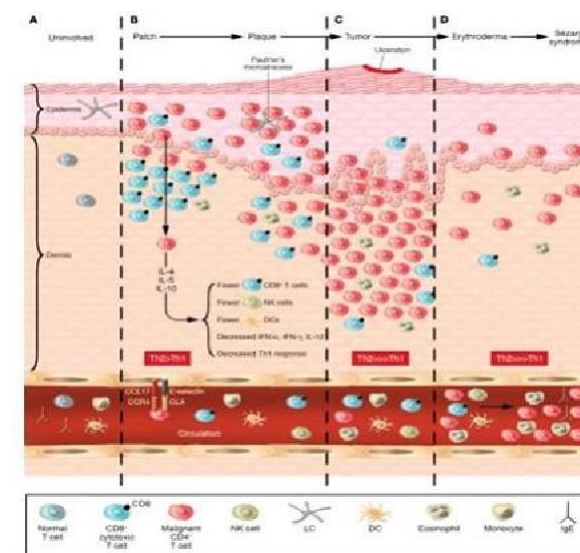


Figure 18 : Physiopathologie de syndrome de Sézary

4. Diagnostic :

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.

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. (24)

4.1. Clinique :

Le diagnostic clinique du syndrome de Sézary repose sur un ensemble de signes cutanés caractéristiques, bien que parfois subtils, qui évoluent de manière progressive et peuvent rendre la détection précoce de cette pathologie complexe. Le principal marqueur clinique reste l'érythrodermie généralisée, caractérisée par un érythème persistant couvrant plus de 80 % de la surface corporelle. Cette érythrodermie peut varier en apparence, allant d'une forme sèche et desquamante à une forme œdémateuse et suintante. La forme œdémateuse peut entraîner des déséquilibres hydroélectrolytiques importants, nécessitant une prise en charge attentive. En plus de l'érythrodermie, des troubles de la thermorégulation, tels que des frissons et de la fièvre, sont fréquemment observés.

Le prurit intense, souvent difficile à contrôler, est également un symptôme clé, ayant un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Il peut être associé à des lésions cutanées secondaires, comme des ulcérations ou des plaies, exacerbant l'inconfort des patients. Le prurit est souvent l'un des premiers symptômes rapportés.

L'érythrodermie n'apparaît dans ses formes les plus caractéristiques que dans 25,5 % des cas aux premiers stades de la maladie, mais elle se manifeste dans 86,3 % des cas à mesure de son évolution, ce qui souligne l'importance d'une surveillance clinique étroite et prolongée, car l'érythrodermie peut se développer progressivement, rendant ainsi la détection initiale difficile.

Par ailleurs, des anomalies unguéales, telles que la pachyonychie, l'onycholyse et la décoloration jaunâtre, sont des signes fréquents dans le syndrome de Sézary. Des affections

unguéales comme la leuconychie, l'onychodystrophie et l'hyperkératose sous unguéale sont particulièrement courantes et aident à affiner le diagnostic différentiel du syndrome de Sézary par rapport à d'autres formes de lymphomes cutanés. Ces anomalies unguéales sont des marqueurs cliniques importants, souvent associés à l'évolution de la maladie.

L'implication ganglionnaire est également un critère fondamental du diagnostic. Lymphadénopathies et altération de l'état général, souvent marquées par de l'asthénie et de l'anorexie, sont des symptômes fréquemment observés. Ces signes renforcent l'importance de l'évaluation clinique globale dans le diagnostic. L'hépatosplénomégalie, bien qu'elle soit moins fréquente, suggère une atteinte viscérale, souvent associée à un pronostic moins favorable. Cette observation est en accord avec des études antérieures documentant l'envahissement viscéral, incluant les systèmes nerveux, pulmonaires, hépatiques et rénaux, comme des facteurs importants dans la gestion thérapeutique et la survie des patients.

Un autre signe clinique évocateur, bien que moins fréquent, est le 'faciès léonin', une infiltration cutanée marquée du visage accompagnée d'un œdème prononcé. Bien qu'il soit souvent observé à des stades avancés de la maladie, ce faciès peut précéder d'autres signes cliniques évidents, servant d'indice précieux dans des situations cliniques complexes.

Le diagnostic clinique du syndrome de Sézary repose donc sur une combinaison de signes cutanés, unguéaux et généraux. Une interprétation correcte de ces signes permet un diagnostic précoce, essentiel pour initier un traitement adapté et améliorer le pronostic. Un suivi clinique rigoureux et la reconnaissance précoce des symptômes sont cruciaux pour éviter l'aggravation de la maladie et ajuster la prise en charge thérapeutique, maximisant ainsi les chances de survie des patients.

4.2. Biologie :

a) NFS :

Le syndrome de Sézary est une forme rare de lymphome cutané à cellules T, qui se manifeste par des lésions cutanées et des anomalies biologiques spécifiques, notamment au niveau de la numération de la formule sanguine (NFS).

La NFS est un examen biologique couramment réalisé pour évaluer les paramètres hématologiques chez les patients atteints de cette pathologie. Bien que non spécifique, cet examen permet de détecter des anomalies importantes, telles que des variations dans les taux de leucocytes, d'hémoglobine et de plaquettes, qui peuvent constituer des indices cliniques précieux pour orienter le diagnostic.

Dans le cadre du syndrome de Sézary, il est fréquent d'observer une lymphocytose, souvent prédominante, qui représente un des éléments majeurs de ce diagnostic.

Cependant, d'autres anomalies, telles que l'anémie normochrome normocytaire et des troubles de la plaquette (thrombopénie ou thrombocytose) , peuvent également être retrouvées, bien que leur présence soit moins constante.

Le bilan biologique, en particulier la NFS, joue donc un rôle clé non seulement dans la détection précoce de cette affection, mais aussi dans le suivi de son évolution. En effet, si certains paramètres sanguins restent dans les limites normales, d'autres peuvent se modifier au fur et à mesure de la progression de la maladie. Il est ainsi crucial d'interpréter ces données en fonction du contexte clinique, sachant qu'une hyperleucocytose avec une prédominance lymphocytaire, ainsi qu'une éventuelle hyperéosinophilie, peuvent être des indicateurs de mauvais pronostic. Dans des cas plus avancés, des signes de cytopénie sévère peuvent apparaître, ce qui implique une atteinte plus marquée de la moelle osseuse.

Il est impératif que la NFS soit accompagnée d'un frottis sanguin afin de confirmer la présence de cellules atypiques caractéristiques du syndrome de Sézary.

b) Frottis sanguin

Les cellules de Sézary (CS) présentent une morphologie distincte : elles sont de petite à moyenne taille, mesurant généralement entre 10 et 12 μm de diamètre, avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Leur noyau est très irrégulier, avec une chromatine mature dense et claire, sans nucléole. Il présente un ou deux sillons « en coup d'ongle », lui conférant un aspect cérébriforme, parfois décrit comme un aspect de « drap mouillé ».(25) Le frottis sanguin permet de distinguer deux sous-types de cellules de Sézary :

- Les cellules de Lutzner–Flandrin, de taille inférieure à 12 μm ,
- Les cellules de Sézary–Lutzner, dont la taille dépasse 12 μm .

Bien que ces deux types de cellules partagent les mêmes caractéristiques nucléaires, les cellules de grande taille sont souvent associées à un pronostic défavorable. Cependant, il est important de noter que ces caractéristiques morphologiques ne sont pas spécifiques au syndrome de Sézary, car elles peuvent aussi être observées dans des dermatoses inflammatoires bénignes telles que l'eczéma, le psoriasis ou dans des érythrodermies inflammatoires bénignes.

Des études ont été menées pour établir un seuil de nombre de cellules de Sézary par rapport au total des lymphocytes dans le sang. En 1978, un seuil de 5 % de lymphocytes atypiques pour 100 lymphocytes avait été proposé, avant qu'en 1988, ce seuil soit rehaussé à 20 %. Toutefois, dans certaines érythrodermies bénignes ou réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses, un pourcentage de cellules de Sézary supérieur à 20 % peut être observé, ce qui limite la valeur de ce critère en tant qu'indicateur pronostique dans le cadre de la classification et du traitement des patients.

Il convient de souligner que la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL) recommande d'utiliser une valeur absolue de cellules de Sézary circulantes supérieure à 1000/mm³ pour le diagnostic du syndrome de Sézary, car le pourcentage de ces cellules dans le sang n'a pas une grande spécificité .(26) (27)

En résumé, un examen microscopique minutieux du frottis sanguin est essentiel pour diagnostiquer le syndrome de Sézary, en particulier chez les patients présentant des signes cliniques compatibles avec cette pathologie. Cependant, des techniques plus avancées, telles que la cytométrie en flux (immunophénotypage), permettent d'objectiver davantage le diagnostic et de fournir une évaluation plus précise. (26) (27) (4)

c) Immunophénotypage par CMF

c.1 principe de base de la CMF

La cytométrie en flux 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.(28) (29)

En général le cytomètre en flux est un appareil avec trois composants intégrés : • un système de distribution de l'échantillon.(30)

- 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. (31)

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 réfléchie 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.

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.(32)

c.2 place de la cmf dans le syndrome de sezary

L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) dans le cadre du syndrome de Sézary permet de détecter plusieurs anomalies qui font partie des critères diagnostiques établis par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL) et l'EORTC depuis 2007. [12] (32)

On observe fréquemment une hyperlymphocytose T, définie par un taux de lymphocytes CD3+ supérieur à 1750 cellules/ μ L. Ces lymphocytes présentent un phénotype spécifique : CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45RO+, CD45RA-, accompagné d'une augmentation du rapport CD4/CD8, supérieur à 10, qui a été retrouvé chez 48 % à 88 % des patients atteints du syndrome de Sézary.(33)

Cependant, cette hyperlymphocytose n'est pas spécifique au syndrome de Sézary. En 1996, une étude menée sur 76 patients, comprenant des individus atteints de SS, d'autres lymphomes cutanés, de dermatoses inflammatoires ainsi que des sujets sains, a montré que les patients souffrant du syndrome de Sézary présentent un nombre élevé de lymphocytes T CD4+. Toutefois, ces lymphocytes ne manifestent plus l'expression de l'antigène pan-T CD7.(34)

Une étude réalisée en 2001 sur plus de 200 patients a montré que les individus atteints du syndrome de Sézary présentent une population de lymphocytes T circulants CD4+/CD26-, représentant plus de 30 % des lymphocytes CD4+ totaux (35)

La perte d'expression du CD26, caractéristique des cellules tumorales dans le syndrome de Sézary, est étroitement associée à un pronostic défavorable. En raison de cette corrélation, plusieurs chercheurs ont recommandé de surveiller spécifiquement le pourcentage de cellules CD4+CD26- comme un indicateur clé pour suivre l'évolution de la maladie et évaluer la réponse aux traitements.(36)

Il existe également des formes de syndrome de Sézary présentant des profils phénotypiques variés. Certains patients présentent un phénotype CD8+CD4-, CD4-CD8-, CD4+CD8+ ou encore une perte d'expression de marqueurs pan-T tels que CD2, CD3 et CD5(37)

Cependant, ces anomalies ne sont pas spécifiques du syndrome de Sézary, car elles peuvent également être observées dans le cadre de dermatoses inflammatoires bénignes.

La caractéristique la plus fréquemment observée et spécifique du diagnostic du syndrome de Sézary est la perte d'expression des marqueurs CD7 et CD26. Bonk et ses collaborateurs ont

démontré que la combinaison de la perte du CD26 et du CD7 permet d'établir le diagnostic du syndrome de Sézary dans 90 % des cas (38).

L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) permet de caractériser le phénotype des cellules tumorales circulantes du syndrome de Sézary. Ainsi, il est essentiel de connaître le pourcentage de lymphocytes CD4+ ou CD8+ parmi les lymphocytes circulants totaux, ce qui se fait par le calcul du 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.

d) biologie moléculaire

d.1 Principe de clonalité dans le SS

L'analyse moléculaire, en particulier le réarrangement des gènes du récepteur des cellules T (TCR), constitue une méthode diagnostique essentielle dans la prise en charge du syndrome de Sézary (SS). L'une des techniques les plus utilisées est la PCR-DGGE (Polymerase Chain Reaction-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis), qui permet d'identifier un clone T circulant similaire à celui présent dans les lésions cutanées. Cette méthode a démontré une grande utilité pour le diagnostic étiologique des érythrodermies, en particulier dans les lymphomes T cutanés primitifs. En effet, un réarrangement monoclonal des gènes du TCR- γ est retrouvé chez 82 % des patients présentant un lymphome T cutané, tandis qu'il est absent chez les patients souffrant de dermatoses inflammatoires bénignes. Par conséquent, l'étude génotypique par PCR-DGGE est un outil de référence pour le diagnostic des lymphomes T cutanés et pour la distinction entre ces derniers et d'autres affections cutanées.(34)

L'investigation de la clonalité T à l'aide de PCR-DGGE dans les échantillons sanguins et cutanés est essentielle pour affirmer le diagnostic de lymphome T cutané primitif. (39) Toutefois, il est important de souligner que la détection d'un clone sanguin différent de celui observé dans

la peau ou d'une faible intensité clonale n'a pas de valeur diagnostique, car ces anomalies peuvent également être présentes chez des patients sans lymphome T cutané. De plus, cette technique peut détecter des clones cellulaires T dans des affections bénignes, telles que le parapsoriasis, ou dans des cas de lymphomes T cutanés sans envahissement sanguin, ce qui justifie l'intégration d'autres méthodes diagnostiques.(40)

Bien que la PCR-DGGE soit un outil puissant, d'autres techniques moléculaires viennent compléter cette approche. Le Southern-blot, bien que moins sensible, permet la détection d'une population clonale lorsque celle-ci atteint 5 % des cellules circulantes. En revanche, la méthode GeneScan, plus sensible et spécifique, permet d'analyser à la fois des échantillons sanguins et cutanés (provenant de sites différents) pour déterminer la clonalité. Cette méthode permet de distinguer l'hétérogénéité clonale, souvent observée dans le syndrome de Sézary (SS), de l'homogénéité clonale, plus fréquente dans d'autres formes de lymphomes T cutanés. L'homogénéité clonale est généralement associée à un pronostic défavorable, en raison de l'épidermotropisme plus marqué, de l'infiltration histologique plus dense et d'une augmentation des cellules tumorales circulantes. En revanche, l'hétérogénéité clonale est fréquemment observée dans le SS (80 %) .(41)

Enfin, le séquençage à haut débit (HTS) est une méthode émergente et prometteuse dans le diagnostic des lymphomes T cutanés.(41) Bien que plus coûteuse, cette technologie offre une précision accrue dans la détection des clones cellulaires T, grâce à l'analyse génétique de nouvelle génération. Cette méthode permet une analyse exhaustive du répertoire clonale, ce qui pourrait améliorer la compréhension de la progression de la maladie et affiner les stratégies thérapeutiques.

d.2. marqueurs biologiques

Les biomarqueurs, tels que définis par Hulka et Wilcosky, sont des altérations cellulaires, biochimiques et moléculaires qui peuvent être mesurées dans des milieux biologiques, tels que les cellules ou les fluides corporels. Ces marqueurs, spécifiques aux cellules malignes, sont

absents des cellules normales, ce qui permet de les utiliser comme outils diagnostiques et pronostiques dans diverses pathologies, y compris le syndrome de Sézary (SS) (42)

Dans le contexte du SS, les biomarqueurs se déclinent en plusieurs catégories. Ils comprennent des molécules mesurées dans des échantillons de sérum, des modifications dans la population de cellules leucocytaires détectées par analyse du sang total ou des cellules mononucléées périphériques, des marqueurs de surface cellulaire évalués par cytométrie en flux ou immunohistochimie, ainsi que des marqueurs génétiques et épigénétiques analysés par diverses techniques moléculaires. Ces biomarqueurs, dans leur ensemble, contribuent à la compréhension du profil biologique du SS et peuvent servir à affiner le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique des patients atteints de cette pathologie.

d.3 Marqueurs de surface cellulaire

- THEMIS (Thymocyte–Expressed Molecule Involved in Selection)

THEMIS est une protéine intracellulaire exprimée de manière spécifique dans les thymocytes en cours de maturation. Elle joue un rôle central dans la sélection positive des lymphocytes T au sein du thymus, processus au cours duquel les cellules T capables de reconnaître les molécules du CMH avec une affinité modérée sont conservées, tandis que les autres sont éliminées. Cette étape est essentielle pour garantir un répertoire T fonctionnel et auto-tolérant. Dans le syndrome de Sézary, une sous-expression significative de THEMIS a été observée, ce qui pourrait refléter une anomalie dans la maturation thymique des cellules T ou une altération de leur signalisation antigénique. Ce dysfonctionnement pourrait contribuer à l'émergence de clones T pathologiques, en échappant aux mécanismes normaux de contrôle immunitaire.

- LAIR1 (Leukocyte–Associated Immunoglobulin–like Receptor 1)

LAIR1 est un récepteur transmembranaire inhibiteur appartenant à la famille des immunoglobulines, exprimé sur diverses cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, B, les cellules NK et les monocytes. Il agit comme un modulateur négatif du signal du TCR (T Cell Receptor), en atténuant l'activation excessive des lymphocytes

T. Ce rôle régulateur est crucial pour maintenir l'équilibre entre activation immunitaire et tolérance. Dans les cellules de Sézary, une diminution marquée de l'expression de LAIR1 a été rapportée, suggérant une perte de ce mécanisme de régulation négative. Cette anomalie pourrait favoriser une hyperactivation chronique des cellules T, contribuant à leur prolifération clonale et à leur survie prolongée, caractéristiques du phénotype leucémique observé dans le syndrome de Sézary.(43)

e) 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 : (44)

- 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.

f) Biopsie osteomedullaire

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) ne révèle généralement pas d'anomalies dans la majorité des cas. Cependant, lorsque le nombre absolu de cellules de Sézary dépasse 1000/mm³, un myélogramme est effectué pour confirmer un envahissement médullaire. La BOM peut aussi être utile pour identifier un clone tumoral en cas de lésions extra-cutanées suspectes, d'adénopathies ou de cytopénies sévères (45) (46) Toutefois, dans la majorité des cas, la BOM n'a pas d'intérêt dans le diagnostic des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL).

g) Diagnostic histologique

Examens anatomopathologiques

Le diagnostic histologique joue un rôle crucial dans la détection du syndrome de Sézary (SS), nécessitant plusieurs biopsies cutanées pour orienter le diagnostic étiologique. La biopsie cutanée est l'examen clé pour diagnostiquer les lymphomes cutanés primitifs et peut également être réalisée sur un échantillon de ganglion lymphatique ou d'un autre organe infiltré.

Concernant les ganglions lymphatiques, l'ISCL et l'EORTC recommandent une biopsie par exérèse si l'adénopathie mesure plus de 1,5 cm ou si elle est ferme, irrégulière, groupée ou fixe à l'examen physique. (47) (48)

Les biopsies cutanées sont colorées à l'hématoxyline-éosine-safran pour étudier la morphologie du tissu. Les anomalies histologiques caractéristiques incluent :

Un infiltrat monomorphe de lymphocytes T atypiques à noyaux cérébriformes, organisés en bandes confluentes sous-épidermiques, formant des "files indiennes" .

Parfois, un infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire, incluant des cellules atypiques et un nombre variable d'éosinophiles. Les ganglions lymphatiques peuvent être envahis par cet infiltrat. (49) (50) (51)

Un épidermotropisme marqué, avec des amas lymphocytaires intraépidermiques denses, entourés d'un halo clair, formant des micro-abcès de Pautrier, très évocateurs du SS . Ces changements peuvent également affecter les ganglions lymphatiques, entraînant une perte totale de leur architecture, souvent précoce dans le SS .

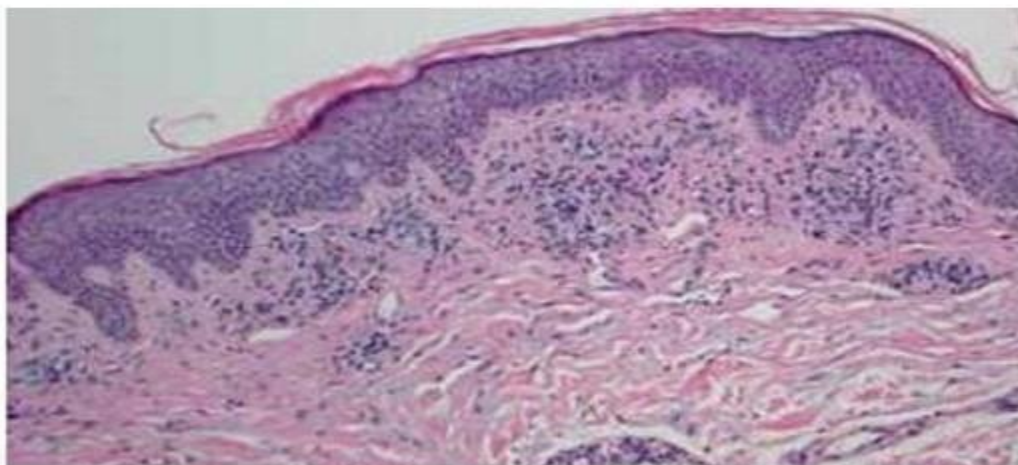


figure 19 : infiltrat périvasculaire sans implication épidermique dans les SS : le système hyperchromatique de taille moyenne les lymphocytes ont révélé une prédominance marquée des CD4 sur les CD8 (50)

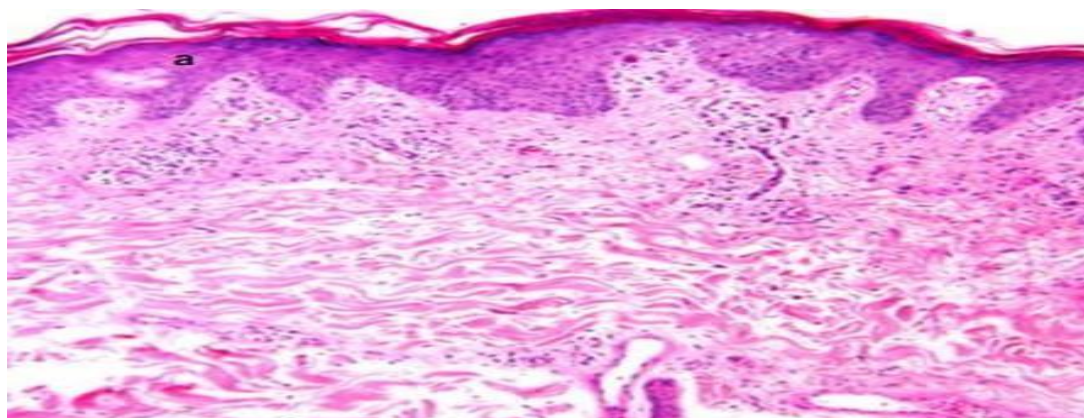


figure 20 : Infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme avec des éosinophiles dispersées

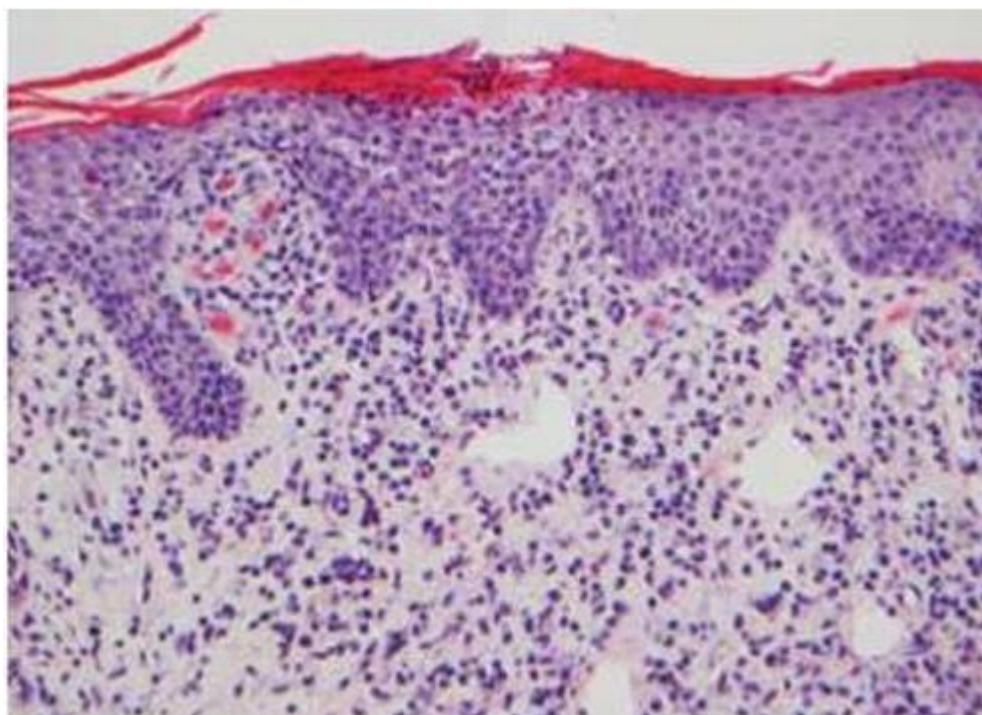


Figure 21 : épidermotropisme de lymphocytes de taille moyenne et infiltration dermique superficielle de lymphocytes similaires[31]

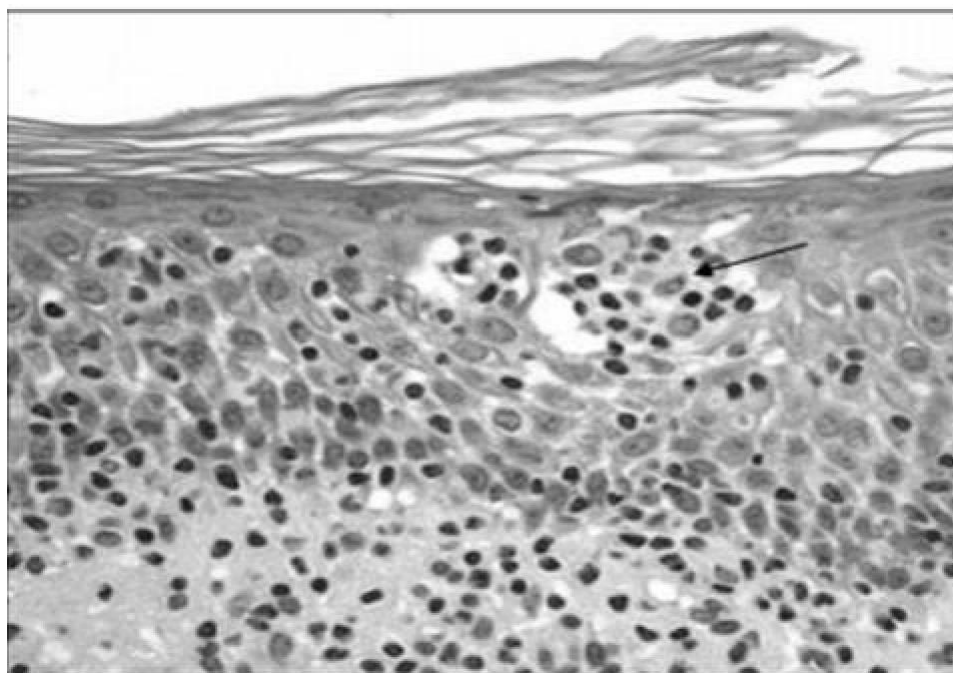


figure 22 : Anatomopathologie d'un micro abcès de Pautrie

Klemke a suggéré que la différenciation entre SS, MF et dermatoses inflammatoires bénignes repose sur la présence de micro-abcès de Pautrier, d'un infiltrat lymphocytaire profond du derme, et d'un épidermotropisme marqué . Toutefois, ces anomalies histologiques ne sont pas toujours visibles et le diagnostic histologique peut être non spécifique dans un tiers des cas de SS. L'épidermotropisme est souvent absent, et des signes inflammatoires ou des modifications épidermiques réactionnelles sont plus fréquemment observés.

L'immunohistochimie permet de confirmer la nature lymphocytaire T de l'infiltrat à l'aide d'anticorps spécifiques (anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD7, anti-CD8) et d'illustrer les pertes antigéniques T . La PCR est utilisée pour rechercher un réarrangement clonal des gènes du TCR au niveau cutané. (49) (50)

Immunohistochimie

L'évaluation immunohistochimique des biopsies est essentielle pour déterminer le phénotype des cellules malignes et affiner le diagnostic des lymphomes. Dans le syndrome de Sézary, les anticorps les plus fréquemment utilisés sont anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 et anti-CD7. Le phénotype typique observé est CD3+CD4+CD8-CD30-. La perte de CD7, présente dans plus de 50 % des cellules T de l'infiltrat du SS, constitue un critère clé pour le diagnostic histopathologique (50).

En outre, Cetin Ozman a démontré que, parmi 27 patients atteints de SS, 24 (soit 89 %) exprimaient la protéine PD-1, contrairement à seulement 13 % des patients atteints de mycosis fongoïde (MF) . (52) Une étude menée par Klemke et al. a confirmé ces résultats, montrant que 75 % des patients atteints de SS (44 sur 55) présentaient l'expression de PD-1 sur les lymphocytes T malins. (52)

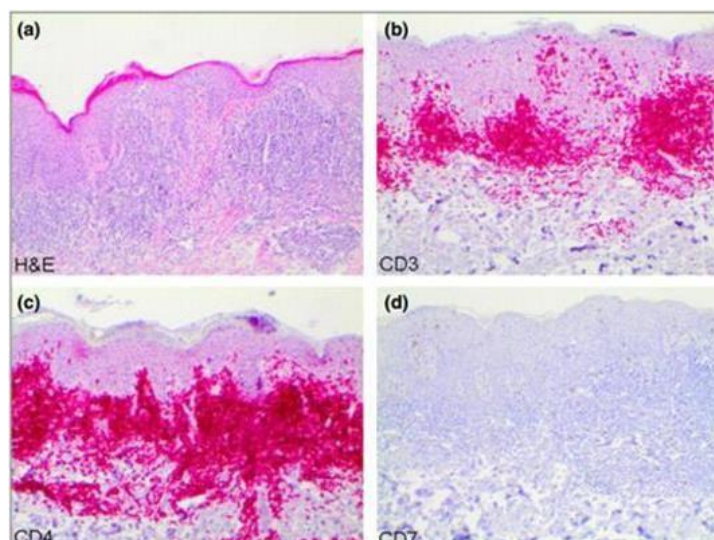


figure 23: Biopsie cutanée montrant une perte de l'expression CD7 chez un patient atteint de SS

- 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

Dans notre étude, l'immunohistochimie a mis en évidence un aspect en coup d'ongles des cellules chez tous les patients, un critère classique des cellules de Sézary, ce qui a permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Sézary. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Cetin Ozman et al. , qui a démontré que l'expression de PD-1 et la perte de CD7 étaient des caractéristiques marquantes du syndrome de Sézary. De plus, notre observation est également en ligne avec les conclusions de Klemke et al., qui ont noté que l'infiltrat lymphocytaire dans le SS est généralement constitué de lymphocytes T CD4+ avec des pertes de l'expression de CD7, une caractéristique identifiée dans notre étude aussi.

5. BILAN D'EXTENSION

5.1 Clinique :

L'évaluation clinique débute par un interrogatoire détaillé afin de déterminer des signes importants pour la prise en charge thérapeutique, tels que l'âge, la perte de poids, la fièvre, les sueurs et les signes généraux d'évolutivité.

Ensuite, un examen clinique complet est réalisé pour identifier les lésions (patch, plaque, tumeur, ou érythrodermie), évaluer la surface corporelle atteinte (BSA – Body Surface Area), ce qui permet de définir le stade T de la classification TNMB, et rechercher des adénopathies palpables ainsi que des signes d'organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie) (53) (54)

Le calcul de la surface corporelle atteinte se fait en utilisant la surface palmaire de la main du patient, équivalente à 1%, ou par la méthode mSWAT (modifiée pour évaluer la sévérité) . L'examen des aires ganglionnaires (cervicales, supraclaviculaires, épitrochléennes, axillaires, inguinales) permet de repérer les ganglions anormaux, caractérisés par une consistance ferme, des bords irréguliers, et un agrandissement supérieur à 1,5 cm. Les ganglions cliniquement anormaux doivent être explorés par imagerie (TDM, FDG–PET Scan ou IRM) et échographie avant toute biopsie [34].

5.2 Histologie

Dans la littérature, la biopsie exérèse des ganglions lymphatiques anormaux est couramment recommandée pour évaluer les adénopathies, en particulier lorsque ces ganglions présentent une taille importante ou une absorption intense au FDG–PETScan. Selon Olsen et al., les ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux sont prioritairement ciblés lors de la biopsie en cas de multiples adénopathies volumineuses .

5.3 Biologie :

La numération absolue des cellules de Sézary est essentielle pour évaluer la charge tumorale sanguine et déterminer le stade B de la classification TNMB[26] .

L'immunophénotypage par cytométrie en flux permet de déterminer les rapports CD4/CD8, CD4+CD7–/CD4+, et CD4+CD26–/CD4. Un bilan biologique complet doit inclure la numération formule sanguine avec recherche de cellules de Sézary, l'analyse des réarrangements des gènes du TCR, ainsi que le dosage des marqueurs tumoraux (bêta-2 microglobuline, LDH, acide urique) et l'évaluation des fonctions hépatiques et rénales. (55)

5.4 IMAGERIE :

L'imagerie est essentielle pour évaluer l'extension de la maladie dans le syndrome de Sézary, en particulier pour détecter les adénopathies profondes et les métastases viscérales. Selon une étude d'Olsen et al. , la Tomodensitométrie Thoraco–Abdomino–Pelvienne (TDM TAP) est indiquée pour tous les stades sauf T1, et elle permet de détecter des adénopathies profondes et des anomalies viscérales . De plus, le FDG–PETScan est recommandé pour mesurer l'activité néoplasique dans les ganglions et les viscères, ce qui est particulièrement pertinent pour évaluer l'activité tumorale dans les stades avancés.

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 8: Bilan d'extension du syndrome de sezary (SS)

6. Stadification du syndrome de sezary (SS)

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

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 9 : Ancienne classification du syndrome de Sézary (désormais abandonnée)

La dernière révision de la classification TNMB pour les lymphomes cutanés à cellules T (CTCL), incluant le syndrome de Sézary (SS), a été publiée en 2023 dans la revue Journal of Clinical Oncology. Cette mise à jour, qui intègre les avancées récentes en biologie moléculaire, immunophénotypage, immunohistochimie et imagerie, fait suite à la classification EORTC/OMS de 2007, elle-même issue d'un consensus entre les groupes ISCL et EORTC. Elle renforce notamment l'importance du statut ganglionnaire (N) et de l'envahissement sanguin (B), en y ajoutant des critères de clonalité pour affiner la stadification.(4)

Tableau 10: Equivalence entre stadification et classification TNM dans le MF/SS

Stadification clinique	T	N	M	B
IA	T1	N0	M0	B0 ou B1
IB	T2	N0	M0	B0 ou B1
IIA	T1 ou T2	N1 ou N2	M0	B0 ou B1
IIB	T3	N0 à N2	M0	B0 ou B1
IIIA	T4	N0 à N2	M0	B0
IIIB	T4	N0 à N2	M0	B1
IVA1	T1 à T4	N0 à N2	M0	B2
IVA2	T1 à T4	N3	M0	B0 à B2
IVB	T1 à T4	N0 à N3	M1	B0 à B2

6.1 Classification actuelle TNMB :

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 . (53)

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 définis 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. (53)

6.2 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.

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.

Tableau 12 : Stadification ganglionnaire histopathologique initiale dans le MF/SS

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

6.3 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.

Tableau 13: Classification EORTC actuelle des MF/SS

Catégorie	Sous-catégorie	Description
Peau (T)	T1	Taches/plaques limitées (<10 % de la surface cutanée)
	T1a	Patchs uniquement
	T1b	Plaques/papules ± patchs
	T2	Taches/plaques généralisées (≥10 % de la surface cutanée)
	T2a	Patchs uniquement
	T2b	Plaques/papules ± patchs
	T3	Tumeurs ≥ 1 cm de diamètre
	T4	Érythrodermie couvrant ≥ 80 % de la surface corporelle
Ganglions (N)	N0	Aucun ganglion anormal
	N1	Ganglions anormaux avec lymphadénopathie dermatopathique ou atteinte histo minime
	N1a	Clone négatif/équivoque
	N1b	Clone positif identique à la peau
	N2	Agrégats atypiques sans altération de l'architecture
	N2a	Clone négatif/équivoque
	N2b	Clone positif identique à la peau
	N3	Effacement partiel/complet de l'architecture ganglionnaire
	N3a	Clone négatif/équivoque
	N3b	Clone positif identique à la peau
	Nx	Ganglions anormaux sans confirmation histologique
Viscères (M)	M0	Pas d'atteinte viscérale
	M1	Atteinte viscérale présente
	M1a	Atteinte de la moelle osseuse
	M1b	Atteinte viscérale non médullaire
Sang (B)	B0	<250/μL de cellules CD4+CD26- ou CD4+CD7-
	B0a	Clone négatif/équivoque
	B0b	Clone positif identique à la peau
	B1	Faible charge tumorale (ne remplit pas B2)
	B1a	Clone négatif/équivoque
	B1b	Clone positif identique à la peau
	B2	Forte charge tumorale (≥1000/μL ou CD4/CD8 ≥10, CD4+CD7- ≥40 %, CD4+CD26- ≥30 %)
	B2a	Clone négatif/équivoque
	B2b	Clone positif identique à la peau
	Bx	Évaluation sanguine impossible

6.4 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 :

- 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.

- 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

6.5 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 (T4N02M0B1). Par contre le stade B2 est comparable à une atteinte ganglionnaire.

Tableau 10: Equivalence entre stadification et classification TNM dans le MF/SS

Stadification clinique	T	N	M	B
IA	T1	N0	M0	B0 ou B1
IB	T2	N0	M0	B0 ou B1
IIA	T1 ou T2	N1 ou N2	M0	B0 ou B1
IIB	T3	N0 à N2	M0	B0 ou B1
IIIA	T4	N0 à N2	M0	B0
IIIB	T4	N0 à N2	M0	B1
IVA1	T1 à T4	N0 à N2	M0	B2
IVA2	T1 à T4	N3	M0	B0 à B2
IVB	T1 à T4	N0 à N3	M1	B0 à B2

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.

7. diagnostique différentiel :

Il est essentiel de considérer le contexte global dans lequel apparaît le syndrome de Sézary (SS) afin d'exclure d'autres pathologies, car les critères cliniques et histologiques ne sont pas spécifiques. Cependant, toute érythrodermie doit soulever la suspicion d'un SS.

Une étude de 1986 a démontré que plusieurs autres étiologies peuvent être responsables de l'érythrodermie et du prurit, telles que le psoriasis, la dermatite atopique, le lupus cutané subaigu, la dermatite séborrhéique, et les réactions médicamenteuses .

On distingue :

7.1 Érythrodermies non tumorales :

- Causes inflammatoires : Le psoriasis érythrodermique et la dermatite atopique érythrodermique peuvent être difficiles à différencier du SS, mais surviennent généralement chez des patients avec antécédents.
- Causes médicamenteuses : L'érythrodermie due à des médicaments doit être suspectée en fonction des antécédents et de la réponse au retrait du médicament. Parmi les médicaments incriminés : sels d'or, allopurinol, sulfamides, etc. La recherche de médicaments est systématique en cas de suspicion de SS.
- Causes infectieuses : Une érythrodermie d'origine infectieuse, notamment microbienne, virale (particulièrement en cas de VIH positif), ou parasitaire (gale norvégienne) doit être envisagée.
- Causes idiopathiques : Ces causes représentent 10 à 25 % des cas.

7.2 Érythrodermies tumorales :

- Mycosis fongoïde (MF) érythrodermique : On peut y retrouver des cellules de Sézary, mais en faible nombre.
- Pseudolymphomes actiniques : Ils peuvent évoluer vers une érythrodermie et sont associés à un taux élevé de cellules de Sézary.

- Leucémies à cellules T non-SS : Certaines leucémies, comme la leucémie/lymphome des cellules T adultes (ATLL) et la leucémie prolymphocytaire des cellules T (T-PLL), peuvent s'accompagner d'une atteinte cutanée. Bien que l'érythrodermie soit rare dans ces cas, l'ATLL, qui imite le MF, doit être envisagée dans toute leucémie à cellules T avec atteinte cutanée. L'ATLL peut être exclu par un test sérologique négatif pour le virus T-lymphotrope humain 1 (HTLV-1). Le T-PLL peut aussi affecter la peau, mais il est souvent associé à une hépatomégalie et une numération globulaire élevée, caractéristiques peu présentes dans le SS. Les études cytogénétiques montrent souvent des anomalies sur le chromosome 14 dans le T-PLL .

Autres pathologies bénignes avec cellules de Sézary circulantes :

Des cellules de Sézary peuvent parfois être retrouvées dans des pathologies bénignes telles que le psoriasis, le parapsoriasis, le lichen, la dermatite atopique, le lupus érythémateux discoïde, le carcinome basocellulaire, les vascularites, et le lymphome B .

Tableau 15 : Principales causes de l'érythrodermie

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 ++ • Mucinoïse folliculaire - Erythrodermies idiopathiques (16%)

Tableau 16: Variantes des CTCL dans le diagnostic différentiel du SS.

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 17 : Diagnostic différentiel du SS.

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

8. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

En 2004, le groupe de travail sur les lymphomes cutanés de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), aujourd'hui appelé groupe sur les tumeurs du lymphome cutané, a organisé un atelier visant à élaborer un consensus européen sur le traitement du mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary (SS). Ce travail a abouti à la publication des premières recommandations consensuelles de l'EORTC en 2006, révisées en 2017. Depuis lors, la classification des maladies a continué d'évoluer, ce qui a conduit à des modifications des schémas thérapeutiques existants, au retrait de certaines stratégies et à l'introduction de nouvelles options thérapeutiques, nécessitant une nouvelle mise à jour.

Il est important de souligner que, bien qu'un traitement approprié puisse être efficace pour la majorité des patients, la prise en charge du MF/SS reste généralement palliative, et doit suivre une approche progressive adaptée à chaque stade de la maladie, avec un accent

particulier sur la préservation de la qualité de vie des patients. Toutefois, des exceptions notables existent, comme la greffe de cellules souches allogéniques (alloSCT) dans les formes avancées de la maladie, ou dans certains cas très rares de rémission prolongée après un traitement ciblé localisé de la peau (SDT) dans les stades précoces, où l'intention thérapeutique peut être curative.

Dans cette pathologie rare, les preuves issues d'essais contrôlés randomisés demeurent encore limitées, et les lignes directrices établies par divers groupes nationaux et internationaux représentent une ressource clé pour la prise de décision clinique. Les recommandations thérapeutiques qui seront présentées ici correspondent aux toutes dernières lignes directrices, élaborées par un panel d'experts européens en 2023. Ces recommandations prennent en compte les médicaments et traitements spécifiquement disponibles et utilisés en Europe.

8.1 Politique d'attente (Observer et attendre)

Pour les patients atteints de mycosis fongoïde (MF) / syndrome de sezary (SS) au stade IA, la « politique d'attente » reste une option valide. Ces patients présentent un faible risque de progression et une espérance de vie similaire à la population générale. Une surveillance régulière est nécessaire, car certains patients peuvent évoluer vers des stades plus avancés. (56) En particulier, les patients avec des plaques (stades T1/2b) peuvent présenter un risque plus élevé. L'option « observer et attendre » est donc principalement réservée aux patients de stade T1a bien informés. Une étude internationale en cours (PROCLIP) sur le MF précoce a rapporté que cette approche était choisie pour 7,3 % des patients. Cependant, cette politique n'implique pas l'absence de traitement : les traitements symptomatiques, tels que pour les démangeaisons ou l'insomnie, sont cruciaux pour améliorer la qualité de vie des patients.

8.2 Thérapie cutanée

Les thérapies ciblant la peau (TCP) sont recommandées en première intention dans les stades précoces de la MF. Elles peuvent aussi être combinées avec des traitements systémiques dans les stades plus avancés pour contrôler les symptômes et réduire la charge tumorale cutanée. Selon l'étude PROCLIP, 81,6 % des patients au stade précoce ont reçu des TCP en

première intention, avec un taux de réponse global de 73 % et une amélioration significative de la qualité de vie.

8.2-1 Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques, bien que fréquemment utilisés, manquent de preuves solides pour étayer leur efficacité dans le traitement du MF. Une étude récente a montré qu'une monothérapie au propionate de clobétasol topique était efficace et sûre, avec un taux de réponse élevé (81 %) chez les patients au stade IA/IB. Il est recommandé d'utiliser des stéroïdes à haute puissance tout en prenant des mesures pour limiter le risque d'atrophie cutanée. (57)

8.2-2 Chlorméthine topique

La chlorméthine, un agent alkylant, est utilisée depuis 1949 dans le traitement topique du MF. En 2013, la FDA a approuvé un gel à 0,02 % de chlorméthine pour traiter les stades IA et IB de la maladie, et l'EMA a étendu cette indication en 2017. [58]

le gel de chlorméthine reste le traitement de première intention pour les patients atteints de MF à un stade précoce (stades IA à IIA).

8.2-3 Options topiques sans recommandation

a) Rétinoïdes topiques

- Bexarotène : Bien que le gel de bexarotène soit approuvé par la FDA pour le traitement topique du lymphome cutané à cellules T (LCT) de stade IA et IB, il n'est pas encore approuvé en Europe. Aucune nouvelle donnée significative sur son utilisation n'a été publiée depuis la dernière mise à jour des recommandations. Par conséquent, aucune recommandation n'est faite concernant son usage dans le cadre du LCT.
 - Tazarotène : Utilisé principalement pour le psoriasis et l'acné, il a montré des résultats prometteurs dans deux petits essais pour le MF/SS au stade précoce. Cependant, le produit a été abandonné en Europe et n'est donc pas recommandé dans ce contexte.
- (58)

b) Inhibiteurs topiques de la calcineurine

- Tacrolimus et Pimécrolimus : Ces inhibiteurs, ont montré une efficacité limitée dans le traitement du MF/SS. Une étude du pimécrolimus a rapporté un taux de réponse de 56

% chez les patients atteints de MF/SS au stade précoce. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car des essais contrôlés à plus long terme sont nécessaires avant de pouvoir recommander leur utilisation. (59)

c) Autres options

- Imiquimod : Utilisé dans des rapports de cas pour traiter le MF/SS, cet agoniste du récepteur de type Toll a montré une certaine efficacité. Son successeur, le Resiquimod, a démontré une sécurité et une efficacité satisfaisantes dans un essai de phase 1. (60)
- Autres traitements : D'autres produits topiques comme le méthotrexate avec un activateur de pénétration, le laurocapram, et le 5-fluorouracile ont été testés dans des études limitées. Cependant, ces traitements ne sont pas suffisamment soutenus par des données probantes pour être recommandés dans le traitement du MF/SS. (61) (62)

En résumé, ces options topiques ne sont pas encore validées par des données suffisantes pour être incluses dans les recommandations thérapeutiques.

8.2-4 Photothérapie ultraviolette (UV)

La photothérapie reste un pilier dans le traitement du MF/SS, avec l'utilisation de PUVA (psoralène plus UVA) et nbUVB (UVB à bande étroite), qui continuent d'être utilisés avec succès, particulièrement pour les stades précoces de la maladie.

- PUVA vs nbUVB : Des études ont montré que la PUVA peut offrir de meilleurs résultats que les nbUVB, notamment pour prolonger les intervalles sans rechute. Cependant, la PUVA comporte des risques, notamment une potentialité accrue de cancers cutanés, tandis que les nbUVB n'ont pas encore montré de tels risques.
- Photothérapie combinée : L'utilisation combinée de photothérapie avec des traitements systémiques, tels que des rétinoïdes ou de l'interféron α , peut être envisagée selon les besoins cliniques.(63)
- Bain PUVA : Bien que cette méthode ait montré des résultats dans les stades précoces du MF/SS, elle n'est pas largement recommandée car elle ne permet pas d'exposer la tête au photosensibilisant, entraînant parfois des rechutes.

8.2-5 Thérapie photodynamique (PDT)

La thérapie photodynamique (PDT) utilise un photosensibilisateur (PS) appliqué sur la peau, qui est ensuite activé par une lumière spécifique, entraînant la formation de radicaux libres d'oxygène cytotoxiques ciblant uniquement les cellules exposées. (64)

8.2-6 Thérapie cutanée totale par faisceau d'électrons (TSEB)

La thérapie par faisceau d'électrons cutanés totaux (TSEB) utilise des rayonnements ciblant l'ensemble de la surface corporelle tout en minimisant l'impact sur les organes internes. (65)

8.2-7 Radiothérapie localisée

La radiothérapie localisée est une option palliatif efficace pour traiter des lésions isolées de MF, en particulier dans des zones sensibles comme le visage ou les organes génitaux. Cette approche peut induire une rémission à long terme dans les formes unilésionnelles de la maladie. (66)

8.3 Thérapies systémiques

8.3-1 Rétinoïdes (y compris le bexarotène)

Les rétinoïdes, tels que le bexarotène, sont utilisés dans les stades précoces et avancés de la MF et du SS. Le bexarotène est particulièrement important car il a été spécifiquement développé et approuvé pour traiter le CTCL. Bien que les taux de réponse soient modérés et de courte durée, les rétinoïdes sont souvent utilisés en association avec d'autres traitements. Ils partagent des effets secondaires comme la sécheresse de la peau et l'hyperlipidémie, mais chaque rétinoïde a des profils de toxicité spécifiques. (67)

8.3-2 Interféron (IFN)- α

L'IFN- α , notamment l'IFN- α 2a pégylé, reste une option clé dans le traitement du MF et du SS. Bien que certaines préparations aient été retirées du marché, le peg-IFN- α 2a est maintenant recommandé. Il présente des taux de réponse globalement positifs, mais les effets indésirables incluent la neutropénie et la fatigue. Des ajustements de la dose sont souvent nécessaires en raison de la tolérance variable des patients. (68)

8.3-3 Combinaisons

Les thérapies combinées sont courantes dans le traitement de la MF et du SS, bien que les preuves concernant leur efficacité par rapport à la monothérapie soient limitées. Des associations de rétinoïdes et d'IFN- α , ou de ces traitements avec la photothérapie, ont montré des bénéfices dans certaines études, mais aucun traitement combiné n'a encore démontré une supériorité claire par rapport à la monothérapie. (69)

8.3-4 Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée principalement dans les stades avancés de la MF et du SS. Des agents comme la doxorubicine liposomale pégylée et la gemcitabine ont montré des taux de réponse élevés, notamment en cas d'échec des traitements plus traditionnels. Ces médicaments sont bien tolérés dans la plupart des cas, bien que des effets secondaires, principalement hématologiques, puissent survenir. (70)

8.3-5 Immunothérapie ciblée

- a) Alemtuzumab : Un anticorps monoclonal utilisé dans les lymphomes lymphoïdes, il a montré une efficacité dans le traitement du SS avec une toxicité réduite grâce à des schémas posologiques à faible dose. Cependant, son utilisation est désormais limitée en raison de l'introduction de traitements comme le mogamulizumab. (71)
- b) Mogamulizumab : Ce médicament dirigé contre le récepteur CCR4 est approuvé pour le traitement du MF et du SS chez les patients ayant déjà reçu un traitement systémique. Un essai de phase 3 (MAVORIC) a montré que le mogamulizumab prolongeait la survie sans progression (SSP) et offrait de meilleurs résultats comparativement au vorinostat, avec une activité supérieure chez les patients atteints de SS. Cependant, des effets indésirables comme des éruptions cutanées et de la fatigue ont été observés.
- c) Brentuximab Vedotin : Un traitement basé sur un anticorps monoclonal dirigé contre CD30. L'essai ALCANZA a montré qu'il offrait une meilleure réponse chez les patients atteints de MF/CD30+ que ceux ayant reçu d'autres traitements. Cependant, la neuropathie périphérique est un effet secondaire commun.

- d) Autres Immunothérapies : L'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle PD1 /PD-L1 dans le CTCL est encore en phase d'investigation. Bien que des réponses durables aient été observées dans des cancers solides, l'usage de ces inhibiteurs dans les lymphomes cutanés à cellules T pourrait avoir des effets imprévus, étant donné que les cellules tumorales elles-mêmes peuvent avoir des rôles immunologiques.

8.3-6 Photochimiothérapie Extracorporelle (ECP) :

Un traitement modéré mais efficace pour les formes avancées et érythrodermiques de MF/SS. Bien que des données récentes soutiennent son usage, l'ECP reste un traitement de choix sans recommandation de combinaison avec d'autres thérapies.[72]

8.3-7 Grefe de Cellules Souches Hématopoïétiques (alloSCT) :

Ce traitement est actuellement la seule option curative pour les formes avancées de MF/SS. Des études rétrospectives indiquent une survie plus longue après une alloSCT, bien que le traitement soit associé à des risques considérables, notamment des récives et des effets secondaires graves.(72)

8.4 TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le traitement d'entretien dans le contexte des lymphomes cutanés à cellules T vise à maintenir la rémission après une réponse initiale au traitement, en prévenant la rechute et la progression de la maladie. Ce type de traitement implique une exposition continue à une thérapie, qu'elle soit cutanée ou systémique.

Pour qu'un traitement soit considéré comme approprié pour un entretien, il doit remplir plusieurs critères essentiels :

- Efficacité : Le traitement doit être capable de maintenir une rémission sur le long terme.
- Palliatif : Il doit offrir une gestion efficace des symptômes.
- Disponibilité et facilité d'application : Le traitement doit être facile à administrer et accessible.

- Excellente sécurité : Le profil de sécurité doit être favorable, avec des effets secondaires minimaux ou bien gérables.
- Qualité de vie : Le traitement ne doit pas nuire à la qualité de vie du patient, ou seulement dans une mesure acceptable.

Cependant, l'utilisation de traitements d'entretien dans le MF/SS est soutenue par des preuves limitées. Peu d'études ont démontré de manière claire l'efficacité des traitements d'entretien, ce qui fait qu'ils ne sont pas largement recommandés dans la pratique clinique, et leur application dépend souvent des spécificités du cas clinique et de la réponse au traitement initial.

Ainsi, bien que le traitement d'entretien puisse être un outil utile pour prévenir la rechute, sa mise en œuvre dans le MF/SS reste controversée et doit être soigneusement adaptée à chaque patient.(18)

Le traitement d'entretien dans le syndrome de Sezary (SS) vise à maintenir la rémission et prévenir la rechute. Il consiste généralement en :

1. Diminution progressive du traitement induisant la rémission (photothérapie, rétinoïdes, ECP, etc.).
2. Introduction d'un traitement moins toxique après une rémission induite par une méthode plus agressive (TSEB, chimiothérapie).

Bien qu'il n'y ait pas de preuves claires sur l'indication du traitement d'entretien, il est recommandé pour les patients présentant un risque élevé de rechute ou de progression (stade \geq IB). La décision doit être prise de manière personnalisée, en équilibrant les bénéfices et les risques.

8.5 Soins de soutien dans le traitement du MF/SS :

a) Prurit :

Le prurit est un symptôme fréquent, surtout au stade avancé de la maladie. Peu d'études existent sur son traitement spécifique pour le MF/SS, mais les traitements antiprurigineux utilisés incluent :

- Topiques : Émollients, stéroïdes topiques.
- Systémiques : Antihistaminiques, mirtazapine, gabapentinoïdes, naltrexone, et aprépitant (bien que l'aprépitant ait montré des résultats contradictoires).

b) Colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* :

La colonisation par *S. aureus*, notamment résistant à la méthicilline, est plus fréquente dans le MF/SS, contribuant à la progression de la maladie. Les traitements antimicrobiens, comme les antibiotiques systémiques (céphalosporines, doxycycline) et les désinfectants topiques (bains de chlorhexidine, pommade mupirocine), ont montré une réduction de la colonisation et une amélioration de l'état cutané. Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander un traitement systématique en l'absence d'infection manifeste.

c) Traitement des patients âgés :

Les patients de plus de 65 ans sont fréquemment affectés par le MF/SS. L'évaluation gériatrique est cruciale pour adapter les traitements, identifier les risques d'effets indésirables graves et intégrer l'espérance de vie. L'âge avancé est lié à une progression plus rapide de la maladie, un risque accru de comorbidités, et des toxicités potentielles des traitements. Cependant, il n'existe pas de preuves solides indiquant des différences de résultats thérapeutiques en fonction de l'âge, bien que des analyses montrent des réponses plus favorables chez les patients plus jeunes pour certains traitements comme le brentuximab vedotin. Les traitements doivent être individualisés après évaluation gériatrique.

8.6 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. (73)

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.

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.

8.7 PRONOSTIC :

Pour évaluer le pronostic de cette maladie, il est essentiel de se référer à la classification TNMB de l'EORTC/ISCL. Toutefois, ce pronostic peut varier considérablement d'un patient à l'autre, et plusieurs autres facteurs doivent être pris en compte, notamment les données cliniques, biologiques et histopathologiques.

Les résultats issus de diverses institutions médicales, aussi bien aux États-Unis qu'à l'échelle internationale, indiquent de manière constante un pronostic généralement défavorable pour les SS. L'établissement de données précises concernant la survie et le pronostic des SS reste complexe en raison de l'évolution continue de la compréhension de la LCCT et de la rareté relative des SS par rapport aux autres sous-types de CTCL.

Les observations de la Mayo Clinic, basées sur 176 patients atteints de SS, ont révélé une médiane de survie de 4 ans après le diagnostic. De même, les résultats du MD Anderson, qui ont impliqué 184 patients, ont indiqué une survie globale médiane de 4,98 ans. Scarisbrick et ses collaborateurs ont mené une étude sur 1275 patients souffrant de MF/SS à un stade avancé, afin d'analyser les critères de survie. Ils ont observé un taux de survie à 2 ans de 77 %, ainsi qu'un taux de survie à 5 ans de 52 %. Toutefois, la durée de survie dépasse souvent les 10 ans

chez les patients présentant une MF à un stade précoce. Ces mêmes chercheurs ont également estimé les taux de survie à 5 ans selon les stades suivants :

- Stade IIB : de 40 à 65 %
- Stade III : de 40 à 57 %
- Stade IVA : de 15 à 40 %
- Stade IVB : de 0 à 15 %

Actuellement, le taux de survie à 5 ans pour les patients atteints de SS est de 24 %. Ce taux augmente à 55,8 % lorsque le nombre de cellules de Sézary circulantes est inférieur à 2600 par millimètre cube, tandis qu'il chute à 11,6 % lorsque ce nombre dépasse 2600 par millimètre cube.

Il est donc crucial de considérer plusieurs facteurs afin de déterminer le pronostic d'un patient. Ceux-ci peuvent être regroupés en trois catégories principales :

- a) Facteurs cliniques : Le sexe masculin et un âge supérieur à 60 ans sont associés à un pronostic moins favorable. De plus, une réponse insuffisante au traitement initial confère également un pronostic moins optimiste. Une atteinte cutanée sévère est également un critère défavorable, avec un risque de progression de la maladie à 5 ans de 48 à 56 % pour les stades T3 et T4.
- b) Facteurs biologiques : Un taux élevé de lactate déshydrogénase sérique et la présence d'éosinophilie sanguine sont des facteurs biologiques qui indiquent un pronostic défavorable.
- c) Facteurs histopathologiques : La transformation en grandes cellules est fréquemment associée à une évolution plus agressive de la maladie, avec un taux de survie à 5 ans estimé à 33 %. De plus, la négativité du CD30 est liée à un pronostic plus sombre. Un nombre élevé de cellules de Sézary est également indicatif d'un pronostic défavorable, avec un taux de mortalité accru lorsque les seuils hématologiques atteignent 1000 cellules/mm³ ou 10000 cellules/mm³.

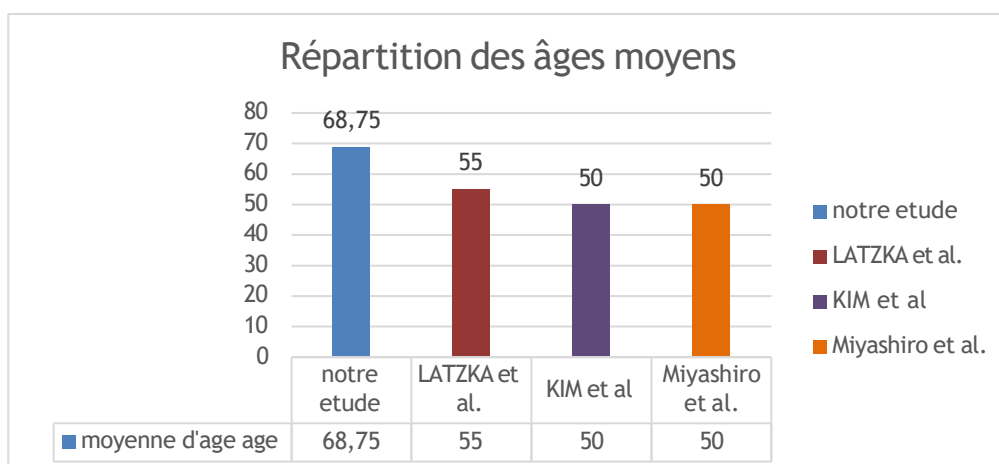
Tableau 18: Pronstic et taux de survie a 5ans syndrome de sezary (SS)

Scène	T	N	M	B	Pronostic : taux de survie à 5 ans (%)
IA	1	0	0	0 ou 1	98
IB	2	0	0	0 ou 1	89
IIA	1 ou 2	1 ou 2	0	0 ou 1	89
IIB	3	0-2	0	0 ou 1	56
IIIA	4	0-2	0	0	54
IIIB	4	0-2	0	1	48
IVA1	1-4	0-2	0	2	41
IVA2	1-4	3	0	0 ou 2	23
IVB	1-4	0-3	1	0 ou 2	18

B. Discussion de nos résultats :

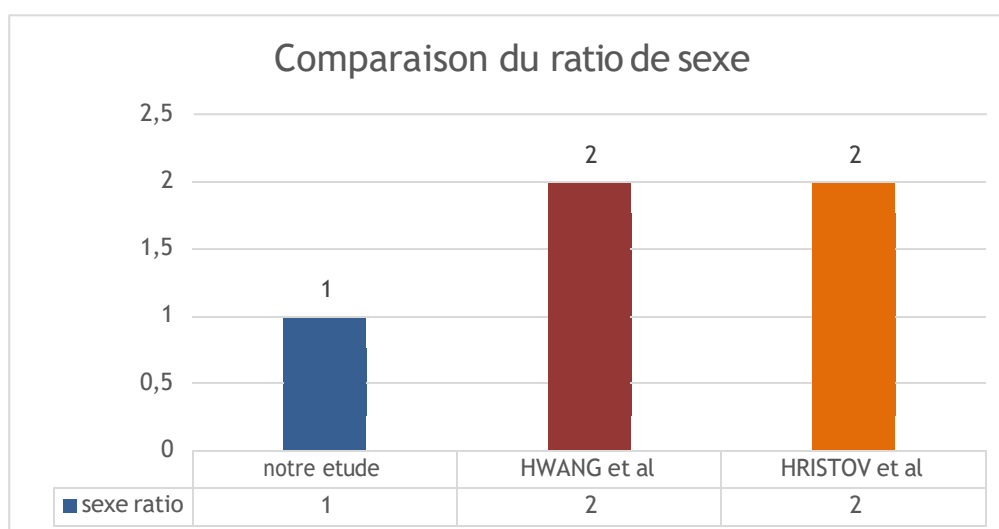
1. Épidémiologie

Le syndrome de Sézary (SS), forme agressive et systémique des lymphomes cutanés à cellules T, est une pathologie rare, mais son incidence semble augmenter, notamment chez les personnes âgées. Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 68,75 ans, avec une plage allant de 55 à 82 ans. Ce constat rejoint les observations de Latzka et al. Et celle de Miyashiro et al., qui ont trouvé une incidence plus élevée chez les personnes âgées, ainsi que celles de Kim et al., qui ont également décrit une moyenne d'âge similaire, avec une majorité de cas diagnostiqués après 50 ans.



Graphique 11 : Répartition des âges moyens : Étude vs. Littérature

En ce qui concerne la répartition par sexe, notre échantillon ne montre aucune prédisposition marquée, avec un ratio hommes/femmes de 1. Ce constat diffère des résultats de nombreuses études, où une dominance masculine a souvent été rapportée. Par exemple, Hwang et al. ont observé un ratio hommes/femmes de 2:1 pour le syndrome de Sézary, indiquant une prédisposition marquée pour les hommes dans leur étude. En revanche, Hristov et al. soulignent également que la maladie touche davantage les hommes, mais précisent que cette différence n'est pas toujours statistiquement significative, ce qui signifie qu'elle peut varier d'une étude à l'autre. (4)



Graphique 12 : Comparaison du ratio de sexe : Étude actuelle et études antérieures

Concernant les antécédents familiaux, il est notable qu'aucun des patients de notre étude n'a présenté de cas familiaux de syndrome de Sézary. Cette absence contraste avec certaines recherches suggérant une prédisposition génétique, notamment en lien avec les antigènes HLA de classe II. Kamijo et Miyagaki mentionnent que des anomalies génétiques dans des groupes ethniques spécifiques pourraient rendre certains individus plus susceptibles au syndrome de Sézary, bien que l'association reste encore peu claire. En revanche, Caudron et al. soulignent qu'il n'existe pas de preuves solides concernant une prédisposition génétique directe pour le syndrome de Sézary, ce qui rejoint notre observation d'une absence d'antécédents familiaux chez nos patients.(3) (11)

Parmi les facteurs de risque associés au syndrome de Sézary, l'hypertension artérielle (HTA) a été identifiée chez 4 de nos patients. Cette fréquence est conforme à plusieurs études qui ont observé une association entre l'HTA et les lymphomes cutanés. Reeder et Wood rapportent un cas où l'utilisation de certains médicaments antihypertenseurs a induit un pseudo-syndrome de Sézary, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence des symptômes chez certains patients sous traitement antihypertenseur. Les comorbidités, telles que l'HTA, sont souvent liées à une évolution plus complexe de la maladie. Hristov et al. notent également que les patients atteints de syndrome de Sézary avec des comorbidités ont un pronostic moins favorable et peuvent rencontrer des complications accrues pendant le traitement.(12)

En ce qui concerne la répartition géographique, une majorité de nos patients provenaient de régions rurales. Cette tendance pourrait être liée à des variations dans l'accès aux soins spécialisés et à une reconnaissance tardive des symptômes dans ces zones.

2. Diagnostic

2.1. Clinique

Le diagnostic du syndrome de Sézary repose principalement sur un ensemble de signes cliniques cutanés, unguéaux et systémiques qui, bien que parfois subtils au début, évoluent progressivement et deviennent plus caractéristiques à mesure que la maladie progresse. Parmi ces signes, l'érythrodermie généralisée est un critère principal et un des plus fréquemment

observés. Elle se manifeste par un érythème persistant couvrant plus de 80 % de la surface corporelle. (4)

Dans notre étude, tous les patients ont présenté cette érythrodermie généralisée, accompagnée d'un prurit intense. Ces deux signes sont des éléments clés dans le diagnostic du syndrome de Sézary, et sont communément observés tout au long de l'évolution de la maladie.



Figure 24: Erythrodermie



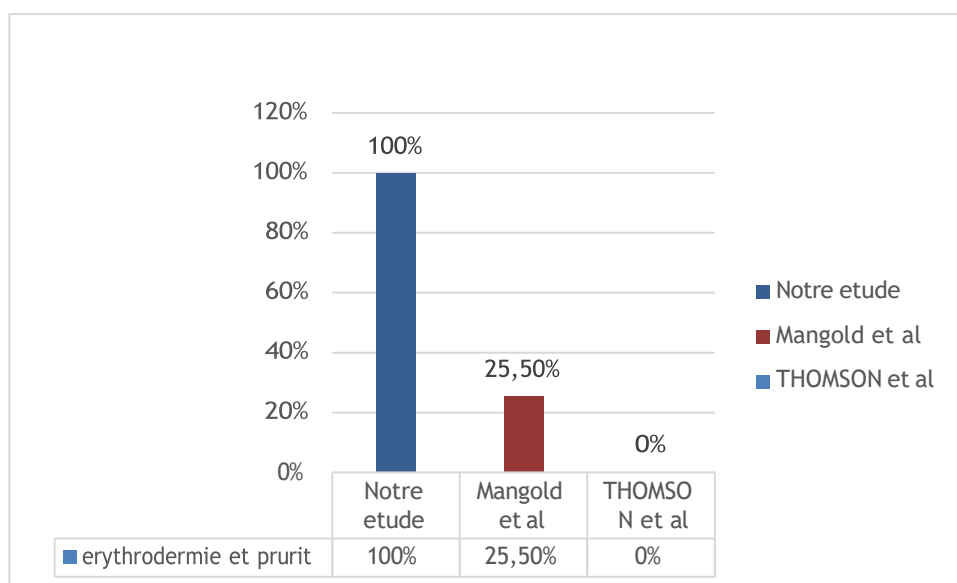
Figure 25: Erythrodermie avec fissuration sur les mains et les bras

Il convient cependant de noter que l'érythrodermie ne se manifeste pas nécessairement dès les premiers stades de la maladie. Selon Mangold et al., cette érythrodermie n'apparaît que dans environ 25 % des cas au début de la maladie, mais atteint 86,3 % des patients à mesure que celle-ci progresse. Cette dynamique met en évidence la complexité du diagnostic précoce, car

l'érythrodermie peut se développer lentement, rendant sa détection initiale difficile. Il est donc crucial de maintenir une surveillance clinique attentive pour identifier les signes au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie.(74)

Par ailleurs, certains cas atypiques de syndrome de Sézary peuvent ne pas présenter d'érythrodermie du tout. Une étude rétrospective menée par Thomson et al. sur 176 patients a révélé que, dans certains cas, l'absence d'érythrodermie n'empêche pas un pronostic sévère. Ces patients, bien qu'ayant une présentation clinique atypique, ont montré des résultats pronostiques similaires à ceux présentant une érythrodermie, soulignant que l'absence d'érythrodermie n'exclut pas un pronostic sombre.(75)

Le prurit, fréquemment associé à l'érythrodermie, est un autre symptôme majeur du syndrome de Sézary. Il est souvent difficile à contrôler et a un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Le prurit peut être accompagné de lésions cutanées secondaires, telles que des ulcérations ou des plaies, exacerbant l'inconfort des patients. Ce symptôme est souvent l'un des premiers à être rapporté et constitue un indicateur important qui peut guider les cliniciens vers un diagnostic. Selon Miyashiro et al., l'érythrodermie et le prurit sont les signes cliniques les plus fréquents et les plus caractéristiques du syndrome de Sézary, ce qui corrobore nos observations dans cette étude.(4)



Graphique 13 : Prévalence de l'érythrodermie et du prurit au début de la maladie

Outre ces signes cutanés, les altérations unguéales sont également courantes. Dans notre étude, 87,5 % des patients ont présenté des anomalies des ongles, telles que la pachyonychie, l'onycholyse et une décoloration jaunâtre. Ces signes unguéaux, bien que moins spécifiques, jouent un rôle essentiel dans le diagnostic différentiel, en particulier pour distinguer le syndrome de Sézary des autres formes de lymphomes cutanés. Parmentier et al. et Damasco ont observé des anomalies similaires, telles que la leuconychie et l'onychodystrophie, et ont souligné leur rôle clé dans l'identification de cette pathologie.(76)



Figure 26 : Onychodystrophie

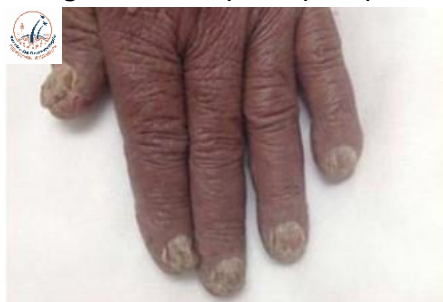


Figure 27 : hyperkératose subunquale, et décoloration jaune brun



Figure28 : Décoloration jaunâtre, onycholyse et onychomadèse

Un autre signe clinique fréquent mais moins systématique est la kératodermie palmo-plantaire, qui se manifeste par un épaissement de la peau sur les paumes et les plantes des pieds. Ce symptôme, observé chez 75 % des patients dans notre étude, est également rapporté par Kubica et Pittelkow ainsi miyashiro et al. , qui le considèrent comme un signe distinctif du syndrome de Sézary, surtout dans les formes avancées de la maladie.(4) (77)



Figure 29 : Kératodermie palmoplantaires

L'implication ganglionnaire est également un critère essentiel pour confirmer le diagnostic. Dans notre échantillon, tous les patients ont présenté des lymphadénopathies, un signe presque constant du syndrome de Sézary. Cette atteinte ganglionnaire s'accompagne souvent de symptômes systémiques tels que l'asthénie, présente chez tous nos patients.

L'observation d'une hépatosplénomégalie chez 25 % des patients de notre étude suggère que la maladie peut également affecter d'autres organes internes, ce qui est associé à un pronostic moins favorable. Cette observation est conforme à celles de Cristofolletti, Narducci et Russo, qui soulignent l'importance de l'envahissement viscéral, notamment au niveau du foie, des reins et du système nerveux, dans le pronostic et la gestion thérapeutique du syndrome de Sézary.(42)

Tableau 19: Comparaison des manifestations cliniques du syndrome de Sézary : Étude vs Littérature

Manifestation clinique	Notre étude	Littérature
Érythrodermie	100 %	86,3 % selon Mangold et al. ; 25 % au début ; parfois absente (Thomson et al.)
Prurit	100 %	Très fréquent selon Miyashiro et al.
Onychodystrophie / anomalies unguéales	87,5 %	Décrites par Parmentier, Damasco (leuconychie, onychodystrophie)
Kératose palmoplantaire	75 %	Fréquent selon Kubica, Pittelkow, Miyashiro et al.
Lymphadénopathies	100 %	Fréquent, forme presque constante
Hépatosplénomégalie	25 %	Observée aussi par Cristofolletti, Narducci, Russo

2.2. Biologie

-Hémogramme :

a. NFS

Dans notre étude clinique, plusieurs paramètres biologiques ont été observés .

Tous nos patients ont présenté une hyperleucocytose, principalement marquée par une prédominance des lymphocytes. Ce phénomène est bien documenté dans la littérature, notamment par Hristov et al. Ainsi miyashiro et al. , qui soulignent que la lymphocytose est l'un des critères diagnostiques majeurs du syndrome de Sézary. Il est largement accepté que, dans un contexte clinique évocateur, la présence d'une lymphocytose, même modérée, doit fortement orienter le diagnostic vers cette pathologie. Nos résultats viennent donc corroborer cette caractéristique biologique du syndrome, avec une lymphocytose retrouvée chez 100 % de nos patients. Cette augmentation du nombre de lymphocytes semble être un reflet de l'aggravation progressive de la maladie, bien qu'elle puisse parfois être modérée, ce qui est associé à un pronostic moins sévère.(4) (10)

Parallèlement à cette hyperleucocytose, notre étude a révélé que 25 % des patients avaient développé une anémie normochrome normocytaire. Cette forme d'anémie, caractérisée par une baisse du taux d'hémoglobine sans modification du volume globulaire moyen (VGM) ou de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), est fréquemment retrouvée dans le cadre du syndrome de Sézary, comme le rapportent Hristov et al..

L'anémie normochrome normocytaire observée dans notre étude semble être d'origine inflammatoire, mécanisme probablement associé à un défaut de production médullaire sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires suite à la prolifération clonale et l'activation prolongée de lymphocytes T. Au cours de l'anémie inflammatoire, le fer est séquestré à l'intérieur des cellules du système des phagocytes mononuclées par augmentation de l'hepcidine ; ce fer n'étant pas délivré à l'érythropoïèse ; ce qui conduit à l'apparition d'une anémie.

En ce qui concerne la numération plaquettaire, aucun de nos patients ne présentait de thrombopénie .Ce résultat est en accord avec les observations de Willemze et al., qui précisent

que la thrombopénie ne se manifeste généralement qu'à un stade plus avancé de la maladie, et que les plaquettes restent souvent normales dans les stades précoces.(5) (49)

En comparaison avec les données rapportées dans la littérature, nos résultats confirment que l'hyperleucocytose et la lymphocytose, observées chez tous nos patients, sont des signes prédominants du syndrome de Sézary. De même, l'anémie normochrome normocytaire présente chez 25 % de nos patients correspond à une observation courante, bien qu'elle soit souvent plus marquée dans les formes plus sévères. Les cytopénies modérées sont souvent associées aux stades précoces de la pathologie, comme le suggèrent les résultats de Moriarty et Whittaker, qui mentionnent également l'absence de cytopénie sévère et de thrombopénie dans ces stades.(1) (49) (78)

En conclusion, les résultats de notre étude sont globalement en ligne avec ceux rapportés dans la littérature, confirmant la pertinence des paramètres biologiques observés dans le cadre du diagnostic et du suivi du syndrome de Sézary. . La nature des lésions cutanées, l'examen histologique, l'hyperleucocytose, la lymphocytose, la présence de cellules de Sézary sur le frottis sanguin, les différents marqueurs immuno-phénotypiques sont des signes biologiques notables, soutenant le diagnostic de cette pathologie. Cela met en évidence la nécessité d'un suivi rigoureux, avec un recours éventuel à des investigations complémentaires telles que le frottis sanguin pour identifier les cellules atypiques caractéristiques du syndrome. Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance biologique régulière dans la gestion du syndrome de Sézary, afin de détecter précocement tout signe de progression et d'adapter la stratégie thérapeutique en conséquence.

Tableau 20 : Paramètres biologiques de la NFS dans le syndrome de Sézary : Comparaison entre les résultats de notre étude et les références littéraires

Paramètre biologique	Notre étude	Littérature
Hyperleucocytose	Présente chez 100 % des patients, avec une prédominance des lymphocytes	Confirmée par Hristov et al., Miyashiro et al. ; critère diagnostique majeur
Lymphocytose	Tous les patients ont présenté une lymphocytose	Présente dans la majorité des cas, un critère clé selon Hristov et al.
Anémie normochrome normocytaire	Observée chez 25 % des patients	Fréquente, généralement modérée dans les stades précoces, comme rapporté par Hristov et al.
Thrombopénie	Aucun patient n' a présenté de thrombopénie	Willemze et al. rapportent que la thrombopénie n'apparaît généralement qu'à un stade avancé
Cytopénie sévère	Absente chez tous les patients	Absente dans les stades précoces de la maladie, comme mentionné par Moriarty et Whittaker

b. Frottis :

Le frottis sanguin est un examen clé dans le diagnostic du syndrome de Sézary, permettant de détecter les cellules cérébriformes, également appelées cellules de Sézary, caractéristiques de cette forme de lymphome cutané. Ces cellules, bien qu'ayant une morphologie distinctive, ne sont pas exclusivement spécifiques au syndrome de Sézary et peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies inflammatoires de la peau, telles que l'eczéma ou le psoriasis. Néanmoins, leur détection reste un critère majeur pour confirmer ce diagnostic, en particulier lorsque leur proportion dans le frottis sanguin dépasse 10 % ou lorsque leur nombre absolu est supérieur à 1000 cellules par microlitre, conformément aux critères diagnostiques classiques.

Dans notre étude clinique, l'examen du frottis sanguin a révélé la présence de cellules cérébriformes chez tous les patients (100 %), ce qui confirme le diagnostic de syndrome de Sézary. De plus, la proportion de ces cellules dans le frottis sanguin a dépassé 10 % ou le nombre

absolu de ces cellules était supérieur à 1000 par microlitre dans tous les cas, ce qui répond aux critères diagnostiques généralement acceptés pour cette pathologie.

Ces résultats sont en parfaite cohérence avec les critères diagnostiques établis dans la littérature. En 1978, un seuil de 5 % de cellules atypiques par rapport à 100 lymphocytes avait été proposé comme indicateur du syndrome de Sézary. Cependant, en 1988, ce seuil a été rehaussé à 20 %, car des pourcentages plus faibles peuvent être observés dans des conditions inflammatoires bénignes, ce qui peut réduire la spécificité du critère.(78)

Toutefois, il est important de noter que des cellules de Sézary peuvent également être retrouvées dans des érythrodermies bénignes ou des réactions médicamenteuses pseudolymphomateuses, où des pourcentages supérieurs à 20 % peuvent être observés, ce qui limite leur utilisation comme critère diagnostique exclusif.(78)

Dans ce contexte, la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL) recommande l'utilisation d'un seuil absolu de 1000 cellules de Sézary par mm³ de sang, plutôt que de se fier uniquement au pourcentage de cellules de Sézary. Cette approche est jugée plus fiable, car le pourcentage de ces cellules dans le sang peut être influencé par divers facteurs et n'a pas toujours une grande spécificité. Dans notre étude, la proportion absolue des cellules de Sézary était bien supérieure à 1000 cellules par microlitre, ce qui soutient le diagnostic du syndrome de Sézary et la pertinence de son utilisation en association avec les autres critères pour le diagnostic dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire entre dermatologues, biologistes, histologistes et radiologistes.(4) (78)

Il est également important de mentionner que, bien que la détection des cellules de Sézary dans le frottis sanguin soit un des moyens les plus directs pour diagnostiquer le syndrome, cette méthode n'est pas toujours suffisante pour évaluer précisément l'étendue de la maladie, surtout dans les stades précoces. La sensibilité du frottis peut varier en fonction du nombre de cellules atypiques circulantes, qui peut être faible dans les premières phases de la pathologie. Ainsi, bien que le frottis soit crucial, il doit être complété par des techniques plus avancées telles que la cytométrie en flux (immunophénotypage), qui permet d'identifier plus précisément les

marqueurs spécifiques des lymphocytes malins et de confirmer la nature clonal de la population cellulaire, offrant ainsi une meilleure évaluation du diagnostic et de la progression de la maladie.(78)

Tableau 21: résultats du frottis sanguin dans le diagnostic du syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et données littéraires

Paramètre	Notre étude	Références littéraires
Présence de cellules cérébriiformes (cellules de Sézary)	100 % des patients	Critère majeur du diagnostic décrit par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL).V
Proportion de cellules de Sézary > 10 % dans le frottis	100 % des patients	Critère diagnostique classique décrit par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL).
Nombre absolu de cellules de Sézary > 1000 cellules par microlitre	100 % des patients	Seuil recommandé par la Société Internationale des Lymphomes Cutanés (ISCL).

c. Immunophénotypage :

L'immunophénotypage par cytométrie de flux est devenu un outil essentiel pour le diagnostic et le suivi du syndrome de Sézary, un lymphome cutané à cellules T. Cette technique permet d'analyser la distribution des marqueurs de surface sur les lymphocytes circulants et de déceler des anomalies spécifiques, telles que la prédominance des lymphocytes T CD4+, la perte de marqueurs comme CD7, et la clonalité des lymphocytes T.

Dans ce contexte, bien qu'il n'existe pas de standardisation universelle des marqueurs utilisés dans les études cliniques, il est recommandé de suivre des protocoles incluant des marqueurs essentiels comme CD3, CD4, CD8, CD2, CD5 et CD7, pour mieux caractériser les cellules T et différencier celles malignes des cellules normales.

Dans notre étude, tous nos patients ont montré une hyperlymphocytose T caractérisée par une prédominance des lymphocytes T avec un phénotype exprimant CD3+, CD4+, CD5+, et CD2+, et une absence de CD8-. Cette observation est en parfaite concordance avec les données rapportées par Flandrin et Brouet, Rappl et al., et Vonderheid et Bernengo, qui indiquent que ces

marqueurs sont typiques du syndrome de Sézary, où les lymphocytes T CD4+ dominant dans le sang périphérique. (8) (79) (80)

En effet, le rapport CD4/CD8 élevé, supérieur à 10 chez tous nos patients, est également un critère diagnostique central du syndrome de Sézary, comme le mentionnent Flandrin et Brouet.(8)

De plus, notre étude a mis en évidence la perte de l'expression de CD7 chez tous les patients. La perte de ce marqueur est fréquemment observée dans les lymphocytes T malins du syndrome de Sézary, ce qui est en accord avec les observations d'autres chercheurs, notamment Harmon et al. . Cette perte de CD7 a souvent été associée à un pronostic défavorable, car elle marque la transformation néoplasique des lymphocytes T. Cette anomalie a été largement étudiée et est un des signes caractéristiques de cette pathologie.(34)

Cependant, contrairement à certaines études plus étendues, notre étude ne s'est pas concentrée sur la perte d'autres marqueurs comme le CD26 ou le CD158k, qui sont parfois associés à une progression plus rapide de la maladie. La perte de CD26, par exemple, est un marqueur supplémentaire qui a été fréquemment observé dans des études de plus grande envergure comme celle de Miyashiro et al. et qui est souvent lié à un pronostic défavorable dans le syndrome de Sézary. Mis à part le CD30 qui a été recherché chez quelques patients de notre série, des marqueurs comme le CD52 le CD25 et le CCR4, qui sont utilisés pour des traitements ciblés tels que l'alemtuzumab ou le mogamulizumab, n'ont pas été inclus dans notre panel, mais pourraient être importants pour la prise en charge thérapeutique des patients.(4)

En ce qui concerne la clonalité des lymphocytes T, nous avons observé dans notre étude une clonalité T dans le sang périphérique de tous nos patients, ce qui est cohérent avec les observations rapportées par Miyashiro et al., qui ont trouvé des clones monoclonaux dans le sang périphérique des patients atteints de syndrome de Sézary. Cette clonalité est un critère essentiel pour le diagnostic de cette pathologie. Il est cependant important de noter que la clonalité des lymphocytes T dans le sang ne permet pas de conclure systématiquement au Syndrome de Sézary

vue la diversité de lymphome T pouvant être rencontré, ce qui souligne l'importance d'une analyse complémentaire du contexte clinique global.(4)

Les résultats de notre étude confirment l'importance des marqueurs immunophénotypiques dans le diagnostic du syndrome de Sézary. La présence de lymphocytes T CD4+ avec un rapport CD4/CD8 élevé, la perte de CD7, et la clonalité des lymphocytes T dans le sang périphérique, sont des caractéristiques majeures de cette pathologie. Bien que notre panel n'ait pas inclus certains marqueurs supplémentaires comme CD26, CD158k ou d'autres cibles thérapeutiques potentielles, les résultats obtenus dans cette étude corroborent les données existantes dans la littérature, notamment celles de Miyashiro et al. Ces éléments confirment l'utilité de l'immunophénotypage pour poser un diagnostic fiable et rapide du syndrome de Sézary, mais aussi pour suivre l'évolution de la maladie.

Le CD26 est un autre marqueur associé à la progression du syndrome de Sézary. Bien qu'il n'ait pas été exploré dans notre étude, il est connu pour sa spécificité dans le suivi thérapeutique du SS, comme le montrent les travaux de plusieurs chercheurs, notamment Samimi et al.(42)

Quant au CD164, il a été observé comme étant surexprimé dans les cellules de Sézary dans certaines études, ce qui pourrait en faire un marqueur utile pour le diagnostic du syndrome. Bien que ce marqueur n'ait pas été analysé dans notre étude, il est mentionné dans des recherches comme celles de Guenova et al., qui l'associent à une évaluation du risque dans les érythrodermies.(81)

Bien que ces marqueurs n'aient pas été utilisés dans notre étude, leur inclusion dans la pratique clinique future pourrait enrichir considérablement le diagnostic et le suivi du syndrome de Sézary, offrant ainsi une évaluation plus complète et précise de la maladie. L'intégration de ces biomarqueurs dans des études futures pourrait être bénéfique pour mieux comprendre leur rôle dans cette pathologie complexe.

Tableau 22: Comparaison des résultats d'immunophénotypage par cytométrie de flux dans le diagnostic du syndrome de Sézary : Résultats de notre étude et données littéraires

Critères diagnostiques	Résultats de notre étude	Références littéraires
Hyperlymphocytose T	Présente chez tous les patients	Flandrin et al. , Rappl et al. Vonderheid et Bernengo
Lymphocytes T CD4+ prédominants	Présents chez tous les patients	Flandrin et al. , Rappl et al. , Vonderheid et Bernengo
Marqueurs de surface (CD3+, CD4+, CD5+, CD2+)	Exprimés chez tous les patients	Flandrin et al. Rappl et al
Rapport CD4/CD8	Supérieur à 10 chez tous les patients	Critère diagnostique central selon Flandrin et al.
Perte de CD7	Présente chez tous les patients	Harmon et al. , Flandrin et al.
Perte de CD26, CD158k	Non inclus dans notre étude	Miyashiro et al.
Marqueurs pour traitements ciblés (CD52, CD25, CD30, CCR4)	Non inclus dans notre étude	Marqueurs utilisés dans les traitements ciblés comme l'alemtuzumab ou le mogamulizumab, Miyashiro et al.

d. Biologie moléculaire :

La biologie moléculaire est très peu utilisée dans la routine pour l'évaluation du SS. Néanmoins, son développement revêt d'une importance cruciale pour une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et physiopathologiques de la maladie pour plus de précision au niveau du diagnostic et de la prise en charge ciblée.

THEMIS (Thymocyte–Expressed Molecule Involved in Selection)

THEMIS est une protéine intracellulaire exprimée de manière spécifique dans les thymocytes en cours de maturation. Elle joue un rôle central dans la sélection positive des lymphocytes T au sein du thymus, processus au cours duquel les cellules T capables de reconnaître les molécules du CMH avec une affinité modérée sont conservées, tandis que les autres sont éliminées. Cette étape est essentielle pour garantir un répertoire T fonctionnel et

auto-tolérant. Dans le syndrome de Sézary, une sous-expression significative de THEMIS a été observée, ce qui pourrait refléter une anomalie dans la maturation thymique des cellules T ou une altération de leur signalisation antigénique. Ce dysfonctionnement pourrait contribuer à l'émergence de clones T pathologiques, en échappant aux mécanismes normaux de contrôle immunitaire.

LAIR1 (Leukocyte-Associated Immunoglobulin-like Receptor 1)

LAIR1 est un récepteur transmembranaire inhibiteur appartenant à la famille des immunoglobulines, exprimé sur diverses cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T, B, les cellules NK et les monocytes. Il agit comme un modulateur négatif du signal du TCR (T Cell Receptor), en atténuant l'activation excessive des lymphocytes T. Ce rôle régulateur est crucial pour maintenir l'équilibre entre activation immunitaire et tolérance. Dans les cellules de Sézary, une diminution marquée de l'expression de LAIR1 a été rapportée, suggérant une perte de ce mécanisme de régulation négative. Cette anomalie pourrait favoriser une hyperactivation chronique des cellules T, contribuant à leur prolifération clonale et à leur survie prolongée, caractéristiques du phénotype leucémique observé dans le syndrome de Sézary.(43)

Bien que ces marqueurs n'aient pas été utilisés dans notre étude, leur inclusion dans la pratique clinique future pourrait enrichir considérablement le diagnostic et le suivi du syndrome de Sézary, offrant ainsi une évaluation plus complète et précise de la maladie. L'intégration de ces biomarqueurs dans des études futures pourrait être bénéfique pour mieux comprendre leur rôle dans cette pathologie complexe.

e. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie de moelle osseuse est généralement utilisée pour évaluer l'atteinte viscérale, notamment chez les patients présentant des anomalies hématologiques inexplicables.

Bien que cette procédure permette d'identifier une infiltration de la moelle par des lymphocytes T malins, elle reste rarement indiquée car l'atteinte de la moelle osseuse est peu fréquente dans ces maladies selon miyashiro et al.. Dans notre étude, la biopsie de moelle osseuse n'a pas été

réalisée, et aucune donnée n'a été retrouvée dans les dossiers des patients analysés, ce qui reflète son caractère non systématique dans la gestion du SS au sein de notre pratique.

f. Biopsie cutané :

L'analyse des biopsies cutanées dans notre étude met en lumière certains critères caractéristiques qui peuvent orienter vers un diagnostic de lymphome cutané à cellules T, mais qui nécessitent une interprétation prudente en raison de la diversité des présentations.

- Infiltrat lymphocytaire atypique et épidermotropisme

Un des critères histopathologiques les plus importants dans le diagnostic du syndrome de Sézary est l'infiltrat lymphocytaire atypique, en particulier dans l'épiderme, connu sous le nom d'épidermotropisme. Dans notre étude, nous avons observé un infiltrat lymphocytaire atypique dans plusieurs biopsies, avec un épidermotropisme, caractéristique du SS.

Cette observation est bien en phase avec les données de la littérature, qui mentionnent que l'épidermotropisme est une caractéristique clé du SS, bien que sa présence ne soit pas toujours constante (Miyashiro et al.).

Cependant, la présence d'un infiltrat lymphocytaire atypique sans épidermotropisme ne permet pas d'éliminer le diagnostic de SS, Dewar et al. ont décrit que l'épidermotropisme peut parfois être absent, notamment dans les formes plus avancées de la maladie (82). Il est donc crucial d'interpréter l'infiltrat lymphocytaire en association avec d'autres critères immunohistochimiques.

- Profil immunohistochimique

L'immunohistochimie est un outil indispensable pour affiner le diagnostic du syndrome de Sézary. Dans notre étude, nous avons observé des profils immunohistochimiques caractéristiques du SS, notamment l'expression de CD3+ et CD4+, qui sont des marqueurs classiques des lymphocytes T. Guitart et al rapportent que ces marqueurs sont fréquemment exprimés dans les cellules tumorales du SS (83). Les cellules de Sézary expriment souvent le CD4 mais sont généralement négatives pour le CD8, ce qui correspond à notre observation.

L'absence de CD30 et CD20 dans les cellules lymphoïdes atypiques observées dans notre étude est également en accord avec la littérature. En effet, dans le syndrome de Sézary, l'expression de CD30 est relativement faible ou absente, contrairement à d'autres lymphomes cutanés à cellules T comme le lymphome anaplasique à grandes cellules où l'expression de CD30 est souvent plus marquée . (84)

De plus, CD7 est souvent perdu dans le SS, un phénomène que nous avons également observé dans certains des cas étudiés. L'absence de CD7 et de CD5 dans les lymphocytes tumoraux est bien documentée comme le décrit Kim et al. comme un signe distinctif des lymphomes cutanés à cellules T, en particulier dans le SS (85).

L'expression de Ki-67, un marqueur de prolifération cellulaire, a été observée chez deux patients, indiquant une prolifération accrue des cellules tumorales. Bien que Ki-67 soit souvent utilisé pour évaluer l'agressivité tumorale, des études montrent qu'une expression élevée n'est pas toujours associée à un pronostic plus défavorable dans le syndrome de Sézary (SS) comme le décrivent Raghavan et al. . Toutefois, une expression élevée de Ki-67 est fréquente dans les cas de transformation à grandes cellules, un phénomène lié à une évolution plus agressive de la maladie. Dans notre étude, l'expression de Ki-67 n'était pas assez élevée pour conclure à une transformation à grandes cellules, suggérant que les cas analysés pourraient être dans une phase moins agressive de la maladie.(86)

- Microabcès de Pautrier

Les microabcès de Pautrier, observés dans certaines biopsies, sont également un signe pathognomonique du syndrome de Sézary, bien qu'ils ne soient pas présents dans tous les cas. Ces microabcès se forment lorsque plusieurs lymphocytes atypiques s'agglutinent autour d'une cellule de Langerhans dans l'épiderme, une caractéristique souvent retrouvée dans les stades plus avancés du SS (vonderheid et al.) . Dans notre étude, la présence de ces microabcès dans certains cas confirme un aspect histopathologique typique du SS et est en accord avec les observations de la littérature, qui indique que les microabcès de Pautrier sont courants dans les formes érythrodermiques de SS.

Cependant, il est important de noter que l'absence de microabcès de Pautrier ne remet pas nécessairement en cause le diagnostic, car ce signe est parfois absent dans les formes plus discrètes ou précoces du SS.

- Les formes atypiques

Certains cas dans notre étude ont montré des aspects histopathologiques plus atypiques, tels qu'une dermite subaiguë ou une eczématiforme. Ces formes inflammatoires non spécifiques peuvent rendre le diagnostic du syndrome de Sézary plus difficile, car elles imitent parfois d'autres affections cutanées comme les dermatites ou les eczémas. Certaines études comme celle menée par Miyashiro et al. indique que dans les premiers stades du SS, le diagnostic peut être difficile en raison de la présentation clinique souvent subtile et de l'absence de critères histopathologiques évidents, d'où l'importance de réaliser des biopsies multiples, notamment lorsqu'un infiltrat lymphocytaire est observé sans épidermotropisme évident. (4)

Tableau 23 : Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques du syndrome de Sézary : Comparaison entre notre étude et la littérature

Critère diagnostique	Résultats de notre étude	Résultats de la littérature
Infiltrat lymphocytaire atypique et épidermotropisme	Observé dans plusieurs biopsies avec épidermotropisme, caractéristique du SS.	Miyashiro et al. mentionnent que l'épidermotropisme est une caractéristique clé du SS, mais il peut être absent dans les formes avancées (Dewar et al.) .
Profil immunohistochimique (IHC)	Expression de CD3+ et CD4+ sur les cellules lymphoïdes atypiques. Absence de CD30 et CD20. CD7 souvent perdu.	Guitart et al. rapportent que CD3+ et CD4+ sont fréquemment exprimés dans les cellules tumorales du SS, CD30 faible ou absent, CD7 souvent perdu (Kim et al.)
Expression de Ki-67	Observé dans 2 patients, mais l'expression n'était pas suffisamment élevée pour conclure à une transformation à grandes cellules.	Raghavan et al. indiquent que Ki-67 est utilisé pour évaluer l'agressivité, mais n'est pas toujours associé à un pronostic défavorable.
Microabcès de Pautrier	Présent dans certains cas, signe pathognomonique du SS.	Vonderheid et al. rapportent que les microabcès de Pautrier sont courants dans les formes érythrodermiques, mais absents dans certains cas.
Formes atypiques (dermite subaiguë, eczématiforme)	Certains patients ont montré des aspects histopathologiques atypiques, rendant le diagnostic plus difficile.	Miyashiro et al. soulignent que dans les stades précoces, le diagnostic peut être difficile à poser en raison de la présentation clinique subtile et des critères histopathologiques non évidents.

g. Examens biologiques secondaires

Dans le cadre du suivi et du diagnostic du syndrome de Sézary (SS), plusieurs paramètres biologiques peuvent fournir des informations clés sur l'évolution de la maladie et son pronostic. L'évaluation des marqueurs biologiques joue un rôle crucial, non seulement pour la surveillance

de l'activité tumorale, mais aussi pour le suivi des complications associées à cette affection. Dans notre étude, plusieurs anomalies biologiques ont été observées.

- Lactate Déshydrogénase (LDH)

Dans notre étude, une élévation de la LDH a été observée chez la majorité des patients. Ce marqueur est couramment associé à une activité tumorale importante, et une augmentation de son taux est souvent reliée à un pronostic défavorable dans les lymphomes cutanés, y compris dans le syndrome de Sézary. La LDH est une enzyme impliquée dans la conversion du lactate en pyruvate, et son taux élevé peut indiquer la présence de cellules tumorales prolifératives.

- Dosage de la Vitamine D

Concernant la vitamine D, nos résultats révèlent une hypovitaminose D chez trois de nos patients, ce qui rejoint certaines données de la littérature suggérant qu'un faible taux de vitamine D pourrait jouer un rôle dans le développement et la progression des lymphomes cutanés, notamment le SS. Des études antérieures, comme celles de Miyashiro et al., ont montré que les faibles niveaux de vitamine D pourraient être un facteur déclencheur important pour les processus lymphoprolifératifs cutanés, en particulier dans le cadre du SS.

- Sérologie Hépatique

Une sérologie hépatique positive a été retrouvée chez un de nos patients. Bien que cet élément n'ait pas montré de lien direct avec l'activité tumorale dans notre étude, il est important de mentionner que les infections virales chroniques ont été décrites comme des facteurs déclenchants des processus lymphoprolifératifs, comme l'a souligné Miyashiro et al. Ces infections chroniques, notamment virales, peuvent jouer un rôle clé dans la perturbation du système immunitaire, entraînant une activation anormale des lymphocytes T et favorisant le développement de pathologies telles que le syndrome de Sézary. Le rôle exact de ces infections reste encore à approfondir, mais elles sont considérées comme des éléments contributifs dans l'apparition et la progression de ce type de lymphome.

- Dosage de la CRP et de la Vitesse de Sédimentation (VS)

Dans notre étude, la vitesse de sédimentation (VS) était élevée chez la majorité de nos patients, ce qui témoigne de la présence d'un processus inflammatoire actif. Cette élévation de la VS est un indicateur classique de l'inflammation et peut être observée dans divers contextes, y compris dans les lymphomes cutanés comme le syndrome de Sézary.

En revanche, la CRP (protéine C-réactive), qui est un autre marqueur inflammatoire, était élevée chez deux de nos patients. Dans ces cas, un bilan exhaustif à la recherche d'un foyer infectieux a été effectué. Ce bilan a permis de détecter une infection urinaire, confirmée par un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

- Dosage de l'albuminémie

L'hypoalbuminémie a été notée chez 50 % de nos patients, ce qui peut refléter une perte protéique importante en raison de l'érythrodermie. Bien que cette perturbation soit plus fréquente dans les formes avancées du SS, son impact sur le pronostic reste ambigu et nécessite des études plus approfondies.

- Bêta-2 Microglobuline

La bêta-2 microglobuline, souvent associée à un pronostic plus sombre dans les lymphomes cutanés, y compris le syndrome de Sézary, est un marqueur potentiellement important pour évaluer la progression de la maladie. Elle fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 et joue un rôle dans la survie et la prolifération des cellules tumorales. Des niveaux élevés de bêta-2 microglobuline sont fréquemment observés dans les stades avancés du syndrome de Sézary. Cependant, après avoir analysé les dossiers des patients inclus dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de données concernant le dosage de la bêta-2 microglobuline.

- IL-13

L'IL-13, une cytokine impliquée dans la régulation de l'inflammation et de la réponse immunitaire, a également été décrite comme un biomarqueur potentiellement associé à la progression du syndrome de Sézary. Cette cytokine est souvent observée à des niveaux élevés

Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de SEZARY

dans les stades avancés de la maladie. Cependant, tout comme pour la bêta-2 microglobuline, aucune donnée concernant le dosage de l'IL-13 n'a été trouvée dans les dossiers des patients que nous avons étudiés.

Examen secondaire	Résultats dans notre étude	Observations dans la littérature
Lactate Déshydrogénase (LDH)	Élévation de la LDH chez la majorité des patients, indicative d'une activité tumorale importante.	La LDH est couramment associée à un pronostic défavorable dans les lymphomes cutanés, y compris le syndrome de Sézary, comme le souligne Miklos et al.
Dosage de la Vitamine D	Hypovitaminose D observée chez trois patients.	Un faible taux de vitamine D pourrait favoriser le développement des lymphomes cutanés et la progression du SS, comme suggéré par Miyashiro et al.
Sérologie Hépatique	Sérologie hépatique positive chez un patient, sans lien direct avec l'activité tumorale.	Infections virales chroniques ont été identifiées comme facteurs déclenchants dans le développement de lymphomes cutanés, selon Miyashiro et al.
Dosage de la CRP et de la Vitesse de Sédimentation (VS)	La VS était élevée chez la majorité des patients. La CRP était élevée chez deux patients, avec détection d'une infection urinaire.	La VS et la CRP sont des marqueurs inflammatoires fréquemment élevés dans le syndrome de Sézary. Un processus inflammatoire actif est souvent observé, comme le rapportent Miyashiro et al.
Dosage de l'albuminémie	Hypoalbuminémie notée chez 50 % des patients.	L'hypoalbuminémie est plus fréquente dans les formes avancées du SS, mais son impact sur le pronostic reste ambigu, comme l'indiquent Miyashiro et al.
Bêta-2 Microglobuline	Aucun dosage disponible dans les dossiers des patients.	La bêta-2 microglobuline est un marqueur associé à un pronostic plus sombre dans le syndrome de Sézary, surtout dans les stades avancés, selon Miklos et al.
IL-13	Aucun dosage disponible dans les dossiers des patients.	L'IL-13 est une cytokine impliquée dans la progression du syndrome de Sézary et est souvent élevée dans les stades avancés, selon Miklos et al.

Tableau 24 : Examen Secondaires dans le Syndrome de Sézary : Résultats de Notre Étude et Comparaison avec la Littérature

2.3. Bilan extension :

2.3-1 Clinique:

Dans notre étude, tous les patients inclus présentaient des signes cliniques évocateurs d'une forme avancée du syndrome de Sézary, notamment une érythrodermie marquée, avec une surface cutanée affectée dépassant les 80%. Cet aspect est un indicateur important d'une progression de la maladie vers des stades plus graves, correspondant à un critère majeur dans la classification clinique des patients. En outre, tous les patients de notre cohorte avaient des lymphadénopathies. Ces adénopathies étaient fréquemment associées à des ganglions cliniquement anormaux, présentant une consistance ferme et parfois des bords irréguliers, caractéristiques des ganglions pathologiques retrouvés dans le cadre du syndrome de Sézary.

Cette constatation a conduit à la nécessité d'une évaluation clinique approfondie afin d'exclure d'éventuelles complications associées à l'extension de la maladie, telles que des atteintes viscérales. Dans ce contexte, un examen abdominal a été réalisé systématiquement chez tous les patients pour évaluer la présence d'organomégalie. Cet examen a révélé une splénomégalie et une hépatomégalie chez la plupart de nos patients, suggérant une possible implication des organes internes dans l'évolution de la maladie.

l'examen pleuropulmonaire, cardiaque et l'examen des autres appareils n'ont révélé aucune anomalie significative. Cela a permis d'écarter les complications respiratoires ou cardiaques

2.3-2 Biopsie des aires ganglionnaire :

la biopsie d'exérèse des ganglions lymphatiques anormaux est fréquemment recommandée pour évaluer les adénopathies,.

Olsen et al. soulignent que les ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux doivent être prioritairement ciblés lors de la biopsie, notamment en cas de multiples adénopathies volumineuses, afin de permettre une évaluation histopathologique précise et d'exclure d'éventuelles implications malignes ou systémiques.

Dans notre étude, des biopsies ganglionnaires ont également été réalisées chez la plupart des patients afin d'explorer la nature des adénopathies. Les résultats ont montré des éléments

non spécifiques, tels qu'une lymphadénite réactionnelle et une adénite dermatopathique, aucune infiltration lymphomateuse significative n'a été retrouvée dans les ganglions analysés, ce qui pourrait suggérer que les adénopathies dans notre cohort étaient principalement d'origine réactionnelle plutôt que maligne.(4)

2.3-3 Imagerie :

L'imagerie joue un rôle clé dans l'évaluation de l'extension du syndrome de Sézary, notamment pour détecter les adénopathies profondes et les métastases viscérales. Selon une étude d'Olsen et al., la Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM TAP) est recommandée pour tous les stades, à l'exception du stade T1, car elle permet de visualiser les adénopathies profondes et les anomalies viscérales. Par ailleurs, le FDG-PETScan est particulièrement utile pour mesurer l'activité néoplasique dans les ganglions lymphatiques et les viscères, et devient essentiel dans les stades avancés pour évaluer l'intensité de l'activité tumorale.

Dans notre étude, tous les patients ont subi une TDM TAP pour évaluer l'extension de la maladie. Les résultats ont montré une absence d'anomalies chez 37,5 % des patients, ce qui est cohérent avec les observations d'Olsen et al., qui rapportent que, dans certains cas, la TDM peut ne pas révéler de signes d'extension. Cependant, pour les autres patients, la TDM TAP a mis en évidence des lymphadénopathies sus et sous-diaphragmatiques, confirmant la présence de ganglions anormaux dans ces zones, comme recommandé dans la littérature pour des adénopathies cliniquement suspectes.(5)

En outre, l'imagerie a permis de détecter d'autres anomalies. Un patient a présenté un aspect nodulaire du foie, suggérant des lésions hépatiques focales, tandis qu'un autre a montré des signes de fibrose pulmonaire diffuse, pouvant être liés soit à des complications paranéoplasiques associées au syndrome de Sézary, soit à des effets secondaires de la maladie elle-même. Ces résultats concordent avec les conclusions de Hughes et al., qui ont souligné que des manifestations paranéoplasiques et des atteintes viscérales peuvent être observées à

l'imagerie dans le contexte du syndrome de Sézary, renforçant ainsi l'importance de l'imagerie pour détecter ces complications dans les stades avancés de la maladie.(87)

Tableau 25 : Bilan d'Extension du Syndrome de Sézary : Résultats de Notre Étude et Comparaison avec la Littérature

Examen ou Méthode	Résultats dans notre étude	Observations dans la littérature
Clinique	Tous les patients présentent une érythrodermie marquée, avec une surface cutanée affectée dépassant les 80%. Lymphadénopathies fréquemment associées à des ganglions fermes et irréguliers. Splénomégalie et hépatomégalie observées chez la majorité des patients. Examen pleuropulmonaire et cardiaque sans anomalies.	Le rôle d'un examens cliniques détaillé organe par organe est essentiel pour détecter les complications viscérales, comme rapporté par Olsen et al..
Biopsie des aires ganglionnaires	Biopsies ganglionnaires réalisées chez la plupart des patients. Résultats : lymphadénite réactionnelle et adénite dermatopathique, aucune infiltration lymphomateuse significative retrouvée.	Les biopsies des ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux sont recommandées pour évaluer une éventuelle extension , comme rapporté par Olsen et al..
Imagerie (TDM TAP et FDG-PETScan)	TDM TAP réalisée chez tous les patients. Absence d'anomalies chez 37,5 % des patients. Lymphadénopathies sus et sous-diaphragmatiques observées chez les autres. Anomalies : nodules hépatiques et fibrose pulmonaire.	La TDM TAP est recommandée pour détecter les adénopathies profondes et les anomalies viscérales comme mentionné par Olsen et al.. Le FDG-PETScan est essentiel pour mesurer l'activité tumorale particulièrement dans les stades avancés, selon Olsen et al.. Les atteintes viscérales et paranéoplasiques peuvent être visibles à l'imagerie, comme le note Hughes et al..

3. Prise en charge :

3.1. Traitement Non Spécifique

3.1-1 Traitement Préventif

Le traitement préventif de la thromboembolie a été administré à 37,5% des patients, conforme à ce qui est rapporté par Miklos et al., qui indiquent que les patients atteints du syndrome de Sézary sont particulièrement à risque de thromboembolie en raison de l'inflammation systémique et des traitements chimiothérapeutiques.

Dans notre étude, cette prophylaxie a été réalisée à l'aide de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), administrée par injection sous-cutanée. La dose était ajustée en fonction du poids corporel des patients, conformément aux recommandations cliniques, afin de garantir une anticoagulation efficace tout en minimisant le risque de saignement. La mise en place de cette prophylaxie est un élément essentiel dans la gestion de cette pathologie complexe, visant à prévenir les complications thromboemboliques, qui peuvent aggraver l'état général des patients et compromettre leur pronostic.(72)

3.1-2 Traitement Symptomatique

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique comprenant l'hyperhydratation intraveineuse et l'hydratation cutanée, visant à prévenir la déshydratation et à améliorer l'état général des patients.

Ces mesures sont alignées avec les recommandations de Hernandez et al. (88), qui soulignent l'importance de la gestion des symptômes cutanés dans le syndrome de Sézary. Par ailleurs, l'administration d'antihistaminiques pour limiter le prurit est soutenue par Yamamoto et al. (89) , qui documentent les effets bénéfiques de ces médicaments pour améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'intensité des symptômes prurigineux.

3.1-3 Traitements Associés

a) Traitement de l'Hypertension Artérielle (HTA)

Les patients présentant une hypertension artérielle ont été traités avec des bêta-bloquants. Cette approche est recommandée par Kim et al. (90) , qui insistent sur la gestion des

comorbidités cardiovasculaires dans le syndrome de Sézary, en raison des effets secondaires potentiels des traitements chimiothérapeutiques sur le système cardiovasculaire.

b) Antibiothérapie

Une antibiothérapie a été instaurée chez les patients présentant des infections urinaires confirmées par ECBU. Santos et al. (91) soulignent que les patients atteints de lymphomes cutanés, comme le syndrome de Sézary, sont particulièrement vulnérables aux infections en raison de l'immunodépression causée par les traitements. L'antibiothérapie ciblée est donc essentielle pour prévenir les infections et leurs complications.

c) Supplémentation en Vitamine D

La supplémentation en vitamine D a été utilisée pour corriger les carences, souvent observées dans les pathologies inflammatoires chroniques. Zhao et al. (92) montrent que ces carences sont fréquentes dans le syndrome de Sézary et que la supplémentation peut améliorer la fonction immunitaire et osseuse, tout en réduisant l'inflammation systémique.

Tableau 26 : Traitements non spécifiques dans le syndrome de Sézary : comparaison entre notre étude et la littérature

Traitement	Notre étude	Littérature
Traitement préventif de la thromboembolie	Utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) administrée par voie sous-cutanée, ajustée au poids. Utilisée chez 37,5 % des patients.	Recommandée par Miklos et al. pour les patients atteints du syndrome de Sézary en raison du risque thromboembolique accru lié à l'inflammation systémique et aux chimiothérapies.
Traitement symptomatique (hydratation)	Tous les patients ont reçu une hyperhydratation intraveineuse et une hydratation cutanée.	Recommandé par Hernandez et al. pour améliorer l'état général et limiter les complications cutanées.
Antihistaminiques	Utilisés pour soulager le prurit.	Soutenus par Yamamoto et al., qui insistent sur leur efficacité pour améliorer la qualité de vie.
Traitement de l'hypertension artérielle	Bêta-bloquants prescrits aux patients hypertendus.	Recommandé par Kim et al. pour prévenir les effets cardiovasculaires secondaires aux traitements.
Antibiothérapie ciblée	Mise en place chez les patients avec infection urinaire confirmée.	Recommandée par Santos et al., en raison de l'immunodépression des patients atteints de lymphomes cutanés.
Supplémentation en vitamine D	Administrée en cas de carence.	Zhao et al. la recommandent pour ses effets bénéfiques sur l'immunité et l'inflammation.

3.2. Traitement Curatif

3.2-1 Corticostéroïdes topiques :

Dans notre étude, une corticothérapie topique a été administrée à tous les patients sous forme de préparations magistrales, associant un émollient et un corticostéroïde de forte action. Cette approche visait à contrôler l'inflammation cutanée et à réduire les symptômes de prurit et d'érythrodermie, fréquents dans le syndrome de Sézary. Les corticostéroïdes topiques, en particulier ceux à forte puissance, sont utilisés pour leur capacité à moduler la réponse inflammatoire et à inhiber la prolifération des cellules T malignes dans la peau. Leur action dans le cadre du syndrome de Sézary consiste à atténuer les manifestations cutanées, notamment l'érythrodermie et les plaques, tout en réduisant les risques d'infection secondaire liés à

l'altération de la barrière cutanée. Bien qu'efficaces à court terme pour améliorer les symptômes cutanés, ces traitements doivent être utilisés avec précaution. (57)

3.2-2 Gemcitabine

La gemcitabine est antimitotiques analogue de la pyrimidine (un dérivé de la base azotée cytosine), et il agit en inhibant l'ADN polymérase et la synthèse de l'ADN. En interférant avec la réplication de l'ADN, la gemcitabine empêche la prolifération cellulaire, utilisée dans le traitement du syndrome de Sézary, notamment dans les formes réfractaires ou avancées de la maladie. Elle agit en réduisant la prolifération des cellules T malignes responsables du processus tumoral.

La gemcitabine a été administrée à un patient, et son efficacité contre le syndrome de Sézary est bien documentée dans la littérature. Buzyn et al. (93) démontrent que la gemcitabine est une option thérapeutique efficace contre les lymphomes à cellules T, y compris dans le cadre du syndrome de Sézary. Elle est souvent utilisée lorsque d'autres traitements ont échoué, ce qui correspond aux pratiques observées dans la gestion des formes plus avancées de la maladie.

3.2-3 Photophorèse Extracorporelle

La photophorèse extracorporelle a été utilisée dans plusieurs cas, soit en monothérapie, soit en combinaison avec d'autres traitements. Sene et al. (94) rapportent que cette technique, combinée à des traitements systémiques comme la gemcitabine ou le méthotrexate, améliore significativement les symptômes cutanés et les manifestations systémiques du syndrome de Sézary. La photophorèse extracorporelle reste ainsi un traitement de choix dans la gestion des formes plus sévères de la maladie.

3.2-4 Méthotrexate

Le méthotrexate a été utilisé dans la prise en charge du syndrome de Sézary, en particulier en association avec d'autres traitements comme la photophorèse extracorporelle. Greer et al. (5) confirment que le méthotrexate est une option thérapeutique de fond dans cette pathologie, bien qu'il puisse entraîner des échecs thérapeutiques chez certains patients, comme cela a été observé dans certains cas cliniques. L'association avec la photophorèse extracorporelle est souvent proposée pour maximiser l'efficacité du traitement.

3.2-5 Chimiothérapie (COP et autres)

Le protocole COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) a été utilisé dans un cas, en combinaison avec la gemcitabine et la photophorèse extracorporelle. Ce traitement reste une option recommandée, notamment chez les patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par des traitements de première ligne. Bonifaz et al. confirment que ce type de chimiothérapie est encore fréquemment utilisé dans les protocoles de traitement du syndrome de Sézary, en particulier dans les formes plus agressives. (95)

Tableau 27 : Traitements Curatifs pour le Syndrome de Sézary : Pratiques dans Notre Étude et Recommandations Littéraires

Traitement	Dans notre étude	Recommandations dans la littérature
Corticostéroïdes topiques	Utilisation de préparations magistrales associant un émollient et un corticostéroïde de forte action pour contrôler l'inflammation cutanée, réduire le prurit et l'érythrodermie.	EORTC : Recommandés pour réduire les manifestations cutanées et moduler la réponse inflammatoire.
Gemcitabine	Administrée à un patient pour traiter la forme avancée de la maladie.	Miyashiro et al. : Utilisée dans les formes réfractaires ou avancées du syndrome de Sézary. Efficacité documentée.
Photophorèse extracorporelle	Utilisée en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements.	EORTC : Technique recommandée pour les formes sévères du syndrome de Sézary, particulièrement combinée avec la gemcitabine ou le méthotrexate. [Miyashiro et al.]
Méthotrexate	Utilisé en association avec d'autres traitements comme la photophorèse extracorporelle.	Miyashiro et al. : Recommandé comme traitement de fond dans le syndrome de Sézary, bien qu'il puisse échouer dans certains cas.
Chimiothérapie (COP et autres)	Utilisé dans un cas spécifique, en association avec la gemcitabine et la photophorèse extracorporelle.	EORTC : Protocole COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) recommandé pour les formes plus agressives du syndrome de Sézary.

4. Surveillance :

Dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique au syndrome de Sézary (SS), il existe plusieurs outils d'évaluation recommandés par l'EORTC et l'ISCL, comme le score SWAT, qui prend en compte des critères tels que la réponse sanguine, ganglionnaire, la durée de rémission, le délai de progression de la maladie et la survie sans progression [99]. Ce score permet ainsi d'obtenir une vision complète de l'évolution de la maladie sous traitement.

Le rythme de surveillance dépend de l'état clinique du patient et des traitements en cours. Il inclut un suivi clinique, biologique et histologique, tout en tenant compte des effets secondaires des traitements administrés. Cette surveillance peut être mensuelle ou semestrielle, selon les cas. Cependant, il est souvent conseillé que le suivi du SS soit effectué en milieu hospitalier avec des contrôles mensuels, tout en réévaluant régulièrement le rapport bénéfice/risque et en gérant les effets indésirables des thérapies.

Dans notre étude, étant donné que les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, il n'a pas été possible de mettre en place une surveillance continue pour évaluer en temps réel l'évolution de l'état des patients. Cela a limité notre capacité à ajuster le suivi en fonction de la réponse au traitement et à observer les variations de l'état clinique des malades au fil du temps.



CONCLUSION



Le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Sézary, une forme rare et agressive de lymphome cutané à cellules T, nécessitent une approche globale, multidisciplinaire et hautement spécialisée. À travers cette thèse intitulée

place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de Sézary, nous avons démontré que le laboratoire d'hématologie joue un rôle central dans le diagnostic précoce et le suivi des patients. Cependant, le processus de diagnostic et de traitement du syndrome de Sézary ne se limite pas aux seules investigations hématologiques, mais implique une coordination étroite entre divers services médicaux.

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique rigoureuse, soutenue par des examens de laboratoire, tels que la cytométrie en flux, la numération sanguine, l'étude des cellules de Sézary et les analyses immunohistochimiques des biopsies cutanées. Cependant, il est important de souligner que, pour obtenir un diagnostic précis et complet, ce processus implique une collaboration étroite entre plusieurs disciplines : la dermatologie, l'hématologie biologique, l'immunologie, l'anatomopathologie et l'hématologie clinique. Chacune de ces spécialités apporte des éléments clés dans la compréhension de l'évolution de la maladie et la personnalisation du traitement.

Le traitement du syndrome de Sézary, notamment dans ses formes avancées et réfractaires, repose sur une prise en charge thérapeutique combinée, impliquant des traitements topiques, des thérapies systémiques et parfois des techniques comme la photophorèse extracorporelle ou la chimiothérapie. Ces interventions nécessitent une surveillance étroite et une réévaluation continue de la réponse thérapeutique, ce qui rend indispensable une approche multidisciplinaire.

Enfin, le pronostic du syndrome de Sézary reste complexe et dépend largement de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic et de la réponse au traitement. Une prise en charge rapide et bien coordonnée peut améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients. Cette thèse souligne donc l'importance d'un parcours de soins holistique, dans lequel le laboratoire d'hématologie, bien que crucial pour le diagnostic, s'intègre dans un réseau plus large d'expertise, garantissant une prise en charge optimale pour chaque patient.

En conclusion, le diagnostic et le traitement du syndrome de Sézary nécessitent une approche pluridisciplinaire, où l'hématologie joue un rôle clé, mais dans un contexte où la collaboration entre dermatologues, hématologues, immunologues, pathologistes et cliniciens est essentielle pour améliorer les résultats thérapeutiques et pronostiques de cette maladie complexe.



Limites de l'étude :

Notre étude présente plusieurs limites qu'il convient de souligner afin d'en interpréter les résultats avec prudence :

- L'échantillon de patients inclus était restreint, ce qui limite la portée statistique de l'analyse. Ce faible effectif s'explique en partie par la période d'étude, qui a coïncidé avec la pandémie de COVID-19, durant laquelle les hospitalisations étaient réduites, entraînant un retard diagnostique probable chez certains patients.
- L'analyse a été réalisée à partir des dossiers médicaux, ce qui n'a pas permis un suivi clinique direct ni une évaluation en temps réel de l'évolution des patients. Cette approche expose également à un risque de données manquantes ou incomplètes.
- Certains marqueurs en cytométrie en flux, n'ont pas pu être analysés, limitant ainsi la précision du phénotypage des cellules tumorales.
- Aucun examen de biologie moléculaire n'a été effectué dans notre série, ce qui a privé l'analyse d'éléments diagnostiques complémentaires pourtant aujourd'hui essentiels dans la prise en charge du syndrome de Sézary.
- Le bilan d'extension des patients était incomplet dans plusieurs cas. En particulier, aucune biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'a été réalisée et le PET-Scan, examen d'imagerie métabolique de référence, n'a pas été utilisé, ce qui a pu sous-estimer une atteinte viscérale éventuelle.
- La stadification sanguine, étape clé du diagnostic, a été rendue difficile par l'absence d'évaluation du marqueur CD26, dont la négativité est pourtant un critère important dans la caractérisation des cellules Sézary.
- Enfin, l'absence de suivi prospectif a limité l'analyse du devenir des patients, en particulier l'évaluation de la réponse thérapeutique, la tolérance des traitements, et les données de survie.

Recommandations :

Afin de renforcer la contribution du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de Sézary et d'optimiser la prise en charge des patients, plusieurs pistes d'amélioration peuvent être envisagées :

- L'élargissement de l'échantillon étudié, notamment par l'inclusion de cas sur une période plus longue ou en collaboration inter-centres, permettrait une meilleure robustesse statistique et une représentativité accrue des résultats.
- La mise en place d'un suivi prospectif permettrait de recueillir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques en temps réel, offrant ainsi une vision dynamique de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement.
- Une interprétation plus approfondie des marqueurs cytométriques, avec l'utilisation de panels optimisés et standardisés, permettrait d'améliorer la détection et la caractérisation des cellules tumorales dans le sang périphérique.
- L'intégration de la biologie moléculaire, affinerait les diagnostics et pourrait ouvrir la voie à des approches thérapeutiques ciblées.
- Un bilan d'extension plus complet, incluant systématiquement la réalisation de la biopsie ostéo-médullaire et du PET-Scan, offrirait une évaluation plus précise du stade de la maladie.
- Enfin, une stadification sanguine rigoureuse, incluant notamment l'étude du marqueur CD26 , permettrait une classification plus fidèle des patients selon les critères EORTC-ISCL et une adaptation thérapeutique plus personnalisée.



RÉSUMÉ

Le syndrome de Sézary (SS) est une forme rare et agressive de lymphome cutané à cellules T, souvent diagnostiqué lors de manifestations cliniques telles que l'érythrodermie, le prurit.

L'objectif principal de cette étude est de démontrer le rôle fondamental du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de Sézary (SS), une pathologie rare et complexe. Cette étude rétrospective et prospective, menée sur une période de cinq ans allant de janvier 2019 à janvier 2024, a inclus huit patients hospitalisés au service de dermatologie de l'Hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI de Marrakech, chez lesquels le diagnostic du syndrome de Sézary a été retenu.

Le processus diagnostique a débuté par une évaluation clinique où l'érythrodermie et le prurit ont été retrouvés chez tous les patients, accompagnés de symptômes tels que la kératose palmo-plantaire, l'alopécie, les fissures et les squames. Ces signes cliniques ont motivé un examen biologique, avec des résultats de numération formule sanguine (NFS) montrant une hyperleucocytose et une lymphocytose. La présence des cellules de Sézary, retrouvées sur le frottis sanguin avec plus de 10 % des lymphocytes circulants ou à un nombre absolu supérieur à 1000 cellules/ μ L, a été un critère diagnostique clé.

Pour confirmer ce diagnostic, une analyse immunophénotypique a été réalisée, utilisant des marqueurs spécifiques, permettant d'identifier les cellules tumorales et de différencier les cellules de Sézary des autres pathologies lymphoprolifératives cutanées. En complément, des biopsies cutanées ont été réalisées pour affiner le diagnostic. Les études anatomopathologiques ont révélé dans la plupart des cas des altérations typiques du syndrome de Sézary, notamment la présence de lymphocytes atypique et un epidermotropisme, ce qui a renforcé la suspicion clinique. L'immunohistochimie a également joué un rôle crucial dans l'analyse des biopsies cutanées, en permettant la détection de marqueurs spécifiques et la mise en évidence de la perte de l'expression de certaines molécules, ce qui est caractéristique du syndrome de Sézary. Ces examens, combinés aux données cliniques et biologiques, ont permis de poser un diagnostic précis.

En parallèle, un bilan d'extension complet a été effectué, incluant un examen clinique de tous les appareils et une tomodensitométrie (TDM) chez tous les patients, afin d'évaluer l'atteinte systémique et de déterminer la stadification de la maladie. Ce bilan est essentiel pour orienter les décisions thérapeutiques, qui ont inclus des traitements topiques comme les corticostéroïdes à forte puissance pour gérer l'inflammation cutanée, ainsi que des traitements systémiques tels que la gemcitabine et la photophorèse extracorporelle et la chimiothérapie, dans les formes plus sévères.

Cette étude met en lumière l'approche multidisciplinaire indispensable dans la prise en charge du syndrome de Sézary, qui inclut l'hématologie biologique, la dermatologie, l'hématologie clinique et l'anatomie pathologique. Chaque discipline apporte des éléments clés dans l'établissement d'un diagnostic précis et dans la personnalisation du traitement.

L'hématologie biologique joue un rôle central non seulement dans la détection des cellules de Sézary et l'immunophénotypage, mais aussi dans le suivi des réponses thérapeutiques et l'évaluation des effets secondaires. Parallèlement, la dermatologie contribue à l'évaluation clinique des manifestations cutanées et à la mise en place des traitements locaux, tandis que l'anatomie pathologique fournit des informations précieuses à travers les biopsies et les analyses histologiques. Cette collaboration interdisciplinaire est essentielle pour une gestion optimale de la maladie, car elle permet de combiner les connaissances cliniques et biologiques pour améliorer la précision du diagnostic, affiner les stratégies thérapeutiques et surveiller l'évolution de la maladie. En conclusion, l'étude souligne l'importance de cette approche intégrée, dans laquelle l'hématologie, bien qu'un pilier central, fonctionne en synergie avec d'autres spécialités médicales pour améliorer le pronostic des patients atteints du syndrome de Sézary.

Summary

Sézary syndrome (SS) is a rare and aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma, typically diagnosed at an advanced stage, presenting with clinical features such as erythroderma and pruritus. The primary objective of this study is to highlight the fundamental role of the hematology laboratory in the diagnosis of Sézary syndrome, a rare and complex hematodermatological disorder. This retrospective and prospective study was conducted over a five-year period, from January 2019 to January 2024, and included eight patients hospitalized in the Dermatology Department of Arrazi Hospital, CHU Mohammed VI of Marrakech, in whom the diagnosis of Sézary syndrome was confirmed.

The diagnostic process began with clinical evaluation, where erythroderma and pruritus were observed in all patients, often accompanied by palmar-plantar keratosis, alopecia, fissures, and scaling. These clinical findings prompted biological investigations, notably complete blood counts (CBC), which revealed hyperleukocytosis and lymphocytosis. The presence of Sézary cells—defined as more than 10% of circulating lymphocytes or an absolute count exceeding 1000 cells/ μ L—was a key diagnostic criterion, confirmed by peripheral blood smear examination.

To further substantiate the diagnosis, immunophenotyping was performed using specific markers to identify malignant T-cell clones and differentiate Sézary cells from other cutaneous lymphoproliferative disorders. Additionally, skin biopsies were carried out to refine the diagnosis. Histopathological analysis typically revealed features consistent with Sézary syndrome, including atypical lymphocytic infiltrates and epidermotropism. Immunohistochemistry also played a critical role by detecting specific markers and highlighting the loss of expression of certain surface molecules—findings that are characteristic of Sézary syndrome. The combination of clinical, hematological, immunophenotypic, and histological data allowed for a precise diagnosis.

A comprehensive staging workup was performed in parallel, involving full systemic examination and thoraco-abdomino-pelvic CT (TAP CT) imaging for all patients, to assess

systemic involvement and determine disease staging. This workup was essential for guiding therapeutic decisions, which included high-potency topical corticosteroids for managing cutaneous inflammation, as well as systemic therapies such as gemcitabine, extracorporeal photopheresis, and chemotherapy in more severe or refractory cases.

This study underscores the indispensable multidisciplinary approach required for the effective management of Sézary syndrome, involving biological hematology, clinical hematology, dermatology, and pathological anatomy. Each specialty contributes essential components to accurate diagnosis and personalized therapy. Biological hematology plays a central role not only in identifying Sézary cells and performing immunophenotyping, but also in monitoring therapeutic responses and adverse effects. Dermatology contributes through clinical evaluation and implementation of local therapies, while anatomical pathology provides critical insights through histological and immunohistochemical examination of skin biopsies.

This interdisciplinary collaboration is fundamental to the optimal management of Sézary syndrome, as it enables the integration of clinical and biological expertise to enhance diagnostic precision, refine treatment strategies, and monitor disease progression. In conclusion, this study emphasizes the importance of an integrated approach in which hematology, while being a central pillar, operates in synergy with other medical specialties to improve the prognosis and quality of life of patients affected by Sézary syndrome.

ملخص

يُعدّ متلازمة سيزاري (Sézary Syndrome) شكلاً نادراً وعنيفاً من الأورام اللمفاوية الجلدية من نوع الخلايا التائية، وغالباً ما يُشخص في مراحل متقدمة من خلال مظاهر سريرية تشمل الحمى الجلدية (الإريثرودرما) والحكة. الهدف الأساسي من هذه الدراسة هو إبراز الدور المحوري الذي يلعبه مختبر أمراض الدم في تشخيص متلازمة سيزاري، باعتبارها مرضاً نادراً ومعقداً في آن واحد. وقد أجريت هذه الدراسة بشكل استعادي واستشراقي على مدى خمس سنوات، من يناير 2019 إلى يناير 2024، وشملت ثمانية مرضى تمت معالجتهم في مصلحة الأمراض الجلدية بمستشفى الرازي التابع للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، حيث تم تأكيد تشخيص المتلازمة لديهم.

بدأ المسار التشخيصي بالتقييم السريري، حيث ظهرت لدى جميع المرضى علامات الإريثرودرما والحكة، مصحوبة بأعراض أخرى مثل التقرن في الراحتين والأخمصين، تساقط الشعر، التشنجات، والقشور الجلدية. هذه الأعراض السريرية دفعت إلى إجراء تحاليل دموية، أظهرت العدّ الدموي الكامل وجود فرط كريات بيض ولفاويات. كما كشفت لطاخة الدم المحيطي عن وجود خلايا سيزاري، والتي شُخصت عند

تجاوز عدد اللفاويات غير الطبيعية نسبة 10% من اللفاويات الكلية أو عدد مطلق يفوق 1000 خلية/ميكروليتر، وهو معيار رئيسي للتشخيص.

ولتعزيز دقة التشخيص، تم إجراء تحليل مناعي خلوي (immunophenotyping) باستخدام مؤشرات نوعية مكنت من التعرف على الخلايا الورمية وتمييزها عن باقي الاضطرابات اللمفاوية الجلدية الأخرى. كما أجريت خزعات جلدية خضعت لتحليل تشريحي مرضي، أظهر في معظم الحالات وجود تغييرات نموذجية لمتلازمة سيزاري، من بينها ارتشاح اللفاويات الشاذة وتوجهها نحو البشرة

(epidermotropism) وقد ساهمت الدراسة المناعية النسيجية

(immunohistochemistry) بشكل كبير في تعزيز هذا التشخيص، من خلال إبراز فقدان التعبير عن بعض الجزيئات السطحية، وهو ما يُعدّ سمة مميزة لهذا المرض.

إلى جانب ذلك، تم إجراء تقييم شامل لمدى انتشار المرض، شمل الفحص السريري لكافة الأجهزة الحيوية والتصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض (TDM TAP) لدى جميع المرضى، وذلك بغرض تحديد مدى الإصابة الجهازية وتقدير مرحلة المرض بدقة. وقد استند إلى هذه المعطيات لتحديد الخيارات العلاجية، التي تنوعت بين العلاج الموضعي باستخدام الكورتيكوستيرويدات القوية لتخفيف الالتهاب الجلدي، والعلاجات الجهازية مثل الجيمسيتين، الفوتوفيروز خارج الجسم (extracorporelle) (photopheresis)، والعلاج الكيميائي في الحالات المتقدمة.

تُبرز هذه الدراسة أهمية النهج متعدد التخصصات في تدبير متلازمة سيزاري، والذي يجمع بين أمراض الدم البيولوجية، وأمراض الجلد، وأمراض الدم السريرية، وعلم التشريح المرضي. إذ يضطلع كل تخصص بدور أساسي في الوصول إلى تشخيص دقيق وفي إعداد خطة علاجية مخصصة لكل حالة. يلعب مختبر أمراض الدم دوراً مركزياً، ليس فقط في اكتشاف خلايا سيزاري وتحليل النمط المناعي، بل أيضاً في متابعة فعالية العلاج ورصد آثاره الجانبية. ومن جهة أخرى، تسهم الأمراض الجلدية في التقييم السريري للآفات الجلدية وتطبيق العلاجات الموضعية، بينما يقدم علم التشريح المرضي تحاليل خزعية دقيقة ومفصلة

تدعم القرار السريري.

تُعتبر هذه المقاربة التشاركية عاملاً جوهرياً في تحسين التكفل بمرضى متلازمة سيزاري، إذ تتيح دمج المعطيات السريرية والبيولوجية بشكل تكاملي، ما يرفع من دقة التشخيص، ويُحسن من جودة العلاج، ويُمكن من متابعة فعّالة لتطور الحالة. وتخلص الدراسة إلى التأكيد على أهمية هذا النموذج التكاملي، حيث تُعدّ أمراض الدم عنصراً محورياً ضمن شبكة تعاون متعددة التخصصات، تهدف إلى تحسين الإنذار وجودة الحياة لدى المرضى المصابين بهذه المتلازمة



Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de SEZARY

Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de Sézary

Informations générales :

Nom et prénom :

N° Entrée :

Région :

Age :

Sexe :

Métier :

Antécédents :

Présence de cas familiaux :

Antécédents médicaux :

Antécédents chirurgicaux :

Renseignements cliniques, histologiques et biologiques :

Manifestation clinique : ☐ Erythrodermie

☐ Prurit

☐ Alopécie

☐

Squames fissures

☐ Alopécie

☐ onychodystrophie

☐ keratodermie

☐ ectropion

☐ facies léonin

☐ kératose palmo plantaires

☐ fissure profonde

☐ Altération de l'état général

☐ lymphadenopathie

☐ pâleur

☐ hpm

☐ spm

☐ Manifestation systémique :

Paraclinique :

☐ NFS :

GB :

☐ Lymphocyte (valeur absolue et pourcentage) :

HB :

VGM :

CCMH :

PLQ :

☐ FROTTIS + COLORATION MGG : Pourcentage c sezary

☐ Biochimie : CRP :

LDH :

Taux de vit D :

EPP :

F.H : ASAT/ALAT :

F.R : urée/ creat VS :

☐ Bilan infectieux : ECBU

☐ Sérologie virale :

☐ IMMUNOPHENOTYPAGE : ☐ rapport CD4/CD8 augmenté

☐ lymphocyte CD4+ CD7-

☐

lymphocyte CD4+CD26-

☐ Biopsie cutané+ IHC :

☐ Bilan d'extension :

TDM TAP :

BOM :

☐ Stadification TNMB :

Place du laboratoire d'hématologie dans le diagnostic du syndrome de SEZARY

Traitement et évolution :

☐ Abstention thérapeutique ☐ Symptomatique : ☐ anti histaminique

☐ Émolliant : ☐ hyperhydratation IV

Autres ttt :

Traitement curatif : ☐ Photophorèse extracorporelle ☐ Chimiothérapie

☐ Radiothérapie ☐ Méthotrexate ☐ Autres :

Evolution : _____



BIBLIOGRAPHIE



1. Moriarty B, Whittaker S.
53 Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* avr 2015;8(2):159-71.
2. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. sezary the lancet.
The Lancet. 15 mars 2008;371(9616):945-57.
3. Larocca C, Kupper T.
Mycosis Fungoides 2024 and Sézary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1 févr 2019;33(1):103-20.
4. Miyashiro D, Sanches JA.
Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Front Oncol.* 2023;13:1141108.
5. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al.
EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer.* 1 déc 2023;195:113343.
6. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH.
10 Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2008;371(9616):945-57.
7. Taswell HF, Winkelmann RK.
11 Sezary syndrome—a malignant reticulemic erythroderma. *JAMA.* 19 août 1961;177:465-72.
8. Flandrin G, Brouet JC.
55 The Sezary cell: cytologic, cytochemical, and immunologic studies. *Mayo Clin Proc.* août 1974;49(8):575-83.
9. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT.
14 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.
10. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA.
2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(9):1027-41.
11. Kamijo H, Miyagaki T.
epidemiology. *Curr Treat Options Oncol.* 7 janv 2021;22(2):10.
12. Reeder MJ, Wood GS.
anti HTA Drug-induced pseudo-Sezary syndrome: a case report and literature review. *Am J Dermatopathol.* janv 2015;37(1):83-6.
13. Mao X, Lillington DM, Czepulkowski B, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker S.
18 Molecular cytogenetic characterization of Sézary syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* mars 2003;36(3):250-60.

14. Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C, Hurabielle C, Bonnafe C, Sicard H, et al.
77 KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. *Blood*. 28 déc 2017;130(26):2900-2.
15. 19 Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes – PubMed [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551670/>
16. Elenitoba-Johnson KSJ, Wilcox R.
20 A new molecular paradigm in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Semin Diagn Pathol*. janv 2017;34(1):15-21.
17. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al.
22 Identification of Gene Mutations and Fusion Genes in Patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol*. juill 2016;136(7):1490-9.
18. Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome, Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : présentation clinique, diagnostic, stadification et prise en charge thérapeutique 14 avril 2023;13:1141108
19. Cm G, La G, Hg S, M P, Wh C, R R, et al.
25 Different NK cell surface phenotypes defined by the DX9 antibody are due to KIR3DL1 gene polymorphism. *J Immunol Baltim Md 1950 [Internet]*. 3 janv 2001 [cité 21 janv 2025];166(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207248/>
20. Survie, progression de la maladie et facteurs pronostiques chez les patients âgés atteints de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary : une analyse rétrospective de 174 patients 25 septembre 2018 ; 33(1) : 108-114. doi : [10.1111/jdv.15236](https://doi.org/10.1111/jdv.15236)
21. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C.
30 Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. févr 2014;70(2):205.e1-16; quiz 221-2.
22. LEUKAEMIC VARIANTS OF CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA: ERYTHRODERMIC MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME – PMC. Xochiquetzal U. Martinez ^a, Cosimo Di Raimondo ^{a c}, Farah R. Abdulla ^a, Jasmine Zain ^a, Steven T. Rosen ^{a b}, Christiane Querfeld ^{a b}
23. Overview of non-Hodgkin's lymphoma – Sumina Sapkota¹; Hira Shaikh². Affiliations¹ Gandaki Medical College, Pokhara² University of Cincinnati Medical Center Last Update: February 24, 2023.
24. 33 Classification EORTC des lymphomes cutanés primaires : une proposition du groupe d'étude sur les lymphomes cutanés de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer – PubMed [Internet].
25. Vonderheid EC, Sobel EL, Nowell PC, Finan JB, Helfrich MK, Whipple DS.
Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma. *Blood*. août 1985;66(2):358-66.

26. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al.
International Society for Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol. janv 2002;46(1):95-106.
27. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al.
(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.
28. Flandrin G, Brouet JC.
cytologic, cytochemical, and immunologic studies. Mayo Clin Proc. août 1974;49(8):575-83.
29. Vonderheid EC, Bernengo MG.
The Sézary syndrome: hematologic criteria. Hematol Oncol Clin North Am. déc 2003;17(6):1367-89, viii.
30. Horna P, Wang SA, Wolniak KL, Psarra K, Almeida J, Illingworth AJ, et al.
cytometrie en flux. Cytometry B Clin Cytom. 2021;100(2):142-55.
31. Spicknall KE.
clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):18-23.
32. Lees O.
Immunophénotypage : Apport de la cytométrie à la biologie clinique. Rev Fr Lab. 1 nov 2000;2000(327):91-103.
33. Guitart J.
cyto. Cytometry B Clin Cytom. 2021;100(2):129-31.
34. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR.
69 cd4 cd7. J Am Acad Dermatol. sept 1996;35(3 Pt 1):404-10.
35. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, Lisa F, De Matteis A, Savoia P, et al.
65 cd26. Br J Dermatol. janv 2001;144(1):125-35.
36. Perl AE.
cd26 suivi. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 8 déc 2017;2017(1):54-65.
37. Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, Cappello N, Doveil GC, Lisa F, et al.
13 variante hemato. Ann Oncol. 1 août 1998;9(8):857-63.
38. Pulitzer MP, Horna P, Almeida J.
68. Cytometry B Clin Cytom. mars 2021;100(2):132-8.
39. Vonderheid EC.
70 On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. J Cutan Pathol. févr 2006;33 Suppl 1:27-42.
40. Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W.
72 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.

41. Lymphome T cutané(Mycosis fongoïde; syndrome de Sézary)Par Peter Martin, MD, Weill Cornell Medicine;John P. Leonard, MD, Weill Cornell Medicine Vérifié/Révisé mars 2024
42. Cristofolletti C, Narducci MG, Russo G.
39 Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. Chin Clin Oncol. févr 2019;8(1):2.
43. S N, Cp T, Aj van der SG, C T, D C, H M, et al.
Improved Sézary cell detection and novel insights into immunophenotypic and molecular heterogeneity in Sézary syndrome. Blood [Internet]. 16 déc 2021
44. 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.
45. 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.
46. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al.
Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. sept 2014;12(9):1282-303.
47. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdt 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.
48. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020 – PubMed [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380458/>
49. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.
2 WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 15 mai 2005;105(10):3768-85.
50. Spicknall KE.
Sézary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):18-23.
51. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study – PMID : 12689942 DOI : [10.1182/blood-2002-11-3574](https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3574)
52. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdt 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.

53. 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) – PubMed
54. Hughes CF, Newland K, McCormack C, Lade S, Prince HM.
80 Mycosis fungoides and Sézary syndrome: Current challenges in assessment, management and prognostic markers. *Australas J Dermatol.* août 2016;57(3):182-91.
55. Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al.
81 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.
56. Résultats de survie et facteurs pronostiques dans le mycosis fongoïde/syndrome de Sézary : validation de la proposition révisée de la Société internationale des lymphomes cutanés/Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer | *Journal of Clinical Oncology*
57. Kartan S, Shalabi D, O'Donnell M, Alpdogan SO, Sahu J, Shi W, et al.
3 ttt Respo nse to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1 mars 2021;84(3):615-23.
58. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M.
5 tttTazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 1 avr 2004;50(4):600-7.
59. Rallis E, Economidi A, Verros C, Papadakis P.
6 ttt Successful treatment of patch type mycosis fungoides with tacrolimus ointment 0.1%. *J Drugs Dermatol.* 1 oct 2006;5(9):906-7.
60. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma | *Blood* | American Society of Hematology
61. emierre: Phase 1/2 pilot study of methotrexate-laurocapr... – Google Scholar *Arch Dermatol.* 2003;139(5):624–628. doi:10.1001/archderm.139.5.624
62. Kannangara: Six patients with early-stage cutaneous... – Google Scholar *Journal of Drugs in Dermatology* : JDD , 01 août 2010 , 9(8): 1017–1018 PMID: 20684155
63. Adışen: Ultraviolet A1 phototherapy in the treatment... – Google Scholar Esra Adışen;Volkan Tektaş;Funda Erduran;Özlem Erdem;Mehmet Ali Gürer*Dermatology* (2017) 233 (2–3): 192–198.
64. Hooper: Photodynamic therapy of mycosis fungoides:... – Google Scholar Esra Adışen;Volkan Tektaş;Funda Erduran;Özlem Erdem;Mehmet Ali Gürer*Dermatology* (2017) 233 (2–3): 192–198.
65. Elsayad: Total skin electron beam therapy as part... – Google Scholar [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: Khaled Elsayad;Katharina H. Susek;Hans T. Eich*Oncol Res Treat* (2017) 40 (5): 244–252.

66. O'Malley: Radiotherapy eradicates malignant T cells... – Google Scholar
67. Amitay-Laish: Retinoic acid receptor agonist as monothera... – Google Scholar <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1487525>
68. Patstats: The use of pegylated interferon α -2a in... – Google Scholar [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(21\)00722-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(21)00722-X)
69. Maintenance and Concomitant Therapy Use with Chloromethine Gel Among Patients with Stage IA/IB Mycosis Fungoides–Type Cutaneous T–Cell Lymphoma (MF–CTCL): A Real–World Evidence Study | Dermatology and Therapy [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-022-00831-w>
70. Clinical Outcomes of Advanced–Stage Cutaneous Lymphoma under Low–Dose Gemcitabine Treatment: Real–Life Data from the German Cutaneous Lymphoma Network | Dermatology | Karger Publishers
71. Stewart: Alemtuzumab is an effective third–line treatment... – Google Scholar DOI<https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3444>
72. Cengiz Seval: Allogeneic hematopoietic stem cell... – Google Scholar 14 mars 2022 doi.org/10.1111/dth.15447
73. 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 – PubMed
74. Mangold AR, Thompson AK, Davis MD, Saulite I, Cozzio A, Guenova E, et al. 37 Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* oct 2017;77(4):719-27.
75. Thompson AK, Killian JM, Weaver AL, Pittelkow MR, Davis MDP. 36 Sézary syndrome without erythroderma: A review of 16 cases at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* avr 2017;76(4):683-8.
76. Bishop BE, Wulkan A, Kerdel F, El-Shabrawi–Caalen L, Tosti A. 43 Nail Alterations in Cutaneous T–Cell Lymphoma: A Case Series and Review of Nail Manifestations. *Skin Appendage Disord.* sept 2015;1(2):82-6.
77. Kubica AW, Pittelkow MR. 40 Sézary Syndrome. *Surg Pathol Clin.* juin 2014;7(2):191-202.
78. Diagnostic and prognostic significance of Sézary cells in peripheral blood smears from patients with cutaneous T cell lymphoma – PubMed
79. Rappl G, Muche JM, Abken H, Sterry W, Tilgen W, Ugurel S, et al. 59 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.
80. Vonderheid EC, Bernengo MG. 60 The Sézary syndrome: hematologic criteria. *Hematol Oncol Clin North Am.* déc 2003;17(6):1367-89, viii.

81. Guenova E, Ignatova D, Chang YT, Contassot E, Mehra T, Saulite I, et al.
39 Expression of CD164 on Malignant T cells in Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol.* mai 2016;96(4):464-7.
82. Dewar R, Andea AA, Guitart J, Arber DA, Weiss LM.
Best practices in diagnostic immunohistochemistry: workup of cutaneous lymphoid lesions in the diagnosis of primary cutaneous lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* mars 2015;139(3):338-50.
83. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D.
Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol.* avr 2001;28(4):174-83.
84. Nielsen PR, Eriksen JO, Wehkamp U, Lindahl LM, Gniadecki R, Fogh H, et al.
Clinical and Histological Characteristics of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Retrospective, Single-centre Study of 43 Patients from Eastern Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1 déc 2019;99(13):1231-6.
85. 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.
86. Raghavan SS, Hong EK, Kim YH, Kim J.
Utility of CD30, Ki-67, and p53 in assisting with the diagnosis of mycosis fungoides with large cell transformation. *J Cutan Pathol.* janv 2019;46(1):33-43.
87. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy –
PubMed PMID : 15928483 DOI : 10.1097/01.moh.0000166498.64515.03
88. Wain T, Venning VL, Consuegra G, Fernandez-Peñas P, Wells J.
Management of cutaneous T-cell lymphomas: Established and emergent therapies. *Australas J Dermatol.* août 2019;60(3):200-8.
89. Zic JA, Straka BT, McGirt LY, Nian H, Yu C, Brown NJ.
Aprepitant for the Treatment of Pruritus in Sézary Syndrome: A Randomized Crossover Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 oct 2018;154(10):1221-2.
90. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, et al.
Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 20 juin 2023;44(23):2066-77.
91. Ko T, Seah C, Gilbertson M, McQuilten Z, Opat S, Dendle C.
A Description of the Type, Frequency and Severity of Infections Among Sixteen Patients Treated for T-Cell Lymphoma. *J Hematol.* 16 juin 2021;10(3):123-9.
92. Pappa H.
Vitamin D Deficiency and Supplementation in Patients with IBD. *Gastroenterol Hepatol.* févr 2014;10(2):127-9.
93. 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.

94. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, et al.
Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. J Am Acad Dermatol. oct 2008;59(4):589-95.
95. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, et al.
Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. J Am Acad Dermatol. oct 2008;59(4):589-95.



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم
سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح
والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على
البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 143

سنة 2025

دور مختبر أمراض الدم في تشخيص متلازمة سيزاري أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/04/25

من طرف

السيدة آيت الصديق سلمى

المزدادو بتاريخ 14 فبراير 1998 بمدينة مراكش

طبيبة مقيمة في اختصاص الأمراض الجلدية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

"متلازمة سيزاري - الأورام اللمفاوية الجلدية - التشخيص - أمراض الدم - الخزعة

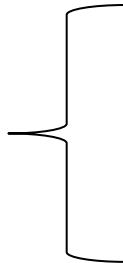
- علم المناعة - الأمراض الجلدية - أمراض الدم السريرية - التشريح المرضي

اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام



السيد م. شاكور
استاذ أمراض الدم البيولوجية

السيدة س. صياغ
أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

السيدة أ. هوكار
أستاذة في أمراض الجلد

السيدة ح. الرايس
أستاذة في التشريح المرضي

السيد ع. الرايسي
أستاذة في أمراض الدم السريرية