



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Actualités sur le syndrome de Sézary

New developments in Sézary syndrome

A. Caudron^{a,*}, A. Marie-Cardine^b,
A. Bensussan^b, M. Bagot^c

^a Service de dermatologie, hôpital Sud, CHU d'Amiens, avenue René-Laënnec-Salouël, 80054 Amiens cedex 1, France

^b Unité Inserm U976, institut de recherche sur la peau, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

^c Service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex, France

Reçu le 16 janvier 2011 ; accepté le 22 septembre 2011

Disponible sur Internet le 4 novembre 2011

MOTS CLÉS

KIR3DL2 ;
Lymphomes T
cutanés ;
Syndrome de Sézary

KEYWORDS

Cutaneous T-cell
lymphomas ;
KIR3DL2 ;
Sézary syndrome

Résumé Le syndrome de Sézary (SS) représente 3% des lymphomes T cutanés et appartient aux lymphomes T cutanés agressifs, avec un taux de survie à cinq ans de 24%. Selon l'European organization for research and treatment of cancer (EORTC), le SS est défini par la présence d'une érythrodermie, d'adénopathies diffuses, de lymphocytes T atypiques sanguins ($> 1000/\text{mm}^3$) et d'un clone T dominant dans le sang, la peau et les ganglions. Un marqueur spécifique des lymphocytes T atypiques tumoraux appelés cellules de Sézary a été identifié en 2001, le récepteur KIR3DL2 (CD158k), qui permet un diagnostic plus spécifique de SS, et dont le taux est bien corrélé à l'évolution clinique de la maladie. Sur le plan thérapeutique, de nouvelles molécules font l'objet d'essais thérapeutiques et représentent des perspectives d'amélioration du pronostic de la maladie. Nous proposons une mise au point sur cette pathologie qui fait actuellement l'objet de travaux scientifiques tant physiopathologiques que thérapeutiques, avec de nouveaux espoirs de thérapies ciblées.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Sézary syndrome (SS) represents 3% of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). It is an aggressive epidermotropic CTCL with a 5-year survival rate of 24%. According to EORTC (European organization for research and treatment of cancer), SS is defined by erythroderma, diffuse lymphadenopathy, atypical T lymphocytes ($> 1000/\text{mm}^3$), and the presence of a major blood, cutaneous and nodal T cell clone. A specific marker for atypical tumoral T lymphocytes known as Sézary cells was identified in 2001, namely KIR3DL2 (CD158k) receptor, which allows more specific diagnosis of SS; levels of this marker are highly correlated with the clinical course

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : acaudron02@gmail.com (A. Caudron).

of the disease. In therapeutic terms, clinical trials are being conducted on new molecules that point towards an improved prognosis for this disease. We propose a review of Sézary syndrome, which is currently the subject of scientific papers concerning both physiopathology and therapeutics, with new prospects of targeted therapy.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Définition, signes, diagnostic, pronostic, classification et bilan d'extension

Définition et critères diagnostiques

Le syndrome de Sézary (SS) a été décrit, en 1938 par Albert Sézary (1880–1956). Il appartient, comme le mycosis fongoïde (MF), à la famille des lymphomes T cutanés épidermotropes (CTCL). Son diagnostic repose sur des signes cliniques, la présence cytomorphologique de lymphocytes T à noyau atypique cérébriforme sur un frottis sanguin et la mise en évidence dans la peau, les ganglions et le sang d'un clone lymphocytaire T [1,2]. Les critères diagnostiques internationaux admis par la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL), depuis 2002, sont les suivants [3] :

- un chiffre absolu d'au moins 1000 cellules de Sézary par millimètre cube de sang ;
- un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix et/ou une perte d'expression aberrante des marqueurs pancellulaires T en cytométrie de flux ;
- la mise en évidence d'un clone cellulaire T sanguin détecté par *Southern blot* ou PCR ;
- la mise en évidence d'anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

Présentation anatomoclinique

Le tableau clinique de SS associe une érythrodermie (sèche ou œdémateuse), un prurit, une polyadénopathie, une kératodermie palmoplantaire, un ectropion, une onychodystrophie, une alopecie et parfois une hépatosplénomégalie (Fig. 1A, B). Dans le sang, il existe un nombre de cellules de Sézary supérieur à 1000 par millimètre cube et un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix. La biopsie cutanée montre un infiltrat monomorphe constitué de lymphocytes atypiques en bande sous-épidermique ou parfois seulement en localisation périvasculaire. L'épidermotropisme (lymphocytes atypiques intraépidermiques ou micro-abcès de Pautrier) peut être absent. Les ganglions lymphatiques peuvent également être envahis par cet infiltrat.

Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire mettent en évidence un clone T majoritaire identique dans le sang et la peau. L'analyse génotypique par la technique de *denaturing gradient gel electrophoresis* (PCR-DGGE) est utilisée pour le diagnostic étiologique des érythrodermies. Un réarrangement monoclonal des gènes du TCR- γ peut être détecté chez 82 % des patients atteints de lymphome T cutané alors qu'il n'est pas détecté chez les malades ayant une dermatose inflammatoire. Le diagnostic étiologique des érythrodermies



Figure 1. Signes cliniques du syndrome de Sézary. a : érythrodermie sèche et squameuse ; b : kératodermie palmaire fissuraire douloureuse.

est une excellente indication de l'étude moléculaire cutanée en PCR-DGGE [4].

L'analyse GeneScan (GS ou méthode standardisée BIOMED2-GS) est une méthode d'analyse récente très

sensible et spécifique pour détecter la présence d'un clone T sanguin et cutané (à partir d'au moins deux biopsies cutanées dans deux sites différents et un échantillon sanguin). L'analyse GS permet de différencier une hétérogénéité clonale (coexistence de 2 clones cellulaires T ou plus dans plusieurs échantillons d'un même patient) d'une homogénéité clonale. L'homogénéité clonale s'associe à un épidermotropisme, un infiltrat histologique plus dense, un nombre plus élevé de cellules tumorales circulantes et semble être un facteur de mauvais pronostic dans les CTCL. L'hétérogénéité clonale est plus fréquente dans le SS (80%) que dans le MF (48%). L'analyse GS permettrait aussi d'identifier les patients répondeurs au traitement, notamment par photochimiothérapie extracorporelle (PCE) [5].

Pronostic

Le diagnostic du SS est souvent difficile et retardé, expliquant son pronostic sombre majoré par l'absence de ressource thérapeutique efficace. La survie des malades ne dépasse pas 24% à cinq ans, avec un taux allant de 55,8%, lorsque le nombre de cellules de Sézary circulantes est inférieur à 2600 par millimètre cube, à 11,6% quand le nombre de cellules de Sézary est supérieur à 2600 par millimètre cube [6].

Classification

Selon la classification TNMB révisée, le SS est «stadifié» en fonction de l'atteinte sanguine (le stade T4 correspond au stade d'érythrodermie). B0 correspond à une proportion maximale de 5% de cellules de Sézary circulantes (B0a: clone négatif, B0b: clone positif); B1 correspond à plus de 5% de cellules de Sézary mais avec une valeur absolue inférieure à 1000 par millimètre cube (B1a: clone négatif, B1b: clone positif) et B2 à plus de 1000 cellules de Sézary par millimètre cube, avec clone positif.

Bilan d'extension

Le groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) a publié des recommandations de prise en charge des lymphomes T cutanés (LTC) pour codifier les moyens diagnostiques, le bilan initial et le traitement des LTC. Il propose, notamment, la réalisation d'une tomодensitométrie thoraco-abdominopelvienne pour le bilan initial d'un SS et, éventuellement, une tomographie à émission de positons (TEP-scanner) pour orienter la biopsie d'une adénopathie [7].

Traitements

Traitements locaux

Dans le SS, ils sont habituellement utilisés en association à un traitement systémique.

Les dermocorticoïdes puissants ou très puissants (de classe III ou IV) peuvent avoir un intérêt sur la composante érythrodermique et le prurit mais ne suffisent pas seuls à traiter le SS.

La Puva-thérapie appartient aux traitements symptomatiques du SS et peut être utilisée dans l'arsenal thérapeutique en association avec les rétinoïdes/réxinoïdes, au rythme de deux à trois séances par semaine.

La chimiothérapie locale consiste en badigeons de méchloréthamine (Caryolysine[®], actuellement non disponible en France) ou de carmustine (BCNU, BiCNU[®]). Ces produits agissent sur la composante inflammatoire de l'érythrodermie et induisent l'apoptose des cellules tumorales. Le BCNU peut induire l'apparition de télangiectasies.

Interféron

L'interféron α est utilisé à la posologie de trois à cinq millions d'unités trois fois par semaine en injections sous-cutanées. Des manifestations d'intolérance limitent souvent l'usage de ce traitement. Une surveillance de la numération formule sanguine et de la fonction thyroïdienne est nécessaire. Certaines réponses à l'interféron sont durables. Il peut être utilisé en association avec la Puva-thérapie, les rétinoïdes, le bexarotène ou la PCE.

Cytostatiques

Le méthotrexate est donné à la posologie de 15 à 30 mg/semaine par voie orale, intramusculaire ou sous-cutanée. Les études montrent un taux de réponse de 58% parfois durable [8].

Le chlorambucil (Cloramino-phène[®]) peut être donné à raison de 2 à 4 mg/j en association à la prednisone à faibles doses (5 à 20 mg/j), selon le «régime Winkelmann». La même association peut être délivrée selon un schéma intermittent comportant des «pulses» de trois jours toutes les deux semaines (chlorambucil, 10 à 12 mg/j et fludrocortisone 75, 50, puis 25 mg/j), pour une durée de dix cycles. Ce traitement est actuellement moins utilisé. Il pouvait atteindre des taux de réponse assez bons mais pour une durée limitée [9].

La gemcitabine, ou 2', 2'-difluorodeoxycytidine (Gemzar[®]), est utilisée à la dose de 1000 à 1200 mg/m² (protocoles j1-j8, j1=j21; ou j1-j8, j1=j28; ou j1-j8-j15, j1=j28). Elle a montré son efficacité dans des études de petits effectifs avec des taux de réponse de parfois 70-75%, mais de courte durée, et principalement en palliatif. Les principaux effets secondaires observés sont hématologiques (neutropénie) et infectieux [10].

La doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[®]) est une anthracycline qui a donné des taux de réponse de 60% dans une étude prospective multicentrique en 2008, à la posologie de 40 mg/m². La posologie utilisée habituellement est de 20 mg/m² (avec un schéma j1-j15, j1=j28) car à la dose de 40 mg/m², les effets secondaires augmentent sans accroître l'efficacité thérapeutique. Les effets secondaires principaux observés sont l'anémie, l'asthénie, les nausées et vomissements et les mucites [11].

Bexarotène

Le bexarotène (Targretin[®]) appartient à la classe des réxinoïdes. C'est un agoniste synthétique des rétinoïdes interagissant spécifiquement avec le récepteur RXR. Il est

utilisé en second ligne de traitement à la posologie de 300 mg/m² par jour, par voie orale en une prise lors d'un repas. Le taux de réponse est d'environ 24% dans le SS (45 à 71% pour l'ensemble des CTCL, avec une durée de réponse de trois à 17 mois. Les principaux effets indésirables sont l'hypertriglycéridémie et l'hypothyroïdie, traitée par adjonction de thyroxine. Il peut être utilisé en combinaison avec la Puva-thérapie et l'interféron α . Son action est d'induire in vivo l'apoptose des cellules de Sézary, mais cette action est restreinte aux cellules T tumorales résidentes dans la peau puisque le bexarotène régule négativement l'expression de l'adhésion de la molécule E-sélectine sur l'endothélium, alors que cette même action n'est pas retrouvée sur les cellules T sanguines circulantes [12].

Photochimiothérapie extracorporelle (PCE)

C'est un mode de thérapie cellulaire approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 1988 dans le traitement du SS. Les indications thérapeutiques de la PCE ont fait l'objet d'un consensus de la part de l'association britannique de dermatologie, en 2008, et récemment en mars 2010 de la HAS (maladie du greffon contre l'hôte, lymphomes cutanés T érythrodermiques en particulier le SS, rejet de greffe d'organes). La PCE est un acte thérapeutique effectué en trois étapes consistant à prélever chez un patient par apherèse les cellules mononucléées autologues, à les irradier par lumière UVA en présence d'une molécule photoactivable, le 8-méthoxypsoralène (encore appelé méthoxalène, 8-MOP), puis à les réinjecter au patient. Ses mécanismes d'action sont incomplètement élucidés : maturation de cellules dendritiques tolérogènes, prolifération de lymphocytes T régulateurs [13]. Le rythme des séances est habituellement de deux par mois, soit deux jours consécutifs tous les mois, soit une fois toutes les deux semaines. Le traitement est réalisé pendant six mois avec une évaluation intermédiaire de la réponse à trois mois en vue du maintien de la procédure, de sa modification ou de son arrêt en l'absence de réponse. Dans la majorité des cas, en l'absence d'efficacité (PCE en combinaison avec différents traitements) la durée maximale du traitement est d'un an. Les meilleurs taux de réponse sont observés en combinaison avec le bexarotène ou l'interféron- α . Les effets secondaires observés sont une hypotension ou une fièvre dans les quatre à 12 heures suivant la réinjection des cellules traitées et une anémie arégénérative progressive par carence martiale.

Électronthérapie corporelle totale

Elle consiste en une irradiation superficielle parfaitement dosée de l'ensemble du revêtement cutané. Ce traitement est efficace dans un premier temps mais il existe un taux élevé de rechutes. Dans le SS, ce traitement est le plus souvent utilisé en association.

Toxine de fusion denileukin diftotox ciblant l'IL-2 (Ontak®)

Il s'agit d'une protéine de fusion combinant les domaines de translocation membranaire et cytotoxique de la

toxine diphtérique et la séquence longue complète de l'interleukine 2 (IL-2) humaine. Les cellules cibles doivent exprimer le récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (CD25) pour être lysées par cette protéine de fusion. Le produit est administré à la posologie de 9 ou 18 μ g/kg par jour pendant cinq jours toutes les trois semaines, pendant six à huit cycles. Les taux de réponse atteignent 30%, avec une durée de réponse de 6,9 mois [14].

Anticorps monoclonaux (AcMo)

L'alemtuzumab (Campath®) est un anticorps monoclonal (IgG1) humanisé dirigé contre CD52. Le CD52 est exprimé par 95% des lymphocytes B et T, les cellules NK et les monocytes. Ce traitement induit des taux de réponse intéressants dans le SS (21,4% de rémission complète et 85,7% de réponse clinique), mais il entraîne des infections dans 23 à 79% des cas, surtout du fait de la déplétion profonde et durable en monocytes : infections virales dans 40% des cas avec, notamment, des réactivations du cytomégalovirus (CMV), des sepsis bactériens, des infections fongiques et une toxicité hématologique sévère. L'administration de ce traitement est précédée d'une prémédication par anti-histaminique et corticoïdes. Un traitement par l'alemtuzumab à faible dose en sous-cutané (3 mg, puis 10 à 15 mg), intermittent et adapté au nombre absolu de cellules de Sézary circulantes, pourrait donner des résultats prometteurs avec moins d'effets secondaires [15].

Des anticorps anti-CD4 sont actuellement en cours d'évaluation. Le zanolimumab (Humax®) est un anticorps entièrement humain spécifique du récepteur CD4 exprimé par la plupart des lymphocytes T, entraînant donc une déplétion des lymphocytes T périphériques par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et empêchant l'interaction du CD4 avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, donc l'activation des lymphocytes T CD4⁺. L'efficacité de cet anticorps a été évaluée par des études de phase II multicentriques prospectives pour les patients atteints de LTC réfractaires. Deux réponses objectives sur neuf ont été notées pour les patients atteints de SS. Les effets secondaires relevés sont des infections et des dermatoses eczématiformes [16].

Des anti-CCR4 sont, eux aussi, en cours d'évaluation. Le CCR4 est une chémokine exprimée par les lymphocytes T helper de type 2, par les lymphocytes T régulateurs et par certains lymphocytes T tumoraux : c'est donc une cible thérapeutique potentielle pour les lymphomes T réfractaires ou en rechute. L'anticorps anti-CCR4 humanisé défucoylé entraîne une réaction ADCC chez les patients porteurs d'un lymphome T périphérique CCR4⁺ en augmentant l'affinité du récepteur Fc γ sur les cellules effectrices. Une étude de phase I a été réalisée dont les résultats concluent à l'absence d'effet secondaire majeur. Une étude de phase II est en cours afin de déterminer l'efficacité de cette potentielle thérapie ciblée [17].

Inhibiteurs des histones déacétylases (iHDAC)

Dans les cellules normales, il existe un équilibre entre l'acétylation et la déacétylation des histones, médié par l'activité des enzymes histones acétyl-transférases (HAT) et

HDAC (histones déacétylases, enzymes permettant la déacétylation des histones des nucléosomes). Dans les cellules cancéreuses, il existe en général une surexpression et un recrutement aberrant des HDAC.

Le vorinostat (Zolinza®) est le « suberoylanilide hydroxamic acid » (SAHA), qui a montré son activité antitumorale dans les leucémies, les lymphomes et quelques modèles de tumeurs solides in vivo. En 2005, Zhang et al. ont montré qu'il entraînait l'arrêt du cycle cellulaire et induisait une apoptose dans les lignées de cellules tumorales de CTCL et, notamment, dans le SS. Le vorinostat améliorerait l'atteinte cutanée, ganglionnaire et sanguine, et réduirait le prurit, ce qui améliorerait la qualité de vie des patients. L'étude de phase I montre que la dose maximale tolérée est de 400 mg/j, la dose étant limitée par l'apparition d'une thrombocytopenie dans 87 % des cas pour les cancers hématologiques. La voie orale montre une bonne biodisponibilité et une pharmacocinétique favorable à cette posologie. Dans l'étude de phase II, on observe 24 à 33 % de réponses objectives partielles pour les patients atteints de SS. La dose retenue pour obtenir le meilleur équilibre bénéfices—risques est de 400 mg/j (capsules de 100 mg), avec une durée de réponse de 15 semaines. Les effets secondaires observés sont les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), la fatigue, l'anorexie, la déshydratation, les thromboses et d'un point de vue biologique la thrombocytopenie, l'augmentation de la glycémie et de la créatininémie et une protéinurie. Ce produit a été autorisé par la FDA mais n'a pas été approuvé, en Europe, en raison d'un rapport bénéfices—risques jugé insuffisant [18]. Les études en cours évaluent s'il pourrait avoir un intérêt en association avec d'autres molécules.

La romidepsine, le belinostat et le LBH 589 sont d'autres inhibiteurs des histones déacétylases. Des études précliniques montrent que la romidepsine pourrait être l'un des plus puissants iHDAC, avec une activité antitumorale présente à des concentrations nanomolaires. Le National Cancer Institute (NCI) a conduit des études de phase I et II sur ce produit chez les patients atteints de LTC (mycosis fongoïde et SS); 32 % de réponses objectives ont été notées chez les patients ayant une atteinte sanguine et 92 % des patients ont observé une diminution de leur prurit [19].

Lénalidomide

Il s'agit d'un autre agent immunomodulateur, molécule dérivée du thalidomide apparue en 2004. Il est utilisé dans les syndromes myéloprolifératifs en hématologie et dans les myélomes multiples. Il représente une thérapeutique en cours d'investigation pour les MF transformés et les SS [6].

Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib (Velcade®) est indiqué en association au melphalan et à la prednisone dans le traitement des patients atteints de myélome multiple. Il constitue également une arme thérapeutique pour les patients en rechute de CTCL, en induisant l'apoptose des cellules tumorales [20]. Il semble avoir une action synergique avec le pralatrexate (un antifolique) et le SAHA. Les études de phase II sont en cours.

Greffes de moelle

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques non-myéloablative a un potentiel thérapeutique prometteur (58 % de rémissions complètes), mais il s'agit d'un traitement lourd avec une morbidité élevée en raison des complications infectieuses et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Ce traitement repose sur l'effet antitumoral induit par la greffe (réaction du greffon contre la tumeur [GVT]) [21]. Cette proposition thérapeutique fait l'objet d'évaluations complémentaires pour confirmer qu'elle pourrait être proposée en pratique aux patients jeunes atteints de SS de stade avancé avec un donneur disponible [22].

Concernant la transplantation de cellules souches autologues, des études ont évalué son efficacité, mais malheureusement le taux de rechute était élevé, probablement à cause de la réinjection de cellules tumorales et par le manque d'effet GVT.

La plateforme thérapeutique de l'European organization for research and treatment of cancer

Cette plateforme a, pour objectif, de proposer plusieurs essais thérapeutiques randomisés successifs aux malades ayant un lymphome T cutané de stade avancé. Le premier essai évalue l'efficacité du lénalidomide en traitement d'entretien chez les malades ayant été mis en rémission complète ou partielle par quatre mois de traitement par gemcitabine ou doxorubicine liposomale. Le second essai compare l'efficacité du vorinostat seul ou associé au bortézomib. Le troisième essai compare l'évolution des malades ayant reçu une allogreffe de moelle selon un protocole européen standardisé aux malades traités de manière conventionnelle sans greffe de moelle.

Modèles expérimentaux (cellulaire et animal)

Des lignées cellulaires de cellules de Sézary ont été développées à partir du clone tumoral de patients (Pno, Cou, HUT78, MyLA, SeAx) et sont utilisées par de nombreux laboratoires pour établir des modèles in vivo de xéno greffes.

Des souris CB17 SCID ont été décrites en 2010 comme modèle animal expérimental possible pour le SS. Ce modèle est, cependant, incomplet car des tumeurs se développent mais il ne survient pas d'atteinte sanguine [23].

Progrès dans la compréhension de la cellule de Sézary susceptibles de déboucher sur de nouveaux traitements

Morphologie de la cellule de Sézary

La cellule de Sézary est une cellule mononucléée caractérisée par un noyau atypique irrégulier, « cérébriforme ». Cependant, cet aspect morphologique n'est pas spécifique des cellules de Sézary puisqu'il peut être trouvé dans

des eczémas étendus ou des érythrodermies inflammatoires bénignes. Dans ces cas, le pourcentage de lymphocytes atypiques est, néanmoins, inférieur à 5%.

Phénotype de la cellule de Sézary

Les cellules de Sézary sont des lymphocytes T matures CD2⁺ CD3⁺ (Fig. 2), habituellement CD4⁺ CD8⁻, de phénotype mémoire CD45RO⁺ CD45RA⁻. Une perte d'expression de CD7 et/ou de CD26 a été rapportée [1]. La population clonale lymphocytaire T exprime également les récepteurs de domiciliation cutanée tels que CCR4 (à des taux élevés), CCR10, CLA et CCR6. Les cellules T isolées du sang co-expriment aussi les marqueurs de domiciliation ganglionnaire CCR7 et la L-sélectine, ainsi que le marqueur de différenciation cellulaire T central mémoire CD27, ce qui n'est pas retrouvé pour les cellules tumorales du MF [24].

Profil cytokinique

La cellule de Sézary CD4⁺CD7⁻ sécrète des cytokines de type Th2 helper (IL4, IL5 et IL10) [25]. Cependant, Yagi et al. ont montré que le profil cytokinique pouvait être de type Th1 quand la cellule de Sézary présente un phénotype CD4⁺CD7⁺ [26], alors que Poszepczynska et al. ont décrit des cellules de Sézary Th3 [27]. Par ailleurs, de rares SS sont caractérisés par des cellules de Sézary correspondant, phénotypiquement et fonctionnellement, à des lymphocytes T régulateurs Foxp3⁺ [28]. L'étude de Campbell et al. suggère que le SS est une néoplasie des cellules T centrales mémoire [24].

Ces résultats montrent que les cellules de Sézary ne constituent pas, phénotypiquement et fonctionnellement, une entité absolument homogène.

Génétique

Des altérations récurrentes de certains gènes et des aberrations de synthèse d'ARN ont été identifiées dans le SS. Cette instabilité chromosomique peut conduire à des pertes,

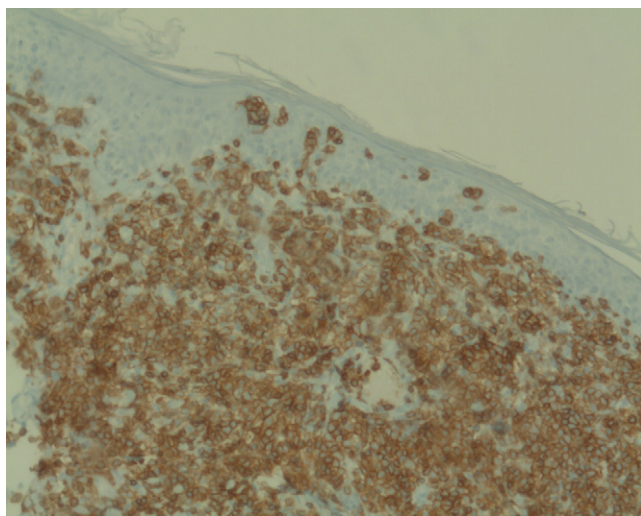


Figure 2. Immunohistochimie du syndrome de Sézary. Expression de CD3 par les cellules lymphocytaires.

sous-expressions ou sur-expressions de protéines et éventuellement influencer sur les fonctions cellulaires (notamment sur l'apoptose).

Une étude a montré que le chromosome 10 est souvent touché par la perte de séquences d'ADN contenant, notamment, le gène Fas. La surexpression de l'oncogène cMYC sur le chromosome 8 et la sous-expression de ses antagonistes MNT et MXI1 a également été trouvée, avec confirmation de la présence des protéines cMYC et MAX. La dérégulation de la voie de signalisation de cMYC est un des événements clé dans la pathogénie du SS [29].

La voie de signalisation de l'interleukine 2 (IL-2) est touchée par le gain des gènes STAT3/STAT5 et du récepteur à l'IL-2 et par la perte de séquences des gènes TCF8 et DUSP5. De plus, les gènes de maintenance du génome (RPA1/HIC1) et une région contenant TP53 sont perdus chez la majorité des patients [29].

Une étude récente a trouvé dans le SS un gain de 8q23-24.3 et de 17q23-24, ainsi qu'une perte de 9p21, 10p12-11.2, 10q22-24, 10q25-26 et 17p13-q11.1 [30]. Il a été suggéré que par cette instabilité génétique, les microRNA ou miRNA (ARN simple-brin qui contrôlent l'expression des gènes; ils s'apparient à des ARN messagers, guidant leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéines) étaient régulés de manière négative chez les patients atteints de SS, avec une diminution de l'expression de ces microRNA dans les cellules tumorales [31]. Le miRNA pourraient être utilisés en thérapeutique pour inhiber ou induire certaines fonctions, par exemple, induire l'apoptose des lymphocytes T tumoraux [32].

Marqueurs non spécifiques et spécifiques de la cellule de Sézary

Comme mentionné précédemment, l'étude cytomorphologique ne permet pas d'identifier avec certitude une cellule de Sézary. Une caractéristique spécifique de la cellule de Sézary a été recherchée par différentes équipes afin de définir un marqueur diagnostique et pronostic du SS.

La présence de vimentine a été mise en évidence sur la face externe de la membrane plasmique des cellules de Sézary [33]. Cette détection extramembranaire de la vimentine n'est, cependant, pas spécifique aux cellules tumorales, car elle a également été trouvée à la surface membranaire de lymphocytes T normaux activés [34].

La T-plastine est une protéine cytoplasmique impliquée dans l'assemblage des filaments intermédiaires d'actine et dans l'activation du lymphocyte. Une équipe canadienne a montré que l'ARNm de la T-plastine est surexprimé chez 78% des patients porteurs du SS et que la différence entre le taux d'ARNm de la T-plastine des cellules de Sézary et des autres cellules hématopoïétiques est statistiquement significative. La détection par PCR de l'ARNm de la T-plastine pourrait donc être proposée à visée diagnostique chez les patients pour lesquels un SS est suspecté. Cependant, la T-plastine est localisée dans le cytoplasme des cellules épithéliales et, de ce fait, ne peut être utilisée comme marqueur diagnostique in situ [35–37].

JunB est un proto-oncogène de la famille des protéines activatrices AP-1. L'activation constitutive de la voie ERK 1/2 MAPK (voie ERK = croissance cellulaire, signaux de

survie cellulaire et promotion de la différenciation cellulaire) entraînerait une surexpression aberrante de JunB dans le SS. JunB a un rôle spécifique dans l'activation des lymphocytes T car il se lie au promoteur de l'interleukine 4, ce qui favorise l'expression de cytokines de type Th2. Cette dérégulation est incriminée dans l'immunopathogénie du SS [37]. Cependant, cette expression spécifique de JunB par les LTC est inconstante et ne peut en faire un marqueur phénotypique ou morphologique pour le SS [38].

Les ligands de NKG2D (NKG2D-L) comprennent les molécules MICA, MICB et les ULBP. Une ou plusieurs de ces molécules sont exprimées par les cellules de Sézary. Dulphy et al. ont montré que NKG2D est exprimé sur les lymphocytes effecteurs cytotoxiques non malins des patients atteints de SS (cellules NK et certains lymphocytes T CD8⁺) et que l'interaction NKG2D/NKG2D-L est fonctionnelle [39].

La β caténine est une protéine ubiquitaire cytoplasmique jouant un rôle dans le développement embryonnaire, l'homéostasie des tissus matures et la tumorigenèse. L'accumulation et l'activation de cette protéine peut jouer un rôle dans la genèse des LTC. Une étude montre l'accumulation de β caténine chez sept patients parmi dix atteints de SS [40].

Notch 1 est un récepteur transmembranaire surexprimé par les cellules tumorales dans le mycosis fongoïde et le SS, particulièrement dans les stades avancés, et non dans les cellules normales. Son niveau d'expression est corrélé au stade de la maladie. Il a été identifié comme cible thérapeutique potentielle dans les LTC. Le blocage de la signalisation de Notch 1 par la γ -sécrétase inhibiteur I ou les siRNA peut induire l'apoptose des cellules tumorales. L'inhibition de Notch 1 est donc une nouvelle piste thérapeutique dans le SS [41].

KIR3DL2/CD158k a été identifié comme marqueur plus spécifique des cellules de Sézary [42,43]. KIR3DL2, membre de la famille des KIRs, encore appelé CD158k, a été identifié en 1996 [44]. C'est le seul KIR exprimé sous forme de dimère ; il possède trois domaines extracellulaires et un domaine long cytoplasmique avec deux ITIMs. Il présente les caractéristiques structurales d'un récepteur inhibiteur. Il interagit avec HLA-A3 et -A11 par une interaction peptide-spécifique [45], une reconnaissance peptide-indépendante avec les homodimères de HLA-B27a aussi été rapportée récemment [46]. Une expression allélique préférentielle de KIR3DL2 dans le SS n'a pas été montrée [47]. Il est trouvé à la surface des lymphocytes T atypiques dans le sang et/ou la peau des patients atteints de SS, son expression est spécifique aux cellules de Sézary. KIR3DL2 permet ainsi la distinction entre une érythrodermie inflammatoire et un authentique SS [36,48].

KIR3DL2 comme marqueur diagnostique du SS

KIR3DL2 a été identifié, en 2001, à la surface des cellules de Sézary et représente un marqueur spécifique de ces cellules. Sa détection permet le diagnostic du SS [36,49,50]. Il s'agit d'un marqueur validé sur les cellules circulantes. De plus, il a été établi que la quantification de l'ARNm du KIR3DL2 sur des biopsies de peau permet le diagnostic moléculaire du SS [36]. Bouaziz et al. ont montré, en 2010, que la valeur absolue du nombre de cellules CD3⁺CD158k⁺ était plus sensible que la valeur absolue du nombre de cellules

de Sézary détectées en cytomorphologie pour évaluer la masse tumorale sanguine dans le SS [51]. La détection de ce marqueur CD158k par un immunomarquage caractérise les clones lymphocytaires T du sang et de la peau qui évoluent de manière parallèle. Sa détection est réalisable en cytométrie en flux et devient souvent inférieure au seuil de positivité lorsque le patient est en rémission après traitement [52]. Étant donné qu'il existe dans la majorité des cas un parallélisme entre l'évolution clinique de la maladie et la détection de ce marqueur, la recherche de CD158k pourrait être à l'avenir proposée en routine en tant que technique standardisée pour évaluer la masse tumorale sanguine des patients atteints de SS et en tant que marqueur de réponse dans les essais thérapeutiques. Sa détection permet le diagnostic du SS et la prédiction d'une rechute ; il s'agit d'un marqueur validé sur les cellules circulantes, sa détection au niveau cutané est une aide au diagnostic d'érythrodermie non spécifiée mais techniquement moins fiable que sur les cellules sanguines. Ce marqueur est d'autant plus important, de ce fait, pour distinguer mycosis fongoïde et SS, qui ne peuvent plus être considérés comme deux versants d'une même maladie [24].

D'un point de vue pronostique, nous ne savons pas si un nombre absolu de cellules CD158k⁺ élevé est corrélé à un pronostic plus mauvais de la maladie en termes de survie : ce rôle de marqueur pronostique de survie n'a pas été établi pour le moment.

La fonction inhibitrice de KIR3DL2 a bien été établie sur les cellules NK normales, mais aucune étude n'a démontré sa fonction lors de son expression cellulaire sur les cellules de Sézary.

KIR3DL2 fixe les motifs CpG

Les cellules de l'immunité innée (cellules NK, phagocytes, cellules dendritiques) reconnaissent des PAMPs (motifs moléculaires associés aux pathogènes), principalement par les récepteurs *toll-like* récepteurs (TLR) pour défendre l'organisme des agressions extérieures. Ces PAMPs peuvent être, par exemple, de l'ADN bactérien, qui est alors reconnu comme un signal de danger par les cellules du système immunitaire et notamment par les cellules de Sézary, ce qui crée un événement précoce dans la tumorigenèse du SS. Le rôle des infections CMV, EBV et *Chlamydia pneumoniae* a été évoquée par certaines études [53–55]. Des oligodéoxynucléotides (ODN) riches en dinucléotides cytosine et guanine non méthylés (CpG) miment des séquences d'ADN bactérien appelées motifs CpG. Ces motifs CpG en se fixant sur le TLR9 (localisé dans les endosomes précoces) sont capables d'activer rapidement les cellules dendritiques, les cellules T et les cellules NK. Ils induisent une forte réponse immunitaire de type Th1 [56]. Ces motifs CpG ont été étudiés en cancérologie pour stimuler les réponses immunitaires antitumorales. Ils sont actuellement utilisés dans certains cancers comme adjuvants thérapeutiques (les lymphomes B et T, les mélanomes, les glioblastomes, les sarcomes, les cancers du sein HER2/neu, du poumon non à petites cellules, du rein, du pancréas, de la prostate) [57]. Pour les CTCL, il a été démontré qu'un traitement par ces motifs CpG associés à de l'IL15 peut activer les cellules NK et T CD8⁺ pour l'élimination des cellules tumorales [58]. Une étude récente

montre sur les cellules NK ou de Sézary que KIR3DL2 est un récepteur pour les CpG-ODN [59]. Par analogie avec ce qui a été démontré dans les lymphomes B, la fixation des motifs CpG sur les cellules de Sézary par leur récepteur KIR3DL2 pourrait induire l'apoptose des cellules tumorales.

Cellule de Sézary et résistance à l'apoptose

Il a été établi qu'une *résistance à l'apoptose plutôt qu'une prolifération lymphocytaire excessive* est en jeu dans les CTCL, et notamment dans le SS [60]. Différents mécanismes ont été proposés :

Une diminution de l'expression de Fas (CD95) a été mise en évidence, en 2000, sur les lymphocytes T sanguins de patients atteints de CTCL [61]. Cependant, Kamarashev et al. ont détecté de manière significative l'expression de Fas sur les biopsies cutanées de patients atteints de SS et une expression élevée de Fas sur les cellules de Sézary [62].

Il a été montré que CD7 initie une cascade de signalisation de l'apoptose des cellules T CD7⁺. Rappl et al. ont mis en évidence une résistance à l'apoptose des cellules de Sézary par leur perte d'expression de CD7 [63]. Contassot et al. ont montré que les LT CD4⁺ de patients atteints de SS sont souvent résistants à FasL et TRAIL, et que cFLIP est surexprimé dans la population CD4⁺/CD26⁻. cFLIP bloque l'activation de la caspase-8 et donc l'AICD [64]. Ces résultats sont en contradiction avec ceux qui montrent l'implication de FasL et TRAIL dans la lyse des cellules de Sézary par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques [65].

Une activation constitutive du facteur nucléaire NF- κ B par régulation positive de la kinase IKK2 est également observée dans les cellules tumorales de CTCL et les cellules de Sézary. Elle jouerait un rôle dans la résistance des cellules aux stimulus apoptotiques [66].

Conclusion

Le SS est une entité rare appartenant aux LTC épidermotropes, de mauvais pronostic en raison de l'absence actuel de traitement curatif.

Un marqueur spécifique (KIR3DL2) vient d'être validé pour assurer le diagnostic de la maladie et sera prochainement utilisé en routine hospitalière. Concernant le traitement, de nouvelles armes thérapeutiques sont en cours d'évaluation et constituent de nouveaux espoirs d'amélioration de la survie globale des patients.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

M. Bagot : participation au groupe scientifique Cephalon.

Références

- [1] Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354–71.
- [2] Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352–404.
- [3] Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95–106.
- [4] Cordel N, Lenormand B, Courville P, Lauret P, Joly P. Réarrangement des gènes du récepteur des lymphocytes T cutanés par la technique de PCR-DGGE pour le diagnostic étiologique des érythrodermies. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:220–3.
- [5] Fierro MT, Ponti R, Titli S, Bonello L, Comessatti A, Novelli M, et al. TCR gamma-chain gene rearrangement by GeneScan: incidence and significance of clonal heterogeneity in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2010;22:1–8.
- [6] Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114:4337–53.
- [7] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:611–21.
- [8] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in 29 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626–31.
- [9] Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and flucortolone therapy. *Br J Dermatol* 2000;143:127–31.
- [10] 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* 2009;161:660–3.
- [11] Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure O, Puzenat E, Claudy A, Martin L, Joly P, Delaunay M, Beylot-Barry M, Vabres P, Celerier P, Sasolas B, Grange F, Khammari A, Dreno B. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727–33.
- [12] Brennard S, Sutton VR, Biagi J, Trapani JA, Westerman D, McCormack CJ, et al. Lack of apoptosis of Sézary cells in the circulation following oral bexarotene therapy. *Br J Dermatol* 2005;152:1199–205.
- [13] Viguier M, Pouthier F, Tiberghien P, Aubin F. La photochimiothérapie extracorporelle. *Transfus Clin Biol* 2010;17:28–33.
- [14] Prince HM. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2010;28:1870–7.
- [15] Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2008;92:784–94.
- [16] Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655–62.
- [17] Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1591–8.
- [18] Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): focus on vorinostat. *Biologics* 2007;1:377–92.
- [19] Whittaker J, Demierre MF. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in

- refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4485–91.
- [20] Marchi E, Paoluzzi L, Scotto L, Seshan VE, Zain JM, Zinzani PL, et al. Pralatrexate is synergistic with the proteasome inhibitor bortezomib in in vitro and in vivo models of T-cell lymphoid malignancies. *Clin Cancer Res* 2010;16:3648–58.
- [21] Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28:2365–72.
- [22] Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4492–9.
- [23] Doebbeling U. A mouse model for the Sézary syndrome. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:11.
- [24] Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116:767–71.
- [25] Bagot M, Nikolova M, Schirm-Chabanette F, Wechsler J, Boumsell L, Bensussan A. Crosstalk between tumor T lymphocytes and reactive T lymphocytes in cutaneous T cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:31–8.
- [26] Yagi H, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M. CD7-positive Sézary syndrome with a Th1 cytokine profile. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:368–74.
- [27] Poszepczynska E, Bagot M, Echchakir H, Martinvalet D, Ramez M, Charue D, et al. Functional characterization of an IL7-dependant CD4+ CD8 $\alpha\alpha$ + Th3-type malignant cell line derived from a patient with a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2000;96:1056–63.
- [28] Berger CL, Tigelaar R, Cohen J, Mariwalla K, Trinh J, Wang N, et al. Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells. *Blood* 2005;105:1640–7.
- [29] Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, van Voorst Vader PC, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res* 2008;68:2689–98.
- [30] Laharanne E, Oumouhou N, Bonnet F, Carlotti M, Gentil C, Chevret E, et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol* 2010;130:1707–18.
- [31] Ballabio E, Mitchell T, van Kester MS, Taylor S, Dunlop HM, Chi J, et al. MicroRNA expression in Sézary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood* 2010;116:1105–13.
- [32] Manfè V, Holst LM, Rosbjerg A, Kamstrup MR, Kaczkowski B, Gniadecki R. Changes in oncomiR expression in CTCL cell lines during apoptosis induced by Notch inhibition. *Leuk Res* 2010;34:e235–6.
- [33] Huet D, Bagot M, Loyaux D, Capdevielle J, Conraux L, Ferrara P, et al. SC5 mAb represents a unique tool for the detection of extracellular vimentin as a specific marker of Sézary cells. *J Immunol* 2006;176:652–9.
- [34] Nikolova M, Bagot M, Boumsell L, Bensussan A. Identification of cell surface molecules characterizing human cutaneous T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2002;43:741–6.
- [35] Su MW, Dorocicz I, Dragowska WH, Ho V, Li G, Voss N, et al. Aberrant expression of T-plastin in Sézary cells. *Cancer Res* 2003;63:7122–7.
- [36] Ortonne N, Le Gouvello S, Mansour H, Poillet C, Martin N, Delfau-Larue MH, et al. CD158K/KIR3DL2 transcript detection in lesional skin of patients with erythroderma is a tool for the diagnosis of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2008;128:465–72.
- [37] Mao X, Orchard G, Mitchell TJ, Oyama N, Russell-Jones R, Vermeer MH, et al. A genomic and expression study of AP-1 in primary cutaneous T-cell lymphoma: evidence for dysregulated expression of JUNB and JUND in MF and SS. *J Cutan Pathol* 2008;35:899–910.
- [38] Ram-Wolff C, Martin-Garcia N, Bensussan A, Bagot M, Ortonne N. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory erythroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. *Am J Dermatopathol* 2010;32:755–63.
- [39] Dulphy N, Berrou J, Campillo JA, Bagot M, Bensussan A, Toubert A. NKG2D ligands expression and NKG2D-mediated NK activity in Sézary patients. *J Invest Dermatol* 2009;129:359–64.
- [40] Bellei B, Pacchiarotti A, Perez M, Faraggiana T. Frequent beta-catenin overexpression without exon 3 mutation in cutaneous lymphomas. *Mod Pathol* 2004;17:1275–81.
- [41] Kamstrup MR, Rahbek Gjerdrum LM, Biskup E, Thyssing Lauenborg B, Ralfkiaer E, et al. Notch 1 as a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:2504–12.
- [42] Bagot M, Moretta A, Sivori S, Biassoni R, Cantoni C, Bottino C, et al. CD4+ cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood* 2001;97:1388–91.
- [43] Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sézary syndrome. *Blood* 2006;107:4030–8.
- [44] Pende D, Biassoni R, Cantoni C, Verdiani S, Falco M, di Donato C, et al. The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer. *J Exp Med* 1996;184:505–18.
- [45] Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Pende D, Vitale M, Poggi A, et al. Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol Rev* 1997;155:105–17.
- [46] Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3586–95.
- [47] Musette P, Michel L, Jean-Louis F, Bagot M, Bensussan A. Polymorphic expression of CD158k/p140/KIR3DL2 in Sézary patients. *Blood* 2003;101:1203.
- [48] Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Martin-Garcia N, Boumsell L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sézary syndrome lymphocytes. *J Pathol* 2003;199:77–83.
- [49] Poszepczynska-Guignè E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sézary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;122:820–3.
- [50] Ortonne N, Bagot M, Bensussan A. KIR3DL2: a new step for the management of patients with Sezary syndrome. *Med Sci (Paris)* 2006;22:691–3.
- [51] Bouaziz JD, Remtoula N, Bensussan A, Marie-Cardine A, Bagot M. Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2010;162:123–8.
- [52] Bahler DW, Hartung L, Hill S, Bowen GM, Vonderheid EC. CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sézary Syndrome by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74:156–62.
- [53] Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2003;101:2132–6.

- [54] Novelli M, Merlino C, Ponti R, Bergallo M, Quaglino P, Cambieri I, et al. Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphomas: evaluation of the viral presence and significance in skin and peripheral blood. *J Invest Dermatol* 2009;129:1556–61.
- [55] Abrams JT, Vonderheid EC, Kolbe S, Appelt DM, Arking EJ, Balin BJ. Sézary T-cell activating factor is a *Chlamydia pneumoniae*-associated protein. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:895–905.
- [56] Jahrsdörfer B, Weiner GJ. CpG oligodeoxynucleotides as immunotherapy in cancer. *Update Cancer Ther* 2008;3:27–32.
- [57] Krieg AM, Yi AK, Hartmann G. Mechanisms and therapeutic applications of immune stimulatory CpG DNA. *Pharmacol Ther* 1999;84:113–20.
- [58] Wysocka M, Benoit BM, Newton S, Azzoni L, Montaner LJ, Rook AH. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood* 2004;104:4142–9.
- [59] Sivori S, Falco M, Carlomagno S, Romeo E, Soldani C, Bensussan A, et al. A novel KIR-associated function: evidence that CpG DNA uptake and shuttling to early endosomes is mediated by KIR3DL2. *Blood* 2010;116:1637–47.
- [60] Bagot M, Boumsell L, Bensussan A. Immunopathogenesis of cutaneous T-cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1313–7.
- [61] Dereure O, Portales P, Clot J, Guilhou JJ. Decreased expression of Fas (APO-1/CD95) on peripheral blood CD4+ T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000;143:1205–10.
- [62] Kamarashev J, Burg G, Kempf W, Hess Schmid M, Dummer R. Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Cutan Pathol* 1998;25:407–12.
- [63] Rappl G, Abken H, Muche JM, Sterry W, Tilgen W, André S, et al. CD4+CD7-leukemic T cells from patients with Sézary syndrome are protected from galectin-1-triggered T cell death. *Leukemia* 2002;16:840–5.
- [64] Contassot E, Kerl K, Roques S, Shane R, Gaide O, Dupuis M, et al. Resistance to FasL and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in Sézary syndrome T-cells associated with impaired death receptor and FLICE-inhibitory protein expression. *Blood* 2008;111:4780–7.
- [65] Echchakir H, Bagot M, Dorothée G, Martinvallet D, Le Gouvello S, Boumsell L, et al. Cutaneous T cell lymphoma reactive CD4+ cytotoxic T lymphocyte clones display a Th1 cytokine profile and use a Fas-independent pathway for specific tumor cell lysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:74–80.
- [66] Sors A, Francette JL, Bégué E, Parmentier L, Dubertret L, Dreano M, et al. Inhibition of I κ B Kinase subunit 2 in cutaneous T-cell lymphoma down-regulates nuclear factor- κ B constitutive activation, induces cell death, and potentiates the apoptotic response to antineoplastic chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2008;14:901–11.