



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



Année: 2021

Thèse N°: 395

LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES : ASPECTS HEMATOLOGIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Ilyass LAMRABET

Né le 20 Février 1995 à Marrakech

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Leucémie à tricholeucocytes; Cytométrie en flux; Etudes génomiques

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

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

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

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

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAoui Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

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

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

Juin 2017

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

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

Mai 2018

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

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

Novembre 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dédicaces



الحمد لله والشكر له على فضائله التي عمت حياتي، وعلى نعمه التي
لا تُعد ولا تحصى، فالحمد لك يا الله يتبعه الشكر.

يا رب أوجب لنا رضاك، وجزيل إحسانك، وعظيم رزقك، يا أكرم
من سُئِلَ وأعظم من أُعْطِيَ، وأكرم من وهب.

الى الوالدين الغاليين

السيدة نعيمة أكعبون و السيد محمد المرابط

يا من ضحيا بسعادتتهما وراحتهما من أجلي، أقل ما يمكن أن أقدمه لكما بعض كلمات شكر و عرفان لدوركما في حياتي.

تقف الكلمات عاجزة أمام عظمة ما أحمله من محبةٍ لكما، فأنتما أساس وجودي في الحياة، وأنتما الأمن والأمان وراحة النفس وهدوء البال، وأنتما سرّ النجاح والتفوق، شكرا لكما على كل ما بذلتماه من مجهودات و تضحيات لأجلي حتى أصبح على ما فيه الآن

لكما كل الحب والاحترام

أهديكما عملي هذا و أتمنى لكما كل الصحة والعافية وأدعو الله أن يحفظكما ويرعاكما أدامكما الله علي نعمة دائمة فانتما قدوتي ومثلي الأعلى.
أحبكما.

الى أختي العزيزة

فرح المرابط و زوجها عمر الصرافى

لا أجد في القاموس الواسع كلمات توفيكما حقكما وتعبر عن عميق حبي
وشكري لكما على ما قدمتماه لي كل السنين السابقة من أجل النجاح و التفوق.
لكما ودي واحترامي وأدعو الله أن يرزقكما الصحة والعافية.
أحبكما.

الى خالى السيد حميدو أکعبون و زوجته

لأنك بالفعل صاحب فضل على كان لابد أن أشكرک على تضحيتک من أجل،
أدامک الله في حياتي يا أغلى خال وهذا اقل ما أقوله لك.
انت ثروتي الثمينة، التي لا يمكن أن اتركها أدامک الله لي وحفظک دائماً من
مصاعب الدنيا.
اجمل وأطيب التحايا وكل الاحترام.

الى خالتي السيدة فاطمة أكعبون و زوجها

شكرا لك على السند و على دعواتك الصادقة.
اللهم إني جعلت خالتي الغالية في ودائعك، اللهم احفظها بما تحفظ به عبادك
الصالحين.

الى الخال السيد عبد السلام أکعبون و زوجته حبيبة أکعبون

أنتما ، بلا شك ، أحد أرق الناس الذين أملكهم في حياتي. لقد كنتما مهتمين وعادلين و لم تترددا و لو مرة واحدة في مساندتي ، لذلك سأكون ممتنًا إلى الأبد.

أسأل الله العظيم رب العرش العظيم أن يحفظكما.

إلى السيدة لطيفة أکعبون

من أعماق القلوب أوجه كلمة شكر مشفوعة بالترحيب والإمتنان والتقدير
إليك على كل الخير و المساعدة.
أرق كلمات شكر و عرفان مقدمة إليك.

إلى أجدادي

إن وجودكم يمنحني شعورًا بدفء الحنان و غزارة المشاعر
أسأل اله أن يطيل في أعماركم و يرزقكم كامل الصحة و العافية.

إلى الخالات و الأخوال

ملیكة، خدیجة، فطیمة، نعیمة، عبد الحق، حسن.

شكرا على كل المتمنيات و السند. أجمل باقات الحب والورود أقدمها إليكم.
أتمنا لكم كل الصحة و العافية و السعادة.

إلى نجاة لعرج

إلى يوسف لعرج و زوجته لیلی لعرج

أهدي هذا لكم لأنكم جزء من الأشخاص الذين أحبهم وأعتز بهم.
أتمنى لكم حياة مليئة بالسعادة والفرح.

إلى رفقاء الدرب إنتصار لصفر، هبة النافع، كوثر أصالح و بلال لمرابطين

أن تحظى بأصدقاء قليلين جدا على عدد المقاعد في قلبك خير لك من أن
تحظى بأصدقاء كثيرين جدا يضيق بهم صدرك.
لقد عشنا معن أحسن اللحظات، و القادم أحلى.

إلى إيمان قاسمي، مريم برادة، سهة حمدوشي، حسنة حاضري و أمين الزواكي

شكرا على الدعم و المساعدة، لن أنسى هذا أبدا.

To my BR squad : Zakaria, Hamid, Hamada

We hit those.



Remerciements



إلى الأستاذة في أمراض الدم البيولوجية و رئيسة الأطروحة

الأستاذة سعاد بن كيران

لقد منحتني شرفاً عظيماً بقبولك رئاسة لجنة التحكيم. لقد كان لي شرف الاستفادة ، أثناء دراستي ، من تدريسك وتقدير إحساسك الكبير بالاحتراف والإنسانية الذي سيبقى دائماً في الاعتبار.

إلى الأستاذ في أمراض الدم البيولوجية و المشرف على الأطروحة

الأستاذ مسرار عز العرب

لقد كان لي شرف العمل معكم. لقد جعلتموني أحب تخصصكم ، و علمتموني الكثير في الطب. لن أتوقف أبداً عن شكركم على لطفكم وتواضعكم وتعاطفكم. مزاجكم الجيد يدخل البهجة وعملكم الجاد أكثر من ذلك. أمل أن تجدوا في هذا العمل ومن خلال هذه السطور شهادة تقديري و شكري.

إلى الأستاذ في البيوكيمياء - الكيمياء

الأستاذ دامي عبد الله

أنا ممتن جدًا للتعاطف الذي وافقتم عليه للحكم على أطروحتي. شكرًا لكم على اهتمامكم
بالموضوع. أبعث لكم بكل احترامي.

إلى الأستاذ في أمراض الدم البيولوجية

الأستاذ الجعدي أناس

أرجو أن تتقبلوا امتناني الصادق على موافقتكم على الحكم على عملي. إن رؤيتكم
تجلسون في لجنة التحكيم هو شرف كبير لي. أبعث لكم بكل احترامي.



Liste des abréviations



Abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AICD	: Activation-induced cytidine deaminase
ANP	: Analogues nucléosidiques de purine
AP-1	: Activator protein-1
ARID1A/ARID1B	: AT-Rich interaction domain 1A/1B
BAD	: BCL2 associated agonist of cell death
BCR	: B-cell receptor
BMSC	: Bone marrow mesenchymal stromal cells
BRAF	: B-Raf proto-oncogène
BTK	: Bruton Tyrosine Kinase
CCL3/CCL4	: C-C motif chemokine ligand 3/4
CDC42	: Cycle de division cellulaire 42
CDKN1B	: Cyclin dependent kinase inhibitor 1B
CpG	: Cytosine-phosphate-Guanine
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CXCL12	: C-X-C motif chemokine ligand 12
CXCR4	: C-X-C motif chemokine receptor 4
DUSP	: Dual-specificity phosphatase
ECOG	: Eastern cooperative oncology group
EI	: Effets indésirables
EPB4.1	: Erythrocyte membrane protein band 4.1

ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
EZH2	: Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit
FGF	: Fibroblast growth factor
GAS7	: Growth-arrest specific 7
GC	: Germinal center
GTP	: Guanosine triphosphate
HCL	: Leucémie à tricholeucocytes
HR	: Rémission hématologique
IFN	: Interferon
IGHV4-34	: Immunoglobulin Heavy Variable 4-34
JNK	: c-Jun N-terminal kinase
KDM6A	: Lysine Demethylase 6A
KLF2	: Krüppel-like factor 2
KMT2C	: Lysine Methyltransferase 2C
LSP1	: Lymphocyte specific protein 1
MAP2K1/MEK1	: Mitogen-activated protein kinase kinase 1
miARN	: Micro acide ribonucléique
NCCN	: National comprehensive cancer network
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
NK	: Natural killers
OMS	: Organisation mondiale de la santé

PKC	: Protein kinase C
RAC1	: Rac family small GTPase 1
RHOA	: Ras homolog family member A
RM	: Réponse minimale
SFC	: Syndrome de fuite capillaire
SG	: Survie globale
SHU	: Syndrome urémique et hémolytique
SMZ	: Zone marginale splénique
SSP	: Survie sans progression
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TLR	: Toll-like receptors
V600E	: Codon 600 of exon 15



Liste des illustrations



Liste des Figures

Figure 1: La différenciation hiérarchique des cellules souches hématopoïétiques.	5
Figure 2: Fréquence des cancers hématopoïétiques (HC) par rapport aux cancers non-hématopoïétiques (NHC) en Amérique du Nord.....	7
Figure 3: Chronologie des évènements historiques dans la leucémie à tricholeucocytes	13
Figure 4: Le processus d'hypermutation somatique et de changement isotypique dans le centre germinale.	25
Figure 5 : Microscopie électronique des cellules chevelues.....	28
Figure 6: Les médiateurs moléculaires et leur relation avec la survie des cellules chevelues.....	31
Figure 7: les avancées actuelles dans la compréhension de la biologie cellulaire de l'HCL.	37
Figure 8: Frottis du sang périphérique montrant des tricholeucocytes.....	50
Figure 9: Les résultats de la biopsie osseuse dans HCL	52
Figure 10: La mutation BRAF-V600E en utilisant la PCR conventionnelle et la PCR numérique.	54
Figure 11: cytométrie en flux dans la leucémie à tricholeucocytes.....	57
Figure 12 : Résultats pathologiques de la rate.	58
Figure 13: L'algorithme thérapeutique pour le traitement de l'HCL	92

Liste des tableaux

Tableau I: La révision des tumeurs lymphoïdes publiée par la World Health Organisation en 2016.	19
Tableau II: Les principales modifications apportées par la révision 2016 de la classification des néoplasmes du tissu lymphoïde.	21
Tableau III: Suite du tableau 2.	22
Tableau IV: Caractéristiques différenciant l'HCL aux syndromes lymphoprolifératifs chroniques.	62
Tableau V: Programmes alternatifs de traitement à la cladribine	74
Tableau VI: Toxicités du dabrafenib chez les 10 patients.....	82



Sommaire



Introduction	1
Rappel	3
Définitions	6
A/ Les hémopathies malignes.....	7
B/ Les hémopathies malignes à cellules chevelues	8
C/ La leucémie à tricholeucocytes	8
Histoire	9
A/ Hémopathies malignes	10
B/ Leucémie à tricholeucocytes	11
Epidémiologie	14
A/ La prévalence.....	15
B/ Age et sexe.....	15
C/ Mode de vie	15
La classification OMS à jour des tumeurs lymphoïdes	17
Physiopathologie	23
A/ Origine des tricholeucocytes	24
B/ Morphologie de la cellule	28
C/ Signalisation cellulaire	32
D/ Epigénétique de HCL	38
E/ Stimuli extracellulaires	41
F/ Déficit immunitaire	46
Diagnostic	47
A/ L'association de l'examen physique aux analyses de sang	48

B/ Frottis sanguin	50
C/ Biopsie aspiration de la moelle osseuse et immunohistochimie	51
D/ L'étude génomique	52
E/ Analyse cytogénétique	56
F/ Diagnostic immunophénotypique	56
G/ Histologie splénique	58
H/ L'imagerie facultative	58
Diagnostic différentiel.....	60
Complications.....	63
A/ Infections	64
B/ Rupture splénique	64
C/ Adénopathie massive	65
D/ Manifestations cutanées	65
E/ Atteinte squelettique	65
F/ Manifestations neurologiques	66
G/ Maladies rhumatologiques/vascularite	66
Traitement	67
A/ Les moyens	68
B/ Indications	91
C/ Les critères de réponse au traitement	93
D/ Evaluation du risque des cancers secondaires	94
Evolution et pronostic.....	95
Conclusion	97
Résumés	99

Bibliographie	103
References	104



Introduction



La leucémie à cellules chevelues (HCL) est une maladie lymphoproliférative chronique peu fréquente, caractérisée par une insuffisance progressive de la moelle osseuse due à l'infiltration de cellules B malignes présentant des "projections superficielles chevelues" et provoquant de fréquentes complications [6]. Bien qu'associée à un pronostic de survie sombre lors de sa première description en 1958 **(6)**, la mise en œuvre thérapeutique d'analogues de la purine tels que la cladribine dès les années 1990 a fait du HCL l'un des plus grands succès thérapeutiques de l'histoire du cancer **(151)**. Aujourd'hui, la plupart des patients atteints de HCL ont une durée de vie presque normale par rapport à la population générale. **(152)** Cependant, malgré ces formidables avancées thérapeutiques au cours du siècle dernier, la biologie qui sous-tend cette fascinante maladie hématologique est longtemps restée obscure. De nouvelles connaissances ont permis de mettre en lumière l'origine cellulaire, les événements de transformation ainsi que l'interaction bénéfique des cellules HCL avec le microenvironnement tissulaire local.

Plus récemment, l'identification de mutations BRAFV600E chez la majorité des patients atteints de HCL a permis d'envisager des thérapies ciblées comme option thérapeutique. Les approches modernes de l'évaluation et du traitement de l'HCL comprennent une analyse moléculaire détaillée qui renseigne sur les options thérapeutiques, qui peuvent consister en des thérapies traditionnelles telles que les analogues de nucléosides puriques, ou des thérapies ciblées avec des anticorps, des inhibiteurs de BTK ou des inhibiteurs de BRAF, ou une thérapie combinée. L'HCL étant une maladie rare, la poursuite des progrès dépend de la participation des patients à des essais cliniques, dans la mesure du possible.



Rappel



Dans l'os se trouve une substance qu'on appelle la moelle osseuse, faite d'un tissu spongieux réparti dans les os du corps, elle est composée de :

- l'os trabéculaire
- la moelle jaune comportant des adipocytes renfermant de la graisse
- la moelle rouge aussi appelée moelle hématopoïétique destinée à la production et renouvellement des cellules sanguines. **(1)**

L'hématopoïèse est un processus qui s'effectue au niveau de la moelle osseuse, spécifiquement dans le tissu hématopoïétique. Elle consiste en la production des différentes cellules du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques donnant ainsi deux lignées myéloïdes et lymphoïdes.

La lignée myéloïde forme les globules rouges, les plaquettes, les monocytes et les granulocytes pendant que la lignée lymphoïde forme les lymphocytes distinguées en lymphocytes B, lymphocytes T et Natural Killers (NK). **(2)**(Figure 1)

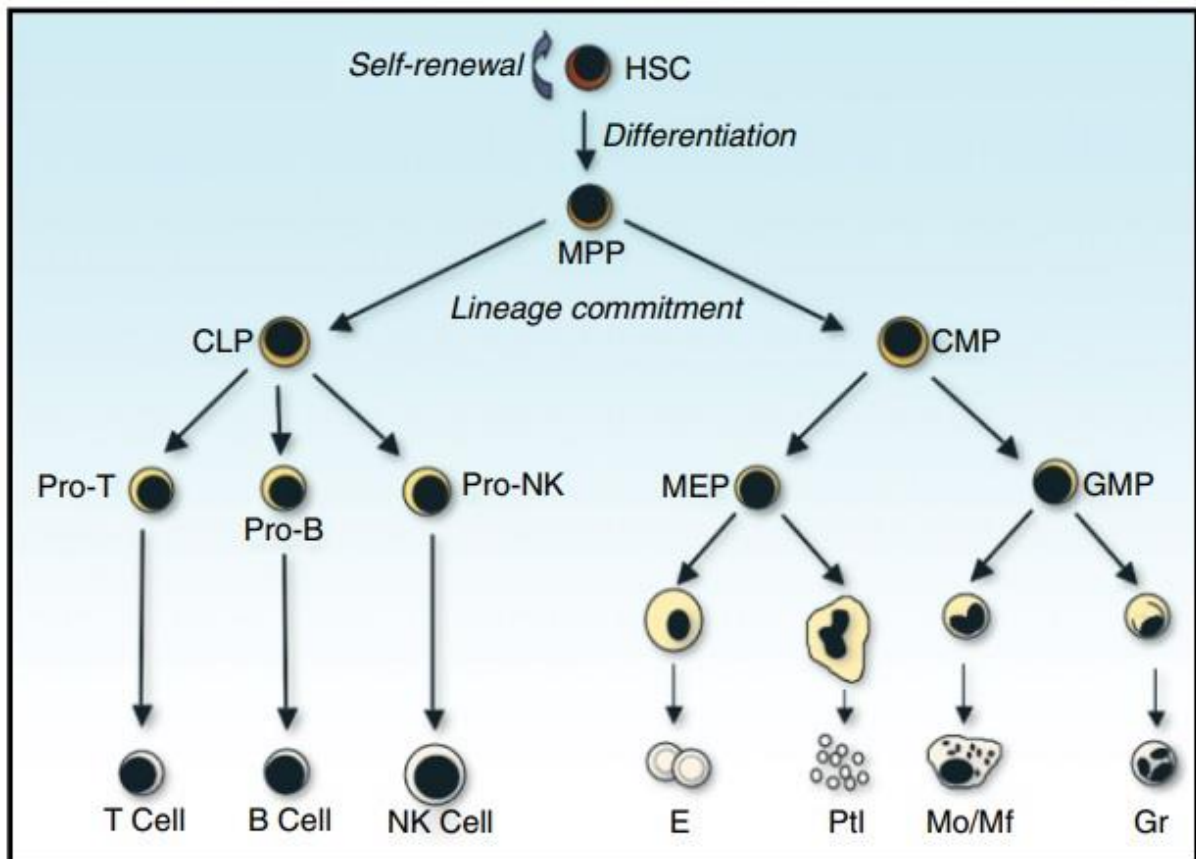


Figure 1: La différenciation hiérarchique des cellules souches hématopoïétiques



Définitions



A/ Les hémopathies malignes :

Ce sont la résultante de la transformation maligne des cellules hématopoïétiques. Cette transformation peut survenir à n'importe stade de différenciation cellulaire et peut intéresser tous les types de cellules hématopoïétiques, ce qui mène à une large variété de cancers. **(3)** (Figure 2)

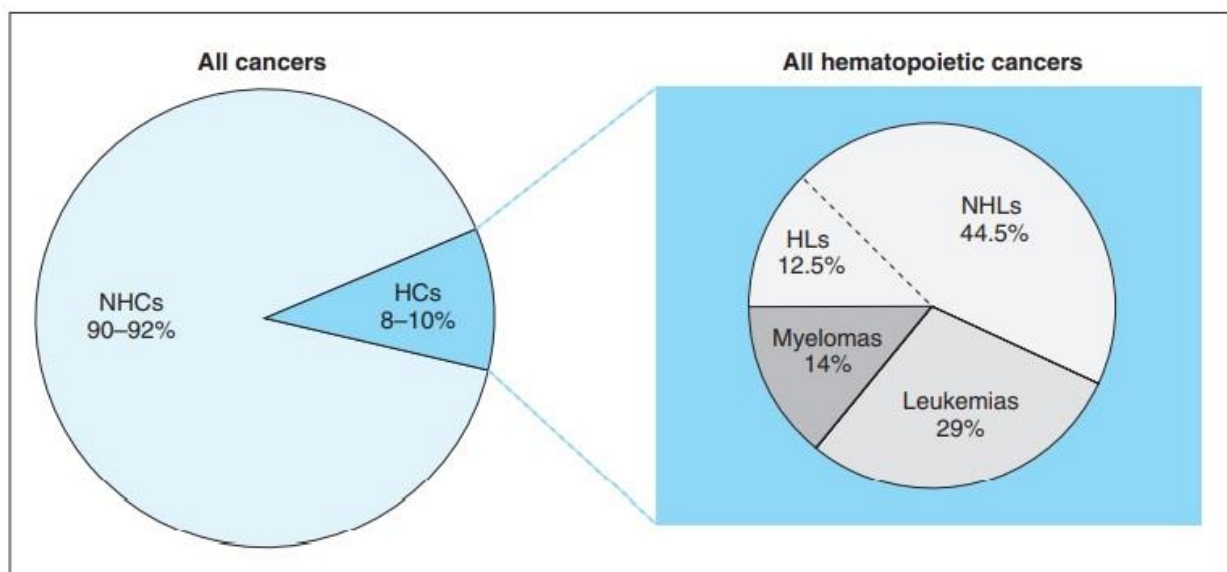


Figure 2: Fréquence des cancers hématopoïétiques (HC) par rapport aux cancers non-hématopoïétiques (NHC) en Amérique du Nord.

B/ Les hémopathies malignes à cellules chevelues :

La présence de cellules chevelues dans le sang caractérise un groupe d'hémopathies fait de :

- La leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique
- La forme variante de la leucémie à tricholeucocytes
- le lymphome diffus de la pulpe rouge de la rate
- le lymphome splénique de la zone marginale

C/ La leucémie à tricholeucocytes :

La leucémie à tricholeucocytes est un type rare de leucémie faisant partie des maladies lymphoprolifératives à cellules B, dans laquelle des lymphocytes B matures et anormaux sont présents dans le sang, la moelle osseuse et la rate.



Histoire



A/ Hémopathies malignes :

Les hémopathies malignes ont été découvertes au 19^{ème} siècle par le médecin physicien allemand Rudolf Ludwig Karl Virchow, qui a noté une nette augmentation du nombre des globules blancs dans le sang de ses patients, décidant ainsi de donner le nom de « leucémie » à ce phénomène, qui se traduit en « leukemia » en anglais signifiant « sang blanc ». Les rapports des cliniciens à cette époque ont conduit aux premiers soupçons que la leucémie pourrait être un cancer des cellules sanguines.

En 1853, le rôle du médecin britannique Thomas Hodgkin dans l'histoire des hémopathies malignes était très important en étant le premier à décrire des masses solides composées de globules blancs chez plusieurs patients d'une façon similaire. Ainsi, la Maladie de Hodgkin a été reconnue comme une entité clinique. A cette époque et pendant près d'une centaine d'années, les médecins ont pensé que cette maladie était causée par un agent infectieux qui attirait les globules blancs vers la masse.

Ce n'était qu'à la moitié du 20^{ème} siècle que les cliniciens ont renoncé à cette croyance après la découverte des lymphocytes. Il s'est alors avéré que la Maladie de Hodgkin était une tumeur maligne constituée de lymphocytes.

Le rôle et le développement des outils de recherche dans les années qui suivent, notamment les techniques de la cytogénétique ont permis également aux chercheurs de révéler la présence de plusieurs anomalies chromosomiques au niveau des cellules leucémiques pouvant être caractéristique d'un type de leucémie.

C'est dans ce sens de recherche que l'ensemble des hémopathies malignes a été découvert, en utilisant plusieurs techniques de coloration, de cytogénétique et plusieurs méthodes microscopiques qui ont démontré l'existence de nombreux sous-types de leucémies et de lymphomes, qui ont mis en évidence les différentes morphologies des cellules responsables et qui ont également contribué à révéler la pathogénie moléculaire de certaines d'entre elles. (3)

B/ Leucémie à tricholeucocytes :

Depuis sa découverte en 1923, la leucémie à tricholeucocytes s'est vue attribuée le terme « réticuloendothéliose leucémique » par le médecin Ewald lui décrivant comme un trouble hématologique caractérisé par une pancytopénie, une splénomégalie et des cellules monocytaires circulantes. (4)

En utilisant uniquement la microscopie pour guider la classification, Fieschi a décrit trois sous-types supplémentaires de cette entité : 1) réticuloendothéliose à cellules primitives 2) réticuloendothéliose avec cellules monocytoïdes, et 3) réticuloendothéliose avec des cellules lymphoïdes.

Après les premiers progrès, Gosselin et al. ont mené une enquête plus détaillée en étudiant une série de patients entre 1944 et 1953 (5) et ont réussi à identifier des caractéristiques cliniques typiques à savoir une histoire de syndrome pseudo-grippal précédant le diagnostic, une courte histoire de splénoménies, des signes de fatigue, parfois une hépatomégalie, une lymphadénopathie variable, et chez de nombreux patients des manifestations cutanées consistant principalement en des éruptions, des nodules et une érythrodermie. La splénomégalie était l'anomalie la plus constante à l'examen physique, observée chez 73 % des patients.

Le premier travail définitif visant à caractériser plus complètement la maladie a eu lieu en 1958, lorsque Bouroncle et ses collègues ont rédigé un article identifiant la réticuloendothéliose leucémique comme une entité distincte et dans lequel la cellule chevelue typique a été décrite pour la première fois (6).

Malgré ces progrès, même en 1974, il n'y a pas eu de consensus scientifique sur le nom de la maladie, la cellule d'origine, les critères de diagnostic ou la classification visant à la distinguer des autres hémopathies malignes. Catovsky et ses collègues ont entrepris une revue de la littérature qui comprenait des rapports publiés, ont étudié des cas dans leur propre centre en utilisant les techniques modernes de coloration cytochimique qui comprenaient la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP) et l'acide périodique de Schiff (PAS) (7). Les cellules ont également été examinées par microscopie électronique. Leurs travaux précurseurs ont permis de déterminer que cette maladie devait être caractérisée comme un trouble lymphoprolifératif. Les critères de diagnostic comprenaient la présence de cellules "chevelues" dans le sang périphérique ou au niveau de la moelle osseuse.

Depuis ces événements et jusqu'à présent, malgré plusieurs avancées, la leucémie à tricholeucocytes reste encore une source d'investigations physiopathologiques et thérapeutiques.

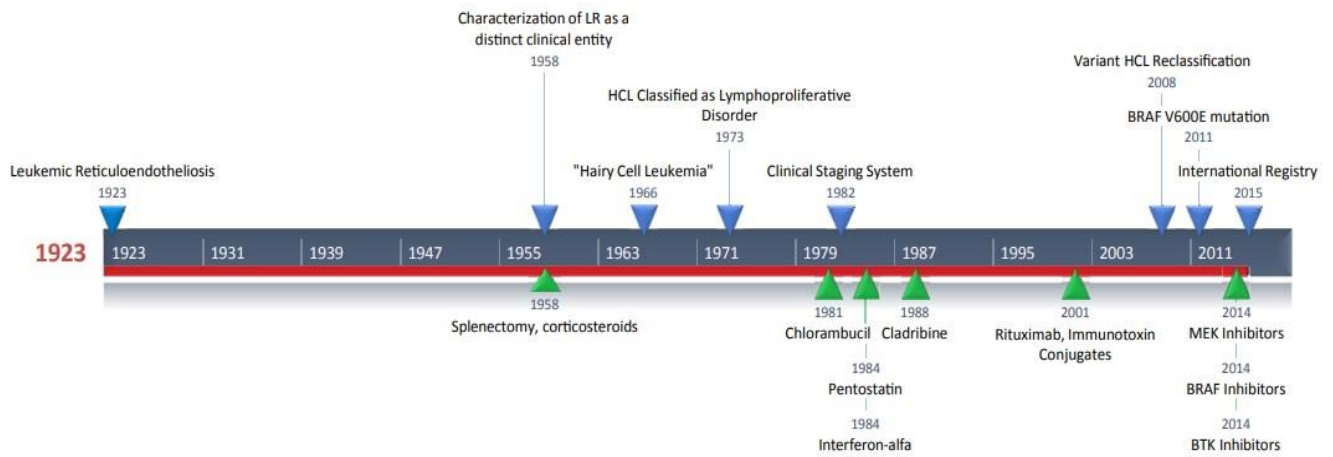


Figure 3: Chronologie des événements historiques dans la leucémie à tricholeucocytes [158]



Epidémiologie



On sait relativement peu de choses sur l'épidémiologie de la leucémie à tricholeucocytes, en partie à cause de sa rareté :

A/ La prévalence

- Uniquement 2% à 3% de l'ensemble des leucémies sont des leucémies à tricholeucocytes **(8)**

- 600 à 800 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année aux Etats unis et en Grande Bretagne **(9)(10)**

- Au Japon, une autre forme variante distincte est décrite

B/ Age et sexe

- Elle se manifeste plus chez les hommes que chez les femmes avec un sex-ratio de 4-1 **(11)**

- Une médiane d'âge de 52 ans **(11)**

- Déjà diagnostiquée chez des patients âgés de 20 à 30 ans, mais il est exceptionnellement rare chez les enfants **(159)**

- Une prédisposition génétique est étudiée suite à l'existence de formes familiales **(9)(12)(13)**

C/ Mode de vie

L'étude de plusieurs cas atteints de la leucémie à tricholeucocytes a rapporté plusieurs facteurs de risque dont : **(14)**

- Un lieu de naissance à la ferme

- Un emploi en agriculture ou en menuiserie
- Une exposition aux produits chimiques organiques
- L'utilisation régulière d'aspirine et de tranquillisants
- Des antécédents de mononucléose infectieuse, d'anémie ou de migraine

A noter aussi qu'il n'y a pas eu d'associations avec l'alcoolisme, le tabagisme et les irradiations. **(14)** D'une façon inverse, il a été suggéré que le tabagisme diminue la sévérité des mécanismes inflammatoires **(15)** et que la nicotine induit l'apoptose des lymphocytes. **(16)**

L'atteinte masculine prédominante peut être expliquée par la différence entre les chromosomes sexuels masculins et féminins, plus spécifiquement d'une manière où le chromosome X subit des modifications génétiques. **(17)**



La classification OMS à jour des tumeurs lymphoïdes



Depuis sa publication en 2001, la classification des hémopathies lymphoïdes matures publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et adoptée par tous les travailleurs du domaine avait pour but de classer les entités connues et les distinguer en se basant sur leurs morphologies, leur génétique, leurs immunophénotypes ainsi que leurs caractéristiques moléculaires et cliniques. **(160)**

Les progrès accomplis par la recherche et le développement de la médecine ont permis à l'OMS de publiée d'autres révisions en 2008 puis en 2016 (**Tableau I**) afin d'affiner les définitions des maladies connues, d'identifier de nouvelles entités et variantes et d'intégrer de nouveaux concepts.

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
Leucémie à tricholeucocytes - variant	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéiotrope intestinal*
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	Syndrome lymphoprolifératif indolent du tube digestif*
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoides
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique	Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodénal*	Lymphome T folliculaire*
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*
Lymphome à cellules du manteau	Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)	
de type B du Centre germinatif*	
de type Activé B*	
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	
DLBCL primitif du système nerveux central	
DLBCL primitif cutané, de type jambe	
DLBCL EBV+, NOS*	
Ulcère cutanéomuqueux EBV+*	
DLBCL associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)	
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	
Lymphome à grandes cellules B ALK positif	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome des séreuses	
DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q	
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*	
Lymphome B de haut grade, NOS*	
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	

Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde

Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

Les Entités provisoires sont en italique; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (*).

Tableau I: La révision des tumeurs lymphoïdes publiée par la World Health Organisation en 2016.

Concernant la HCL dans cette classification, la version 2008 signalait qu'aucune anomalie cytogénétique ne lui est spécifique.

Mais en 2016, on a eu de nouveaux apports grâce aux études de séquençage de nouvelle génération. Nous savons maintenant que les mutations BRAF V600E sont trouvées dans presque tous les cas de HCL mais pas dans les cas de la forme variante (HCL-v) ou d'autres néoplasmes lymphoïdes à petites cellules B. Et plus récemment, des mutations dans MAP2K1 qui code pour MEK1 ont été rapportées dans la majorité des leucémies à tricholeucocytes qui utilisent l'IGHV4-34 et qui ne présentent pas de mutations de BRAF V600E. (**Tableau II**)

Entity/category	Change
CLL/SLL	- Cytopenias or disease-related symptoms are now insufficient to make a diagnosis of CLL with $<5 \times 10^9/L$ PB CLL cells. - Large/confluent and/or highly proliferative proliferation centers are adverse prognostic indicators. - Mutations of potential clinical relevance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>ATM</i>, and <i>BIRC3</i>, have been recognized.
Monoclonal B-cell lymphocytosis	- Must distinguish low-count from high-count MBL. - A lymph node equivalent of MBL exists.
Hairy cell leukemia	<i>BRAF</i> V600E mutations in vast majority of cases with <i>MAP2K1</i> mutations in most cases that use IGHV4-34 and lack <i>BRAF</i> mutation.
Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)	<i>MYD88</i> L265P mutation in vast majority of cases impacting diagnostic criteria even though finding is not specific for LPL. - IgM MGUS is more closely related to LPL and other B-cell lymphomas than to myeloma.
Follicular lymphoma (FL)	Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.
In situ follicular neoplasia	New name for in situ follicular lymphoma reflects low risk of progression to lymphoma.
Pediatric-type FL	- A localized clonal proliferation with excellent prognosis; conservative therapeutic approach may be sufficient. - Occurs in children and young adults, rarely in older individuals.
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	- New provisional entity to distinguish from pediatric-type FL and other DLBCL. - Localized disease, often involves cervical lymph nodes or Waldeyer ring.
Duodenal-type FL	Localized process with low risk for dissemination.
Predominantly diffuse FL with 1p36 deletion	Accounts for some cases of diffuse FL, lacks <i>BCL2</i> rearrangement; presents as localized mass, often inguinal.
Mantle cell lymphoma (MCL)	- Two MCL subtypes recognized with different clinicopathological manifestations and molecular pathogenetic pathways: one largely with unmutated/minimally mutated IGHV and mostly <i>SOX11</i>⁺ and the other largely with mutated IGHV and mostly <i>SOX11</i>⁻ (indolent leukemic nonnodal MCL with PB, bone marrow (BM), $\pm$splenic involvement, may become more aggressive). - Mutations of potential clinical importance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH 1/2</i>, recognized in small proportion of cases. <i>CCND2</i> rearrangements in approximately half of cyclin D1⁺ MCL.
In situ mantle cell neoplasia	New name for in situ MCL, reflecting low clinical risk.
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	- Distinction of GCB vs ABC/non-GC type required with use of immunohistochemical algorithm acceptable, may affect therapy. - Coexpression of <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> considered new prognostic marker (double-expressor lymphoma). - Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.
EBV ⁺ DLBCL, NOS	- This term replaces EBV⁺ DLBCL of the elderly because it may occur in younger patients. - Does not include EBV⁺ B-cell lymphomas that can be given a more specific diagnosis.
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer	Newly recognized entity associated with iatrogenic immunosuppression or age-related immunosenescence.
Burkitt lymphoma	<i>TCF3</i> or <i>ID3</i> mutations in up to ~70% of cases.
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks <i>MYC</i> rearrangement and has some other distinctive features.
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> translocations	New category for all "double-/triple-hit" lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.
High-grade B-cell lymphoma, NOS	- Together with the new category for the "double-/triple-hit" lymphomas, replaces the 2008 category of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU). - Includes blastoid-appearing large B-cell lymphomas and cases lacking <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> translocations that would formerly have been called BCLU.
T-cell large granular lymphocyte leukemia	- New subtypes recognized with clinicopathologic associations. <i>STAT3</i> and <i>STAT5B</i> mutations in a subset, latter associated with more clinically aggressive disease.
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood	Name changed from lymphoproliferative disorder to lymphoma due to its fulminant clinical course and desire to clearly distinguish it from chronic active EBV infection.
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	Name changed from lymphoma to lymphoproliferative disorder due to its relationship with chronic active EBV infection and a spectrum in terms of its clinical course.
Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)	Diagnosis only to be used for cases formerly known as type I EATL, typically associated with celiac disease.
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	Formerly type II EATL; segregated from type I EATL and given a new name due to its distinctive nature and lack of association with celiac disease.
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	New indolent provisional entity with superficial monoclonal intestinal T-cell infiltrate, some cases show progression.
Lymphomatoid papulosis	New subtypes described with similar clinical behavior but atypical histologic/immunophenotypic features.
Primary cutaneous $\gamma \delta$ T-cell lymphoma	Important to exclude other cutaneous T-cell lymphomas/lymphoproliferative disorders that may also be derived from $\gamma \delta$ T cells such as mycosis fungoides or lymphomatoid papulosis.
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma	New indolent provisional entity, originally described as originating in the ear.

Tableau II: Les principales modifications apportées par la révision 2016 de la classification des néoplasmes du tissu lymphoïde.

Entity/category	Change
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	- No longer to be diagnosed as an overt lymphoma due to limited clinical risk, localized disease, and similarity to clonal drug reactions. - Remains a provisional entity.
Peripheral T-cell lymphoma (PTCL), NOS	Subsets based on phenotype and molecular abnormalities being recognized that may have clinical implications but are mostly not a part of routine practice at this time.
Nodal T-cell lymphomas with T-follicular helper (TFH) phenotype	- An umbrella category created to highlight the spectrum of nodal lymphomas with a TFH phenotype including angioimmunoblastic T-cell lymphoma, follicular T-cell lymphoma, and other nodal PTCL with a TFH phenotype (specific diagnoses to be used due to clinicopathologic differences). - Overlapping recurrent molecular/cytogenetic abnormalities recognized that potentially could impact therapy.
ALK ⁻ anaplastic large-cell lymphoma	Now a definite entity that includes cytogenetic subsets that appear to have prognostic implications (eg, 6p25 rearrangements at <i>IRF4/DUSP22</i> locus).
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma	New provisional entity distinguished from other ALK⁻ ALCL; noninvasive disease associated with excellent outcome.
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma	- Variant growth patterns, if present, should be noted in diagnostic report, due to their clinicopathologic associations. - Cases associated with synchronous or subsequent sites that are indistinguishable from T-cell histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL) without a nodular component should be designated THRLBCL-like transformation.
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	Features recognized that are intermediate between NLPHL and other types of classical Hodgkin lymphoma.
Erdheim-Chester disease	Should be distinguished from other members of the juvenile xanthogranuloma family; often associated with <i>BRAF</i> mutations.
Other histiocytic/dendritic neoplasms	Clonal relationship to lymphoid neoplasms recognized in some cases.

Tableau III: Suite du tableau II.



Physiopathologie



A/ Origine des tricholeucocytes :

Sur le plan morphologique et phénotypique, les cellules des HCL ne ressemblent à aucune des étapes normales du développement et de la maturation des cellules B ; les études antérieures ont débattu de la cellule d'origine. Initialement, en raison des similitudes morphologiques et fonctionnelles entre les cellules ciliées et les cellules du système monocyte/macrophage, on pensait que les cellules tumorales des HCL dérivait d'une cellule transformée du réticulo-endothélium. Korsmeyer a mis en évidence le réarrangement des gènes des immunoglobulines du récepteur des cellules B (BCR) dans les HCL, démontrant pour la première fois l'origine B des cellules de la maladie. Récemment, plusieurs études ont accru notre compréhension de la cellule d'origine dans le HCL, permettant une meilleure description des mécanismes pathogéniques responsables de son développement.(18)

Dans les cellules lymphoïdes, l'analyse des gènes de la région variable des immunoglobulines fournit un outil permettant de délimiter l'histoire clonale des cellules à l'origine des néoplasmes lymphoïdes, en identifiant si l'antigène rencontré par une cellule B mature normale a entraîné une mutation somatique (**Figure 4**). Ce processus se produit dans les centres germinaux (CG) des tissus lymphatiques et peut être associé à un changement d'isotype.

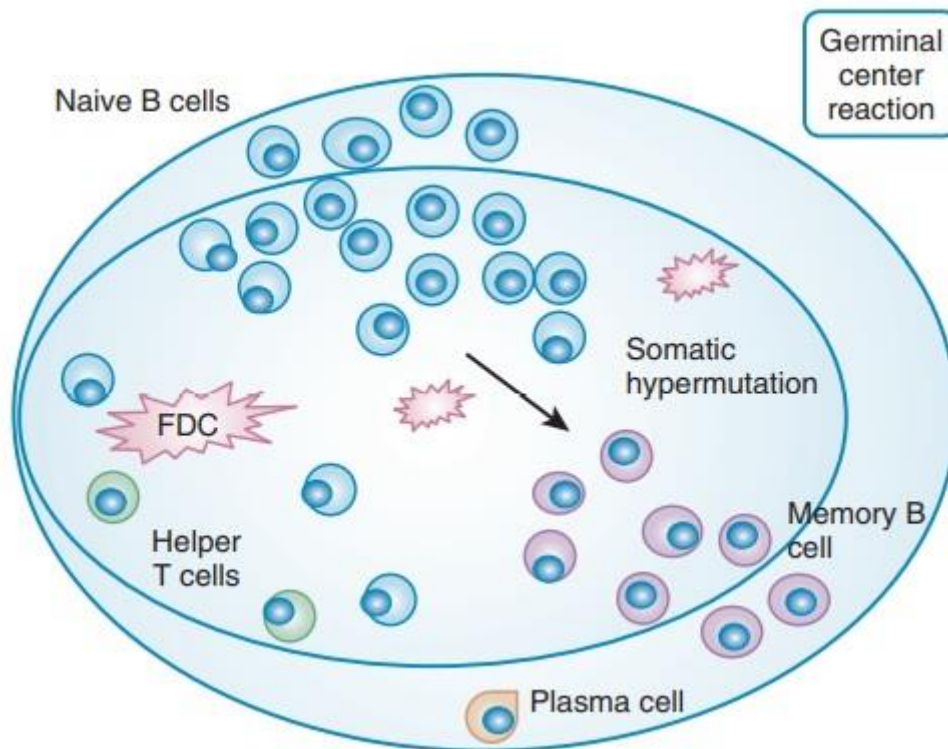


Figure 4: Le processus d'hypermutation somatique et de changement isotypique dans le centre germinale. [5]

L'enzyme activation-induced cytidine deaminase (AICD) est essentielle pour ces deux processus. Les cellules tumorales de diverses tumeurs malignes des cellules B sont arrêtées à un certain nombre de stades pendant la différenciation normale des cellules B, conservant les caractéristiques immunogénétiques de la cellule spécifique du stade. L'analyse des régions variables du gène des immunoglobulines peut fournir des informations sur le fait que la cellule d'origine a subi une mutation somatique et un changement d'isotype. Plusieurs rapports ont clairement démontré que chez plus de 85 % des patients atteints de HCL, les cellules tumorales expriment des isotypes d'immunoglobulines mutées, et que leurs gènes de la région variable réarrangés ont subi des mutations somatiques. **(19)**

De plus, les cellules HCL expriment l'AICD, l'enzyme qui est critique pour ces deux processus. **(19)**

Cela suggère que la cellule d'origine dans la majorité des cas de HCL a transité par les centres germinaux du tissu lymphoïde périphérique après avoir subi la réaction de ces derniers. **(18)**

Il est intéressant de noter que dans environ 40 % des cas de HCL, les cellules leucémiques expriment de multiples isotypes de chaînes lourdes d'immunoglobulines, avec une dominance de l'immunoglobuline G3 (IgG3) mais n'expriment qu'une seule chaîne légère, ce qui suggère que des isotypes multiples liés au clonage coexistent dans une même cellule chevelue. Par conséquent, ce sous-ensemble de la maladie peut être arrêtée à un point après le changement d'isotype et avant la sortie des centres germinaux. Cependant, d'autres sources de données suggèrent une origine post-centre-germinal. **(18)**

Arons et ses collègues ont apporté la preuve que chez la majorité des patients atteints de HCL classique (83% des 102 cas), la cellule d'origine est post-centre germinal avec une région variable de chaîne lourde d'immunoglobuline qui est mutée. **(20)** Ceci contraste avec les données historiques concernant les patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique, pour lesquels, dans la moitié des cas environ, la cellule d'origine n'est pas mutée. Ils ont également signalé une utilisation plus importante de certaines familles de gènes d'immunoglobuline et une différence de fréquence de mutation entre ces gènes. **(20)** En outre, en démontrant que les mutations remplissaient les caractéristiques prédéfinies d'un événement canonique et non aléatoire, Arons et ses collègues ont fourni des preuves supplémentaires suggérant un processus induit par les antigènes.

L'origine post-centre germinal des HCL est étayée par des études de profilage de l'expression génétique comparant les cellules des HCL à des cellules provenant d'autres néoplasmes lymphoïdes, ainsi qu'à des cellules B naïves et à des cellules B mémoire. **(21)** Les patients atteints de HCL présentaient un profil homogène d'expression génétique clairement distinct des autres lymphomes à cellules B et lié aux cellules B mémoire post-centre germinal.**(21)** D'autres chercheurs ont signalé ce génome remarquablement stable dans les HCL. En outre, comparées aux cellules B mémoires, les cellules HCL présentaient une remarquable conservation de prolifération, d'apoptose et de métabolisme de l'ADN, mais différaient significativement dans l'expression des gènes contrôlant l'adhésion cellulaire et la réponse aux chimiokines. **(21)** L'absence d'expression par les cellules chevelues du marqueur de cellules B mémoires, CD27, va à l'encontre de l'hypothèse d'une origine de cellules B mémoires. Cependant, des cellules B mémoires CD27-négatives ont été décrites chez l'homme, et les cellules chevelues peuvent perdre ce marqueur à la suite de la transformation néoplasique.

L'atteinte des ganglions lymphatiques étant rare dans le cas des HCL, la cellule d'origine post-GC est susceptible de provenir de la rate ou de la moelle osseuse, sites presque invariablement touchés par la maladie. Un certain nombre de rapports ont suggéré que les HCL pouvaient provenir des cellules B de la zone marginale splénique (SMZ). Les cellules B normales de la SMZ sont principalement des cellules B mémoire. Vanhentenrijk et ses collègues, en utilisant des études comparatives d'hybridation de séquences exprimées, ont démontré que les cellules chevelues avaient un profil d'expression cohérent avec une signature d'expression splénique qui reflétait très probablement le profil

d'expression de composants spécifiques de la rate, tels que les cellules de revêtement sinusoïdal de la pulpe rouge et les cellules B de la zone marginale de la pulpe blanche. [5]

B/ Morphologie de la cellule :

Le microscopie électronique des cellules chevelues montrent clairement leurs caractéristiques de surface distinctives et complexes, avec de multiples plis de surface et des groupes de microvillosités courtes, créant un aspect unique aux cellules chevelues. **(Figure 5)**

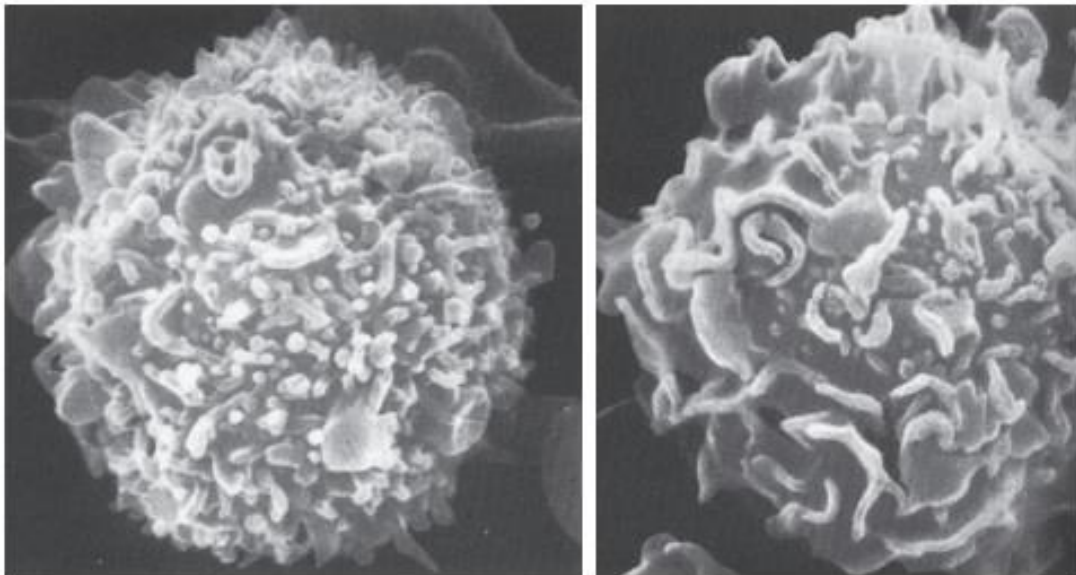


Figure 5 : Microscopie électronique des cellules chevelues. [5]

Les tricholeucocytes conservent leur aspect chevelu même après plusieurs jours de culture in vitro, ce qui indique qu'il s'agit d'une propriété intrinsèque plutôt que le résultat de stimuli micro-environnementaux. Bien que, théoriquement, l'aspect chevelu de la cellule puisse refléter la dérivation à partir

d'un sous-ensemble non identifié de cellules B normales à mémoire ayant un aspect chevelu, il est plus probable qu'une transformation néoplasique induise cette caractéristique, car elle pourrait aider les cellules leucémiques à en profiter d'une manière ou d'une autre. Les projections membranaires pourraient augmenter la surface cellulaire disponible pour les interactions avec les ligands de la matrice extracellulaire ou avec d'autres cellules qui jouent un rôle central dans divers aspects de la biologie des HCL, notamment la croissance leucémique. **(161)**

Les projections de surface des cellules HCL sont soutenues par un cytosquelette cortical riche en actine polymérisée appelée F-actine. Les protéines qui interagissent avec la F-actine pourraient avoir une fonction importante dans la production de ces projections, et sont sélectivement surexprimées dans la leucémie à tricholeucocytes par rapport aux cellules B normales et aux autres tumeurs à cellules B. Il s'agit notamment de la pp52, du growth-arrest specific 7 (GAS7), du CD9 et de la protéine 4.1G. **(161)(Figure 6)**

- Le Rôle de la protéine Pp52 : également connue sous le nom de LSP1, c'est une phosphoprotéine intracellulaire spécifique des leucocytes qui se lie à la F-actine **(22)**. Les cellules chevelues présentent des niveaux d'expression accrus de la pp52, qui se colocalise avec la F-actine dans les protubérances membranaires riches en microfilaments **(23)**. Dans les cellules B normales, la pp52 cible les facteurs pro-survivants PKC, ERK2 et MEK1 jusqu'aux microfilaments d'actine périphériques dans un complexe cytosquelettique qui transmet le signal du récepteur des cellules B **(24)** nécessaire à la survie des cellules B. Ceci indique que la pp52 pourrait réguler à la fois la morphologie et la croissance des HCL.

- Le Rôle du gène GAS7 : gène indispensable à la croissance des neurites dans les cellules neuronales. **(29,30)** En cas de sa surexpression dans les cellules NIH3T3, il va induire la formation de projections cellulaires où il se colocalise avec la F-actine **(31)**

- Le rôle de la protéine CD9 : elle est aussi impliquée dans la croissance des neurites **(32)** et se colocalise avec la F-actine cytosquelettique sur la surface cellulaire **(33)**, ce qui induit l'acquisition de projections filopodales. Dans les cellules HCL, les niveaux d'expression accrus de CD9 **(21)** pourraient contribuer aux différences morphologiques entre les cellules B à mémoire petites et lisses et les cellules de la leucémie à tricholeucocytes plus grandes et chevelues.

- Le rôle de la protéine 4.1G du cytosquelette : Le membre prototypique de cette famille, EPB4.1, a une fonction cruciale dans la modulation de la forme et des propriétés mécaniques de la membrane érythrocytaire en se liant à la spectrine et à l'actine. **(35)** De manière intéressante, dans les cellules neuronales, la protéine 4.1G interagit avec la F-actine sous la membrane plasmique, ce qui indique que 4.1G pourrait contribuer à maintenir la forme et l'intégrité structurelle de la membrane cellulaire. **(36)**

La morphologie " chevelue " des HCL est fortement influencée par les membres de la famille Rho des petites GTPases, comme le cycle de division cellulaire 42 (CDC42), RAC1 et RHOA, qui sont surexprimés et activés de manière constitutive dans les cellules chevelues **(25)(26)**. Ces GTPases régulent la formation des fibres de stress, des lamellipodes et des filopodes dans divers types de cellules **(27)**. La formation de pointes d'actine est déclenchée lorsque ces GTPases sont surexprimées dans les cellules non chevelues et est bloquée lorsqu'elles sont inhibées dans les cellules chevelues , ce qui réduit

considérablement la viabilité des cellules chevelues (25). Le traitement par IFN α entraîne également un lissage de la surface des cellules chevelues en inhibant CDC42 et RAC1 par l'activation de p53. (26) De plus, l'activation de RAC1 inactive la protéine pro-apoptotique BAD dans les cellules de lymphome B. (28) Tous ces résultats indiquent que l'activation d'une voie de signalisation (par exemple, les Rho GTPases) dans les HCL pourrait réguler des aspects interconnectés de la biologie des HCL.

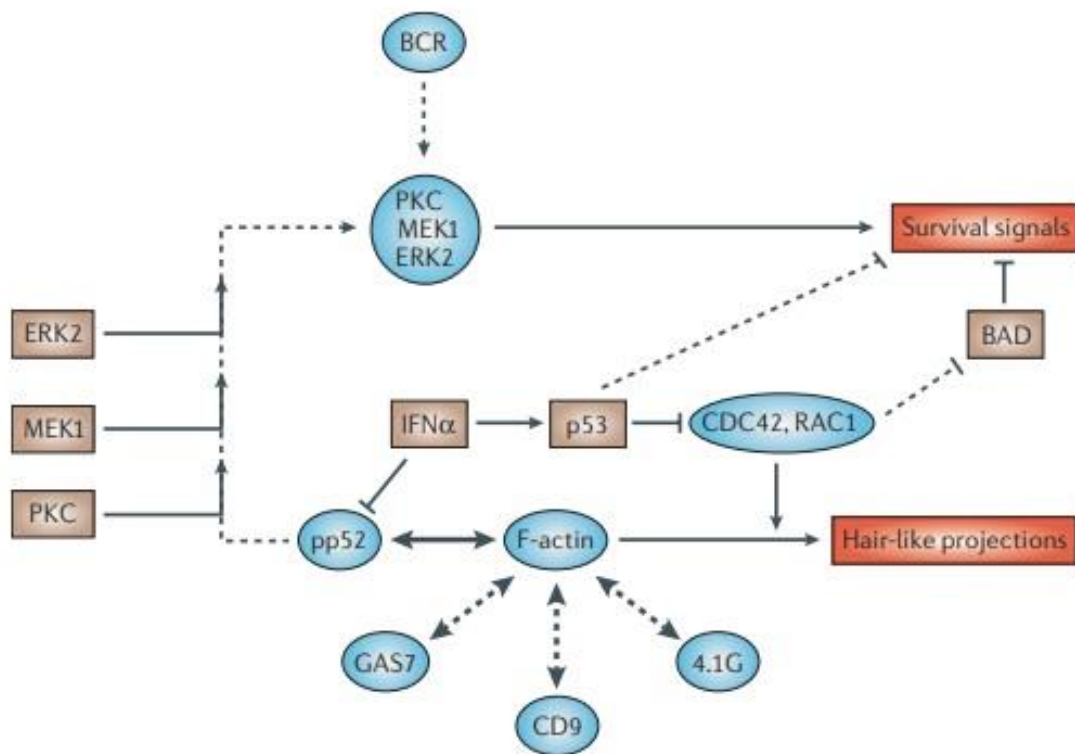


Figure 6: Les médiateurs moléculaires et leur relation avec la survie des cellules chevelues.

C/ Signalisation cellulaire :

Conformément à l'origine post-centre germinale postulée, les cellules HCL ne présentent pas d'aberrations chromosomiques récurrentes, et les événements génétiques à l'origine de la transformation des cellules malignes sont restés longtemps obscurs. Contrairement à la plupart des autres types de cancer, l'analyse de l'expression génique des HCL a révélé une conservation assez stricte des voies impliquées dans la prolifération et la survie par rapport aux cellules B mémoires. La progression de la maladie des HCL est principalement facilitée par une survie cellulaire prolongée plutôt que par une augmentation des fractions cellulaires prolifératives. **(21)**

Enfin, en 2011, Tiacci et al. **(37)** ont identifié une mutation à gain de fonction de la protéine kinase sérine/thréonine (V600E) du B-Raf proto oncogène (BRAF) détectable chez presque tous les patients atteints de HCL. La mutation BRAF activatrice est un moteur génétique central dans les cellules HCL, car elle est détectée dans tout le clone tumoral et est très stable lors des rechutes. De plus, lorsqu'elle est inhibée, les HCL perdent leur signature d'expression génétique typique, leur morphologie chevelue et, finalement, les cellules meurent lorsqu'elles sont exposées aux inhibiteurs de BRAF et aux protéines kinases activées par des agents mitogènes (MEK). **(38)**

Il est remarquable de constater que la mutation par gain de fonction BRAF apparaît déjà à des stades de différenciation plus précoces, notamment dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou les progéniteurs lymphoïdes à cellules B des patients atteints. Cependant, lorsque des CSH mutées par BRAF ont été transplantées dans des souris immunodéficientes, aucune d'entre elles n'a développé le tableau phénotypique complet du HCL, ce qui suggère la nécessité

d'autres altérations génétiques coopérantes. **(39)** Dans une cohorte plus importante de patients atteints de HCL (n = 53), la perte du nombre de copies du chromosome 7q a été suggérée comme la lésion génétique la plus fréquemment détectée en plus de BRAF V600E **(40)** , bien que les preuves semblent contradictoires avec un taux de détection rapporté de seulement 8% (5/63) dans une autre étude. **(41)** La région chromosomique supprimée implique BRAF (7q43), ce qui entraîne une perte du caractère hétérozygote de l'allèle BRAF mutant, comme l'illustre la fréquence plus élevée des allèles du variant BRAF V600E. **(40)** Jusqu'à présent, cependant, les implications biologiques potentielles d'un HCL hémizygote muté BRAF par rapport à un HCL hétérozygote muté BRAF restent incomplètement comprises.

Il est intéressant de noter que des études de séquençage de l'exome entier de patients non traités atteints de HCL, ont identifié une mutation inactive de l'inhibiteur du cycle cellulaire CDKN1B comme étant la deuxième altération génétique la plus fréquente dans les HCL, survenant dans 16 % (13/81) des cas. **(40)**

Parmi les autres mutations récurrentes figurent KLF2 et KMT2C, respectivement chez 15 % (3/20) et 15 % (8/53) des patients examinés **(40)(42)**. KLF2 est un facteur de transcription impliqué dans le contrôle de la différenciation et la localisation des lymphocytes B dans les ganglions lymphatiques **(43)** , ce qui pourrait contribuer au schéma distinct de distribution tissulaire extra-nodale des cellules HCL. Y compris KMT2C, les mutations détectées individuellement semblent s'accumuler dans les gènes impliqués dans le complexe de remodelage de la chromatine tels que ARID1A/ARID1B, EZH2 et KDM6A, indiquant ainsi un rôle épigénétique dans la promotion de la biologie des cellules HCL. **(41)**

L'ensemble de ces résultats suggère que des événements génétiques et/ou épigénétiques sont nécessaires pour faciliter la transformation maligne des cellules HCL ayant la mutation BRAF V600E. Il est intrigant de constater que les lignées cellulaires mutées BRAF provenant de mélanomes et de carcinomes colorectaux sont associées à une production transcriptionnelle distincte comprenant une rétro-inhibition désactivée de la voie de signalisation BRAF-MEK-ERK. **(44)** Après l'exposition au vemurafenib, un inhibiteur de BRAF, l'analyse de l'enrichissement des gènes a montré une forte réduction au silence des facteurs de transcription associés à la transformation dépendante de l'ERK, tels que les membres de la famille ETS, FOS et MYC, ainsi que des gènes impliqués dans la rétro-inhibition de MEK/ERK, tels que la phosphatase 6 à double spécificité. **(44)** La nécessité de moduler davantage la signalisation ERK dans les tumeurs BRAF-induites indique qu'un certain équilibre entre l'activation et l'inhibition des ERK est plus important que la force de la signalisation ERK pour la transformation maligne. En accord avec cette idée, des profils d'expression dérégulés de divers rétro-inhibiteurs de ERK ont été décrits dans plusieurs cancers. **(45)** Ainsi, les suppresseurs modulés de la signalisation ERK peuvent agir pour aider à échapper à la sénescence induite par ERK et faciliter la transformation néoplasique dans les HCL. Dans ce contexte, les membres des phosphatases de la protéine kinase activée par des agents mitogènes à double spécificité (DUSP) ont été fortement impliqués dans la régulation de la signalisation oncogène de l'ERK. Les DUSP sont régulées par la transcription en tant que cibles en aval de la signalisation de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (mitogen-activated protein kinase) (MAPK). Il a été démontré qu'elles agissent comme des régulateurs classiques de rétroaction négative par la déphosphorylation et l'inactivation des MAPK ou qu'elles sont capables

d'assurer la médiation entre des voies MAPK distinctes. **(46)** Par exemple, la phosphatase nucléaire inductible DUSP5 se lie spécifiquement à ERK et l'inactive, et elle est souvent régulée à la hausse dans les tumeurs où la signalisation Ras/MAPK est activée. La perte de DUSP5 a été associée à des résultats cliniques inférieurs chez des patients atteints de cancer de l'estomac et de la prostate et la réexpression de DUSP5 a réduit les indices de prolifération cellulaire dans diverses lignées cellulaires cancéreuses. **(47)** Dans les tumeurs-BRAF explicitement mutantes, les données actuellement disponibles suggèrent un rôle plutôt oncogène pour DUSP5 en augmentant paradoxalement l'activité ERK cytoplasmique, alors que la délétion de DUSP5 conduit à une hyperactivation ERK induite par BRAFV 600E et à une sénescence cellulaire. **(48)**

La DUSP6 cytoplasmique agit comme un autre régulateur négatif classique de l'activité de ERK avec une spécificité de substrat absolue, étant constamment surexprimée en réponse à la signalisation ERK régulée dans le mélanome BRAF-mutant. **(49)** Les preuves actuelles suggèrent un effet spécifique à la lignée et indiquent un rôle de médiateur oncogène dans les cellules B. L'inhibition de DUSP6 a été associée à une augmentation de la signalisation ERK, entraînant une augmentation du taux d'apoptose médiée par p53. **(50)(129)** Des études récentes sur le profilage de l'expression génétique de 26 patients atteints de HCL ont confirmé que DUSP6 est une cible transcriptionnelle de la voie BRAF-MEK-ERK activée de manière constitutive. **(38)** Il est intéressant de noter que DUSP6 est également régulé par la stimulation du facteur de croissance extracellulaire et sert de médiateur essentiel de l'activation ERK dépendante du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) dans le développement prénatal. **(51)** Le FGF a été fortement impliqué dans la

croissance des HCL car les cellules HCL non seulement produisent du FGF basique, mais expriment également son récepteur FGFR1 de manière autocrine. **(21)** L'activation du FGFR1 déclenche la signalisation ERK et entraîne la progression du cycle cellulaire et la transformation cellulaire dans les fibroblastes de rongeurs. **(52)**

Au contraire, la phosphatase nucléaire inductible DUSP1 peut se lier et déphosphoryler les trois principales classes de MAPK (ERK, p38 et c-Jun N-terminal kinases/ JNK) avec une certaine préférence pour p38 et JNK de manière inhibitrice. **(53)** Il a été démontré que les signaux JNK et p38 exercent une fonction de suppression des tumeurs de plusieurs manières différentes, notamment par l'apoptose induite par p53 et la régulation négative de la progression du cycle cellulaire. **(54)** Il est intéressant de noter que l'expression de DUSP1 est régulée à la hausse, en particulier dans les tumeurs de bas grade, où elle peut aider à échapper à l'apoptose induite par JNK, et que ses niveaux d'expression cellulaire sont en corrélation avec la résistance des cellules cancéreuses à la chimiothérapie. **(55)** Dans les cellules HCL, la signalisation pro-apoptotique de JNK et p38 doit être constamment abrogée pour éviter la mort cellulaire, principalement par la phosphorylation par la protéine kinase C (PKC) et régulée en amont par la signalisation du stress extracellulaire, y compris les cytokines et les récepteurs couplés à la protéine G **(Figure 7)**. **(54)** Au contraire, le renforcement de la signalisation de p38 et JNK par l'inhibition de PKC conduit fréquemment à la mort cellulaire in vitro. Ainsi, la phosphorylation de p38 et JNK n'est maintenue que lorsque les cellules HCL sont cultivées sur de la vitronectine mais pas sur une surface non adhérente, ce qui confirme le rôle critique des stimuli extracellulaires pour la régulation de p38 et JNK dans la biologie des HCL. **(56)**

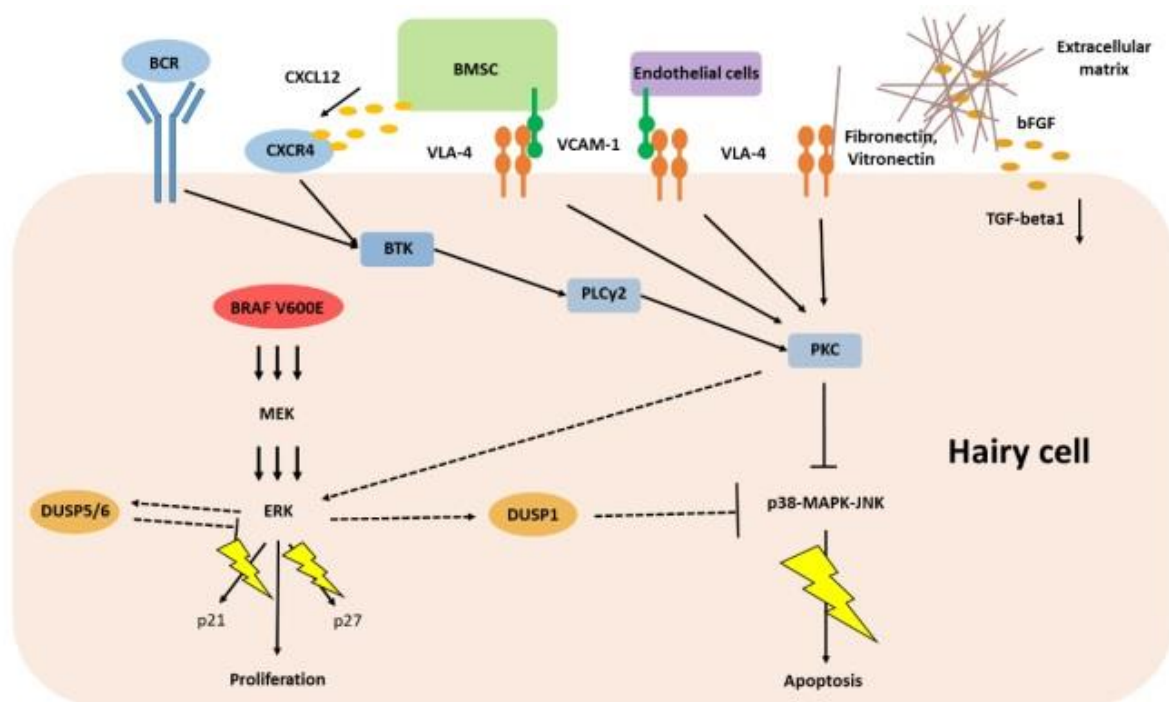


Figure 7: les avancées actuelles dans la compréhension de la biologie cellulaire de l'HCL.

D/ Epigénétique de HCL

La méthylation de l'ADN est un régulateur crucial de la différenciation cellulaire et de la spécificité du type de cellule au cours du développement hématopoïétique. (57) Dans les cellules saines, les régions chromosomiques répétitives présentent la plus forte densité de paires de CpG méthylées, tandis que les îlots de CpG isolés que l'on trouve généralement dans les promoteurs de gènes restent non méthylés. La tumorigénèse est typiquement caractérisée par le scénario inverse avec une hypométhylation générale et seulement une hyperméthylation locale dans les promoteurs des îlots CpG. (58) Ainsi, la méthylation de l'ADN est de plus en plus reconnue comme un mécanisme essentiel de l'extinction des gènes néoplasiques. Des informations plus approfondies sur le profil de méthylation de l'ADN des HCL ont été rapportées pour la première fois par Arribas et ses collaborateurs en 2019. (59) Outre 11 échantillons de HCL BRAF-mutés provenant de patients non traités, le groupe a analysé sept autres échantillons de lymphome de la zone marginale splénique et 21 échantillons de leucémie lymphoïde chronique (LLC) pour mieux caractériser les chevauchements et les divergences entre les tumeurs malignes à cellules B matures et aider à identifier un profil de méthylation spécifique des HCL. Les données de méthylation de l'ADN de sous-populations de cellules B saines ont été obtenues à partir de bases de données publiques afin d'aider à définir l'homologue normal des HCL ayant le profil de méthylation le plus proche. L'analyse de la méthylation des promoteurs a démontré un regroupement distinct des HCL des cellules B naïves et des centres germinaux et a révélé un chevauchement plus étroit avec les sous-ensembles post-centres germinaux, y compris la zone marginale splénique et les sous-ensembles de cellules B

mémoires. **(59)** Après avoir intégré les données de profilage de l'expression génique des HCL dérivées de l'étude de Basso et al **(21)** en 2004, l'analyse de l'enrichissement génique a confirmé une corrélation inverse entre l'expression génique et la méthylation, suggérant que la méthylation du promoteur de l'ADN est un régulateur puissant de la signature spécifique de l'expression génique des HCL. Lorsque les données de profilage de l'expression génétique des cellules B mémoires ont été ajoutées, l'analyse intégrée a révélé l'hypométhylation/la surexpression de plusieurs gènes associés aux voies de signalisation BCR-TLR-NF- κ B, BRAF-MAPK ainsi qu'à l'adhésion cellulaire. **(59)** Dans l'ensemble, les modifications de méthylation observées semblent accompagner l'activation constitutive de la voie BRAF-MEK-ERK dans les HCL et ont proposé un mécanisme épigénétique permissif alimentant la régulation à la hausse des gènes associés à BRAF. **(59)**

Il est particulièrement intéressant de noter que la méthylation aberrante de l'ADN est également impliquée dans la dérégulation de l'expression des microARN (miRNA). **(60)** Dans les cellules B normales, l'expression des miARN est strictement contrôlée de manière spécifique à un stade ou à une transformation, ce qui suggère un rôle de coordination dans la différenciation cellulaire. **(61)** Récemment, cependant, l'expression dérégulée des miRNA a été identifiée comme un autre mécanisme crucial impliqué dans le façonnement épigénétique complexe des cellules malignes. Les miARN non codants exercent leur fonction en régulant à la baisse les protéines cibles et peuvent donc agir soit de manière oncogène, soit de manière à supprimer les tumeurs. **(62)** Dans la LLC, la leucémie la plus fréquente chez l'adulte, un exemple courant est la régulation à la hausse de la protéine anti-apoptotique BCL2 en raison de la perte

des miR15a et miR16-1 dans les cellules B présentant une délétion 13q (del13q), le point d'ancrage chromosomique de ces deux miRNA. De façon intrigante, la del13q a également été décrite chez une fraction mineure de patients atteints de HCL. **(40)**

Le rôle des miRNA dérégulés dans le HCL a été abordé pour la première fois par Kitagawa et ses collègues **(63)** qui ont analysé huit patients atteints de HCL BRAF-mutant, cinq patients atteints de lymphome splénique avec lymphocytes villosités de type BRAF et neuf patients atteints de LLC. L'établissement du profil d'expression des miARN a mis en évidence un phénotype distinct des HCL par rapport aux autres lymphomes à cellules B et a permis d'identifier six miARN significativement surexprimés, dont la famille miR-221/miR222, miR-22, miR-24, miR-27a et let-7b. **(63)** Il est étonnant de constater que les miR-221/miR-222 ont été identifiés comme ciblant directement le suppresseur de tumeur CDKN1B (p27) **(64)** connu pour contrer la signalisation oncogène BRAF dans les cellules BRAF-mutées et conduire les cellules vers la sénescence et l'apoptose comme nous l'avons vu plus haut. Par conséquent, la surexpression de miR-221/miR-222 peut, au moins en partie, expliquer les faibles niveaux d'expression de CDKN1B fréquemment observés dans les cas de HCL qui ne présentent pas de mutation de perte de fonction de CDKN1B. **(65)** MiR-24 et miR-22 ciblent les suppresseurs de tumeurs CDKN2A (p16) et CDKN1A (p21), respectivement, et peuvent donc également contribuer à la résistance à l'apoptose **(66)(67)**. Remarquablement, les algorithmes de prédiction de cible et l'analyse subséquente d'enrichissement de voie des miRNA surexprimés ont identifié les voies de MAPK comme la cascade de signalisation la plus significativement augmentée et, ainsi, favorisent

l'expression dérégulée de miRNA comme modulateur critique de signalisation de MAPK dans HCL. **(63)** Ainsi, la plupart des cibles prédites impliquées dans la signalisation MAPK faisaient partie de l'activation JNK/p38, alors qu'aucune n'était prédite pour les protéines de la voie BRAF-MEK-ERK. Comme décrit ci-dessus, il a été démontré que l'activation de la voie p38-JNK rendait les cellules HCL sensibles à l'apoptose, soulignant le rôle vital d'une signalisation ERK et JNK/p38 équilibrée pour la prolifération et la survie des cellules HCL. **(56)** Par conséquent, la baisse de régulation de la signalisation JNK/p38 suite à la surexpression du miRNA peut représenter un autre mécanisme important aidant les cellules HCL à éviter l'apoptose. **(63)**

E/ Stimuli extracellulaires

Les stimuli extracellulaires sont fournis par le biais d'interactions cellulaires et moléculaires avec les cellules adjacentes, les protéines de la matrice et les cytokines dans la moelle osseuse et la rate, ensemble communément décrit comme le microenvironnement tissulaire. **(68)** L'interaction avec les cellules spécialisées du stroma local est vitale pour l'agrégation et la persistance des cellules HCL et est responsable du modèle distinctif d'infiltration tissulaire de la maladie. **(69)** Dans la moelle osseuse, les composants cellulaires du microenvironnement peuvent être séparés en deux compartiments spécialisés : une niche endostéale où les CSH se cachent dans un état quiescent et la niche sinusoidale-vasculaire où les CSH se déplacent lorsqu'elles font le plein de cellules dans le sang périphérique. Les cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSC), qui font partie du compartiment endostéal, sécrètent en permanence des chimiokines et expriment des ligands pour diverses molécules d'adhésion, ce qui entraîne l'activation de

diverses voies de signalisation impliquées dans la survie et la croissance des cellules HCL, c'est-à-dire les voies MAPK. (70) Dans ce cas, la moelle osseuse fournit un microenvironnement protecteur, et constitue donc également un site commun de maladie résiduelle. Il est étonnant de constater que les cellules HCL peuvent contourner l'apoptose induite par l'interféron- α (IFN- α) ou les inhibiteurs BRAF lorsqu'elles sont mises en coculture avec des BMSC (38)(71). Outre les BMSC, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules réticulaires stromales jouent un rôle essentiel dans l'infiltration distincte de la moelle osseuse par les cellules HCL en sécrétant des niveaux élevés de CXCL12, le ligand de CXCR4, un récepteur fortement exprimé sur les cellules HCL (**Figure 6**). Initialement destinées à guider les CSH du sang périphérique vers la niche protectrice de la moelle osseuse, les cellules HCL exploitent cette chimiotaxie pour profiter de cet environnement plein de ressources. (72)

En outre, des taux sériques élevés de plusieurs autres cytokines ont été décrits chez les patients atteints de HCL et pourraient être liés à l'activité de la maladie dans de nombreux cas, notamment le récepteur de l'interleukine-2, l'interleukine-1 β et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (71)(73)(74). Bien que le mécanisme d'action exact contribuant à la biologie de la maladie reste souvent un sujet de recherche en cours, il a été démontré que le TNF- α autocrine induit l'expression des protéines anti-apoptotiques inhibiteurs de l'apoptose (IAP) 1 et 2 par l'activation de la voie du facteur nucléaire- κ B. Il est intéressant de noter que l'apoptose des cellules HCL induite par l'IFN- α peut être attribuée à la stimulation de la production autocrine de TNF- α , mais aussi à la régulation négative concomitante de l'expression de l'IAP et, par conséquent, à la sensibilisation des cellules HCL à l'effet pro-apoptotique du TNF- α . (71)

La fibrose caractéristique observée dans les HCL, composée de la sécrétion autonome de fibronectine et de fibres de réticuline fournies par les fibroblastes environnants, illustre un autre mécanisme par lequel les cellules HCL bénéficient de leur microenvironnement local. La synthèse de fibronectine est déclenchée par la production autocrine de FGF basique, qui répond à son tour à l'interaction cellule-matrice avec le hyaluronane via la liaison CD44 **(75)(76)**. Par conséquent, la fibrose associée aux HCL suit un modèle de distribution distinct avec une infiltration des tissus riches en hyaluronane tels que la moelle osseuse et les voies hépatiques, mais épargnant la rate et les sinusoides hépatiques. La production de fibres de réticuline par les fibroblastes est stimulée par le facteur de croissance tumorale bêta1 (TGFβ1) **(Figure 6)** sécrété par les cellules HCL. **(77)** Au contraire, la splénomégalie associée aux HCL est facilitée par une infiltration étendue de la pulpe rouge, où les cellules HCL forment ce que l'on appelle des pseudo-sinus à la suite d'une interaction de cellule à cellule via la sous-famille β1 des intégrines se liant à la vitronectine locale faisant partie de la matrice extracellulaire et à la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM-1) sur les cellules endothéliales **(Figure 1)**. **(78)** Il a été démontré que ces deux interactions protégeaient les cellules HCL de l'apoptose lorsqu'elles étaient exposées à l'IFN-α ou à des inhibiteurs de BRAF **(38)(71)**

L'activation du BCR représente un autre outil par lequel les cellules HCL reçoivent d'importants signaux de survie et est de plus en plus reconnue comme une caractéristique pathogénique clé dans plusieurs néoplasmes à cellules B matures. La signalisation en aval du BCR via la BTK a été identifiée comme une force motrice dans la stimulation de la croissance, la survie cellulaire ainsi que les propriétés de localisation des cellules B malignes **(79)**. La pertinence de la

signalisation BCR dans les HCL est moins bien définie, bien que des indices clairs d'un rôle majeur dans la biologie des HCL remontent aux analyses des immunoglobulines il y a plus de 10 ans : La détection de gènes IGHV mutés chez près de 90 % des patients et le répertoire restreint de l'utilisation des gènes IGHV, y compris IGHV3-21, IGHV3-30 et IGHV3-33, suggèrent une sorte de pression de sélection et indiquent que la liaison du BCR à des antigènes similaires, encore inconnus, peut favoriser la transformation de l'HCL **(82)**. Cependant, il est intéressant de noter que la minorité de cellules HCL avec un statut IGHV non muté semble plus dépendante de la stimulation BCR, comme le reflète une inhibition plus prononcée des niveaux de protéines phosphorylées relatives lorsqu'elles sont prétraitées avec l'inhibiteur BTK ibrutinib. À cet égard, il a été démontré que l'inhibition de BTK ne diminue pas seulement la force de la signalisation MEK-ERK, mais réduit également la sécrétion de chimiokines telles que CCL3 et CCL4, ainsi que la signalisation CXCR4, qui est importante pour la migration et la localisation des cellules **(Figure 6)(72)**. Il est frappant de constater que l'ibutinib, un inhibiteur de BTK de première classe, a démontré une efficacité encourageante chez un patient anecdotique atteint d'une variante réfractaire récidivante du HCL, efficacité qui a été récemment confirmée dans une étude de phase 2 incluant 37 patients atteints de HCL ou de sa variante **(80)(81)**.

L'expression anormale et diagnostique de la bêta-2-intégrine CD11c par les cellules HCL pourrait constituer une intersection intrigante entre les déclencheurs de transformation inhérents aux cellules HCL et le dialogue avec le microenvironnement tissulaire local **(83)**. CD11c fait partie d'une protéine réceptrice membranaire hétérodimérique qui facilite l'adhérence des neutrophiles

et des monocytes aux cellules endothéliales activées **(84)**. En tant que tel, le gène codant pour CD11c est principalement actif dans les cellules de la lignée myéloïde et, par conséquent, une transcription aberrante et constitutive dans les cellules lymphocytaires des HCL a été suspectée d'être impliquée dans la pathogenèse des HCL. Alors qu'une mutation du gène primaire a pu être largement exclue **(40)(41)**, il a été démontré que l'activité du promoteur de CD11c dépend fortement de l'interaction avec la famille des facteurs de transcription de la protéine activatrice-1 (activator protein-1) (AP-1). Il est intéressant de noter que le complexe AP-1 des cellules HCL semble contenir uniquement JunD, alors que dans les cellules non HCL, les complexes AP-1 sont composés d'un mélange de JunD, c-Jun, JunB et des membres de la famille Fos **(85)**. En effet, l'expression chronique de JunD a été décrite dans plusieurs autres lymphomes, notamment la leucémie à cellules T de l'adulte et le lymphome cutané à cellules T, qui peuvent tous deux coexister avec les HCL chez le même patient **(86)**. Le contexte cellulaire régulant l'expression de la famille AP-1 dans les HCL n'est pas entièrement compris. Cependant, un réglage fin de la signalisation ERK et p38-JNK en amont de AP-1 par le biais d'inhibiteurs de rétroaction existants au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel a été démontré dans diverses tumeurs malignes mutées par BRAF **(38)(44)**.

F/ Déficit immunitaire

L'évolution naturelle de la maladie dans les HCL est fréquemment compliquée par des infections opportunistes. **(6)** Parmi l'insuffisance hématopoïétique croissante due à l'infiltration progressive de la moelle osseuse par le clone malin, la monocytopénie apparaît typiquement comme particulièrement prononcée. Bien que les raisons sous-jacentes restent à élucider, un contexte avec le milieu de cytokines suppressives fourni par les cellules HCL a été suggéré, principalement attribuable au $\text{TNF-}\alpha$ et au $\text{TGF-}\beta$ **(87)** . Ainsi, la monocytopénie peut également expliquer, au moins en partie, une altération du compartiment des lymphocytes T, peut-être en raison d'une diminution de la présentation de l'antigène et/ou d'une co-stimulation insuffisante. Dans le cas de l'HCL, le nombre de cellules T périphériques est généralement non seulement réduit et présente un rapport CD4-CD8 inversé, mais il montre également une diminution de l'expression costimulateur CD28 et un répertoire de cellules T restreint, contribuant probablement au déficit immunitaire associé à l'HCL. **(88)**



Diagnostic



A/ L'association de l'examen physique aux analyses de sang :

Au moment du diagnostic de l'HCL, certaines personnes peuvent ne présenter aucun symptôme. Le diagnostic initial est donc invariablement identifié à la suite de résultats anormaux lors d'une analyse de sang de routine. Néanmoins, la plupart des personnes présentent initialement des symptômes qui s'aggravent progressivement au fur et à mesure que le nombre de cellules chevelues augmente, et qui sont comme suit :

- Une Splénomégalie est présente chez la majorité des patients et peut être massive dans environ 20 % des cas. [5]
- Une fatigue, une lassitude et un essoufflement dûs à un faible taux de globules rouges (anémie).
- Des hémorragies et hématomes dûs à un faible taux de plaquettes.
- Infections fréquentes avec fièvre dûes à un faible taux de globules blancs. **(89)**
- Une lymphadénopathie significative rare et n'est présente qu'aux stades avancés de la maladie. L'hypertrophie des ganglions lymphatiques est largement confinée aux ganglions abdominaux et rétropéritonéaux.
- L'hépatomégalie est beaucoup moins fréquente, ne se manifestant que chez un tiers des patients.
- Des atteintes inhabituelles de la maladie ont été signalées, notamment des masses médiastinales et paravertébrales, des lésions lytiques squelettiques, des épanchements pleuraux et des ascites, ainsi que des atteintes de la peau, des yeux, du système nerveux central et du tractus gastro-intestinal.

- D'autres caractéristiques cliniques peu fréquentes comme l'association avec des troubles auto-immuns tels que la périartérite noueuse, la vascularite et la polyarthrite rhumatoïde.

L'anémie est observée chez jusqu'à 85 %, la thrombocytopénie chez environ 60 % à 80%, leucopénie chez 60 % des patients. Ces cytopénies peuvent être graves et menacer le pronostic vital et sont probablement multifactorielles, l'hypersplénisme et l'infiltration de la moelle étant les facteurs les plus importants. [5]

Une monocytopénie caractéristique de l'HCL et observé chez 90 % des patients. **(89)**

B/ Frottis sanguin :

Les cellules chevelues circulantes sont généralement peu nombreuses chez la plupart des patients et souvent absentes. Les cellules chevelues sont des cellules lymphoïdes de petite et moyenne taille avec un noyau ovale ou échancré et une chromatine homogène moins agglomérée que celle des cellules B normales. Les nucléoles sont généralement absents ou peu visibles et le cytoplasme est abondant et de couleur bleue pâle avec des projections circonférentielles chevelues. (**Figure 8**)

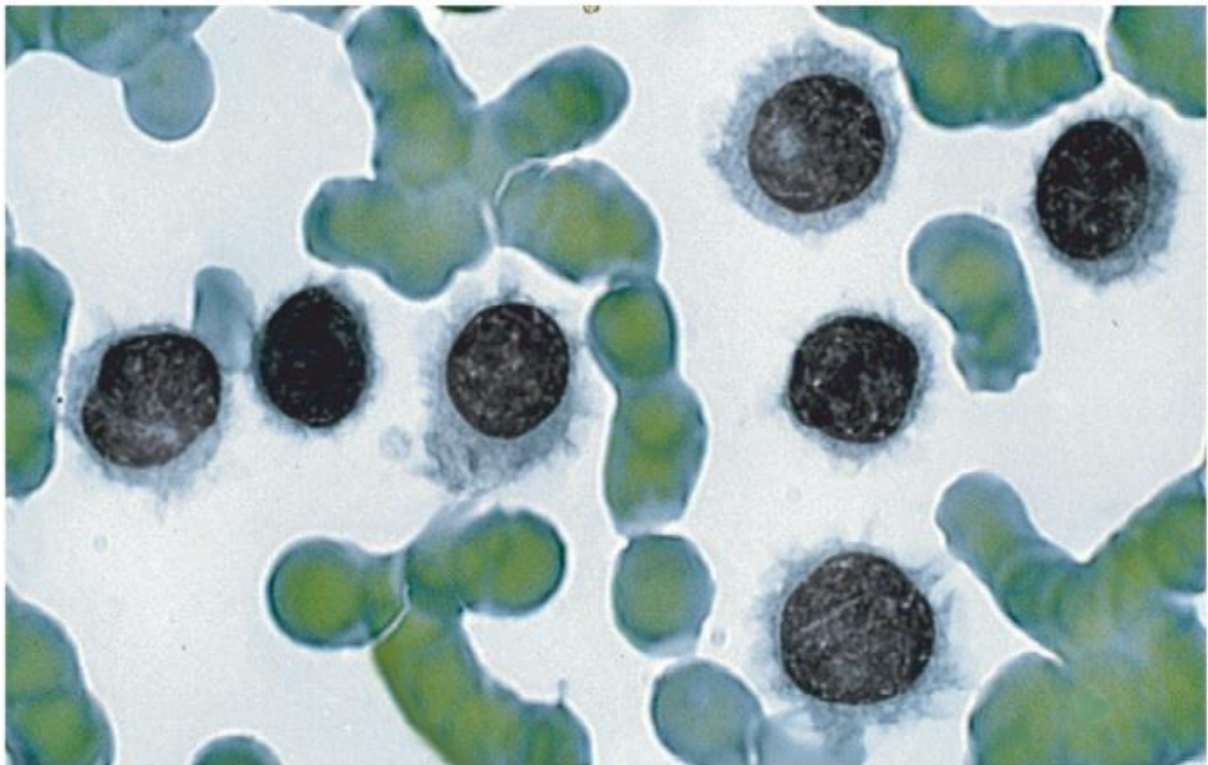


Figure 8: Frottis du sang périphérique montrant des tricholeucocytes

C/ Biopsie aspiration de la moelle osseuse et immunohistochimie :

Une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse sont importantes pour comprendre l'étendue de l'infiltration de la moelle osseuse. Au moment du diagnostic, il est souvent impossible de réaliser une aspiration de la moelle osseuse en raison d'une ponction sèche, dans laquelle une fibrose étendue empêche d'obtenir une aspiration cellulaire. Environ 10 % des patients présentent également une biopsie de moelle osseuse hypocellulaire au moment du diagnostic, reflétant une diminution de l'hématopoïèse normale.**(90)** L'étendue de l'implication des cellules leucémiques dans la moelle osseuse est souvent évaluée avec plus de précision par des colorations immunohistochimiques. Les colorations immunohistochimiques pour le CD20, l'annexine-1,**(91)** et le VE1 (une coloration de BRAFV600E) aideront à établir le diagnostic et fourniront une évaluation précise du degré d'infiltration de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.**(90)(92)(93)**

L'atteinte de la moelle osseuse peut être interstitielle ou parcellaire, l'infiltrat se caractérisant par des noyaux très espacés en raison de l'abondance du cytoplasme, d'où l'aspect "œuf frit" communément décrit.

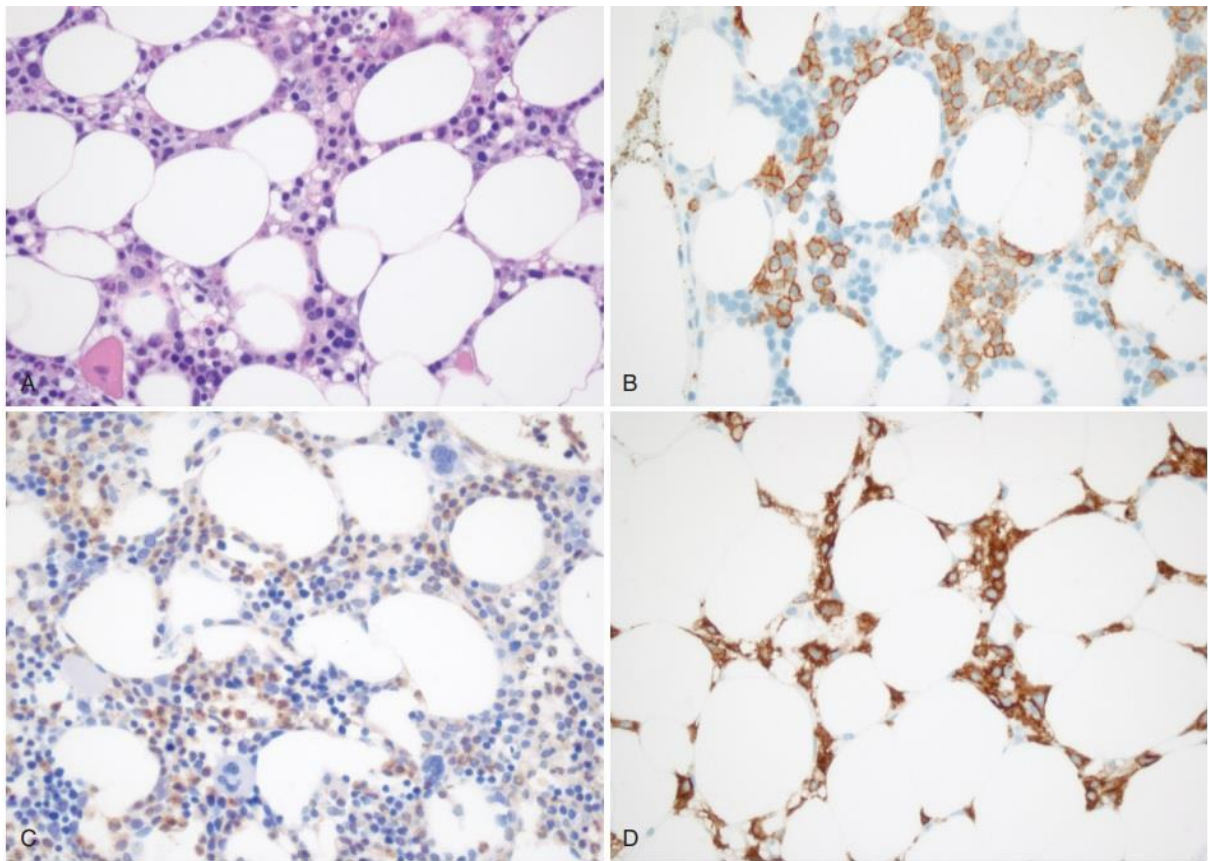


Figure 9 : Les résultats de la biopsie osseuse dans HCL. (A) Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine $\times 400$. (B) Coloration CD20 $\times 400$. (C) Coloration de l'Annexin A1 $\times 400$. (D) Coloration CD11c $\times 400$

D/ L'étude génomique :

1 - Détection des mutations BRAF :

La mutation BRAF-V600E présente toutes les caractéristiques de la lésion génétique définissant la maladie dans les HCL. En effet, elle est présente de manière clonale et somatique au moment du diagnostic chez presque tous les patients dans tout le spectre clinique de la maladie, et elle a été détectée dans des sites anatomiques rarement impliqués dans les HCL (par exemple, les ganglions lymphatiques). En outre, la mutation BRAF-V600E est extrêmement stable tout au long de l'évolution de la maladie, y compris après de multiples rechutes, même des décennies après la présentation initiale. **(162)**

La démonstration de la mutation BRAFV600E pourrait également être importante pour ceux qui ne répondent pas au traitement standard ou qui ont de multiples rechutes. Les inhibiteurs de BRAFV600E ont apporté des réponses chez les patients qui sont résistants au traitement standard.**(94)**

Par conséquent, il est maintenant recommandé que tous les patients atteints de HCL soient évalués pour cette mutation en utilisant un test moléculaire sensible qui peut détecter les cellules leucémiques souvent peu nombreuses (<10%) présentes dans le sang périphérique ou dans les aspirations de moelle osseuse dilués avec du sang à la suite d'une ponction sèche.**(95)** Il est important de noter que, pour éviter les résultats faux-négatifs, il faut préférer les techniques très sensibles **(Figure 10)** (par exemple, PCR spécifique de l'allele**(95)** ou le séquençage de nouvelle génération) aux techniques moins sensibles (par exemple, le séquençage de Sanger, le pyroséquençage ou l'analyse des courbes de fusion). S'il n'est pas possible d'avoir accès à un nombre suffisant de cellules leucémiques ou à des techniques moléculaires très sensibles pour le

profilage génomique, l'application d'une coloration immunohistochimique (par exemple, VE1) à la biopsie de moelle osseuse peut permettre de détecter cette mutation(92)(93).

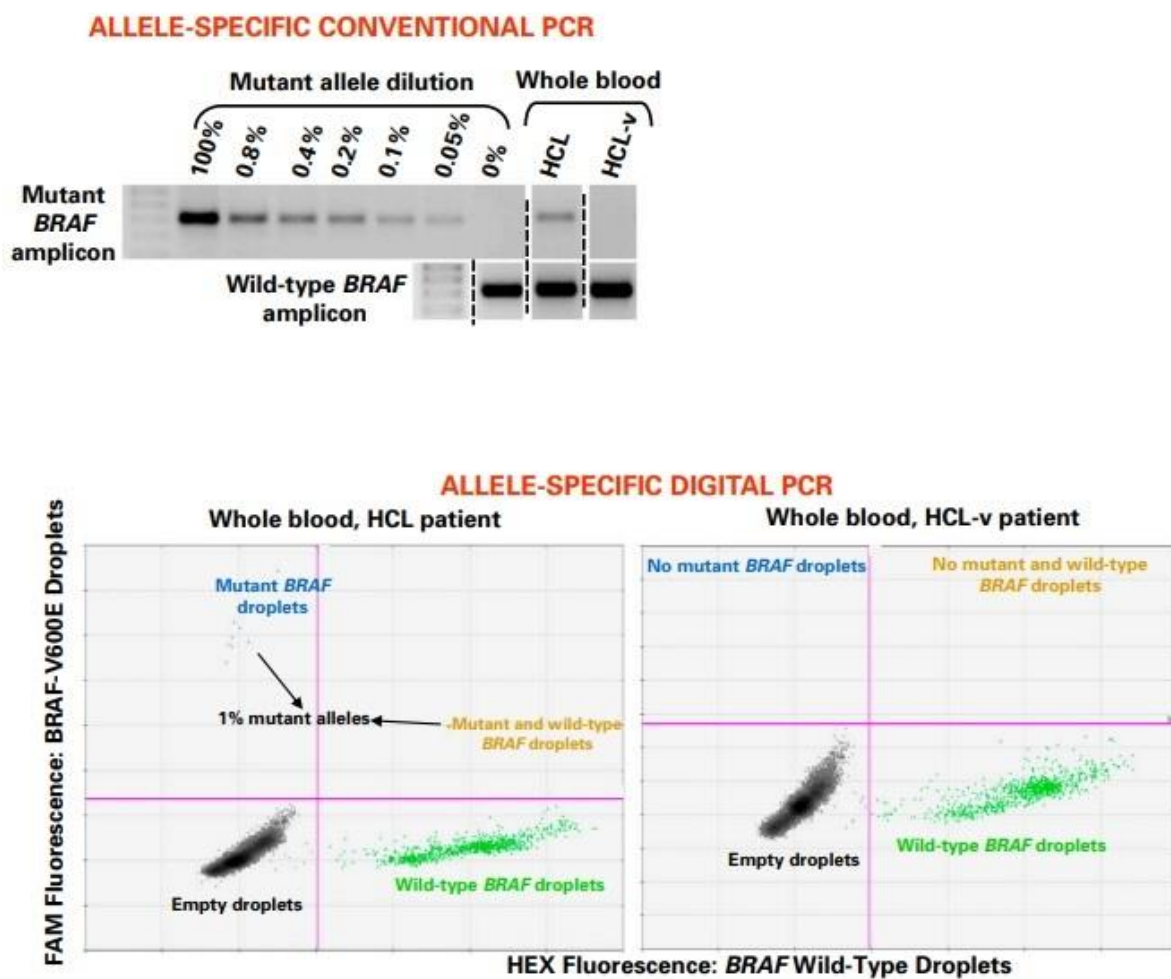


Figure 10: La mutation BRAF-V600E en utilisant la PCR conventionnelle et la PCR numérique. (162)

2 - Autres gènes mutés de manière récurrente :

-mutation KLF2

KLF2 est un facteur de transcription qui contrôle l'homéostasie et la différenciation de multiples sous-populations de cellules B matures, y compris les cellules B de la zone marginale,(99) un compartiment où l'on peut également trouver des cellules B mémoires.(18)

Récemment, dans une étude, des mutations du KLF2 ont été observées chez quatre (16 %) des 24 patients atteints de HCL. Les mutations de KLF2 dans les HCL ont conduit à des remplacements d'acides aminés. Dans cette étude des mutations de KLF2 (99) et dans une étude connexe (100), des expériences fonctionnelles faites sur quelques allèles de KLF2 ont documenté le caractère de perte de fonction de tous ces allèles, à l'exception d'un codant pour un remplacement d'acide aminé (A291V).

-mutation CDKN1B

Une étude ultérieure de séquençage de l'exome entier (47) a permis d'identifier des mutations du gène **CDKN1B** suppresseur de tumeurs, codant pour l'inhibiteur p27 de la kinase cycline-dépendante. Les mutations étaient pour la plupart clonales, disruptives et monoalléliques, suggérant une haplo-insuffisance pour la suppression des tumeurs, et n'ont pas eu d'impact sur les caractéristiques cliniques des patients ou sur leur évolution.

E/ Analyse cytogénétique :

Des anomalies cytogénétiques clonales sont présentes chez environ deux tiers des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes. L'analyse du caryotype est cependant rarement nécessaire ou utile pour établir le diagnostic. Les chromosomes les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes 1, 2, 5, 6, 11, 14, 19 et 20. En particulier, le chromosome 5 est altéré chez 40% des patients, le plus souvent sous forme de trisomie 5, d'inversions péricentriques ou de délétions interstitielles impliquant la bande 5q13. **(96)(97)(98)**

Des délétions et des mutations de p53, ainsi qu'une surexpression de la cycline D1, ont été signalées. L'absence de translocations chromosomiques réciproques dans les HCL est cohérente avec une origine B-mémoire de la maladie, car on pense que ces translocations proviennent des erreurs dans les mécanismes de remodelage des immunoglobulines, qui sont censés être désactivés dans les cellules B mémoires. **(161)**

F/ Diagnostic immunophénotypique :

La cytométrie de flux étant un élément important de l'évaluation diagnostique donne les résultats suivants :

- Les cellules chevelues expriment fortement le CD45 et se situent dans la région monocyttaire.
- Elles présentent un phénotype de cellules B matures et expriment couramment une ou plusieurs chaînes lourdes et des chaînes légères monotypiques (chaînes légères κ et λ chez un nombre égal de patients).

- Ils expriment les antigènes CD19, CD20, CD22, FMC7 et CD79b associés aux cellules B, mais n'expriment généralement pas CD5, CD10 (positif chez environ 10 %) et CD23 (positif chez environ 20 %).
- Les antigènes CD11c, CD103, CD123, ainsi que CD25, sont typiquement exprimés dans les HCL.
- On observe également une forte expression de CD22 et CD20, ce qui peut être important sur le plan thérapeutique. Parmi les patients évalués dans une étude, le CD52 était également universellement exprimé. [5]

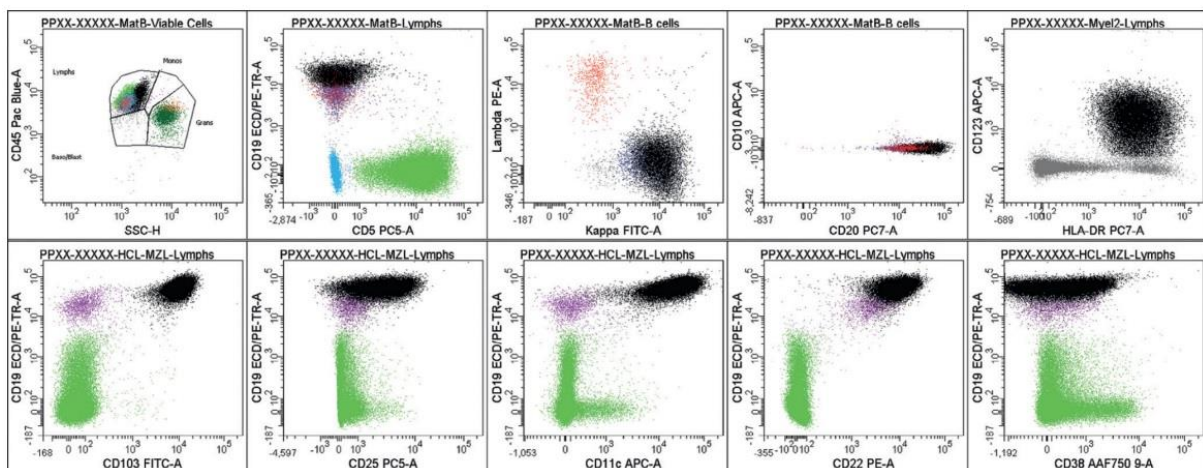


Figure 91: cytométrie en flux dans la leucémie à tricholeucocytes. (163)

G/ Histologie splénique :

Dans de rares cas, le diagnostic de la HCL est posé par l'analyse histologique du tissu splénique après splénectomie ou biopsie splénique à l'aiguille. L'atteinte splénique dans la leucémie à tricholeucocytes se caractérise par une infiltration diffuse des cordons et sinus de la pulpe rouge, avec atrophie ou remplacement de la pulpe blanche. Des sinus remplis de sang, tapissés de cellules chevelues, sont souvent présents mais ne sont pas pathognomoniques de la HCL ; ils ont été appelés "pseudosinus". **(101) (Figure 12)** Le foie présente une infiltration sinusoidale et portale par des cellules chevelues. Les ganglions lymphatiques atteints présentent souvent un effacement partiel, avec des cellules chevelues infiltrant le paracortex et la médulla. Les cellules leucémiques entourent souvent les follicules lymphoïdes résiduels et s'étendent à travers la capsule.

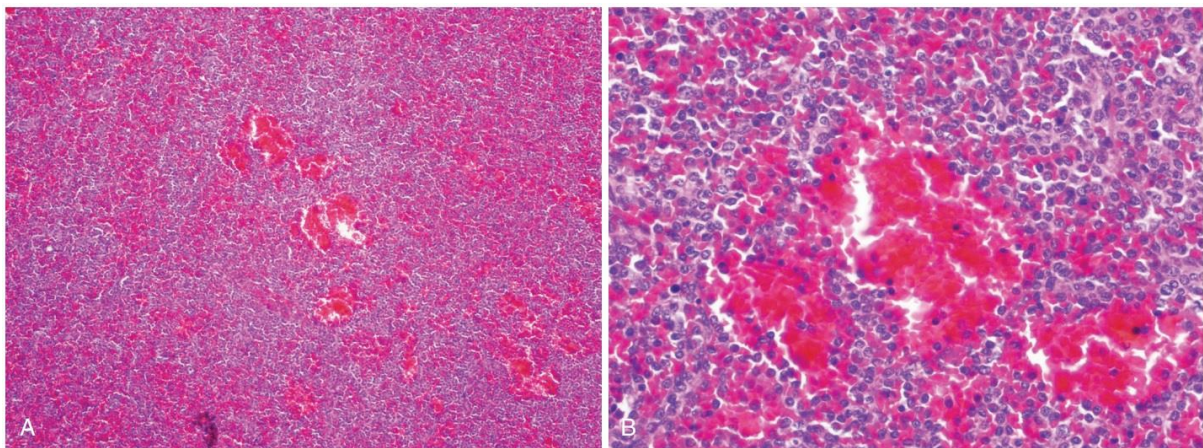


Figure 12 : Résultats pathologiques de la rate. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (A×100) (B×400).

H/ L'imagerie facultative :

Il est parfois nécessaire d'effectuer une radiographie du thorax pour évaluer la présence d'une infection ou utiliser la tomodensitométrie ou l'échographie de l'abdomen pour évaluer l'organomégalie et la lymphadénopathie.



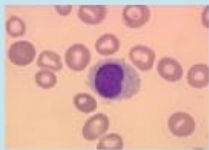
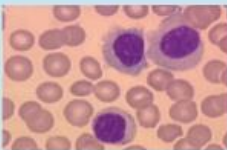
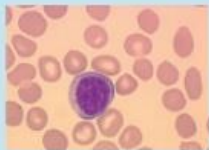
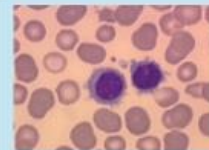
Diagnostic différentiel



Les éléments à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la leucémie à tricholeucocytes comprennent d'autres troubles lymphoprolifératifs chroniques à cellules B associés à une splénomégalie, notamment :

- la leucémie prolymphocytaire : les patients atteints présentent généralement une splénomégalie, mais cette affection peut être distinguée de la leucémie à cellules chevelues classique par une leucocytose marquée, l'aspect morphologique caractéristique des prolymphocytes et un profil immunophénotypique différent de celui de l'HCL. **(102-105)**
- le lymphome de la zone marginale splénique : présente certaines caractéristiques cliniques et morphologiques semblables à celles de l'HCL, mais en revanche, les infiltrats de la moelle osseuse sont nettement délimités du tissu normal environnant et l'infiltration intrasinusoïdale est souvent importante. De plus, alors qu'il touche presque universellement la pulpe blanche (y compris la zone marginale et la zone du manteau) et la pulpe rouge de la rate, l'HCL est associée à une expansion de la pulpe rouge et à une pulpe blanche absente ou atrophiée. **(6)** En outre, le profil immunophénotypique diffère de celui de l'HCL, avec notamment une coloration négative pour le CD103. **(106-109)**
- la forme variante de l'HCL : présente des caractéristiques morphologiques intermédiaires entre celles de l'HCL et de la leucémie prolymphocytaire. Contrairement à la l'HCL, la forme variante est associée à une leucocytose importante, à l'absence de monocytopenie et à l'absence d'expression de CD25. **(110-114)**

Bien que l'analyse cytomorphologique et immunophénotypique, ainsi que la présentation clinique peuvent différencier l'HCL des autres principaux diagnostics cités si dessus, l'analyse moléculaire de la mutation BRAF V600E peut être utilisée pour améliorer encore cette discrimination.

	LT	LT-v	LPL-B	LSZM/LSLV
Morphologie				
Histologie				
Rate	Pulpe rouge	Pulpe rouge	Pulpe rouge et blanche	Zone marginale
Moelle osseuse	Interstitiel	Interstitiel	Diffus	Intrasinusoïdal
Immunophénotype				
CD11c	+++	+++	+	++
CD25	+++	–	+	+
CD103	+++	++	–	+
HC2	+++	–	–	–
CD24	++	+	+++	+++
CD79b	++	+	+++	+++
Score LT	3-4	0-2	0-2	0-2
Anomalies cytogénétiques	Chromosome 5	Non déterminées	t(11;14), t(6;12), +3, +12	+3, +18
Cycline D1	+	–	–	–

LT: leucémie à tricholeucocytes; LT-v: forme variante de leucémie à tricholeucocytes; LPL: leucémie à prolymphocytes B; LSZM: lymphome splénique de la zone marginale; LSLV: lymphome splénique à lymphocytes villoses.

Tableau IV: Caractéristiques différenciant l'HCL aux syndromes lymphoprolifératifs chroniques. **(164)**



Complications



Les complications :

A-Infections :

Avant l'avènement d'un traitement efficace de l'HCL, les infections étaient la principale cause de décès **(6)(115)**. Les patients atteints de HCL sont prédisposés aux infections en raison d'une neutropénie, d'une altération de la fonction microbicide des neutrophiles **(116)**, d'une monocytopénie **(120)**, d'un dysfonctionnement des monocytes **(117)** et d'une déficience marquée en cellules dendritiques circulantes **(118)**. Ces déficiences entraînent une susceptibilité aux infections bactériennes, ainsi qu'aux infections qui sont habituellement contenues par l'immunité à médiation cellulaire. L'utilisation de la chimiothérapie et des corticostéroïdes dans la période précédant la splénectomie, ainsi que la splénectomie elle-même, ont également contribué au risque d'infection.

B-Rupture splénique

Malgré la splénomégalie massive que l'on observe chez la plupart des patients atteints de HCL, la rupture spontanée de la rate est rare.

C-Adénopathie massive

Les patients peuvent présenter une adénopathie abdominale massive. **(119)** L'adénopathie est constatée par tomodensitométrie à la recherche de divers symptômes. Une masse confluente de ganglions lymphatiques rétropéritonéaux - centrée autour de l'axe coélique et des zones para-aortiques et rétro-pancréatiques supérieures - a été trouvée chez les patients. La biopsie de ces ganglions dans cinq cas a révélé la présence de petites cellules lymphoïdes typiques, mais aussi de cellules plus grandes, plus immatures, avec des nucléoles proéminents. L'immunophénotypage de la biopsie ganglionnaire d'un patient était typique des HCL. Bien que les adénopathies périphériques soient rares dans les HCL, la prévalence d'adénopathies internes significatives est inconnue. Sur la base de cette série, il s'agit probablement d'un phénomène à apparition tardive associé à une transformation histologique.

D-Manifestations cutanées

La survenue d'une leucémie cutanée est très rare. Des lésions ecchymotiques et des pétéchies peuvent exister. Les lésions cutanées les plus fréquentes étaient dûes aux infections (herpétique, abcès cellulitique, pyodermie, dermatophytose).

E- Atteinte squelettique

Une atteinte osseuse rare peut survenir. Les lésions sont lytiques et intéressent principalement le col ou de la tête fémorale avec une possibilité de fracture pathologique. Les autres sites possibles sont le crâne, les vertèbres, les côtes, l'humérus, le bassin, le tibia et la fibula.

F- Manifestations neurologiques

Il existe des rapports isolés de méningite leucémique dans les HCL (121)(122). Dans une étude, un patient a développé une paralysie bilatérale du nerf facial qui était due à une infiltration des deux canaux auditifs par les HCL. (123) Ce patient avait été diagnostiqué 36 ans auparavant et avait été traité par splénectomie et chimiothérapie. Le traitement par cladribine a conduit à une résolution presque complète des symptômes du patient.

G-Maladies rhumatologiques/vascularite :

Il existe une association significative entre les HCL et les syndromes vasculaires. (124) Ils sont classés en trois groupes distincts :

- la polyartérite noueuse ;
- la vascularite leucocytoclasique ;
- l'invasion directe des parois des vaisseaux par les cellules chevelues.

Le fait que la vascularite puisse être directement liée aux HCL est confirmé par la réponse de la vascularite à un traitement efficace par les HCL. (125-127)



Traitement



A/ Les moyens :

1-La splénectomie :

Initialement, la splénectomie était le traitement privilégié pour les patients qui présentaient une cytopénie progressive, des infections récurrentes ou une gêne associée à une rate hypertrophiée. **(138)** C'était la norme de soins pour les patients atteints de HCL pendant des années, sur la base des données de quelques études rétrospectives clés et de la conviction que la chimiothérapie était dangereuse pour les patients souffrant auparavant de pancytopenie. **(139)** Plusieurs analyses ont rapporté que la splénectomie entraînait des résultats positifs pour de nombreux patients, notamment la palliation des symptômes, des durées de survie plus longues et une amélioration de la numération sanguine. **(139)** Bien que la splénectomie ait eu des effets positifs sur la pancytopenie, elle n'a pas permis de traiter les impacts des cellules chevelues circulantes et de l'infiltration de la moelle osseuse, permettant finalement à la maladie de progresser.**(140)**

Plusieurs études menées au cours des années 1970 et 1980 ont illustré l'impact positif de la splénectomie en tant qu'intervention dans le cadre de l'HCL. Une étude de 1979 a rapporté un taux de survie actuariel à 5 ans de 72 % chez 26 patients atteints de HCL ayant subi une splénectomie comme traitement initial. Parmi ces patients, 42 % ont présenté une réponse complète (RC) et 58 % une réponse partielle (RP). La survie actuarielle à 5 ans pour les groupes CR et PR était de 86 % et 47 %, respectivement. Cette étude a révélé que même les patients présentant une hypertrophie minimale de la rate pouvaient bénéficier d'une splénectomie. **(141)**

En 1981, une vaste étude rétrospective a évalué 391 patients dans 22 centres médicaux différents qui ont subi une splénectomie pour un HCL symptomatique. Comparés à ceux qui n'ont pas subi de splénectomie, les patients traités par splénectomie ont survécu beaucoup plus longtemps ($P < 0,0001$). En outre, cette analyse a révélé que les patients âgés de plus de 60 ans ne bénéficiaient pas de l'intervention. **(139)**

Un autre groupe a rapporté les résultats de 63 patients atteints de HCL qui ont subi une splénectomie ; 67 % des patients mesurables avaient une RC 6 mois après l'intervention. **(140)** Finalement, 44 % de ces patients ont vu leur maladie progresser, et le taux de SG pour ce groupe était de 61 % à 5 ans. En plus de mesurer les résultats, cette étude a tenté de déterminer les facteurs prédictifs qui pourraient identifier les patients qui répondraient à la splénectomie, y compris le sexe, l'âge et les paramètres hématologiques, mais les chercheurs n'ont pas été en mesure d'identifier un indicateur efficace. **(140)** Bien que plusieurs études aient tenté de définir des marqueurs prédictifs, il n'existe pas de consensus sur la façon dont un patient atteint de HCL répondra à cette thérapie.

La splénectomie est restée le traitement standard de l'HCL jusqu'à l'émergence des thérapies à base d'interféron dans les années 1980. Bien qu'elle ne figure pas actuellement parmi les options thérapeutiques des lignes directrices du NCCN, certains patients peuvent bénéficier d'une splénectomie, notamment ceux qui sont enceintes ou qui présentent une splénomégalie symptomatique, une infection active ou une thrombocytopénie avec hémorragie **(142)**

2- La chimiothérapie :

Une chimiothérapie cytotoxique était administrée pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes avant l'arrivée de thérapies plus efficaces au début des années 1980. Divers agents, dont les anthracyclines, les agents alkylants (chlorambucil) et le méthotrexate à forte dose, se sont révélés efficaces. La chimiothérapie d'association, comme le régime CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin, prednisone), produit une normalisation durable de la numération sanguine périphérique. **(130)**

Bien que la leucémie à tricholeucocytes soit sensible à la chimiothérapie, une myélosuppression et une toxicité importantes sont associées à l'utilisation de cette modalité. Par conséquent, la chimiothérapie conventionnelle n'est plus qu'une thérapie d'intérêt historique.

3- Interferon :

Bien que la splénectomie ait été bénéfique et ait augmenté la longévité de certains patients, les résultats de cette procédure étaient souvent insatisfaisants et le besoin de meilleures méthodes d'intervention restait insatisfait. **(140)** L'émergence des thérapies à base d'interféron au début des années 1980 a radicalement modifié le paysage thérapeutique des patients atteints de HCL. Suite à un atelier sur l'HCL organisé à l'Université de Chicago en 1983, un grand nombre d'études ont été réalisées et ont rapporté des RC chez les patients atteints de HCL. **(138)** Ces données, en plus des taux de réponse plus élevés, des rémissions prolongées et des durées de survie plus longues, ont rapidement propulsé la thérapie par interféron en première ligne du traitement de l'HCL.

Les interférons sont une classe de cytokines qui favorisent la fonction immunitaire. Ces agents jouent un rôle dans la défense cellulaire contre les virus et les cellules malignes, et ils ont également une activité antiproliférative. Cette fonction antiproliférative a favorisé le déploiement réussi de thérapies à base d'interféron contre les tumeurs malignes, y compris le HCL.**(143)** Plusieurs agents à base d'interféron ont été efficaces dans la lutte contre différents types de cancer, mais les agents à base d'interféron alpha ont été les plus efficaces dans le traitement du HCL.**(143)** Le mécanisme d'action de l'interféron alpha dans le traitement du HCL implique l'induction de l'apoptose dans les cellules malignes, l'entrave de la division cellulaire et l'interférence avec la signalisation des facteurs de croissance. **(144)**

L'importance du traitement par l'interféron alpha a été rapidement et largement appréciée, plusieurs études ayant rapporté des taux de réponse globale (TRG) allant de 69% à 87%.**(143)(147)** Une première étude a examiné plus de 200 patients atteints de HCL qui avaient reçu un traitement par interféron, et elle a rapporté que les cellules chevelues avaient disparu et que les taux de plaquettes étaient normalisés chez la plupart des patients.**(147)** Une autre étude a suivi 30 patients traités à l'interféron et a rapporté que 30 % des patients avaient une RC, 57 % une RP et que tous les patients présentaient une amélioration de leur numération sanguine.**(148)** Ces résultats indiquent que le traitement à l'interféron peut apporter des améliorations radicales aux patients atteints de HCL et mettent en lumière le potentiel de rémission à long terme après le diagnostic.

Bien que de nombreux patients aient bénéficié du traitement à l'interféron, la plupart d'entre eux ont fini par rechuter après l'arrêt du traitement. Le délai médian d'échec du traitement varie de 6 à 25 mois après l'arrêt du traitement, avec des taux de survie sans maladie à 2 ans allant de 25 % à 60 %.(143) Heureusement, cependant, les patients répondent souvent à la réadministration du traitement par interféron, ce qui rend possible la survie à long terme grâce à un traitement d'entretien.(143) L'incidence élevée de rechute reste un besoin non satisfait important pour les patients atteints de HCL. Des études supplémentaires ont poussé à identifier de meilleures thérapies avec une efficacité durable à long terme.

Depuis le début des années 1980, lorsque le traitement par interféron est devenu une option thérapeutique et que la rémission semblait possible, les options thérapeutiques et la prise en charge de l'HCL se sont considérablement améliorées, notamment avec le développement et l'approbation des analogues nucléosidiques de la purine (ANP).(144) Bien que le traitement par interféron ait depuis été remplacé comme traitement de première intention, certaines populations de patients peuvent encore bénéficier de ce traitement.(146)(145) Les directives actuelles du NCCN suggèrent un traitement par interféron pour les patients atteints d'HCL qui ont connu une rechute après un traitement par ANP, en particulier pour ceux qui peuvent avoir besoin d'un traitement d'entretien.(145) Pour les patientes enceintes ou qui ne peuvent pas risquer l'immunosuppression qui accompagne le traitement par ANP, l'interféron peut également être une option de traitement initial plus sûre.(144)

4 - Les analogues de purine :

-La pentostatine :

La pentostatine (20-désoxycoformycine ; Nipent), un puissant inhibiteur de l'adénosine désaminase, est un analogue des nucléosides puriques très efficace dans le traitement de HCL. Cet agent est capable d'induire des rémissions complètes durables chez la majorité des patients, et est capable de réintroduire une rémission complète chez de nombreux patients qui ont rechuté. La pentostatine semble avoir modifié l'histoire naturelle de cette maladie. Des études de suivi à long terme suggèrent que les patients atteints de leucémie à cellules chevelues qui sont induits en rémission complète ont une survie projetée comparable à celle des témoins appariés selon l'âge.

La dose standard de pentostatine adoptée pour une vaste étude intergroupe était de 4 mg/m² par voie intraveineuse en ambulatoire chaque 2 semaines. Pour les patients dont l'état à l'échelle de performance était altéré (c'est-à-dire ECOG 3), la dose initiale était de 2 mg/m². **(133)**

En revanche, plusieurs des études antérieures présentant un taux inférieur de rémission complète globale étaient associées soit à des doses plus élevées de médicament, soit à des schémas d'administration du médicament nécessitant des doses plus fréquentes. La sélection de ce schéma d'administration à faible dose toutes les deux semaines a été très bien tolérée. Dans des études antérieures, cette dose de pentostatine s'est également avérée efficace pour inhiber l'enzyme cible, l'adénosine désaminase, dans les cellules sanguines périphériques circulantes du patient . **(134)**

-La cladribine :

L'efficacité de la cladribine a été rapportée pour la première fois dans la leucémie à tricholeucocytes par Piro et ses collègues en 1990. **(136)** Douze patients ont reçu un cycle unique de cladribine à la dose de 0,1 mg/kg par jour en perfusion continue pendant 7 jours ; la réponse complète a été obtenue chez 11 des 12 patients dans les 8 semaines de traitement. D'excellents résultats ont été rapportés avec d'autres schémas et voies d'administration **(Tableau 5)**.

Study	Regimen	Route of Administration	Response(s)
Juliusson et al	3.4 mg/m ² per day × 7 days	Subcutaneous injection	CR, 75% after one cycle, 85% after two cycles
Robak et al	0.14 mg/kg per day × 5 days	2-Hour intravenous bolus	CR, 82%; PR, 17.4%
Chacko et al	0.15 mg/kg per wk × 6 wk	3-Hour intravenous infusion	CR, 100%
von Rohr et al	0.14 mg/kg per day × 5 days	Subcutaneous injection	CR, 76%; PR, 21%
Robak et al	0.12 mg/kg per wk × 6 wk	2-Hour intravenous infusion	CR, 72%; PR, 19%
Zinzani et al	0.14 mg/kg per wk × 5 wk	2-Hour intravenous infusion	CR, 81%; PR, 19%
Zenhausern et al	0.14 mg/kg per wk × 5 wk	Subcutaneous injection	CR, 42%; PR, 44%

CR, Complete response; PR, partial response.

Tableau V: Programmes alternatifs de traitement à la cladribine

Bien que les taux de réponse soient très élevés avec la cladribine et la pentostatine, ils ne sont pas maintenus chez tous les patients ; des rechutes sont apparues avec un suivi plus long. Des effets secondaires peuvent aussi apparaître, notamment un faible taux de neutrophiles pouvant causer une fièvre, des nausées, des vomissements, des maux de tête et un état de fatigue. Le traitement par la cladribine et la pentostatine entraîne également une immunosuppression prolongée **(89)**

5 - Thérapie dirigée par les CD20 :

Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, a été étudié chez des patients atteints de HCL réfractaires aux autres traitements. **(137)** Un traitement de 375 mg/m² par semaine pour huit doses a été retenu, mais le taux de réponse générale variait entre 26-80%.

Des chercheurs du MD Anderson Cancer Center ont étudié un traitement séquentiel par cladribine 5,6 mg/m² par jour pendant 5 jours, suivi 1 mois plus tard par rituximab 375 mg/m² par semaine pendant 8 semaines avec un taux de réponse de 100%.

Bien que le rituximab soit actif dans HCL et qu'il puisse éradiquer la maladie résiduelle minime, il n'est pas certain que l'association du rituximab à un traitement à base d'analogues de purine améliore la SSP et le délai avant le traitement suivant par rapport au traitement à base d'analogues de purine seul.

6 - Nouvelles thérapies dans la prise en charge des rechutes : (89)

Le traitement standard par les analogues de la purine étant très efficace pour le traitement de l'HCL, la plupart des études sur les nouveaux traitements se concentrent sur le traitement de l'HCL récidivant ou réfractaire. Les traitements les plus prometteurs comprennent les inhibiteurs de BRAF et les immunotoxines :

- **Vemurafenib** : médicament qui cible la mutation BRAF V600E et qui s'est révélé efficace chez les patients qui ont subi de multiples rechutes après un traitement aux ANP auxquels ils ne répondent plus.

Les premières descriptions de l'activité clinique des inhibiteurs de BRAF faisaient référence à des cas anecdotiques de HCL réfractaire/récidiviste,

généralement traités par de faibles doses de vemurafenib (le plus souvent 240 mg à 480 mg $\times$ 2/jour) par rapport à la dose standard utilisée dans le mélanome muté BRAF (960 mg $\times$ 2/jour). En 2015, des résultats rapportés de deux essais cliniques multicentriques de phase 2 (l'un réalisé en Italie et l'autre aux États-Unis) utilisant le vemurafenib chez un total de 54 patients atteints de HCL réfractaire/récidiviste. Le médicament a été administré à la dose de 960 mg $\times$ 2/jour pendant une durée médiane de 16 semaines dans l'étude italienne et de 18 semaines dans l'étude américaine. Chez 49 patients évaluable, les TRG étaient de 96 % (RC = 35 %) et de 100 % (RC = 42 %) dans l'essai italien et l'étude américaine respectivement, tous les RC étant positifs pour la MRD. Les cytopénies se sont généralement résorbées en 4 semaines, et une réponse formelle au médicament est survenue dans un délai médian de 2 à 3 mois.

Lors d'un suivi médian de 23 mois, la survie médiane sans rechute dans l'essai italien était de 19 mois chez les patients ayant obtenu une RC et de 6 mois chez ceux ayant obtenu une PR62 ; la survie médiane sans traitement était dans ces cas de 25 et 18 mois, respectivement. Dans l'étude américaine, la SSP et la SG à 1 an étaient de 73 % et 91 %, respectivement.

Le vémurafénib a été généralement bien toléré, avec un profil de toxicité similaire à celui rapporté chez les patients atteints de mélanome métastatique. Les EI du médicament étaient réversibles, en grande partie de grade 1-2 et affectaient principalement la peau (éruption cutanée, photosensibilité, fibrose palmaire/plantaire et verrues) et les articulations (arthralgie, arthrite ; réagissant généralement à de faibles doses de stéroïdes). Une réduction de la dose a été nécessaire chez 50 % à 58 % des patients dans les deux essais.

De façon similaire à ce qui a été observé chez les patients atteints de mélanome métastatique, des tumeurs cutanées à faible potentiel malin se sont développées chez six patients atteints de HCL : deux carcinomes basocellulaires et un mélanome superficiel (chez trois patients de l'essai italien) et trois carcinomes spinocellulaires (chez trois patients de l'étude américaine). Toutes les tumeurs ont été traitées par simple excision, sans nécessiter d'interruption ou de réduction de la dose. On sait qu'elles sont dues à un effet paradoxal du vemurafenib sur les cellules cutanées portant une mutation RAS préexistante (affectant particulièrement HRAS).

Notamment, le vemurafenib n'a montré aucune myélotoxicité. Ceci soutient son utilisation non seulement dans le cadre d'une HCL réfractaire/récidivante, mais aussi comme traitement de première ligne chez les patients atteints d'HCL qui, au moment du diagnostic initial, présentent une infection opportuniste sévère, qui empêche l'utilisation d'agents myélotoxiques.

- **Dabrafenib : (154)** un inhibiteur de BRAF actuellement autorisé pour le traitement des patients atteints de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules présentant une mutation BRAF V600E.

L'activité anti-leucémique du dabrafenib a également été rapportée de manière anecdotique chez des patients atteints d'HCL. Un essai clinique pilote monocentrique universitaire de phase 2 a été mené pour évaluer de manière prospective la sécurité et l'efficacité du dabrafenib chez 10 patients atteints d'HCL en rechute/réfractaire BRAF-V600E +, dont 2 qui avaient été traités par vemurafenib dans le cadre d'un essai précédent.

Le recrutement des 10 patients (réalisé en 9 mois) a suivi un plan statistique Simon minimax visant un TRG $\geq 60\%$ (contre $< 20\%$ comme hypothèse nulle). Les principaux critères d'inclusion étaient : (i) maladie réfractaire ou rechutant ≤ 2 ans après au premier traitement par analogue de purine, ou rechutant chaque fois après un deuxième traitement ou un traitement ultérieur, ou inadaptée à la chimiothérapie pour des comorbidités du patient et/ou son âge avancé ; et (ii) maladie nécessitant un traitement pour cytopénie(s) (neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ et/ou hémoglobine $< 11\text{ g/dl}$).

Le dabrafenib a été administré par voie orale à sa dose standard de 150 mg x2/j pendant 8 semaines, suivies de 4 semaines supplémentaires si aucune RC n'était obtenue après 8 semaines. Une évaluation de la réponse, comprenant une échographie splénique et une évaluation de la moelle osseuse (MO), a été réalisée toutes les 4 semaines de traitement par le dabrafenib. Des numérations sanguines et des analyses chimiques ont été obtenues chaque semaine pendant les 4 premières semaines, puis toutes les 2 semaines pendant le traitement, et tous les 3 mois pendant le suivi. Pour surveiller les toxicités du dabrafenib, les patients ont également subi des examens dermatologiques toutes les 4 semaines et des électrocardiogrammes toutes les 2 semaines pendant le traitement.

Les 10 patients (tous des hommes ; âge médian : 62 ans) avaient une médiane de 3,5 traitements antérieurs, y compris un analogue de la purine dans tous les cas, à l'exception d'un vieux patient précédemment traité par interféron. Les autres traitements antérieurs étaient l'interféron (6/10 patients, 60%), le rituximab (3/10, 30%) en monothérapie ($n = 2$) ou avec la pentostatine ($n = 1$), le vemurafenib (2/10, 20%) et la splénectomie (2/10, 20%). La médiane des neutrophiles était de $455/\text{mm}^3$, des plaquettes de $56\,000/\text{mm}^3$ et de

l'hémoglobine de 11,1 g/dl. L'infiltration médiane des HCL dans la biopsie de la BM était de 80 %. Cinq des 8 (63 %) patients non splénectomisés présentaient une splénomégalie (diamètre le plus long de la rate : 14,5-28 cm).

Tous les patients ont reçu du dabrafenib pendant 12 semaines, sauf un qui a atteint une RC après 8 semaines. Le taux de RC était de 80%, dont 3 RC (30%) et 5 RP (50%). Le temps médian de récupération des plaquettes ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$), des neutrophiles ($\geq 1500/\text{mm}^3$) et de l'hémoglobine ($\geq 11\text{ g/dl}$) chez les patients répondeurs était respectivement de 15 jours (intervalle : 6-36), 35 jours (intervalle : 11-58) et 51 jours (intervalle : 43-64).

Le bénéfice clinique du dabrafenib a duré relativement longtemps chez les 3 répondeurs complets, bien que tous présentaient une MRD (~5-10% de cellules HCL par immunohistochimie dans la biopsie de la BM après le traitement). Un patient RC est sans progression à 60,5 mois. Les deux autres patients ont formellement progressé à 15,5 et 14 mois du début du traitement, mais n'ont eu besoin d'une nouvelle thérapie que plus tard, respectivement 31 et 21 mois après l'arrêt du dabrafenib. En effet, comme avec le vémurafénib, les numérations sanguines indicatrices de rechute selon le protocole (par exemple, neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$) peuvent rester relativement longtemps au-dessus ou autour des seuils déclenchant couramment un traitement anti-HCL en soins courants (par exemple, neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$). De plus, 1/3 des patients CR avaient déjà reçu deux fois un traitement court par vemurafenib, qui a produit une CR dans les deux cas mais une SSP plus courte avec le deuxième traitement par vemurafenib (10,5 mois) par rapport au premier (16 mois). Il est intéressant de noter que la SSP avec le dabrafenib était de 14 mois, ce qui se compare bien avec le dernier traitement au vemurafenib.

De même, 1/5 des patients PR ont bénéficié d'une longue SSP (survenue à 42 mois) et sans nouvelle thérapie (débutée à 56 mois), malgré une splénectomie antérieure (qui semble associée à une moindre efficacité du vemurafenib et du moxetumomab pasudotox). A l'inverse, chez 4/5 patients PR, la progression est survenue 5,5 à 10 mois après le début du traitement et a été suivie d'une autre thérapie dans 3 cas (10 à 13 mois après l'arrêt du dabrafenib) ou du décès dans 1 cas (pneumonie 9 mois après l'arrêt du dabrafenib). Ce dernier patient n'avait auparavant obtenu que des RP après avoir été traité deux fois par le vemurafenib.

Les 2/10 patients restants, bien que n'atteignant que la RM, ont bénéficié d'un bénéfice clinique significatif du dabrafenib. En particulier, un patient gravement pancytopénique avec une énorme splénomégalie (28 cm) et des besoins transfusionnels élevés (4 unités d'érythrocytes et 4 de plaquettes par mois), est rapidement devenu indépendant des transfusions (dans les 10 jours suivant le début du traitement) et n'a finalement pas pu bénéficier d'une RP en raison d'une légère thrombocytopénie résiduelle (70 000/mm³). Cependant, l'effet bénéfique du dabrafenib, notamment la réduction considérable de la splénomégalie (17,5 cm), lui a permis de subir en toute sécurité une ablation laparoscopique de la rate, ce qui aurait été difficilement réalisable au départ et qui l'a débarrassé du principal réservoir résiduel de la maladie (l'infiltration leucémique de la BM après le dabrafenib étant relativement légère). En effet, la splénectomie a permis la résolution de la thrombocytopénie et l'absence de rechute à 56 mois. L'autre répondeur mineur (âgé de 75 ans) ne remplissait pas les conditions requises pour une RP en raison d'une thrombocytopénie légère (80 000/mm³) et a bénéficié d'une survie sans traitement relativement longue (14,5 mois).

La SG des 10 patients était de 90 % après un suivi médian de 64 mois à compter du début du traitement (intervalle : 14-79).

Les toxicités liées au dabrafenib (**Figure 11**) étaient similaires à celles observées dans les essais sur le mélanome et étaient pour la plupart de grade 1/2, aucune de grade 4 et aucune n'a conduit à un arrêt définitif du traitement. Elles étaient toutes réversibles et généralement représentées par des arthralgies, des bouffées vasomotrices, des verrues et une augmentation asymptomatique de l'intervalle QTc ou des tests de la fonction hépatique/pancréatique. Comme avec le vemurafenib, aucune myélosuppression significative n'a été observée. Quatre patients (40 %) ont reçu la dose complète de dabrafenib (150 mg x2/j) pendant toute la durée prévue, tandis que chez 6 patients (60 %), la dose a été réduite (à 100 mg x2/j, n = 5 ; à 50 mg x2/j, n = 1) pendant un total de 29 à 56 jours par patient, en raison d'arthralgie de grade 2, d'arthrite de grade 3 ou d'anomalies de laboratoire asymptomatiques (augmentation de la lipase de grade 2/3 ; diminution des phosphates de grade 3 ; allongement de l'intervalle QTc de grade 1). La plupart de ces patients (4/6) ont ensuite pu augmenter de nouveau la dose à 150 mg deux fois par jour. Ainsi, l'intensité médiane de la dose effectivement administrée aux 10 patients (par rapport à la dose prévue de 150 mg deux fois par jour pour la durée prévue de 8 à 12 semaines) était élevée, soit 88 % (fourchette : 78-100 %).

Le spectre des toxicités du dabrafenib chez les patients atteints d'HCL était largement similaire à celui du vemurafenib. Cependant, dans une comparaison indirecte les éruptions cutanées semblaient se produire moins fréquemment avec le dabrafenib qu'avec le vemurafenib. Par ailleurs, aucun néoplasme cutané n'est survenu chez les patients traités par dabrafenib, contre 7/54 (13%) patients

traités par vemurafenib. De plus, un seul patient traité par le dabrafenib (10%) a développé une toxicité symptomatique de grade 3 (arthrite du coude), contre 17/54 (31%) patients traités par le vemurafenib. Enfin, la dose de médicament a dû être réduite pendant la majeure partie (≥ 50 %) de la durée de traitement prévue chez 1/10 (10 %) des patients traités par dabrafenib (en raison d'arthralgies de grade 2), contre 9/27 (33 %) des patients HCL évaluable dans l'essai sur le vemurafenib.

	Grade-1	Grade-2	Grade-3	Grade-4	Total
Arthralgia/arthritis	4 (40)	2 (20)	1 (10)	0	7 (70)
Rash or erythema	0	1 (10)	0	0	1 (10)
Facial flushing	5 (50)	0	0	0	5 (50)
Warts	8 (80)	0	0	0	8 (80)
Hyperkeratosis	1 (10)	0	0	0	1 (10)
QTc prolongation	2 (20) [#]	0	0	0	2 (20)
Anemia	1 (10)	1 (10)	0	0	2 (20)
Hypophosphoremia	2 (20)	0	4 (40)	0	6 (60)
ALT increase	2 (20)	0	0	0	2 (20)
ALP increase	1 (10)	0	0	0	1 (10)
GGT increase	1 (10)	0	1 (10)	0	2 (20)
Hyperbilirubinemia	3 (30)	0	0	0	3 (30)
Amilase increase	2 (20)	0	0	0	2 (20)
Lipase increase	1 (10)	2 (20)	2 (20)	0	5 (50)

Tableau VI : Toxicités du dabrafenib chez les 10 patients.

De façon générale, un traitement court avec le dabrafenib a induit rapidement et en toute sécurité des réponses objectives et un bénéfice clinique significatif chez tous les patients atteints de HCL en rechute/réfractaire recrutés dans l'étude pilote, y compris quelques-uns traités précédemment avec le vemurafenib. L'activité anti-leucémique du dabrafenib semble globalement similaire à celle du vemurafenib, avec un profil de toxicité probablement plus faible. Ainsi, le dabrafenib peut représenter une alternative valable au vemurafenib à la fois chez les patients atteints d'HCL naïfs d'un inhibiteur de BRAF et chez ceux qui étaient auparavant intolérants au vemurafenib.

- Trametinib : (combiné au dabrafenib) (155)

Inhibiteur de la MEK (mitogen activated extracellular signal regulated kinase), qui possède un antigène spécifique pour la mutation BRAF V600E.

Dans un essai ouvert de phase 2, les patients présentant des mutations BRAF V600E dans 9 types de tumeurs rares, dont l'HCL, ont reçu en continu du dabrafenib (150 mg deux fois par jour) et du trametinib (2 mg une fois par jour) jusqu'à toxicité inacceptable, progression de la maladie ou décès. Pour la cohorte HCL, les patients éligibles présentaient un HCL confirmé histologiquement (selon la classification de l'OMS), réfractaire à un traitement de première ligne par un analogue de la purine ou en rechute après ≥ 2 lignes de traitement antérieures. La présence d'une mutation BRAF V600E a été évaluée localement et confirmée par un laboratoire central.

Au moment de la clôture des données, 43 patients atteints d'HCL s'étaient inscrits. L'âge médian était de 67 ans (fourchette, 40-81) et 38 (88%) étaient des hommes. Vingt et un patients (49 %) avaient reçu ≥ 4 traitements antérieurs. Au moment de la clôture des données, 35 patients (81%) étaient toujours sous

traitement dans l'étude, 5 (12%) en suivi. Huit patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, d'un retrait de l'étude ou de la progression de la maladie. La durée médiane du traitement à l'étude était de 17 mois (intervalle, 1-39). Parmi les 41 patients évaluable pour la réponse, le TRG confirmé était de 78% (32/41) avec 20 (49%) ayant une RC, (6 [15%] RC sans MRD et 14 [34%] RC avec MRD), et 12 (29%) une réponse partielle. Toutes les réponses étaient en cours au moment de la coupure des données ; 16 (50 %) réponses ont duré $\geq$ 18 mois. Les taux de SSP et de SG à 12 mois étaient tous deux de 97,6%. Les EI les plus fréquents chez les patients atteints d'HCL étaient la pyrexie (67%), les frissons (51%), l'hyperglycémie (44%), les nausées (44%), l'œdème périphérique (42%), la toux (40%) et la fatigue (40%). Des EI de grade 3/4 ont été signalés chez 49 % des patients, les plus fréquents (> 5 %) étant l'hyperglycémie (9 %), l'anémie (7 %) et la neutropénie (7 %). Les EI ont entraîné une réduction de la dose et une interruption du traitement chez 42 % et 56 % des patients, respectivement. Les EI ont entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 5 patients (12 % ; céphalées et malaises ; pyrexie, frissons et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ; nécrose graisseuse ; hyperglycémie et adénocarcinome pancréatique ; lymphome hodgkinien).

En générale, le trametinib + dabrafenib a été bien toléré et a démontré un taux élevé de réponses durables chez les patients atteints d'un HCL à mutation BRAF V600E récurrent/réfractaire fortement prétraité.

- **Ibrutinib** : l'un des premiers inhibiteurs oraux de la BTK. Il arrête l'enzyme qui est cruciale pour la survie des cellules leucémiques dans divers cancers à cellules B.

Selon une étude publiée **(156)** , le traitement par ibrutinib a permis un contrôle durable de la maladie chez des patients atteints de HCL récidivante lourdement prétraités qui ne devaient pas tirer profit des analogues de purine. Ses résultats suggèrent que l'ibrutinib pourrait constituer une alternative moins immunosuppressive que les analogues nucléosidiques puriques (ANP) fréquemment utilisés, tels que la cladribine et la fludarabine.

Au départ, les 13 premiers patients ont reçu 420 mg d'ibrutinib par jour par voie orale. Pour les patients suivants, cette dose a été doublée à 840 mg en raison de l'absence de réponses objectives dans le premier groupe. Comme des réponses ont été rapportées avec la dose de 420 mg après 32 semaines, les investigateurs ont modifié le protocole de l'essai pour administrer la dose de 420 mg aux patients nouvellement inscrits en raison de préoccupations concernant les toxicités à la dose plus élevée. Les patients ayant reçu la dose de 840 mg ont pu diminuer à la dose initiale de 420 mg. Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'apparition de toxicités inacceptables ou la progression de la maladie.

Sur les 36 patients qui ont été testés pour BRAF V600E, 20 au total présentaient la mutation. La durée médiane d'évolution de la maladie dans la cohorte globale était de 9,8 ans. Auparavant, les patients avaient été traités avec une médiane de quatre thérapies, et tous avaient reçu des ANP.

Au terme d'une période de suivi médiane de 3,5 ans, 15 patients prenaient toujours de l'ibrutinib, tandis que 22 patients avaient arrêté le traitement en raison de la progression de la maladie (n=9), d'EI (n=7), de la décision du patient ou de l'investigateur (n=4) et du décès (n=2).

Dans l'ensemble, le TRG à 32 semaines était de 24 %, et il est passé à 36 % lors du suivi à 48 semaines. Le meilleur TRG calculé à tout moment était de 54%. La SSP médiane n'a pas été atteinte, mais le taux de SSP estimé à 36 mois était de 73 %. La médiane de la SG était de 69 mois, tandis que le taux estimé de SG à 36 mois était de 85 %.

Selon une analyse univariée, une augmentation d'un an de l'âge était inversement associée à la réponse, ce qui indique que les patients d'un âge plus avancé pourraient avoir une probabilité moindre de réponse à l'ibrutinib.

Les EI courants comprenaient la diarrhée (59 %), la fatigue (54 %), la myalgie (54 %) et les nausées (51 %). Les EI hématologiques liés au traitement étaient l'anémie (43 %), la thrombocytopénie (41 %) et la neutropénie (35 %).

Les investigateurs ont également mesuré les taux d'immunoglobulines (Ig) pendant 18 mois après le traitement par ibrutinib. Ils ont observé des réductions significatives des IgG sériques par rapport aux valeurs initiales, sans changement des IgA ou des IgM, mais on ne sait pas encore si ces résultats ont des implications sur le risque d'infection chez les patients atteints de HCL. Les auteurs ajoutent que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action de l'ibrutinib dans l'HCL.

- **Immunotoxines** : il s'agit d'une toxine bactérienne fusionnée à un anticorps monoclonal. L'anticorps monoclonal cible et se fixe sur des protéines spécifiques à la surface des cellules cancéreuses, comme le CD22, présent sur presque toutes les cellules B chevelues. Les résultats préliminaires chez les patients atteints de HCL qui ont rechuté sont prometteurs et aucun effet secondaire lié à la dose n'a été observé.

Moxetumomab pasudotox est une immunotoxine recombinante dirigée contre CD22 et liée à une exotoxine tronquée de *Pseudomonas*. Les études initiales ont montré des résultats prometteurs (TRG de 86%) chez des patients lourdement prétraités atteints de HCL récidivant/réfractaire.**(149)** Dans l'essai pivot international de phase II, des RC durables ont été observés chez 30% des patients atteints de HCL récidivant, avec éradication de la maladie résiduelle minimale (MRD) dans la moelle osseuse chez 85% des patients répondeurs. L'administration se fait par perfusion IV aux jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 28 jours. On observe une très faible myélosuppression ou immunosuppression, mais il existe un risque de SHU et/ou de SFC. Ces derniers sont réversibles et peuvent être minimisés par une bonne pré-hydratation. **(150)**

Une étude multicentrique **(157)** avec suivi à long terme ont été réalisé chez des patients atteints de HCL en rechute/réfractaire mis sous Moxetumomab pasudotox.

Dans cette étude, les adultes (âgés de ≥ 18 ans) présentant une HCL ou une variante de HCL confirmée histologiquement et une indication de traitement étaient éligibles pour cette étude. Les patients doivent avoir été traités par au moins deux thérapies systémiques, dont deux cures d'un ANP, ou une cure d'un ANP suivie de rituximab ou d'un inhibiteur de BRAF. Les patients ne doivent pas avoir reçu de traitement antérieur par moxétumomab pasudotox et devaient avoir un statut de performance de ECOG ≤ 2 .

Le moxétumomab pasudotox a été administré à une dose de 40 $\mu\text{g/kg}$ par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes aux jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles, ou jusqu'à la documentation d'une RC MRD-négative, la progression de la maladie, l'initiation d'un traitement alternatif ou une toxicité inacceptable.

Si, pendant le traitement et avant la fin des 6 cycles de traitement, les numérations sanguines étaient cohérentes avec une RC pendant au moins 4 semaines, une évaluation intermédiaire de la maladie aurait pu être effectuée à la discrétion de l'investigateur. Si une RC sans MRD était documentée, le traitement était interrompu.

80 patients ont été recrutés et traités par moxetumomab pasudotox. 39 (49 %) patients présentaient une maladie réfractaire à l'ANP, et 30 (38 %) patients étaient inaptes à un nouveau traitement par ANP. 50 patients (63 %) ont terminé les 6 cycles de traitement et 37 patients (46 %) ont terminé la phase d'étude. Parmi les 30 patients (38 %) qui n'ont pas terminé les 6 cycles de traitement, 12 ont eu une RC avec négativité de la MRD ; 12 ont abandonné en raison d'EI ; deux ont vu leur maladie progresser ; un est décédé à la suite d'un choc septique sans rapport avec le traitement.

Après un suivi médian de 24,6 mois (intervalle : 1,2-71,7 mois), le taux de RC durable (RC avec HR > 180 jours) était de 36% (29 patients ; IC 95%, 26-48%). En outre, le taux de RC avec HR $\geq$ 360 jours était de 33 % (26 patients ; IC 95 % 22-44 %). Trente-trois patients ont eu une RC, dont 8 avaient une taille de rate > 13 cm ; ces 8 patients sont restés en HR à 180 jours, et 7 d'entre eux sont restés en HR à 360 jours.

60 patients ont eu une RC, dont 33 ont eu une RC ; la durée médiane de la RC et la durée médiane de la RH à partir du début de la RC étaient toutes deux de 62,8 mois. Les taux de RC à 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois étaient respectivement de 94%, 77%, 74%, 70%, 61%, 61% et 61%. La durée médiane de la RC était de 66,7 mois, et la durée médiane de la RH à partir du début de la RC était de 45,8 mois. Enfin, la SSP médiane était de 41,5 mois si un événement

de progression était considéré comme la perte de tout critère de RC ; la SSP médiane était plus longue (71,7 mois) si un événement de progression devait être accompagné d'une perte de HR.

Les EI liés au traitement les plus fréquents étaient les nausées (22 patients, 28 %), l'œdème périphérique (21 patients, 26 %), les céphalées (17 patients, 21 %) et la pyrexie (16 patients, 20 %). Des EI de grade 3-4 liés au traitement ont été signalés chez 24 patients (30 %) et des EIG liés au traitement chez 14 patients (18 %).

7 - Futures perspectives : (153)

Sur la base d'études antérieures sur le mélanome, la double inhibition de BRAF et de MEK devrait permettre de traiter les mécanismes de résistance dépendants de MEK/ERK à l'inhibition de BRAF seul et devrait également réduire l'incidence des tumeurs cutanées secondaires. Dans un essai multicentrique de phase 2, le dabrafenib, un inhibiteur de BRAF, associé au trametinib, un inhibiteur de MEK, a été administré à leurs doses standard pendant une durée médiane de 17 mois à 43 patients atteints de HCL en rechute/réfractaire. Le TRG était de 78% avec 49% de CR,80 ce qui ne semble pas très différent de l'efficacité d'un inhibiteur de BRAF seul administré pendant une durée définie et significativement plus courte. Cependant, les CR obtenus avec le dabrafenib plus le trametinib étaient MRD-négatifs dans 30% des cas. Bien que des EI de grade 3-4 aient été signalés dans 49 % des cas, seuls 12 % des patients ont définitivement interrompu le traitement (dont deux en raison d'un adénocarcinome pancréatique et d'un lymphome hodgkinien). D'autres études testent dans le cadre d'une rechute/réfractaire une autre combinaison d'inhibiteurs de BRAF et de MEK, le vemurafenib et le cobimetinib, respectivement, par le biais d'un essai multicentrique de phase 2 proche d'un recrutement complet de patients.

L'association d'un inhibiteur de BRAF et d'une immunothérapie par rituximab pourrait éliminer les cellules résiduelles de l'HCL résistantes à l'inhibiteur de BRAF, qu'elles dépendent ou non de la signalisation MEK-ERK. En effet, dans notre étude monocentrique de phase 2 en cours sur une telle combinaison administrée à des doses standard pendant 8 semaines à 31 patients atteints de HCL en rechute/réfractaire, nous avons observé de manière frappante un taux de RC de 100 % (25 des 25 cas évaluable), y compris des RC MRD négatifs chez 14 des 23 (61 %) patients évaluable. Parmi ces derniers, 10 ont subi des évaluations de suivi de la moelle osseuse et neuf d'entre eux (90 %) ont conservé un statut MRD négatif après une période médiane de 14,5 mois ; chez le patient restant, le MRD est réapparu 12,5 mois plus tard sans cytopénie. La toxicité était principalement de grade 1-2 et correspondait à celle de l'un ou l'autre des deux médicaments lorsqu'ils étaient utilisés seuls ; un patient atteint d'aspergillose pulmonaire a été traité de manière sûre et efficace par cette association médicamenteuse. Par conséquent, l'association vemurafenib plus rituximab représente un régime court, sûr et non myélotoxique qui produit un taux élevé de réponses profondes et durables chez les patients atteints de HCL en rechute/réfractaire. Il est clairement supérieur aux résultats historiques du vemurafenib ou du rituximab seuls et a le potentiel non seulement de devenir le traitement le plus attractif dans le cadre d'une rechute/réfraction mais aussi de défier la chimiothérapie en première ligne.

B/ Indications :

Le traitement est indiqué lorsque le patient présente des cytopénies significatives, une organomégalie ou des adénopathies symptomatiques, des infections répétées ou des signes et symptômes constitutionnels tels que la fièvre ou la fatigue.

Les cytopénies persistantes constituent une indication de traitement. Bien qu'aucun seuil unique ne puisse universellement dicter la nécessité d'un traitement, une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000/ μ L, un taux d'hémoglobine inférieur à 11,0 g/dL ou une numération plaquettaire inférieure à 100 000/ μ L liés à une HCL doivent faire envisager un traitement.

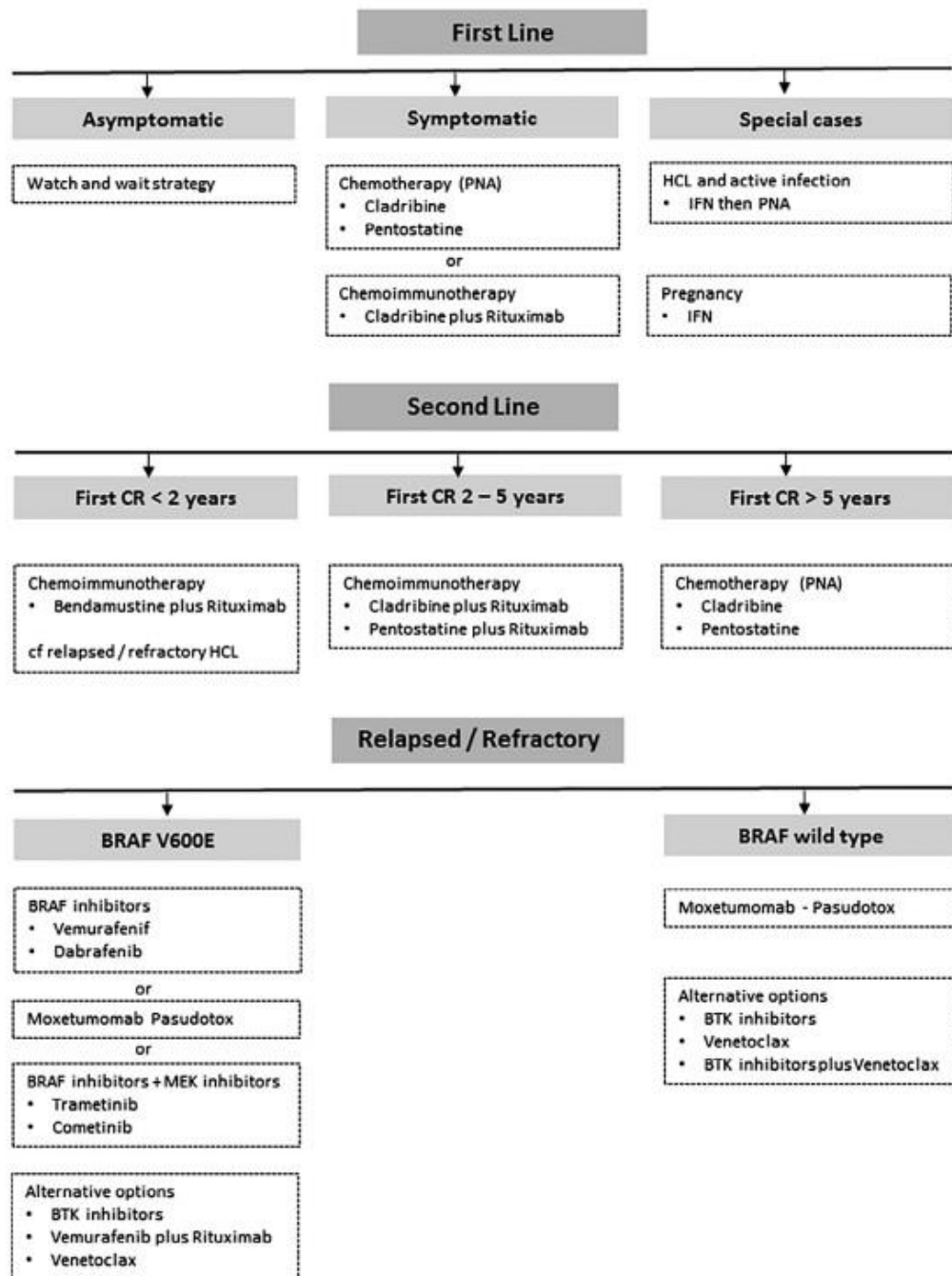


Figure 103: L'algorithme thérapeutique pour le traitement de l'HCL (165)

C/ Les critères de réponse au traitement :

La définition de la rémission complète (RC) comprend :

- l'absence de signes morphologiques de HCL, tant dans le sang que dans l'aspirat et la biopsie de moelle osseuse,
- une quasi normalisation des numérations sanguines périphériques sans transfusion ni facteurs de croissance pendant au moins 4 semaines :
 - hémoglobine > 11-12 g/dL,
 - plaquettes > 100/nL
 - numération absolue des neutrophiles > 1,5/nL (6,16).

Les patients en RC doivent présenter une régression de la splénomégalie à l'examen physique, bien qu'une régression incomplète et même un hypersplénisme résiduel puissent persister (29). Cela peut être dû à une hypertrophie résiduelle des composants structurels non hématologiques de la rate, qui met plus de temps à disparaître.

En cas de rémission partielle (RP), les patients peuvent présenter une maladie résiduelle dans la moelle osseuse par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H/E) (6,16,30).

Selon les directives consensuelles, la rémission partielle nécessite une normalisation de NFS, comme l'exigent les critères de la rémission complète, ainsi qu'une réduction d'au moins 50 % de l'organomégalie et de l'atteinte de la moelle osseuse par les cellules chevelues (6,31). Plusieurs protocoles, acceptent une amélioration de >50% des cytopénies comme suffisante pour une RP (16,32,33), et dans ces protocoles, la résolution des cytopénies selon les critères de la RC est qualifiée de "bonne RP" (32) ou de rémission hématologique (RH) (34-37).

La rechute morphologique comprend les cellules leucémiques dans le sang périphérique et/ou la biopsie de moelle osseuse par des colorations morphologiques, tandis que la rechute hématologique implique la réapparition de cytopénies. Un traitement est généralement considéré comme nécessaire en cas de rechute hématologique, mais pas en cas de rechute morphologique, en raison de la longue période qui s'écoule habituellement entre les deux.

D/ Evaluation du risque des cancers secondaires :

Les patients atteints de HCL sont exposés à un risque de seconde tumeur maligne. La survie à long terme des patients atteints de HCL doit être prise en compte et les médicaments utilisés doivent être sûrs et non toxiques. L'apparition de cancers secondaires chez les patients atteints de HCL est un sujet de débat. Les données provenant des registres et des études sur le cancer dans le monde entier tendent à démontrer une incidence accrue de cancers secondaires ; Ceci est particulièrement vrai pour les hémopathies malignes, avec une incidence cumulée variant de 5 % à 32 %, probablement en fonction de la durée du suivi. Le rapport observé/attendu des secondes tumeurs malignes est généralement augmenté. L'incidence excédentaire des secondes tumeurs malignes concerne les hémopathies malignes en particulier les lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens. L'augmentation du risque peut être liée à la maladie et/ou au traitement et le rôle respectif de la pentostatine ou de la cladribine dans le développement des tumeurs malignes secondaires reste discutable.



Evolution et pronostic



L'HCL évolue presque toujours de manière indolente, certains patients pouvant survivre 10 ans sans avoir besoin de traitement. **(128)** Cependant, chez la majorité des patients, la maladie progressive finit par entraîner des complications dues à l'anémie, aux hémorragies, à la splénomégalie ou aux infections récurrentes.

La durée de survie des patients après le diagnostic était de 4 ans avant qu'un traitement ne soit connu. Par la suite, avec la splénectomie comme traitement de première ligne, on a obtenu une réponse complète de 40---62% et un taux de survie de 5 ans de 61---68%.

Ensuite, l'interféron alfa a été utilisé comme le premier médicament présentant des avantages dans le traitement de l'HCL. Pourtant, son taux de réponse complète était faible, à 10%. Aujourd'hui, avec les ANP (pentostatine et cladribine), une réponse complète est induite jusqu'à 80% des patients avec une survie médiane de 10 ans. Les taux de réponse globale sont de 96---100% avec un taux de réponse complète de 80% et un taux de survie à 10 ans variant entre 85% et 100%. Malgré cela, une proportion significative de patients atteints de HCL ne répondent pas au traitement ou deviennent résistants. Jusqu'à 48% des patients rechutent dans les 15 années suivantes.

L'avenir des patients atteints de HCL est très favorable. Le défi est d'identifier cette tumeur maligne le plus tôt possible et de la traiter correctement en utilisant les ressources disponibles.



Conclusion



De nouvelles opportunités sont apparues ces dernières années, permettant une meilleure compréhension de l'HCL et une meilleure prise en charge des patients atteints d'HCL.

Le profilage de l'expression génétique et d'autres études ont jeté un peu de lumière sur l'origine cellulaire et la pathogenèse des HCL, et ont fourni des preuves que les différents aspects de la biologie des HCL (par exemple, la survie et la morphologie) sont interconnectés et fortement influencés par les interactions avec le microenvironnement. L'identification des déterminants moléculaires clés de la leucémogenèse des HCL ont conduit à de nouvelles cibles spécifiques pour une intervention thérapeutique.

Le succès du traitement des HCL a entraîné une diminution de l'intérêt pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter cette leucémie peu commune, la recherche étant confinée à quelques centres spécialisés intéressés par la biologie et la pathogenèse de cette maladie.

Des rapports récents dévoilant les aspects biologiques et moléculaires de la maladie ont suscité un regain d'intérêt significatif.

Des études supplémentaires sur d'autres aspects de la maladie, tels que le rôle du microenvironnement, la signalisation BCR et l'interaction complexe de diverses voies de signalisation, fourniront probablement de meilleurs outils et stratégies thérapeutiques.



Résumés



Résumé

Titre : Leucémie à tricholeucocytes : les aspects hématologiques.

Auteur : Ilyass LAMRABET

Mots-clés : Leucémie à tricholeucocytes - cytométrie en flux - études génomiques BRAF - PNA

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie chronique rare qui appartient à un groupe d'hémopathies des cellules B lymphoïdes matures, caractérisée par l'identification de tricholeucocytes, un profil génétique spécifique, une évolution clinique et la nécessité d'un traitement approprié.

L'importance de l'application de techniques de diagnostic appropriées telles que la cytométrie en flux et les études génomiques permet de la différencier d'autres troubles, avec la présence de mutations BRAF V600E chez la majorité des patients ainsi que l'expression de CD103, CD25, et de CD22 et CD11c à des niveaux relativement élevés.

Les approches modernes de l'évaluation et du traitement de l'HCL comprennent une analyse moléculaire détaillée qui renseigne sur les options thérapeutiques, qui peuvent consister en des thérapies traditionnelles telles que les analogues des bases puriques (PNA), ou des thérapies ciblées avec des anticorps, des inhibiteurs de BTK ou des inhibiteurs de BRAF, ou encore des thérapies combinées.

Abstract

Title : Hairy Cell Leukemia : Haematological aspects.

Author : Ilyass LAMRABET

Keywords : Hairy cell leukemia - flow cytometry - genomic studies - BRAF -
PNA

Hairy Cell Leukemia is a rare chronic hemopathy which belongs to a group of mature lymphoid B-cell disorders, characterized by the identification of hairy cells, a specific genetic profile, a clinical course and the need for appropriate treatment.

The importance of the application of appropriate diagnostic techniques such as flow cytometry and genomic studies helps differentiate it from other disorders, with the presence of BRAF V600E mutations in the majority of patients along with the expression of CD103, CD25, and relatively high-level CD22 and CD11c.

Modern approaches to the evaluation and treatment of HCL include detailed molecular analysis which informs therapeutic options, which may consist of traditional therapies such as purine nucleoside analogs (PNA), or targeted therapies with antibodies, BTK inhibitors, or BRAF inhibitors, or combination therapy.

ملخص

العنوان : ابيضاض الدم مشعر الخلايا : جوانب الدم.

من طرف : الياس المرابط

الكلمات الأساسية : ابيضاض الدم مشعر الخلايا - قياس التدفق الخلوي - الدراسات الجينية- BRAF-نظائر نيوكليوزيد البيورين

ابيضاض الدم مشعر الخلايا هو اعتلال دم مزمن نادر ينتمي إلى مجموعة من اضطرابات الخلايا الليمفاوية البائية الناضجة ، والتي تتميز بتحديد الخلايا المشعرة ، والملف الوراثي المحدد، والمسار السريري والحاجة إلى العلاج المناسب.

تساعد أهمية تطبيق تقنيات التشخيص المناسبة مثل قياس التدفق الخلوي والدراسات الجينية على تمييزها عن الاضطرابات الأخرى ، مع وجود طفرات BRAF V600E في غالبية المرضى و التعبير عن CD103 و CD25 و CD22 عالي المستوى نسبياً و CD11c.

تشمل الأساليب الحديثة لتقييم وعلاج ابيضاض الدم مشعر الخلايا التحليل الجزيئي المفصل الذي يبرز الخيارات العلاجية ، والتي قد تتكون من العلاجات التقليدية مثل نظائر نيوكليوزيد البيورين (PNA) ، أو العلاجات المستهدفة بالأجسام المضادة ، أو مثبطات BTK ، أو مثبطات BRAF ، أو العلاج المركب.



Bibliographie



References

- [1] « Boulet et al. - 2010 - Approche didactique de la moelle osseuse en IRM. ».
- [2] « La moelle osseuse - La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/La-moelle-osseuse> (consulté le oct. 06, 2021).
- [3] E. D. Thomas, « Bone marrow cell transplantation », p. 39.
- [4] Ewald O. Die leukamische reticuloendotheliose. Dtsch Arch Klin Med 1923;142:222e8.
- [5] Gosselin GR, Hanlon DG, Pease GL. Leukaemic reticulo-endotheliosis. Can Med Assoc J 1956;74:886e91.
- [6] Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukaemic reticuloendotheliosis. Blood 1958;13(7):609e30.

- [7] Catovsky D, Pettit JE, Galton DAG, Spiers AS, Harrison CV. Leukaemic reticuloendotheliosis ('Hairy' cell leukaemia): a distinct clinico-pathological entity. *Br J Haematol* 1974;26(1):9e27.
- [8] Tallman MS, Peterson LC, Hakimian D, Gillis S, Polliack A, et al. Treatment of hairy-cell leukemia: Current views. *Semin Hematol* 1999;36:155–63.
- [9] Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res.* 1990;50(12):3605–3609.
- [10] Staines A, Cartwright RA. Hairy cell leukaemia: descriptive epidemiology and a case-control study. *Br J Haematol.* 1993;85(4):714–717.
- [11] Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G. Bouffette P. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol.* 1984;11(4 suppl 2):458–471.
- [12] Casado LF, Mouleon P, Villarrubia B, Toledo MC, Martinez-Frejo MC. Familial hairy cell leukemia: a HLA-linked disease or farmers-linked disease? *Haematologica*, 1998;83(8):751-752
- [13] Virchis AE, Mehta AB. Familial occurrence of hairy cell leukemia in a father and daughter- a case report. *Blood* 1997;90 (Suppl. 1):303b.
- [14] Oleske, D.; Golomb, H.M.; Farber, M.D.; Levy, P.S. A case-control inquiry into the etiology of hairy cell leukemia. *American Journal of Epidemiology* 1985, 121, 675–683.

- [15] Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372---7.
- [16] Oloris SCS, Frazer-Abel AA, Jubala CM, et al. Nicotine-mediated signals modulate cell death and survival of T lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;242:299---309.
- [17] Dunford A, Weinstock DM, Savova V, Schumacher SE, Cleary JP, Yoda A, et al. Tumorsuppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2016;49:10–6.
- [18] Tiacci E, Liso A, Piris M, et al: Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:437, 2006.
- [19] Forconi F, Sahota SS, Raspadori D, et al: Hairy cell leukemia: at the crossroad of somatic mutation and isotype switch. *Blood* 104:3312, 2004.
- [20] Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al: Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. *Blood* 117:4844, 2011.
- [21] Basso K, Liso A, Tiacci E, et al: Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors. *J Exp Med* 199:59, 2004.
- [22] Jongstra-Bilen, J., Janmey, P. A., Hartwig, J. H., Galea, S. & Jongstra, J. The lymphocyte-specific protein LSP1 binds to F-actin and to the cytoskeleton through its COOH-terminal basic domain. *J. Cell Biol.* 118, 1443–1453 (1992).

- [23] Miyoshi, E. K. et al. Aberrant expression and localization of the cytoskeleton-binding pp52 (LSP1) protein in hairy cell leukemia. *Leuk. Res.* 25, 57–67 (2001).
- [24] Harrison, R. E., Sikorski, B. A. & Jongstra J. Leukocyte-specific protein 1 targets the ERK/MAP kinase scaffold protein KSR and MEK1 and ERK2 to the actin cytoskeleton. *J. Cell Sci.* 117, 2151–2157 (2004).
- [25] Zhang, X. et al. Constitutively activated Rho guanosine triphosphatases regulate the growth and morphology of hairy cell leukemia cells. *Int. J. Hematol.* 77, 263–273 (2003).
- [26] Chaigne-Delalande, B. et al. RhoGTPases and p53 are involved in the morphological appearance and Interferon-alpha response of hairy cells. *Am. J. Pathol.* 168, 562–573 (2006).
- [27] Van Aelst, L. & D'Souza-Schorey, C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev.* 11, 2295–2322 (1997).
- [28] Zhang, B., Zhang, Y. & Shacter, E. Rac1 inhibits apoptosis in human lymphoma cells by stimulating Bad phosphorylation on Ser-75. *Mol. Cell. Biol.* 24, 6205–6214 (2004).
- [29] Ju, Y. T. et al. gas7: A gene expressed preferentially in growth-arrested fibroblasts and terminally differentiated Purkinje neurons affects neurite formation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 11423–11428 (1998).
- [30] Chao, C. C. et al. Involvement of Gas7 in nerve growth factor-independent and dependent cell processes in PC12 cells. *J. Neurosci. Res.* 74, 248–254 (2003).

- [31] She, B. R., Liou, G. G. & Lin-Chao, S. Association of the growth-arrest-specific protein Gas7 with F-actin induces reorganization of microfilaments and promotes membrane outgrowth. *Exp. Cell. Res.* 273, 34–44 (2002).
- [32] Schmidt, C., Kunemund, V., Wintergerst, E. S., Schmitz, B. & Schachner M. CD9 of mouse brain is implicated in neurite outgrowth and cell migration in vitro and is associated with the alpha 6/beta 1 integrin and the neural adhesion molecule L1. *J. Neurosci. Res.* 43, 12–31 (1996).
- [33] Cook, G. A. et al. Identification of CD9 extracellular domains important in regulation of CHO cell adhesion to fibronectin and fibronectin pericellular matrix assembly. *Blood* 100, 4502–4511 (2002).
- [35] Discher, D. E. et al. Mechanochemistry of protein 4.1's spectrin-actin-binding domain: ternary complex interactions, membrane binding, network integration, structural strengthening. *J. Cell. Biol.* 130, 897–907 (1995)
- [36] Kontogianni-Konstantopoulos, A., Frye, C. S., Benz, E. J. Jr. & Huang, S. C. The prototypical 4.1R-10-kDa domain and the 4.1g-10-kDa paralog mediate fodrinactin complex formation. *J. Biol. Chem.* 276, 20679–20687 (2001).
- [37] Tiacci, E.; Trifonov, V.; Schiavoni, G.; Holmes, A.; Kern, W.; Martelli, M.P.; Pucciarini, A.; Bigerna, B.; Pacini, R.; Wells, V.A.; et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 2305–2315.

- [38] Pettirossi, V.; Santi, A.; Imperi, E.; Russo, G.; Pucciarini, A.; Bigerna, B.; Schiavoni, G.; Fortini, E.; Spanhol-Rosseto, A.; Sportoletti, P.; et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood* 2015, 125, 1207–1216
- [39] Chung, S.S.; Kim, E.; Park, J.H.; Chung, Y.R.; Lito, P.; Teruya-Feldstein, J.; Hu, W.; Beguelin, W.; Monette, S.; Duy, C.; et al. Hematopoietic stem cell origin of BRAFV600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 238ra271.
- [40] Durham, B.H.; Getta, B.; Dietrich, S.; Taylor, J.; Won, H.; Bogenberger, J.M.; Scott, S.; Kim, E.; Chung, Y.R.; Chung, S.S.; et al. Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations. *Blood* 2017, 130, 1644–1648.
- [41] Dietrich, S.; Hüllein, J.; Lee, S.C.; Hutter, B.; Gonzalez, D.; Jayne, S.; Dyer, M.J.; Ole's, M.; Else, M.; Liu, X.; et al. Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia. *Blood* 2015, 126, 1005–1008.
- [42] Maitre, E.; Bertrand, P.; Maingonnat, C.; Vially, P.J.; Wiber, M.; Naguib, D.; Salaün, V.; Cornet, E.; Damaj, G.; Sola, B.; et al. New gene sequencing of targeted genes in the classical and the variant form of hairy cell leukemia highlights mutations in epigenetic regulation genes. *Oncotarget* 2018, 9, 28866–28876
- [43] Hart, G.T.; Wang, X.; Hogquist, K.A.; Jameson, S.C. Krüppel-like factor 2 (KLF2) regulates B-cell reactivity, subset differentiation, and trafficking molecule expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011, 108, 716–721

- [44] Pratilas, C.A.; Taylor, B.S.; Ye, Q.; Viale, A.; Sander, C.; Solit, D.B.; Rosen, N. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 4519–4524.
- [45] Nunes-Xavier, C.; Romá-Mateo, C.; Ríos, P.; Tárrega, C.; Cejudo-Marín, R.; Tabernero, L.; Pulido, R. Dual-specificity MAP kinase phosphatases as targets of cancer treatment. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011, 11, 109–132.
- [46] Kidger, A.M.; Keyse, S.M. The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). *Semin. Cell Dev. Biol.* 2016, 50, 125–132.
- [47] Cai, C.; Chen, J.Y.; Han, Z.D.; He, H.C.; Chen, J.H.; Chen, Y.R.; Yang, S.B.; Wu, Y.D.; Zeng, Y.R.; Zou, J.; et al. Down-regulation of dual-specificity phosphatase 5 predicts poor prognosis of patients with prostate cancer. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015, 8, 4186–4194.
- [48] Kidger, A.M.; Rushworth, L.K.; Stellzig, J.; Davidson, J.; Bryant, C.J.; Bayley, C.; Caddy, E.; Rogers, T.; Keyse, S.M.; Caunt, C.J. Dual-specificity phosphatase 5 controls the localized inhibition, propagation, and transforming potential of ERK signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E317–E326.
- [49] Van Herpen, C.M.L.; Agarwala, S.S.; Hauschild, A.; Berking, C.; Beck, J.T.; Schadendorf, D.; Jansen, R.; Queirolo, P.; Ascierto, P.A.; Blank, C.U.; et al. Biomarker results from a phase II study of MEK1/2 inhibitor binimetinib (MEK162) in patients with advanced NRAS- or BRAF-mutated melanoma. *Oncotarget* 2019, 10, 1850–1859.

- [50] Shojaee, S.; Caeser, R.; Buchner, M.; Park, E.; Swaminathan, S.; Hurtz, C.; Geng, H.; Chan, L.N.; Klemm, L.; Hofmann, W.-K.; et al. Erk Negative Feedback Control Enables Pre-B Cell Transformation and Represents a Therapeutic Target in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 2015, 28, 114–128.
- [51] Li, C.; Scott, D.A.; Hatch, E.; Tian, X.; Mansour, S.L. Dusp6 (Mkp3) is a negative feedback regulator of FGF-stimulated ERK signaling during mouse development. *Development* 2007, 134, 167–176.
- [52] Tashiro, E.; Maruki, H.; Minato, Y.; Doki, Y.; Weinstein, I.B.; Imoto, M. Overexpression of cyclin D1 contributes to malignancy by up-regulation of fibroblast growth factor receptor 1 via the pRB/E2F pathway. *Cancer Res.* 2003, 63, 424–431.
- [53] Slack, D.N.; Seternes, O.-M.; Gabrielsen, M.; Keyse, S.M. Distinct Binding Determinants for ERK2/p38 α and JNK MAP Kinases Mediate Catalytic Activation and Substrate Selectivity of MAP Kinase Phosphatase-1*210. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 16491–16500.
- [54] Wagner, E.F.; Nebreda, A.R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9, 537–549.
- [55] Boutros, T.; Chevet, E.; Metrakos, P. Mitogen-activated protein (MAP) kinase/MAP kinase phosphatase regulation: Roles in cell growth, death, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2008, 60, 261–310.
- [56] Kamiguti, A.S.; Harris, R.J.; Slupsky, J.R.; Baker, P.K.; Cawley, J.C.; Zuzel, M. Regulation of hairy-cell survival through constitutive

- activation of mitogen-activated protein kinase pathways. *Oncogene* 2003, 22, 2272–2284.
- [57] Oakes, C.C.; Martin-Subero, J.I. Insight into origins, mechanisms, and utility of DNA methylation in B-cell malignancies. *Blood* 2018, 132, 999–1006.
 - [58] Baylin, S.B.; Herman, J.G. DNA hypermethylation in tumorigenesis: Epigenetics joins genetics. *Trends Genet. Tig.* 2000, 16, 168–174.
 - [59] Arribas, A.J.; Rinaldi, A.; Chiodin, G.; Kwee, I.; Mensah, A.A.; Cascione, L.; Rossi, D.; Kanduri, M.; Rosenquist, R.; Zucca, E.; et al. Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia. *Blood Adv.* 2019, 3, 384–396.
 - [60] Baer, C.; Claus, R.; Frenzel, L.P.; Zucknick, M.; Park, Y.J.; Gu, L.; Weichenhan, D.; Fischer, M.; Pallasch, C.P.; Herpel, E.; et al. Extensive promoter DNA hypermethylation and hypomethylation is associated with aberrant microRNA expression in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res.* 2012, 72, 3775–3785.
 - [61] Basso, K.; Sumazin, P.; Morozov, P.; Schneider, C.; Maute, R.L.; Kitagawa, Y.; Mandelbaum, J.; Haddad, J., Jr.; Chen, C.Z.; Califano, A.; et al. Identification of the human mature B cell miRNome. *Immunity* 2009, 30, 744–752.
 - [62] Lin, S.; Gregory, R.I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2015, 15, 321–333.
 - [63] Kitagawa, Y.; Brahmachary, M.; Tiacci, E.; Dalla-Favera, R.; Falini, B.; Basso, K. A microRNA signature specific for hairy cell leukemia

and associated with modulation of the MAPK-JNK pathways. *Leukemia* 2012, 26, 2564–2567.

- [64] Le Sage, C.; Nagel, R.; Egan, D.A.; Schrier, M.; Mesman, E.; Mangiola, A.; Anile, C.; Maira, G.; Mercatelli, N.; Ciafrè, S.A.; et al. Regulation of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J.* 2007, 26, 3699–3708.
- [65] Chilosì, M.; Chiarle, R.; Lestani, M.; Menestrina, F.; Montagna, L.; Ambrosetti, A.; Prolla, G.; Pizzolo, G.; Doglioni, C.; Piva, R.; et al. Low expression of p27 and low proliferation index do not correlate in hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000, 111, 263–271.
- [66] Lal, A.; Kim, H.H.; Abdelmohsen, K.; Kuwano, Y.; Pullmann, R., Jr.; Srikantan, S.; Subrahmanyam, R.; Martindale, J.L.; Yang, X.; Ahmed, F.; et al. p16(INK4a) translation suppressed by miR-24. *PLoS ONE* 2008, 3, e1864.
- [67] Tsuchiya, N.; Izumiya, M.; Ogata-Kawata, H.; Okamoto, K.; Fujiwara, Y.; Nakai, M.; Okabe, A.; Schetter, A.J.; Bowman, E.D.; Midorikawa, Y.; et al. Tumor suppressor miR-22 determines p53-dependent cellular fate through post-transcriptional regulation of p21. *Cancer Res.* 2011, 71, 4628–4639.

- [68] Morrison, S.J.; Spradling, A.C. Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell* 2008, 132, 598–611.
- [69] Sivina, M.; Kreitman, R.J.; Peled, A.; Ravandi, F.; Burger, J.A. Adhesion of Hairy Cells Leukemia (HCL) Cells to Stromal Cells Can Be Inhibited by Blocking VLA-4 Integrins and CXCR4 Chemokine Receptors. *Blood* 2011, 118, 1760
- [70] Iwasaki, H.; Suda, T. Cancer stem cells and their niche. *Cancer Sci.* 2009, 100, 1166–1172
- [71] Baker, P.K.; Pettitt, A.R.; Slupsky, J.R.; Chen, H.J.; Glenn, M.A.; Zuzel, M.; Cawley, J.C. Response of hairy cells to IFN- α involves induction of apoptosis through autocrine TNF- α and protection by adhesion. *Blood* 2002, 100, 647–653.
- [72] Sivina, M.; Kreitman, R.J.; Arons, E.; Ravandi, F.; Burger, J.A. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: A new therapeutic approach. *Br. J. Haematol.* 2014, 166, 177–188.
- [73] Barak, V.; Nisman, B.; Polliack, A.; Vannier, E.; Dinarello, C.A. Correlation of serum levels of interleukin-1 family members with disease activity and response to treatment in hairy cell leukemia. *Eur. Cytokine Netw.* 1998, 9, 33–39
- [74] Semenzato, G.; Trentin, L.; Zambello, R.; Agostini, C.; Bulian, P.; Siviero, F.; Ambrosetti, A.; Vinante, F.; Prior, M.; Chilosi, M.; et al. Origin of the soluble interleukin-2 receptor in the serum of patients with hairy cell leukemia. *Leukemia* 1988, 2, 788–792.

- [75] Aziz, K.A.; Till, K.J.; Zuzel, M.; Cawley, J.C. Involvement of CD44-hyaluronan interaction in malignant cell homing and fibronectin synthesis in hairy cell leukemia. *Blood* 2000, 96, 3161–3167
- [76] Aziz, K.A.; Till, K.J.; Chen, H.; Slupsky, J.R.; Campbell, F.; Cawley, J.C.; Zuzel, M. The role of autocrine FGF-2 in the distinctive bone marrow fibrosis of hairy-cell leukemia (HCL). *Blood* 2003, 102, 1051–1056.
- [77] Shehata, M.; Schwarzmeier, J.D.; Hilgarth, M.; Hubmann, R.; Duechler, M.; Gisslinger, H. TGF-beta1 induces bone marrow reticulin fibrosis in hairy cell leukemia. *J. Clin. Investig.* 2004, 113, 676–685.
- [78] Burthem, J.; Baker, P.K.; Hunt, J.A.; Cawley, J.C. Hairy cell interactions with extracellular matrix: Expression of specific integrin receptors and their role in the cell's response to specific adhesive proteins. *Blood* 1994, 84, 873–882.
- [79] Hendriks, R.W.; Yuvaraj, S.; Kil, L.P. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat. Rev. Cancer* 2014, 14, 219–232.
- [80] Bohn, J.P.; Wanner, D.; Steurer, M. Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant. *Leuk. Lymphoma* 2017, 58, 1224–1226.
- [81] Rogers, K.A.; Andritsos, L.A.; Wei, L.; McLaughlin, E.M.; Ruppert, A.S.; Anghelina, M.; Blachly, J.S.; Call, T.; Chihara, D.; Dauki, A.; et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood* 2021, 137, 3473–3483.

- [82] Forconi, F.; Sozzi, E.; Rossi, D.; Sahota, S.S.; Amato, T.; Raspadori, D.; Trentin, L.; Leoncini, L.; Gaidano, G.; Lauria, F. Selective influences in the expressed immunoglobulin heavy and light chain gene repertoire in hairy cell leukemia. *Haematologica* 2008, 93, 697–705.
- [83] Matutes, E.; Morilla, R.; Owusu-Ankomah, K.; Houliham, A.; Meeus, P.; Catovsky, D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk. Lymphoma* 1994, 14 (Suppl. 1), 57–61.
- [84] Arnaout, M.A. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 1990, 75, 1037–1050.
- [85] Nicolaou, F.; Teodoridis, J.M.; Park, H.; Georgakis, A.; Farokhzad, O.C.; Böttinger, E.P.; Da Silva, N.; Rousselot, P.; Chomienne, C.; Ferenczi, K.; et al. CD11c gene expression in hairy cell leukemia is dependent upon activation of the proto-oncogenes ras and junD. *Blood* 2003, 101, 4033–4041.
- [86] Gazon, H.; Barbeau, B.; Mesnard, J.M.; Peloponese, J.M., Jr. Hijacking of the AP-1 Signaling Pathway during Development of ATL. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 2686.
- [87] Gasché, C.; Reinisch, W.; Schwarzmeier, J.D. Evidence of colony suppressor activity and deficiency of hematopoietic growth factors in hairy cell leukemia. *Hematol. Oncol.* 1993, 11, 97–104.
- [88] Van de Corput, L.; Falkenburg, J.H.; Kester, M.G.; Willemze, R.; Kluin-Nelemans, J.C. Impaired expression of CD28 on T cells in hairy cell leukemia. *Clin. Immunol. (Orlando Fla.)* 1999, 93, 256–262.

- [89] www.leukaemiacare.org.uk
- [90] Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy Cell Leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008
- [91] Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet*. 2004;363(9424):1869-1870.
- [92] Uppal G, Ly V, Wang ZX, et al. The utility of BRAF V600E mutation-specific antibody VE1 for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(1):120-125.
- [93] Andrulis M, Penzel R, Weichert W, von Deimling A, Capper D. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1796-1800.
- [94] Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1733-1747.
- [95] Tiacci E, Schiavoni G, Forconi F, et al. Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation. *Blood*. 2012;119(1):192-195.
- [96] Haglund U, Juliusson G, Stellan B, Gahrton G. Hairy cell leukemia is characterized by clonal chromosome abnormalities clustered to specific regions. *Blood*. 1994;83(9):2637–2645.

- [97] Kluin-Nelemans HC, Beverstock GC, Mollevanger P, et al. Proliferation and cytogenetic analysis of hairy cell leukemia upon stimulation via the CD40 antigen. *Blood*. 1994;84(9):3134–3141.
- [98] Sambani C, Trafalis DT, Mitsoulis-Mentzikoff C, et al. Clonal chromosome rearrangements in hairy cell leukemia: personal experience and review of literature. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001;129(2): 138–144.
- [99] Piva R, Deaglio S, Famà R, et al: The Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma. *Leukemia* 29:503-507, 2015
- [100] Clipson A, Wang M, de Leval L, et al: KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype. *Leukemia* 29:1177-1185, 2015
- [101] Nanba K, Soban EJ, Bowling MC, Berard CW. Splenic pseudosinuses and hepatic angiomatous lesions. Distinctive features of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1977;67(5):415–426.
- [102] Kroft SH, Finn WG, Peterson LC. The pathology of the chronic lymphoid leukaemias. *Blood Rev*. 1995;9(4):234–250.
- [103] Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1974;27(1):7–23.

- 104] Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol.* 1986;63(2): 377–387.
- [105] Melo JV, Catovsky D, Gregory WM, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. IV. Analysis of survival and prognostic features. *Br J Haematol.* 1987;65(1):23–29
- [106] Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Catovsky D. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders. *Blood.* 1994;83(6):1558–1562.
- [107] Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases. *Br J Haematol.* 1991;78(2):206–209.
- [108] Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Groupe Francais d’Hematologie Cellulaire (GFHC).* *Br J Haematol.* 1996;93(3):731–736.
- [109] Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. The histopathology of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Blood.* 1994;84(11):3828–3834.
- [110] Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinicopathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia.* 2001;15(1):184–186

- [111] de Toterò D, Tazzari PL, Lauria F, et al. Phenotypic analysis of hairy cell leukemia: “variant” cases express the interleukin-2 receptor beta chain, but not the alpha chain (CD25). *Blood*. 1993;82(2):528–535.
- [112] Cawley JC, Burns GF, Hayhoe FG. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia. *Leuk Res*. 1980;4(6):547–559.
- [113] Catovsky D, O’Brien M, Melo JV, Wardle J, Brozovic M. Hairy cell leukemia (HCL) variant: an intermediate disease between HCL and B prolymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 1984;11(4):362–369.
- [114] Sainati L, Matutes E, Mulligan S, et al. A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients. *Blood*. 1990;76(1):157–162.
- [115] Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, et al. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). *Leuk Lymphoma* 1994;13:307–16.
- [116] Child JA, Cawley JC, Martin S, et al. Microbicidal function of the neutrophils in hairy cell leukemia. *Acta Haematol* 1979;62(4):191–8.
- [117] Nielsen H, Bangsberg J, Rechnitzer C, et al. Defective monocyte function in Legionnaire’s disease complicating hairy cell leukemia. *Acta Med Scand* 1986;220(4):381–3.
- [118] Bourguin-Plonquet A, Rouard H, Roudot-Thoraval F, et al. Severe decrease in peripheral blood dendritic cells in hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 2002;116:595–7.

- [119] Mercieca J, Matutes E, Moskovic E, et al. Massive adenopathy in hairy cell leukemia: a report of 12 cases. *Br J Haematol* 1992;82:547–54.
- [120] Janckila AJ, Wallace JH, Yam LT. Generalized monocyte deficiency in leukemic reticuloendotheliosis. *Scand J Haematol* 1982;29(2):153–60.
- [121] Wolfe DW, Scopelliti JA, Boselli BD. Leukemic meningitis in a patient with hairy cell leukemia. *Cancer* 1984;54(6):1085–7.
- [122] Navarrete D, Bodega E. Leukemic meningitis in a patient with hairy cell leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987;29(4):247–9.
- [123] Ferrari J, Lang W, Thurnher S, et al. Bilateral facial palsy as first indication of relapsing hairy cell leukemia after 36 years. *Neurology* 2004;63:399–400
- [124] Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitis in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(2):134–42.
- [125] Gomez-Almaguer D, Herrera-Garza JL, Garcia-Guajardo BM, et al. Vasculitis in hairy cell leukemia: rapid response to interferon alpha. *Am J Hematol* 1989;30:261–2.
- [126] Carpenter M, West SG. Polyarteritis nodosa in hairy cell leukemia; treatment with interferon-a. *J Rheumatol* 1994;21:1150–2.
- [127] Seshadri P, Hedges S, Cropper T. Acute necrotising vasculitis in hairy cell leukemia-rapid response to cladribine: case report and a brief review of the literature. *Leuk Res* 2000;24(9):791–3.
- [128] Bouroncle BA. Thirty-five years in the progress of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(suppl 1): 1–12.

- [129] Shojaee, S.; Caeser, R.; Buchner, M.; Park, E.; Swaminathan, S.; Hurtz, C.; Geng, H.; Chan, L.N.; Klemm, L.; Hofmann, W.-K.; et al. Erk Negative Feedback Control Enables Pre-B Cell Transformation and Represents a Therapeutic Target in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell* 2015, 28, 114–128.
- [130] Cold S, Brincker H. Chemotherapy of progressive hairy-cell leukaemia. *Eur J Haematol.* 1987;38(3): 251–255.
- [131] Quesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 1984;310(1):15–18.
- [132] Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Nguyen ST, et al. Inadequate production of hematopoietic growth factors in hairy cell leukemia: up-regulation of interleukin 6 by recombinant IFN-alpha in vitro. *Cancer Res.* 1996;56(20):4679–4685
- [133] Bouroncle BA. Leukemic reticuloendotheliosis (hairy cell leukemia). *Blood* 1979; 53: 412–436
- [134] Kraut EH, Bouroncle BA & Grever MR. Low-dose deoxycytosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1986; 68: 1119–1122
- [135] Cassileth PA, Chevart B, Spiers AS, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. *J Clin Oncol.* 1991;9(2):243–246
- [136] Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med.* 1990;322(16):1117–1121.

- [137] Pollio F, Pocali B, Palmieri S, et al. Rituximab: a useful drug for a repeatedly relapsed hairy cell leukemia patient. *Ann Hematol.* 2002;81(12)
- [138] Andritsos LA, Grever MR. Historical overview of hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015
- [139] Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer.* 1981
- [140] Van Norman AS, Nagorney DM, Martin JK, et al. Splenectomy for hairy cell leukemia. a clinical review of 63 patients. *Cancer.* 1986
- [141] Mintz U, Golomb HM. Splenectomy as initial therapy in twenty-six patients with leukemic reticuloendotheliosis (hairy cell leukemia). *Cancer Res.* 1979
- [142] Naik RR, Saven A. My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(1):67-76.
- [143] Ahmed S, Rai KR. Interferon in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(1):69-81.
- [144] King AC, Kabel CC, Pappacena JJ, et al. No loose ends: a review of the pharmacotherapy of hairy cell and hairy cell leukemia variant [published online March 6, 2019].
- [145] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hairy Cell Leukemia, version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network website. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf. Published January 31, 2019. Accessed April 4, 2019.

- [146] Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current therapy and new directions in the treatment of hairy cell leukemia: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):123-129. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4134.
- [147] Porzsolt F. Primary treatment of hairy cell leukemia: should IFN-therapy replace splenectomy? *Blut.* 1986;52(5):265-272.
- [148] Quesada JR, Hersh EM, Manning J, et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha-interferon. *Blood.* 1986;68(2):493-497.
- [149] Kreitman RJ. Immunoconjugates and new molecular targets in hairy cell leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012
- [150] Parry-Jones, N., Joshi, A., Forconi, F., Dearden, C. and (2020), Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). *Br. J. Haematol.*
- [151] Else, M.; Dearden, C.E.; Catovsky, D. Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2015, 28, 217–229
- [152] Dinmohamed, A.G.; Posthuma, E.F.M.; Visser, O.; Kater, A.P.; Raymakers, R.A.P.; Doorduijn, J.K. Relative survival reaches a plateau in hairy cell leukemia: A population-based analysis in The Netherlands. *Blood* 2018, 131, 1380–1383
- [153] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.2594>
- [154] <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01210-8>
- [155] Robert J. Kreitman, Philippe Moreau, Martin Hutchings, Anas Gazzah,

- Jean-Yves Blay, Zev A. Wainberg, Alexander Stein, Sascha Dietrich, Maja J.A. de Jonge, Wolfgang Willenbacher, Jacques De Greve, Evgeny Arons, Farhad Ravandi, Fatima Rangwala, Paul Burgess, Bijoyesh Mookerjee, Vivek Subbiah; Treatment with Combination of Dabrafenib and Trametinib in Patients with Recurrent/Refractory BRAF V600E-Mutated Hairy Cell Leukemia (HCL). *Blood* 2018
- [156] Kerry A. Rogers, Leslie A. Andritsos, Lai Wei, Eric M. McLaughlin, Amy S. Ruppert, Mirela Anghelina, James S. Blachly, Timothy Call, Dai Chihara, Anees Dauki, Ling Guo, S. Percy Ivy, Lacey R. James, Daniel Jones, Robert J. Kreitman, Gerard Lozanski, David M. Lucas, Apollinaire Ngankeu, Mitch Phelps, Farhad Ravandi, Charles A. Schiffer, William E. Carson, Jeffrey A. Jones, Michael R. Grever; Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. *Blood* 2021
- [157] Kreitman, R.J., Dearden, C., Zinzani, P.L. et al. Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial.
- [158] L. A. Andritsos et M. R. Grever, « Historical overview of hairy cell leukemia », *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 28, n° 4, p. 166-174, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.018.
- [159] F. Ravandi, « Hairy Cell Leukemia », in *Hematology*, Elsevier, 2018, p. 1265-1276. doi: 10.1016/B978-0-323-35762-3.00078-0.
- [160] E. Campo, S. H. Swerdlow, N. L. Harris, S. Pileri, H. Stein, et E. S.

- Jaffe, « The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications », *Blood*, vol. 117, n° 19, p. 5019-5032, mai 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- [161] E. Tiacci, A. Liso, M. Piris, et B. Falini, « Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukaemia », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 6, n° 6, p. 437-448, juin 2006, doi: 10.1038/nrc1888.
- [162] E. Tiacci, V. Pettrossi, G. Schiavoni, et B. Falini, « Genomics of Hairy Cell Leukemia », *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, n° 9, p. 1002-1010, mars 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.1556.
- [163] S. J. Kussick, « Flow Cytometric Principles in Hematopathology », in *Hematopathology*, Elsevier, 2018, p. 686-711.e1. doi: 10.1016/B978-0-323-47913-4.00023-9.
- [164] X. Troussard et E. Cornet, « Leucémie à tricholeucocytes : un nouveau regard – Hairy cell leukemia: new insights », *Mise Au Point*, p. 10, 2009.
- [165] E. Maitre, E. Cornet, et X. Troussard, « Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment », *Am. J. Hematol.*, vol. 94, n° 12, p. 1413-1422, déc. 2019, doi: 10.1002/ajh.25653.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم
أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 395

سنة : 2021

ابيضاض الدم مشعر الخلايا: جوانب الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرف

السيد إلياس المرابط
المزاد في 20 فبراير 1995 بمراكش

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : ابيضاض الدم مشعر الخلايا؛ قياس التدفق الخلوي؛ الدراسات الجينية؛
BRAF؛ نظائر نيوكليوزيد البيورين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرف

عضو

عضو

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