



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



Année : 2021

Thèse N° :257

LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :
Madame Imane HOUDASS

Née le 13 Août 1994 à Oujda

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : leucémie à tricholeucocytes - BRAF V600E - analogues des purines-Anticorps monoclonaux anti-CD20-Inhibiteurs de BRAF

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique
Monsieur Azelarab MASRAR
Professeur d'hématologie biologique
Monsieur Anass JEAIDI
Professeur d'hématologie biologique
Monsieur Abdellah DAMI
Professeur biochimie-chimie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قالوا سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا

﴿ انك انت العليم الحكيم

صدق الله العظيم

الآيه (32) سورة البقره



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

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. OUAZZANI 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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité**

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI 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 Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen**

de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUSSE Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Professeur BARGACH Samir
Pr. EL MESSNAOUI Abes
Pr. ESSAKALI HOUSSYINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Professeur OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEME Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUNE Naima
Pr. ZBIRE EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Professeur ABID Ahmed*
Professeur AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

*Enseignants Militaires

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

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

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. ELFTOUH Mustapha
Pr. ELMOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Faride
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

*Enseignants Militaires

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrime*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariame
Pr. BENBOUZZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmad*
Pr. BOULAADASS 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. MOUGHILL Said
Pr. OUBAAZ Abdel-barre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abde Llah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

*Enseignants Militaires

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN LAila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Professeur ACHEMLLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Professeur BOUHAFSS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassane
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abdarrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Layla
Pr. AMHAJJI Laarbi*
Pr. AOUI Sara
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH ELhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourredine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddin

*Enseignants Militaires

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
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

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI ELhoussain*
Pr. MADANI Nawfal
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez-zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yassine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmouneim*
Pr. AKHADAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mustapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mustapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasnae*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamiae
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimad
Pr. OUKERRAJ Latifa

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
Neurochirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neurochirurgie [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

*Enseignants Militaires

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL.HAFIDI Naima
Pr. EL.KHARRAS Abdenasser*
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. ABOULALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL QADI 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 Moustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*

*Enseignants Militaires

Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

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

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

Pr. ECH-CHERIF EL KETANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hassnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alaa
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIRE Imad
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. EL IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima-Zahrae
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SAILHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIRR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*

*Enseignants Militaires

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
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILLKACEM 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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyass*
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

*Enseignants Militaires

Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

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

Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafae

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Ibrahim

Pr. EL HARRECH Youness*

Pr. EL KACEMI Hannan

Pr. EL MAJJAOUI Sanae

Pr. FATIHI Jamal*

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah

Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELAL Mina

Pr. SOULLY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdel hafid*

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 AMEL*

Pr. DOGHMI NAWFAL*

Pr. EL LALAOUI SIDI YASSIR

Pr. EL ANNAZE HICHAM*

Pr. EL HASSANI MOULAY EL-MEHDI*

Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*

Pr. EL KAOUI HAKIM*

Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Pr. EN-NAFAA ISSAM*

Pr. HAMAMA JALAL*

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*

Pr. HJIRA NAOUFEL*

Pr. JIRA MOHAMED*

Pr. JNIENE ASMAA

Pr. LARAQUI HICHAM*

Pr. MAHFOUD TARIK*

Immunologie

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie-Réanimation

Médecine préventive, santé publique et Hygiène.

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

*Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTELE MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Professeur SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces



الحمد لله حمدا يوافي نعمه و يكافئ مزيده، يا ربنا لك الحمد كما ينبغي لجلال
وجهك وعظيم سلطانك، و الصلاة والسلام على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه
أجمعين، وأسأل الله أن يهدينا سواء صراطه المستقيم.



أهدي هذه
الأطروحة إلى:

والدي العزيز السيد حوداس عبد العزيز

مهما حاولت أن أعبر لك عن امتناني لكل المجهودات التي بذلتها من أجلي

فإن الكلمات لن تستطيع أن توفيك حقاك

لقد كان لك الفضل الأول في بلوغي كلية الطب

وها أنا اليوم أخرج منها

يا من تعبت من أجل راحتي

ويا من سهرت وفكرت من أجل مستقبلي

ستظل مجهوداتك وتضحياتك مرسخة في ذاكرتي

فخورة بك لكونك والدي

إلى من وضع المولى عز وجل الجنة تحت قدميها وقرها في كتابه العزيز

أمي الحبيبة السيدة مليكة الصبار

يا أجمل هدية رزقت بها

حنانك عطفك و دعاؤك

كانا رفيقاي وسندي وقت الشدة

كنت صديقة و رفيقة قبل أن تكوني أما

كل التحية والتقدير

إليك يا أغلى من في الوجود

أسأل الله أن يرزقك الجنة

إلى جدتي الغالية السيدة ربعة فريكين

إلى تلك النفس الطيبة التي ألهمتني بطيبة قلبها ورحابة صدرها

لطالما كانت دعواتك مصدر تشجيع لي

ستضل ذكراك في قلبي طيلة حياتي

رحمك الله يا أظهر القلوب

إلى اخي العزيز عبد الصمد حوداس

سندي في الحياة بعد والدي

مهما طال الزمن لن أنسى تشجيعاتك ومسانداتك لي

والله أعلم بعمق الحب الذي أحمله لك في قلبي

أعلم أنك فخور بي

أسأل الله أن يحفظك ويسعدك وينير دربك

إلى أخي المبدع عبد الباسط حوداس وأختي الحنونة رغد حوداس

أحبكم يا نور قلبي وبهجتي في الحياة

أتمنى لكم التوفيق والنجاح

إلى عمي السيد حوداس يحيى

خالص الشكر و التقدير لكل الدعم و التشجيع

الذي قدمته لي طيلة مشواري الدراسي

لك معزة كبيرة في قلبي

أسأل الله أن يسعدك و يرزقك الصحة و العافية

إلى جدي السيد محمد الصبار

إلى خالاتي: فاطمة - فتيحة و فوزية الصبار وأزواجهم السيد محمد صديقي

والسيد عبد الرحمان داري

لكل منكم مكانتها الخاصة في قلبي كان لتشجيعاتكم ودعائكم فضل كبير علي

وأخوالي: السيد مصطفى الصبار والسيد عبد القادر الصبار

إلى زوجة عمي السيدة رحمة العرابي وأبنائهم

إهداء لكل أفراد عائلة حوداس وعائلة الصبار

إلى صديقتي العزيزة الدكتورة منى غيلان

إليك يا من شاركتني أيام الدراسة

في الحزن وفي الفرح

يا من كانت كلماتها منبع التشجيع لي

إليك أيتها الصديقة الوفية ذات القلب الطيب

خالص الشكر والتقدير

إلى أصدقائي الذين كان لهم دور كبير في جعل مشواري الدراسي أيسر
بحضورهم

نجوى الغيوي-زهرة الجوهري-إيمان الحمداوي-نعمة-الشريفي-وفاء حموتة-

إيمان القاسمي-فاطمة الجبار-سليمة باري-إيمان كرم-زينب بودودة-لطيفة

أوسكو....

لكل رفيقة تركت بصمتها في قلبي

أكن لكم كل المحبة و الاحترام



Remerciements



À notre Maître et présidente de thèse,

Madame Le professeur Souad BENKIRANE

Professeur d'hématologie biologique

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la simplicité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez, Chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration

À notre Maître, Rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Azelarab MASRAR

*Professeur d'hématologie biologique et Chef de service du laboratoire
d'hématologie à Avicenne.*

*Nous étions très comblés par l'honneur que vous nous avez fait en
nous confiant ce travail*

*Nous avons eu un très grand plaisir à travailler sous votre direction
bienveillante.*

*Votre compétence, votre modestie, et votre gentillesse, nous ont
énormément marqué.*

*Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous avez
accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de
notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*



À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le Professeur Anass JEALDI

Professeur d'hématologie biologique

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sympathie
forcent l'admiration.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération et de notre sincère reconnaissance.*



À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le Professeur Abdellah Dami

Professeur de biochimie-chimie

*Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de
thèse.*

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre grand respect et
nos vifs remerciements.*



Liste des abréviations



2-CDA	: La cladribine ou 2-chlorodésoxyadénosine
ADCC	: Antibody dependant cell mediated cytotoxicity
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADPC	: Antibody Dependent Cell Phagocytosis
ANC	: Nombre absolu de neutrophiles
BCR	: récepteur des cellules B
BM	: bone marrow
BTK	: Bruton's tyrosine kinase
BAFF	: B-cell activating factor
CDC	: Complement Dependent Cytotoxicity
CDR	: Complementary determining region
CMF	: cytométrie en flux
CR	: complete response.
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
CSPH	: cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques.
DCF	: déoxycoformycine
FGF	: fibroblast growth factor
G-CSF	: granulocyte-colony stimulating factor.
GCSH	: La greffe de cellules souches hématopoïétiques.
HCL	: hairy cell leukemia.
HCLc	: classic hairy cell leukemia.
HCLv	: variant hairy cell leukemia.

IFM	: intensité fluorescente médiane
IFN	: interféron
IGHV	: immunoglobulin heavy chain variable
IHC	: immunohistochimie
KLF2	: Krüppel-like factor 2
LH	: lymphome de Hodgkin
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH	: lymphome non-hodgkinien
LTL	: leucémie à tricholeucocytes
LTL-C	: leucémie à tricholeucocytes ; forme classique
LTL-V	: leucémie à tricholeucocytes ; forme variante
LTL-JV	: leucémie à tricholeucocytes ; forme japonaise
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
MBL	: monoclonal B-cell lymphocytosis.
MCAb	: anticorps monoclonaux pan-cellules B.
MEC	: matrice extracellulaire
MEK	: MAPK/ERK kinase
MRD	: maladie résiduelle minimale

NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NGS	: next generation sequencing
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORR	: taux de réponse global.
OS	: overall survival
PCR	: polymerase chain reaction
PD	: progressive disease.
PLL-B	: leucémie à prolymphocytes B
PNA	: les analogues des purines
PR	: partial response
RFS	: relapse-free survival
RRK	: extracellular signal-regulated kinase
SD	: stable disease
SDRPL	: lymphome diffus splénique à pulpe rouge.
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results.
SFH	: Société Française d'Hématologie
SG	: survie globale.
SHM	: Le schéma des hypermutations somatiques.

SIR	: standardized incidence ratio
SLPB	: syndromes lymphoprolifératifs <i>B</i>
SMZL	: Splenic Marginal Zone Lymphoma
SRPL	: Splenic red pulp lymphoma
SSE	: survie sans événement
SSR	: survie sans rechute
TGF	: transforming growth factor
TRAP	: <i>Tartrate resistant acide phosphatase</i>
TRO	: taux de réponse objective



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma explicatif de l'origine controversée de la LTL.....	10
Figure 2 : La mutation BRAF-V600E et la pathogénie de la leucémie à tricholeucocyte (HCL)	15
Figure 3 : Rôle de BTK dans la physiopathologie des LTL.....	19
Figure 4 : Le microenvironnement tumoral dans les LTL	20
Figure 5 : Aspects morphologiques et histologiques de la leucémie à tricholeucocytes classique.....	30
Figure 6 : La mutation BRAF-V600E et le diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes (LTL). FAM: fluorescein amidite; HEX: hexachlorofluorescein.	34
Figure 7 : Frottis de sang périphérique coloré au Giemsa de Grumwald provenant de deux patients atteints de LTL-V.....	39
Figure 8 : A : Coupe de moelle osseuse colorée à l'hématoxyline-éosine montrant une infiltration lymphoïde intrasinusoïdale. B : L'infiltration intrasinusoïdale est mise en évidence par l'immunomarquage avec l'anti-CD20. C : Coupe de rate montrant une infiltration lymphoïde massive de la pulpe rouge sans pulpe blanche résiduelle. D : Coupe de rate montrant une coloration négative pour l'Annexin A1.	41
Figure 9 : Algorithme thérapeutique pour le traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes (HCL).....	77
Figure 10 : Algorithme thérapeutique pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes variante (HCL-V).....	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la leucémie à tricholeucocytes.....	25
Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la leucémie à tricholeucocytes	27
Tableau 3 : le diagnostic différentiel de la LTL	48
Tableau 4 : Évaluation de la réponse dans la LTL.....	72
Tableau 5 : Options de traitement de l'HCL à rechute multiple.....	75
Tableau 6 : Thérapies utilisées ou testées dans les LTL/LTLv.....	84
Tableau 7 : Essais cliniques disponibles pour les LTL/LTLv.....	85



Sommaire



Introduction	1
Historique.....	3
Epidemiologie	5
Physiopathologie.....	8
I. Cellule d'origine.....	9
II. Génétique et épigénétique.....	11
1. La mutation BRAF-v600e comme cause génétique du LTL	11
2. La mutation braf-v600e et la pathogenèse de la LTL	12
3. Autres mutations dans la LTL.....	16
III. Voies de signalisation.....	18
IV. Microenvironnement tumoral.....	19
Diagnostic.....	21
I. Clinique	22
1. La splénomégalie	22
2. L'hépatomégalie	22
3. Les adénopathies périphériques	22
4. Syndrome d'insuffisance médullaire	23
5. Manifestations particulières	23
5.1. Atteinte musculo-squelettique.....	23
5.2. Atteinte cutanée et autres manifestations cutanées :	24
5.3. Atteinte gastro-intestinale et hépatique :	24
5.4. Atteinte du système nerveux central et des méninges :	24
5.5. Autres sites d'atteinte rares ou présentation clinique inhabituelle :	25
II. LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	26
1. Hémogramme.....	26
2. Frottis sanguin.....	27
3. Myelogramme	28
4. Biopsie ostéomédullaire.....	28
5. Histologie splénique.....	29
6. Immunophénotype et pathologie moléculaire.....	31
Leucémie à tricholeucocytes-«variante » : forme particulière de leucémie à	
tricholeucocytes	35
I. Caractéristiques cliniques.....	36
II. Morphologie et histologie	37
III. Cytométrie en flux et immunohistochimie	40

IV. Génétique moléculaire.....	42
1. Cytogénétique et anomalies du nombre de copies de l'ADN.....	42
2. Hypermutations somatiques de l'IGVH et utilisation familiale	42
3. Mutations génétiques	43
Diagnostic différentiel	45
I. Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules B (SDRPL).....	46
II. Le lymphome splénique de la zone marginale.....	46
III. La leucémie proliférative à cellules B (PLL-B).....	47
IV. La leucémie à tricholeucocytes variante LTLv :	47
Complications	50
I. Infections.....	51
II. Auto-immunité.....	52
III. Seconds cancers	52
Traitements	55
I. Traitements historiques	56
II. Moyens thérapeutiques	57
1. Splénectomie.....	57
2. Interféron :	58
3. Les Analogues de purines	59
4. Toxicité du traitement par analogues de la purine et soins de soutien.....	61
4.1. Autres cancers.....	61
4.2. Myélosuppression, lymphopénie et infections	62
5. Les anticorps monoclonaux	63
5.1. Le rituximab.....	63
5.2. Les immunotoxines	64
5.2.1. Le LMB-2.....	64
5.2.2. L'immunotoxine BL22	64
5.2.3. L'alemtuzumab	66
III. Recommandations thérapeutiques actuelles	66
1. Indications thérapeutiques	66
2. Évaluation de la réponse	67
2.1. Réponse complète	68
2.2. Réponse partielle.....	69
2.3. Maladie stable	70
2.4. Progression de la maladie	70
2.5. Détermination de la MRD après le traitement.....	71

3. Traitement de première ligne	73
4. Traitement de deuxième intention	74
IV. Perspectives	78
1. Associations des PNA avec les anticorps monoclonaux anti-CD20.....	78
2. Inhibiteurs de la voie du BCR.....	80
3. Inhibiteurs spécifiques ciblant la voie BRAF	81
3.1. Vémurafénib en monothérapie.....	81
3.2. Inhibiteurs de BRAF associés à des inhibiteurs de MEK.....	83
3.3. Vemurafenib plus rituximab	83
V. Traitement de la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) :.....	86
1. Options thérapeutiques actuelles :	86
1.1. Chirurgie et radiothérapie	86
1.1.1. Splénectomie	86
1.1.2. Irradiation splénique	86
1.2. L'Interféron.....	87
1.3. Les Analogues de purine.....	87
1.4. Les anticorps monoclonaux :	88
1.4.1. Rituximab	88
1.4.2. Alemtuzumab.....	88
2. Nouvelles options thérapeutiques	89
2.1. Les conjugués anticorps-toxine.....	89
2.1.1. L'immunotoxine BL22	89
2.1.2. Moxetumomab pasudotox	89
2.2. Chimio Immunothérapie	90
2.3. Inhibiteurs de la voie du BCR.....	91
2.4. Inhibiteurs de MAP2K1	92
2.5. La thérapie CAR T-cell et transplantation de cellules hématopoïétiques.....	93
Considérations particulières pendant la pandémie de covid-19	96
Tumeurs malignes secondaires	99
Pronostic.....	101
Conclusion.....	104
Résumés.....	106
Bibliographie.....	110



Introduction



la leucémie à tricholeucocytes (ou HCL pour Hairy Cell Leukemia) est une hémopathie lymphoïde B rare, reconnue comme une entité à part entière, dans les classifications OMS 2008 [1] et 2016[2].

Elle représente 2% des leucémies et touche préférentiellement les hommes de la cinquantaine [3],[4]. Elle présente une forte prédisposition masculine, avec un sexe ratio H/F est d'environ 3-4/1[5],[6].

Le diagnostic repose sur la présence de tricholeucocytes dans le sang et/ou la moelle et/ou la rate: cellules lymphoïdes B au cytoplasme « chevelu » exprimant le CD103, le CD123, le CD11c et le CD25 et l'absence de CD5 et CD101[7].

En 2011, la mutation du gène BRAF (BRAFFV600E) a été mise en évidence dans presque 80 % des cas de LTL, à l'inverse, elle n'a pas été identifiée dans les LTL-V et les SDRPL et était présente à un taux exceptionnellement bas dans les SMZL [8].

La leucémie à tricholeucocytes doit être différenciés des autres troubles similaires aux LTL, notamment la variante de la leucémie à tricholeucocytes (LTL-V), qui représente environ 10 % de tous les LTL [9], le lymphome diffus splénique à pulpe rouge (SDRPL) [10] et le lymphome splénique de la zone marginale (SMZL).

Les analogues des purines (PNA), restent le traitement de référence de la LTL en première ligne. Même si le pronostic s'est amélioré (survie globale (OS) à 10 ans de 90% [11] la LTL présente encore plusieurs problèmes, en particulier les rechutes et les seconds cancers. En cas de rechute, l'utilisation du même PNA ou le passage à un autre PNA sont des stratégies efficaces [12]. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab), seuls [13] ou associés au PNA [14], sont également efficaces dans ce contexte. Depuis la découverte de la mutation BRAF V600E dans les LTL classiques (HCLc) [15] ,les inhibiteurs de BRAF comme le vemurafenib sont une autre option thérapeutique [16],[17].

Dans cet article, nous passerons en revue les progrès significatifs réalisés au cours des dernières années dans la compréhension de la pathobiologie de la LTL, en insistant en particulier sur la forme classique et la forme variante, et nous mettrons également à jour les nouvelles procédures de traitement désormais disponibles.



Historique



La leucémie à tricholeucocytes a été reconnue initialement en 1923 par Ewald qui l'a décrite comme étant "réticuloendothéliose leucémique" [18].

Elle (LTL) a été décrite en 1958 par Bouroncle et ses collègues comme une tumeur maligne indolente associée à la pancytopenie et à la splénomégalie qui représentaient 2 % de toutes les leucémies[19].

En 1966, Schrek et Donnelly, ont été les premiers à utiliser le terme descriptif de hairy cell leukemia, mettant en évidence les projections cytoplasmiques irrégulières des cellules mononucléaires anormales observées dans le sang et la moelle[20].

En 1974, Catovsky et ses collègues ont proposé les critères de diagnostic de la leucémie à tricholeucocyte notamment la présence de tricholeucocytes dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou d'autres organes, tels que la rate, le foie ou les ganglions lymphatiques[21].

Ils ont également étudié l'apparence des tricholeucocytes au microscope électronique[21]. La majorité des tricholeucocytes présentaient de nombreuses villosités cytoplasmiques[21]. La chromatine nucléaire dense, le réticulum endoplasmique clairsemé et rugueux, et l'absence de lysosomes et d'activité phagocytaire ou pinocytaire dans ces cellules ciliées suggèrent une origine lymphocytaire[21]. Le complexe ribosome-lamelle cytoplasmique dans la cellule ciliée peut être une caractéristique distincte, il était présent dans 50 % des cas de réticuloendothéliose leucémique et a été suggéré par les auteurs comme un marqueur potentiel de la maladie[21].

En 1980, la forme variante (HCL-V) a été décrite pour la première fois par Cawley [22]. en 1984, Katayama et Al ont décrit une autre variante c'est la forme japonaise (HCL-JV) [23].

En 1982 Jansen et Hermans ont également contribué à la caractérisation de l'HCL en développant un système de stades cliniques basé sur une analyse rétrospective des résultats cliniques de 391 patients[24]. Un système de stadification clinique comprenant 3 groupes pronostiques a été proposé, basé sur le taux d'hémoglobine et la taille de la rate[24]. Les chercheurs ont également constaté que le taux d'hémoglobine contribuait de manière significative à la valeur pronostique après splénectomie[24].

Ces premiers efforts pour caractériser l'HCL ont contribué à notre compréhension actuelle de la maladie.



Epidemiologie



Identifiée par Bouroncle et al. en 1958, la leucémie à tricholeucocytes (HCL) pour Hairy Cell Leukemia est une entité à part entière entrant dans le cadre des proliférations à cellules chevelues[25].

On sait relativement peu de choses sur l'épidémiologie de la leucémie à tricholeucocytes, notamment en raison de sa rareté.

Les études épidémiologiques rapportent que la LTL constitue environ 2% des leucémies[5],[26] ; avec une incidence de 0,3 cas pour 100 000 habitants par an pour la forme classique (LTLc), et de 0,2 cas pour 100 000 habitants par an pour la forme variante (LTLv) aux USA . La prédominance masculine de l'HCL a été bien documentée, avec un sexe ratio H/F d'environ 4:1[5]. l'âge médian au moment du diagnostic est de 50 ans[27].

Récemment, les données épidémiologiques relatives aux hémopathies malignes en France sont actualisé, notamment pour la LTLc. Il y a 304 nouveaux cas incidents sont estimés en 2018. Les taux d'incidence standardisé monde est de 0,5/100 000 personnes-années pour les hommes, 0,1/100 000 personnes-années pour les femmes (sexe ratio 5/1). L'âge médian des patients atteints de HCL est de 63 ans chez l'homme et de 59 ans chez la femme. Entre 1990 et 2018 en France, On note une augmentation du nombre de nouveaux cas de HCL pour les hommes (de 117 à 243) et pour les femmes (de 44 à 61), en raison de l'accroissement et du vieillissement de la population, et un accès plus facile aux examens de diagnostic, notamment la cytométrie en flux (CMF) ou la biologie moléculaire (recherche de la mutation V600E du gène BRAF). [28]

la prédominance masculine s'expliquerait par une exposition plus fréquente des hommes à certains facteurs environnementaux (pesticides, dérivés du pétrole ou agents ionisants) [29] et/ou à des modifications génétiques sur le chromosome X susceptibles de favoriser le déséquilibre de sexe [30].

L'incidence des HCL varie en fonction de l'ethnie et du bagage génétique. La maladie est moins fréquente chez les personnes d'origine asiatique, africaine et arabe,[6],[5],[31] et elle est plus fréquente chez les caucasiens, en particulier chez les juifs[6],[5].

L'étiologie de la LTL est toujours inconnue. L'existence de formes familiales suggère une prédisposition génétique dans certains cas. Le rôle des facteurs environnementaux reste à déterminer. L'étude de Clavel et al. sur les facteurs de risque professionnels met en évidence l'activité des agriculteurs, notamment la culture de fourrage et l'exposition aux insecticides organophosphorés. Une association négative avec le tabagisme a également été mise en évidence chez les hommes dans cette même étude[32],[33],[34],[35],[36].



Physiopathologie



Durant la dernière décennie des importantes découvertes ont été faites dans la physiopathologie de la LTLc et de la LTLv, en particulier sur la cellule d'origine, la génétique, les voies de signalisation et le microenvironnement tumoral.

I. Cellule d'origine

La question de l'origine cellulaire de la LTL précise reste controversée. Trois hypothèses se confrontent.

La première hypothèse est la plus probable, et suggèrent qu'il y a une parenté des tricholeucocytes avec des lymphocytes B pré-plasmatisés issus du centre germinatif du ganglion.

Basso et al [37] ont montré un profil d'expression génique similaire entre les tricholeucocytes et les lymphocytes B mémoires. Leur étude, a montré une plus forte proximité des cellules HCL avec les lymphocytes B mémoires qu'avec les cellules du centre germinatif, et un profil d'expression bien distinct de celui de la LLC (Leucémie Lymphoïde Chronique), cependant elle aussi apparentée aux cellules B mémoires [38]. Malgré l'absence d'expression du CD27, les cellules HCL possèdent un profil d'expression de gènes de prolifération, d'apoptose, d'activation et de métabolisme de l'ADN similaire à celui des lymphocytes B mémoires.

Enfin, Il est difficile d'assurer avec certitude que la transformation leucémique de l'HCL ait lieu au niveau du centre germinatif ou après passage de ce dernier, vu que les tricholeucocytes présentent plus de mutations dans leur CDR (Complementary determining region) que les cellules de leucémie prolymphocytaire B (prégerminatives) mais moins que celles de myélome multiple [39].

Une seconde hypothèse proposant une origine histiocytaire a également été soulevée, du fait de la capacité des tricholeucocytes à phagocyter des billes de latex [40]. Mais cette proposition n'a pas été étayée par les données moléculaires [37].

Plus récemment, Chung et al [41] ont démontré Dans leur remarquable travail que le gène BRAF était muté dans les CSH des patients atteints de LTL, ces patients avaient des altérations marquées de la fréquence des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques

(CSPH), avec normalisation de ces altérations après un traitement par vémurafénib, un inhibiteur de BRAF.

La prise de greffe stable des CSH humaines avec la mutation BRAF V600E dans des souris immunodéprimées, révélant la capacité d'auto-renouvellement fonctionnel des CSH LTL. Cependant, aucun des souris transplantés n'a développé un phénotype complet de LTL.[41] (ce qui implique l'existence d'autres lésions génétiques/épigénétiques nécessaires au développement de la LTL).

Enfin, l'expression de BRAF V600E dans les CSPH murines a induit une hémopathie ressemblant à la LTL. donc, si les tricholeucocytes sont dérivées de la transformation de lymphocytes B mémoires, les événements génétiques transformant surviennent dès les précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes.

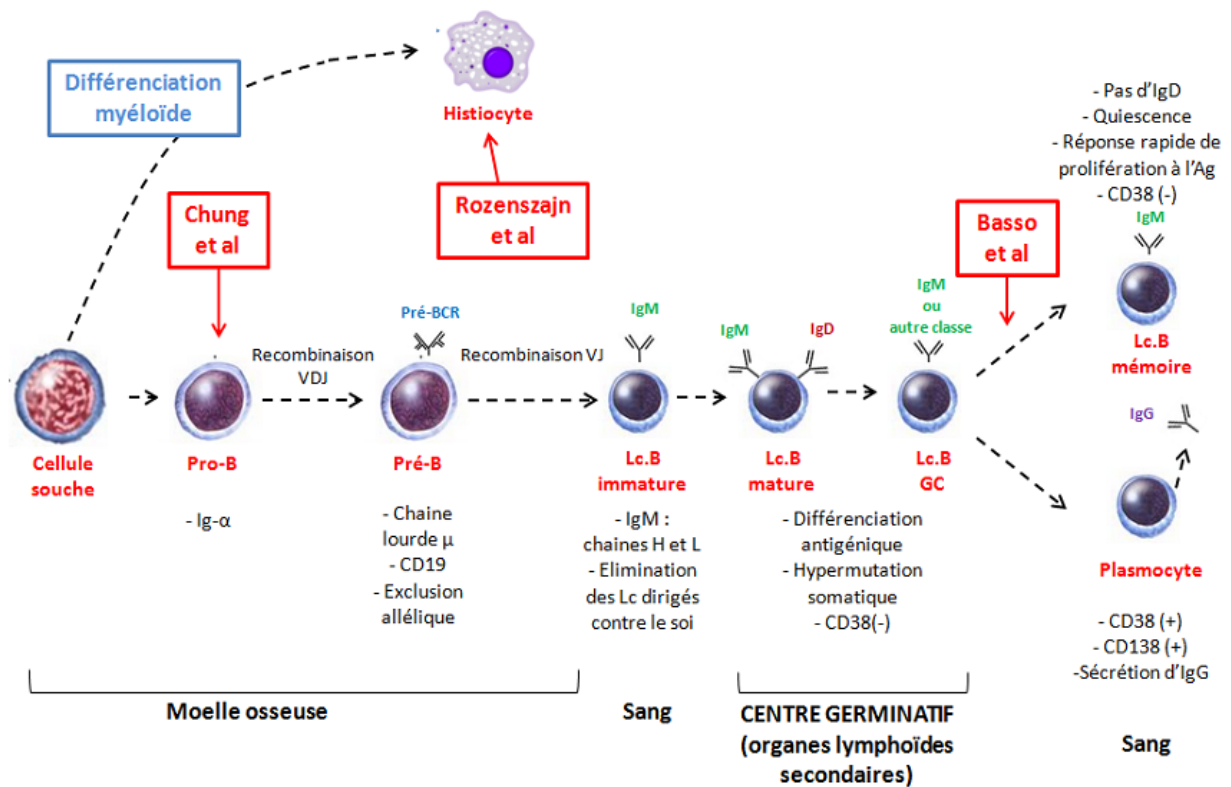


Figure 1 : Schéma explicatif de l'origine controversée de la LTL.

Les encadrés rouges indiquent les différentes sources formulant une hypothèse sur l'origine du développement de l'HCL. Lc : Lymphocyte

II. Génétique et épigénétique

1. La mutation BRAF-v600e comme cause génétique du LTL

L'avènement du séquençage massivement parallèle a permis en 2011 de découvrir, à partir de l'analyse de l'exome entier d'un seul patient atteint de HCL[15], que la lésion génétique causale de ce cancer était une mutation ponctuelle unique, somatique et clonale, dans la séquence d'ADN de BRAF, un proto-oncogène codant pour une kinase qui, à l'époque, était peu connu dans les hémopathies malignes. La mutation consiste à remplacer une thymine (T) par une adénine (A) dans l'exon 15 de BRAF à la position 1799 de la séquence codant pour le gène situé dans le chromosome 7q34. Il en résulte un changement d'acide aminé de la valine (V) au glutamate (E) à la position 600 (V600E) de la séquence protéique, ce qui conduit finalement à une activation aberrante de la kinase oncogène BRAF et, par conséquent, de la voie de signalisation MEK-ERK en aval [42]. La mutation BRAF-V600E dans les HCL est hétérozygote, sauf chez une minorité de patients qui perdent l'allèle de type sauvage à la suite de délétions 7q.

Le premier rapport [15] et un certain nombre d'études ultérieures menées par différents groupes dans le monde entier, [43],[44],[45], qui ont inclus plusieurs centaines de patients, ont confirmé que la récurrence de cette mutation chez les patients atteints de HCL approche les 100 %. Des mutations BRAF exceptionnelles non V600E n'ont été décrites que chez deux patients à ce jour, toutes deux dans l'exon 11 (c'est-à-dire F468C, dont on sait qu'elle est activatrice, et D449E, dont la pertinence fonctionnelle n'est pas claire) [46].

Dans une série, la fréquence de la mutation BRAF-V600E était plus faible (79 %, chez 53 patients) [47] que dans toutes les autres séries [43],[15],[44],[45]. Cependant, dans cette étude, [47] il y avait un biais vers les patients recherchant des essais cliniques pour une rechute après ou une réfractarité aux analogues de la purine. En effet, chez ces patients de type BRAF wild, les cellules leucémiques étaient souvent porteuses d'un réarrangement particulier du gène variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline non muté ou faiblement muté (IGHV4 34) [47] qui est typique de l'HCL-variant, [48] un mimétisme de l'HCL qui répond mal aux analogues de la purine. [49] De manière cohérente, le réarrangement IGHV4-

34 non muté ou faiblement muté est associé à des caractéristiques cliniques et génétiques similaires à celles de la HCL-variante, notamment une numération leucocytaire plus élevée au moment du diagnostic, une faible réponse à la cladribine et de fréquentes mutations activatrices de MAP2K1/MEK1 [48],[50],[51] (codant pour la kinase phosphorylée par BRAF).

La mutation BRAF-V600E présente toutes les caractéristiques de la lésion génétique définissant la maladie dans les HCL [43],[15],[44],[45]. 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, y compris chez les patients présentant une lymphocytose leucémique ou sans splénomégalie, et elle a été détectée dans des sites anatomiques rarement touchés par 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.

Enfin, la mutation BRAF-V600E est tout à fait spécifique du HCL parmi les néoplasmes à cellules B, y compris les imitateurs du HCL tels que le HCL-variant et le lymphome de la zone marginale splénique [15],[44],[52],[53],[54]. Il est également intéressant de noter que si les mutations de gènes non kinases sont les plus fréquentes en tant qu'événements moteurs dans les tumeurs à cellules B matures, le HCL se distingue par le fait que sa lésion génétique clé active un gène codant pour une kinase[15].

2. La mutation braf-v600e et la pathogenèse de la LTL.

BRAF est une sérine-thréonine kinase de la famille RAF (comprenant également RAF1/CRAF et ARAF) et un composant clé de la voie de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK [42]. Cette cascade transmet à l'intérieur de la cellule les signaux de survie et de prolifération provenant de manière contrôlée des récepteurs de surface (y compris les récepteurs à tyrosine kinase) uniquement lorsqu'ils sont engagés par leurs ligands correspondants.

Les récepteurs stimulés par les ligands provoquent l'activation du RAS membranaire, qui recrute les RAF cytosoliques vers la membrane plasmique. Ceci favorise à son tour la phosphorylation des RAFs dans leur segment d'activation et la dimérisation des RAFs. Les

RAFs actifs phosphorylent et activent ensuite les kinases MEK1 et MEK2, qui à leur tour phosphorylent et activent les kinases ERK1 et ERK2.

Les ERK disséminent le signal dans la cellule en phosphorylant dans le cytoplasme et le noyau des centaines de cibles, dont divers facteurs de transcription, qui déclenchent la réponse de la voie. Cependant, les ERK phosphorylent également les RAF eux-mêmes au niveau de résidus d'acides aminés inhibiteurs spécifiques, ce qui libère les RAF de RAS et éteint le signal via un mécanisme de rétroaction négative. [42] De cette façon, la phosphorylation dépendante de ERK peut diriger de manière contrôlée un large éventail de réponses cellulaires, parmi lesquelles la croissance, la prolifération et la survie sont des éléments clés de la pathogenèse du cancer lorsqu'elles sont dérégulées.

La mutation BRAF-V600E, qui est également récurrente dans diverses tumeurs solides (par exemple, le mélanome cutané), [55] se trouve dans le segment d'activation de la kinase et mime sa phosphorylation indépendamment du RAS en amont, ce qui entraîne une activité kinase constitutive [56] et une signalisation aberrante par la voie RAF-MEK-ERK [15],[57]. En effet, des études *ex vivo* et *in vivo* sur l'homme ont montré que les cellules HCL sont caractérisées par des niveaux élevés de phosphorylation de MEK et ERK et que ces niveaux sont considérablement réduits par le traitement avec des petites molécules inhibitrices de BRAF actif (par exemple, vemurafenib ou dabrafenib). [15],[58],[57],[59] La déphosphorylation de MEK et ERK induite par les inhibiteurs dans les cellules HCL non seulement réduit au silence la production transcriptionnelle de la voie BRAF-MEK-ERK telle qu'elle est définie dans les tumeurs solides BRAFV600E-positives, mais régule également à la baisse la signature d'expression [37] spécifique aux HCL, y compris certains marqueurs immunophénotypiques (cycline D1, phosphatase acide tartrate-résistante et CD25) [58] qui sont couramment utilisés pour le diagnostic différentiel des HCL par rapport à d'autres tumeurs malignes à cellules B. En outre, à mesure que l'inhibition de BRAF progresse, les cellules HCL (mais pas les cellules HCL variantes) perdent leurs protubérances de surface tout en restant vivantes et finissent par subir une apoptose [58], ceci est cohérent avec le fait que l'inhibition de l'apoptose est considérée comme le principal mécanisme de croissance tumorale dans les HCL, étant donné que son indice de prolifération (<5 %) est l'un des plus

faibles parmi les néoplasmes à cellules B. [60] En d'autres termes, les cellules leucémiques semblent dépendre fortement de la mutation BRAF V600E pour la plupart de leurs caractéristiques moléculaires, morphologiques et biologiques uniques, de sorte que le blocage de BRAF prive considérablement les cellules tumorales de leur identité et de leur viabilité HCL distinctes. L'ampleur frappante de ce phénomène, qui ne pouvait pas être anticipée à partir des études sur les tumeurs solides mutées par le BRAF [55] , est probablement le résultat, au moins en partie, de la complexité moindre du génome des HCL par rapport à la charge beaucoup plus importante de lésions génétiques typiques des tumeurs solides.

Les mécanismes moléculaires fins par lesquels BRAF-V600E régit les différentes facettes de la biologie des HCL et l'importance de ces derniers dans la leucémogénèse restent à déterminer. Par exemple, la façon dont la morphologie velue est mécaniquement conférée par le mutant BRAF n'est pas claire, et on ne sait pas si la pilosité est simplement un épiphénomène non pertinent de la transformation néoplasique ou si elle pourrait téléologiquement bénéficier aux cellules leucémiques d'une certaine façon (par exemple, en augmentant la surface sensible aux signaux micro-environnementaux qui augmentent la capacité cellulaire). Un autre sujet fascinant et non résolu est l'observation que, chez les patients atteints de HCL, la mutation BRAFV600E apparaît dès les cellules B souches et progénitrices hématopoïétiques, leur conférant un potentiel clonogénique accru. [41] Cependant, le phénotype complet des HCL ne se développe apparemment qu'après que ces cellules mutées aient traversé une longue série d'étapes de différenciation dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques et soient finalement devenues des cellules B mémoire, auxquelles les HCL ressemblent le plus sur le plan transcriptionnel et histogénétique (en raison des réarrangements du gène de l'immunoglobuline muté dans la grande majorité des cas). [37],[61] On ne sait pas encore si le développement complet de l'identité des HCL nécessite des événements génétiques supplémentaires en cours de route et/ou un paysage épigénétique permissif spécifique d'un stade de différenciation cellulaire particulier. D'une part, des mutations récurrentes accompagnant BRAF-V600E sont trouvées chez une minorité de patients atteints de HCL, mais d'autre part, le blocage pharmacologique de BRAF-V600E dans le clone leucémique établi semble suffisant pour effacer plusieurs traits spécifiques clés des HCL. [58],[16]

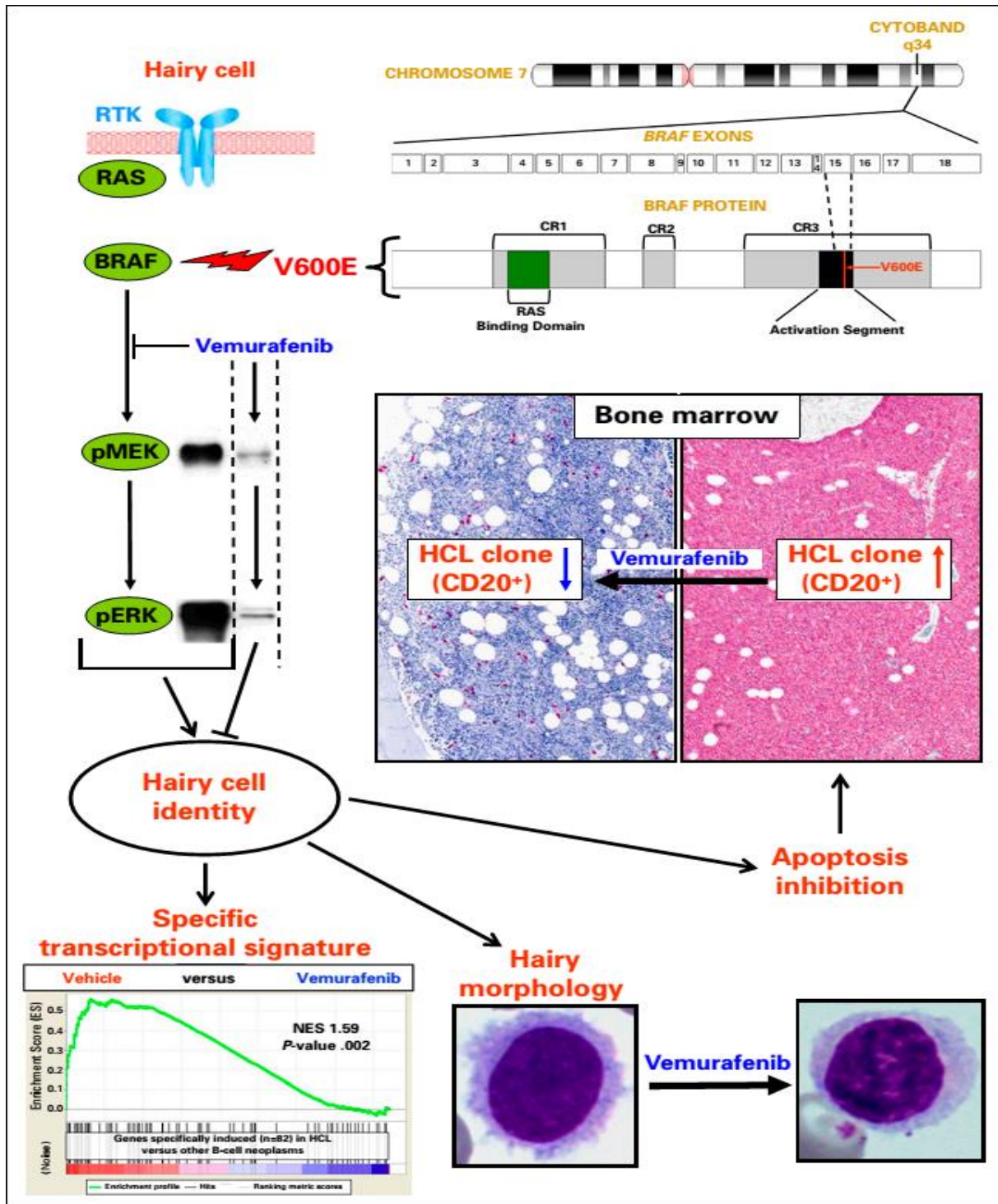


Figure 2 : La mutation BRAF-V600E et la pathogénie de la leucémie à tricholeucocyte (HCL).[62]

3. Autres mutations dans la LTL

En 2014, Waterfall et al ont décrit des mutations activatrices de MAP2K1(gène codant pour la protéine MEK1), MEK1 est une protéine kinase située en aval de BRAF ,dans 6/15 LTLv sans IGHV4-34, 4/9 LTLv avec IGHV4-34, et dans 5/7 LTLc avec IGHV4-34. Ces mutations sont principalement situées dans une zone de 15 AA localisée dans la zone régulatrice négative de la protéine, et d'autres moins nombreuses sont localisées dans les régions codant pour le site catalytique. ces mutations étaient mutuellement exclusives avec les mutations de BRAF[51]. Une étude plus récente comportant 3 patients HCL « classiques » n'a révélé aucune mutation de MAP2K1 [63]. Cependant, Pour déterminer la prévalence réelle des mutations de ce gène dans la forme classique de l'HCL une étude à plus grande échelle serait nécessaire .

les mutations de TP53 et/ou del(17p) semblent être peu fréquentes dans les HCL, il est recommandé d'évaluer le statut de TP53 en cas de résistance aux ANP .ces mutations sont retrouvées dans 0 à 2% des LTLc et 30% des LTLv au diagnostic[64],[65],[66],[67], et sont de mauvais pronostic, comme dans la LLC. Plus récemment grâce au next generation sequencing (NGS), d'autres mutations ont été identifiées dans la LTLc, la LTLv et le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge (LSDPR).

Récemment, des analyses génétiques ciblées ont révélé des mutations ou des délétions somatiques, principalement clonales et monoalléliques, du gène KLF2 dans 31 % des lymphomes de la zone marginale splénique (un mimétisme du HCL [68]) et 26 % des lymphomes diffus à grandes cellules B. [69] Des mutations du KLF2 ont également été observées chez quatre (16 %) des 24 patients atteints de HCL et, à des fréquences plus faibles, dans une variété d'autres néoplasmes lymphoïdes, y compris les lymphomes de la zone marginale nodaux et extranodaux. [69] Le 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, [69] un compartiment où l'on peut également trouver des cellules B mémoires. [61] Les mutations de KLF2 dans les HCL ont conduit à des remplacements d'acides aminés, alors que dans d'autres tumeurs, ces mutations comprenaient également des variantes clairement destructives (c'est-à-dire des mutations non-sens, des

mutations de décalage de cadre ou des mutations impliquant des sites d'épissage conservés). Dans cette étude des mutations de KLF2 [69] et dans une étude connexe, [70] des expériences fonctionnelles sur quelques allèles de KLF2 faux-sens et tronqués ont documenté le caractère de perte de fonction de tous ces allèles, sauf un codant pour un remplacement d'acide aminé (A291V). La représentation clonale, les conséquences fonctionnelles et, dans un cas, le statut somatique des variants faux sens spécifiquement trouvés dans les HCL ne sont pas clairs, [69],[70] et des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux clarifier le rôle des mutations de KLF2 dans la pathogenèse des HCL.

Grâce à une étude ultérieure de séquençage de l'exome entier[43], des mutations du gène CDKN1B, suppresseur de tumeur, codant pour l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante p27, ont été identifiées chez 13 (16%) des 81 patients atteints de HCL. Les mutations étaient pour la plupart clonales, disruptives et monoalléliques, suggérant une haplo-insuffisance pour la suppression de la tumeur, et n'ont pas eu d'impact sur les caractéristiques cliniques des patients ou leur issue. Le potentiel de transformation des oncogènes, y compris le mutant BRAF, peut être contrecarré par l'arrêt du cycle cellulaire et la sénescence en tant que mécanismes de protection à sécurité intégrée, de sorte que l'inactivation génétique des inhibiteurs du cycle cellulaire est souvent sélectionnée au cours de la pathogenèse du cancer. [71] Dans le cas des HCL, l'expression de la protéine p27 est absente ou faible chez 100 % des patients, [60] ce qui indique des mécanismes supplémentaires de neutralisation de CDKN1B au-delà des mutations génétiques. Ainsi, la dérégulation de l'activité de p27, par perturbation génétique [43] et/ou réduction de l'expression de la protéine [60] potentiellement induite par la signalisation BRAF-MEK-ERK elle-même, [72] peut faciliter l'expansion clonale des HCL dirigée par le mutant BRAF . Il est intéressant de noter que CDKN1A/p21, un autre inhibiteur de la kinase cyclinodépendante favorisant la sénescence, [73] peut être une cible directe du facteur de transcription KLF2, [74],[75] qui est également muté (et peut-être fonctionnellement altéré) chez certains patients atteints de HCL.

Curiel-Olmo et al ont trouvé une surexpression de la cycline D3 dans 24/37 cas et des mutations de CCND3 (codant pour la cycline D3) dans 6/25 cas de LSDPR[76], alors que Durham et al ont décrit des mutations activatrices de CCND3 dans 13% des cas de LTLv[67].

Notons que, aucune mutation de CCND3 n'a été détectée dans la LTLc, la LLC ou le lymphome de la zone marginale splénique[76].

Des mutations dans les gènes de régulation épigénétique semblent fréquemment observées dans la LTLc, la LTLv et/ou le LSDPR : KMT2C (MLL3) dans 15 % des cas, KDM6A, BCOR, ARID1A, CREBBP et EZH2. [43],[77],[78],[79],[67]

D'autres mutations moins fréquentes ont également été observées notamment : U2AF1, NRAS, KRAS, NF1, NF2, IRS1, NOTCH1, NOTCH2, SPEN et XPO1 [79],[77],[78],[67].

III. Voies de signalisation

L'implication de voies de signalisation dans la physiopathologie de la LTL, offrent de nouvelles cibles thérapeutiques.

La voie RAF-MEK-ERK est activée de manière constitutive [80], [61] en raison de la présence de la mutation BRAF V600E chez la plupart des patients atteints de HCL et de mutations MAP2K1 dans environ 50 % des cas de HCL-V.

La voie PI3Kinase-Akt joue également un rôle important dans la survie des cellules HCL [61]. Un rôle des voies CD40, CXCR4 et du récepteur des cellules B (BCR) a été démontré plus récemment [81], [82].

En effet, Sivina et al ont mis en évidence une activation constitutive de la voie du BCR dans la LTL, permettant ainsi la prolifération et la survie des tricholeucocytes. La réticulation du BCR induit la phosphorylation de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) à Y223, l'activation de MAPK et Akt, et la sécrétion de CCR3/CCR4.

L'ibrutinib, un inhibiteur de BTK, inhibe la prolifération et la survie des cellules HCL in vitro. Les données précliniques soutiennent l'utilité potentielle de l'ibrutinib dans la LTL [82].

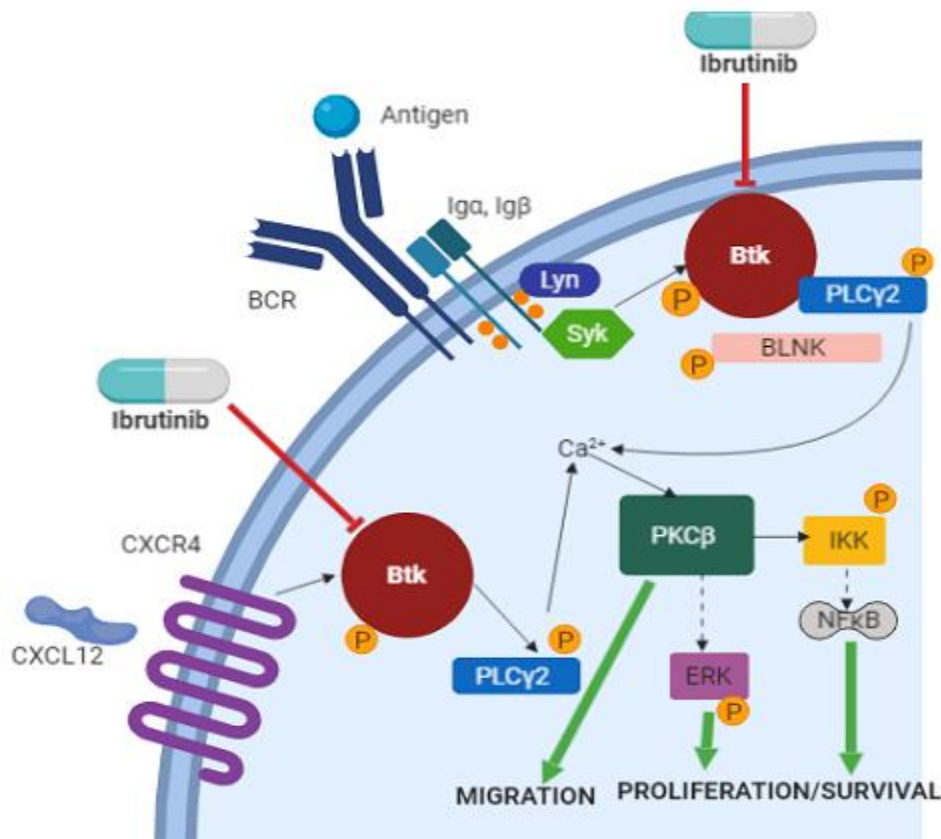


Figure 3 : Rôle de BTK dans la physiopathologie des LTL . [82]

IV. Microenvironnement tumoral

Plusieurs études ont montré qu'il existe de nombreuses interactions entre les tricholeucocytes et d'autres cellules, telles que les cellules stromales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires, et entre les tricholeucocytes et la matrice extracellulaire (MEC). Les récepteurs des chimiokines (tels que CXCR4) et les molécules d'adhésion (telles que VLA-4) jouent un rôle important dans ces interactions via le contact cellule-cellule ou les interactions paracrines et peuvent expliquer le caractère rare des localisations ganglionnaires des tricholeucocytes. Ces interactions ont un effet protecteur sur les tricholeucocytes : elles inhibent l'apoptose et favorisent la prolifération et la survie [58]. De plus, la surexpression du TGF-β1 et du FGF2 dans les cellules ciliées peut expliquer la fréquente fibrose de la BM [61], [81].

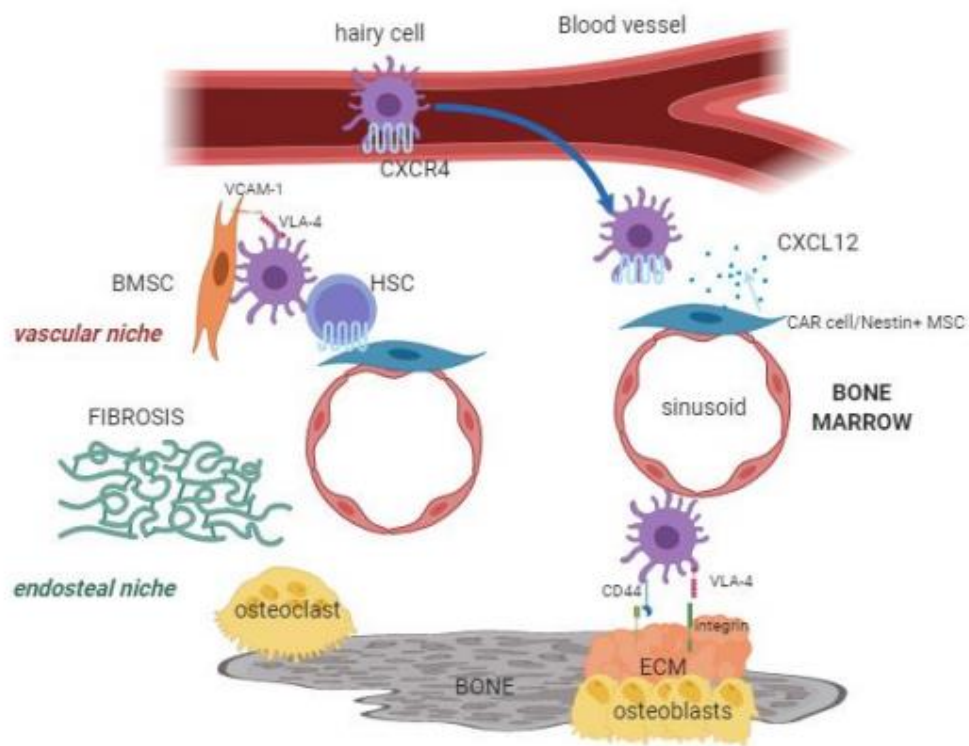


Figure 4 : Le microenvironnement tumoral dans les LTL.[81]



Diagnostic



I. Clinique

La leucémie à tricholeucocytes doit toujours être prise en compte dans le diagnostic différentiel chez un homme d'âge moyen présentant une splénomégalie et une pancytopénie.

Avec l'augmentation des bilans sanguins de routine, la LTL se manifeste le plus souvent par des cytopénies ou des tricholeucocytes de découverte fortuite sur un hémogramme ou un frottis sanguin. Au moment du diagnostic, les patients peuvent présenter une splénomégalie, parfois une hépatomégalie, et rarement des adénopathies qui se voit le plus souvent dans certaines formes avancées de la maladie. Des symptômes associés à ces cytopénies peuvent survenir comme les infections, les hémorragies, la dyspnée et l'asthénie.

1. La splénomégalie

La plupart des patients sont relativement bien portants au moment du diagnostic. La manifestation physique la plus fréquente est la splénomégalie, présente chez environ 80 % des patients[83],[84]. La rate est palpable à 5 cm sous le rebord costal gauche chez environ 60 % des patients.

2. L'hépatomégalie

L'hépatomégalie est beaucoup moins fréquente chez les patients atteints de leucémies à tricholeucocytes, elle survient chez environ 20 % des patients; avec un élargissement noté dans environ un tiers des cas et une hépatomégalie marquée supérieure à 10 cm sous le rebord costal dans seulement 2 % des cas.

3. Les adénopathies périphériques

Contrairement à de nombreux autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques, les adénopathies périphériques sont rares au moment du diagnostic, moins de 10 % des patients ayant des adénopathies supérieures à 2 cm, par ailleurs la survenue des adénopathies internes peuvent se développer après une évolution prolongée de la maladie[85],[86] et sont présentes chez environ 75 % des patients à l'autopsie[87].

4. Syndrome d'insuffisance médullaire

- Syndrome anémique fonctionnel
- Syndrome infectieux +++ (morbidité + mortalité)
- Syndrome hémorragique (rare)

5. Manifestations particulières

5.1. Atteinte musculo-squelettique

Bien que l'atteinte de la moelle osseuse se produise dans presque tous les cas, l'atteinte osseuse est rarement évidente cliniquement. Des lésions squelettiques, principalement identifiées dans les parties proximales des os longs (le plus souvent dans la hanche) et le squelette axial, ont été rapportées dans 0-13% des cas (moyenne 3%). Elles sont le plus souvent ostéolytiques et douloureuses. Dans de rares cas, la douleur osseuse peut être le symptôme initial de la LTL et conduire à un diagnostic ultérieur [88],[89]. D'autres patients très rares peuvent présenter des arthralgies avec ou sans épanchement localisé [90].

Des zones de nécrose aseptique peuvent également se développer en présence d'une forte infiltration de la LTL [91]. Il est évident qu'à l'ère des techniques d'imagerie modernes plus sensibles (utilisant l'IRM et la TEP/CT), des sites d'atteinte osseuse plus fréquents seront détectés dans les LTL et les chiffres d'incidence seront clairement plus précis.

Contrairement aux lésions ostéolytiques, une ostéosclérose diffuse ainsi qu'une déminéralisation et une ostéoporose peuvent également être rencontrées chez les patients présentant une atteinte osseuse, tandis que des schémas mixtes d'atteinte peuvent également être observés très rarement [91],[92]. Un affaissement et une compression des vertèbres ainsi que des fractures de la tête du fémur peuvent également se développer chez ces patients. Lorsqu'une fibrose ou une ostéosclérose sévère est évidente, la myélofibrose primaire ainsi que la fibrose secondaire liée à leurs troubles hématologiques doivent être considérées dans le diagnostic différentiel.

Chez certains patients, la présence d'un myélome multiple et de tumeurs métastatiques secondaires doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel et exclue, car ils peuvent

rarement se présenter comme des troubles coexistants non liés chez les patients atteints de LTL [93].

5.2. Atteinte cutanée et autres manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées et les lésions spécifiques dues à l'infiltration par les LTL sont variables [88] et sont difficiles à diagnostiquer avec certitude sans biopsie. Jusqu'à présent, les données sur la fréquence réelle des atteintes cutanées restent problématiques dans le cas des LTL, car elles sont basées sur des rapports rétrospectifs dans lesquels des biopsies n'ont pas toujours été réalisées pour vérifier les résultats.

En général, les lésions cutanées sont rarement dues à des infiltrats spécifiques des LTL (peut-être seulement 2 à 14 % de toutes les lésions cutanées observées dans les LTL).

Il existe un large éventail de lésions cutanées qui peuvent survenir chez les patients atteints de LTL, non directement liées à l'infiltration cutanée par les cellules ciliées, et qui incluent des phénomènes "paranéoplasiques" allant de la vascularite, l'érythème noueux, et la sclérodermie ou l'infection cutanée [94],[95].

5.3. Atteinte gastro-intestinale et hépatique :

Des cas d'atteinte gastro-intestinale avec infiltration avérée des LTL ont été rapportés. Parmi ceux-ci, l'atteinte hépatique par les LTL est la plus reconnue, et peut se présenter sous forme locale ou diffuse. Dans ces cas, il peut y avoir une hépatomégalie évidente et un tableau clinique ressemblant à une hépatite peut se développer.

Dans les séries rapportées plus anciennes, qui comprennent également des données d'autopsie, presque tous les cas de LTL présentaient une atteinte hépatique et la véritable prévalence clinique de l'infiltration hépatique spécifique survenant au cours de la maladie a clairement été sous-estimée [18]. De rares cas d'insuffisance hépatique aiguë due à une atteinte des LTL ont également été décrits [96].

5.4. Atteinte du système nerveux central et des méninges :

De très rares exemples d'atteinte isolée du système nerveux central et des méninges avec des signes neurologiques, une infiltration radiculaire et une invasion tumorale de la moelle

épinière avec compression résultant de l'infiltration tumorale des vertèbres ont également été rapportés comme des cas anecdotiques [97]. Des manifestations oculaires telles qu'une panuvéite et une atteinte oculaire spécifique des LTL peuvent également se produire [98]. Un cas solitaire d'obstruction d'une artère rétinienne due à une gammopathie associée aux LTL a également été décrit.

5.5. Autres sites d'atteinte rares ou présentation clinique inhabituelle :

D'autres sites d'atteinte rares ont également été rapportés, notamment une infiltration mammaire ou pulmonaire par les LTL. Une rupture splénique due à une atteinte très dense et à une congestion a été signalée comme la première présentation d'un LTL non diagnostiqué auparavant [99],[100].

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la leucémie à tricholeucocytes.[101]

Manifestation	Incidence (%)
Faiblesse, fatigue légère	80
Fièvre, sueurs, perte de poids, anorexie	20-35
Infection	20-30
Ecchymoses légères, saignements	20-30
Gêne abdominale dans le quadrant supérieur gauche	25
Troubles auto-immuns	15-30
Splénomégalie	80-90
Hépatomégalie	30-40
Ecchymoses, pétéchie	20-30
Lymphadénopathie périphérique	<5
Lésions osseuses lytiques	3
Atteinte cutanée	5
Rupture splénique	<5
Autres dysfonctionnements organiques	<5

II. LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1. Hémogramme

Parallèlement à la diminution des présentations cliniques de splénomégalie marquée, d'adénopathie et d'infection, le degré de cytopénie noté à la présentation semble également diminuer avec le temps [102].

Quatre-vingt pour cent des patients présentent des cytopénies significatives à la présentation, un tiers de tous les patients ayant un taux d'hémoglobine <85 g/L, des neutrophiles $<0,5 \times 10^9$ /L, et des plaquettes $<50 \times 10^9$ /L [102], L'expérience des auteurs suggère que la prévalence de cytopénies aussi marquées a encore diminué au cours des 20 dernières années, avec une pancytopénie sévère dans moins de 10 % des cas. L'anémie semble souvent légère (>100 g/L dans environ 80 % des cas), tandis qu'une neutropénie et/ou une thrombocytopénie modérée à sévère sont observées dans environ 60 % et 50 % des cas, respectivement.

Des cellules chevelues sont observées dans le sang périphérique chez $>85\%$ des patients, une lymphocytose étant présente dans environ 7% des cas.

Une monocytopenie se produit dans les LTL actives, bien que les monocytes puissent être signalés à tort par les analyseurs hématologiques automatisés en raison de la taille accrue et de la diffusion de la lumière des cellules velues [103],[102],[104]. Une augmentation du volume cellulaire moyen des érythrocytes est également fréquente au moment du diagnostic, de même qu'une augmentation de la phosphatase alcaline, en raison de l'atteinte hépatique. L'hypocholestérolémie est une observation fréquente, bien que non spécifique, dans le cas d'une LTL active, qui se normalise après un traitement aux PNA [105],[106].

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la leucémie à tricholeucocytes.[101]

Manifestation	Incidence (%)
Pancytopénie/Bicytopénie	15/50
Neutropénie ($<1,5 \times 10^9/L$)	80
Thrombocytopénie ($<100 \times 10^9/L$)	70
Anémie ($<110 \text{ g/L}$)	30
Monocytopénie ($<0,2 \times 10^9/L$)	98
Lymphocytose ($>4,5 \times 10^9/L$)	5-10
tricholeucocytes dans le sang périphérique, par morphologie	85
tricholeucocytes dans la moelle osseuse	99

2. Frottis sanguin

L'analyse du frottis sanguin est fondamentale, elle peut montrer la présence de cellules atypiques chevelues.

L'examen du frottis sanguin montre :

- la présence de cellules tumorales chevelues, de forme ronde à légèrement ovale, de grande taille sur étalement, environ 10 à 25 mm de diamètre[101] (plus volumineux que des lymphocytes normaux) , avec un cytoplasme étendu, faiblement et irrégulièrement basophile possédant de fines projections cytoplasmiques.

- le cytoplasme est bleu-gris pâle d'une basophilie faible et irrégulière. contient parfois des inclusions cytoplasmiques "granulo-lamellaires" ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles avec une zone centrale claire [107]

- Le rapport nucléo-cytoplasmique des tricholeucocytes est bas, et le noyau souvent excentré. Ce noyau est rond, ovale ou réniforme, avec parfois une forme en haltère ou d'autres formes nucléaires atypiques [108].

- La chromatine est homogène, moins agglutinée et plus claire que celle des lymphocytes matures normaux ; les nucléoles sont petits et peu visibles, voire inexistant [109].

- Les cellules chevelues présentent souvent une distribution circonférentielle de fines projections villositaires ressemblant à des cheveux ; les cellules leucémiques des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B, tels que la leucémie prolymphocytaire à cellules B, la variante LTL, le lymphome de la zone marginale splénique et le lymphome splénique diffus à petites cellules B à pulpe rouge (SDRPL), puissent également présenter des projections chevelues, alors qu'ils ont rarement une distribution circonférentielle.[101]

Le développement des villosités " chevelues " dans la LTL a été lié à la régulation de l'expression des GTPases Rho dans les cellules chevelues, en aval de l'activation de BRAF [58].

3. Myélogramme

Le myélogramme peut montrer des tricholeucocytes mais ceux-ci sont rares à cause de la fibrose médullaire, ou myélofibrose, qui est fréquente dans la LTL et qui est souvent responsable d'une aspiration médullaire « blanche ». Par conséquent, le meilleur moyen d'observer des tricholeucocytes est la biopsie ostéo-médullaire, qui permet la quantification de l'envahissement médullaire par les tricholeucocytes et l'observation de la myélofibrose.

4. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie médullaire est essentiel au diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes en raison de son aspect histopathologique caractéristique.[110]-[111]

Plus de 99 % des patients présentent une infiltration de la moelle démontrable par biopsie tréphine, bien que de très rares cas d'atteinte isolée de la rate puissent être observés [83]. La cellularité globale de la moelle est augmentée chez environ 54 % des patients, mais elle est hypoplasique à aplasique dans 13 à 28 % des cas [109],[112]. Les patients dont la moelle est hypocellulaire sont moins susceptibles de présenter une splénomégalie

significative. La cellularité de la moelle osseuse montre souvent une érythropoïèse et une distribution des mégacaryocytes relativement maintenues, avec une réduction marquée de la granulopoïèse. L'infiltration progressive conduit finalement à la suppression des trois lignées. Les cellules plasmiques, les mastocytes et les histiocytes peuvent être observés en relation étroite avec l'infiltrat de cellules ciliées.

Le schéma d'atteinte de la moelle osseuse est typiquement une infiltration interstitielle devenant diffuse, créant un aspect en "nid d'abeille" avec le noyau de chaque cellule velue entouré d'un halo de cytoplasme. Les cellules individuelles ont été décrites comme ressemblant à un œuf frit. Une extravasation de globules rouges dans les zones d'atteinte peut être présente, formant des pseudo-sinusites de type "lac de sang". Les zones d'infiltration parcellaire et de faible niveau peuvent être difficiles à apprécier par la seule coloration de Romanowsky, mais facilement visibles par coloration immunohistochimique. Le schéma d'infiltration est très différent de celui observé dans d'autres troubles lymphoprolifératifs chroniques, tels que la LLC et le lymphome lymphoplasmocytaire, où les noyaux des lymphocytes sont très proches les uns des autres [113].

5. Histologie splénique

L'atteinte splénique est presque pathognomonique de la maladie [113],[114]. Elle est caractérisée par la présence d'une infiltration tumorale de la pulpe rouge et, contrairement à la plupart des autres troubles lymphoprolifératifs, la pulpe blanche est atrophiée. Les pseudosinus remplis de sang et bordés de cellules ciliées sont caractéristiques et, malgré la monocytopenie, le nombre d'histiocytes est augmenté dans la pulpe rouge [115].

Il existe un chevauchement histologique significatif entre le SDRPL et la leucémie à tricholeucocytes-variante (LTLv), avec la formation de pseudo-sinus "lacs de sang" également partagés entre le LTL et le SDRPL [113],[114] et [116].

L'atteinte ganglionnaire est peu fréquente au diagnostic et son atteinte augmente lors des rechutes.

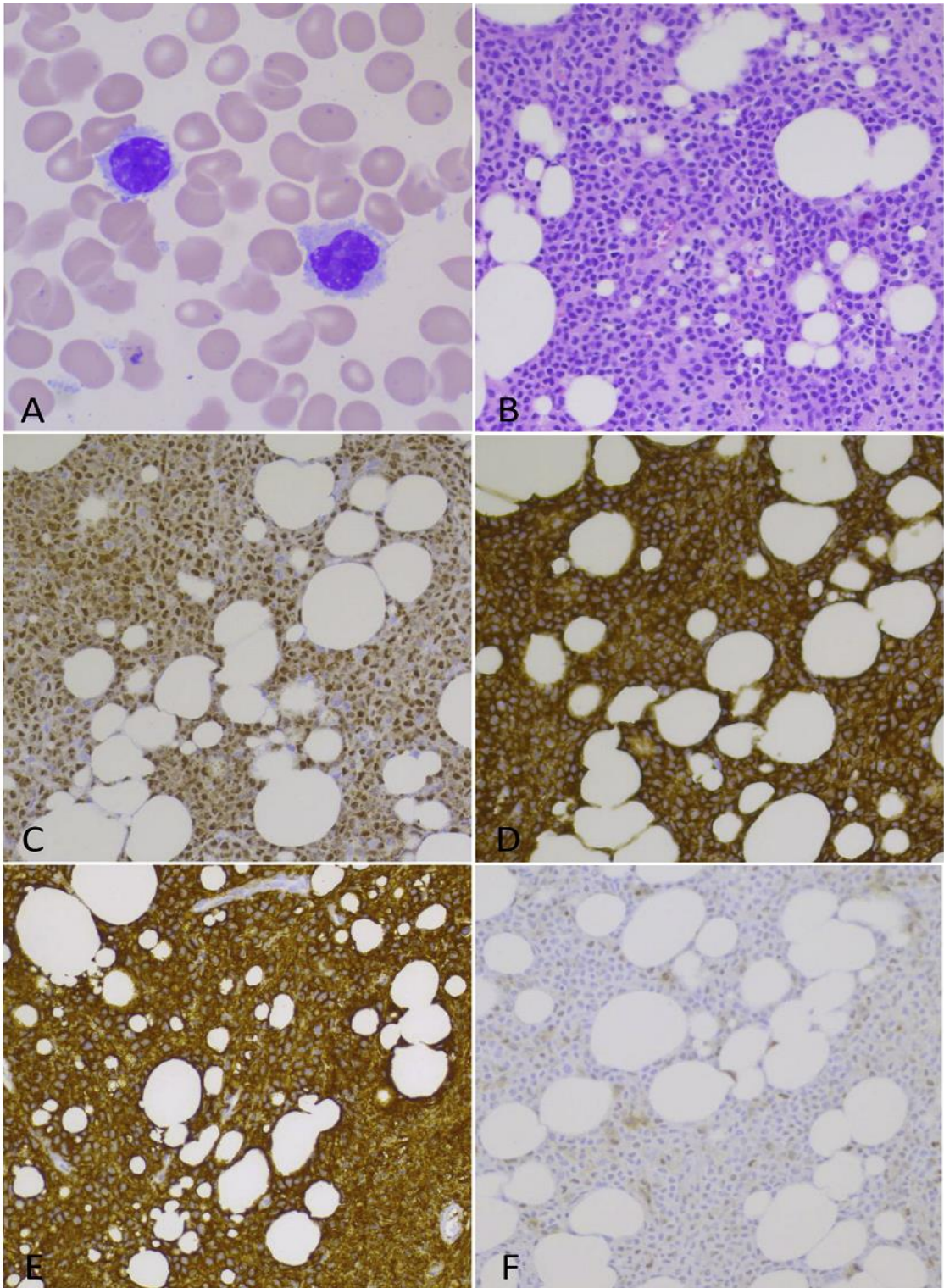


Figure 5 : Aspects morphologiques et histologiques de la leucémie à tricholeucocytes classique.[101]

6. Immunophénotype et pathologie moléculaire

L'immunophénotype constitue un outil incontournable dans le diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes (LTL) .

Le profil immunophénotypique des LTL est caractérisé par l'expansion clonale de cellules B avec une forte expression de CD19, CD20 (expression modérée à forte), CD22 (expression forte) et CD200. Il existe une restriction isotypique des chaînes légères des immunoglobulines kappa ou lambda[25]

L'expression du CD200 et du CD180 est forte et le ratio de fluorescence CD200/CD180 peut être aussi utilisé [117].

Les cellules chevelues sont généralement négatives ou faibles pour CD5, CD23, CD10, CD79b et CD27, mais positives pour CD11c, CD103, CD123 et CD25.

L'étude immuno-histochimique permet de confirmer la nature de l'infiltration utilisant l'anti CD20, l'anti-DBA44 (CD72) et l'anti-TRAP (phosphatase acide résistante au tartrate). L'expression combinée du TRAP et du CD72 à une sensibilité de 100 % pour la LTL et une haute spécificité pour la maladie. Une telle association n'est constatée que dans 3 % des autres SLPB.

De rares cas de HCL avec expression du CD5 ou du CD10 (10 à 20 % des cas) ont été décrits. Comme dans la LLC, l'expression du CD38 est associée à un mauvais pronostic [118].

L'immunohistochimie des HCL met en évidence une positivité à la coloration TRAP des granulations cytoplasmiques et la présence d'un marqueur très spécifique de HCL :

L'annexine A1. (Une protéine membranaire qui joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative en contrôlant la biosynthèse de l'inflammation, des prostaglandines et des médiateurs leucotriènes.)

L'expression de l'annexine A1 permet de distinguer les HCL des autres hémopathies lymphoïdes B, comme le SMZL et la HCLv qui ne l'expriment pas. Son expression doit être corrélée aux antigènes des cellules lymphoïdes B (CD20), car l'annexine A1 est également exprimée par les granulocytes et les lymphocytes T[119], [120], [121].

Afin de déterminer de manière formelle si un patient présente un statut HCL ou non, le Score Royal Marsden est utilisé, correspondant à l'expression des 4 principaux marqueurs de surface typiques de l'HCL (CD11c, CD25, CD103 et CD123).

L'expression d'un de ces marqueurs attribue un point, sinon zéro. L'obtention d'un score élevé (3 ou 4) permet de classer le patient parmi les porteurs d'HCL [122].

Un score de 3 ou 4 est observé dans 98 % des cas de HCL, alors que dans d'autres troubles similaires aux HCL comme la LT-V ou le LSZM, le score est généralement faible : 0 ou 1,[123].

- Le CD103 est une sous-unité de l'intégrine, αE , codée par le gène ITGAE situé sur le chromosome 17[124]. Le CD103 est presque toujours exprimé dans les cas de leucémie à tricholeucocytes et absent dans la plupart des néoplasmes des lymphocytes B, à l'exception du lymphome de la zone marginale splénique, où cette protéine est, dans de très rares cas, exprimée[124]. La sensibilité élevée de l'anti-CD103 à l'égard de la leucémie à tricholeucocytes en fait un marqueur très utile pour distinguer ce type de tumeur des autres néoplasmes des lymphocytes B.

- CD25 (la chaîne p55 du récepteur de l'interleukine-2) est un marqueur d'activation pour un certain nombre de types de cellules, y compris les cellules T, les cellules B et les macrophages.

- La molécule CD11c est une intégrine (αx intégrine) membre de la superfamille de glycoprotéine exprimée sur les cellules dendritiques, les monocytes, les neutrophiles et les sous populations de lymphocytes, elle joue un rôle important dans la médiation cellulaire et l'interaction adhésive des leucocytes [125].

- Le CD123 constitue la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 3. il est exprimé à la surface de plusieurs cellules leucémiques, dont les cellules de la leucémie aiguë myéloblastique, des leucémies à cellules dendritiques plasmacytoïdes[126], à tricholeucocytes[127], du lymphome de Hodgkin[128].

➤ **La mutation braf-v600e et le diagnostic de la LTL :**

Plus récemment, les études génomiques mettant en évidence les gènes sélectivement exprimés ou mutés dans les HCL [37],[15] ont été traduites avec succès en deux nouveaux outils excellents pour confirmer le diagnostic des HCL en général, et confirmer le diagnostic dans des sites anatomiques inhabituels en particulier,[129] ainsi que pour distinguer les HCL de leurs imitateurs. Ces outils sont l'expression de l'annexine-1 par immunohistochimie, qui est le marqueur immunophénotypique le plus sensible et le plus spécifique des HCL, [130],[116] et la détection de BRAF-V600E dans les HCL (mais pas dans les néoplasmes semblables aux HCL) par des techniques moléculaires sur des échantillons de sang ou de moelle (aspirats, frottis ou biopsies fixées) ou par coloration immunohistochimique de biopsies fixées . [43],[15],[44],[45]

Lors du bilan diagnostique, le HCL doit être différencié des autres tumeurs chroniques à cellules B matures qui présentent un tableau clinicopathologique similaire (splénomégalie sans lymphadénopathie, cytopénie et cellules leucémiques circulantes présentant des projections de surface). Ces néoplasmes semblables aux HCL, qui comprennent les HCLvariants, le lymphome splénique de la zone marginale, le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules B et d'autres lymphomes spléniques inclassables, représentent des entités spécifiques (définitives ou provisoires) dans la classification des cancers hématologiques de l'OMS, [49],[68] sont caractérisés par d'autres lésions génétiques récurrentes , ont un pronostic différent et généralement plus mauvais que les HCL, et ne répondent pas bien aux analogues de la purine.

Distinguer les HCL de leurs imitateurs est d'une importance clinique capitale et est grandement facilité par la détection de la mutation BRAF-V600E dans les HCL mais pas dans les tumeurs similaires aux HCL. Ce diagnostic différentiel basé sur la génétique peut même être obtenu de manière non invasive à partir d'échantillons de sang total de routine. Comme ces derniers contiennent souvent moins de 10 % de cellules HCL, il est essentiel d'utiliser des techniques suffisamment sensibles, telles que l'amplification en chaîne par polymérase spécifique d'un allèle (conventionnelle ou numérique) et le séquençage ciblé.

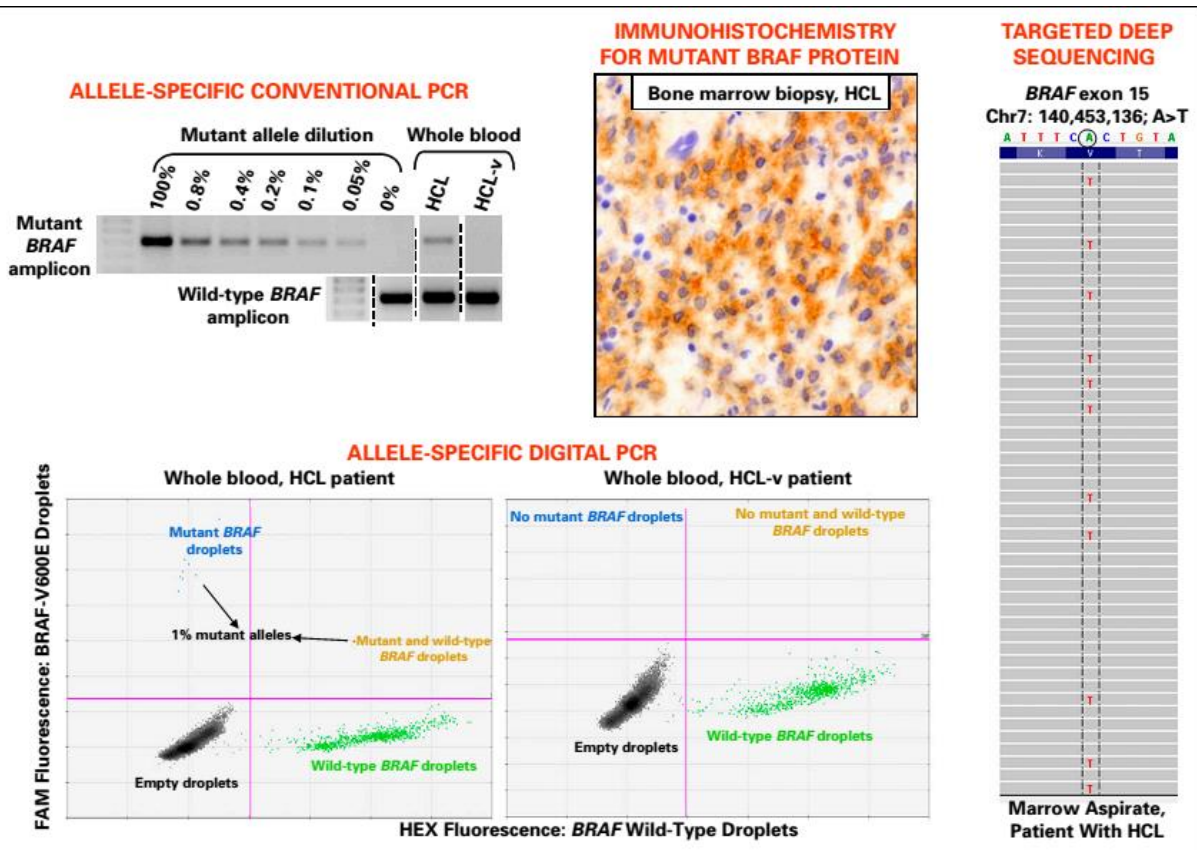






Figure 6 : La mutation BRAF-V600E et le diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes (LTL)[67]. FAM: fluorescein amidite; HEX: hexachlorofluorescein.



**Leucémie à tricholeucocytes-
«variante » : forme
particulière de leucémie à
tricholeucocytes**



La leucémie à tricholeucocytes-variante, ou LTLv, est généralement décrite comme une variante prolymphocytaire de la leucémie à tricholeucocytes [131].

Elle a été décrite officiellement pour la première fois en 1980 dans un article du laboratoire Hayhoe de l'Université de Cambridge [25]. Elle est reconnue comme une entité distincte de la LTLc, dans les classifications OMS 2008 et 2016 [3].

La forme variante (LTLv) représente 10% des cas de LTL diagnostiqués, ce qui représente environ 60 à 75 nouveaux cas de LTLv chaque année aux États-Unis. L'âge médian au diagnostic est plus avancé que celle de la LTL classique (environ 70 ans) et la prédominance masculine est moins prononcée.

I. Caractéristiques cliniques

Les patients présentent généralement des symptômes liés à la splénomégalie, tels qu'une gêne abdominale ou des cytopénies. Plus rarement, la maladie est découverte de manière fortuite lors d'une analyse sanguine de routine qui révèle la présence de lymphocytes atypiques en circulation.

• La splénomégalie :

L'examen physique montre une splénomégalie supérieure à 10 cm sous le rebord costal chez la majorité des patients (85 %) et, chez une minorité, la rate devient palpable au cours de l'évolution de la maladie.

• L'hépatomégalie :

Une hypertrophie du foie est observée chez 20 % des patients.

• Les adénopathies périphériques

Une lymphadénopathie périphérique est rare, présente chez 15 % des patients ; des ganglions lymphatiques hypertrophiés intra-abdominaux peuvent être détectés par La tomодensitométrie (TDM), chez un petit nombre de patients. Par conséquent, cette dernière investigation doit être prise en compte dans le bilan pour estimer l'étendue de la maladie [132].

L'atteinte des organes, comme des lésions cutanées se manifestant par des nodules ou une éruption maculopapulaire généralisée, est peu fréquente.

La numération des globules blancs est élevée avec une médiane de 34×10^9 /L chez 90% des patients ; seuls 10 % des patients ont une numération normale. Des cellules lymphoïdes circulantes atypiques sont présentes dans tous les cas, dans des proportions allant de 20 à 95 % de la numération leucocytaire totale. Le nombre absolu et la proportion de monocytes sont normaux. Une anémie normochrome normocytaire est détectée chez un quart des patients et une thrombocytopénie chez environ la moitié d'entre eux [132]. Ces deux cytopénies sont principalement liées à un hypersplénisme et rarement à une insuffisance médullaire due à une infiltration lymphoïde.

Les phénomènes auto-immuns sont extrêmement rares et la présence d'une bande monoclonale, contrairement au lymphome de la zone marginale splénique (SMZL) et au lymphome diffus splénique de la pulpe rouge (SDRPL), n'a pas été rapportée.

La biochimie peut montrer une légère augmentation du lactate déshydrogénase et de la B 2-microglobuline, reflétant toutes deux la charge tumorale. L'infection concomitante par l'hépatite C, contrairement au SMZL, n'a pas été documentée.

II. Morphologie et histologie

Le sang périphérique est le meilleur tissu pour l'analyse cytologique. Dans l'ensemble, l'image est monomorphe, le principal composant cellulaire étant une cellule lymphoïde de taille moyenne à grande qui présente :

- un cytoplasme irrégulier abondant avec des projections fines ou mal définies similaires à celles des cellules velues typiques.

- Le noyau a un contour régulier avec un nucléole unique proéminent et la chromatine est relativement condensée, comme celle des prolymphocytes ; occasionnellement, des cellules plus grandes avec un noyau bilobé sont identifiées dans les films sanguins.

- Le degré de basophilie cytoplasmique varie de léger à modéré et dans certains cas, le cytoplasme est très pâle.

La moelle osseuse, contrairement aux LTL classiques, peut être facilement aspirée. L'hématopoïèse est généralement préservée et il y a un degré variable d'infiltration par des cellules lymphoïdes atypiques allant de 5 à 85% [133],[131],[132].

La biopsie de la moelle osseuse montre une cellularité normale ou légèrement accrue, avec une augmentation légère ou modérée de la réticuline, mais celle-ci n'est jamais aussi importante que dans le cas d'un LTL typique.

Le schéma de l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules lymphoïdes est variable. Dans la plupart des cas, l'infiltration est interstitielle avec des cellules ciliées éparpillées dans les sinusoides (intrasinusoides) ; moins souvent, le schéma est mixte (nodulaire et interstitiel). Avec la progression de la maladie, on peut passer d'un modèle d'infiltration interstitiel à un modèle diffus. La morphologie des cellules infiltrées dans les coupes de tissu est celle d'un lymphocyte de taille moyenne avec un cytoplasme abondant et souvent irrégulier et un noyau rond ; des nucléoles peuvent être identifiés dans certaines cellules. L'espacement entre les cellules est variable et un motif en forme d'"œuf frit" observé dans la LTL classique peut être présent dans quelques cas.

La rate est le principal tissu lymphoïde pour le diagnostic histopathologique car les lymphadénopathies périphériques sont rares. L'histologie splénique dans les LTL-V montre une expansion de la pulpe rouge sans pulpe blanche résiduelle ou atrophiée dans la majorité des cas. Une pulpe blanche résiduelle infiltrée par des cellules leucémiques peut être observée chez une minorité de patients. Les cellules lymphoïdes se trouvent dans les sinusoides qui sont souvent dilatés. Des signes de formation de pseudo-lacunes, caractéristiques des LTL classiques, sont observés dans quelques cas. L'histologie du foie montre des infiltrats lymphoïdes dans les sinusoides et dans le tractus porte.

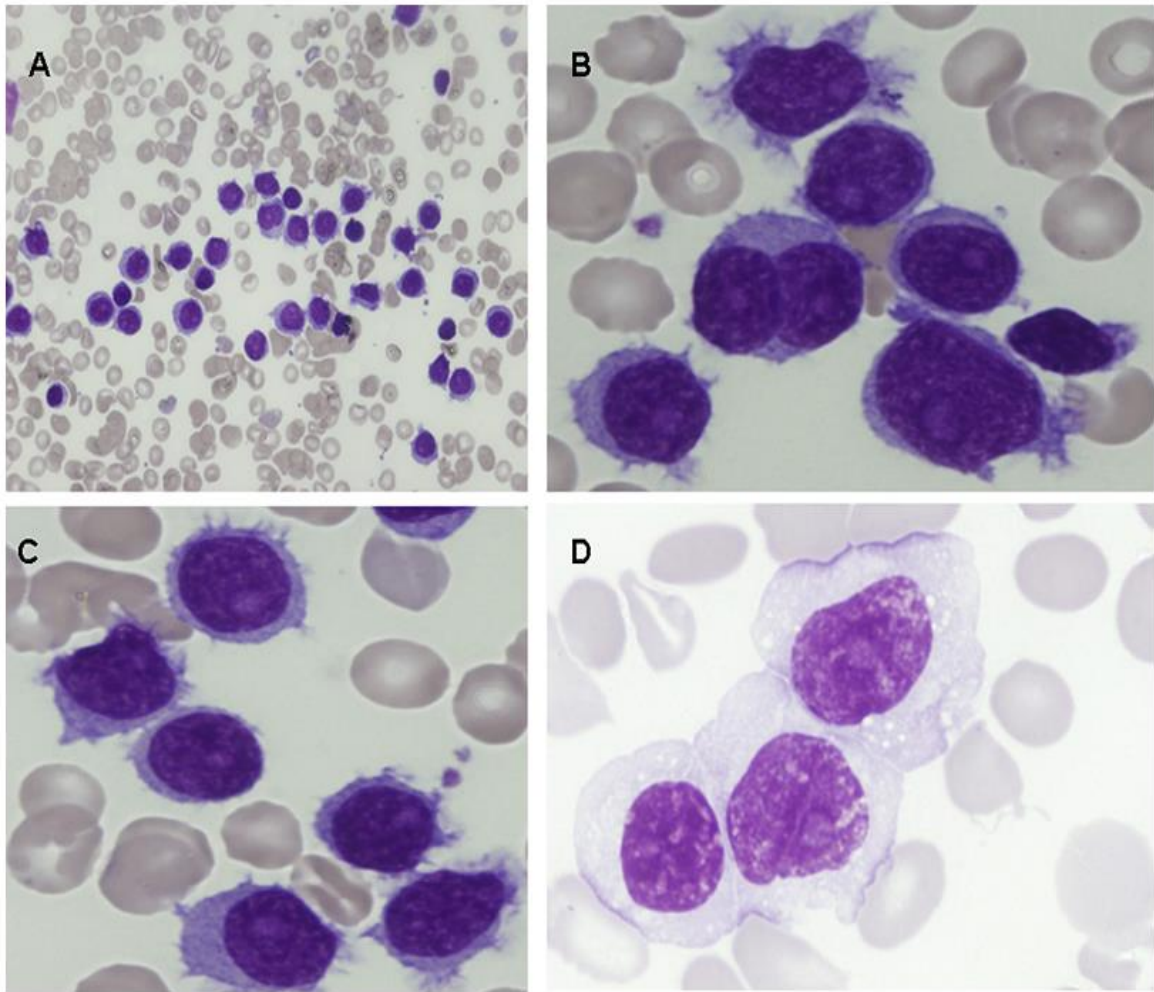


Figure 7 : Frottis de sang périphérique coloré au Giemsa de Grumwald provenant de deux patients atteints de LTL-V.

A : Vue à faible puissance montrant une image monomorphe. La majorité des cellules néoplasiques font deux fois la taille d'un lymphocyte et ont un noyau rond.

B et C : Vues à haute puissance illustrant en détail le nucléole vésiculaire proéminent et les villosités cytoplasmiques. Notez la présence d'une cellule bilobée en C.[134]

D : Frottis de sang périphérique d'un autre patient atteint de LTL-V. Le noyau est similaire au cas précédent mais le cytoplasme est plus abondant et pâle.

III. Cytométrie en flux et immunohistochimie

Par cytométrie de flux, il est démontré que les cellules néoplasiques des LTL-V correspondent à une cellule B clonale mature à un stade avancé de maturation. Les cellules des LTL-V sont positives pour les anticorps monoclonaux pan-cellules B (MCAb) tels que CD19, CD20 et CD22 ; la majorité des cas expriment FMC7 et HL-DR tandis que seulement un tiers sont positifs pour CD24 et CD79b ; une minorité de cas sont positifs pour CD38 alors que CD23 et CD5 sont en règle générale négatifs. Les cellules lymphoïdes expriment fortement les immunoglobulines de surface et, comme dans les LTL classiques, la chaîne lourde la plus souvent exprimée est l'IgG, seule ou en combinaison avec d'autres chaînes lourdes[133].

Considérant les quatre marqueurs exprimés de manière caractéristique dans les cellules ciliées typiques : CD11c est fortement positif dans la majorité des cas et CD103 est positif dans plus de la moitié d'entre eux. Contrairement aux LTL classiques, les cellules des LTL-V sont négatives pour CD25, HC2 et CD123. La sensibilité du CD123 pour la distinction entre les LTL et les LTL-V est d'environ 95,7 %, mais ce marqueur n'est pas utile pour différencier les LTL-V des autres troubles lymphoprolifératifs avec lymphocytes villositaires circulants.[127]

Un autre marqueur qui aide à différencier les LTLc des LTLv est le CD200, une glycoprotéine membranaire appartenant à la famille des Ig. Bien que CD200 soit exprimé dans les cellules néoplasiques d'une variété de troubles lymphoprolifératifs à cellules B et de leucémies aiguës, l'intensité de l'expression est différente. Les cellules de LTL classique présentent des niveaux très élevés de CD200 avec une intensité fluorescente médiane (IFM) de 15,411, tandis que dans d'autres troubles des cellules B, y compris LTL-V, l'IFM est nettement plus faible, de l'ordre de 742. Une analyse qualitative et quantitative du CD200 dans les LTLc et les LTLv a montré que les 33 cas de LTLc étudiés étaient positifs pour le CD200 alors que seulement 2 des 12 LTLv étaient positifs pour le CD200 ($p=0,001$) [135]. Les cellules des LTL classiques, contrairement à d'autres maladies des cellules B, surexpriment CD305 (LAIR-1), une glycoprotéine transmembranaire qui agit comme un inhibiteur de la signalisation médiée par le BCR [136]. Comme il n'y a pas d'informations sur

l'expression de CD305 dans les LTL-V, la valeur potentielle de ce McAb pour distinguer les LTL des LTL-V est inconnue.

En résumé, par cytométrie de flux, le LTL classique peut être différencié du LTLv par l'absence d'expression de CD25, CD123 et CD200 dans la LTLv ; cependant, une distinction entre SMZL, SDRPL et LTL-V par immunophénotypage n'est pas possible et dans ce contexte, l'intégration de la cytologie, de la génétique moléculaire et, lorsqu'elle est disponible, de l'histologie de la rate a un rôle majeur pour le diagnostic différentiel entre ces maladies.

Par immunohistochimie, les cellules des LTL-V, comme les LTL classiques, sont CD20+, CD79a+, DBA44 (CD72)+ et souvent IgG positives. Elles sont systématiquement négatives avec l'Annexin A1 et ont une réactivité négative ou faible à la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP).

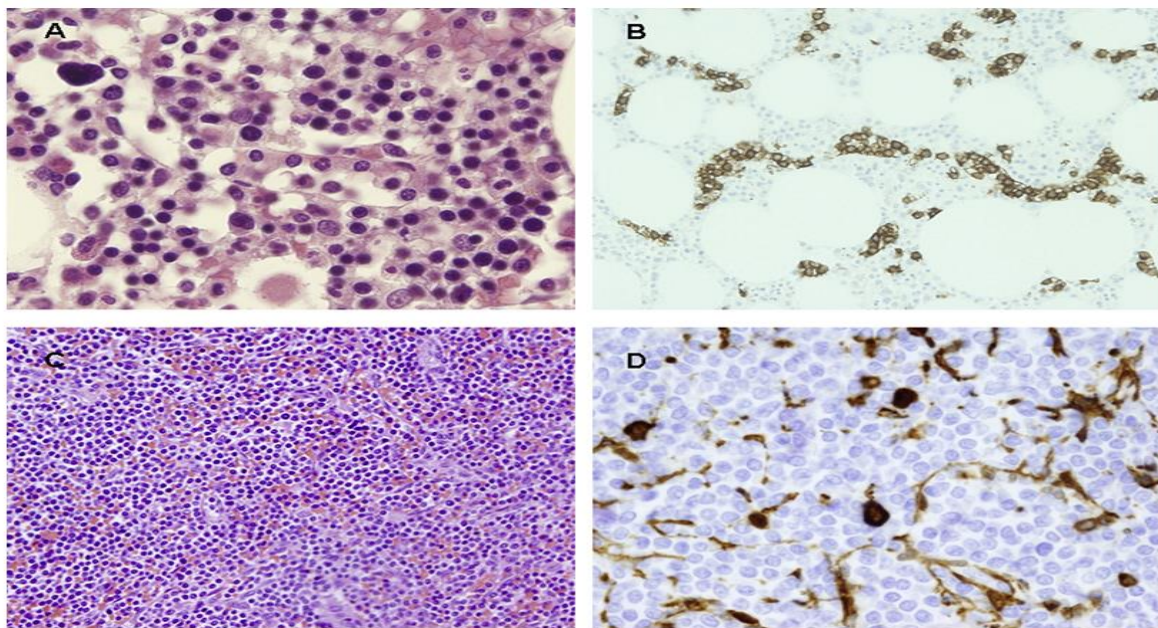


Figure 8 : A : Coupe de moelle osseuse colorée à l'hématoxyline-éosine montrant une infiltration lymphoïde intrasinusoïdale. B : L'infiltration intrasinusoïdale est mise en évidence par l'immunomarquage avec l'anti-CD20. C : Coupe de rate montrant une infiltration lymphoïde massive de la pulpe rouge sans pulpe blanche résiduelle. D : Coupe de rate montrant une coloration négative pour l'Annexin A1.[137]

IV. Génétique moléculaire

1. Cytogénétique et anomalies du nombre de copies de l'ADN

Les informations sur les anomalies chromosomiques par la cytogénétique conventionnelle sont limitées. Les LTLv sont caractérisées par des caryotypes complexes comprenant des anomalies structurales sur 8q24 et des délétions de 17p englobant le gène suppresseur de tumeur TP53. Une étude sur le profilage génomique à haute résolution dans les LTL et LTLv a permis d'identifier de nouvelles lésions génétiques dans les deux maladies, bien qu'aucun marqueur distinctif unique n'ait pu être trouvé. En utilisant un test de polymorphisme nucléotidique unique, les altérations du nombre de copies d'ADN (CNA) ont été analysées dans 15 LTLv et 14 LTL classiques. Globalement, les pertes prédominent sur les gains chromosomiques dans les deux entités mais le nombre d'altérations était plus élevé dans les LTLv que dans les LTLc (le nombre moyen de lésions par patient était de 7,9 dans les LTLv et de 3,4 dans les LTLc), ce qui suggère une plus grande instabilité génomique dans les LTLv par rapport aux LTL classiques [138]. Dans cette étude, les gains sur le chromosome 5 décrits dans les LTL ont été identifiés dans les LTLv (4/15 cas) et les pertes sur le chromosome 7q avec une région délétée minimale en 7q31.31-31-33 comme dans les SMZL ont affecté de manière égale les LTL classiques (21% des cas) et les LTLv (20% des cas). Les délétions partielles ou complètes de 17p, englobant le gène TP53 sont très rares dans les LTL [139] alors qu'elles sont trouvées dans environ 30% des LTLv avec une proportion de ces cas de délétion 17p ayant des mutations TP53 dans l'allèle non délété par analyse de séquençage [138]. La fréquence des anomalies TP53 dans les LTLv est également plus élevée que celle observée dans les cas de SMZL et de SDRPL.[138]

2. Hypermutations somatiques de l'IGVH et utilisation familiale

Le schéma des hypermutations somatiques (SHM) dans le locus de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGVH) dans les LTLv est similaire à celui des SMZL et SDRPL mais différent de celui des LTL. Dans les LTLv, moins d'un tiers des cas présentent des SHM dans le gène de l'IGHV, une fréquence similaire ou légèrement supérieure à celle des SMZL et SDRPL, ce qui contraste avec les HCL classiques où les SHM sont présents dans la majorité

des cas [140],[141]. La famille IGHV4-34 semble être significativement surreprésentée dans les LTL-V par rapport aux cellules B normales (7/41 cas). L'utilisation préférentielle de la famille IGHV4-34 n'est pas propre aux LTLv, car elle a également été documentée dans le SMZL, le SDRPL, le CLL et le lymphome à cellules du manteau [140],[142],[141],[143]. Cependant, contrairement au SMZL, il n'y a pas de surreprésentation de la famille IGHV 1.02 dans la LTLv.

3. Mutations génétiques

La mutation de l'oncogène BRAF (sérine/thréonine kinase) V600E est presque universellement détectée dans tous les cas de LTL classique[15]. Cette constatation a été validée dans de nombreuses études, à l'exception d'une étude dans laquelle 11/53 (21 %) des cas de LTL classiques ne présentaient aucune preuve de mutations de BRAF [47]. En revanche, les mutations BRAF V600E n'ont été documentées dans aucun cas de LTLv [15].

Les informations sur les gènes mutés de manière récurrente dans les LTL-V sont rares. L'analyse par séquençage de l'exome entier dans une série de formation comprenant 10 cas de LTL classiques et 10 cas de LTL-V et 21 cas d'une série de validation a permis de documenter des mutations sur le gène MAP2K1 comme étant récurrentes dans les LTL-V (48% des cas) et dans les LTL classiques avec utilisation de la famille IGVH4-34 (5/7 cas). Tous les LTL classiques présentant des mutations de MAP2K1 ne présentaient pas de mutations de BRAF [51]. Des mutations de MAP2K1 ont été décrites dans des tumeurs solides mais semblent être extrêmement rares dans les hémopathies malignes, étant seulement documentées dans l'histiocytose à cellules de Langerhans [144] et le SDRPL [142]. Il n'est pas certain que les cas de SDRPL aient été inclus dans la cohorte de patients atteints de LTL-V rapportée par Waterfall et al; car les détails complets sur les critères de diagnostic n'ont pas été donnés. Le gène MAP2K1 code pour la kinase à double spécificité MEK1, qui est un effecteur direct de BRAF et directement en amont d'ERK1/2 dans la voie MAPK. Toutes les mutations, sauf une, étaient des substitutions, dont il a été démontré que la plupart augmentaient fortement l'activité enzymatique basale et la prolifération cellulaire [51]. Des mutations dans 3 autres gènes, U2AF1, ARID1A et TP53, ont également été documentées dans les LTL-V, mais à une fréquence moindre que pour MAP2K1. Des mutations sur U2AF1, un composant de la

machinerie d'épissage, ont été trouvées dans 3 cas, et sur ARID1A, qui code pour un composant central du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF dépendant de l'ATP, dans 2 cas. Ces deux mutations ont été décrites dans d'autres troubles des cellules B [145],[146].



Diagnostic différentiel



I. Lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules B (SDRPL)

Le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petites cellules B (SDRPL) peut imiter de près la leucémie à tricholeucocytes dans ses caractéristiques cliniques et histologiques, en se présentant avec une splénomégalie marquée et des cytopénies sans adénopathie périphérique.

Le SDRPL peut se présenter avec un nombre de lymphocytes périphériques normal ou significativement augmenté, avec typiquement moins de cytoplasme et des projections de villosités polaires inégalement réparties (typiquement 1-4 pôles) avec des bases [114].

La chromatine tend à être dense, avec un caractère plus agglutiné que la chromatine plus fine et uniformément dispersée des LTL.

L'immunophénotype peut notamment inclure DBA.44, CD11c, et CD103 (faible/partiel), mais l'expression de CD25 ou CD123 n'est pas observée. En particulier, l'absence d'expression de CD27 peut également être observée [147].

Le schéma d'infiltration de la moelle est principalement sinusoidal, bien que des schémas d'infiltration interstitielle et nodulaire puissent être présents de manière variable avec une fibrose réticulinique minimale.

L'atteinte splénique peut apparaître très similaire à la LTL, démontrant une infiltration diffuse de la pulpe rouge, avec parfois la formation de lacs sanguins, avec des follicules atrophiés de la pulpe blanche [114].

II. Le lymphome splénique de la zone marginale

Le lymphome splénique de la zone marginale se caractérise par une splénomégalie, des adénopathies et une lymphocytose périphérique variables.

Les cellules lymphomateuses circulantes présentent des villosités à base large, typiquement avec une distribution unipolaire ou bipolaire, et un cytoplasme moins volumineux par rapport aux LTL. Le DBA.44 et le CD11c peuvent être exprimés, mais les CD25, CD103, CD123 et l'annexine A1 ne le sont pas.

L'infiltration de la moelle est de type sinusoidal et peut être accompagnée d'éléments interstitiels ou nodulaires sans fibrose réticulinique significative.

L'infiltration splénique montre une expansion de la pulpe blanche avec un modèle de zone marginale, avec une implication diffuse ou nodulaire de la pulpe rouge.

III. La leucémie prolymphocytaire à cellules B (PLL-B).

La leucémie prolymphocytaire à cellules B se présente fréquemment avec une splénomégalie marquée sans adénopathie, caractérisée par une lymphocytose importante avec des lymphocytes circulants de taille intermédiaire et un nucléole central proéminent.

L'immunophénotype est également distinct : les expressions de CD25, CD103, CD123 et de l'annexine A1 ne sont pas observées dans la leucémie prolymphocytaire à lymphocytes B.

L'atteinte de la moelle osseuse se caractérise par des structures interstitielles et nodulaires, sans fibrose réticulinique significative. La rate présente une expansion diffuse de la pulpe blanche, bien qu'une infiltration de la pulpe rouge soit également fréquente.

IV. La leucémie à tricholeucocytes variante LTLv :

La variante de la leucémie à tricholeucocytes présente généralement une lymphocytose modérée, avec des lymphocytes de taille moyenne présentant des caractéristiques monocytoides similaires à celles de la leucémie à tricholeucocytes, mais avec une chromatine plus condensée et souvent un nucléole proéminent, ce qui donne un aspect quelque peu prolymphocytoïde.

Les projections villositaires sont moins fréquentes que dans les LTL classiques, et ont tendance à être multipolaires mais non circonférentielles. La monocytopenie n'est pas une caractéristique.

L'immunophénotype comprend les marqueurs communs des cellules B avec l'expression de CD11c et CD103, tandis que CD25 et l'annexine A1 ne sont pas présents et que CD123 est faiblement exprimé, voire inexistant.

L'infiltration de la moelle présente souvent un schéma sinusoidal proéminent, avec une infiltration interstitielle également présente.

L'infiltration splénique montre une infiltration diffuse de la pulpe rouge, avec des follicules atrophiés de la pulpe blanche.

Contrairement au LTL classique, la mutation BRAF V600E n'est pas présente, bien qu'une mutation de MAP2K1 puisse être présente, ce qui suggère un spectre pathobiologique chevauchant le HCL classique avec IGVH 4-34 [51].

Tableau 3 : le diagnostic différentiel de la LTL.[25]

	HCL-c	HCL-v	SDRPL	SMZL
Épidémiologie				
Incidence	0,3	0,2	Nd	0,2
Survie globale (à 5 ans)	78–92 %	57 %	93 %	83–91 %
Sex-ratio (M/F)	4	1,6	1,6	0,5
Âge médian (années)	55	70	77	62
Monocytopénie	+	-	-	-
Cytologie				
Villosités	Longues fines et circonférentielles	Longues fines et circonférentielles	Longues, base large et circonférentielles	Petites, polaires
Nucléole	Occasionnel, discret	Constant, proéminent	Occasionnel	Petit
Chromatine	Mature, homogène	Condensée	Condensée	Légèrement mottée
Immunophénotype				
Annexine A1	+	-	-	-

CD11c	+++	+	+	+ faible
CD25	+++	-	-	-
CD103	+++	+	-	-
CD123	+++	- ou + faible	-	-
Cd27	-	nd	-	+
CD180	+++	nd	+++	+
CD200	+++	-	-	-
Biologie moléculaire				
IGHV mutés (%)	83–90 %	46–73 %	79 %	59–68 %
Répertoire IGVH (frq > 10 %)	VH3-30, VH3-23, VH4-34	VH4-34	VH4-34, VH3-23	VH1-2, VH4-34
BRAF V600E	+	-	-	-
MAP2K1 mutations	0–18,5 %	9–48 %	10,5 %	Nd
CKDN1B mutations	11–16 %	0 %	Nd	Nd
NOTCH1 mutations	5 %	nd	10,5 %	5 %
NOTCH2 mutations	0 %	nd	0–3 %	17–21%
TP53 mutations	0–28 %	25 %	0–5 %	13,5–25 %
KLF2 mutations	10–17 %	nd	nd	42 %
CCND3 mutations	nd	13 %	21–24 %	13 %
KMT2C mutations	15 %	25 %	nd	Nd
BCOR mutations/délétion	0 %	Nd	24 %	2 %

HCL-c : leucémie à tricholeucocytes classique ; HCL-v : leucémie à tricholeucocytes variante ; SDRPL : lymphome diffus splénique de la pulpe rouge ; SMZL : lymphome de la zone marginale ; + positif ; - : négatif ; +++ : expression forte ; nd : données non disponibles.



Complications



I. Infections

L'un des problèmes cliniques les plus reconnus et les plus importants chez les patients atteints de la leucémie à tricholeucocytes (HCL) est le développement d'infections graves inhabituelles et potentiellement mortelles [148],[149]. Avant l'introduction de l'interféron et des nucléosides puriques, ces complications infectieuses faisaient partie de l'histoire naturelle de la maladie.

les patients LTL présentent un risque important d'infections mycobactériennes (tuberculose et mycobactéries atypiques [150],[151],[152],[153],[148],[154]) et de listériose [155]. des cas d'infections "atypiques" , comme des toxoplasmoses cérébrales [156], des méningites à *Cryptococcus neoformans* [157], des pneumopathies à virus H1N1 [158], des fièvres Q [159] et des sporotrichoses disséminées [160] ont été rapportés dans la littérature.

Des examens cliniques de patients atteints de LTL ont documenté à la fois la fréquence et la gravité des complications infectieuses.

Golde et al. [149] ont évalué 20 patients atteints de LTL et ont noté 13 épisodes d'infection sévère chez huit patients, apparemment liés à une neutropénie marquée.

Golomb et Hadad [148] ont étudié 127 patients, et ont trouvé 47 (37%) avec des infections documentées et 40 autres (31%) avec des infections présumées. Vingt-neuf des 47 patients sont décédés des suites de ces infections. Une autre série de 22 patients a identifié 18 infections potentiellement mortelles [149].

en cas de neutropénie fébrile, l'utilisation du G-CSF est préconisé par Les recommandations 2018 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) , en cas de neutropénie, une prophylaxie systématique par valaciclovir ou aciclovir et sulfaméthoxazole/triméthoprime, et des antibiotiques est recommandé [161].

le Consensus Guidelines de 2017, indique un manque de données concernant l'efficacité des vaccins dans cette population En raison de l'immunodépression profonde des patients LTL [162].

II. Auto-immunité

Des données récentes suggèrent que les troubles auto-immuns sont fréquents chez les patients atteints de LTL, environ 25 % des individus présentant ≥ 1 trouble auto-immun.[101],[163] Les complications auto-immunes sont également une cause de morbidité dans le cadre de la LTL.[101]

La littérature disponible sur les troubles auto-immuns associés à la LTL se limite toutefois à des rapports de cas individuels et à de petites séries de cas[163]

Des troubles hématologiques auto-immuns, y compris l'anémie hémolytique auto-immune, la thrombocytopénie immunitaire, l'érythroblastopénie pure, le syndrome des antiphospholipides et la cryoglobulinémie, ont été signalés en association avec la LTL.[163]

Les affections rhumatologiques auto-immunes liées à la LTL comprennent la polyartérite noueuse, la vascularite leucocytoclasique, l'arthrite, la synovite proliférative, la sclérodermie, la maladie de Behçet, la dermatomyosite et le lupus érythémateux systémique[163].

En outre, des troubles neurologiques auto-immuns, dont la sclérose en plaques et la myasthénie grave, ont également été signalés chez des patients atteints de LTL.[163]

Les troubles auto-immuns peuvent se développer avant, pendant ou après l'apparition du LTL.

Bien que certaines affections auto-immunes puissent être le résultat d'une réponse immunitaire dysfonctionnelle associée au LTL, on pense que d'autres partagent une voie pathogénique commune potentielle avec la LTL, comme en témoigne leur réponse à un traitement ciblé sur le LTL.[163] Les mécanismes physiopathologiques exacts qui sous-tendent ces troubles auto-immuns restent toutefois à expliquer.[163]

III. Seconds cancers

Comme dans le cas de la LLC, les patients atteints de LTL peuvent développer des seconds cancers durant leur suivi[164]. Le sujet des seconds cancers a fait l'objet de plusieurs publications sur la LLC [165],[166],[27],[167],[168],[169],[170], [171],[172].

Parfois, les données sont contradictoires : certaines études rapportent un risque de cancer plus élevé chez les patients atteints de LTL par rapport à la population générale,[27],[167],[168] tandis que d'autres ne retrouvent pas cet excès de risque.[169],[170],[171] Les causes de cette divergence de résultats sont essentiellement méthodologiques : différences dans la période d'étude, la durée et la qualité du suivi, le plan d'étude, les traitements reçus, l'âge médian, l'ethnie, le recrutement, l'inclusion/exclusion des cancers cutanés. En plus, certaines études ont regroupé les seconds cancers survenus avant et après le diagnostic de LTL[172]. Dans une étude rétrospective portant sur 73 patients atteints de LTL (dont la majorité a été traitée par IFN α en première intention), l'incidence cumulée sur 13 ans des seconds cancers était de 27+/-6%. Le seul facteur de risque de second cancer dans cette étude était un âge au moment du diagnostic de LTL supérieur à 53 ans[166].

Il est intéressant de noter que, dans une étude israélienne, les seconds cancers les plus fréquents chez les patients atteints de LTL étaient urogénitaux. Le risque de second cancer était plus élevé que dans la population générale uniquement pour les cancers urogénitaux (ratio d'incidence standardisé (SIR) 3,23 ; IC 95 % 1,39-6,36 ; p = 0,008).[31] Les cancers cutanés mélanomes et non-mélanomes sont fréquents au cours du suivi des patients atteints de LTL. Plusieurs études excluent ces cancers dans le calcul des SIR. Dans une étude de Jacobs et al, 172 patients atteints de LTL ont été inclus. Il y avait 15 seconds cancers, dont 3 carcinomes basocellulaires, 1 carcinome spinocellulaire et 1 mélanome.[173] Dans une étude rétrospective du MSKCC incluant 63 patients atteints de LTL, les cancers cutanés étaient les plus fréquents[174]. En revanche, Watts et al n'ont pas trouvé de risque accru de mélanome chez les patients atteints de LTL issus de la base de données SEER par rapport à la population générale.[175] L'éducation des patients est importante pour détecter ces seconds cancers à un stade précoce et pouvoir les traiter par une simple exérèse. Comme nous le verrons par la suite, le traitement par les inhibiteurs de BRAF augmente le risque de cancers cutanés.

Les patients atteints de LTL semblent présenter un risque accru de secondes hémopathies malignes par rapport à la population générale. Dans une étude de registre rétrospective, Hisada et al ont inclus 3104 patients diagnostiqués avec un LTL entre 1973 et 2002. Le suivi médian était de 6,5 ans. Le risque de cancer était plus élevé que celui de la

population générale (SIR 1,24 ; IC 95% 1,11-1,37), en particulier celui de lymphome de Hodgkin (LH), de lymphome non hodgkinien (LNH) et de cancer de la thyroïde. Le risque de développer un lymphome de Hodgkin ou un lymphome non hodgkinien persistait au-delà de 10 ans de suivi, contrairement au risque de développer un cancer de la thyroïde. Les patients atteints de LTL présentaient une surmortalité par cancer, en particulier à cause des hémopathies malignes[176]

De multiples cas rapportés décrivent une association entre la LTL et la LLC, qui peut être synchrone ou métachrone[177],[178]. En utilisant l'analyse des réarrangements IGHV, Duchayne et al ont démontré une origine clonale commune entre la LTL et la LLC chez le même patient[178]. Cependant, cette analyse, complétée par une analyse de la mutation BRAF V600E, n'a pas permis de mettre en évidence une origine commune entre la LLC et la LTL chez un autre patient[177]. Quelques cas rapportés montrent une association entre la LTL et la LBM de type LLC[179]. De façon intéressante, Garrido et al ont rapporté le cas d'un homme de 63 ans qui a développé une LTL, une MBL LLC-like et une leucémie à grandes cellules T (T-LGL). Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer cette triple association chez le même patient : (1) une stimulation antigénique chronique commune, (2) une dérégulation commune de l'apoptose[180]. D'autres associations avec la LTL ont été décrites dans la littérature : mycosis fongoïde[181], LAL-B, lymphome B diffus à grandes cellules[182], polyglobulie de Vaquez[183].

L'origine des seconds cancers chez les patients atteints de LTL est un sujet de débat. Ces cancers pourraient être favorisés par la LTL elle-même, vu que les patients non traités peuvent développer des seconds cancers, ou par les différents traitements utilisés. Par exemple, Seto et al ont montré que la cladribine peut avoir un effet mutagène[184],[185]. Comme nous le verrons plus loin, l'immunosuppression, due à la fois à la LTL et à ses traitements, est un facteur de risque majeur de seconds cancers chez les patients.



Traitements



Dans l'analyse de la base de données Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) sur la survie des patients diagnostiqués avec un HCL aux Etats-Unis entre 1978 et 2008, une amélioration de la survie a été observée au fil du temps (avant 1984, 1984-1990, 1991-1999 et 2000-2008), avec une réduction du risque de mortalité de 6,5 % par an, ce qui démontre clairement une amélioration significative de la gestion clinique des patients atteints d'HCL [186]. Diverses options thérapeutiques sont disponibles.

I. Traitements historiques

La splénectomie était le premier traitement utilisé pour la LTL, mais ne permettait pas d'obtenir des réponses durables (durée médiane de réponse de 20 mois chez environ 2/3 des patients) Avec un taux de survie globale de 70% à 5 ans.

De nos jours, L'apparition de nouvelles thérapeutiques efficaces dans la leucémie à tricholeucocytes ont réduit considérablement son intérêt.

La première étape importante dans le traitement de la LTL s'est produite au début des années 1980 avec l'introduction de l'IFN α qui a induit des réponses partielles, parfois durables, chez 40 à 80 % des patients.

Avec l'IFN α , la SG à 5 ans est d'environ 80%[187]. A l'heure actuelle, l'IFN α est utilisé pour les LTL en rechute ou réfractaires, ou en première ligne en cas de grossesse ou d'infection active au diagnostic, avant l'utilisation des PNA[12].

En 1990, Piro et al ont publié dans le New England Journal of Medicine pour la première fois une étude décrivant l'efficacité de la cladribine dans la LTL.[188]

Parmi 12 patients, âgés de 36 à 61 ans, ont été inclus dans cette étude. 7 avaient été splénectomisés alors que 6 avaient reçu de l'IFN α .

Un schéma posologique de 0,1 mg/kg/jour administré par voie intraveineuse (IV) en perfusion continue pendant sept jours a permis d'obtenir une rémission complète chez les 11 premiers patients sur 12 traités 11/12 une RC et 1/12 une réponse partielle (RP). La durée médiane de réponse était de 15,5 mois. sans rechute. Avec une excellente tolérance . [188]

Ils ont ensuite rapporté une expérience plus large de 144 patients traités avec ce même schéma posologique [189]. Cette étude a révélé un taux de RC de 85 % et un ORR de 97 %.

Saven et al. ont rapporté une étude portant sur 349 patients ayant reçu de la cladribine et ont trouvé un taux de RC de 91 % avec un ORR de 97 % [168].

La pentostatine, a aussi démontré son efficacité dans la LTL dans les années 90.

Grever et al. ont rapporté le premier essai clinique randomisé de la pentostatine dans la LTL, en comparant les résultats des patients non traités précédemment qui ont reçu soit la pentostatine (4 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 6 mois, puis, si obtention d'une RC, 2 injections supplémentaires, si obtention d'une RP, pendant 6 mois supplémentaires), soit l'interféron α 2a (3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois, puis, si obtention d'une RC ou d'une RP, pendant 6 mois supplémentaires) [190]. Cette étude a révélé une différence significative entre les groupes de traitement.

Les patients traités par IFN α ont obtenu des taux de réponse complète et globale de 11 % et 38 %, respectivement, par rapport aux patients traités par pentostatine qui ont obtenu des taux de réponse globale et complète de 79 % et 76 %. Avec un suivi médian de 57 mois, La survie sans rechute (SSR) était également significativement plus longue chez les patients traités par la pentostatine.[190]

II. Moyens thérapeutiques

1. Splénectomie

La splénectomie a été le premier traitement efficace dans la leucémie à tricholeucocytes et est restée le traitement initial de choix depuis environ deux décennies.[191],[192]

Après une splénectomie, les numérations des trois lignées cellulaires se normalisent dans environ 40 à 70 % des patients.[193],[194] Cette réponse se maintient pendant une durée médiane de 20 mois chez environ deux tiers des patients, et le taux de survie global à 5 ans est d'environ 70 %.[193].

De nos jours, la splénectomie peut être utilisée chez des patients sélectionnés, par exemple ceux ayant une LTL réfractaire à tous les traitements, avec une splénomégalie

volumineuse et symptomatique, et capable de tolérer une telle chirurgie comportant de potentielles complications.

2. Interféron :

L'interféron a été décrit pour la première fois en 1984 comme un traitement efficace pour les patients atteints de leucémie à tricholeucocyte,[195] et son activité a ensuite été confirmée dans de nombreuses études de grande échelle.[196]-[195]

Le mécanisme d'action précis de l'interféron- α est inconnu, bien qu'il puisse être lié à l'induction de cytokines immunorégulatrices, notamment l'interleukine (IL6).[197]

L'interféron- α est généralement administré par voie sous-cutanée à une dose de 2 millions d'UI/m² trois fois par semaine pendant 12 à 18 mois.

Les plaquettes se normalisent généralement en premier, suivies par le taux d'hémoglobine et le nombre de globules blancs, avec un taux de CNA de 1500/ μ L atteint après une période médiane de 5 mois.

Les effets indésirables courants comprennent des symptômes de type syndrome pseudo-grippal avec fatigue, perte de l'appétit, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une peau sèche, une dépression et des pertes de mémoire. Une Altérations de la fonction hépatique et une myélosuppression initiale sont fréquemment observées. Les patients CD5+ ou HCLv semblent mal répondre à l'interféron.[198],[199]

Bien que le traitement à l'interféron soit associé à un taux de réponse objective (TRO) de 75 % à 90 %, la plupart des réponses sont partielles (normalisation des paramètres hématologiques sanguins et persistance médullaire des tricholeucocytes) ; la RC est rare.[200],[201] Les rechutes sont généralement courte après l'arrêt du traitement (médiane, 6 à 25 mois).[200]-[202],[203]

De plus, les analogues des purines ont entièrement remplacé l'interféron dans le traitement de la leucémie à tricholeucocyte et, à l'exception de quelques cas de LTL récidivante ou réfractaire, l'utilisation de l'interféron est principalement d'intérêt historique.[204]

3. Les Analogues de purines

L'analogue de la purine avec la pentostatine (déoxycoformycine : DCF) ou la cladribine (2-chlorodéoxyadénosine : 2-CdA) reste le traitement standard de première intention , avec des taux de RC de 70-90% et des intervalles sans traitement >10 ans [190],[168],[205]-[206].

➤ La Pentostatine (CDF) :

La pentostatine ou déoxycoformycine est un produit naturel de Streptomyces antibioticus qui agit en se liant à l'adénosine désaminase et en l'inhibant, une enzyme contenue dans toutes les cellules lymphoïdes et nécessaire au métabolisme des purines.[207]

Un certain nombre d'études ont démontré l'efficacité de la pentostatine chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocyte .[170],[208],[209],[210]

Une vaste étude prospective et randomisée a montré que le taux de RC et le taux de survie sans rechute étaient significativement meilleurs avec la pentostatine qu'avec l'interféron.[190]

Divers schémas posologiques ont été rapportés dans les premières études, mais la dose actuelle est de 4 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines jusqu'à la réponse maximale. Le nombre médian de cycles requis par les patients jusqu'à la meilleure réponse a été de 6 à 12 cycles.[208],[211],[212],[213] Dans l'une des premières études menées par l'Eastern Cooperative Oncology Group, la plupart des patients ont atteint la réponse maximale dans les 6 premiers mois.

Le traitement est relativement bien toléré ; la neutropénie, la fièvre et les infections sont les toxicités les plus fréquentes.[209],[211],[214]

➤ la cladribine

La cladribine ou 2-chlorodéoxyadénosine (2-CdA) est un nucléoside purique synthétique insensible a l'action de l'adénosine désaminase, et présentant une affinité pour les cellules lymphoïdes.

Dans leur étude originale de 1990, Piro et al [188] ont traité 12 patients atteints de LTL confirmé avec une seule perfusion de 7 jours de cladribine. Sur ces 12 patients, 11 ont obtenu une rémission complète (RC) et le patient restant a eu une réponse partielle (RP).

Depuis lors, de nombreuses études ont porté sur le traitement de l'HCL par cladribine, en utilisant une combinaison de dosages et de voies d'administration variés.

Les études portant sur la cladribine en perfusion hebdomadaire pendant 5 ou 6 semaines[215],[71], l'administration sous-cutanée pendant 5 ou 7 jours[215], [216] et les perfusions sur une période de 5 jours ont toutes montré une efficacité similaire.

La posologie standard de la cladribine est de 0,1 mg/kg par jour pendant 7 jours complets.[217]

Plusieurs institutions ont publié des données de suivi à long terme de patients atteints de LTL traités par cladribine en monothérapie. Dans une seule cohorte, une RC a été obtenue dans 91 % des cas, et une RP dans 7 % des cas. Parmi les patients ayant obtenu une RC, 24 % ont connu une rechute, avec un délai médian de rechute de 30 mois. Parmi ceux qui ont obtenu une RP, 64 % ont connu une rechute, avec un temps médian avant rechute de 29 mois.

Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études de suivi à long terme avec des TRO de 98% à 100% et des RC de 75% à 98%.³²⁻³⁵ Dans ces études, les réponses ont eu tendance à être longues dans l'ensemble, avec une évaluation de suivi à 2 ou 3 ans montrant des taux de rechute de 20% à 30% avec des taux de survie à 9 ans dépassant 95%.[218] [168] Alors que la LTL est généralement considéré comme une maladie incurable, Sigal et al [219] ont constaté que dans une base de données de 348 patients traités par une perfusion unique de cladribine, après une durée moyenne de traitement de 16 ans, 19 patients sont restés en RC continue. Cela suggère que dans un petit sous-ensemble de patients, l'HCL est potentiellement guéri après un traitement à la cladribine.

Les principaux effets indésirables du traitement par la cladribine sont la fièvre et les cytopénies, mais seuls 13 % des patients atteints de fièvre neutropénique ont une infection documentée. Une neutropénie de grade 4 survient chez 71% des patients, avec une anémie de grade 3/4 chez 40% d'entre eux. De plus, il y a une augmentation du zona dermatologique et

disséminé.[220] L'ajout du facteur de stimulation des colonies de granulocytes filgrastim à la cladribine ne modifie pas le nombre de jours fébriles ou d'hospitalisation et n'est pas recommandé de façon systématique.[221]

➤ **Cladribine ou Pentostatine**

Même si aucun essai prospectif n'a comparé ces deux traitements de première intention, des études rétrospectives menées dans un seul établissement n'ont montré aucune différence en termes de réponse ou de survie[205],[222] .

Une analyse rétrospective de cliniques du Royaume-Uni a montré que le traitement par pentostatine entraîne une diminution du coût par année de vie pondérée par la qualité à 5 ans par rapport au traitement par cladribine[223] .

Cependant, en raison de la facilité d'administration d'un cycle unique avec une efficacité similaire, la cladribine est l'agent de choix typique pour les patients atteints de LTL.[224],[225]

4. Toxicité du traitement par analogues de la purine et soins de soutien

4.1. Autres cancers

Il existe des données contradictoires concernant le risque d'autres cancers chez les patients atteints de LTL. Les deux plus grandes études sur le traitement à la cladribine ont montré un risque faible mais accru (hazard ratio 1,88-2,03) d'autres cancers [168], [27].

les tumeurs les plus courantes observées reflètent les fréquences observées dans la population générale (adénocarcinome du côlon, de la prostate et cancer de la peau autre que le mélanome).

Les études de suivi à long terme des patients traités par pentostatine n'ont pas montré d'excès d'autres cancers [171],[170], cependant, il semble y avoir une incidence accrue de cancers secondaires chez les patients atteints de LTL dans les grandes études de population.

Le lymphome hodgkinien, le lymphome non hodgkinien et le cancer de la thyroïde semblent particulièrement accrus [176].

4.2. Myélosuppression, lymphopénie et infections

Les analogues des purines provoquent de manière prévisible une neutropénie profonde et prolongée chez la majorité des patients, avec une neutropénie fébrile chez 30 à 50 % des patients [226].

Saven et al (1999)[221] ont mené un essai clinique de phase II utilisant le filgrastim en Pré-traitement et post-traitement et ont comparé les résultats à ceux d'un groupe témoin historique traité sans filgrastim ; bien que le nadir médian des Nombre absolu de neutrophiles (ANC) soit passé de 0.29 à $0.53 \times 10^9/l$ et que le nombre médian de jours pour obtenir un ANC $>1,0 \times 10^9 /l$ ait diminué de 22 à 9, il n'y a pas eu de bénéfice en termes de résultats cliniques (pourcentage de patients fébriles, fréquence des admissions et nombre de jours fébriles) [221]. Nous ne donnons donc pas systématiquement de prophylaxie par filgrastim pendant le traitement, à l'exception des patients âgés, conformément aux directives de l'American Society of Clinical Oncology.[227]

La cladribine et la pentostatine provoquent toutes deux une déplétion profonde et prolongée des lymphocytes T ; le nombre absolu de CD4+ et de CD8+ est généralement $<0,2 \times 10^9 /l$ pendant au moins 6 mois et le temps médian de retour à la normale est de 54 mois après la pentostatine [228]et de 40 mois après la cladribine [229].

Malgré cela, les infections opportunistes dans les principales séries rapportées sont rares, à l'exception de cas occasionnels d'infection par le zona [209] ; [230] ; [231].

Nous ne prescrivons pas systématiquement de prophylaxie contre la pneumocystose. La prophylaxie par acyclovir ou valacyclovir pour l'infection par le virus de l'herpès est administrée selon la préférence du médecin.

Dans l'ensemble, la mortalité infectieuse est extrêmement faible. Au total, dans 5 grandes études, 6 patients sur 1 444 (0,4 %) sont décédés à la suite d'une infection.[226].

Les patients qui présentent une pancytopénie et une septicémie constituent un défi

particulier. En général, nous essayons d'abord de traiter l'infection, avec des antibiotiques à large spectre. Une fois que le patient est stable, nous commençons une chimiothérapie à la cladribine. Après la fin de la chimiothérapie, dans cette situation, nous administrons un facteur de croissance pour accélérer la récupération des neutrophiles.

5. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps « monoclonaux » sont des anticorps fabriqués spécifiquement pour traiter une maladie. Ils sont produits par des cellules qui ont été sélectionnées et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps particulier. Celui-ci a d'abord été obtenu en exposant des cellules immunitaires strictement identiques (un clone cellulaire) à une protéine dite « protéine cible » contre laquelle ce clone a fabriqué un anticorps, comme dans une réaction immunitaire.

les anticorps monoclonaux ont permis d'améliorer significativement la prise en charge des LTL réfractaires.

Ces anticorps thérapeutiques ciblent des molécules exprimées à la surface des cellules leucémiques, et induisent une réponse immunitaire sous 3 formes : ADCC, CDC et ADPC.

- L'ADCC (Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity)
- La CDC (Complement Dependent Cytotoxicity)
- L'ADCP (Antibody Dependent Cell Phagocytosis)

5.1. Le rituximab

Le principal anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de LTL est le Rituximab(Rituxan®, MabThera®).

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin anti-CD20, il a été utilisé pour traiter les patients atteints de LTL réfractaire ou en rechute [232],[233]. le taux de RG est de 25-80% avec une durée médiane de réponse de 14-34 mois [234],[233],[235],[236], [237] [238].

La combinaison du rituximab avec la cladribine, montre un taux de réponse de 100%, soit légèrement supérieur à celui obtenu par les analogues de purines seuls.[239]

Différents schémas d'administration ont été proposés, le plus fréquent étant 8 injections hebdomadaires de rituximab à la dose de 375 mg/m² en intraveineux.

le rituximab est habituellement bien toléré, et les toxicités les plus fréquentes sont les réactions à l'injection de l'anticorps, le plus souvent de grade 1 ou 2 à la première et/ou à la deuxième injection.

Ce traitement en monothérapie a montré une grande efficacité chez les patients LTLv résistants aux PNA. Certaines réponses peuvent être durables (45 mois) [237].

5.2. Les immunotoxines

Les immunotoxines sont une fusion d'une toxine bactérienne ou végétale à la région variable d'un anticorps monoclonal dirigé contre une cible spécifique de la surface cellulaire, dans ce cas L'anticorps joue le rôle d'un vecteur qui va permettre de cibler le plus spécifiquement possible la cellule cancéreuse.

Une fois lié à la membrane, l'anticorps est internalisé et libère la toxine qui va tuer la cellule par arrêt de la synthèse protéique [2]. Les immunotoxines en cours d'évaluation clinique dans le traitement de l'HCL ciblent le CD25 et le CD22, fortement exprimés par les cellules LTL.

5.2.1. Le LMB-2

Le LMB-2 est un anti-CD25 couplé à l'endotoxine de *Pseudomonas aeruginosa*. Son évaluation en essai clinique de phase I était prometteuse, mais la possibilité de perte d'expression du CD25 a rapidement conduit à tourner les recherches vers les anticorps ciblant le CD22 [49].

5.2.2. L'immunotoxine BL22

Plus récemment, une version à plus haute affinité du BL22, appelée HA22 ou moxetumomab pasudotox, a été développée.

En se liant au CD22, le HA22 est internalisé, inhibant la traduction des protéines et favorisant l'apoptose.[240]

Il représente une nouvelle option thérapeutique qui est actuellement disponible pour les patients atteints de LTL (avec ou sans BRAF V600E) et les patients atteints de LTL-V.

Les résultats préliminaires obtenus avec le moxetumomab pasudotox ont été prometteurs dans un essai clinique de phase 1 chez des patients atteints de LTL en rechute, avec un taux de réponse global (ORR) de 86%, dont une RC de 46% et aucune toxicité limitant la dose [241]. La dose maximale tolérée n'a pas été établie. Cependant, un syndrome de fuite capillaire et une microangiopathie thrombotique peuvent survenir et nécessitent une surveillance attentive. L'étude pivotale, multicentrique et à un seul bras avec le moxétumomab pasudotox a inclus un total de 80 patients atteints de LTL récidivant/réfractaire qui avaient ≥ 2 traitements systémiques antérieurs, dont ≥ 1 analogue de nucléoside purique.

Les patients ont reçu du moxétumomab pasudotox 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie intraveineuse les jours un, trois et cinq tous les 28 jours pendant ≤ 6 cycles. Une revue centrale indépendante en aveugle a déterminé la réponse à la maladie et le statut de la maladie résiduelle minimale (MRD). Parmi 80 patients (79 % d'hommes ; âge médian, 60,0 ans), le taux de réponse complète (RC) durable était de 30 %, le taux de RC était de 41 % et le taux de réponse objective (RC et réponse partielle) était de 75 % ; 64 patients (80 %) ont obtenu une rémission hématologique. Parmi les 80 patients (79 % d'hommes; âge médian, 60,0 ans), le taux de réponse complète durable (RC) était de 30 % (24 patients), le taux de RC était de 41,3 % (33 patients). Soixante-quatre patients (80%) ont obtenu une rémission hématologique et 27 patients (33,8%) ont obtenu une RC et une négativité de la MRD de la moelle osseuse évaluée par immunohistochimie.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'œdème périphérique (39 %), les nausées (35 %), la fatigue (34 %) et les maux de tête (33 %). Les EI graves liés au traitement, à savoir le syndrome hémolytique et urémique (7,5 %) et le syndrome de fuite capillaire (5%), étaient réversibles et généralement gérables par des soins de soutien et l'arrêt du traitement (7,5 %).[242]

En septembre 2018, le moxetumamab-pasudotox a été approuvé par la FDA pour le traitement de LTL après deux traitements systémiques antérieurs, dont un analogue de nucléoside purique[243].

5.2.3. L'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps humanisé igG1 anti CD52 qui se lie à la membrane cellulaire des lymphocytes normaux et malins[9].

L'expression du CD52 a été signalée dans 92 à 100 % des cellules malignes des LTL classiques et des LTL-v[244].

III. Recommandations thérapeutiques actuelles

Du fait des récentes avancées moléculaires et thérapeutiques dans la LTL,

la Société Française d'Hématologie (SFH) a rédigé en 2014 des recommandations pour cette maladie[245].

des recommandations internationales encore plus récentes ont été publiées en 2017 [162] et 2018 [161], des revues d'experts ont également été récemment publiées[12].

1. Indications thérapeutiques

Il est important de noter que tous les patients atteints de LTL ne nécessitent pas de traitement.

L'indication de traitement la plus courante est la présence de cytopénies, telles que

- la neutropénie avec une numération absolue des neutrophiles (ANC) $<1/\text{Nl}$.
- l'anémie avec une hémoglobine $<10\text{-}11 \text{ g/dL}$.
- Ou la thrombocytopénie avec des plaquettes $<100/\text{nL}$ [246],[168].

Les indications supplémentaires de traitement comprennent la lymphocytose maligne ($>5/\text{nL}$ ou $>20/\text{nL}$), la splénomégalie, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques malins et les infections fréquentes.

Ces critères supplémentaires sont importants pour les patients atteints de LTLv et de LTL après splénectomie, car ces patients n'ont généralement pas de cytopénie mais présentent une maladie plus agressive avec une lymphocytose.

Avant de commencer un traitement pour une maladie récidivante, il est important de déterminer si les cytopénies sont dues à la toxicité hématologique des traitements antérieurs ou à une LTL récidivante/réfractaire.

L'échantillon de biopsie de la moelle osseuse peut parfois montrer une infiltration significative de LTL jusqu'à 6 mois ou même plus après une monothérapie antérieure à base d'analogues de la purine, mais se résorber ensuite sans autre traitement. Ainsi, le traitement d'une LTL récidivante/réfractaire ne doit être envisagé que lorsque le restaging a été effectué à un intervalle suffisamment long, au moins 4-6 mois après le traitement antérieur .[246]

Même après 6 mois, les cytopénies résiduelles et la positivité de la moelle osseuse peuvent disparaître sans traitement supplémentaire. En cas de doute, l'augmentation des cytopénies et des tricholeucocytes circulantes au fil du temps suggère qu'un traitement pourrait être nécessaire, tandis que des cytopénies stables et des cellules LTL circulantes indétectables suggèrent qu'un traitement n'est pas nécessaire.

2. Évaluation de la réponse

L'évaluation de la réponse implique l'inspection des paramètres hématologiques, un examen physique complet, y compris une évaluation de la taille de la rate, puis une biopsie de la moelle osseuse pour déterminer si une hématopoïèse normale a été établie avec l'éradication de la leucémie.

L'évaluation du caractère complet de la réponse peut fournir des indications sur l'évolution clinique future. Les patients qui ont le plus long intervalle sans maladie ont généralement obtenu une rémission complète. L'évaluation de la réponse est une partie importante des soins. En général, il est recommandé de reporter la biopsie de moelle osseuse de suivi 4 à 6 mois après la fin du traitement par cladribine.

Après un traitement aux analogues de la purine, il peut y avoir une amélioration retardée et continue. La biopsie de la moelle osseuse après un traitement par la pentostatine est

généralement effectuée après une réponse clinique qui inclut une quasi-normalisation des paramètres hématologiques.

L'administration de 2 doses de consolidation de pentostatine après la fin du traitement d'induction a été la pratique générale, mais cette consolidation ne s'est pas avérée nécessaire. Chez les patients traités par pentostatine, l'absence de preuve clinique d'une réponse objective à 6 mois indique qu'il est temps de choisir une autre approche thérapeutique. En revanche, les patients qui présentent des preuves objectives d'une réponse à 6 mois ont été traités jusqu'à un an pour tenter d'obtenir une réponse optimale. [190]

2.1. Réponse complète

Les données accumulées confirment que l'obtention d'une réponse complète est associée à une plus longue durée de l'intervalle sans maladie. [247],[205],[171],[248] Bien que cette maladie ne soit pas guérissable avec le traitement actuel, les patients peuvent obtenir des rémissions durables qui ne nécessitent pas de traitement continu, sauf en cas de rechute symptomatique. [249] L'obtention d'une rémission complète étant l'objectif de la plupart des recherches thérapeutiques, il est essentiel de définir avec soin ce qu'est une réponse complète. [250]

Les patients en réponse complète doivent présenter : un quasi normalisation de la numération sanguine périphérique :

- hémoglobine >11g/dL (sans transfusion).
- plaquettes >100 000/mL
- numération absolue des neutrophiles >1500/mL.[121],[250]

La numération lymphocytaire, y compris les sous-ensembles lymphocytaires, peut être réduite pendant une longue période après l'exposition aux analogues de la purine. [229]

En fait, la moelle osseuse peut avoir besoin de plusieurs mois avant de se rétablir après un traitement par un analogue des purines. Par conséquent, les paramètres hématologiques standards requis pour une rémission complète sont acceptés à des valeurs légèrement inférieures à la normale.

Il est généralement recommandé de reporter l'évaluation de la réponse complète à la cladribine de 4 à 6 mois après le traitement. [121],[250]

Il doit y avoir régression de la splénomégalie à l'examen physique. Notamment, la plupart des études ont exigé la résolution de la splénomégalie palpable mais n'ont pas recommandé l'extension du traitement pour résoudre l'hypertrophie radiographique de la rate.

Bien que les tomodensitométries visant à évaluer le caractère complet de la réponse soient facultatives dans la pratique clinique, ces études pourraient être envisagées dans le cadre d'un essai clinique.

Pendant plus de trois décennies, la rémission complète était définie par des critères morphologiques avec la disparition des tricholeucocytes caractéristiques de la moelle osseuse. Maintenant que les colorations immunohistochimiques et les techniques de cytométrie de flux sont capables d'établir que la MRD est tout à fait évident chez de nombreux patients avec une coloration normale à l'hématoxyline et à l'éosine, la rémission complète sans MRD est également définie.

Les critères de définition d'une rémission complète avec ou sans MRD incluent maintenant l'utilisation de colorations immunohistochimiques (par exemple, CD20 et DBA.44) pour la biopsie de tréphine de la moelle osseuse afin de déterminer la présence de maladie résiduelle. L'utilisation de VE1 comme marqueur des cellules leucémiques présentant la mutation caractéristique BRAF V600E a également été rapportée comme étant utile pour mesurer la maladie de faible volume. [251],[252]

2.2. Réponse partielle

Une réponse partielle est définie par un quasi normalisation de la numération sanguine périphérique avec une amélioration d'au moins 50 % de l'organomégalie et de l'infiltration de la biopsie de moelle osseuse par les LTL. Ces patients peuvent rester asymptomatiques pendant de nombreuses années sans autre traitement.

Comme alternative, Dearden et al ont administré une deuxième cure de cladribine et utilisé le rituximab en association avec un analogue de la purine pour ceux qui n'ont pas obtenu une réponse optimale avec un analogue de la purine seul. D'autres chercheurs n'ont pas

opté pour un second traitement par un analogue de la purine, mais ont administré un anticorps monoclonal antiCD20 ou ont choisi de passer à un autre analogue de la purine pour obtenir une réponse optimale. [253],[249],[254] Bien que la plupart aient reconnu l'avantage d'obtenir une réponse complète, beaucoup ont indiqué que l'éradication complète de la MRD, qui peut nécessiter l'administration prolongée de thérapies immunosuppressives, ne peut actuellement être recommandée comme objectif thérapeutique bien établi. [250],[255],[256]

La reconnaissance du fait que l'étendue du MRD restant peut avoir un impact sur le potentiel de rechute doit être équilibrée par l'étendue de la thérapie utilisée pour atteindre cet objectif. En outre, certains hématologues réservent les nouvelles tentatives d'intervention aux personnes qui présentent une progression ou une persistance de la maladie symptomatique.

2.3. Maladie stable

On dit que les patients qui n'ont pas rempli les critères d'une rémission objective après le traitement ont une maladie stable.

Étant donné que les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes sont traités pour des raisons spécifiques, notamment des symptômes ou une baisse de leurs paramètres hématologiques, la stabilité de la maladie n'est pas un objectif acceptable.[246]

2.4. Progression de la maladie

Les patients qui présentent une augmentation des symptômes liés à la maladie ou une diminution de 25 % de leurs paramètres hématologiques sont considérés comme une progression de la maladie. De plus, une augmentation de 25 % de l'organomégalie basée sur les mesures du nadir atteint après le traitement suggère également une progression de la maladie.

Un effort doit être fait pour différencier une baisse des numérations sanguines liée aux effets myélosuppresseurs de la chimiothérapie de la progression de la maladie. La myélosuppression induite par la thérapie suit généralement le traitement, et le patient se rétablira avec l'observation.[246]

2.5. Détermination de la MRD après le traitement

La récurrence dans la LTL est due à la présence de cellules soit résistantes au traitement, soit protégées dans des niches physiologiques leur permettant d'échapper aux chimiothérapies. Ces cellules dans l'organisme du patient en RC constituent la maladie résiduelle (nous utiliserons l'abréviation MRD pour Minimal Residual Disease).

La MRD est actuellement défini comme des infiltrats de HCL reconnaissables par des colorations immunohistochimiques (IHC), mais pas par des colorations conventionnelles. [257] De nombreux hématopathologistes estiment le pourcentage de cellules sur la biopsie de tréphine de moelle osseuse en utilisant un anticorps monoclonal anti-CD20 ou DBA.44.

Chez les patients traités avec un anticorps monoclonal anti-CD20, l'utilisation de cette coloration peut être imprévisible. Par conséquent, l'application d'autres marqueurs pancellulaires B tels que CD79a et/ou des marqueurs spécifiques des LTL (par ex, VE1) ou DBA.44 sera nécessaire pour estimer la présence résiduelle de tricholeucocytes qui ne sont pas détectables par les colorations histologiques régulières.

Un groupe a recommandé que les efforts quantitatifs fiables comprennent des instructions spécifiques pour identifier l'étendue de la MRD. [258] Ces efforts pourraient également être combinés avec l'évaluation de la valeur du récepteur soluble de l'interleukine 2 en série pour déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. [259],[260]

Le risque de rechute prédit par la MRD a été regroupé dans un rapport unique :

- groupe I, <1 % de cellules positives, faible risque de rechute
- groupe II, 1 à 5 % de cellules positives par IHC, risque intermédiaire de rechute
- groupe III, >5 % de cellules positives par IHC, risque plus élevé de rechute.

La valeur clinique de ces groupes prédictifs doit être validée dans des études futures. [258]

Bien que la cytométrie en flux ait été utilisée pour quantifier la quantité de maladie résiduelle dans une aspiration de moelle osseuse, ces rapports dépendent d'un rendement cellulaire constant. En revanche, une biopsie de moelle osseuse de haute qualité fournit une

plateforme pour une évaluation potentiellement plus cohérente par coloration IHC.

L'uniformité de la détection et de la déclaration du MRD sera importante étant donné que les hématologues peuvent prendre des décisions de traitement sur la base de ces rapports. Un suivi à long terme des patients en réponse complète sera nécessaire pour déterminer l'importance du MRD dans la biopsie et/ou l'aspiration.

Tableau 4 : Évaluation de la réponse dans la LTL.[246]

Réponse	Critères de réponse
Réponse complète: (RC)	Quasi-normalisation de la numération sanguine périphérique : hémoglobine > 11 g/dL (sans transfusion) ; plaquettes > 100 000/mL ; numération absolue des neutrophiles > 1500/mL. Régression de la splénomégalie à l'examen physique. Absence de signes morphologiques de HCL sur le frottis de sang périphérique et l'examen de la moelle osseuse.
Délai d'évaluation de la réponse	L'examen de la moelle osseuse pour évaluer la réponse chez les patients traités par la cladribine ne doit pas être effectué avant 4 à 6 mois après le traitement. Chez les patients traités par la pentostatine, la moelle osseuse peut être évaluée après que la numération sanguine soit presque normalisée et que l'examen physique ne montre pas de splénomégalie.
RC avec ou sans maladie résiduelle minimale (MRD)	Chez les patients qui ont obtenu une RC, une évaluation immunohistochimique du pourcentage de MRD permettra de distinguer les patients ayant obtenu une RC avec ou sans preuve de MRD.
Réponse partielle (RP)	Une RP exige une quasi-normalisation de la numération sanguine périphérique (comme dans la RC) avec une amélioration d'au moins 50 % de l'organomégalie et de l'infiltration de la biopsie de moelle osseuse par les trichokeucocytes.
Maladie stable (SD)	Les patients qui n'ont pas satisfait aux critères d'une rémission objective après le traitement sont considérés comme ayant un SD. Étant donné que les patients atteints de HCL sont traités pour des raisons spécifiques, notamment les symptômes liés à la maladie ou le déclin de leurs paramètres hématologiques, le SD n'est pas une réponse acceptable.
Maladie évolutive (DP)	Les patients qui présentent une augmentation des symptômes liés à la maladie, une augmentation de 25 % de l'organomégalie ou

une baisse de 25 % de leurs paramètres hématologiques sont admissibles au DP. Il faut s'efforcer de différencier une baisse de la numération sanguine liée aux effets de la myélosuppression du traitement et le DP.

HCL récidivante

La rechute morphologique est définie comme la réapparition des HCL dans le sang périphérique, la biopsie de moelle osseuse ou les deux par des colorations morphologiques en l'absence de rechute hématologique. La rechute hématologique est définie comme la réapparition de cytopénie(s) en dessous des seuils définis ci-dessus pour la RC et la RP. Alors qu'aucun traitement n'est nécessairement nécessaire en cas de rechute morphologique, les décisions thérapeutiques en cas de rechute hématologique sont basées sur plusieurs paramètres (ex. paramètres hématologiques justifiant une intervention, réapparition de symptômes liés à la maladie).

CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

3. Traitement de première ligne

Les analogues des purines (PNA) avec la pentostatine ou la cladribine est le traitement standard de première ligne , avec des taux de RC de 70-90% et des intervalles libres >10 ans [190],[168],[205], [206]. Les deux molécules, d'efficacité identique, ont des effets secondaires et des modalités d'administration différentes [261].

En cas de haut risque de rechute : LTLv, VH4-34, IGHV non-mutés; Certains auteurs recommandent d'associer un anticorps monoclonal anti-CD20 avec un PNA.

Dans les recommandations 2018 du NCCN, l'inclusion dans un essai clinique, un traitement par IFN α , le rituximab en monothérapie, ou l'utilisation d'un autre PNA plus moins associé au rituximab, peuvent être proposés en cas de RP après un traitement par PNA afin d'approfondir la réponse [161].

Cas particuliers

en raison de la toxicité des PNA, en cas d'infection active, il est nécessaire de contrôler l'infection avant d'instaurer un PNA et, s'il n'est pas possible d'attendre, l'IFN α , la pentostatine à faible dose, le rituximab ou le vémurafénib (avant d'utiliser un PNA à dose standard) sont des options préférables[161],[12]

L'interféron alpha (IFN) peut également être une alternative chez les femmes enceintes.

4. Traitement de deuxième intention

Toutes les données publiées suggèrent qu'il n'y a pas de suivi à long terme montrant un plateau dans la survie sans échec.

A long terme, environ la moitié des patients rechutent dans les 5 premières années après le traitement de première ligne. Ils sont donc plus difficiles à traiter et présentent un risque élevé de voir leur SG réduite de manière significative et altérée. [206]

Les options thérapeutiques dépendent de la durée de réponse au dernier traitement reçu.

Pour une rémission de plus de 5 ans, l'ANP peut être efficace comme traitement de seconde ligne. Aucune différence significative en termes de RC ou de survie sans rechute (RFS) n'a été observée entre les patients qui sont restés sous leur PNA initial, ou ceux qui ont changé de traitement. [262],[206]

Pour une rémission entre 2 et 5 ans, la chimio-immunothérapie pourrait être une option alternative.

En cas de rechute survenant avant 2 ans, le diagnostic de HCL doit être confirmé et les facteurs de risque évalués. [121] Les patients doivent être considérés comme des patients atteints de HCL en rechute/réfractaire. Pour confirmer le diagnostic de HCL, la présence de la mutation BRAFV600E doit être vérifiée. L'association de la bendamustine avec le rituximab doit être envisagée.

Les 12 patients atteints de HCL ont reçu de la bendamustine à la dose de 70 mg/m² (six patients) ou 90 mg/m² (six patients) les jours 1 et 2 pendant six cycles à intervalles de 4 semaines avec du rituximab à 375 mg/m² les jours 1 et 15. Le taux de réponse global (ORR)

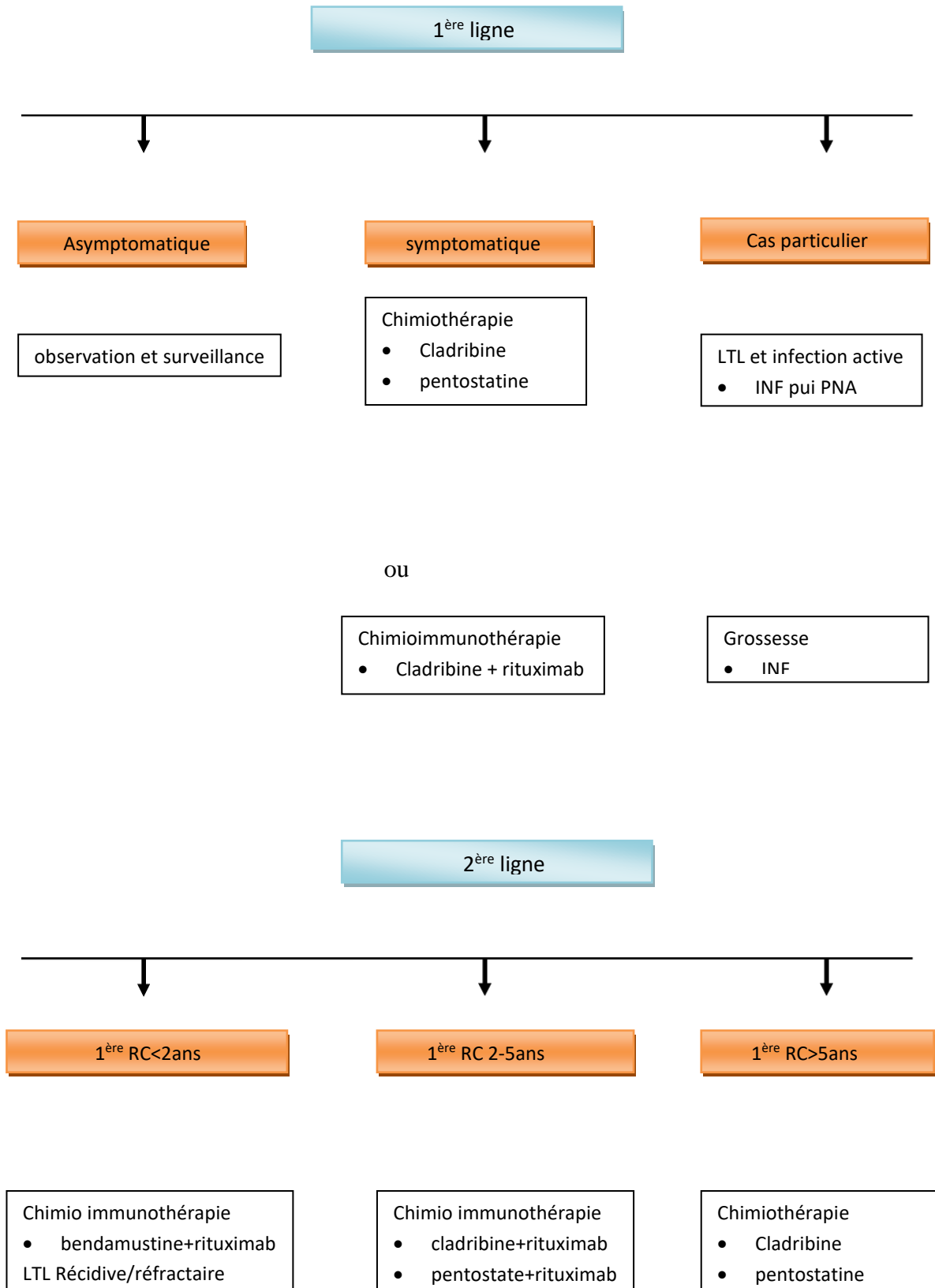
était de 100% avec trois et quatre CR dans chaque sous-groupe. La MRD était indétectable dans 67% et 100% des CR, respectivement et les six patients sans MRD sont toujours en RC après 30 à 35 mois de suivi. [263],[264]

Les traitements historiques, comme la splénectomie ou l'IFN α , doivent être gardés à l'esprit comme options thérapeutiques [246],[12].

Tableau 5 : Options de traitement de l'HCL à rechute multiple.

RC > 5 ans	re-traitement avec le même ou un autre PNA	
RC 2-5 ans	traitement avec le même ou un autre PNA, en association avec le rituximab	
RC < 2 ans / maladie réfractaire	la mutation BRAF V600E est présente	-inhibiteur de BRAF plus ou moins inhibiteur de MEK
	la mutation BRAF V600E est absente	-moxétumomab pasudotox -OU ibrutinib -OU rituximab + bendamutine

Leucémie à tricholeucocytes



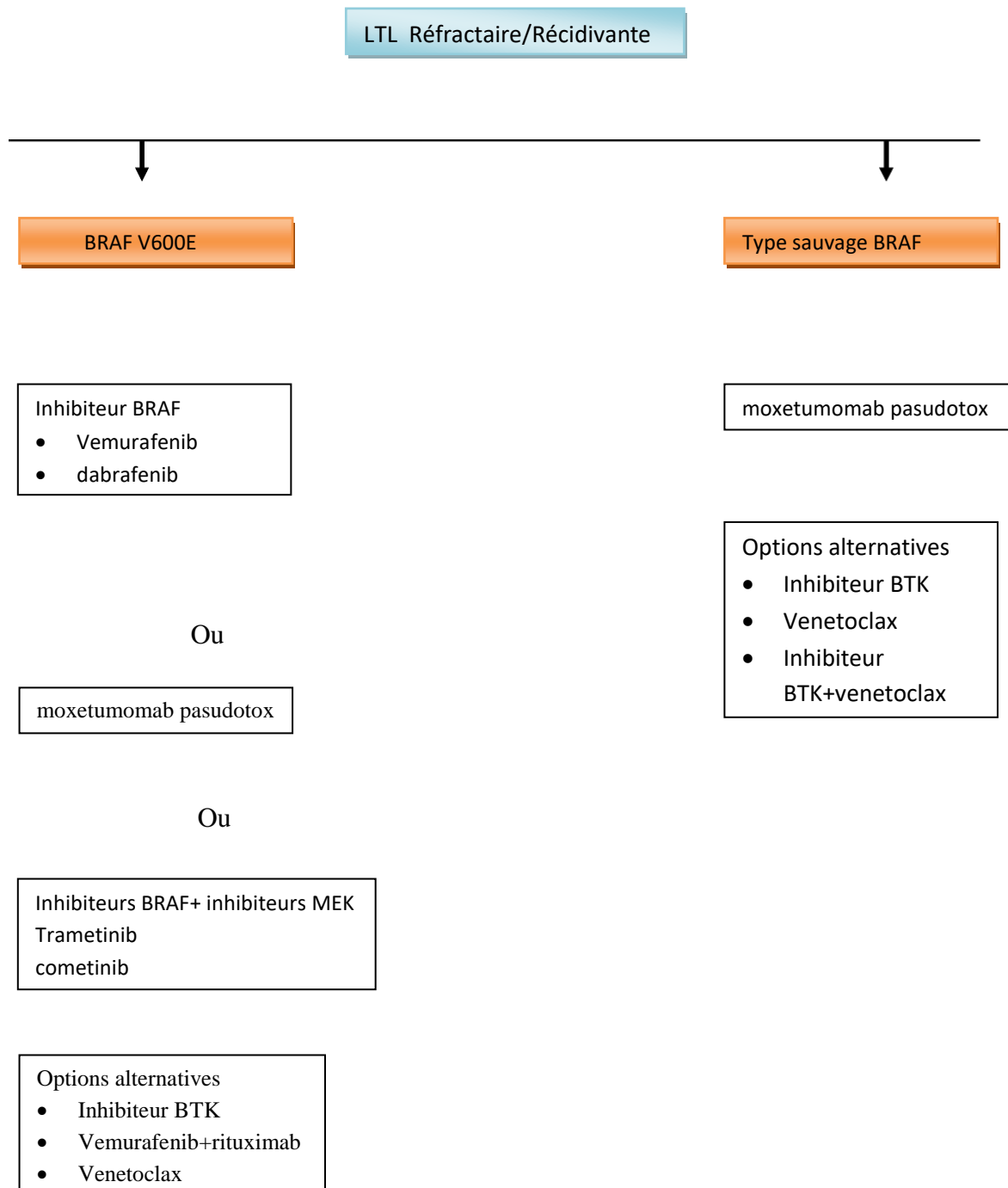


Figure 9 : Algorithme thérapeutique pour le traitement des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes (HCL)[12]

IV. Perspectives

De nouvelles molécules issues des dernières recherches sont actuellement en cours d'essais cliniques. L'association de plusieurs molécules, en particulier avec les anti-CD20, donne des résultats prometteurs.

1. Associations des PNA avec les anticorps monoclonaux anti-CD20

Le rituximab est un AcM chimérique murin/humain qui tue les cellules CD20 par apoptose et cytotoxicité dépendante des anticorps [265].

Les taux de RC étaient de 10 à 54% parmi 6 études sur le rituximab dans la HCL (10-25 patients chacune, 97 au total) [235],[238]. Sur les 51 patients de 5 études qui avaient besoin d'un traitement pour des cytopénies et qui avaient reçu au moins un analogue des purines auparavant, il y a eu 10 (20%) RC et 10 (20%) PR [235],[266]. Dans l'essai de Nieva et al. où les 24 patients avaient besoin d'un traitement et avaient déjà reçu un analogue des purines, on a enregistré 3 (13 %) RC et 3 (13 %) PR [236].

Ainsi, le Rituximab a eu une activité modeste en monothérapie pour l'HCL et son utilisation doit être conservée pour une combinaison avec des analogues de la purine ou d'autres agents. Une étude rétrospective actualisée sur 26 patients ayant reçu du rituximab avec l'analogue de la purine pentostatine (n=15) ou cladribine (n=11) a montré 88% de RC, ORR 96%, et survie sans récurrence (RFS) supérieur par rapport à l'analogue de la purine en monothérapie antérieure, avec HR 0,1 (p<.0001) [206].

Un essai prospectif de cladribine et rituximab (CDAR) dans l'HCL a été mis à jour par Ravandi et al. en 2015, rapportant 59 patients recevant du rituximab 1 mois après la cladribine en première ligne [267],[14]. Après un suivi médian de 60 mois, le taux de RC était de 100%, avec une survie sans échec à 5 ans de 95%. Le taux de RC MRD négatif était de 19% un mois après la cladribine et de 76% après le rituximab.

Pour déterminer la MRD, des évaluations de la moelle osseuse ont été effectuées 1 et 3 mois après la cladribine, c'est-à-dire juste avant et après la cure de 8 semaines de rituximab. Par la suite, la MRD a été évaluée par le sang périphérique. En utilisant ce régime, les patients

atteints de HCL en rechute ont atteint 100 % de RC (n=14), et 64 % de RC sans MRD.

Chez les HCLv non traités, 86 % des 7 patients ont obtenu une RC et 71 % une RC sans MRD. Quatre patients HCL non traités et 2 patients HCLv ont eu une récurrence de la MRD après une RC sans MRD, mais comme la MRD de la moelle osseuse n'a pas été évaluée après 3 mois, on ne sait pas combien de patients ont réellement eu une rechute de la MRD.

Une méta-analyse a confirmé l'efficacité de l'association cladribine-rituximab [268].

dans un essai randomisé de cladribine plus rituximab en 2009, Portant sur les patients avec une LTLc en première ligne, avec une LTLc en rechute, et avec une LTLv. Les patients ont été randomisés entre 8 doses hebdomadaires de rituximab commencées le même jour que la cladribine (jour 1) ou 6 mois après la cladribine si/quand une MRD était observée dans le sang. Ce schéma permet une synergie en rendant la cellule maligne plus sensible à l'analogue de la purine par le rituximab [269],[270]. En retardant le rituximab d'un mois, la synergie n'est pas atteinte, car la cladribine ne dure que quelques heures ou quelques jours après son administration [271]. Cet essai est en cours, le groupe non traité ayant terminé la randomisation et le groupe ayant subi une rechute continuant la randomisation, les deux groupes ayant obtenu des taux de RC de 100 %.

Dans le cas de l'HCLv, les patients n'ont reçu que de la cladribine-rituximab concomitante sans randomisation, et nous avons rapporté 90 % de RC et 80 % de RC sans MRD chez 10 patients [272]. En comparaison, 39 patients atteints d'HCLv traités historiquement avec de la cladribine seule et rapportés rétrospectivement, n'ont obtenu que 8% de RC et 44 % d'ORR [18,[132],[273].

Sur la base de ces résultats, les patients atteints de HCLv ne devraient plus recevoir d'analogue de la purine en monothérapie, même en cas de maladie précoce.

L'association d'anticorps monoclonaux anti-CD20 avec la bendamustine, qui est à la fois un agent alkylant et un PNA, apparaît très efficace dans la LTL.

En 2010, nous avons commencé un essai randomisé sur le rituximab en association avec soit la bendamustine soit la pentostatine, pour les HCL à rechutes multiples. La cladribine n'a pas été utilisée car de nombreux patients avaient déjà reçu plusieurs traitements à la

cladribine. Pour s'assurer que la dose de bendamustine était appropriée avant la randomisation, les patients ont reçu 70 (n=6) puis 90 (n=6) mg/m² de bendamustine les jours 1 et 2 de 6 cycles à 28 jours d'intervalle, avec du rituximab 375/m² administré les jours 1 et 15 [264].

L'ORR chez les 12 patients était de 100%, avec des CR chez 4 des 6 patients à 90 mg/m² contre 3 des 6 patients à 70 mg/m² de bendamustine. Les taux de RC MRD-négatifs, 67% contre 33%, et le temps jusqu'à la RC 111 contre 223 (p=.057) jours, étaient supérieurs avec la dose plus élevée de bendamustine, justifiant la dose plus élevée de bendamustine pour les patients randomisés.

Cet essai est en cours, randomisant les patients entre pentostatine-rituximab et bendamustine-rituximab (BR). Les combinaisons de rituximab et d'analogues de la purine sont très efficaces pour obtenir une RC et une RC MRD négative, mais avec des toxicités dues à l'immunosuppression de l'analogue de la purine. Une RC négative pour le MRD a récemment été rapportée chez quatre patients âgés non traités utilisant quatre cycles de BR [274] et chez un patient utilisant la bendamustine et l'Obinutuzumab [263].

Une étude rétrospective de 32 patients traités par pentostatine (n=25), pentostatine suivie de rituximab (n=5) et cladribine (n=2) a montré que la MRD à 3 et 6 mois prédisait fortement la survie sans progression, bien que les moelles osseuses n'aient été prélevées que chez un tiers des patients[275].

2. Inhibiteurs de la voie du BCR

La survie des HCL dépend de l'interaction d'éléments du microenvironnement comme CXCR4, CCL3, CCL4 et CCL4 avec le récepteur des cellules B (BCR) et/ou la tyrosine kinase de Bruton (BTK) [276],[82].

La signalisation du BCR favorise la survie des cellules HCL [277]. L'hypométhylation des voies de signalisation BCR et BRAF MAPK a également été documentée dans les HCL, soutenant l'importance de ces deux voies dans la pathogenèse des HCL [278].

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui est devenu le traitement standard de plusieurs tumeurs malignes à cellules B telles que la leucémie

lymphocytaire chronique, le lymphome à cellules du manteau et le lymphome lymphoplasmocytaire [279] [280].

In vitro, les HCL, y compris les HCLv, expriment uniformément la protéine BTK et l'ibrutinib inhibe significativement la prolifération des HCL [82].

Une étude multicentrique de phase II a été menée et les résultats préliminaires avec 28 patients inaptes aux analogues de purine ou en rechute après ces derniers ont été présentés lors du congrès annuel de l'ASH de 2016 [281]. L'âge médian des patients était de 65 ans (fourchette : 43-78) et les patients ont reçu une médiane de quatre lignes de traitements (fourchette : 1-11). L'ORR était de 46 % et le taux de CR était de 14 %.

Il est intéressant de noter que huit patients (29 %) ont présenté une maladie stable ne répondant pas aux critères de RP mais ont obtenu un bénéfice clinique, notamment une résolution des symptômes et une amélioration de la numération sanguine normale.

Vingt patients (71 %) sont restés sous traitement lors du suivi médian de 22 mois. Cette étude de phase II est toujours en cours.

L'ibrutinib semble représenter un futur traitement alternatif dans les HCL récidivants/réfractaires.[282]

3. Inhibiteurs spécifiques ciblant la voie BRAF

3.1. Vémurafénib en monothérapie

Le vémurafénib est une substance de bas poids moléculaire, disponible par voie orale, inhibitrice de la sérine-thréonine kinase BRAF. et a démontré une activité significative chez les patients atteints de mélanome et, par la suite, dans les cancers BRAF-V600E positifs,[283] y compris les patients atteints de LTL.[16],[284] La dose de vemurafenib et la durée du traitement restent à déterminer.

Il existe quelques rapports de patients traités par vemurafenib en monothérapie à la dose de 960 mg b.i.d. [16], [285]. Le traitement a été efficace, avec un taux élevé de réponse objective, même si une RC moléculaire n'a pas été réellement obtenue.

Le traitement a été bien toléré mais a nécessité une surveillance attentive. La progression d'une leucémie myélomonocytaire chronique RAS-mutante a été rapportée après l'initiation du vemurafenib chez un patient traité pour un mélanome métastatique BRAF-mutant [286]. L'inhibition de BRAF, qui entraîne l'activation de ERK, peut également favoriser la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en l'absence de mutations RAS [287].

Dans une publication décrivant deux études, le vemurafenib (960 mg deux fois par jour) a été administré à 54 patients atteints de LLC en rechute/réfractaire pendant 16 ou 18 semaines. L'ORR des études était de 96% et 100%, avec une CR chez 35% et 42% des patients, respectivement. Avec un suivi médian de 23 mois, la survie médiane sans rechute (RFS) était de 19 mois pour les patients avec une RC contre 6 mois pour les patients avec une réponse partielle (PR).

Dans une étude américaine, la RFS et la OS à 1 an étaient respectivement de 73% et 91%. Les effets indésirables les plus fréquents étaient cutanés et articulaires. Sept patients ont eu une seconde tumeur maligne, dont un patient atteint de mélanome [16].

Dietrich et al [284] ont évalué l'efficacité du vemurafenib à faible dose. Vingt et un patients atteints de LTL lourdement prétraités ont été traités par vemurafenib (de 240 à 1920 mg/jour). La durée médiane du traitement était de 90 jours. L'efficacité, la toxicité et l'inhibition complète de la phosphorylation de ERK ont été observées avec 240 mg administrés deux fois par jour. Les taux et la cinétique de la réponse étaient indépendants de la dose et de la durée du traitement. Lorsque la progression est survenue après l'arrêt du vemurafenib, le retraitement a induit une nouvelle réponse.

Cette étude a donc démontré l'efficacité de doses plus faibles de vemurafenib dans la LTL [284].

Chez 6 patients atteints de LTL avec une mutation BRAF V600E, les patients atteints de LTL avec une infection active (à la fois en première ligne et en rechute) ont reçu du vemurafenib à faible dose (480-960 mg/jour) ; tous ces patients ont obtenu une réponse rapide et ont récupéré de leurs infections [288].

Dans une expérience de vie réelle en France, 10 patients atteints de LTL avec une mutation BRAF V600E ont été traités par vemurafenib (1920 mg/jour) pendant 16 semaines (âge médian 68, nombre médian de lignes précédentes 3). L'ORR était de 100%, et le taux de CR de 60%. Un patient est décédé en raison de la progression de la LTL. La durée médiane de la réponse (DOR) et la survie médiane sans progression (PFS) étaient respectivement de 9,2 et 14,1 mois [285].

3.2. Inhibiteurs de BRAF associés à des inhibiteurs de MEK

un autre inhibiteur de BRAF, Le dabrafénib , a été utilisé avec succès chez un patient avec une LTL en rechute [289].

L'association du dabrafénib (150 mg b.i.d.) et du tramétinib (2 mg une fois par jour), un inhibiteur de MEK, a été évaluée dans la LTL récidivant/réfractaire.

Dans un essai de phase 2, 43 patients atteints de LTL prétraités ont reçu en continu du tramétinib (2 mg une fois par jour) et du dabrafénib (150 mg deux fois par jour) jusqu'à progression de la maladie, décès ou toxicité inacceptable.

Près de la moitié de ces patients avaient reçu >4 lignes de traitement précédentes. L'ORR était de 78% (32/41 patients évaluable), avec un taux de CR de 49% (20/41, dont 6 ont atteint une CR avec une négativité de la MRD). La SSP et la SG à 12 mois étaient de 98%. Quarante-neuf pour cent des patients ont présenté un effet indésirable de grade 3/4, l'hyperglycémie, l'anémie et la neutropénie étant particulièrement fréquentes.

Les effets indésirables ont conduit à une réduction de la dose chez 42 % des patients et ont été la principale cause d'arrêt du traitement (5/8 patients) [290].

3.3. Vemurafenib plus rituximab

l'association d'un anti-CD20 avec un inhibiteur de BRAF est l'une des approches les plus prometteuses dans la LTL [291] .

Dans l'essai de phase 2 HCL-PG03, 31 patients (âge médian de 59 ans) atteints de HCL récidivant/réfractaire ont reçu du vemurafenib (960 mg deux fois par jour) pendant 8 semaines avec rituximab concomitant (375 mg/m²) toutes les 2 semaines, suivi de rituximab 4 fois (toutes les 2 semaines) après avoir terminé le vemurafenib.

L'ORR était de 100%, avec une CR chez 26/27 patients (96%). La MRD était négative

chez 17/27 patients (63%). Après un suivi médian de 26 mois, seuls 4 patients ont rechuté, tous avaient une MRD positive et 3 d'entre eux avaient déjà reçu des inhibiteurs de BRAF en monothérapie. Seuls 1/17 patients négatifs avaient un MRD positif à la fin du suivi et présentaient toujours une RC à 40 mois. Le régime sans chimiothérapie a été bien toléré et n'a pas entraîné de myélosuppression [292].

Actuellement, un essai clinique recrute des patients atteints de HCL non traités précédemment et associe le vemurafenib à l'obinutuzumab.

Tableau 6 : Thérapies utilisées ou testées dans les LTL/LTLv.[293]

Agent(s)	Voie	Maladie	Ligne de ttt	Cible	Chimiothérapie
Cladribine	IV,SC	HCL	≥First line	–	Oui
Pentostatin	IV	HCL	≥First line	CD20	non
Rituximab	IV	HCL/HCLv	≥Second line	CD20	oui
Cladribine-rituximab	IV	HCL/HCLv	≥First line	CD20	oui
Pentostatin–rituximab	IV	HCL/HCLv	≥Third line	CD20	oui
Bendamustine–rituximab	IV	HCL HCLv	≥Third line	CD20	oui
Moxetumomab pasudotox	IV	HCL/HCLv	≥Third line	CD22	Non
Ibrutinib	Oral	HCL HCLv	≥Second line ≥First line	BTK	Non
<u>Vemurafenib</u>	<u>Oral</u>	<u>HCL</u>	<u>≥Second line</u>	<u>BRAF</u>	<u>No n</u>
<u>Dabrafenib/Trametinib</u>	<u>Oral</u>	<u>HCL</u>	<u>≥Third line</u>	<u>BRAF/ MEK</u>	<u>Non</u>

BTK: Bruton 's tyrosine kinase; HCL: hairy cell leukemia; HCLv: HCL variant; IV: intraveineuse; MEK: mitogen-activated protein kinase enzyme; SC: sous cutanée.

Tableau 7 : Essais cliniques disponibles pour les LTL/LTLv.[293]

Agent(s)	Voie	Maladie	Ligne de ttt	Cible	Chimiot hérapie	Lieu
Cladribine Rituximab	IV	HCL	Second line	CD20	oui	NIH
Pentostatin–Rituximab versus Bendamustine–Rituximab	IV	HCL/HCLv	≥Third line	CD20	Oui	NIH
Moxetumomab pasudotox avec rituximab	IV IV	HCL/ HCLv	≥Second line	CD22	Non	NIH
Ibrutinib	Oral	HCL/HCLv	≥Second line ≥First line	BTK	Non	OSU and others
Vemurafenib Obinutuzumab	with Oral IV	HCL	First line	BRAF and CD20	Non	MSKCC
Vemurafenib-Cobimetinib and/or Obinutuzumab	Oral IV	HCL	≥Third line	BRAF -MEK and CD20	Non	Italy

OSU: Ohio State University; NIH: National Institutes of Health; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

V. Traitement de la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-V) :

1. Options thérapeutiques actuelles :

1.1. Chirurgie et radiothérapie

1.1.1. Splénectomie

Dans une étude réalisée par Matutes et al en 2001, 74% (13 sur 19) des patients atteints de LTL-v ont obtenu une réponse hématologique après splénectomie,[132] avec une durée médiane de réponse de 4 ans. Certains auteurs suggèrent également qu'une splénectomie antérieure peut améliorer la réponse à une chimiothérapie à base d'alkylateurs et d'analogues de nucléosides puriques chez les patients atteints de LTL-v.

Par conséquent, la splénectomie est une option thérapeutique potentielle pour les LTL-v, que ce soit en première ligne ou en traitement ultérieur, car elle peut corriger les cytopénies et éliminer une partie importante de la maladie. Les patients qui subissent une splénectomie devront recevoir des vaccins avant l'opération pour se protéger contre les organismes encapsulés.

1.1.2. Irradiation splénique

L'irradiation splénique est un traitement palliatif de l'hypersplénisme et des douleurs spléniques chez les patients atteints de troubles lymphoprolifératifs ou myéloprolifératifs. [294] Elle est le plus souvent utilisée pour la leucémie lymphocytaire chronique et est bien tolérée.[295] Environ 85 à 90 % des patients obtiennent une résolution de la splénomégalie symptomatique qui dure de 6 à 12 mois.[295],[296]

Par conséquent, l'irradiation splénique peut être une alternative utile à la splénectomie pour les patients âgés ou ceux qui ne sont pas des candidats à la chirurgie. Dans un rapport de cas de Sgarabotto et al, une RC a été obtenue avec une radiothérapie splénique seule chez un patient de 79 ans atteint de LTL-v.[297]

Sasaki et al ont rapporté le cas d'un patient atteint de LTL-v récidivant et traité par irradiation splénique suivie d'alemtuzumab. Bien que le patient n'ait pas obtenu de RC/PR avec l'irradiation seule, celle-ci a atténué la splénomégalie (la taille de la rate est passée de 12 à 4 cm sous le rebord costal gauche) et a réduit le nombre de cellules leucémiques circulantes.[298] Ces rapports de cas suggèrent que l'irradiation splénique peut être une alternative potentielle à la splénectomie pour les patients âgés symptomatiques présentant des risques chirurgicaux élevés et des options de traitement limitées.

1.2. L'Interféron

Contrairement à la LTL-C, les patients atteints du LTL-V sont résistants à l' IFN- α . en effet, une étude menée par Sainati et al, 7 patients atteints de LTL-V traités par IFN- α n'ont montré aucune réponse objective.[131] tandis qu'une autre étude montrant que 14% (2/14 patients) des patients LTL-v ayant reçu de l'IFN- α ont obtenu des réponses partielles transitoires,[132] Ces mauvaises réponses peuvent être dues à un faible nombre de récepteurs de IFN- α , qui sont plus abondants dans les LTL-c.[299]

Cependant, l'IFN- α semble être plus efficace dans la LTL-JV (RG : 35%). [300]

1.3. Les Analogues de purine

Les Analogues de purine, la cladribine et la pentostatine, sont le traitement initial de choix pour la LTL-c avec des taux de réponse exceptionnels et une longue survie globale OS, même lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie.[301],[302]

Cependant, leurs effets en monothérapie dans la LTL-v sont sous-optimaux. Dans une étude portant sur des patients atteints de LTL-v (n=6) traités par 5 jours de cladribine, le taux de réponse global était de 33% (2/6 ont obtenu des réponses partielles) et les réponses ont duré plus de 60 mois et plus de 29 mois, respectivement.[303]

Cette réponse sous-optimale fait partie des données d'autres études rétrospectives montrant que la majorité des patients atteints de LTL-v n'obtiennent qu'une RP transitoire et rarement une RC.[131],[132],[304],[273]

Des résultats similaires ont été documentés avec la pentostatine, 54 % des patients obtenant une RP avec une durée médiane de réponse d'environ 15 mois.[132]

Sur la base de ces résultats, les patients atteints de LTL-v ne devraient plus recevoir d'analogues de purine en monothérapie, même en traitement initial.

1.4. Les anticorps monoclonaux :

1.4.1. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui a été utilisé dans les tumeurs malignes à cellules B exprimant le CD20.[301],[236]

Plusieurs rapports de cas ont démontré l'efficacité du rituximab, soit seul, soit comme traitement de consolidation après splénectomie, dans le traitement des LTL-v.

Narat et al ont rapporté le cas d'un homme de 53 ans atteint de LTL-v réfractaire qui a été traité par Rituximab hebdomadaire pendant 4 semaines, après laquelle il a obtenu une RC.[305]

Au moment de la publication, le patient était en RC depuis plus de 19 mois. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres rapports de cas, suggérant que le Rituximab est un traitement prometteur pour les patients atteints de LTL-V.[306],[307]

1.4.2. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps humanisé IgG1 anti CD52 qui se lie à la membrane cellulaire des lymphocytes normaux et malins .[9] L'expression du CD52 a été signalée dans 92 à 100 % des cellules malignes des LTL classiques et des LTL-v.[244] Cependant, l'efficacité de cet agent est limitée à quelques rapports de cas.

Telek et al ont rapporté le cas d'un homme de 58 ans atteint de LTL-v qui a reçu de l'alemtuzumab chaque semaine pendant 12 semaines.[308] Une rémission hématologique a été obtenue après 8 semaines de traitement. Une autre étude a rapporté le cas d'un patient atteint de LTL-v réfractaire qui a reçu de l'alemtuzumab après un prétraitement par irradiation splénique.[306] Le traitement avec 24 mg d'alemtuzumab a éradiqué les cellules leucémiques

du sang au jour 9, la splénomégalie a disparu et une RC a été confirmée.

L'activité de l'alemtuzumab chez ce patient a été confirmée dans l'étude in vitro, montrant que l'alemtuzumab induisait la mort des cellules leucémiques selon le mécanisme de cytotoxicité dépendant du complément. Compte tenu de la rareté des données, on ne sait pas si l'alemtuzumab est efficace dans les LTL-v.

2. Nouvelles options thérapeutiques

2.1. Les conjugués anticorps-toxine

2.1.1. L'immunotoxine BL22

BL22 est une Immunotoxine recombinante constituée de la portion Fv de l'anticorps anti-CD22 RFB4 fusionnée à un fragment d'exotoxine-A de Pseudomonas avec une activité antinéoplasique potentielle. [9]

L'immunotoxine BL22 se lie au CD22, un antigène exprimé dans les tumeurs malignes des cellules B, délivrant ainsi sa toxine directement aux cellules tumorales.

Le BL22 n'est actuellement pas disponible pour être utilisé dans le traitement de la LTL ou de la LTL-v. Dans un essai de phase 1, 3 patients atteints de LTL-v ont été traités par BL22 et ont obtenu une RC sans MRD.[309],[310] Ce protocole prévoyait 2 cycles de traitement de consolidation, indépendamment de la présence ou de l'absence de MRD. Deux patients ont rechuté dans l'année qui a suivi, mais la RC a été obtenue avec un nouveau traitement par BL22. Dans cet essai, les toxicités associées au BL22 comprenaient un syndrome hémolytique et urémique réversible et un syndrome de libération de cytokines limitant la dose et se caractérisant par de la fièvre, de l'hypotension et de l'arthralgie, mais ces toxicités n'ont pas été observées chez les trois patients atteints de LTL-v.

2.1.2. Moxetumomab pasudotox

Plus récemment, une version à plus haute affinité du BL22, appelée HA22 ou moxetumomab pasudotox, a été développée.[293] En se liant au CD22, le HA22 est internalisé, inhibant la traduction des protéines et favorisant l'apoptose.[240]

Dans l'essai de phase 1 du moxetumomab pasudotox dans la LTL, deux patients atteints du LTL-v ont été recrutés[311] mais les réponses n'ont pas été spécifiquement décrites.

Dans un essai multicentrique de phase 3, trois patients atteints de LTL-v et présentant une charge de morbidité élevée ont été recrutés. Aucun de ces patients n'a atteint une RC avec le moxetumomab pasudotox.[242]

Cependant, il a été démontré qu'il était assez efficace pour les LTL-c récidivants/réfractaires avec un taux de réponse complète de 30%. Parmi les répondeurs complets, 85 % ont obtenu une négativité de la MRD par immunohistochimie.[242]

Sur la base de ces résultats, le moxetumomab pasudotox a été approuvé par la FDA en 2018 pour le traitement des patients atteints de LTL récidivant/réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs comprenant au moins un analogue de nucléoside purique.[240] Cependant, compte tenu des données limitées, on ne sait pas si cet agent est efficace dans les HCL-v.

2.2. Chimio Immunothérapie

En s'appuyant sur le succès des chimiothérapies et des immunothérapies en tant qu'agents uniques dans les LTL et d'autres tumeurs malignes à cellules B, une chimio-immunothérapie combinée a été étudiée dans les LTL-v.

Chow et al ont rapporté que le rituximab peut sensibiliser les cellules B malignes aux chimiothérapies comme la cladribine.[270]

Dans une étude, 5 patients atteints de LTL-v ont reçu 5 jours de cladribine suivis de 8 doses hebdomadaires de rituximab.[312] Les 5 patients ont atteint une RC, et 2 patients sont restés en RC pendant une durée médiane de 13,5 mois. De même, une autre étude a traité 10 patients atteints de LTL-v avec de la cladribine et du rituximab en concomitance[272] (5 jours de cladribine 0,15 mg/kg et rituximab hebdomadaire 375mg/m² pendant 8 semaines). À 6 mois, 9 des 10 patients avaient atteint une RC. La MRD a été évaluée en examinant la présence de cellules suspectes dans la biopsie de moelle osseuse par immunohistochimie ou la présence de cellules leucémiques (définies comme des cellules CD22 positives) dans l'aspirat de moelle ou le sang par cytométrie de flux. Huit des neuf patients étaient négatifs pour la

MRD après une période médiane de 27 mois. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée.

Visentin et al ont également rapporté 3 patients atteints de LTL-v qui ont été traités par 4 cycles de bendamustine avec rituximab.[274] Les 3 patients étaient âgés et ont pu terminer le régime avec des toxicités tolérables. Les 3 patients ont atteint une RC et sont restés en RC après 19 mois de suivi.

Ces rapports suggèrent que la chimio-immunothérapie produit des réponses supérieures à la thérapie à agent unique et devrait être envisagée chez les patients aptes.

2.3. Inhibiteurs de la voie du BCR

L'ibrutinib est un inhibiteur oral à petite molécule de la tyrosine kinase de bruton (BTK), qui est uniformément exprimée sur les tricholeucocytes.[301] Il est actuellement autorisé pour le traitement des troubles lymphoprolifératifs à cellules B (y compris le lymphome à cellules du manteau, le lymphome de la zone marginale et la leucémie lymphocytaire chronique) et la maladie aiguë du greffon contre l'hôte après une transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT).

La BTK joue un rôle crucial dans la signalisation des récepteurs des cellules B et son inhibition stoppe la prolifération et la survie des tricholeucocytes de manière dose-dépendante. On suppose que l'ibrutinib inhibe la signalisation du CXCR4, qui est fortement exprimé dans les tricholeucocytes. De plus, l'ibrutinib régule à la baisse l'activation de la voie MAPK/ERK, ce qui réduit en fin de compte la prolifération et la survie des tricholeucocytes[82].

Un essai de phase 2 multicentrique à un seul bras est actuellement en cours pour évaluer l'ibrutinib en monothérapie dans le traitement de la LTL classique et de LTL-V.

Au moment de la publication des résultats intermédiaires, 3 des 11 patients atteints d'LTL-V avaient obtenu une réponse partielle.[313] Cependant, 2 patients ont finalement abandonné l'ibrutinib en raison de toxicités.

Plusieurs rapports de cas d'utilisation de l'ibrutinib chez des patients atteints de LTL-V ont également été publiés. Bohn et al ont rapporté le cas d'un homme de 82 ans présentant de multiples comorbidités médicales et chez qui on a diagnostiqué une LTL-V à l'âge de 77 ans.[314] Il a d'abord été traité par bendamustine plus rituximab, mais a dû interrompre le traitement en raison du développement d'une réaction d'hypersensibilité de type IV à la bendamustine. Il a ensuite reçu de la cladribine, puis de l'ofatumumab, sans réponse objective. Enfin, il a été traité par l'ibrutinib en tant que traitement de secours non autorisé et a obtenu une diminution de >50% de la splénomégalie et une résolution de la lymphocytose. [314]

De plus, Jain et al ont rapporté qu'une personne de 79 ans diagnostiquée avec une LLC et une LTL-V a bien répondu à l'ibrutinib et au venetoclax.[315]

Ces premiers résultats de l'ibrutinib dans les LTL-V restent prometteurs et d'autres études évaluant les raffinements de l'inhibition des BTK, y compris les schémas d'association, ou les approches stratifiées en fonction du risque ciblant les patients présentant des délétions ou des mutations de TP53, pourraient améliorer les réponses globales.

2.4. Inhibiteurs de MAP2K1

Des mutations activatrices de MAP2K sont observées chez près de la moitié des patients atteints de LTL-v[316],[317] et les inhibiteurs de MEK constituent donc des options thérapeutiques potentielles intéressantes.

Le trametinib est un inhibiteur de MEK qui se lie de manière réversible à MEK1 et MEK2, empêchant la phosphorylation en aval de ERK, diminuant ainsi la prolifération et la survie cellulaires. Il est actuellement approuvé par la FDA (food and drug administration) pour le traitement du mélanome mutant BRAF p.V600E. Cependant, à ce jour, aucun essai prospectif n'a été publié pour évaluer son utilisation dans les LTL-v.

Une étude [318] a rapporté le cas d'un homme de 52 ans atteint d'une LTL-v récidivant/réfractaire qui avait déjà reçu plusieurs lignes de traitement dont la cladribine, le BL22, la pentostatine/rituximab, la splénectomie, le rituximab en monothérapie, l'ibrutinib, la bendamustine/rituximab et la transplantation allogénique d'un donneur non apparenté compatible. Sa maladie a rechuté au jour +350 après la transplantation, date à laquelle le

séquençage de son sang périphérique a révélé une mutation somatique MAP2K1 p.K57N qui active de manière constitutive les MEK. Le patient a commencé à prendre du tramétinib à raison de 2 mg par jour par voie orale en monothérapie et a obtenu une RP, ce qui suggère un rôle potentiel pour le tramétinib dans le sous-groupe de patients porteurs de mutations dans MAP2K1.

un essai de phase 2 évalue actuellement le binimetinib, un inhibiteur de MEK, chez des patients atteints de LTL classique réfractaire et de HCL-v.[319]

2.5. La thérapie CAR T-cell et transplantation de cellules hématopoïétiques

Les cellules T à récepteur d'antigène chimérique (également appelées cellules T CAR) sont des cellules T qui ont été génétiquement modifiées pour produire un récepteur de cellule T artificiel destiné à être utilisé en immunothérapie.

Les récepteurs antigéniques chimériques (CAR, également appelés immunorécepteurs chimériques, récepteurs chimériques des cellules T ou récepteurs artificiels des cellules T) sont des protéines réceptrices qui ont été modifiées pour donner aux cellules T la nouvelle capacité de cibler une protéine spécifique. Les récepteurs sont chimériques parce qu'ils combinent les fonctions de liaison à l'antigène et d'activation des cellules T dans un seul récepteur.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques multipotentes, généralement dérivées de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon ombilical[320] [41] [321] Elle peut être autologue (les propres cellules souches du patient sont utilisées), allogénique (les cellules souches proviennent d'un donneur) ou syngénique (d'un jumeau identique)[320] [41].

Elle est le plus souvent pratiquée pour des patients atteints de certains cancers du sang ou de la moelle osseuse, comme le myélome multiple ou la leucémie[41]. Dans ces cas, le système immunitaire du receveur est généralement détruit par radiothérapie ou chimiothérapie avant la transplantation. L'infection et la maladie du greffon contre l'hôte sont les principales complications de la GCSH allogénique[41].

En raison du succès de l'HCT dans d'autres hémopathies malignes, la question se pose de savoir si cette approche serait efficace dans les LTL-v. De même, étant donné que les LTL-v expriment le CD19, cette maladie peut être potentiellement abordée avec le CAR-T CD19. Cependant, les données disponibles concernant l'utilité de la transplantation autologue ou allogénique ou de la CAR-T sont limitées. En ce qui concerne l'autogreffe, elle n'est généralement efficace que chez les patients présentant une maladie sensible à la chimiothérapie et n'est pas curative dans les troubles lymphoprolifératifs chroniques. Dans un rapport de Goldaniga et al,[322] un patient atteint de LTL-v agressif en rechute a subi une autogreffe en utilisant un régime de conditionnement de melphalan 200 mg/m² et de thiotepa 15 mg/kg. Ce patient a obtenu une RC clinique et moléculaire mais n'a maintenu sa rémission que pendant 16 mois. En revanche, la transplantation allogénique peut être une option de traitement potentiellement curative étant donné l'effet greffon contre tumeur dont l'efficacité a été démontrée dans les lymphomes indolents tels que le lymphome folliculaire. Cependant, les données disponibles sur cette approche sont limitées. Busemann et al[323] ont rapporté le cas d'un homme de 60 ans atteint de LTL-v avec une maladie réfractaire qui a subi une transplantation allogénique d'un donneur non apparenté apparié en utilisant un régime de conditionnement de tréosulfan (30 g/m²), fludarabine (150 mg/m²) et antithymocyte-globuline (380 mg). Ce patient a obtenu une rémission clinique et moléculaire qui a duré 3,5 ans. Étant donné le bénéfice à long terme improbable de l'autogreffe, celle-ci ne peut être recommandée pour le moment ; l'allogreffe peut avoir un rôle dans certains cas, mais doit être effectuée dans le cadre d'un essai clinique. Enfin, en ce qui concerne le CAR-T, il est probable que certains patients atteints de LTL-v ont été recrutés dans les premiers essais cliniques et que ces résultats sont attendus avec impatience. Encore une fois, cette approche ne serait pas recommandée en dehors du contexte d'un essai clinique étant donné les toxicités potentielles et le bénéfice potentiel inconnu.

LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES VARIANTE

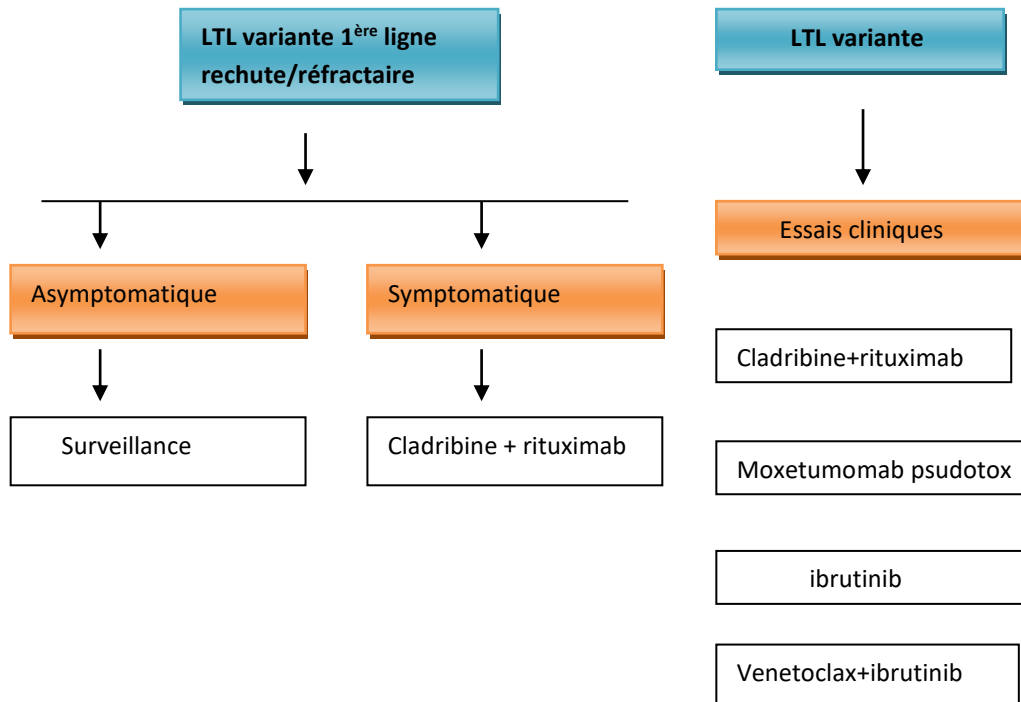






Figure 10 : Algorithme thérapeutique pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes variante (HCL-V). [12]



**Considérations particulières
pendant la pandémie
de covid-19**



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est devenue une pandémie en 2020 et a considérablement affecté le traitement des patients atteints de cancer.

Outre la crainte de devoir se rendre aux urgences pour des effets secondaires et d'être ensuite exposé à des patients atteints de COVID-19 actif, il y a aussi la crainte que certains traitements augmentent le risque d'infection et de complications liées au virus.

Il existe des données selon lesquelles la chimiothérapie peut augmenter le risque de mortalité, mais les preuves sont contradictoires et il n'existe pas encore de traitements sûrs prouvés pendant cette pandémie.

En général, mais pas dans toutes les études, les patients atteints d'hémopathies malignes ont tendance à avoir un risque de décès plus élevé que la population générale et que les patients atteints de tumeurs solides [324]. Si la différence était due à une immunosuppression sous-jacente due à la tumeur maligne, l'obtention rapide d'une rémission complète pourrait être un objectif valable.

Bien que cela ne soit pas prouvé, les traitements moléculaires ciblés tels que l'inhibiteur du BRAF ou du BTK peuvent être plus sûrs que la chimiothérapie en raison d'un risque plus faible de neutropénie et de lymphopénie. En fait, l'inhibiteur du BTK est utilisée comme immunomodulateur pour traiter le COVID-19, avec quelques succès précoces [325].

L'agent unique Moxe ciblant CD22 devrait éviter les cytopénies significatives, épargner les lymphocytes T et éviter les réductions prolongées des lymphocytes B en raison de sa courte demi-vie.

Des essais évaluant les agents ciblés dans le traitement de première ligne sont justifiés pour étudier une approche moins toxique. Plusieurs études se sont intéressées au rituximab et à son effet sur la survie du COVID 19. Alors que des rapports de cas suggèrent des résultats négatifs après le rituximab [326], en raison de son effet durable sur l'immunité humorale, des observations ont été rapportées où des patients ont réussi à résoudre l'infection par le COVID-19 après le rituximab malgré l'absence de réponse anticorps [327].

Les effets indésirables du COVID-19 sont souvent dus à un dérèglement immunitaire, et l'immunosuppression par les stéroïdes améliore la mortalité [78].

Dans l'ensemble, il n'est pas encore possible de tirer des conclusions définitives sur les traitements de la LTL à recommander ou à éviter en raison de la pandémie de COVID-19. mais les recherches actuelles doivent être suivies de près.



Tumeurs malignes secondaires



Un nombre accru de néoplasmes malins secondaires chez les patients atteints de la leucémie à tricholeucocytes a été noté pour la première fois par Stewart et Keating[328], bien que leur rapport initial incluait ceux qui avaient des néoplasmes malins avant le diagnostic de la LTL.

Ces associations ont continué à être observées au fur et à mesure de l'évolution des options thérapeutiques pour la LTL.

Une étude rétrospective du traitement par interféron alfa chez les patients atteints de LTL a montré que le risque de développer un néoplasme malin secondaire était multiplié par 4 par rapport aux données du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).[329]

Dans une étude menée par un seul établissement et portant sur 379 patients, tous traités par cladribine, 22 % des patients ont développé un néoplasme malin secondaire après le traitement, soit le double de ce que les données du SEER auraient permis de prévoir.[27]

Dans une étude du National Cancer Institute, des résultats similaires ont été obtenus chez les patients traités soit par la cladribine, soit par la pentostatine.[330] Malgré cela, un certain nombre d'autres études rétrospectives n'ont pas montré que les taux de néoplasmes malins secondaires après un traitement par analogue de la purine étaient supérieurs à ceux des témoins appariés selon l'âge.[205],[328],[331] La façon dont le traitement des LTL joue un rôle dans ces corrélations n'est pas claire.

Des associations similaires ont été observées dans la leucémie myéloïde chronique[332] et d'autres néoplasmes hématologiques malins, [333],[334] qui sont traités différemment des LTL. Cela soulève la question de savoir si une prédisposition génétique sous-jacente et une déficience du système immunitaire peuvent jouer un rôle dans ces associations.



Pronostic



Avant l'introduction de l'IFN α et des analogues de purine, les patients LTL avaient un très mauvais pronostic[186]

Avant l'introduction systématique du traitement par interféron, la survie à 4 ans était de 68 %.[335] L'utilisation d'analogues de la purine permet d'obtenir des rémissions durables, et même après une rechute, un retraitement avec un analogue de la purine permet d'obtenir de bonnes réponses. Les taux de survie à 5 ans sont supérieurs à 85 %. [208],[168],[27],[171],[212],[213]

Flinn et ses collègues ont rapporté les résultats à long terme de 241 patients atteints de LTL traités par la pentostatine ; le taux SG était de 90 % à 5 ans et de 81 % à 10 ans .[336]

Une série de 209 patients atteints de LTL et traités par la cladribine à la Scripps Clinic a été suivie pendant au moins 7 ans.[27] Le taux de SG à 9 ans était de 97% .Plusieurs autres grandes études de suivi à long terme de la cladribine ou de la pentostatine ont été publiées.[205],[337]

Après une période de suivi médiane de 8,5 ans, Jehn et ses collaborateurs ont rapporté un taux de rechute de 39 %, mais le taux de SG à 12 ans était de 79 %.[337]

A la Northwestern University, parmi 86 patients, le taux de SG à 12 ans était de 87 %.[205] Après une période de suivi médiane de 9,7 ans, une rechute était survenue chez 36 % des patients.

Else et ses collègues ont rapporté une étude comportant l'une des plus longues périodes de suivi de patients qui avaient reçu un analogue de la purine, la cladribine chez 45 patients et la pentostatine chez 188, avec une période de suivi médiane de 16 ans [205] .

Bien qu'un rapport antérieur du même groupe d'investigateurs ait suggéré un taux de rechute plus faible associé à l'utilisation de la pentostatine, dans ce rapport plus récent, les taux de réponse, de rechute et de SG à 10 ans étaient similaires.

Un rapport plus récent de la Scripps Clinic a noté une durée médiane de survie après le premier traitement à la cladribine de 231 mois (19,25 ans) chez les patients âgés de 40 ans ou moins au moment du diagnostic, bien que 54 % de ces patients aient connu une rechute.[247] Un rapport du Memorial Sloan Kettering Cancer Center a noté une survie à 10 ans de 100 %

chez 28 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes âgés de 40 ans ou moins au moment du diagnostic, bien que le délai médian avant le traitement suivant ait été de 63 mois après le traitement initial.[338]

Ces études ont également suggéré que la qualité de la réponse initiale peut être prédictive du résultat, avec une survie sans maladie plus longue et un délai plus long jusqu'à l'échec du traitement chez les patients ayant obtenu une RC après le traitement initial par rapport à ceux ayant obtenu une réponse moins bonne, mais la SG ne différait pas significativement entre ces deux groupes de patients[27],[205].

Les principales causes de décès étaient les secondes tumeurs malignes et les infections. Seulement 2 des 40 décès dans cette série étaient attribuables à la leucémie à tricholeucocytes.

Parmi les facteurs de mauvais pronostics déterminer dans la LTL et peuvent être utilisés en pratique clinique. Un âge avancé, une volumineuse splénomégalie, une forme variante et une hyperleucocytose [245],[65].

On note également Le statut non muté des gènes des IGHV, la stéréotypie VH4-34 et la mutation du gène TP53 [245],[65],[339].

Il est à noter que les IGHV sont non mutés dans environ 1/3 des LTLc, ce qui est associé à une résistance à la cladribine, à une hyperleucocytose, à une survie sans événement (SSE) plus courte à une volumineuse splénomégalie et à une dysfonction de p53 [65].

En effet, La stéréotypie VH4-34 survient dans 10% des LTLc et 40% des LTLv, présentant une charge de morbidité plus élevée au moment du diagnostic,et est associée à une hyperleucocytose, un statut non muté des IGHV, un plus faible taux de réponse à la cladribine, une survie sans progression (SSP) et une SG plus courtes[339].

les mutations de TP53 survient dans 0-2% des LTLc et 30% des LTLv [64],[65],[66],[67]. Ces mutations ont un impact pronostic péjoratif dans la LTL.

l'expression de surface du CD38 (1/3 des LTL)[118] et le raccourcissement des télomères [340] sont des nouveaux facteurs pronostics.



Conclusion



Grâce à une série de progrès cliniques et biologiques, la LTL est passée d'une maladie dont la cause et le traitement étaient obscurs à une maladie dont la pathogenèse moléculaire et la stratégie de prise en charge thérapeutique sont bien définies.

Le traitement standard actuel, à base de cladribine ou de pentostatine, entraîne une rémission complète durable chez 75 à 90 % des patients. Environ 40 % des patients traités finissent par développer une rechute de la maladie, dont certaines peuvent devenir réfractaires à un retraitement avec des analogues de la purine.

La découverte de la mutation BRAFV600E, qui est un événement génétique définissant la maladie dans la pathogenèse de la LTL classique, a conduit à des avancées biologiques et thérapeutiques dans cette maladie.

D'un point de vue biologique, les efforts futurs pour comprendre quelles mutations, le cas échéant, coexistent avec la mutation BRAFV600E dans les HCL seront éclairants.

D'un point de vue thérapeutique, la publication imminente des deux études prospectives de phase II en cours sur le Vemurafenib chez les patients atteints de la LTL en rechute/réfractaire sera essentielle pour définir le rôle de ces agents dans la LTL. De plus, les efforts futurs pour comprendre l'utilisation possible du vemurafenib en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques dans la LTL, comme le Rituximab, seront également très importants.

Enfin, il pourrait également être utile d'étudier le rôle potentiel de l'inhibition de RAF en tant que traitement de première ligne des LTL, ainsi que l'utilisation possible des inhibiteurs de MEK dans le traitement des LTLv et IGHV4-34 et des LTL avec des mutations MAP2K1 à gain de fonction.



Résumés



Résumé :

Titre : Leucémie à tricholeucocytes .

Auteur : Imane HOUDASS.

Mots-clés : leucémie à tricholeucocytes - BRAF V600E - analogues des purines-Anticorps monoclonaux anti-CD20-Inhibiteurs de BRAF.

La leucémie à tricholeucocytes (LTL) est une hémopathie lymphoïde B rare, représentant 2 % des leucémies et touche préférentiellement les hommes de la cinquantaine.

Le diagnostic repose sur la présence dans le sang et/ou la moelle osseuse de tricholeucocytes, ce sont des cellules lymphoïdes B au cytoplasme « chevelu » exprimant le CD103, le CD123, le CD11c et le CD25.

La mutation BRAF V600E est mise en évidence en 2011 et représente un vrai marqueur moléculaire de la LTL.

En absence de mutation BRAFV600E, le diagnostic différentiel avec les autres proliférations à cellules chevelues peut être difficile, notamment avec la forme variante de la leucémie à tricholeucocytes, le lymphome diffus de la pulpe rouge de la rate ou le lymphome splénique de la zone marginale.

Les analogues des purines (PNA) associés ou non aux anticorps anti-CD20 restent toujours le traitement de référence de première ligne.

En cas de rechute ou de résistance aux analogues de purines, les inhibiteurs de BRAF, associés ou non aux inhibiteurs de MEK, sont proposés chez les patients porteurs de la mutation. En l'absence de mutation BRAFV600E, le moxetumomab-pasudotox représente une alternative importante.

Abstract:

Title: Hairy cell leukemia.

Author: Imane HOUDASS.

Keywords: Hairy cell leukemia- BRAF V600E - purine nucleoside analogues- Anti-CD20 monoclonal antibodies-BRAF inhibitors

Hairy Cell Leukemia (HCL) is a rare B-cell lymphoid hemopathy, accounting for 2% of leukemias and preferentially affecting men in their fifties.

The diagnosis is based on the presence of tricholeukocytes in the blood and/or bone marrow: B lymphoid cells with "hairy" cytoplasm expressing CD103, CD123, CD11c and CD25.

The BRAF V600E mutation was identified in 2011 and represents a true molecular marker of LTL.

In the absence of a BRAFV600E mutation, the differential diagnosis with other hairy cell proliferations may be difficult, including variant form of Hairy Cell Leukemia, diffuse red pulp spleen lymphoma, or splenic marginal zone lymphoma.

Purine analogues (PNAs) with or without anti-CD20 antibodies are still the first-line reference treatment.

In case of relapse or resistance to purine analogues, BRAF inhibitors, combined or not with MEK inhibitors, are proposed in patients with the mutation. In the absence of a BRAFV600E mutation, moxetumomab-pasudotox is an important alternative.

ملخص

العنوان: سرطان الدم أو لوكيميا خلية الشعر.

من طرف: إيمان حوداس.

الكلمات الأساسية: لوكيميا خلية الشعر- نظائر البيورين- مثبطات BRAF V600E- الاجسام المضادة أحادية النسيلة CD20 .

لوكيميا خلية الشعر هو اعتلال الدم اللمفاوي النادر ، وهو يمثل % 2 من سرطان الدم ويؤثر بشكل مفضل على الرجال في الخمسينيات من العمر.

يعتمد التشخيص على وجود الخلايا المشعرة في الدم و / أو نخاع العظمي ، وهي الخلايا الليمفاوية باء مع السيتوبلازم "المشعر" الذي يعبر عن : CD103,CD123,CD25,CD11C.

تم الكشف عن طفرة BRAF V600E في عام 2011 وتمثل علامة جزيئية حقيقية ل-LTL.

في حالة عدم وجود طفرة BRAFV600E ، قد يكون التشخيص التفريقي مع تكاثر الخلايا المشعرة الأخرى صعباً ، خاصةً مع الشكل المتغير من سرطان الدم مشعر الخلايا , ورم الغدد الليمفاوية المنتشر في اللب الأحمر للطحال أو سرطان الغدد الليمفاوية في المنطقة الهامشية.

لا تزال نظائر البيورين (PNAs) ، سواء كانت مرتبطة بالأجسام المضادة ل-CD20 أم لا ، هي المعيار الأول للعلاج.

في حالة الانتكاس أو مقاومة نظائر البيورين ، يتم تقديم مثبطات BRAF ، سواء كانت مع مثبطات MEK أم لا ، للمرضى الذين يعانون من الطفرة. في حالة عدم وجود طفرة BRAFV600E ، يمثل moxetumomab-pasudotox بديلاً هاماً.



Bibliographie



- [1] E. Jaffe *et al.*, *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, vol. 2. 2008.
- [2] « Swerdlow S, Campo E, Harris NL, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017 ».
- [3] S. H. Swerdlow *et al.*, « The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms », *Blood*, mai 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] E. Cornet, G. Damaj, et X. Troussard, « New insights in the management of patients with hairy cell leukemia », *Current Opinion in Oncology*, sept. 2015, doi: 10.1097/CCO.0000000000000214.
- [5] T. Tadmor et A. Polliack, « Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.014.
- [6] L. Bernstein, « Epidemiology of Hairy Cell Leukemia in Los Angeles County ».
- [7] M. Stetler-Stevenson « Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.570820.
- [8] L. Jallades, « Exome sequencing identifies recurrent *BCOR* alterations and the absence of *KLF2* , *TNFAIP3* and *MYD88* mutations in splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma », oct. 2017, doi: 10.3324/haematol.2016.160192.
- [9] T. Robak, « Hairy-cell leukemia variant: Recent view on diagnosis, biology and treatment », *Cancer Treatment Reviews*, févr. 2011, doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.003.
- [10] A. Traverse-Glehen *et al.*, « Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? », *Blood*, févr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-07-098848.

- [11] Y. F. Madanat *et al.*, « Long-Term Outcomes of Hairy Cell Leukemia Treated With Purine Analogs: A Comparison With the General Population », *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, déc. 2017, doi: 10.1016/j.clml.2017.07.003.
- [12] X. Troussard, « Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment », *Am J Hematol*, déc. 2017, doi: 10.1002/ajh.24936.
- [13] F. Lauria *et al.*, « Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia », *Haematologica*, oct. 2001.
- [14] D. Chihara *et al.*, « Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial », *Br J Haematol*, sept. 2016, doi: 10.1111/bjh.14129.
- [15] E. Tiacci *et al.*, « *BRAF* Mutations in Hairy-Cell Leukemia », *N Engl J Med*, juin 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1014209.
- [16] E. Tiacci *et al.*, « Targeting Mutant *BRAF* in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia », *N Engl J Med*, oct. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1506583.
- [17] « Tiacci E, De Carolis L, Zaja F, Ambrosetti A, Lucia E, Antolino A et al. Vemurafenib Plus Rituximab in Hairy Cell Leukemia: A Promising Chemotherapy-Free Regimen for Relapsed or Refractory Patients. *Blood* 2016; 128. ».
- [18] « Ewald O: Die leukämische reticuloendotheliose. *Deutsches Arch Klin Med* 1923. ».
- [19] « Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. », *Blood*, mars 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-696179.
- [20] « Schrek R, Donnelly J: Hairy cells in blood lymphoreticular neoplastic disease and _flagellated_ cells of normal lymph nodes. *Blood* 1966, 27:199. ».
- [21] D. Catovsky, J. E. Pettit, D. A. G. Galton, A. S. D. Spiers, « Leukaemic Reticuloendotheliosis ('Hairy' Cell Leukaemia): A Distinct Clinico-Pathological Entity », *Br J Haematol*, janv. 1974, doi: 10.1111/j.1365-2141.1974.tb00445.x.

- [22] J. C. Cawley, G. F. Burns, et F. G. J. Hayhoe, « A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia », *Leukemia Research*, janv. 1980, doi: 10.1016/0145-2126(80)90066-1.
- [23] « Katayama I, Honma T, Fukuda M. Hairy cell leukemia: a comparative study of Japanese and non-Japanese patients. *SeminOncol* 1984. ».
- [24] « Clinical staging system for hairy-cell leukemia », sept. 1982, doi: 10.1182/blood.V60.3.571.571.
- [25] E. Maitre, E. Cornet, et X. Troussard, « Leucémie à tricholeucocytes », *La Presse Médicale*, juill. 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2019.07.026.
- [26] L. Bernstein, « Epidemiology of Hairy Cell Leukemia in Los Angeles County ».
- [27] G. R. Goodman, C. Burian, et A. Saven, « Extended Follow-Up of Patients With Hairy Cell Leukemia After Treatment With Cladribine », mars 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.05.093.
- [28] « Estimations nationales de l'incidence et surtout de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. ».
- [29] A. Monnereau, « Medical History, Lifestyle, and Occupational Risk Factors for Hairy Cell Leukemia: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project », *JNCI Monographs*, août 2014, doi: 10.1093/jncimonographs/lgu004.
- [30] A. Dunford, « Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias », janv. 2017, doi: 10.1038/ng.3726.
- [31] O. Paltiel, M. Barchana, et E. J. Dann, « A population-based study of hairy cell leukemia in Israel », *Eur J Haematol*, nov. 2006, doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00732.x.
- [32] L. Hardell, « Exposure to Pesticides as Risk Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma and Hairy Cell Leukemia: Pooled Analysis of Two Swedish Case-control Studies », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 2002, doi: 10.1080/10428190290021560.

- [33] C. Aristeguieta, « Three cases of hairy cell leukemia in coal miners », *Leukemia & Lymphoma*, déc. 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.610011.
- [34] J. Clavel *et al.*, « Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking », *Br J Haematol*, sept. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05261.x.
- [35] « Monnereau A, Hughes AM, Habermann TM et al. Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014. »,
- [36] « Clavel J, Hémon D, Delemotte B, pesticide use and hairy cell leukemia. *Scand J Work Environ Health* 1996, ».
- [37] K. Basso, « Gene Expression Profiling of Hairy Cell Leukemia Reveals a Phenotype Related to Memory B Cells with Altered Expression of Chemokine and Adhesion Receptors », *Journal of Experimental Medicine*, janv. 2004, doi: 10.1084/jem.20031175.
- [38] « U. Klein, Y. Tu, G. A. Stolovitzky, M. Mattioli, G. Cattoretti, H. Husson, A. Freedman, G. Inghirami, L. Cro, L. Baldini, A. Neri, A. Califano, and R. Dalla Favera, “Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells,” *J. Exp. Med.*, Dec. 2001. ».
- [39] « S. D. Wagner, and L. Luzzatto, “Similar patterns of V kappa gene usage but different degrees of somatic mutation in hairy cell leukemia, prolymphocytic leukemia, Waldenstrom’s macroglobulinemia, and myeloma,” *Blood*, Jun. 1994. ».
- [40] L. A. Rozenszajn, J. Radnay, E. Ben David, et D. Shoham, « A Study of the Nature of “Hairy” Cells, with Emphasis on Enzymatic Markers », *Am J Clin Pathol*, août 1976, doi: 10.1093/ajcp/66.2.432.
- [41] S. S. Chung *et al.*, « Hematopoietic Stem Cell Origin of BRAFV600E Mutations in Hairy Cell Leukemia », *Science Translational Medicine*, mai 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008004.
- [42] H. Lavoie, « Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling », *Nat Rev Mol Cell Biol*, mai 2015, doi: 10.1038/nrm3979.

- [43] S. Dietrich *et al.*, « Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia », *Blood*, août 2015, doi: 10.1182/blood-2015-04-643361.
- [44] E. Tiacci *et al.*, « Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation », *Blood*, janv. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-08-371179.
- [45] X. Zhang *et al.*, « Sequence analysis of 515 kinase genes in chronic lymphocytic leukemia », *Leukemia*, déc. 2011, doi: 10.1038/leu.2011.163.
- [46] S. Tschernitz, M. Bonengel, S. Roth, A. Rosenwald, et E. Geissinger, « Alternative BRAF mutations in BRAF V600E-negative hairy cell leukaemias », *Br J Haematol*, mai 2014, doi: 10.1111/bjh.12735.
- [47] L. Xi *et al.*, « Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation », *Blood*, avr. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-09-379339.
- [48] E. Arons et R. J. Kreitman, « Molecular variant of hairy cell leukemia with poor prognosis », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.565841.
- [49] « Piris M, Mollejo M, Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable, in Swerdlow S, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4). International Agency for Research on Cancer, 2008, pp 191-193 ».
- [50] « Arons E, Suntum T, et al: VH4-34 hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 114: 4687-4695, 2009 ».
- [51] J. J. Waterfall *et al.*, « High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias », *Nat Genet*, janv. 2014, doi: 10.1038/ng.2828.
- [52] L. Arcaini *et al.*, « The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms », *Blood*, janv. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-08-368209.
- [53] B. M. C. Jebaraj, « BRAF mutations in chronic lymphocytic leukemia », juin 2013, doi: 10.3109/10428194.2012.742525.

- [54] P. W. Raess *et al.*, « BRAF V600E is also seen in unclassifiable splenic B-cell lymphoma/leukemia, a potential mimic of hairy cell leukemia », *Blood*, oct. 2013, doi: 10.1182/blood-2013-07-513523.
- [55] H. Davies *et al.*, « Mutations of the BRAF gene in human cancer », *Nature*, juin 2002, doi: 10.1038/nature00766.
- [56] P. T. C. Wan *et al.*, « Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF », *Cell*, mars 2004, doi: 10.1016/S0092-8674(04)00215-6.
- [57] E. Tiacci *et al.*, « Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia », *Haematologica*, doi: 10.3324/haematol.2012.078071.
- [58] V. Pettrossi *et al.*, « BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity », *Blood*, févr. 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-603100.
- [59] D. W. Warden, J. Lin, J. Bodo, et E. D. Hsi, « Phospho-ERK^{THR202/Tyr214} Is Overexpressed in Hairy Cell Leukemia and Is a Useful Diagnostic Marker in Bone Marrow Trephine Sections », *American Journal of Surgical Pathology*, févr. 2013, doi: 10.1097/PAS.0b013e3182712481.
- [60] M. Chilosi *et al.*, « Low expression of p27 and low proliferation index do not correlate in hairy cell leukaemia: p27 Expression and Proliferation Index in HCL », *British Journal of Haematology*, doi: 10.1111/j.1365-2141.2000.02210.x.
- [61] E. Tiacci, et B. Falini, « Evolving concepts in the pathogenesis of hairy-cell leukaemia », *Nat Rev Cancer*, juin 2006, doi: 10.1038/nrc1888.
- [62] E. Tiacci, G. Schiavoni, et B. Falini, « Genomics of Hairy Cell Leukemia », mars 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.1556.
- [63] S.-Y. Shin *et al.*, « BRAF V600E and MAP2K1 Mutations in Hairy Cell Leukemia and Splenic Marginal Zone Lymphoma Cases », mars 2015, doi: 10.3343/alm.2015.35.2.257.

- [64] E. A. König, « P53 mutations in hairy cell leukemia », avr. 2000, doi: 10.1038/sj.leu.2401721.
- [65] « Forconi F, Sozzi E, Zaja F, Intermesoli T, Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single -agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 2009. ».
- [66] S. L. Hockley *et al.*, « The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma », août 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09163.x.
- [67] B. H. Durham *et al.*, « Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations », *Blood*, oct. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-01-765107.
- [68] « Isaacson P, Piris M, et al: Splenic B-cell marginal zone lymphoma, in Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008 ».
- [69] R. Piva, « The Krüppel-like factor 2 transcription factor gene is recurrently mutated in splenic marginal zone lymphoma », *Leukemia*, févr. 2015, doi: 10.1038/leu.2014.294.
- [70] A. Clipson, « KLF2 mutation is the most frequent somatic change in splenic marginal zone lymphoma and identifies a subset with distinct genotype », *Leukemia*, mai 2015, doi: 10.1038/leu.2014.330.
- [71] C. Michaloglou, W. J. Mooi, et D. S. Peeper, « BRAFE600 in benign and malignant human tumours », *Oncogene*, févr. 2008, doi: 10.1038/sj.onc.1210704.
- [72] M. L. Motti, « Loss of p27 Expression Through RAS->BRAF->MAP Kinase-Dependent Pathway in Human Thyroid Carcinomas », nov. 2007, doi: 10.4161/cc.6.22.4883.
- [73] L.-G. Larsson, « Oncogene- and tumor suppressor gene-mediated suppression of cellular senescence », déc. 2011, doi: 10.1016/j.semcancer.2011.10.005.
- [74] H. Taniguchi, « Silencing of Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer », avr. 2012, doi: 10.1038/onc.2011.387.

- [75] J. B. Lingrel, « KLF2 inhibits Jurkat T leukemia cell growth via upregulation of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 », oct. 2004, doi: 10.1038/sj.onc.1207996.
- [76] S. Curiel-Olmo, « Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma displays increased expression of cyclin D3 and recurrent CCND3 mutations », *Blood*, , févr. 2017, doi: 10.1182/blood-2016-11-751024.
- [77] E. Maitre, « New generation sequencing of targeted genes in the classical and the variant form of hairy cell leukemia highlights mutations in epigenetic regulation genes », *Oncotarget*, juin 2018, doi: 10.18632/oncotarget.25601.
- [78] « Jallades L, Sujobert P, Huet S, Chabane K, Exome sequencing identifies recurrent BCOR alterations and the absence of KLF2 , TNFAIP3 and MYD88 mutations in splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma. *Haematologica* 2017. ».
- [79] E. Tiacci, et B. Falini, « Genomics of Hairy Cell Leukemia », mars 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.71.1556.
- [80] B. Falini, « BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia », oct. 2016, doi: 10.1182/blood-2016-07-418434.
- [81] M. Sivina, « The importance of the tissue microenvironment in hairy cell leukemia », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.09.006.
- [82] M. Sivina, R. J. Kreitman, E. Arons, et J. A. Burger, « The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) blocks hairy cell leukaemia survival, proliferation and B cell receptor signalling: a new therapeutic approach », juill. 2014, doi: 10.1111/bjh.12867.
- [83] « Hairy Cell Leukemia: A Clinical Review Based on 71 Cases », *Ann Intern Med*, nov. 1978, doi: 10.7326/0003-4819-89-5-677.
- [84] « Flandrin G, Sebahoun G. Bouffette P, Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol*. 1984. ».

- [85] J. Mercieca, « Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: a report of 12 cases », *Br J Haematol*, nov. 1992, doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb06465.x.
- [86] D. Hakimian, M. S. Tallman, A. W. Rademaker, et E. Rose, « Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. », *Journal of Clinical Oncology*, sept. 2016, doi: 10.1200/JCO.1994.12.2.268.
- [87] « Golomb HM. Autopsy findings in hairy cell leukemia. *Semin Oncol.* 1984;11(4):370–380. ».
- [88] N. Pemmaraju, et J. R. Krause, « Hairy Cell Leukemia Presenting with a Lytic Bone Lesion », *Baylor University Medical Center Proceedings*, janv. 2015, doi: 10.1080/08998280.2015.11929191.
- [89] C. J. Herold *et al.*, « Skeletal involvement in hairy cell leukemia », avr. 1988, doi: 10.1007/BF00351002.
- [90] J. Hudson, M. Cobby, et I. Watt, « Extensive infiltration of bone with marrow necrosis in a case of hairy cell leukaemia », avr. 1995, doi: 10.1007/BF00228933.
- [91] B. C. Lembersky, et H. M. Golomb, « Skeletal complications in hairy cell leukemia: diagnosis and therapy. », août 1988, doi: 10.1200/JCO.1988.6.8.1280.
- [92] « Leung R, Lopes D, Lam C, Kung AW, Kwong YL. Pulmonary localization of hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2010. ».
- [93] « Multiple Myeloma and Hairy Cell Leukemia: A Rare Association or Coincidence? », janv. 2001, doi: 10.3109/10428190109097724.
- [94] « Carsuzaa F, Pierre C, et al. Cutaneous findings in hairy cell leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993. ».
- [95] N. Čolović, M. Peruničić, et M. Čolović, « Specific skin lesions in hairy cell leukemia at presentation: case report and review of literature », juin 2010, doi: 10.1007/s12032-009-9246-4.
- [96] B. Valero, J. M. Palazón, et A. Payá, « Acute liver failure in a patient with hairy cell leukemia », *Gastroenterología y Hepatología*, juin 2007, doi: 10.1157/13107568.

- [97] M. S. Chaudhry, et N. Strickland, « Hairy cell leukemia presenting as a cranial mass », mai 2011, doi: 10.1002/ajh.21929.
- [98] A. Zeidman, « Panuveitis responsive to 2-cda: an unusual ocular presentation of hairy cell leukemia », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 1996, doi: 10.3109/10428199609052436.
- [99] S. Venkatesan, « Unusual Presentation of Hairy Cell Leukemia: A Case Series of Four Clinically Unsuspected Cases », sept. 2014, doi: 10.1007/s12288-014-0442-9.
- [100] M. Pilichowska, I. Mukand-Cerro, et K. Miller, « Primary Hairy Cell Leukemia/Lymphoma of the Breast: A Case Report and Review of the Literature », 2014, doi: 10.1155/2014/497027.
- [101] G. R. Quest, « Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.017.
- [102] A. Frassoldati, « Hairy Cell Leukemia: A Clinical Review Based on 725 Cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL) », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 1994, doi: 10.3109/10428199409056295.
- [103] A. J. Janckila, et L. T. Yam, « Generalized Monocyte Deficiency in Leukaemic Reticuloendotheliosis », *Scandinavian Journal of Haematology*, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.1982.tb00577.x.
- [104] « Dalal BI, Merry CC, Peripheral blood and bone marrow changes following 2'-deoxycoformycin therapy in hairy cell leukemia. Results of 200 weeks' follow-up. *Cancer* 1989. ».
- [105] « Vitols S, Liliemark J. Disease-related hypocholesterolemia in patients with hairy cell leukemia. Positive correlation with spleen size but not with tumor cell burden or low density lipoprotein receptor activity. *Cancer* 1995. ».
- [106] « Pandolfino J, Rademaker AW, Hypocholesterolemia in hairy cell leukemia: a marker for proliferative activity. *Am J Hematol* 1997. ».
- [107] X. Troussard, « Syndromes lymphoprolifératifs chroniques B », 1999.

- [108] P. Lemež « Variations of hairy cell nuclei shapes with regard to ring-shaped nuclei simulating dysplastic neutrophilic granulocytes and review of the literature », oct. 2014, doi: 10.1111/ijlh.12195.
- [109] H. Shao, « Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria », *Leukemia Research*, avr. 2013, doi: 10.1016/j.leukres.2012.11.021.
- [110] J. S. Burke, « The Value of the Bone-marrow Biopsy in the Diagnosis of Hairy Cell Leukemia », *Am J Clin Pathol*, déc. 1978, doi: 10.1093/ajcp/70.6.876.
- [111] I. Katayama, « Bone Marrow in Hairy Cell Leukemia », *Hematology/Oncology Clinics of North America*, déc. 1988, doi: 10.1016/S0889-8588(18)30586-0.
- [112] S. Gillis, et A. Polliack, « Unexpectedly high incidence of hypoplastic/aplastic foci in bone marrow biopsies of hairy cell leukemia patients in remission following 2-chlorodeoxyadenosine therapy: Hypoplastic foci in hairy cell leukemia post 2-CDA », *European Journal of Haematology*, janv. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.00308.x.
- [113] « The diagnosis and differential diagnosis of hairy cell leukemia in bone marrow and spleen. *Semin Oncol* 1984. ».
- [114] A. Travesre-Glehen, G. Salles, B. Coiffier, P. Felman, et F. Berger, « Splenic Diffuse Red Pulp Small B Cell Lymphoma: Toward the Emergence of a New Lymphoma Entity », avr. 2012.
- [115] K. Nanba, E. J. Soban, et C. W. Berard, « Splenic Pseudosinususes and Hepatic Angiomatous Lesions: Distinctive Features of Hairy Cell Leukemia », mai 1977, doi: 10.1093/ajcp/67.5.415.
- [116] L. S. T. Mendes, E. Matutes, et A. Wotherspoon, « Annexin A1 expression in a splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: report of the first case », juin 2013, doi: 10.1111/his.12179.
- [117] R. Favre *et al.*, « Usefulness of CD200 in the differential diagnosis of SDRPL, SMZL, and HCL », août 2018, doi: 10.1111/ijlh.12824.

- [118] « Poret N, Fu Q, Guihard S, Zeng G, et al. CD38 in hairy cell leukemia is a marker of poor prognosis and a new target for therapy. *Cancer Research* 2015. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN15-0893. ».
- [119] E. Campo, S. Pileri, H. Stein, et E. S. Jaffe, « The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications », mai 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- [120] « Troussard, X. Nouveautés sur les hémopathies lymphoïdes chroniques B matures. *Immuno-Anal. Biol.* (2013). ».
- [121] E. Cornet *et al.*, « Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia », déc. 2014, doi: 10.1007/s00277-014-2140-y.
- [122] « Went PT, Zimpfer A, et al. High specificity of combined TRAP and DBA.44 expression for hairy cell leukaemia. *Am J Surg Pathol.* 2005 ».
- [123] « Matutes E, Morilla R, 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. ».
- [124] E. A. Morgan, H. Yu, et G. S. Pinkus, « Immunohistochemical Detection of Hairy Cell Leukemia in Paraffin Sections Using a Highly Effective CD103 Rabbit Monoclonal Antibody », *American Journal of Clinical Pathology*, févr. 2013, doi: 10.1309/AJCPHW7RULIZT2GB.
- [125] A. Domingo, « Expression of adhesion molecules in 113 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Relationship with clinico-prognostic features », janv. 1997, doi: 10.1016/S0145-2126(96)00076-8.
- [126] K. Hwang, « Immunohistochemical analysis of CD123, CD56 and CD4 for the diagnosis of minimal bone marrow involvement by blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm », *Histopathology*, avr. 2013, doi: 10.1111/his.12079.
- [127] « Del Giudice I, Morilla R et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes [archive], *Haematologica*, 2004.».

- [128] J. R. Fromm, « Flow cytometric analysis of CD123 is useful for immunophenotyping classical Hodgkin lymphoma », *Cytometry*, mars 2011, doi: 10.1002/cyto.b.20561.
- [129] K. Okada *et al.*, « Hairy Cell Leukemia with Systemic Lymphadenopathy: Detection of BRAF Mutations in Both Lymph Node and Peripheral Blood Specimens », *Intern. Med.*, 2015, doi: 10.2169/internalmedicine.54.2944.
- [130] B. Falini, « Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1) », *The Lancet*, juin 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16356-3.
- [131] L. Sainati, « A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients », *Blood*, juill. 1990, doi: 10.1182/blood.V76.1.157.157.
- [132] E. Matutes, V. Brito-Babapulle, et D. Catovsky, « The natural history and clinicopathological features of the variant form of hairy cell leukemia », *Leukemia*, janv. 2001, doi: 10.1038/sj.leu.2401999.
- [133] E. Matutes, et D. Catovsky, « The variant form of hairy-cell leukaemia », mars 2003, doi: 10.1016/S1521-6926(02)00086-5.
- [134] E. Matutes, et E. Campo, « Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.09.002.
- [135] V. Pillai, K. Charest, B. Li, A. Shahsafari, et D. M. Dorfman, « CD200 Flow Cytometric Assessment and Semiquantitative Immunohistochemical Staining Distinguishes Hairy Cell Leukemia From Hairy Cell Leukemia-Variant and Other B-Cell Lymphoproliferative Disorders », oct. 2013, doi: 10.1309/AJCPEBK31VQQNDDR.
- [136] « EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes », sept. 2012, doi: 10.1038/leu.2012.120.

- [137] E. Matutes, et E. Campo, « Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.09.002.
- [138] P. Jain, et F. Ravandi, « Update on the Biology and Treatment Options for Hairy Cell Leukemia », juin 2014, doi: 10.1007/s11864-014-0285-5.
- [139] F. Forconi, « Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior », *Blood*, nov. 2009, doi: 10.1182/blood-2009-03-212449.
- [140] S. L. Hockley, « Insight into the molecular pathogenesis of hairy cell leukaemia, hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma, provided by the analysis of their *IGH* rearrangements and somatic hypermutation patterns », févr. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07962.x.
- [141] A. Traverse-Glehen, « Splenic red pulp lymphoma with numerous basophilic villous lymphocytes: a distinct clinicopathologic and molecular entity? », *Blood*, févr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-07-098848.
- [142] D. Martinez, « NOTCH1, TP53, and MAP2K1 Mutations in Splenic Diffuse Red Pulp Small B-cell Lymphoma Are Associated With Progressive Disease », *American Journal of Surgical Pathology*, févr. 2016, doi: 10.1097/PAS.0000000000000523.
- [143] A. Navarro, « Molecular Subsets of Mantle Cell Lymphoma Defined by the *IGHV* Mutational Status and SOX11 Expression Have Distinct Biologic and Clinical Features », oct. 2012, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1615.
- [144] N. A. Brown, « High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E–negative Langerhans cell histiocytosis », sept. 2014, doi: 10.1182/blood-2014-05-577361.
- [145] J. N. Wu, « *ARID1A* Mutations in Cancer: Another Epigenetic Tumor Suppressor? », janv. 2013, doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0361.

- [146] D. Rossi, « The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development », août 2012, doi: 10.1084/jem.20120904.
- [147] L. Baseggio, « Relevance of a scoring system including CD11c expression in the identification of splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SRPL) », mars 2011, doi: 10.1002/hon.957.
- [148] « Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia », mai 1984, doi: 10.1002/ajh.2830160410.
- [149] E. Bouza, et D. Golde, « Infections in hairy-cell leukemia », *Blood*, mai 1978, doi: 10.1182/blood.V51.5.851.851.
- [150] L. Green, E. Sawicka, et C. De Lord, « *Mycobacterium kansasii* in a patient with hairy cell leukaemia », *British Journal of Haematology*, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07312.x.
- [151] V. Papadopoulos, « Isolated Splenic Mycobacterial Disease: A Cause of Persistent Fever in a Hairy Cell Leukemia Patient », *Case Rep Gastroenterol*, sept. 2010, doi: 10.1159/000320639.
- [152] C. Ramasamy, J. Sree Rekha, A. Jain, et T. K. Dutta, « Atypical Mycobacterial Infection in Hairy Cell Leukemia Treated with Cladribine », *Indian J Hematol Blood Transfus*, mars 2014, doi: 10.1007/s12288-012-0196-1.
- [153] H. Thaker, P. G. Saunders, J. G. Magee, M. H. Snow, et E. L. C. Ong, « Remember Mycobacterial Disease in Hairy Cell Leukaemia (HCL) », *Journal of Infection*, mai 2001, doi: 10.1053/jinf.2001.0816.
- [154] R. J. de L. C. Filho, A. M. P. Neto, M. N. R. Teixeira Henderson, et R. F. Pinheiro, « Nontuberculous mycobacterium genital infection mimicking donovanosis in a patient with hairy cell leukemia », *Leukemia Research*, mai 2011, doi: 10.1016/j.leukres.2011.01.006.

- [155] J. C. Barton, « *Listeria monocytogenes* Infection in Hairy Cell Leukemia: A Case Report and Literature Review », *Case Reports in Hematology*, 2018, doi: 10.1155/2018/5616898.
- [156] T. Ikebe, « Toxoplasmic Encephalitis with Untreated Hairy Cell Leukemia Variant », *Intern. Med.*, 2016, doi: 10.2169/internalmedicine.55.6668.
- [157] G. Dinçol, « *Cryptococcus neoformans* meningitis in a patient with hairy cell leukemia », mai 2006, doi: 10.1002/ajh.20618.
- [158] « Influenza A H1N1 pneumonia in a patient with hairy -cell leukemia. Monaldi Arch Chest Dis 2016. ».
- [159] « Ammatuna E, Tick LW, Arents NLA, Kuijper PH, Nijziel MR. Two Cases of Q - Fever in Hairy Cell Leukemia. Case Rep Hematol 2014; 2014. ».
- [160] P. E. Bunce, L. Yang, S. X. Zhang, M. A. Trinkaus, et L. M. Matukas, « Disseminated sporotrichosis in a patient with hairy cell leukemia treated with amphotericin B and posaconazole », févr. 2012, doi: 10.3109/13693786.2011.584074.
- [161] W. G. Wierda, « Hairy Cell Leukemia, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology », nov. 2017, doi: 10.6004/jnccn.2017.0165.
- [162] M. R. Grever, « Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia », *Blood*, févr. 2017, doi: 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [163] C. A. Dasanu, et J. Alvarez Argote, « Autoimmune disorders in patients with hairy cell leukemia: are they more common than previously thought? », janv. 2015, doi: 10.1185/03007995.2014.971358.
- [164] T. Robak, « Second Malignancies and Richter's Syndrome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia », *Hematology*, oct. 2004, doi: 10.1080/10245330400018599.
- [165] T. Tadmor, « Hairy cell leukemia: Uncommon clinical features, unusual sites of involvement and some rare associations », déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.020.

- [166] G. Damaj, F. Kuhnowski, X. Leleu, et I. Yakoub-Agha, « Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients », sept. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01259.x.
- [167] « Au WY, Klasa RJ, Gascoyne RD, Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in british columbia: a 20-year experience. *Blood* 1998. ».
- [168] A. Saven, et L. D. Piro, « Long-Term Follow-Up of Patients With Hairy Cell Leukemia After Cladribine Treatment », *Blood*, sept. 1998, doi: 10.1182/blood.V92.6.1918.
- [169] R. Pawson, « Second Malignancy in Hairy Cell Leukaemia: No Evidence of Increased Incidence After Treatment with Interferon Alpha », janv. 1996, doi: 10.3109/10428199609051735.
- [170] F. Maloisel, « Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients », *Leukemia*, janv. 2003, doi: 10.1038/sj.leu.2402784.
- [171] I. W. Flinn, « Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin », *Blood*, nov. 2000, doi: 10.1182/blood.V96.9.2981.
- [172] « Nielsen B, Hasselbalch H. Evidence for an association between hairy cell leukemia and renal cell and colorectal carcinoma. *Cancer* 1992. ».
- [173] « Jacobs RH, Golomb HM. Second malignancies in hairy cell leukemia. *Cancer* 1985. ».
- [174] B. M. Getta, « Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukaemia », *Br J Haematol*, nov. 2016, doi: 10.1111/bjh.14207.
- [175] J. M. Watts, « Melanoma and non-melanoma skin cancers in hairy cell leukaemia: a Surveillance, Epidemiology and End Results population analysis and the 30-year experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center », *Br J Haematol*, oct. 2015, doi: 10.1111/bjh.13528.

- [176] M. Hisada, et L. B. Travis, « Second Cancer Incidence and Cause-Specific Mortality Among 3104 Patients With Hairy Cell Leukemia: A Population-Based Study », févr. 2007, doi: 10.1093/jnci/djk030.
- [177] « Cavalli M, Ilari C, Della Starza I, A case of concomitant chronic lymphocytic leukaemia and hairy cell leukaemia evaluated for IGHV-D-J rearrangements and BRAF -V600E mutation: lack of evidence for a common origin. *Br J Haematol* 2016. ».
- [178] « Duchayne E, Delsol G, Hairy cell transformation of a B-cell chronic lymphocytic leukemia: a morphological, cytochemical, phenotypic and molecular study. *Leukemia* 1991. ».
- [179] P. Tembhare, M. Raffeld, et M. Stetler-Stevenson, « Case study interpretation-Portland: Case 1 », mai 2012, doi: 10.1002/cyto.b.21012.
- [180] P. Garrido, « Molecular and flow cytometry characterization during the follow-up of three simultaneous lymphoproliferative disorders: Hairy cell leukemia, monoclonal B-cell lymphocytosis, and CD4⁺⁺/CD8^{+/-}-dim T-large granular lymphocytosis-A case report », mai 2011, doi: 10.1002/cyto.b.20579.
- [181] E. Wong, et T. G. Salopek, « Concomitant B Hairy Cell Leukemia and Mycosis Fungoides in an Elderly Man », avr. 2017, doi: 10.1159/000456650.
- [182] K. Filanovsky, « Second hematologic malignancies in hairy cell leukemia: report of two patients with dynamic mutations in the BRAF gene », *Leukemia & Lymphoma*, mars 2015, doi: 10.3109/10428194.2014.939966.
- [183] A. H. Habberstad, « Neutropenia caused by hairy cell leukemia in a patient with myelofibrosis secondary to polycythemia vera: a case report », déc. 2018, doi: 10.1186/s13256-018-1663-6.
- [184] « Seto S, Carrera CJ, Wasson DB, Carson DA. Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxyadenosine toxicity to nondividing human lymphocytes. *J Clin Invest* 1985. ».

- [185] « Carrera CJ, Wasson DB, Carson DA. Inhibition of DNA repair by deoxyadenosine in resting human lymphocytes. *J Immunol* 1986. ».
- [186] S. K. Gardiner, S. D. Smith, et S. E. Spurgeon, « Improved survival in hairy cell leukaemia over three decades: a SEER database analysis of prognostic factors », nov. 2013, doi: 10.1111/bjh.12490.
- [187] L. A. Andritsos, « Historical overview of hairy cell leukemia », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.018.
- [188] L. D. Piro, et E. Beutler, « Lasting Remissions in Hairy-Cell Leukemia Induced by a Single Infusion of 2-Chlorodeoxyadenosine », avr. 1990, doi: 10.1056/NEJM199004193221605.
- [189] L. D. Piro, « The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia », *Leuk Lymphoma*, 1994.
- [190] M. Grever, « Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. », avr. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.4.974.
- [191] U. Mintz, « Splenectomy as Initial Therapy in Twenty-six Patients with Leukemic Reticuloendotheliosis (Hairy Cell Leukemia) ».
- [192] « Van Norman AS, Phyliky RL, Ilstrup DM. Splenectomy for hairy cell leukemia. A clinical review of 63 patients. *Cancer*, 1986. ».
- [193] « Magee MJ, Arlin ZA, Gee TS, Clarkson BD. Hairy cell leukemia. Durability of response to splenectomy in 26 patients and treatment of relapse with androgens in six patients. *Cancer*, 1985. ».
- [194] H. Golomb, « Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement », *Blood*, févr. 1983, doi: 10.1182/blood.V61.2.349.349.
- [195] J. R. Quesada, E. M. Hersh, et J. U. Gutterman, « Alpha Interferon for Induction of Remission in Hairy-Cell Leukemia », janv. 1984, doi: 10.1056/NEJM198401053100104.

- [196] J. W. Smith, « Prolonged, Continuous Treatment of Hairy Cell Leukemia Patients With Recombinant Interferon- α ».
- [197] J. D. Schwarzmeier, « Inadequate Production of Hematopoietic Growth Factors in Hairy Cell Leukemia: Up-Regulation of interleukin 6 by Recombinant IFN- α in Vitro », oct. 1996.
- [198] L. Sainati, « A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients », *Blood*, juill. 1990, doi: 10.1182/blood.V76.1.157.157.
- [199] « Lauria F, Foa R, et al. Reduced hematologic response to alpha-interferon therapy in patients with hairy cell leukemia showing a peculiar immunologic phenotype. *Cancer*. 1990. ».
- [200] M. J. Ratain, « Relapse after interferon alfa-2b therapy for hairy-cell leukemia: analysis of prognostic variables. », nov. 1988, doi: 10.1200/JCO.1988.6.11.1714.
- [201] H. M. Golomb, « Randomized Study of the Duration of Treatment With Interferon Alfa-2B in Patients With Hairy Cell Leukemia », mai 1988, doi: 10.1093/jnci/80.5.369.
- [202] E. Berman, T. Gee, L.-L. Tran, et B. Clarkson, « Incidence of Response and Long-Term Follow-Up in Patients With Hairy Cell Leukemia Treated With Recombinant Interferon Alfa-2a », *Blood*, févr. 1990, doi: 10.1182/blood.V75.4.839.839.
- [203] M. Ratain, « Durability of responses to interferon alfa-2b in advanced hairy cell leukemia », *Blood*, mars 1987, doi: 10.1182/blood.
- [204] M. B. Geyer, et J. H. Park, « Hairy Cell Leukemia », in *Abeloff's Clinical Oncology*, Elsevier, 2020. doi: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00100-6.
- [205] M. Else, « Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis », juin 2009, doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x.

- [206] M. Else, et D. Catovsky, « Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukaemia », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.09.004.
- [207] « Spiers AS. Deoxycoformycin (pentostatin): clinical pharmacology, role in the chemotherapy of cancer, and use in other diseases. *Haematologia* (Budap). 1996. ».
- [208] C. E. Dearden, et D. Catovsky, « Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia », juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.565093.
- [209] « Flinn IW, Foucar MK, et al. Longterm follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood*. ».
- [210] P. Ribeiro, « Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin ».
- [211] P. A. Cassileth, « Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. », *JCO*, févr. 1991, doi: 10.1200/JCO.1991.9.2.243.
- [212]. « Catovsky D, Matutes E, Talavera JG, Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994. ».
- [213] « Ribeiro P, Bouaffia F, Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin. *Cancer*. 1999. ».
- [214] « Rafel M, Beltran JM, et al. Deoxycoformycin in the treatment of patients with hairy cell leukemia: results of a Spanish collaborative study of 80 patients. *Cancer*. 2000. ».
- [215] T. Robak, « Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial », *Blood*, mai 2007, doi: 10.1182/blood-2006-08-042929.
- [216] A. von Rohr, « Treatment of hairy cell leukemia with cladribine(2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection:a phase II study », *Annals of Oncology*, oct. 2002, doi: 10.1093/annonc/mdf272.

- [217] R. R. Naik, « My Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia », *Mayo Clinic Proceedings*, janv. 2012, doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001.
- [218] M. A. Hoffman, « Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. », mars 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.1138.
- [219] D. S. Sigal, et A. Saven, « Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine », *Blood*, mars 2010, doi: 10.1182/blood-2009-10-251645.
- [220] A. Saven, et L. D. Piro, « Long-Term Follow-Up of Patients With Hairy Cell Leukemia After Cladribine Treatment », *Blood*, doi: 10.1182/blood.V92.6.1918.
- [221] A. Saven, C. Burian, et J. A. Koziol, « Filgrastim for Cladribine-Induced Neutropenic Fever in Patients With Hairy Cell Leukemia », *Blood*, avr. 1999, doi: 10.1182/blood.V93.8.2471.
- [222] M. López Rubio, « Hairy cell leukemia treated initially with purine analogs: a retrospective study of 107 patients from the Spanish Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC) », mai 2014, doi: 10.3109/10428194.2013.827187.
- [223] J. F. Guest, H. Smith, et G. Jackson, « Cost-effectiveness of pentostatin compared with cladribine in the management of hairy cell leukemia in the United Kingdom », janv. 2009, doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.016.
- [224] R. R. Naik, « My Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia », *Mayo Clinic Proceedings*, janv. 2012, doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.001.
- [225] L. T. Yam, et K. W. Lam, « Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Isoenzyme in the Reticulum Cells of Leukemic Reticuloendotheliosis », févr. 1971, doi: 10.1056/NEJM197102182840704.
- [226] E. Kraut, « Infectious complications in hairy cell leukemia », juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.570819.
- [227] T. J. Smith *et al.*, « Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update », oct. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488.

- [228] J. Seymour, et R. Kurzrock, « Response duration and recovery of CD4+ lymphocytes following deoxycoformycin in interferon- α -resistant hairy cell leukemia: 7-year follow-up », janv. 1997, doi: 10.1038/sj.leu.2400513.
- [229] J. Seymour, R. Kurzrock, et E. Estey, « 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia », *Blood*, mai 1994, doi: 10.1182/blood.V83.10.2906.2906.
- [230] M. Else, « Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: A report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years », *Cancer*, déc. 2005, doi: 10.1002/cncr.21447.
- [231] E. Huynh, et A. Saven, « Cladribine in the treatment of hairy cell leukemia: initial and subsequent results », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 2009, doi: 10.3109/10428190903142083.
- [232] « Pollio F, Pocali B, Rituximab: a useful drug for a repeatedly relapsed hairy cell leukemia patient. 2002. ».
- [233] « Lauria F, Lenoci M, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica*. 2001. ».
- [234] H. Hagberg, « Chimeric monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab)—an effective treatment for a patient with relapsing hairy cell leukaemia », *Med Oncol*, sept. 1999, doi: 10.1007/BF02906136.
- [235] H. Hagberg, « Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia: Short Report », *British Journal of Haematology*, déc. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03143.x.
- [236] J. Nieva, et A. Saven, « Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia », *Blood*, août 2003, doi: 10.1182/blood-2003-01-0014.
- [237] « Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia », *Blood*, déc. 2003, doi: 10.1182/blood-2003-02-0630.

- [238] R. Zenhausem, « Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98) », sept. 2008, doi: 10.3324/haematol.11564.
- [239] F. Ravandi, « Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia », *Blood*, juin 2006, doi: 10.1182/blood-2005-11-4590.
- [240] A. Janus, « Moxetumomab pasudotox for the treatment of hairy cell leukemia », *Expert Opinion on Biological Therapy*, juin 2019, doi: 10.1080/14712598.2019.1614558.
- [241] R. J. Kreitman, « Phase I Trial of Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015 or HA22) in Patients With Hairy Cell Leukemia », mai 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.1756.
- [242] R. J. Kreitman, « Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia », *Leukemia*, août 2018, doi: 10.1038/s41375-018-0210-1.
- [243] « Hairy Cell Leukemia Treatment Approved », *Cancer Discov*, nov. 2018, doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-126.
- [244] M. M. Quigley, R. W. Sharpe, et A. Saven, « CD52 expression in hairy cell leukemia », déc. 2003, doi: 10.1002/ajh.10428.
- [245] « Cornet E, Delmer A, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow -up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014. ».
- [246] M. R. Grever, « Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia », *Blood*, févr. 2017, doi: 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [247] J. D. Rosenberg, J. Waalen, et A. Saven, « Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series », *Blood*, janv. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-06-508754.
- [248] H. M. Golomb, « Fifty years of hairy cell leukemia treatments », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.565094.

- [249] M. R. Grever, « Hairy cell: young living longer but not cured », *Blood*, janv. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-11-538280.
- [250] G. Jones, B. Wilkins, M. Else, et D. Catovsky, « Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant* », *British Journal of Haematology*, 2012, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08931.x>.
- [251] M. Andrulis, et D. Capper, « Application of a BRAF V600E Mutation-specific Antibody for the Diagnosis of Hairy Cell Leukemia », *American Journal of Surgical Pathology*, déc. 2012, doi: 10.1097/PAS.0b013e3182549b50.
- [252] N. A. Brown, K. S. J. Elenitoba-Johnson, M. S. Lim, et N. G. Bailey, « Evaluation of Allele-Specific PCR and Immunohistochemistry for the Detection of BRAF V600E Mutations in Hairy Cell Leukemia », janv. 2015, doi: 10.1309/AJCPDN4Q1JTFGCFC.
- [253] F. Ravandi, « Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia », *Blood*, oct. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-04-351502.
- [254] M. Else, « Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.568650.
- [255] « Mhawech-Fauceglia P, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Potential predictive patterns of minimal residual disease detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsy specimens during a longterm follow-up in patients treated with cladribine for hairy cell leukemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2006. ».
- [256] A. U. Akarca, « BRAF V600E mutation-specific antibody, a sensitive diagnostic marker revealing minimal residual disease in hairy cell leukaemia », *Br J Haematol*, sept. 2013, doi: 10.1111/bjh.12429.
- [257] P. Noel, « Definition of remission, minimal residual disease, and relapse in hairy cell leukemia bone marrow biopsy histology and immunohistology specimens », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.565098.

- [258] P. Mhaweche-Fauceglia, « Potential Predictive Patterns of Minimal Residual Disease Detected by Immunohistochemistry on Bone Marrow Biopsy Specimens During a Long-term Follow-up in Patients Treated With Cladribine for Hairy Cell Leukemia », mars 2006, doi: 10.5858/2006-130-374-PPPOMR.
- [259] « Lauria F, Benfenati D, Rondelli D, Pallotti A, Tura S. Biological markers and minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Leukemia*, 1992. ».
- [260] J. Richards, « Serum soluble interleukin-2 receptor is associated with clinical and pathologic disease status in hairy cell leukemia [see comments] », *Blood*, nov. 1990, doi: 10.1182/blood.V76.10.1941.1941.
- [261] B. M. Getta, et M. S. Tallman, « Hairy cell leukemia: Past, present and future », *Best Practice & Research Clinical Haematology*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.10.015.
- [262] E. Cornet, « Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia », août 2014, doi: 10.1111/bjh.12908.
- [263] N. Sadeghi, « MRD-negative complete remission in relapsed refractory hairy cell leukemia with bendamustine and obinutuzumab », *Ann Hematol*, avr. 2018, doi: 10.1007/s00277-017-3219-z.
- [264] M. Burotto, E. Arons, H. Zhou, W. Wilson, et R. J. Kreitman, « Bendamustine and Rituximab in Relapsed and Refractory Hairy Cell Leukemia », *Clin Cancer Res*, nov. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1848.
- [265] N. Villamor, et D. Colomer, « Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy », août 2003, doi: 10.1016/S0093-7754(03)00261-6.
- [266] M. K. Angelopoulou, « Outcome and toxicity in relapsed hairy cell leukemia patients treated with rituximab », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 2008, doi: 10.1080/10428190802163289.
- [267] F. Ravandi, « Chemoimmunotherapy for hairy cell leukemia », déc. 2015, doi: 10.1016/j.beha.2015.09.005.

- [268] I. Andrasiak, et T. Wrobel, « Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis », juin 2018, doi: 10.1016/j.clml.2018.03.011.
- [269] « Chow KU, Boehrer S, et al. In vitro induction of apoptosis of neoplastic cells in lowgrade non-Hodgkin's lymphomas using combinations of established cytotoxic drugs with bendamustine. *Haematologica*. 2001. ».
- [270] K. U. Chow, « Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases », *Haematologica*, janv. 2002.
- [271] T. Sonderegger, et B. H. Lauterburg, « Pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine administered subcutaneously or by continuous intravenous infusion », juin 2000, doi: 10.1007/s002800000129.
- [272] R. J. Kreitman, « Cladribine with Immediate Rituximab for the Treatment of Patients with Variant Hairy Cell Leukemia », *Clin Cancer Res*, déc. 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1752.
- [273] « Palomera L, Domingo JM, Sola C, Azaceta G, Gutierrez M. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) therapy in hairy cell leukemia variant. A report of three cases. *Haematologica*. 2002. ».
- [274] A. Visentin *et al.*, « Bendamustine plus rituximab is an effective first-line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases », *Oncotarget*, sept. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.21304.
- [275] V. Ortiz, « Is there a role for minimal residual disease monitoring in the management of patients with hairy-cell leukaemia? », oct. 2018, doi: 10.1111/bjh.14900.
- [276] J. A. Burger, et F. Ravandi, « The microenvironment in hairy cell leukemia: pathways and potential therapeutic targets », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.568649.
- [277] F. Forconi, « Hairy cell leukaemia: biological and clinical overview from immunogenetic insights », *Hematol. Oncol.*, juin 2011, doi: 10.1002/hon.975.

- [278] « Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia », févr. 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2018024059.
- [279] J. A. Burger, « Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia », déc. 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [280] C. da Cunha-Bang, « Targeting Bruton's Tyrosine Kinase Across B-Cell Malignancies », nov. 2018, doi: 10.1007/s40265-018-1003-6.
- [281] « Jones J, Kreitman RJ, Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study. *Blood*, 2016 ».
- [282] A. Sarvaria, et A. Saven, « Current Therapy and New Directions in the Treatment of Hairy Cell Leukemia: A Review », *JAMA Oncol*, janv. 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4134.
- [283] D. M. Hyman, « Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations », *N Engl J Med*, août 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
- [284] S. Dietrich, « BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib », *Blood*, juin 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-680074.
- [285] « Troussard X, Tiab M, et al. Vemurafenib in advanced patients with hairy cell leukemia (HCL): results of the Acsé phase II trial. *Blood*. 2017.».
- [286] « Progression of RAS-Mutant Leukemia during RAF Inhibitor Treatment », déc. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1208958.
- [287] N. Yaktapour, « BRAF inhibitor-associated ERK activation drives development of chronic lymphocytic leukemia », nov. 2014, doi: 10.1172/JCI76539.
- [288] J. Bohn, « Low dose vemurafenib in hairy cell leukemia patients with active infection », *Am J Hematol*, juin 2019, doi: 10.1002/ajh.25474.
- [289] V. Vergote, « Rapid and complete hematological response of refractory hairy cell leukemia to the BRAF inhibitor dabrafenib », *Ann Hematol*, déc. 2014, doi: 10.1007/s00277-014-2104-2.

- [290] « Kreitman RJ, Treatment with combination of dabrafenib and trametinib in patients with recurrent/refractory BRAF V600E mutated hairy cell leukemia (HCL), *Blood*, 2018. ».
- [291] T. Roider, et S. Dietrich, « Recent advances in understanding and managing hairy cell leukemia », avr. 2018, doi: 10.12688/f1000research.13265.1.
- [292] E. Tiacci, « the braf inhibitor vemurafenib plus rituximab produces a high rate of deep and durable responses in relapsed/refractory hairy cell leukemia: updated results of a phase-2 trial », juin 2019, doi: 10.1002/hon.72_2629.
- [293] « Hairy cell leukemia: present and future directions », oct. 2019, doi: 10.1080/10428194.2019.1608536.
- [294] A. C. Paulino, « Splenic irradiation in the palliation of patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders », *Am J Hosp Palliat Care*, nov. 1996, doi: 10.1177/104990919601300613.
- [295] « Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review », *Cancer Treatment Reviews*, févr. 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.016.
- [296] K. Lavrenkov, I. Levi, et S. Ariad, « Low dose palliative radiotherapy for splenomegaly in hematologic disorders », *Leukemia & Lymphoma*, mars 2012, doi: 10.3109/10428194.2011.614708.
- [297] D. Sgarabotto, « Remission in Hairy Cell Leukemia-Variant Following Splenic Radiotherapy Alone », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 1997, doi: 10.3109/10428199709051790.
- [298] M. Sasaki, T. Mori, K. Karasawa, et K. Oshimi, « Effective Treatment of a Refractory Hairy Cell Leukemia Variant with Splenic Pre-Irradiation and Alemtuzumab », 2008, doi: 10.1159/000115785.
- [299] « Dadmarz R, Evans T, Cawley JC, Hairy cells possess more interferon receptors than other lymphoid cell types. *Leukemia*. 1987. ».
- [300] « Machii T, Kitani T, Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan. *Leukemia* 1993, ».

- [301] A. C. King, J. J. Pappacena, S. E. Stump, et R. J. Daley, « No Loose Ends: A Review of the Pharmacotherapy of Hairy Cell and Hairy Cell Leukemia Variant », *Ann Pharmacother*, sept. 2019, doi: 10.1177/1060028019836775.
- [302] M. Lopez-Rubio et J. A. Garcia-Marco, « Current and emerging treatment options for hairy cell leukemia », *OTT*, p. 2147, août 2015, doi: 10.2147/OTT.S70316.
- [303] T. Robak, « 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant: 7-year experience in Poland », *European Journal of Haematology*, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.1999.tb01114.x.
- [304] « Petruska PJ. Atypical prolymphocytic variant of hairy-cell leukemia: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1996. doi:10.1002/(sici)1096-8652(199610)53:2<121::aid-ajh11>3.0.co;2-i ».
- [305] S. Narat, A. Dogan, et A. Mehta, « Successful treatment of hairy cell leukemia variant with rituximab », *Leukemia & Lymphoma*, août 2005, doi: 10.1080/10428190500083433.
- [306] « Sasaki M, Karasawa K, Oshimi K. Effective treatment of a refractory hairy cell leukemia variant with splenic pre-irradiation and alemtuzumab. *Acta Haematol*. 2008. doi:10.1159/000115785 ».
- [307] « Quach H, Westerman D. Complete remission of hairy cell leukemia variant (HCL-v) complicated by red cell aplasia post treatment with rituximab. *Haematologica*. 2005. ».
- [308] « Udvardy M. Successful alemtuzumab treatment of a patient with atypical hairy cell leukaemia variant. *Orv Hetil*. 2007. doi:10.1556/oh.2007.28169 ».
- [309] R. J. Kreitman, « Efficacy of the Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin BL22 in Chemotherapy-Resistant Hairy-Cell Leukemia », *N Engl J Med*, juill. 2001, doi: 10.1056/NEJM200107263450402.
- [310] R. J. Kreitman, « Phase I Trial of Recombinant Immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in Patients With B-Cell Malignancies », sept. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.11.437.

- [311] R. J. Kreitman, « Minimal residual hairy cell leukemia eradication with moxetumomab pasudotox: phase 1 results and long-term follow-up », *Blood*, mai 2018, doi: 10.1182/blood-2017-09-803072.
- [312] F. Ravandi, « Chemo-immunotherapy for hairy cell leukemia », *Leukemia & Lymphoma*, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.565096.
- [313] A. Visentin, « Ibrutinib in relapsed hairy cell leukemia variant: A case report and review of the literature », déc. 2020, doi: 10.1002/hon.2810.
- [314] J.-P. Bohn, et M. Steurer, « Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant », *Leukemia & Lymphoma*, mai 2017, doi: 10.1080/10428194.2016.1239262.
- [315] P. Jain, S. Konoplev, Z. Zuo, et Z. Estrov, « Biclonal *IGHV* -4-34 hairy cell leukemia variant and CLL - successful treatment with ibrutinib and venetoclax », *Am J Hematol*, déc. 2018, doi: 10.1002/ajh.25264.
- [316] E. F. Mason, « Detection of activating *MAP2K1* mutations in atypical hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant », *Leukemia & Lymphoma*, janv. 2017, doi: 10.1080/10428194.2016.1185786.
- [317] A. Joshi, F. Forconi, C. Dearden, et BSH guidelines committee, « Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V) », déc. 2020, doi: 10.1111/bjh.17055.
- [318] L. A. Andritsos, « Trametinib for the treatment of *IGHV*4-34, *MAP2K1*-mutant variant hairy cell leukemia », *Leukemia & Lymphoma*, avr. 2018, doi: 10.1080/10428194.2017.1365853.
- [319] N. I. of H. C. Center, « Binimetinib for People With Relapsed/Refractory BRAF Wild Type Hairy Cell Leukemia and Variant. »
- [320] « Felfly H, Haddad GG (2014). "Hematopoietic stem cells: potential new applications for translational medicine". *Journal of Stem Cells*. PMID 25157450. ».
- [321] R. S. Mahla, « Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics », *International Journal of Cell Biology*, 2016, doi: 10.1155/2016/6940283.

- [322] « Goldaniga M, Magni M, Lambertenghi Delilieri G, Baldini L. Clinical and molecular complete remission in a case of variant hairy cell leukemia treated with DHAP followed by high-dose chemotherapy plus rituximab. *Haematologica*. 2004. ».
- [323] C. Busemann ,« Late extramedullary relapse after allogeneic transplantation in a case of variant hairy cell leukaemia », *Bone Marrow Transplant*, juin 2010, doi: 10.1038/bmt.2009.293.
- [324] S. Iyengar, « Haematological cancers and the risk of severe COVID 19: Exploration and critical evaluation of the evidence to date », *Br J Haematol*, août 2020, doi: 10.1111/bjh.16956.
- [325] M. Roschewski, « Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19 », *Sci. Immunol.*, juin 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110.
- [326] P. Tepasse, « Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature », *Br J Haematol*, juill. 2020, doi: 10.1111/bjh.16896.
- [327] V. Meca-Lallana, Beatriz del Río, L. Cardeñoso, T. Alarcon, et J. Vivancos, « COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies », sept. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102306.
- [328] W. Y. Au, R. Gallagher, N. Le, R. D. Gascoyne, et J. M. Connors, « Second Malignancies in Patients With Hairy Cell Leukemia in British Columbia: A 20-Year Experience », *Blood*, août 1998, doi: 10.1182/blood.V92.4.1160.
- [329] P. Kampmeier, J. Dickstein, R. Mick, H. Golomb, et J. Vardiman, « Increased incidence of second neoplasms in patients treated with interferon alpha 2b for hairy cell leukemia: a clinicopathologic assessment [see comments] », *Blood*, mai 1994, doi: 10.1182/blood.V83.10.2931.2931.
- [330] B. D. Cheson, J. Barrett, et B. Freidlin, « Second Malignancies as a Consequence of Nucleoside Analog Therapy for Chronic Lymphoid Leukemias », août 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2454.

- [331] R. Kurzrock, « Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients. », mai 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.1803.
- [332] P. Rebora, L. Antolini, et M. G. Valsecchi, « Are Chronic Myeloid Leukemia Patients More at Risk for Second Malignancies? A Population-based Study », *American Journal of Epidemiology*, nov. 2010, doi: 10.1093/aje/kwq262.
- [333] A. Thomas, N. Korde, S. Y. Kristinsson, I. Turesson, et O. Landgren, « Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s », mars 2012, doi: 10.1182/blood-2011-12-381426.
- [334] A.-M. Tsimberidou, « Other Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma », févr. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.17.5398.
- [335] « Ratain MJ, Barker CM, Golomb HM. Prognostic variables in hairy cell leukemia after splenectomy as initial therapy. *Cancer*. 1988. ».
- [336] « Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer*. 1981. ».
- [337] U. Jehn, R. Bartl, T. Haferlach, et V. Heinemann, « An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine », *Leukemia*, sept. 2004, doi: 10.1038/sj.leu.2403418.
- [338] M. Getta , « Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukaemia », nov. 2016, doi: 10.1111/bjh.14207.
- [339] E. Arons, et R. J. Kreitman, « VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy », *Blood*, nov. 2009, doi: 10.1182/blood-2009-01-201731.
- [340] E. Arons , « Impact of Telomere Length on Survival in Classic and Variant Hairy Cell Leukemia », *Leuk Res*, déc. 2015, doi: 10.1016/j.leukres.2015.09.015.

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



الأطروحة رقم: 257

سنة: 2021

سرطان الدم أو لوكيميا خلية الشعر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيدة إيمان حوداس

المزادة في 13 غشت 1994 بوجدة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: لوكيميا خلية الشعر - نظائر البيروين - مثبطات BRAF - BRAF V600E

الاجسام المضادة أحادية النسيلة CD20.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في أمراض الدم البيولوجية

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد أناس جعيدي

أستاذ في أمراض الدم البيولوجية

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية و الكيمياء