

Introduction :

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine kinase BCR-ABL ont révolutionné le traitement de la leucémie à chromosome Philadelphie (Ph+). Parmi ces ITK, le **dasatinib**, un médicament de 2ème génération, engendre un phénomène immunologique unique : la prolifération de **grands lymphocytes à grains (LGL)**. Nous rapportons le cas d'un patient atteint de Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ traité par dasitinib, avec au frottis sanguin un excès de grands lymphocytes à grains.

DESCRIPTION DU CAS :

- Il s'agit d'un patient âgé de 25 ans, suivi depuis 2021 pour une LAL B Ph+ sans donneur HLA compatible. Initialement, un traitement par imatinib (un inhibiteur de tyrosine kinase de 1ère génération) a été prescrit. Cependant, en raison de la perte de la réponse moléculaire majeure après la première cure de consolidation, le traitement a été modifié par Dasatinib.
- Un hémogramme de contrôle réalisé au cours du traitement par dasatinib a montré une hyperlymphocytose à 5220 éléments/µL. Un frottis sanguin a donc été indiqué, montrant un excès de grands lymphocytes à grains, soit 52% de la formule leucocytaire (4820 éléments/µL). Ces lymphocytes étaient de moyennes à grandes tailles, avec un cytoplasme abondant contenant des granules azurophiles grossières et un noyau excentrique à chromatine dense.

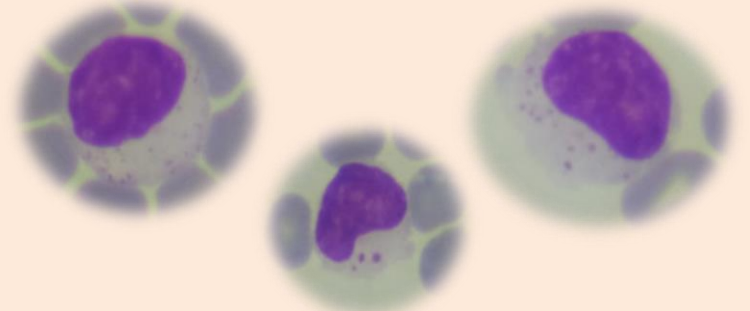


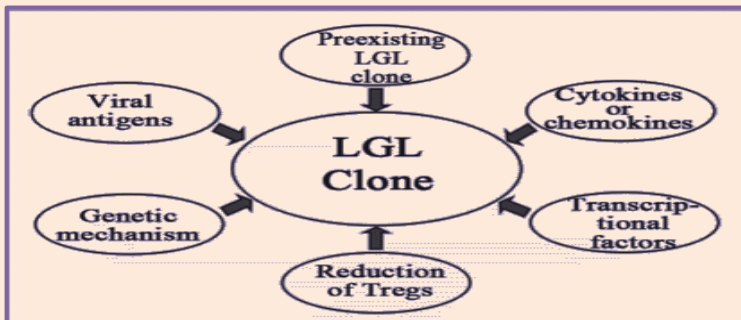
Figure 1: Frottis sanguin montrant de grands lymphocytes à grains.

DISCUSSION :

- Les grands lymphocytes à grains (LGL) représentent **10 à 15 %** du total des cellules mononucléaires du sang périphérique chez les adultes sains. (1)
- La lymphocytose à LGL est causée par une prolifération de **cellules T cytotoxiques (CD8+)** et/ou de **cellules NK**, et est associée aux infections virales, aux maladies auto-immunes, aux malignités, aux immunodéficiences, ainsi qu'à l'immunosuppression après une transplantation d'organe.(1)
- Selon la littérature publiée, **les critères d'inclusion** de la lymphocytose à LGL chez les patients traités par le dasatinib sont: (1)

- Un nombre de lymphocytes dans le sang périphérique supérieur ou égal à $3,0 \times 10^9/L$ et un nombre absolu de LGL supérieur ou égal à $1,5 \times 10^9/L$ pendant au moins 3 mois.
- La prédominance des LGL dans les échantillons de frottis sanguins
- Cela apparaît au cours du traitement par le dasatinib
- Les phénotypes des LGL sont soit CD3-CD56+ cellules NK ou CD3+CD8+ cellules T
- La présence de réarrangements clonaux des gènes TCR au cours du traitement par le dasatinib.

- La **pathogénèse** de la lymphocytose à LGL, bien que non encore clairement élucidée, semble être multifactorielle : (1)



- Le dasatinib a un impact plus important sur le nombre des cellules T régulatrices (Tregs), déséquilibrant la suppression des cellules T en faveur de l'activation et de la prolifération, ce qui conduit à l'expansion des LGL clonaux.
- Des facteurs de survie des LGL (comme la transpréentation de l'IL-15, la signalisation PDGF-BB, l'activation du NFκB et de T-bet) sont induits de manière transitoire par certains ITK, dont le dasatinib, et disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Une hypothèse suggère que la réactivation du CMV, provoquée par l'immunosuppression induite par le dasatinib, pourrait favoriser l'expansion préférentielle des LGL.

- L'inhibition par les ITK des kinases de la famille Src telles que Fyn ou Lck, impliquées dans la régulation des cellules NK, entraîne la prolifération des clones de LT CD8 ou NK préexistants.
- Le transgène Bcr-Abl entraîne une différenciation anormale des cellules NK, et il est possible que le traitement par le dasatinib réduise la transcription de Bcr-Abl et restaure le nombre et/ou les fonctions des cellules NK.
- L'expansion des LGL induite par le dasatinib pourrait également être associée à l'HLA-A*02, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains patients ne présentent pas d'augmentation des LGL pendant le traitement par dasatinib.
- L'expansion clonale des LGL induite par le dasatinib est associée à des **réponses thérapeutiques excellentes et durables, avec une augmentation du taux de survie global** (1). En effet, des réponses moléculaires complètes et/ou majeures, ainsi que des niveaux plus faibles de BCR-ABL1, ont été détectés.(2)
- Les hypothèses expliquant cette efficacité thérapeutique chez les LGL+ sont : (1)
 - La réduction des cellules T régulatrices (Tregs) responsables de la régulation négative des cellules immunitaires est le plus souvent observée chez les patients LGL+.
 - La cytotoxicité des cellules NK qui s'est révélée supérieure à celle des patients LGL- et des donneurs sains.
 - Les niveaux élevés d'IP-10, IL-6, MIG et IL-2R détectés chez les patients LGL+; ces cytokines/chimiokines dirigent la chimiotaxie des monocytes, des cellules T, des cellules NK et des cellules dendritiques contre les cellules tumorales.
- Un cas d'expansion des LGL chez une patiente âgée de 65 ans atteinte de LAL ph+ traitée par **nilotinib** (ITK de 2ème génération) a été rapporté. Ces résultats suggèrent que, tout comme le dasatinib, le nilotinib peut induire une expansion des LGL, contribuant possiblement à une rémission à long terme chez les patients atteints de LAL Ph+(3)

Conclusion :

- Les effets du dasatinib sont un sujet de recherche important, et la lymphocytose à grains est un phénomène courant au cours du traitement. Bien que les patients LGL+ tendent à présenter des effets cliniques favorables (réponse anti-leucémique), des effets indésirables (réactivité anti-hôte) ont également été observés. Cela justifie la réalisation d'autres études, qui pourraient déboucher sur de nouvelles applications pour les ITK.

REFERENCES :

(1) Qiu, Zhi-Yuan, et al. "Large Granular Lymphocytosis during Dasatinib Therapy." *Cancer Biology & Therapy*, vol. 15, no. 3, 18 Dec. 2013, pp. 247-255. <https://doi.org/10.4161/cbt.27310>. Accessed 2 Apr. 2023.
 (2) Pfyfer, Senna. "Dasatinib, Large Granular Lymphocytosis, and Pleural Effusion: Useful or Adverse Effect?" *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 89, no. 2, Feb. 2014, pp. 242-247. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.10.005>. Accessed 13 Mar. 2022.
 (3) Hagiwara, Masao, et al. "Nilotinib Treatment Induced Large Granular Lymphocyte Expansion and Maintenance of Longitudinal Remission in a Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia." *International Journal of Hematology*, vol. 111, no. 5, 1 Jan. 2020, pp. 719-723. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02789-6>. Accessed 5 Sept. 2024.