



Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

Revue Algérienne

d' **Hématologie**

Aplasie Médullaire

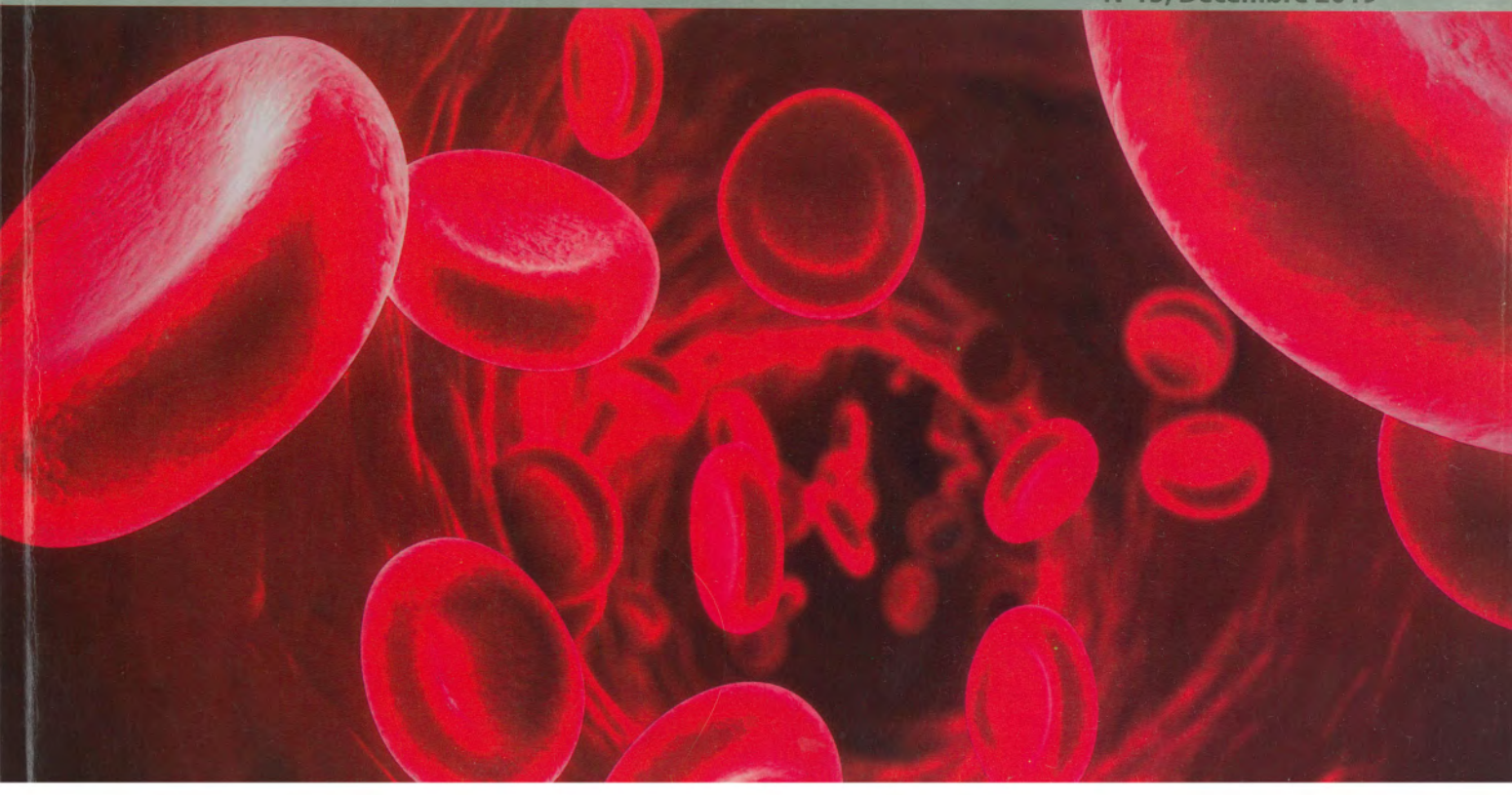
Epidémiologie, diagnostic et traitement

Leucémie Lymphoïde Chronique

Epidémiologie, résultats & actualités thérapeutiques

Allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) chez des patients atteints d'anémie de Fanconi

N°15, Décembre 2019



RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La revue algérienne d'hématologie, créée en 2009, constitue un espace d'échange scientifique permettant le partage de nos expériences et réflexions, grâce à une collaboration étroite entre les praticiens, cliniciens et biologistes. Dans un souci d'homogénéisation de notre revue, nous invitons les auteurs à respecter les instructions relatives à la rédaction et à la présentation des articles.

Sont acceptés dans cette revue :

- Les articles originaux.
- Une revue de la littérature sur un thème donné.
- Un cas clinique avec une revue de la littérature.
- Une note brève (clinique, biologique, éthique).

LES INSTRUCTIONS

1. Soumettre les articles en fichier Microsoft Word à l'adresse suivante :
rahematologie@gmail.com

2. Titre de l'article en français et en anglais.

3. Les auteurs :

- les noms des auteurs : commencer par l'initiale du prénom suivie d'un point et nom de famille : coordonnées complètes.
- Les auteurs affiliés à plusieurs services doivent fournir les adresses séparées pour chaque entité, repérées par des lettres en exposant après leurs noms.
- Pour l'auteur principal : téléphone et e-mail.

4. Le résumé :

Il ne doit pas être exhaustif (250 à 300 mots) et il doit être accompagné de mots clés (maximum 05) en français et en anglais.

5. L'article original :

- Il doit répondre aux normes internationales et respecter les différentes rubriques : Introduction, matériel et méthodes, Résultats, discussion et conclusion.
- Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
- Les abréviations seront explicitées lors de leur première apparition dans le texte et leur nombre sera réduit au minimum.
- Les figures et tableaux : leur nombre au total ne doit pas dépasser 06 par article. Il faut Privilégier la rédaction. Ils seront numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par rappel de leur numéro.

6. Les références bibliographiques :

- Elles sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte, en chiffre arabe entre crochets.
- Elles sont rédigées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997;336:309-16)

Exemple :

Barrier JH, Herbouiller M, Le Carrer D, Chaillé C, Raffi F, Billaud E, et al. Limites du profil protéique d'orientation diagnostique en consultation initiale de médecine interne. Étude prospective chez 76 malades. Rev Med Interne 1997;18:373-9.

Le Comité de Rédaction

**Coordinatrice**

Pr Djouadi-Lahlou Khédidja

Rédacteurs en chefPr Hamladji Rose Marie
Pr Belhani Meriem**Comité de rédaction**Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Saidi Mahdia
Pr Djouadi-Lahlou Khédidja**Conseil scientifique de la SAHTS****Présidente**

Pr Hamladji Rose Marie

MembresPr Belhani Meriem
Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Ait Ali Hocine
Pr Zouaoui Zahia
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Sidi Mansour Nourredine
Pr Mesli Naima
Pr Hamdi Selma
Pr Saidi Mahdia
Pr Grifi Fatiha
Pr Nekkal Mohamed Salim
Pr Djouadi-Lahlou Khédidja
Pr Bradaï Mohamed
Pr Ramaoun Mohamed
Pr Lakhdari Noureddine
Pr Ouahrent Yamina
Pr Bendjballah Bassima
Pr Bachiri Aissa
Pr Saidi Djamel
Pr Belakehal Salah Eddine
Pr Benakli Malek
Pr Zatia Leila
Pr Kaci Zohra
Pr Abdennebi Naima
Pr Mehennaoui Habiba
Pr Brahimi Mohamed
Pr Taoussi Souad
Pr Arabi Abdessamed
Pr Oukid Salima
Pr Ait Amer Nacera
Pr Mehdid Farid
Pr Ouchenane Zohra
Pr Hamouda Hakim**Composition du bureau de la SAHTS****Présidente**

Oukid Salima

Vice présidentesBoudjerra Nadia
Ouahrent Yamina**Secrétaire générale**

Ait Amer Nacera

Trésorier

Mehdid Farid

www.hematologie-dz.com

Nous traitons dans ce numéro, en grande partie, le thème « aplasies médullaires », ce sont des insuffisances médullaires quantitatives en rapport avec une anomalie de la cellule souche hématopoïétique et de son environnement aboutissant à un défaut partiel ou total de la production du tissu hématopoïétique.

L'aplasie médullaire peut être acquise ou constitutionnelle. Le traitement dépend de l'étiologie et de la gravité allant d'un traitement substitutif à l'allogreffe de moelle osseuse.

Seront présentés dans ce numéro, les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des aplasies médullaires en Algérie, ainsi qu'une revue de la littérature sur la leucémie lymphoïde chronique. Je vous invite cordialement à une bonne lecture.

Pr K. Djouadi-Lahlou

Coordinatrice de la revue

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 2 La prise en charge de l'aplasie médullaire : état des lieux et perspectives.

R.M. Hamladji

LES ARTICLES

- 3 Approche épidémiologique de l'aplasie médullaire en Algérie. (A propos de 844 cas sur 10 ans : 2007-2016).

F.Mehdid

- 10 Le traitement de l'aplasie médullaire sévère (AMS) acquise par la Ciclosporine.

RM.Hamladji

- 15 Profils phénotypiques et évolutifs des clones de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne dans les Aplasies Médullaires

S.Oukid

- 22 Comparaison des résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) génodentique dans l'aplasie médullaire acquise selon le conditionnement cyclophosphamide seul ou associé au sérum antilymphocytaire.

H.Bouarab

- 28 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) HLA identique apparentée dans l'aplasie médullaire sévère acquise conditionnée par cyclophosphamide.

F.Mehdid

- 36 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez 63 patients atteints d'anémie de Fanconi.

S.Zerkout

- 42 Actualités thérapeutiques dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

X.Troussard

- 48 Etude des facteurs prédisposant aux infections chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

H.Ahmidatou, N.Boudjerra

LA PRISE EN CHARGE DE L'APLASIE MÉDULLAIRE : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

RM. Hamladji

Rédactrice en chef
Revue Algérienne d'Hématologie

L'APLASIE MÉDULLAIRE (AM), caractérisée par une pancytopenie avec hypocellularité médullaire, est une entité rare, elle est classée comme hémopathie non maligne, cependant dans ses formes sévères, elle reste une maladie mettant en jeu le pronostic vital des patients.

Le contenu de cette revue est le reflet de l'état lieux dans notre pays concernant cette hémopathie et met en évidence les points forts et les insuffisances de sa prise en charge thérapeutique.

Tout d'abord l'actualisation de l'approche épidémiologique évaluée sur 10 années (2007 - 2016) a permis de constater que l'incidence annuelle moyenne de 0,20/100.000 ha est restée stable par rapport aux années précédentes, elle représente en moyenne 80 nouveaux cas par an, elle est acquise dans 95% des cas avec 50% de formes sévères (AMS), dont 2/3 sont âgés de moins de 40 ans et il s'agit de formes très sévères (AMTS) dans 15% des cas. Les formes congénitales ne représentent que 5% des cas, il s'agit essentiellement de l'anémie de Fanconi [1].

L'étude de la fréquence de l'existence d'un clone HPN par cytométrie en flux au cours des aplasies médullaires a montré sa présence dans 22,8% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature [2]. La prise en charge de l'AMS acquise, repose sur deux approches thérapeutiques, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le traitement immunosuppresseur.

- Le traitement de choix de l'AMS en première intention des patients âgés de moins de 40 ans est l'allogreffe génoidentique au phénoïdétique apparentée, elle a été introduite dans notre pays en 1998. Selon les données épidémiologiques, elle devrait concerner 38 patients par an [1] mais en fait seulement 23, ont pu en bénéficier alors qu'un donneur apparenté est retrouvé chez 59% des patients ayant bénéficié d'un typage HLA [3].

Les résultats de l'allogreffe, concernant l'étude prospective des 150 patients recrutés sur 5 ans (2008 à 2013), et conditionnés par Cyclophosphamide (EDX), ont montré que la survie globale (OS), qui est de 74,3% à 8 ans, n'est pas influencée par l'âge inférieur à 20 ans, la sévérité de l'aplasie, l'existence d'un clone HPN, la nature du couple donneur/receveur (F/M), mais que la survenue d'une maladie du greffon de type aigu (GVHa), est la principale cause de mortalité avec une OS qui passe de 88,9% à 44,4% en cas de GVHa [3]. L'autre étude de type rétrospectif portant sur 234 patients recrutés sur 10 ans de 2007 à 2017 a permis d'évaluer l'impact du type de conditionnement EDX seul ou associé au sérum anti lymphocytaire (SAL), elle a montré qu'il n'exerce pas d'influence significative sur le taux de GVHa, ni sur le taux de rejet mais par contre que l'association au SAL

semble diminuer le taux de GVH chronique mais ceci doit être vérifié après un suivi plus long de la série de patients concernés [4]. Quant à la nature du greffon utilisé, greffon médullaire ou de cellules souches périphériques (CSP) son insuffisance réelle sur les résultats de la greffe n'est pas encore tranchée, cependant des études [5] ont retrouvé une survie globale meilleure, surtout chez les patients âgés de moins de 20 ans en cas de greffon médullaire.

• Le traitement immunosuppresseur quant à lui reste le seul traitement applicable à environ 40 patients par an. Le SAL a été le 1^{er} à avoir été utilisé avec succès en 1982, puis la Ciclosporine seule en 1992 et enfin l'association SAL-Ciclosporine qui est devenu le gold-standard depuis 1995.

Une étude mono-centrique d'utilisation de la Ciclosporine [6], a permis d'obtenir des résultats au long terme sur 2 séries successives de patients, avec une réponse globale de 72% dont 25% de réponse complète et 47% de réponse incomplète avec indépendance transfusionnelle en globules rouges et en plaquettes, à condition d'une prise régulière et prolongée du traitement, le plus souvent au-delà de 6 mois jusqu'à 12 mois, en sachant que le facteur pronostique principal est en taux initial de PN > 0,2 x 10⁹/L.

Le traitement immunosuppresseur associant Ciclosporine -SAL devrait être développé, il ne nécessite que l'approvisionnement en Ciclosporine buvable et en SAL, tous deux disponibles dans notre pays et l'irradiation des produits sanguins pendant seulement une durée de 15 jours, soit avec un irradiateur de cellules, soit l'utilisation d'un accélérateur dans un service de radiothérapie.

En ce qui concerne les perspectives d'avenir, la mise en évidence de l'efficacité des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (c-MPL) exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et la plupart des progéniteurs cellulaires, est venue renforcer l'efficacité du traitement immunosuppresseur. Le premier utilisé avec succès est l'Eltrombopag d'abord utilisé seul depuis 2012 [7] et maintenant associé au SAL-Ciclosporine depuis 2018 [8].

Très récemment, il a été démontré dans 2 études [9, 10] que la Romiplostin à la dose de 10µg/kg une fois par semaine est également active dans les formes réfractaires. Aussi il paraît intéressant en raison de l'indisponibilité persistante de l'Eltrombopag, d'introduire l'utilisation de la Romiplostin chez nos patients. Ainsi il apparaît que le traitement immunosuppresseur des AMS dans notre pratique nécessite une mise à niveau, car il constitue le seul traitement indiqué chez les patients jeunes n'ayant

pas de donneur HLA compatible et chez les patients âgés de plus de 40 ans, ce qui représente si l'on se réfère à l'étude épidémiologique 40 patients par an.

Enfin en ce qui concerne le traitement de l'anémie de Fanconi, l'allogreffe géno ou phéno identique apparentée à condition qu'elle soit réalisée tôt avant l'âge adulte est le traitement de choix en sachant quelle ne prévient pas l'apparition de tumeur solide. Dans l'étude portant sur une série de 63 patients utilisant un conditionnement par Fludarabine- EDX-SAL ou FLU-EDX, les survies globales sont de 68,8% 88,6% respectivement, sans différence significative[11]. Cependant seuls les patients possédant un donneur HLA compatible peuvent en bénéficier, de grands espoirs sont actuellement fondés sur la thérapie génique qui a été réalisée avec succès chez des patients porteurs d'anomalie du gène FANC-A [12].

RÉFÉRENCES

- 1.F.Mehdid coordinateur du groupe d'étude aplasies médullaires. Approche épidémiologique de l'aplasie médullaire en Algérie (à propre de 844 cas sur 10 ans : 2007 - 2016). Rev Alg Hématol, 2019.
- 2.S.Oukid, S.Taoussi, M.Rakab et Col.Profils phénotypiques et évolutifs des clones de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne dans les aplasies médullaires. Rev Alg Hématol, 2019.
- 3.F.Mehdid, RM.Hamladji, R.Ahmed-Nacer, M.Benakli L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) HLA identique apparentée dans l'aplasie médullaire acquise conditionnée par Cyclophosphamide. Rev Alg Hématol, 2019.
- 4.H.Bouarab, M.Benakli, F.Mehdid et Col. Comparaison des résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) génoidentique dans l'aplasie médullaire acquise selon le conditionnement Cyclophosphamide seul ou associée au sérum anti lymphocytaire. Rev Alg Hématol, 2019.
- 5.H.Schrezenmeier, R.Jacob, JR.Passweg, JC.Marsh. Transplantation outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cell than bone marrow in HLA matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired AA. Blood, 2017 ; 110 :1397-1400.
- 6.RM.Hamladji, R.Ahmed-Nacer, M.Benakli et col. Le traitement de l'aplasie médullaire sévère (AMS) acquise par la Ciclosporine . Rev Alg Hématol, 2019.
- 7.MJ.Olnes, P.Scheinberg, KR.Calvo et al. Eltrombopag

and improved hématopoiesis in refractory aplastic anaemia. N Engl J Med, 2012 ; 367 :11-19.

8.DM.Tounley, P.Scheinberg, T.Winkler et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anaemia. N engl J Med, 2017 ; 376 :1540-1550.

9.Y.Tomiyama, JH.Jang, K.Miyazaki et al . Efficacy and safety of romiplostin in patients with acquired aplastic anaemia ineligible or refractory to immunosuppressive therapy: interim analysis of phase 2/3 clinical trial. Blood 2018 ; 132 (abstr) : 1306.

10.JW.Lee,SE Lee, CW.Jang et al. Romiplostin inpatient

with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long term treatment phase 2 trial . Lancet Haematol, 2019 (published on line Aug 29).

11.S.Zerkout, M.Benakli, F.Mehdid et col. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques(CSH) chez 63 patients atteints d'anémie de Fanconi. Rev Alg Hématol, 2019.

12.P.Rio, S.Navarro, JA.Bueren. Successful engraftment of gene corrected hematopoietic stem cells in non conditioned patients with Fanconi anaemia. Nature Medicine ; 2019 ; 25 : 1396-1401.

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE L'APLASIE MÉDULLAIRE EN ALGÉRIE (À PROPOS DE 844 CAS SUR 10 ANS : 2007-2016)

F.Mehdid³, N.Rekkab¹, S.Oukid¹, MT.Abad¹, M.Bradaï¹, S.Hamdi², F.Boukhemia¹, RM.Hamladji¹, R.Ahmed Nacer¹, M.Alouda⁴, H.Ait-Ali⁴, S.Benaïchou⁵, Z.Zouaoui⁵, S.Boughrira⁶, F.Grifi⁶, N.Chéri⁷, Bensenouci⁷, Z.Kaci⁸, M.Belhani⁸, N.Boudjerra⁸, F.Serradj⁹, MA.Bekadja⁹, Kehal¹⁰, H.Touhami¹⁰, D.Saidi¹⁰, B.Gareh¹¹, M.Saidi¹¹, L.Sahraoui¹², N. Ard-joun¹², S.Belakehal¹², S.Chihoun¹³, Y.Ouarhenti¹³, AF.Bendahmane¹⁴, N.Mesli¹⁴, M.Benhallilou¹⁵, N.Sidi-Mansour¹⁵, Benmouffek¹⁶, MS.Ladj¹⁷, R.Boukhari¹⁷, W.Hadji¹⁸, Bensmaine¹⁸, Hendel¹⁸, F.Arbaoui¹⁹, M.Mehalhel¹⁹, S.Hadji²⁰, A.Bachiri²⁰, L.Touati²¹, N.Lakhdari²¹, N.Ferroudi²², S.Nekka²², S.Boudiaf²³, M.Achir²³, A.Fafa²⁴, M.Benakli¹.

¹Service d'hématologie CAC Blida, ²Service d'hématologie CHU Sétif, ³Service d'hématologie EHS CPMC Alger, ⁴Service d'hématologie CHU Tizi-Ouzou, ⁵Service d'hématologie CHU Sidi-Bel-Abbès, ⁶Service d'hématologie CHU Annaba, ⁷Services pédiatrie CHU Beni-Messous, ⁸Service d'hématologie CHU Beni-Messous, ⁹Service d'hématologie EHU Oran, ¹⁰Service d'hématologie CHU Oran, ¹¹Service d'hématologie CAC Batna, ¹²Service d'hématologie HCA Ain-Nâadja, ¹³Service d'hématologie CHU Batna, ¹⁴Service d'hématologie CHU Tlemcen, ¹⁵Service d'hématologie CHU Constantine, ¹⁶Service pédiatrie CHU Parnet, ¹⁷Service pédiatrie CHU Mustapha, ¹⁸Service d'hématologie EPH Mostaganem, ¹⁹Service d'hématologie EPH Mascara, ²⁰Service d'hématologie HMR Oran, ²¹Service d'hématologie CHU Bejaia, ²²Service d'hématologie-CTS Beni-Messous, ²³Service pédiatrie CHU Birtraria, ²⁴Service pédiatrie EHS Belfort.

RÉSUMÉ

L'aplasie médullaire (AM) est une entité rare. Son incidence est plus élevée en Asie par rapport aux pays occidentaux. Son incidence en Algérie a été estimée à 3 cas / million d'habitants/an en 2007 rejoignant l'incidence en Europe. En pratique courante, il nous semble que l'AM est plus fréquente en Afrique de nord qu'en Europe. Cette étude a pour but de faire une deuxième approche épidémiologique et d'évaluer l'incidence actuelle et son évolution dans le temps. Huit cent quarante-quatre (844) cas d'AM ont été recensés sur une période de 10 ans, au niveau de 19 services d'hématologie et 5 services de pédiatrie. La répartition des nouveaux cas d'aplasie par année sur la période allant de 2007 à 2016 est en moyenne de 79,4 cas/an. L'âge moyen est de 34,7 ans allant de 1 mois à 91 ans et le sex-ratio est de 1.1. L'AM est acquise chez 806 patients (95.4%) et congénitale chez 38 patients (4,6%), l'AM sévère représente la moitié des cas soit 291 patients (53.8%), très sévère 83 patients (15,3%), enfin l'AM modérée représente 1/3 des cas soit 166 patients (30.7%). Le taux d'incidence varie entre 0.20 et 0.28/10⁵ habitants. Cette incidence est peut être sous-estimée en raison de la non participation de plusieurs services de pédiatrie.

INTRODUCTION

L'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE désigne une entité hématologique associant une pancytopenie périphérique et une moelle osseuse hypocellulaire, acquise en l'absence d'infiltration anormale ou de myélofibrose. Elle peut être secondaire mais dans la majorité des cas elle est idiopathique.

Son incidence est plus élevée en Asie [1, 2] par rapport aux pays occidentaux [3, 4, 5]. Son incidence en Algérie a été estimée à 3 cas / million d'habitants/an en 2007 [6] rejoignant l'incidence en Europe.

En pratique courante, il nous semble que l'AMS est plus fréquente en Afrique de nord qu'en Europe. Cette étude nous a semblé nécessaire pour évaluer l'incidence actuelle et son évolution dans le temps.

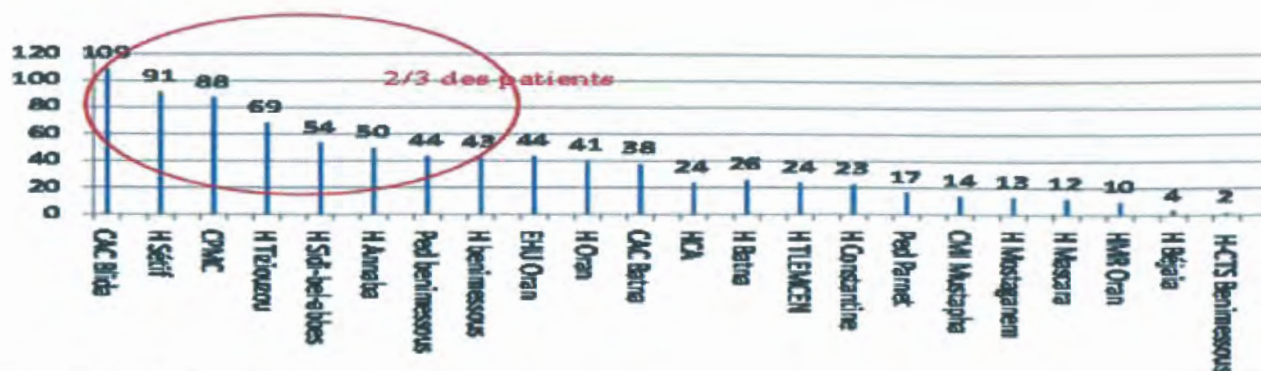


Figure 1 : Nombre de patients par service.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude multicentrique et rétrospective menée sur une période de 10 ans allant de 2007 à 2016. Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire préétabli. Ce questionnaire a été adressé à l'ensemble des services d'hématologie et de pédiatrie du pays. L'étude a inclus tous les dossiers des patients (consultations ou hospitalisés).

Les objectifs de cette étude sont :

- l'incidence des aplasies médullaires ;
- Etablir la répartition selon les différentes régions du pays. ;
- Etablir la répartition selon les caractéristiques des patients (âge, sexe lieu de résidence) ;

- Etablir la répartition selon les étiologies ;
- Etablir une classification pronostique.

RESULTATS

Huit cent quarante-quatre (844) cas d'AM ont été recensés sur une période de 10 ans, au niveau de 19 services d'hématologie et 5 services de pédiatrie (fig1).

1. L'incidence

La répartition des nouveaux cas d'aplasie par année sur la période allant de 2007 à 2016 est en moyenne de 79,4 cas/an (fig 2).

Le taux d'incidence varie entre 0.20 et 0.28/10⁵ habitants (Tableau1).



Figure 2 : Répartition de nouveaux cas d'AM /a

Tableau 1 : Incidence annuelle des aplasies médullaires en Algérie. Cas /100.000 habitants /an.

Année	Nbre de cas	Nbre habitants	Taux incidence annuelle
2007	100	35.443.960	0.28
2008	74	36.209.550	0.20
2009	63	36.991.676	0.17
2010	75	37.790.696	0.19
2011	81	38.606.975	0.20
2012	64	39.440.886	0.16
2013	93	40.292.809	0.23
2014	77	41.163.134	0.18
2015	83	42.052.257	0.19
2016	86	42.960.586	0.20
Moyenne			0.20

2. Répartition selon les caractéristiques des patients

L'âge

L'âge moyen est de 34,7 ans allant de 1 mois à 91 ans. La répartition par tranche d'âge montre une prédominance du sujet jeune en accord avec la pyramide des âges en Algérie : 195 patients (23,1%) ont moins de 20 ans, 352 patients (41,7%) entre 20 et 40 ans et 293 patients (34,7 %) ont plus de 40 ans (fig 3).

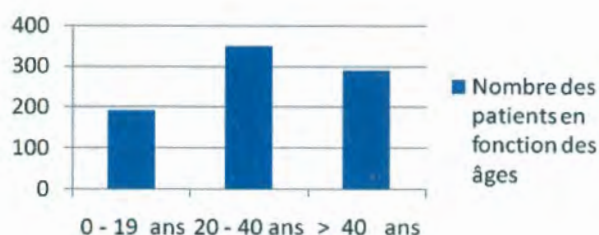


Figure 3 : Répartition des pts en fonction des âges.

Le sexe

Il existe dans notre série une très légère prédominance masculine, le sex-ratio est de 1.1 (M/F : (421 /378).

La répartition géographique

La majorité des patients, soit 86,6 %, sont originaire du

nord et seulement 13,4% sont originaire du sud de pays. Deux cents quatre-vingt-quinze (295) patients sont du centre soit 35%, deux cent trente et un (231) patients, soit (27,4%), sont de l'Est du pays et deux cent deux (202) 24%, sont originaires de l'Ouest (fig 4).

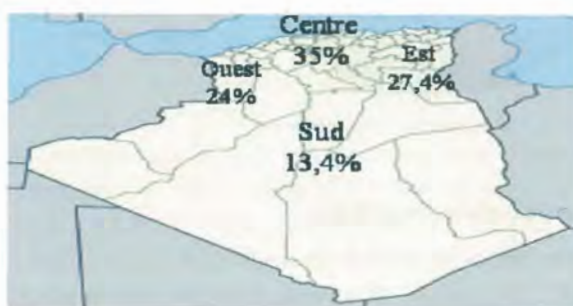


Figure 4 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

Etiologie

L'AM est acquise chez 806 patients (95.4%) et congénitale chez 38 patients (4,6%).

L'AM acquise est dominée par la forme idiopathique qui est présente chez 694 patients (86,1%), les autres formes sont représentées par la forme toxique chez 18 patients (2,23%), virale chez 17 patients (2,1%) dont l'HBV = 13cas (1.6%), HVC = 3 cas(0.3%), HIV= 1cas, médicamenteuse : 13 cas (1,6%), gestationnelle : 9 cas (1,1%) et enfin 5 cas associées à une maladie dysimmunitaire et un cas de tuberculose hématopoïétique (fig 5). La présence d'un clone HPN a été retrouvé chez 55/261 soit 21%.

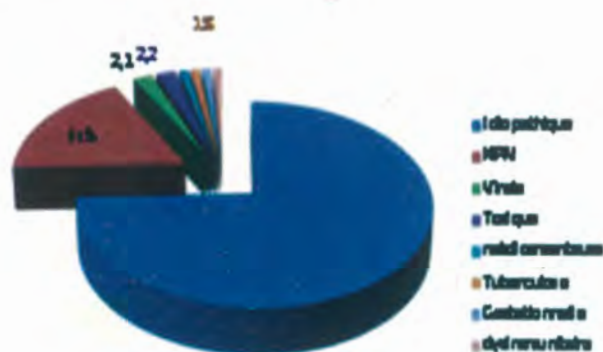


Figure 5 : Etiologie des AM acquises.

Parmi les AM congénitales l'anémie de Fanconi représente 92,1% (n=38), les autres formes sont Blackfan-Diamond : 2 cas et dyskératose congénitale : 1cas (Fig 6).

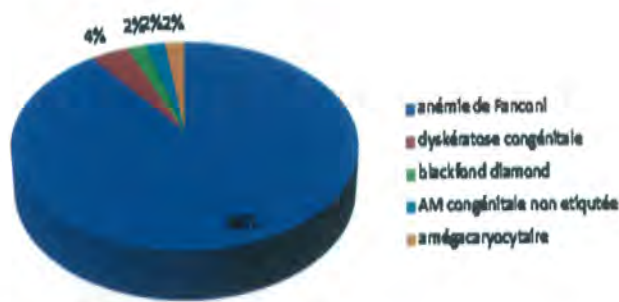


Figure 6 : les aplasies congénitales.

La classification pronostique

Définie selon les critères de Camitta [7] et le critère de l'EBMT, l'AM sévère représente la moitié des cas soit 291 patients (53.8%), très sévère 83 patients (15,3%). Enfin, l'AM modérée représente 1/3 des cas, soit 166 patients (30.7%).

3. Discussion

L'aplasie médullaire est une maladie rare, l'incidence tout âge confondu, est variable selon les pays entre 1,5 et 25 cas par million d'habitants et par an. L'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, menée en Europe et en Israël en 1980 a montré une incidence estimée à moins de 3 cas par million d'habitants par an [3]. Ce résultat est en accord avec des études menées en Angleterre [4], en France [5], qui estiment l'incidence annuelle des aplasies médullaires entre 1,5 et 2,3 cas par million d'habitants. Le même taux est retrouvé dans les pays scandinaves et en Amérique latine [9,10]. En Asie, l'incidence est plus élevée avec des taux annuels évoluant entre 3 et 7 cas par million d'habitants, dont l'origine infectieuse est incriminée [1], également retrouvée chez des enfants d'origine asiatique vivant au Canada [8]. En Algérie, une étude antérieure multicentrique et rétrospective menée entre 1994 et 2004, a montré une incidence de l'ordre de 1,5 à 3,1 cas/million d'habitants/an [6].

Notre étude montre une incidence entre 1,6 et 2,8 cas/million d'habitants/an, ce qui rejoint l'étude antérieure. La tranche d'âge inférieure à 40 ans représente 2/3 de nos patients soit 64,8% qui sont candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'inégalité de répartition de notre population entre les régions de sud et du nord explique la fréquence plus élevée des cas dans le nord du pays. L'étiologie des aplasies médullaires dans notre série est dominée par les formes acquises (93 %)

la forme idiopathique est la plus fréquente (68,1%) avec prédominance des formes sévères (AM sévère et très sévère) qui représentent 69,1% ce qui rejoint l'étude antérieure [6].

En Tunisie, la majorité des patients atteints d'AM sont âgés de moins de 40 ans (82%), les formes sévères et très sévères sont majoritaires (62%), les AM idiopathiques représentent 87 % [11] ce qui rejoint notre étude.

CONCLUSION

L'incidence de l'aplasie médullaire semble être stable, entre 1,5 et 3,1 /million d'habitants /an sur une période de 20 ans. Cette incidence est peut être sous-estimée en raison de la non-participation de plusieurs services de pédiatrie.

Les autres données épidémiologiques (âge, sexe, gravité, étiologie) semblent rejoindre les données de la littérature.

RÉFÉRENCES

1. Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, et al. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. The Aplastic Anemia Study Group. Blood 1991; 77(10):2166-2168.
2. Yang C, Zhang X. Incidence survey of aplastic anemia in China. Chin Med Sci J 1991; 6(4):203-207.
3. By International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. Blood 1987; 70(6):1718-1721.
4. Cartwright RA, McKinney PA, Williams L. Aplastic anaemia incidence in parts of the United Kingdom in 1985. Leuk Res 1988; 12(6):459-463.
5. Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood 1990; 75(8):1646-1653.
6. K.Djouadi; approche épidémiologiques des aplasies médullaires en Algérie. Revue Algérienne d'hématologie 2009 ; N° 00 :24-27.
7. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975 Mar;45(3):355-63.
8. Mc Cahon E, Tang K, Rogers PC. The impact of Asian descent on the incidence of acquired severe aplastic anemia in children. Br J Haematol 2003; 121(1):170-172.

9. Clausen N, Kreuger A, Salmi T. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome. Arch Dis Child. 1996; 74(4): 319-322.

10. Maluf E, Hamerschlak N, Biasi Cavalcanti A. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the Latin case-control study Haematologica. 2009; 94(9): 1220-1226.

11. Mseddi S, L Aissaoui, Y Benyoussef. Evaluation du diagnostic et de la prise en charge de l'AM en Tunisie. La Tunisie Médicale 2007 ; 855(4):278.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL APPROACH TO BONE MARROW APLASIA IN ALGERIA. (ABOUT 844 CASES OVER 10 YEARS : 2017-2016)

Aplastic anemia (AA) is a rare entity. Its incidence is high in Asia compared to western countries. Its incidence

in Algeria was estimated at 3 cases/million in habitants/year in 2007, matching the incidence in Europe. In current practice, it seems to us that AA is more common in North Africa than in Europe.

This study aims to make a second epidemiological approach and to evaluate the current incidence and its evolution over time. Eight hundred and forty four (844) cases of AA were identified over 10-year period at 19 hematology departments and 5 pediatric departments. The distribution of new cases of AA per year over the period from 2007 to 2016 average 79,4 cases per year. The average age is 34,7 years ranging from 1 month to 91 years and the sex ratio of 1,1. The AA is acquired in 806 patients (95, 4%) and congenital in 38 patients (4,6%). Severe AA accounts for half of the cases, in 291 patients (53,8%), very severe AA 83 patients (15,3%) and lastly, moderate AA accounts for 1/3 of the cases, in 166 patients (30,7%). The incidence rate varies between 2 to 2, 8/million /inhabitants/year. This impact is may be underestimated due to the non-participation of several pediatric departments.

LE TRAITEMENT DE L'APLASIE MÉDULLAIRE SÉVÈRE (AMS) ACQUISE PAR LA CICLOSPORINE.

RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, M. Benakli, N. Benyaa, F. Tensaout, N. Ait Amer.

Service Hématologie Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie – Alger

RÉSUMÉ

Le traitement de l'aplasie médullaire sévère (AMS) chez les patients non éligibles à l'allogreffe qui est le seul traitement curatif, repose sur le traitement immunosuppresseur Ciclosporine et/ou sérum antilymphocytaire (SAL). D'Avril 2001 à Août 2016, nous avons traité 32 patients atteints d'AMS, sexe masculin 16, sexe féminin 16, sex-ratio 1, âge médian 30 ans (12 à 69) dont 04 enfants (âgé < 18 ans) deux patients présentaient une aplasie médullaire très sévère (AMTS). Tous ces patients ne sont pas éligibles à l'allogreffe. La Ciclosporine buvable est administrée à la dose de 07 mg/kg/j en 02 prises à 12 heures d'intervalle, posologie d'adaptée en fonction de la tolérance biologique (rénale et hépatique) et du dosage de la ciclosporinémie maintenue entre 200 et 400 ng/ml jusqu'à l'obtention soit d'une réponse partielle (RP) soit d'une réponse complète (RC) stable, puis les doses sont diminuées très progressivement jusqu'à l'arrêt du traitement. Une réponse a été obtenue chez 23/32 patients (72%) dont 15 RP (47%) dans un délai médian de 07 mois (02-16) et 08 RC (25%) dans un délai médian de 13 mois (08-24) et un échec dans 09 cas (28%). Parmi les patients en RC, 02 rechutes ont été observées dans un délai de 17 mois. Un clone HPN de haut grade s'est développé chez 03 patients dont 02 après RP avec crises hémolytiques et un autre patient en RC sans retentissement hématologique. Nous avons déploré 05 décès dont 04 après échec à la Ciclosporine et l'autre après allogreffe. Au 30/12/2016, le suivi médian de nos patients est de 66 mois (9-166) avec une survie actuarielle globale (OS) de 87.5%, à 12 mois et de 70% à 166 mois. La ciclosporine est un traitement efficace bien que non curatif chez les patients présentant une AMS, non éligibles à la greffe, toutefois, il reste insuffisant en cas d'AMTS.

INTRODUCTION

LE TRAITEMENT DE L'APLASIE MÉDULLAIRE SÉVÈRE ACQUISE (AMS) dont le principal mécanisme est d'ordre immunologique repose sur 02 alternatives thérapeutiques, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques HLA identique apparentée (géo ou phénoïdétique) et le traitement immunosuppresseur. Seule l'allogreffe représente le traitement curatif mais elle ne peut être réalisée au mieux, que chez les patients n'ayant pas dépassé l'âge de 40 ans et possédant un

donneur compatible. Le traitement immunosuppresseur repose sur deux armes, le sérum antilymphocytaire (SAL) et la Ciclosporine qui peuvent être utilisés isolément ou en association. Le but de notre étude est d'évaluer la réponse au traitement par la Ciclosporine utilisée seule.

PATIENTS ET METHODES

D'Avril 2001 à Août 2016, nous avons traité par Ciclosporine 32 patients atteints d'AMS, définie selon les critères de Camitta [1] dont deux atteints d'aplasie médullaire très sévère (AMST) définies par un taux de

polynucléaires neutrophiles (PN) $\leq 0.2 \times 10^9/l$ [2], 16 sont de sexe masculin et 16 de sexe féminin, sex-ratio 01, leur âge médian est de 30 ans (12-69) dont 04 enfants âgés de moins de 18 ans (12-17).

Les valeurs médianes de leur paramètres hématimétriques au diagnostic sont les suivants : PN : $0.6 \times 10^9/l$ (0.1-2), plaquettes : $9 \times 10^9/l$ (2-17), réticulocytes : $16 \times 10^9/l$ (2.3-40).

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction biopsie osseuse (PBO) afin d'éliminer une fibrose médullaire et une leucémie aiguë.

Un clone HPN de petite taille (2 à 13%) a été mis en évidence chez 06 patients (Tableau 1).

Tous les patients sont transfusion-dépendants et non éligibles à une allogreffe au diagnostic pour les raisons suivantes : absence de donneur HLA compatible apparenté (15 patients), âge >40 ans (15 patients) et 02 patients ayant un donneur compatible (01 patient ayant un donneur âgé de moins de 03 ans au moment du diagnostic et 01 patient ayant présenté une intolérance à une première transfusion plaquettaire).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic.

Nombre de patients : 32
Age médian : 30 ans (12 à 69)
Sexe : M/F : 16/16 – Ratio : 01
Sévérité :
- AMS : 30
- AMTS : 02
Paramètres hématimétriques :
- PN : $0.6 \times 10^9/l$ (0.1 -2)
- Plaquettes : $9 \times 10^9/l$ (2-17)
- Réticulocytes : $16 \times 10^9/l$ (2.3 – 40)
Clone HPN petite taille : 06 patients.

LES MODALITÉS DU TRAITEMENT

La Ciclosporine (Néoral*), soluté buvable, est administrée à la dose d'attaque de 07 mg/kg/jour en 02 prises à 12 heures d'intervalle (à heures fixes) diluée dans du lait, de l'eau ou du jus de fruit naturel (sauf le jus de pamplemousse). Il s'agit d'un traitement ambulatoire avec une surveillance clinique avec recherche des effets secondaires (digestifs, neurologiques, tremblements des extrémités, HTA) et biologique tous les 15 jours comportant un hémogramme, un bilan hépatique, rénal,

une glycémie et un dosage de la Ciclosporinémie qui est prélevée avant la prise matinale du traitement et dont le taux est maintenu entre 200 et 400 ng/ml en fonction de la tolérance hépatique et surtout rénale. En cas de surdosage avec ciclosporinémie > 400 ng/ml et/ou de toxicité hépatique (rare), rénale plus fréquente une adaptation des doses en diminuant la posologie quotidienne de 0.1 ml à chaque prise quotidienne. La réponse a été évaluée sur les critères suivants :

• Réponse complète (RC) : Hb $\geq 11g/dl$, PN $> 1.5 \times 10^9/l$ et plaquettaire $> 100 \times 10^9/l$.

• Réponse partielle (RP) : Hb $\geq 08g/dl$, PN $> 0.5 \times 10^9/l$ et plaquettaire $> 20 \times 10^9/l$.

Une indépendance transfusionnelle est obtenue, quelque soit le type de réponse. Le délai de réponse au traitement peut être supérieur à 06 mois, lorsqu'une réponse (RP ou RC) reste stable pendant 02 mois, la dose de Ciclosporine est diminuée de 0.1 ml x 2/jour tous les 02 mois jusqu'à l'arrêt ; en cas de rechute le traitement est repris.

RÉSULTATS

La réponse au traitement est la suivante (Tableau 2) une réponse globale chez 23 patients (71 %), un échec chez 08 patients (25%). Les 15 patients/ 32 (47%) en RP ont conservé une thrombopénie persistante avec un taux de plaquettes entre 31 et $91 \times 10^9/l$ et sont tous transfusion indépendants.

Parmi les 09 patients en échec (25%), 04 sont décédés (dont 01 AMTS) dans un délai de 05 mois (02 patients) et 09 mois (02 patients) ; 05 patients sont vivants dont 01 vivant en RP après traitement par SAL, 01 patients vivant en RC après allogreffe, 01 patients en RP après adjonction de Danazol et 02 patients sous traitement symptomatique et support transfusionnel.

En ce qui concerne les patients en RC, 02 rechutes ont été observées, l'une dans un délai de 17 mois après arrêt du traitement la reprise du traitement a permis d'obtenir une nouvelle RC et la possibilité d'une grossesse sans incident, ni rechute hématologique, l'autre lors d'une grossesse menée à terme et perdue ensuite de vue après 55 mois de suivi.

LA TOLÉRANCE AU TRAITEMENT

• L'hypertrophie gingivale qui est en rapport avec l'imprégnation du traitement n'est pas corrélée aux résultats de la ciclosporinémie, elle a été observée dans 75% des cas d'importance variable.



Figure 1 : Survie globale (SG).

Tableau 2 : Réponse au traitement

	Nombre de patients	%	Délai de réponse (mois) Médian Extrêmes	
RC	08	25	13	(08-24)
RP	15	47	07	(02-16)
Réponse globale	23	72		
Echec	09	28		

• Le principal effet secondaire est représenté par la toxicité rénale d'où l'importance de la surveillance de la créatinémie, elle a nécessité une adaptation des doses dans 25% des cas et l'arrêt définitif du traitement chez un patient âgé de 60 ans.

• La tolérance hépatique a été bonne et les infections à type d'angine et de rhinopharyngite ont été rares.

LE DEVENIR À LONG TERME

• Au 30/12/2016 après un suivi médian de 66 mois (9 à 166) nous avons observé l'apparition d'un clone HPN de haut grade chez 03 patients. :

- 02 patients en RP avec crises hémolytiques compliquées chez une patiente d'un accident thrombotique (thrombose portale) ayant bénéficié d'une allogreffe, décédée d'une insuffisance hépato cellulaire après un suivi de 156 mois.
- 01 patient en RC sans crise hémolytique vivant à 166 mois.

- 05 patients sont décédés dont 04 après échec de la ciclosporine et l'autre après allogreffe.
- La survie actuarielle globale (OS) est de 87.5% à 12 mois et de 70% à 166 mois (figure 1).

COMMENTAIRES

La première étude Gluckman (1992) comparant le traitement de l'AMS et la seule ciclosporine chez 60 patients au SAL chez 56 patients a montré une survie globale à 12 mois respectivement de 70% et 64%, sans différence significative mais avec des décès plus fréquents dans le groupe SAL en rapport avec des infections et que le facteur pronostique majeur est le taux de PN au diagnostic, si $PN \leq 0.2$, $os = 41.3\%$ et si > 0.2 , $os = 65.5\%$ [3]. Nous avons comparé nos résultats actuels du traitement par la ciclosporine seule avec ceux que nous avons obtenue dans une première série de 32 patients [4], (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des résultats du traitement par Ciclosporine dans nos 2 études.

	Etude 2004 [4]	Etude actuelle 2017
Nombre de patients	32	32
RC	15 (47%)	15 (47%)
PC	06 (18%)	08 (25%)
RG	21 (65%)	23 (72%)
Echec	11 (34%)	09 (28%)
Décès	01 (03%)	05 (15%)

Le nombre des échecs observés dans la 1^{ère} étude est du au fait que le nombre d'AMTS était de 06 alors qu'elle n'est que de 02, dans notre étude actuelle. Par contre le seul décès observé dans la 1^{ère} étude est du au fait que 07 patients sur 11 en échec ont subi secondairement avec succès une allogreffe.

La survie globale de la 1^{ère} étude n'a pas été évaluée et ne peut donc être comparé avec la seconde.

L'association de la ciclosporine avec le SAL a été validée par 2 études [5, 6] en 1995, la première a obtenu une survie globale à 03 ans de 62% sans différence significative entre AMS et AMTS avec cependant plus de mortalité précoce en cas de AMTS, la seconde qui associait le G-CSF au protocole a obtenu une survie globale à 03 ans à 92%.

Cette association ciclosporine-SAL est actuellement largement validée sur le plan international en utilisant de préférence le SAL de cheval.

Actuellement, il a été démontré que l'Eltrombopag utilisé seul permettait d'avoir une réponse dans 40 à 44% des cas non seulement sur les plaquettes mais aussi chez quelques patients sur 2 ou 3 lignées [7, 8] et une étude associant ciclosporine SAL-Eltrombopag [9] a montré la supériorité de cette association par rapport à celle de Ciclosporine-SAL.

Dans notre pays, en raison des problèmes que posent les patients atteints d'AMS non éligibles à l'allogreffe, il apparaît que l'utilisation bien contrôlée de la ciclosporine est intéressante chez les sujets porteurs d'AMS, mais que chez ceux qui sont en échec au traitement ou qui présentent une AMTS, l'association Ciclosporine-Eltrombopag pourrait être d'un grand intérêt, car il est actuellement difficile d'envisager le traitement par SAL-Ciclosporine qui nécessite une hospitalisation le plus souvent prolongée et des risques élevés de complications infectieuses surtout en cas d'AMTS.

RÉFÉRENCES

- 1.BM. Camitta, JM. Rapoport, R. Parkman. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 1975; 45 : 355 - 63.
- 2.E.Gluckman, A. Devergie, A.Poros et al. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of the European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br.J.of Haematol* 1982 ; 51 : 541-550.
- 3.E. Gluckman , H. Esperou -Beurdeau, A. Baruchel et

al.Multicenter randomized study comparing Ciclosporine A alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anaemia.*Blood*, 1992; 79 (May 1st) : 2540 - 2546.

4.R-M. Hamladji, R. Ahmed Nacer, M. Benakli, A. Trabzi. Traitement immunosuppresseur de l'aplasie médullaire sévère acquise par la seule Ciclosporine. *Hématologie*, 2000 ; 6 : 157.

5.J. Stephen, J. Rosenfeld, J. Kimbalf et al Intense immunosuppression with Antithymocyte Globulin and Ciclosporine as treatment for severe acquired aplastic anaemia.*Blood*, 1995 ; 85 : 3058-3065.

6.A. Bacigalupo, G. Broccia, G. Corda et al. Antilymphocyte globulin , Ciclosporine and granulocyte Colony stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA). A pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*, 1995 ; 85 : 1348 - 1353.

7.M.J. Olnes, P. Scheinberg, KR. Calvo et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia *N. Engl. J. Med*, 2012;367 : 11-9.

8.R. Desmond, DM.Towsley, B. Dumitriu et al. Eltrombopag restores tri-lineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia which can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*, 2014; 123: 1818-25.

9.AM. Risitano et al The RACE study : a SAAWP prospective randomized multicenter Study comparing horse and thymocyte globulin (hATG) + Ciclosporine A (CSA) with or without eltrombopag as front line therapy for severe aplastic anaemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (S1) : 599.

SUMMARY

TREATMENT OF SEVERE APLASTIC ANEMIA (SAA) BY CICLOSPORIN

The treatment of severe aplastic anemia (SAA), who are not eligible for allograft, which is only curative treatment, is based on immunosuppressive therapy with ciclosporine and/or anti-lymphocyte serum.

From April 2001 to August 2016, we had 32 SAA patients, male 16, female 16, sex-ratio 1, median age 30 years (12 to 69) including 4 children (aged < 18 years) and 2 patients with very SAA (vSAA). All these patients are not eligible for allograft. Oral ciclosporin is administered at a dose of 7 mg/Kg/day in divided doses at 12h, dosage adjusted according to biological tolerance (renal, hepat)

and the ciclosporinemia is maintained between 200 and 400 ng/ml until either partial response (PR) or a complete stable response (CR) is obtained, then doses are decreased very gradually until the treatment is stopped. A response to treatment was obtained in 23/32 patients (72%) including 15 PR (47%) and 8 CR (25%) within respectively a median time of 7 months (2 to 16) and 13 months (8 to 24). A failure was observed in 9 cases (28%). Among CR patients 2 relapses were observed within 17 months. A high grade PNH clone developed in

3 patients including 2 patients after PR with hemolytic crisis and another patient without hematologic resonance. We deplored 5 deaths, 4 after failure to ciclosporin treatment and the other after allograft. At December 31, 2016, the median follow-up of our patients is 66 months (9 to 166) and an overall actuarial survival (OS) is 87,5% at 12 months and 70% at 166 months. Ciclosporin although not curative is an effective treatment in patients with SAA not eligible for allograft, but it is insufficient in case of vSAA.

PROFILS PHÉNOTYPIQUES ET ÉVOLUTIFS DES CLONES DE L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE DANS LES APLASIES MÉDULLAIRES

S. Oukid, S. Taoussi, N. Rekab, F. Lamraoui, Y. Bouchakor, M.K. Benlabiod, H. Brahimi, M.T. Abad, M. Bradai.

Service Hématologie, EHS ELCC CAC. Université de Blida I, Algérie.
Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies.

RÉSUMÉ

Des études récentes ont montré que 20 à 25% des Aplasies Médullaires présentent un clone d'Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Nous rapportons 118 observations d'AM ou le clone HPN a été recherché et suivie par cytométrie de flux (CMF). Dans 91 cas (77,2%) absence de déficit, et 27 cas (22,8%) présence d'un clone HPN. Le déficit est partiel (II) : 02 cas (7.4%), total (III) : 20 cas (74%) et Mixte : 05 cas (18.6%). La CMF a été déterminante pour le diagnostic d'HPN dans sa forme aplasante (22,8%) rejoignant les données de la littérature (20 à 25%). Dans le groupe de déficit modéré ou d'absence de clone le suivi de la taille du clone est nécessaire, cela a été vérifié dans notre étude puisque dans 10 cas, un clone a été diagnostiqué. Cet intérêt de suivi a été confirmé par l'étude de B. Höchsmann qui a démontré lors de suivi de 155 cas une augmentation significative du clone dans 28% des cas et dans 9% des cas apparition d'un nouveau clone. La CMF reste un examen clé dans le diagnostic d'HPN.

Mots clés :

Aplasies Médullaires, Hémoglobinurie paroxystique nocturne, Cytométrie de Flux.

INTRODUCTION

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (HPN) ou Maladie de Marchiafava - Micheli est une maladie rare, acquise et chronique ; elle est liée à l'expansion clonale d'une ou de plusieurs cellules souches hématopoïétiques qui est porteuse d'une mutation acquise du gène PIG-A, localisé sur le bras court du chromosome X (Xp22). Il en résulte un blocage de la synthèse des molécules d'ancrage de Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI), responsables de la fixation de nombreuses protéines à la surface cellulaire[1]. L'HPN a une présentation clinique polymorphe réalisant un tableau soit d'hémolyse soit d'aplasie médullaire. Des études récentes ont montré que 20 à 25% des aplasies médullaires présentent un clone HPN.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le déficit en molécules GPI ancrées touche toutes les cellules hématopoïétiques qui dérivent de la cellule souche (CSH) PIG A mutée, parmi ces cellules certaines sont à cibler pour mettre en évidence le déficit qui sont les globules rouges, les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Selon le déficit en molécules GPI, on distingue (Figure 1) :

- Les cellules avec expression normale sont les cell PNH-I (type I).
- Les cellules partiellement déficientes les cell PNH II (type II).
- Les cellules entièrement déficientes les cell PNH III (type III).

Parmi les molécules dites GPI dépendantes, on a :

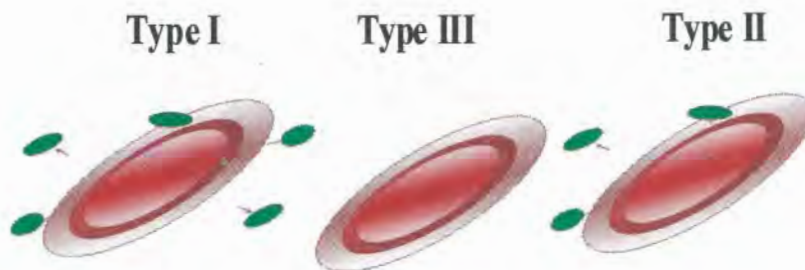


Figure 1 : Les types des cellules selon l'expression de la GPI.

- CD 55 (DAF) : Decay Accelerating Factor qui contrôle la cascade du complément en régulant l'activité des enzymes C3 et C5 convertases.

- CD 59 (MIRL) : Membrane Inhibitor of Reactive Lysis qui inhibe la partie terminale de la cascade du complément en inhibant l'incorporation du C9 dans le complexe C5b-8, empêchant ainsi la formation CAM ou C5b-9.

Le CD59 et le CD55 sont des protéines inhibitrices du complément, empêchant normalement l'assemblage final du complexe d'attaque membranaire (CAM). L'HPN est la conséquence d'un déficit d'ancrage membranaire de ces deux protéines, qui se manifeste sur le plan clinique par une hémolyse intravasculaire.

ETUDE

Nous rapportons 118 observations d'Aplasia Médullaire ou le clone HPN a été recherché par cytométrie de flux (CMF) au service d'hématologie CAC Blida soit au moment du diagnostic de l'AM soit au cours de l'évolution. Sachant que chaque patient a bénéficié de plusieurs manipulations par patient.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective ouverte ayant démarré en Aout 2009. L'analyse clinique précise les circonstances de découverte des Aplasies Médullaires. L'études biologiques comprend un hémogramme, un taux de réticulocytes, un test de Coombs(TCD), un taux de LDH, un bilan hépatique, un bilan rénal et une étude cytologique du frottis sanguin et du frottis médullaires avec une Ponction Biopsique Osseuse pour confirmer le diagnostic d'Aplasia Médullaire. Un Immunophénotypage sur sang périphérique est effectué par cytométrie en flux sur un cytomètre BD FACS Calibur 04 Couleurs puis sur le Canto II à 08 Couleurs, en évaluant le degré du déficit du Flaer sur les polynucléaires neutrophiles et sur les monocytes et

du CD59a sur les globules rouges. Nous présentons les caractéristiques des patients ayant un clone HPN plus de 5% de cellules déficitaires sur 02 populations cellulaires différentes [3].

Actuellement, le panel utilisé pour l'analyse du clone est le suivant :

- Panel des globules rouges : CD59a/ Glycophorine A.
- Panel des PNN : Flaer/CD24/CD45/CD33.
- Panel des monocytes : Flaer/CD14/CD45/CD64.

Acquisition : Le nombre des cellules examinées en fonction de type cellulaire est le suivant : pour le GR 1 million d'éléments (elts), 30000 elts pour les PNN et 5000 elts pour les monocytes.

Les stratégies de fenêtrage et d'analyse :

- Globules rouges : la première étape de l'analyse des GR débute par le gating des globules rouges sur le dot plot (taille/structure) puis suppression des doublets (agrégats) et à la fin fenêtrage des globules rouges qui sont Glycophorine A⁺ et à la fin analyse du CD59a.
- Polynucléaires neutrophiles : la sélection de la population cellulaire se fait grâce au CD33 puis analyse du Flaer et du CD24.
- Monocytes : la sélection de la population cellulaire se fait grâce au CD64 puis analyse du Flaer et du CD14.

Méthodes d'analyse et de marquage des cellules

L'analyse par CMF des cellules du patient se fait systématiquement en parallèle avec les cellules du témoin du jour sur un prélèvement de sang total frais prélevé sur EDTA 5 cc, à distance des transfusions sanguines pour étude des globules rouges avec acheminement rapide au laboratoire. Numération sanguine (malade et témoin). Préparation de 02 échantillons selon le panel pour analyser les globules rouges et les globules blancs.

La CMF permet une identification d'une population déficiente en GPI, une estimation de la proportion des

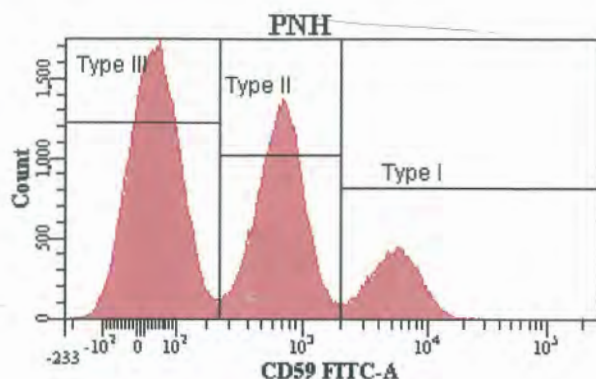


Figure 2 : Les différents types de déficits [8].

des cellules déficitaires, une détermination de la taille du clone exprimée en % et elle précise le type du déficit total (type III) ou déficit partiel (type II) (Figure 2) [8]. Pour une confirmation du clone d'HPN par CMF, on cible les globules rouges (GR), les monocytes (Mono) et les polynucléaires neutrophiles (PNN). L'analyse des granuleux (PNN et Mono) quantifie de façon précise la taille de clone et surtout que les résultats ne sont pas affectés par les transfusions sanguines.

Quelles sont les protéines GPI ancrées à cibler ? (Figure 3).

• Les protéines GPI ancrées à cibler en cas d'analyse des globules rouges :

Les premières méthodes d'analyse des globules rouges par CMF étaient basées sur l'étude de l'expression du CD55 CD59. Les inconvénients de ces deux marqueurs, c'est le taux élevés des faux positifs et des faux négatifs avec le CD55 et que les deux marqueurs sont exprimés par toutes les cellules hématopoïétiques. Actuellement, il est recommandé d'utiliser le CD59a du clone MEM43 ou OV9A2 qui permet une meilleure distinction du clone et donne de meilleurs résultats. (Sutherland DR et al. Cytometry part B2012). L'analyse des globules rouges par CMF sous-estime la taille du clone qui est due soit à l'hémolyse et/ou à la transfusion sanguine).

• Les protéines GPI ancrées à cibler en cas d'analyse des PNN

Les premières méthodes d'analyse des PNN par CMF étaient basées sur l'étude de l'expression du CD55 et CD59. Actuellement, le Fluorescently Labeled AEROlysine (Flaer) est devenu un marqueur incontournable pour la recherche du clone HPN. Le Flaer est une toxine bactérienne fixant spécifiquement les ponts GPI et couplé à fluorochrome AF488 et il est exprimé seulement par les leucocytes et il est non exprimé par les globules

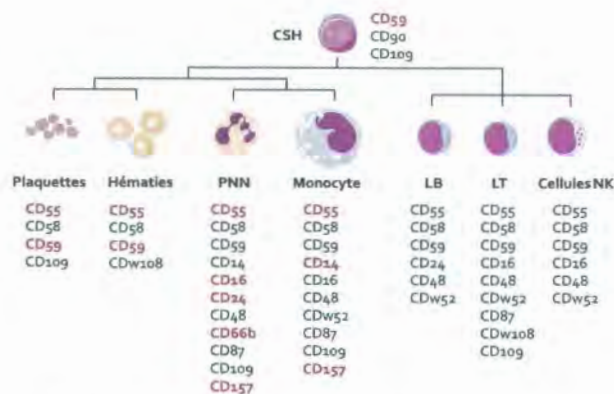


Figure 3 : les protéines GPI ancrées à cibler en cas.

rouges. Actuellement, l'analyse des PNN est basée sur l'étude de l'expression du Flaer et du CD24.

• Les protéines GPI ancrées à cibler en cas d'analyse des monocytes

L'analyse des monocytes est basée sur l'étude d'expression du Flaer et du CD14 après gating des monocytes par le CD64+. Les recommandations internationales définies un clone d'HPN comme une perte simultanée qui peut être totale ou partielle d'au moins 2 marqueurs GPI-liés et sur au moins 2 populations cellulaires circulantes.

Dans cette étude, nous allons vous présenter les caractéristiques et les profils phénotypiques des patients ayant un clone d'HPN > à 5%. Une surveillance par CMF est indiquée en cas absence de déficit ou en cas de déficit très modéré ou en cas d'un déficit touchant une seule lignée.

Patients

Dans ce travail, le clone HPN a été recherché chez 252 patients dont 118 cas sont des Aplasies Médullaires soit 46,8% des cas. Il s'agit de 64 femmes et 54 hommes avec un sex ratio (h/f) = 0.84 et l'âge moyen au moment de diagnostic de l'AM est de 35,5 ans (15 - 79). Le délai moyen de diagnostic de l'AM est de 4,3 mois (7 j - 36 mois). Les motifs de consultations étaient dominés par le syndrome anémique dans 133 cas (53%), puis les syndromes hémorragie dans 85 cas (34%), les syndromes infection dans 10 cas (4%), les signes d'insuffisance sanguine dans 12 cas (5%) et de découverte fortuite dans 12 cas (5%). Quatre patientes étaient des gestantes et 02 patients avaient présenté aussi des thromboses.

La ponction biopsique osseuse a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas. La répartition des pts selon la sévérité de l'AM selon les critères de Camitta est la suivante : 74 pts (62,7%) sont modérés et 44 pts (37,3%) sont sévères.

Le délai moyen écoulé entre le diagnostic d'AM et l'immunophénotypage par CMF pour le diagnostic d'HPN est de 10 mois (01-196).

RÉSULTATS DE LA CMF

Un clone HPN a été retrouvé chez 27/118 pts (22,8%), il est absent chez 91/118 pts (77,21 %)

Caractéristiques des patients avec un clone HPN : les pts sont représentés par 14 hommes et 13 femmes (sex ratio H/F = 1.07) et un âge moyen de 41 mois (18 - 73).

Il s'agit de 18 cas (67%) d'AM modérée et 09 cas (33%) en sévère. Les circonstances particulières ayant accompagné l'AM sont dans 02 cas une grossesse, dans 03 cas des thromboses, des signes d'hémolyse ont été noté dans 10 cas et chez 03 patients :

- Grossesse : 02 cas.

- Thrombose : 03 cas.
- Signes d'hémolyse : 10 cas.
- Test d'Ham Dacie positif : 03 cas

Résultats de l'immunophénotypage

Le déficit est (Figure 4) :

- Partiel (II) : 02 cas (7.4%).
- Total (III) : 20 cas (74%).
- Mixte (II+III) : 05 cas (18.6%).

Résultats de l'immunophénotypage des globules rouges par CMF

L'analyse des globules rouges a été effectuée dans les 27 cas. Elle note un déficit chez 20 patients soit 74% des cas. La taille moyenne du clone du CD59 est de 27.29% (6 - 82). Dans 13 cas soit 65% des cas, le déficit du CD59 était inférieur à 20% (Figure 5).

Illustration : Analyse des globules rouges (Figure 6-7-8)

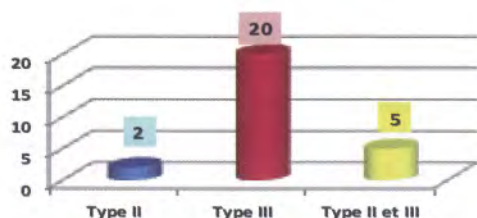


Figure 4 : Les types de déficits.

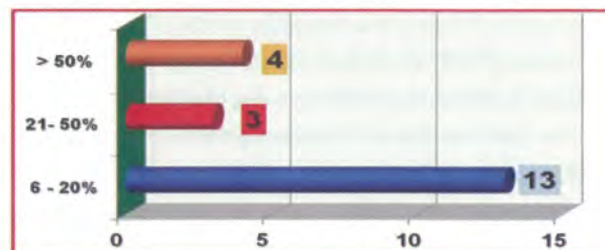


Figure 5 : Le degré de déficit du CD59 sur les globules rouges.

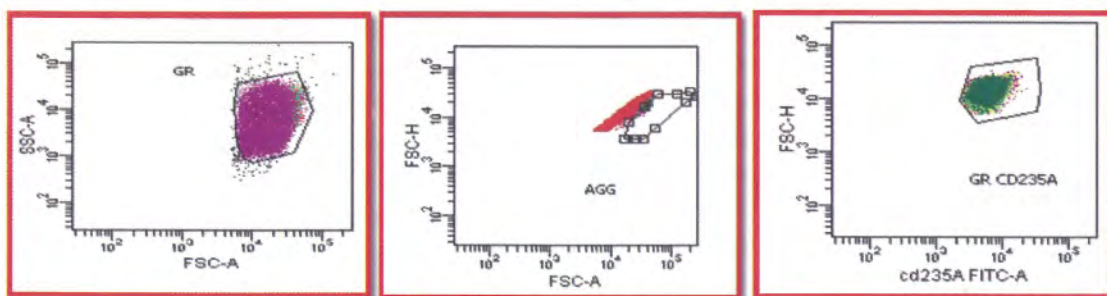


Figure 6 : Les étapes de gating des globules rouges.

Illustration : Analyse des globules rouges

Témoin normal : Absence de déficit de CD59a

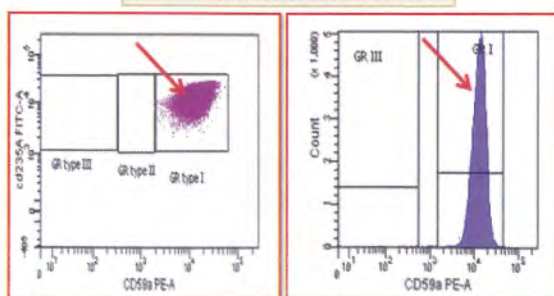


Figure 7 : Absence de déficit du CD59a sur les GR.

Illustration : Déficit sur les globules rouges

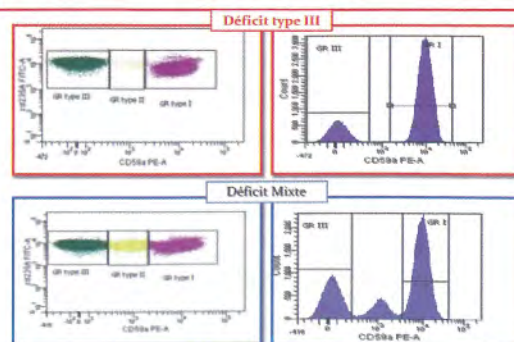


Figure 8 : Déficit du CD59a sur les GR.

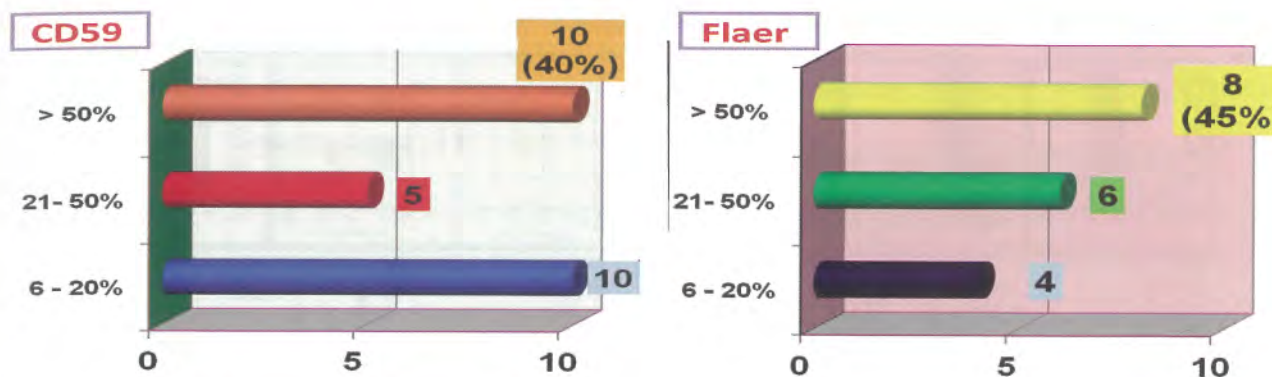


Figure 9 : Le degré de déficit du CD59 et du Flaer sur les PNN.

Illustration : Déficit sur les polynucléaires neutrophiles

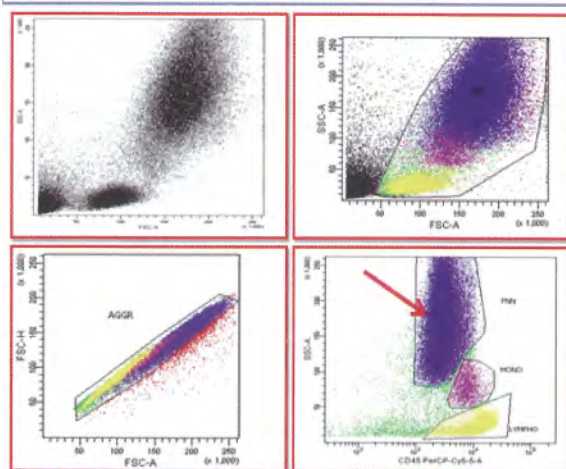


Illustration : Déficit sur les polynucléaires neutrophiles

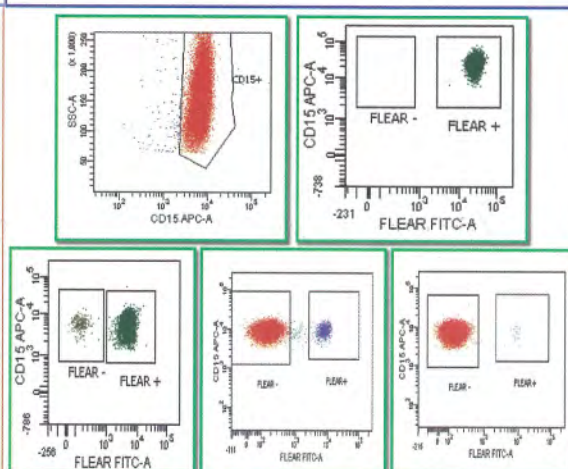


Figure 10 : Illustration des différents déficits des PNN.

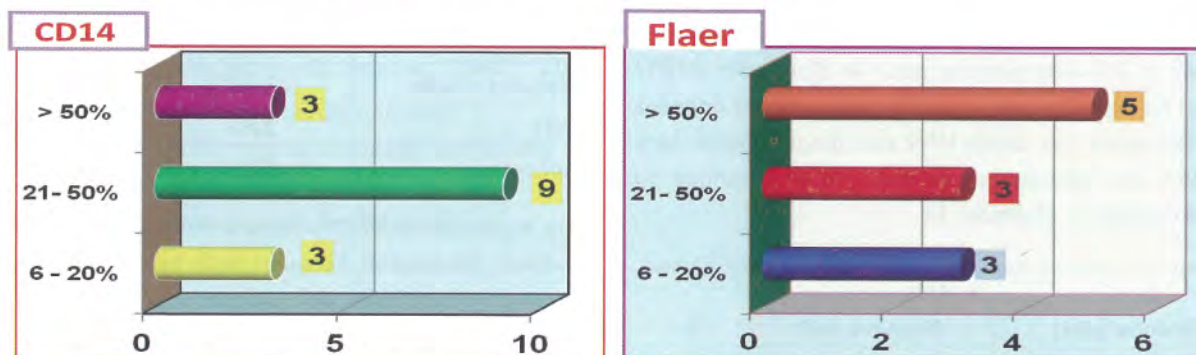


Figure 11 : Le degré de déficit du CD14 et du Flaer sur les monocytes.

Résultats de l'immunophénotypage des PNN par CMF

L'analyse des PNN a été effectuée dans les 27 cas (Figure 9). Le CD59 a été analysé dans 25 cas et a notée une taille moyenne du clone à 38.22% (5-97). Le Flaer a été analysé dans 18 cas et a notée une taille moyenne du clone à 55% (7.4 - 99.5%).

Illustration : Analyse des PNN (Figure 10).

Résultats de l'immunophénotypage des monocytes par CMF : (Figure 11).

L'analyse des monocytes a été effectuée dans 16 cas. Le CD14 a été analysée dans 15 cas avec une taille moyenne du clone à 41% (7 - 96).

Le Flaer a été analysée dans 11 cas avec une taille moyenne du clone à 55% (12,9 - 93,5).

Illustration : Déficit sur les monocytes

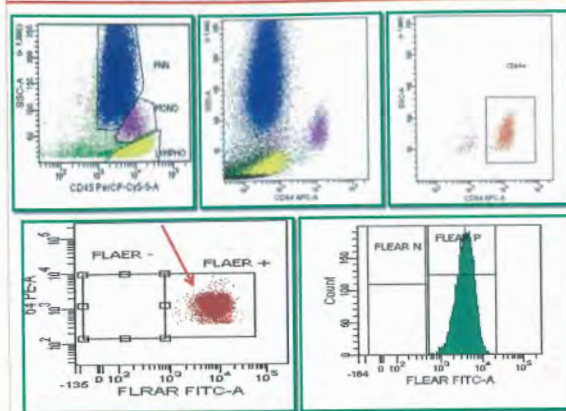


Illustration : Déficit sur les monocytes

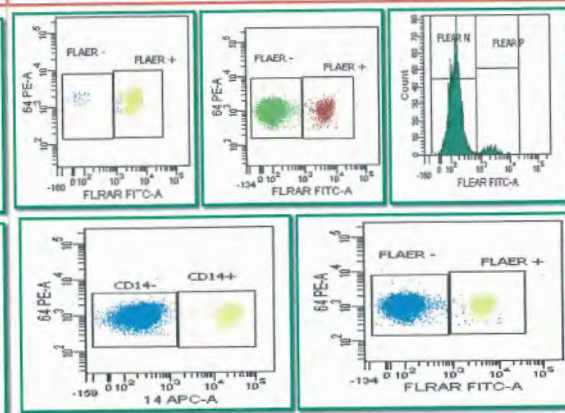


Figure 12 : Illustration des différents déficits des monocytes.

Illustration : Analyse des monocytes (Figure 12).

Dans notre étude, le clone d'HPN a été diagnostiqué lors de la première manipulation chez 17 patients soit 63% des cas d'AM et au cours de la surveillance chez 10 patients soit 37% des cas sachant que la première manipulation a révélée l'absent de déficit dans 03 cas et un déficit modéré dans 07 cas. On a noté aussi un dédoublement de la taille de clone dans 02 cas, sachant que l'un patient a fait une thrombose étendue 6 mois après.

Dans cette étude, nous avons constaté un déficit modéré d'un seul marqueur sur une seule lignée chez 22 patients d'où un suivi par un immunophénotypage par CMF/06 mois.

DISCUSSION

La CMF a été déterminante pour le diagnostic d'HPN dans sa forme aplasique à 22,8% rejoignant les données de la littérature. Les clones HPN sont diagnostiqués dans 12 - 45% des aplasies soit au cours de diagnostic ou durant l'évolution (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des fréquences du clone HPN dans les AM.

Groupe (réfs)	Nombre AM	%
Notre étude	27/118	22.8
Hariche CPMC [3]	41/110	37
Menif Tunis [7]	15/33	45
Socie [6]		30
Tichelli [8]	13/103	12.6

Dans notre étude, sur les 44 cas d'AM sévères, 09 cas ont développés un clone HPN soit 20,5% ce qui rejoint les données de la littérature selon lesquelles 20% des

AM sévères évolueront vers une HPN classique [2]. Nous avons analysé la taille de clone HPN ou on a constaté que la taille de clone sur la population érythrocytaire est inférieures à celles des PNN et des monocytes. Cela est expliqué par que les érythrocytes du clone HPN ont une durée de vie courte (hémolyse) et aussi par les transfusions. Au total l'analyse des GR sous estime la taille de clone et la meilleure analyse est celle des PNN et des monocytes qui précise au mieux la taille du clone HPN [5]. Dans certaines cas d'aplasie médullaire très sévère, on peut avoir des difficultés à acquérir le nombre d'éléments nécessaire à l'analyse des globules blancs surtout pour les monocytes.

Tableau 2 : Taille des clones HPN dans les 3 populations cellulaires étudiées.

	Taille de clone	
Globules rouges	27.29%	(06-82)
PNN	55%	(7.4-99.5)
Monocytes	55%	(12.9-93.5)

Dans le groupe de déficit modéré et dans les cas d'absence de clone ; l'indication d'un suivi de la taille du clone HPN est alors nécessaire et doit inclure un bilan d'hémolyse répété avec dosage des LDH ; cela est vérifié dans notre étude puisque dans 10 cas de clone ont été diagnostiqué. Une thrombose est développée dans un cas après de doublement du clone. Cet intérêt de suivi de clone d'HPN a été confirmé par l'étude de B. Höchsmann qui a démontré lors de suivi de 155 cas une augmentation significative du clone dans 28% des cas et dans 9% des cas apparition d'un nouveau clone [4].

La CMF est actuellement systématique devant toute aplasie médullaire. Le suivi des tailles des clones est importante

vue que on a 10 cas d'augmentation de la taille de clone et dans 01 cas, l'augmentation s'est accompagné d'une thrombose.

CONCLUSION

Depuis longtemps, l'HPN été considérée comme une maladie rare ; mais le développement de la cytométrie en flux a permis l'amélioration de son diagnostic surtout par la pratique systématique de la CMF devant toute AM. La CMF reste un examen clé dans le diagnostic des HPN et dans quelques cas il faudra répéter la recherche du clone après une première analyse négative en particulier en cas de tableaux d'aplasie médullaire et d'hémolyse associée, et aussi le répéter en cas d'un petit clone pour suivre son évolution dans le temps.

La CMF est une technique très sensible et plus spécifique que les tests traditionnels dans le diagnostic et le suivie du clone HPN.

RÉFÉRENCES

- 1- Régis Peffault de Latour. Hémoglobinurie paroxystique nocturne. Aplasia médullaire. Hématologie, vol. 14, n° spécial 3, juillet 2008.
- 2- Régis Peffault de Latour. Un clone HPN ? And so what ? Centre de référence aplasia médullaire - HPN. Hôpital Saint-Louis.
- 3- F. Harieche, F. Boukhemia, N. Abdennebi, A. Talbi, F. Mehdid, N. Ramoune, N. Aouanouk, F. Zerhouni, R.M. Hamladji. Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne : Mise en évidence d'un clone HPN par cytométrie en flux. Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger.
- 4-B. Hochsmann et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. Ann Hematol. 2011.
- 5- DR. Sutherland, Kuek n et al. Diagnosing PNH with Flaer and multiparameter flow cytometry. Cytometry 2007; 72 B : 167 - 177.
- 6- G. Socie, JY. Mary et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria : long term follow up and prognostic factors. French Society of Hematology. Lancet. 1996; 25 : 1256 -64.
- 7- H. Menif et al. Recherche de clone HPN par cytométrie en flux (CMF) : a propos de 71 cas. CRTS de Sfax. Tunis. Casablanca. 8ème Congrès Maghrébin d'hématologie 2011.

8- A. Tichelli 1, A. Gratwohl, A. Würsch, C. Nissen, B. Speck. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 1988 Jul;69(3):413-8.

SUMMARY

PHENOTYPIC AND EVOLUTIONARY PROFILES OF NOCTURNAL PAROXYSMAL HEMOGLOBINURIA CLONES IN MEDULLARY APLASIA

Recent studies have shown that 20 to 25% of Medullary Aplasia have a nocturnal paroxysmal haemoglobinuria clone. We report 118 AM observations or the HPN clone was searched for and followed by flow cytometry (FCM). In 91 cases (77.2%) absence of deficit, and 27 cases (22.8%) presence of an HPN clone. The deficit is partial (II): 02 cases (7.4%), total (III): 20 cases (74%) and Mixed: 05 cases (18.6%). The FCM was decisive for the diagnosis of PNH in its aplastic form (22.8%), which matches the literature data (20 to 25%). In the group of moderate deficit or absence of clone the follow-up of the size of the clone is necessary, this was verified in our study since in 10 cases, a clone was diagnosed. This follow-up interest was confirmed by the study by B. Höchsmann, who demonstrated in a follow-up of 155 cases a significant increase of the clone in 28% of cases and in 9% of cases the appearance of a new clone. CMF remains a key examination in the diagnosis of PNH.

COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) GÉNOIDENTIQUE DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE SELON LE CONDITIONNEMENT CYCLOPHOSPHAMIDE SEUL OU ASSOCIÉ AU SÉRUM ANTILYMPHOCYTAIRE

H. Bouarab, M. Benakli, F. Mehdid, R. Belhadj, N. Rahmoun, M. Baazizi, D. Ait Ouali, S. Zerkout, R.M. Hamladji, R. Ahmed Nacer.

Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

RÉSUMÉ

Le traitement de l'aplasie médullaire acquise repose sur le traitement immunosuppresseur et l'allogreffe de CSH. L'allogreffe de CSH reste le seul traitement curatif, assurant une récupération hématopoïétique rapide et complète. Toutefois elle est grevée de complications. Cette étude est rétrospective, comparant 2 protocoles de conditionnement, elle inclue 234 patients atteints d'aplasie médullaire acquise ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH génoidentique, sur une période de 10 ans du (30/05/2007 au 30/06/2017), après un conditionnement par cyclophosphamide (EDX) seul ou associé au sérum antilymphocytaire (SAL). L'âge moyen des patients est de 21,8 ans (3-52), deux tiers des patients sont âgés entre 20 et 40 ans dans les deux bras. Le statut pré greffe selon les critères pronostiques de Camitta et de l'EBMT est le suivant : aplasie médullaire sévère : 112 pts (61,8%) dans le bras EDX seul versus 34 pts (64,1%) dans le bras EDX-SAL, très sévère : 62 pts (34,2%) versus 17 pts (32,1%) et modérée transfusion dépendante chez 3,8% versus 3,7%. Deux cent vingt-neuf patients (97,86%) ont reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP) et 5 patients (2,13%) un greffon médullaire. Au 31/12/2017, le recul minimum est de 6 mois et le recul maximum est de 127 mois. Le rejet a été observé chez 22 patients (9,40%) sans différence significative entre les deux conditionnements ($P=0,37$). La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë a été constatée chez 23,56% dans le bras EDX versus 10,41% dans le bras EDX-SAL sans différence significative ($P=0,09$). La GVHD chronique est de 45,83% versus 6,52% avec différence significative ($P<10^{-5}$). Quarante-neuf patients sont décédés (21,79%) dont 47 décès (20,08%) sont en rapport avec la procédure (Transplant Related Mortality : TRM) et neuf décès (3,84%) par rejet sans différence significative entre les 2 bras. La survie actuarielle globale (SG) et la survie sans événement (SSE) de tous les patients sont respectivement de 77,28% et 72,37% à 127 mois sans différence significative entre les 2 bras. Le conditionnement EDX-SAL à dose modérée semble un protocole très satisfaisant.

INTRODUCTION

LE TRAITEMENT DE L'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE repose sur le traitement immunosuppresseur et l'allogreffe de CSH. Le choix entre ces deux options est principalement basé sur l'âge du patient, la sévérité de la maladie et l'existence ou non d'un donneur HLA identique [1].

La greffe de CSH reste le seul traitement curatif, assurant une récupération hématopoïétique rapide et complète. Toutefois elle est grevée de complications, en rapport notamment avec la TRM (complications liées à la procédure) et au risque de rejet, qui peuvent être influencés notamment par le type de conditionnement. Nous rapportons les résultats comparatifs de 2 séries de patients atteints d'aplasie médullaire acquise ayant

Tableau 2 : Caractéristiques des patients.

Caractéristiques	Patients (N=234)	Patients (EDX) (N=181)	Patients (EDX-SAL) (N=53)	P
Age (ans)				
Age moyen	21,8 (3-52)	22,1(3-52)	20,6 (4-46)	
<20 ans	83 (35,4%)	64 (35,3%)	19 (35,8%)	
(20-40) ans	145 (62,1%)	112 (61,8%)	33 (62,2%)	
>40 ans	6 (2,5%)	5 (2,7%)	1 (1,8%)	
Sex-Ratio (M/F)	1.34(134/100)	1,34 (105/78)	1,31 (29/22)	
Sévérité				
Sévère	146 (62,4%)	112 (61,8%)	34 (64,1%)	0,70
Très sévère	79 (33,8%)	62 (34,2%)	17 (32,1%)	0,78
Modérée transfusion dépendant	9 (3,8%)	7 (3,8%)	2 (3,7%)	0,96
Polytransfusés (>20 CG/pt)	43 (18,3%)	39 (21,5%)	4 (7,5%)	0,02
Délai moyen				
Dc-greffe (mois)	6,9 (1-120)	7,1 (1-120)	6,1 (1-54)	
<12 mois	205 (87,6%)	162 (89,5%)	43 (81,1%)	

bénéficié d'une allogreffe génodentique après un conditionnement par cyclophosphamide seul ou associé au sérum antilymphocytaire.

PATIENTS ET METHODES

Cette étude est rétrospective, elle inclue 234 patients atteints d'aplasie médullaire acquise ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH génodentique sur une période de 10 ans du (30/05/2007 au 30/06/2017).

Protocole de conditionnement

Tous les patients ont bénéficié de la procédure d'allogreffe de CSH génodentique dans une chambre stérile équipée de flux laminaire.

Les patients ont tous reçu un conditionnement par chimiothérapie seule. Deux conditionnements ont été utilisés successivement : cyclophosphamide(endoxan=EDX) seul puis EDX-thymoglobuline (Tableau1).

Tableau 1 : Les conditionnements [1].

Procédure allogreffe sous flux laminaire	Patients
• C1=EDX seul : (30/05/07 au 21/04/14) Endoxan 200mg/kg	181
• C2=EDX-SAL : (23/06/14 au 30/06/17) Endoxan 200mg/kg Thymoglobuline 5mg/kg	63

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients est de 21,8 ans (3-52), il est de 22,1 ans dans le bras EDX seul versus 20,6 dans le bras EDX-SAL : Deux tiers des patients sont âgés entre 20 et 40 ans dans les deux bras. Le sex ratio (M/F) est comparable dans les deux bras, il est de 1,34 dans le bras EDX seul versus 1,31. Le diagnostic a été fait dans différents services du territoire national, le statut pré greffe selon les critères pronostiques de Camitta et de l'EBMT [2,3] est le suivant : aplasie médullaire sévère : 112 pts (61,8%) dans le bras EDX seul versus 34 pts (64,1%) dans le bras EDX-SAL, très sévère : 62 pts (34,2%) versus 17 pts (32,1%) et modérée transfusion dépendante chez 3,8% versus 3,7%. L'intervalle diagnostic greffe est en moyenne de 6,9 mois (1-120) dont 205 pts (87,6%) ont un intervalle diagnostic greffe ne dépassant pas un an. Tous les pts ont été transfusés avant la greffe dont 21,5% ont reçu plus de 20 culots globulaires dans le bras EDX seul versus 7,5% dans le bras EDX-SAL avec une différence significative (P=0,02).(Tableau 2)

Source du greffon

Deux cent vingt-neuf (229) patients (97,86%) ont reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP) obtenues par cytophérèse à j5 et j6 après mobilisation des cellules chez les donneurs par G-CSF seul à la dose de 10µg/Kg/j de j1 à j5, le taux de CD34 moyen est de 7,17 X 10⁶/Kg (1,04-25).

Tableau 3 : Greffons et prévention de la GVHD.

	Patients (N=234)	Patients (EDX) (N=181)	Patients (EDX-SAL) (N=53)	P
Greffons				
<u>CSP</u>				
Nombre pts	229 (97,86%)	177 (97,8%)	52 (98,1%)	0,7
Moy cellules CD34+ X10 ⁶ /kg	7,17 (1,04-25)	6,94 (1,04-25)	9,17 (2,16-25)	
<u>MO</u>				
Nombre pts	5 (2,13%)	4 (2,2%)	1 (1,9%)	0,8
Moy Cellules nucléées x 10 ⁶ /kg	3,47(1,8-6,91)	3,71 (1,88-6,91)	3,64	
Prophylaxie GVHD				
Ciclosporine + MTX	340 (100%)	181 (100%)	53 (100%)	

Le greffon médullaire n'a été utilisé que chez 5 patients (2,13%) avec un taux de cellules nucléées moyen 3,47 X10⁶/Kg (1,8-6). (Tableau 3).

Traitement prophylactique et de soutien

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD : Graft Versus Host Disease) a associé Ciclosporine (à partir de j-1) et Méthotrexate (J₁, J₃, J₆, J₁₁) chez tous les patients. (Tableau 3). Durant la période d'aplasie, tous les patients ont reçu des produits sanguins irradiés dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 7g/dl et un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L en dehors d'un syndrome fébrile ou d'un épisode hémorragique. La recherche d'une réactivation virale à CMV nécessitant un traitement préemptif quand elle est positive, est réalisée par immunofluorescence ou par PCR dès la sortie d'aplasie, puis chaque semaine jusqu'à J 100.

RESULTATS

Au 31/12/2017, le recul minimum est de 6 mois et le recul maximum est de 127 mois. La date de prise du greffon est le jour où le taux de polynucléaires neutrophiles atteint 0,5G/L

Prise du greffon et besoins transfusionnels

L'aplasie globale a été observée chez tous les patients avec un délai moyen de sortie d'aplasie de 14 jours (8-28). Tous les patients ont nécessité des transfusions sanguines avec une moyenne de 3 culots globulaires (CG) par patient (0-22) dans le bras EDX seul versus 4 CG dans le bras EDX-SAL. Les concentrés unitaires plaquettaires (CUP) utilisés chez tous les patients en moyenne à raison de 4/pt. La durée moyenne de séjour en unité stérile depuis l'hospitalisation est de 27 jours (19-55). (Tableau 4).

Tableau 4 : Délai de sortie d'aplasie et support transfusionnel.

Patients	Patients (N=234)	Patients (EDX) (N=181)	Patients (EDX-SAL) (N=53)
Délai de sortie d'aplasie (J post greffe)	14 (8-28)	13 (8-28)	15 (11-27)
Support transfusionnel			
Moy CG/Pt	4,62 (0-22)	3,21 (0-22)	4,7 (1-13)
Moy CUP/Pt	4,36 (1-20)	4,49 (1-9)	3,9 (1-9)
Durée d'hospitalisation (Jours)	27 (19-55)	28 (19-55)	27,3 (21-44)

Tableau 5 : Principales complications post greffe.

Principales complications	Evaluables Patients	Nombre	%	Patients (EDX) (N=181)	Patients (EDX-SAL) (N=53)	P
GVH Aiguë	222	47	21,17	42 (23,56%)	5 (10,41%)	0,09
• I		08				
• II-IV		39	17,56			
GVH chronique	190	69	36,31	66 (45,83%)		<10 ⁻⁵
• Limitée		35			3 (6,52%)	
• Extensive		34	17,89			
Réactivation CMV	220	47	21,36	35 (20,5%)	12 (24%)	0,53
Cystite hémorragique	234	4	1,70	2 (1,10%)	2 (3,7%)	
Rejet	234	22	9,40	16 (11,18%)	6 (11,76%)	0,37
• Rejet I				4 (2,79%)	3 (5,88%)	
• Rejet II				12 (8,39%)	3	

Principales complications

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aigüe a été constatée chez 23,56% dans le bras EDX versus 10,41% dans le bras EDX-SAL sans différence significative ($P=0,09$). La GVHD chronique est de 45,83% versus 6,52% avec différence significative ($P<10^{-5}$). La réactivation virale à CMV est survenue chez 47 patients (21,36%) sans différence significative entre les deux bras ($P=0,53$). La cystite hémorragique n'a été constatée que chez quatre patients (1,7%). Le rejet a été observé chez 22 patients (9,40%) sans différence significative entre les deux conditionnements ($P=0,37$) (Tableau 5), six patients ont présenté un rejet primaire dont quatre sont vivants (deux patients après un boost et deux après une deuxième allogreffe ; et 16 patients ont présenté un rejet secondaire

vivants (huit après boost et un patient après une deuxième allogreffe (Tableau 5).

Devenir des patients

Cent quatre-vingt cinq (185) patients (79,05%) sont vivants avec une médiane de suivi de 65mois (6-127) et 49 patients sont décédés (21,79%).

• Causes de décès

47 décès (20,08%) sont en rapport avec la procédure (Transplant Related Mortality : TRM) : 15 patients suite à des infections sévères, 24 patients par une GVHD réfractaire, les trois autres patients sont décédés suite à un trouble métabolique sévère, un syndrome de fuite capillaire et un trouble neurologique sévère, sans différence significative entre les deux conditionnements ($P=0,38$). Le rejet est responsable de neuf décès (3,84%). (Tableau 6)

Tableau 6 : Causes de décès (n=49).

	Nombre	%	EDX seul (N=181)	(EDX-SAL) (N=53)	p
TRM	47	20,08	40 (22,09%)	7 (13,2%)	0,38
• Infections	15		11 (6,07%)	4 (7,54%)	0,68
• GVHD	24		21 (11,6%)	3 (5,66%)	0,24
• Métabolique	1				
• Neurologique	1				
• Syndrome de fuite capillaire	1				
Rejet	9	3,84	7 (4,86%)	2 (3,77%)	0,97

• Suivi et étude de la survie

La survie actuarielle globale (SG) et la survie sans évènement (SSE) de tous les patients sont respectivement de 77,28% et 72,37% à 127 mois. (Figure 1)

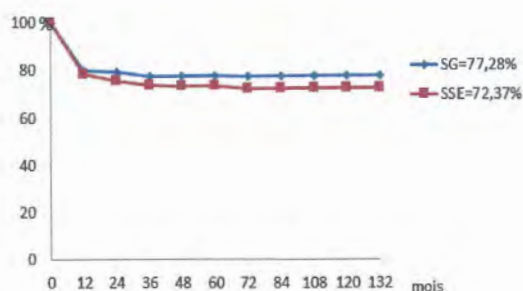


Figure 1 : Courbes de survie globale (SG) et de survie sans évènements (SSE).

La survie actuarielle globale est de 86% dans le bras EDX-SAL versus 76,23% dans le bras EDX seul sans différence significative ($P=0,5$). (Figure 2)

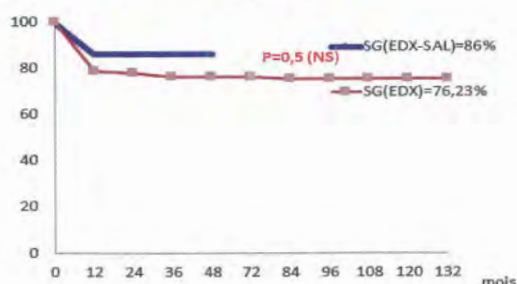


Figure 2 : Courbes de survie globale (SG) en fonction du type de conditionnement .

La survie sans évènement (SSE) est de 70,43% dans le bras EDX seul versus 78,22% sans différence significative ($P=0,4$). (Figure 3)

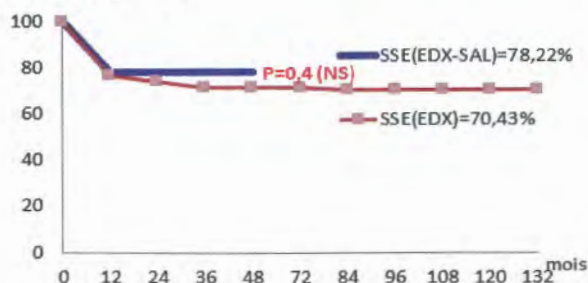


Figure 3 : Courbes de survie sans évènements en fonction du type de conditionnement

DISCUSSION

Les caractéristiques des patients de nos deux séries sont homogènes en ce qui concerne : l'âge moyen, le sexe et la sévérité de la maladie.

Une différence significative est retrouvée concernant le nombre de transfusion de culots globulaires avant la greffe. Par contre il n'y a pas de différence en terme de source du greffon (moelle ou CSP). Le délai de sortie d'aplasie ainsi que le support transfusionnel est pratiquement identique dans les deux groupes.

Le rejet est de 11,18% dans le bras EDX seul versus 11,76% dans le bras EDX-SAL sans différence significative ($P=0,37$). La TRM dans le bras EDX-SAL est de 13,2% versus 22,09% dans le bras EDX seul sans différence significative ($P=0,38$). Il n'y a pas de différence significative dans les décès par infection et GVHD dans les deux groupes. Chez nos patients la GVHD aiguë dans le bras EDX-SAL est de 10,41% versus 23,56% dans le bras EDX, sans différence significative entre les deux groupes ($P=0,09$). Dans la série de Champlin [5], le taux de GVHa est de 18% dans le bras EDX seul versus 11% dans le bras END-SAL, sans différence significative. Ainsi, le taux l de GVHD aiguë ne semble pas être influencé par le SAL.

Dans notre série le taux de GVHD chronique est à 45,83% dans le bras EDX seul versus 6,52% dans le bras EDX-SAL avec une différence significative qui est cependant discutable en raison du suivi beaucoup plus court des patients conditionnés par EDX-SAL. Dans la série de Champlin, un taux est de 21% dans le bras EDX seul versus 32% dans le bras EDX-SAL. Dans la série de Konopacki [4] le taux de GVHD chronique est de 30,5%. Les survies sont superposables à celles déjà publiées par Bacigalupo [6] 76,23% versus 74% dans le bras EDX seul, et 86% versus 84% dans le bras EDX-SAL bien que dans notre série 97,86% ont reçu un greffon de CSP contrairement à la série de Bacigalupo où le greffon est médullaire. (Tableau 7)

Tableau 7 : Comparaison à la littérature en fonction du conditionnement

	EDX seul	SG	EDX-SAL	SG
CPMC 2017	N=181	76,23%	N=53	86%
Andrea Bacigalupo (Haematologica 2012)	N=1139	74%	N=747	84%

Dans l'étude faite par Konopacki sur 61 patients utilisant le conditionnement EDX-SAL et essentiellement un greffon médullaire, la SG est à 87,5% à six ans. Elle est de 86% à quatre ans dans notre série où le greffon de CSP est utilisé chez 97,86%. (Tableau 8)

Tableau 8 : Comparaison à la littérature en fonction du greffon.

EDX-SAL	N	SG
CPMC 2017 à 4 ans	53	86
Johanna Konopacki à 6 ans	61	87,5

CONCLUSION

L'allogreffe de CSH est actuellement le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire sévère chez le sujet jeune. Le conditionnement EDX-SAL à dose modérée est un protocole très satisfaisant comme en témoigne nos résultats (survie, TRM, et la survenue de GVHD). Le greffon de CSP est utilisé chez la majorité de nos patients en raison de la facilité du prélèvement, du délai plus court de sortie d'aplasie, d'une diminution importante des besoins transfusionnels et des risques infectieux ainsi que de la durée d'hospitalisation.

RÉFÉRENCES

1. Phillip Scheinberg, Neal S. Young. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012 ; 120 : 1185-1196.
2. Camitta BM, Rapeport JM, Parkman R. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975 Mar; 45(3): 355-63.
3. Gluckman E, Devergie A, Poros A, P. Degoule. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of European Group of blood and bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J of Haematol* 1982; 51:541-550.
4. Konopacki J, Procher R, Robin M. Long term follow-up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. 2012; 97(5): 710-6.
5. Champlin RE, Waleska S, Perez, Passweg JR. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007; 109:4582-4585.
6. Andrea Bacigalupo, Gerard Socie, Hubert Schrezenmeier. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired anemia : survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012 ; 97 (8) :1142-1148.

SUMMARY

COMPARISON OF RESULTS OF GENOIDAL HEMATOPOIETIC STEM CELL ALLOGENEIC TRANSPLANT (HSC) IN ACQUIRED MEDULLARY APLASIA ACCORDING TO THE CONDITIONING CYCLOPHOSPHAMIDE ALONE OR IN COMBINATION WITH ANTILYMPHOCYTE SERUM.

The treatment of acquired aplastic anemia is based on the immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation. Allograft of hematopoietic stem cells (HSC) remains a curative treatment ensuring a rapid and complete hematopoiesis recovery; however, it is fraught with complication. This retrospective study includes 234 patients with acquired aplastic anemia have received an allograft of HSC with HLA identical sibling donors, over a period of 10 years (from 30/05/2007 to 30/06/2017), after conditioning with cyclophosphamide (EDX) alone or EDX associated with thymoglobulin (SAL). Average age is 21,8 years (3-52), two-thirds of patients are between 20 and 20 years old in both arms, and their pre transplant disease status according to the criteria prognosis of Camitta and EBMT as follow : severe aplastic anemia :112 pts (61.8%) in the arm EDX alone versus 34 pts (64,1%) in the arm EDX-SAL, very severe :62 pts (34.2%) versus 17 pts (32.1%) and moderate aplastic anemia 3.8% versus 3.7%. Two hundred and twenty nine pts (97.86%) received a peripheral blood stem cells graft and five pts received a bone marrow graft. At 31/12/2017, minimal follow-up is six months and maximal 127 months. The reject is observed in 22 pts (9.40%) without significant difference between the two arms ($P=0,37$). Acute Graft Versus Host Disease (GVHD) is observed in 23.56% in the arm EDX alone versus 10.41% in the arm EDX-SAL without significant difference ($P=0,09$). Chronic GVHD is 45.83% in the arm EDX alone versus 6.52% with significant difference ($P<10^{-5}$). Forty-nine pts died (21.79%) of which 47 in relation with transplant related mortality (TRM) and nine pts (3.84%) died from reject without significant difference in two arms. The overall survival (OS) and event free survival (EFS) at 127 months are respectively 77.28% and 72.37% without significant difference in the 2 arms. The conditioning EDX-SAL at moderate dose seems a very satisfactory protocol.

L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) HLA IDENTIQUE APPARENTÉE DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE SÉVÈRE ACQUISE CONDITIONNÉE PAR CYCLOPHOSPHAMIDE

F. Mehdid, RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer, R.M. Benakli.

Centre Pierre et Marie Curie – Alger
Service Hématologie Greffe de Moelle Osseuse

RÉSUMÉ

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est actuellement le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire sévère (AMS) acquise, elle est indiquée chez le sujet jeune ayant un donneur HLA compatible. Notre étude prospective a porté sur 150 patients recrutés de janvier 2008 à Décembre 2013, présentant une aplasie médullaire sévère dans 92 cas (61%) et une aplasie médullaire très sévère (AMTS) dans 58 cas (39%) qui ont bénéficié d'une allogreffe génoidentique après un conditionnement par Cyclophosphamide (Endoxan). Un greffon de cellules souches périphériques (CSP) a été utilisé chez 146 patients (97%) avec un taux moyen de CD34 de $7.38 \times 10^6/\text{kg}$ (1.04-23.02) et un greffon médullaire chez 3 patients. Le taux de maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) est de 35(24.6 %), et celui de GVH chronique (GVHc) est de 43 (35%). Au 31 Décembre 2015, après un suivi médian de 59 mois (24-96), 114 patients (76%) sont vivants et 36 patients (24%) sont décédés, dont 28 (18.6%) par TRM (décès en rapport avec la procédure), principalement dû à la GVH (11.4%) et aux infections (5.4%) ; le décès par rejet de la greffe ne représente que 4.6%. La survie actuarielle globale (OS) est de 74.3% à 8 ans, elle n'est pas influencée par l'âge (< 20 ans), par la nature du couple donneur /receveur (F/M), par la sévérité de la maladie, ni par l'existence d'un clone HPN, par contre elle est influencée de manière significative par la survenue d'une GVH aiguë (OS à 44.42%) au lieu de 88.92% en son absence.

INTRODUCTION

L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) reste à ce jour le seul traitement curatif de l'Aplasia médullaire sévère (AMS) acquise, la première greffe a été réalisée par l'équipe de Seattle en 1969 [1]. Le diagnostic d'aplasie médullaire sévère repose sur les critères de Camitta [2] et celui d'Aplasia médullaire très sévère (AMTS) sur celui de l'EBMT [3]. Cependant cette thérapeutique ne peut être appliquée que chez les patients (pts) possédant un donneur HLA compatible et âgés au mieux de moins de 40 ans [4]. Par ailleurs, malgré son caractère potentiellement curatif, ce type de traitement expose à des complications liées à la procédure et au risque de rejet. Le caractère acquis de l'affection doit être démontré

chez les patients dont l'âge est ≤ 20 ans, afin d'éliminer essentiellement l'anémie de Fanconi la plus fréquente des aplasies médullaires constitutionnelles dans cette tranche d'âge [5]. Le diagnostic de Fanconi doit être également écarté chez le donneur s'il est âgé de moins de 20 ans.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 150 patients recrutés de janvier 2008 à décembre 2013 ayant bénéficié d'une allogreffe génoidentique pour une aplasia médullaire sévère (AMS) acquise, cette étude a fait l'objet d'une thèse de DESM soutenue le 03/07/2017 à Alger. Durant cette période, parmi les 369 patients référés à notre centre de greffe pour aplasia médullaire sévère ayant bénéficié d'un typage HLA, 217 (59%) possédaient un donneur génoidentique compatible et 161

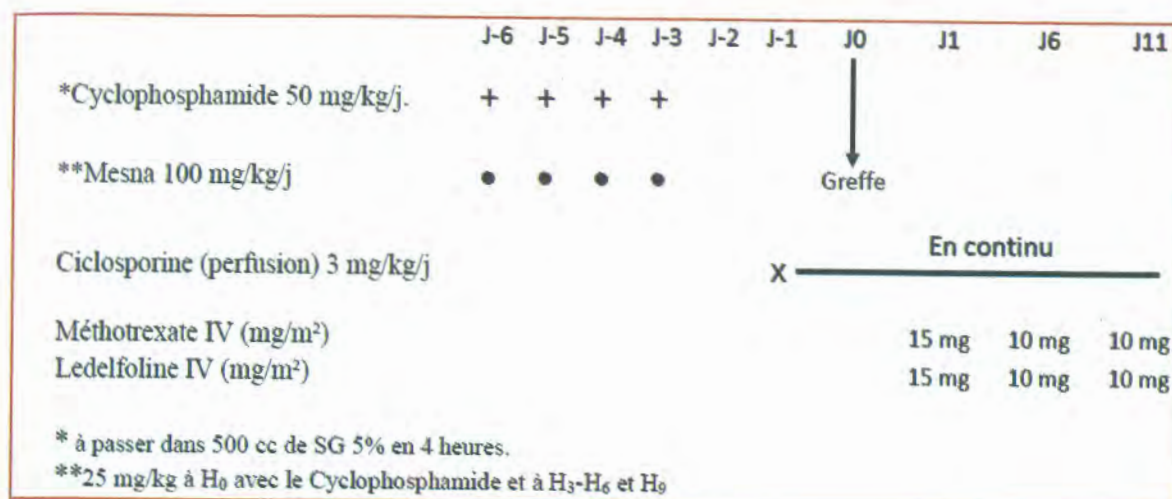


Figure 1 : Protocole de conditionnement et prophylaxie de la GVHD.

(74%) d'entre eux ont été greffés dont 11 ont été exclus de notre étude pour les raisons suivantes : âge supérieur à 40 ans (n=5), décédés pendant le conditionnement avant la greffe (n=4), aplasie médullaire modérée (n=2). Le caractère acquis de l'aplasie médullaire sévère a été confirmé chez 49 patients / 59 (83%) dont l'âge est ≤ 20 ans sur la normalité du caryotype lymphocytaire avec et sans Mitomycine (absence de cassures chromosomiques et de figures normales), chez les 10 autres patients un échec de culture est dû à la sévérité de la lymphopénie, cependant l'absence d'antécédents familiaux, l'examen clinique du patient et le mode aigu de l'installation de la maladie ont permis d'affirmer la nature acquise de l'affection. La recherche d'un clone HPN a été réalisée chez 140 patients, elle a été impossible chez 10 patients ayant un taux de PN < 0.1 x 10⁹/l, elle est positive chez 35 patients (25%) surtout dans la tranche d'âge >20 ans. Une étiologie virale post hépatitique a été retrouvée dans 3 cas : hépatite C dans 1 cas, hépatite non A, non B, non C dans 2 cas. Enfin un seul cas d'aplasie médullaire sévère allouée à la grossesse a été observé. Ainsi l'aplasie médullaire sévère acquise est idiopathique dans 111 cas (74%).

Protocole de conditionnement et prophylaxie de la maladie du greffon (GVHD)

Le conditionnement utilisé est le Cyclophosphamide à la dose totale 200 mg/kg, réparti sur 4 jours avec une hyperhydratation 3 litres/m²/jour comportant 2/3 de sérum glucosé et 1/3 de sérum bicarbonaté et la prescription d'Uromitexan (MESNA) pour la prévention de la cystite hémorragique.

La prophylaxie de la GVHD associe la Ciclosporine débutée à J-1 à la dose de 3 mg/kg/j en perfusion

continue à la seringue électrique en 4 perfusions de 6 heures chacune jusqu'à la sortie d'aplasie, puis relai per os avec surveillance de la ciclosporinémie du bilan rénal et hépatique et le Méthotrexate à la dose de 15 mg/m² intraveineux administré à J1 au moins 24 heures après la transfusion du greffon, puis 10 mg/m² à J3, J6 et J11 avec de l'acide folinique (Lederfoline) à la même dose que le Méthotrexate 6 heures après). (Figure 1)

Sources du greffon

- Les cellules souches périphériques (CSP) sont prélevées par cytophérèse (Cobe Spectra) mobilisées par du facteur de croissance (G-CSF) à raison de 10 microg /kg/j par voie sous-cutanée, administré enfin de journée pendant 4 jours, la cytophérèse est pratiquée le 5^{ème} et 6^{ème} jour avec un objectif de recueil des CD34 ≥ 4 x 10⁶/kg du poids du receveur.

- Les cellules médullaires sont prélevées le jour de la greffe sous anesthésie générale du donneur avec un recueil optimum de cellules nucléées totales (CNT) de 4 x 10⁸/kg du poids du receveur.

Type de donneur

Donneurs familiaux génoïdétiques après un typage HLA par biologie moléculaire méthode SSO pour les gènes HLA-A, B et DR.

Le traitement de support

- La greffe est effectuée en chambre individuelle stérile équipée d'un stérilisateur et d'une enceinte à flux laminaire.
- La prophylaxie antibactérienne est assurée par une décontamination digestive à base de sirop (préparation locale) comportant Colimycine, Kanamycine et Gentamycine et une nourriture stérile.

- La prophylaxie antifongique primaire comporte de l'Amphotéricine B en suspension buvable, une prophylaxie secondaire sous forme d'Amphotéricine B (IV) à la dose de 0.5 mg/kg/j est donnée en cas d'aspergillose prouvée ou probable avant la greffe.
- Une prophylaxie anti virale de l'hépatite B par Entécavir est donnée chez les patients porteurs d'un anti-HBc avec ou sans anti-HBs pour prévenir une réactivation du virus.
- Le support transfusionnel par (produits sanguins irradiés) culots globulaires (CG) filtrés et plaquettes (CUP) est assuré pour maintenir un taux d'hémoglobine ≥ 08 g/dl et de plaquettes $> 20 \times 10^9/l$.
- Le monitoring du cytomégalovirus (CMV) est assurée par antigénémie ou PCR une fois par semaine à partir de J15 (sortie d'aplasie) et jusqu'à J100. Un traitement par Ganciclovir ou Foscavir est entrepris en cas de réactivation du CMV avec antigénémie ou PCR positive.

La prescription de boost et étude du chimérisme

Le boost consiste à réinjecter un greffon de CSH (CD34) prélevé sur le donneur en cas de non prise de greffe à J30 (rejet primaire) ou de rejet secondaire. Le rejet est détecté par l'hémogramme (pancytopénie)

et le médullogramme, il est confirmé par l'étude du chimérisme effectué à J30, J60, J90 et J180.

Analyse statistique

- La durée de la survie est établie à partir de la date de la greffe jusqu'à la date de la dernière consultation ou la date de décès.
- La comparaison des pourcentages par le test de χ^2 (chi-deux).
- La courbe de survie actuarielle globale selon Kaplan Meier.
- La comparaison des courbes de survie par le test du log Rank.

RÉSULTATS

- Les caractéristiques des patients sont reportées dans le Tableau 1, il s'agit de 88 patients de sexe masculin et 62 de sexe féminin (sex-ratio : 1.41) dont l'âge médian est de 21 ans avec une prédominance masculine quel que soit la tranche d'âge (Figure 2).
- L'âge médian des donneurs est de 22 ans (3-50) avec un sex-ratio de 0.92.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à la greffe.

Nombre de patients	150
Age médian (années)	21 (3-40)
Sex Ratio (M/F)	88/62 (1.41)
Statut sérologique du CMV	
Donneur +/receveur +	132
Receveur +/donneur -	12
Receveur -/donneur +	03
Receveur -/donneur -	03
Délai diagnostic-greffe (mois) extrêmes (médiane)	1-120 (6)
Type de l'affection (Nb)	
AMTS	59
AMS	92
Nb de CG transfusé avant greffe	
≤ 20 CG	115 (77%)
≥ 20 CG	35 (23%)
Incompatibilité ABO (D/R)	
Majeur	20 (13%)
Mineur	29 (18%)
Nature du greffon	
CSP	146 (97%)
MO	04 (03%)
Donneur féminin/receveur masculin	45 (30%)

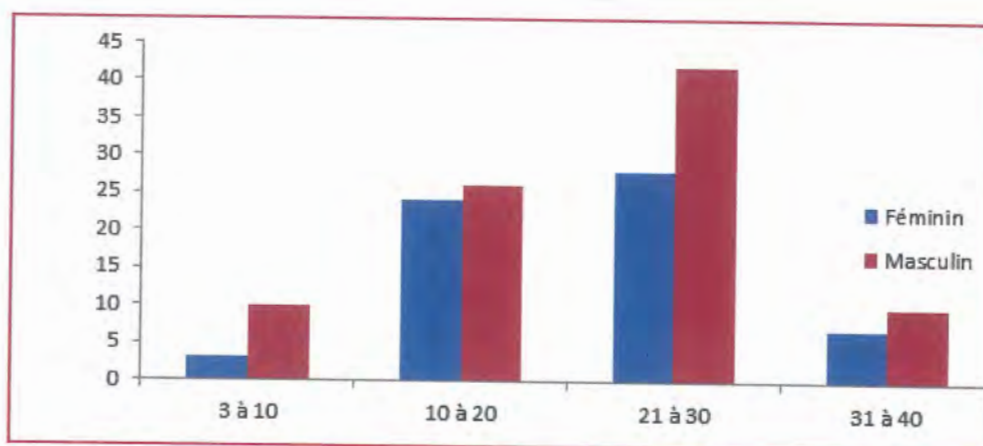


Figure 2 : Répartition selon le sexe et les tranches d'âge.

• La majorité des patients (97%) a bénéficié d'un greffon de CSP avec un taux moyen de CD34 de $7.38 \times 10^6/\text{kg}$ (1.04 – 23.02), il a été inférieur à $4 \times 10^6/\text{kg}$ chez 31 donneurs dont la majorité sont des femmes 26/31 (84%) seuls 4 patients ont reçu un greffon médullaire avec un taux moyen de CNT de $2.5 \times 10^6/\text{kg}$ (1.88-6.91).

Délai de sortie d'aplasie

Un taux de $\text{PN} > 0.5 \times 10^9/\text{l}$ a été observé en moyenne à J15 (8-47) et un taux de plaquettes $> 20 \times 10^9/\text{l}$ en moyenne à J12 (8-24) et supérieur à $50 \times 10^9/\text{l}$ à J14 (9 à 28). Le chimérisme (confirmant la prise de greffe) est évaluable chez 145 patients à J30, 134 à J60, 124 à J90, 120 à J180 et 119 à J365 (Figure 3).

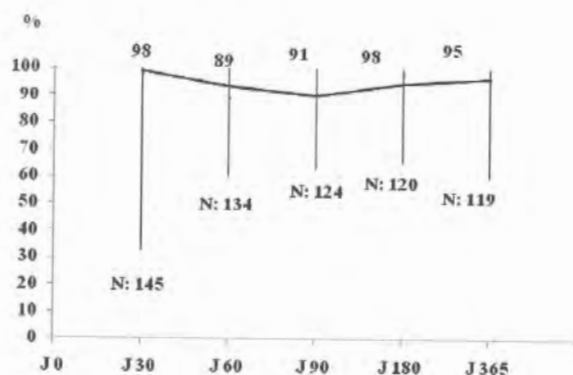


Figure 3. Courbe du chimérisme chez les patients greffés pour aplasie médullaire sévère.

Les complications

• Le conditionnement a été bien toléré, seuls 12 patients (9.2%) ont présenté une mucite de grade 3 et 4. La durée d'hospitalisation est en moyenne de 26 jours (19-54).

• Les infections : pendant la période d'aplasie, une fièvre a été observée chez 142 patients (94.7%), témoignant

La réponse aux antibiotiques a été obtenue dans la majorité des cas, seuls 5 patients (3.3%) sont décédés d'infection en aplasie de J2 à J23 avec un traitement antibiotique de 3ème ligne associé à l'Amphotéricine B. Une réactivation CMV a été observée chez 28 patients (18.6%) dont 24 (86%) n'ont présenté qu'une seule réactivation, les 4 autres qui ont présenté respectivement 2,3 et 5 réactivations étaient sous corticothérapie pour GVHD.

La GVHD (maladie du greffon contre l'hôte)

Parmi les 142 patients évaluable 35 (24.6%) ont présenté avant J100 (17-97)), une GVH aiguë (GVHa), elle est de grade III-IV chez 16 patients (11.2%) responsable de décès chez 14 d'entre eux.

Une GVH chronique (GVHc) a été observée chez 43 patients sur 123 évaluable (35%) dont 34 (28%) ont une forme extensive, dont la date d'apparition se situe de J120 à J990, elle est responsable du décès de 2 patients avec bronchiolite oblitérante.

Les rejets

14 patients (9.3%) ont présenté un rejet :

• Primaire (non prise de greffe) chez 3 patients (2%) à J33, J46 et J52 et sont décédés.

• Secondaire (tardif) chez 11 patients (7.3%) dans un délai médian de 19 mois (2-22) parmi lesquels 9 ont reçu un boost dont 5 sont vivants avec un chimérisme donneur. Parmi les 4 patients qui n'ont pas répondu au boost, 2 patients sont décédés, les 2 autres sont vivants (1 après 2ème allogreffe – 1 en attente de 2ème allogreffe).

Aucune relation significative n'a été retrouvée entre le risque de rejet et le nombre de transfusions avant la greffe, la richesse du greffon et l'existence d'une incompatibilité ABO majeure.

Le devenir des patients

Au 31 Décembre 2015, 114 patients (76%) sont vivants, le suivi médian est de 59 mois (24-96).

Les décès (Tableau 2)

Le nombre de décès est de 36/150 (24%) en rapport avec la TRM (mortalité due à la procédure) dans 28 cas

Tableau 2 : Les causes de décès.

Causes	Nombre	%
TRM	28	18.6
GVH a	14	9.8
GVH c	02	1.6
Infection	08	5.4
Précoce avant J30	05	3.3
Tardive	03	02
Toxicité à la Ciclosporine	01	
Indéterminé	03	02
Rejet	07	4.6
Autre cause : grossesse	01	0.6
Total	36	24

(18.6%), avec un rejet dans 7 cas (4.6%) et une autre cause dans 1 cas (grossesse) (0.6%).

La survie actuarielle globale (OS) est de 74.3% à 8 ans (Figure 4)

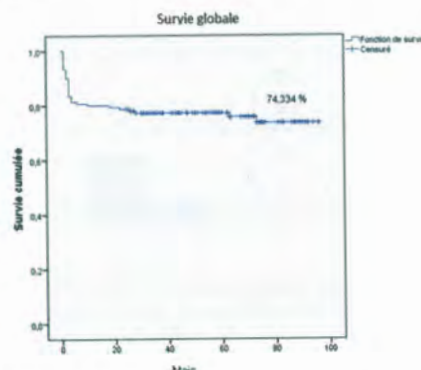


Figure 4 : Survie globale (OS).

L'OS n'est pas influencée par l'âge à la greffe, (< 20 ans et ≥ 20 ans), par la nature du couple donneur/receveur : F/M et les autres couples, par la sévérité de l'aplasie médullaire sévère, par l'existence d'un clone HPN (Figure 5, 6, 7, 8).

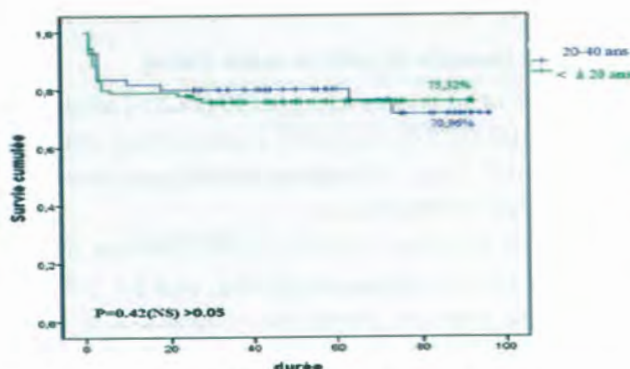


Figure 5 : La survie globale en fonction des tranches d'âge.

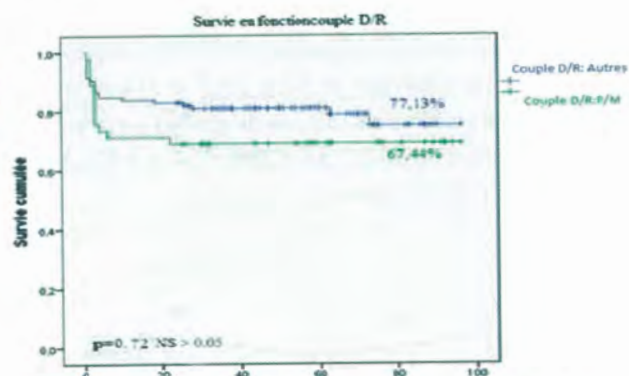


Figure 6 : La survie globale en fonction du couple D/R (F/M, les autres).

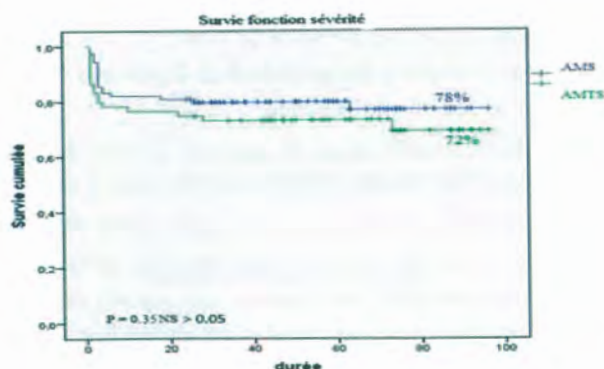


Figure 7 : La survie globale en fonction de la sévérité de l'AMS (AMS et AMTS).

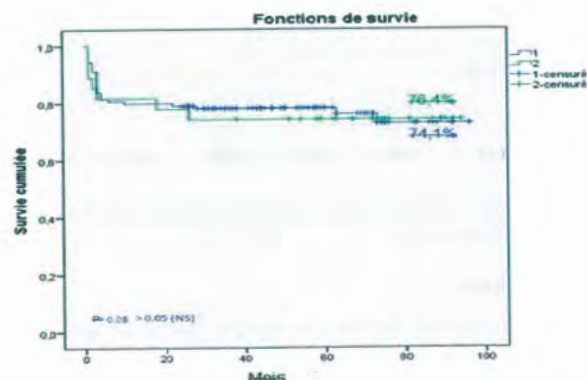


Figure 8 : La survie globale en fonction du marqueur HPN (négatif, positif).

Par contre l'OS est influencée par la présence d'une GVH aiguë où elle est de 44.42% et de 88.92% en son absence (Figure 9).

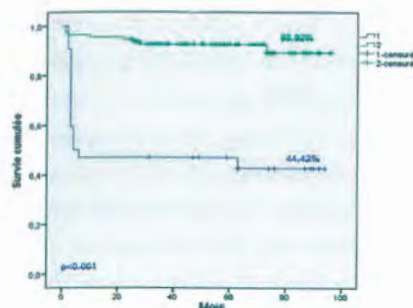


Figure 9 : La survie globale en fonction de la présence ou l'absence de la GVH.

DISCUSSION

L'âge médian de nos patients qui est de 21 ans est comparable à celui d'autres séries [8, 9], par contre le sex ratio qui est de 1.45, identique à celui des patients de Konopacki [9] est beaucoup plus élevé à 2.4 dans la série tunisienne [8].

En ce qui concerne l'étiologie la fréquence de la forme idiopathique est de 74% dans notre série comparable à celles d'autres séries [7, 9] où elle est respectivement de 77 et 80%, la présence d'un clone HPN sans hémolyse est retrouvée chez 24% de nos patients.

Le ratio de la sévérité de la maladie aplasie médullaire très sévère / aplasie médullaire sévère est de 0.63 dans notre série, identique à la série tunisienne où il est de 0.67.

Les complications de la greffe sont dominées par le GVH aiguë 23% qui est responsable de décès dans 9.8 % des cas, sa fréquence est comparable à celles de plusieurs séries [6, 7, 9, 11] et par la GVH chronique qui est de 35% responsable de décès dans 1.8 % des cas, elle est comparable à celle des séries [7, 9, 11]. Il est à noter que dans ces séries la source du greffon est médullaire alors que notre série, elle est presque exclusivement faite de CSP et le conditionnement de Cyclophosphamide avec du Sérum anti lymphocytaire (SAL) alors qu'il ne comporte que le Cyclophosphamide chez nos patients.

Le taux de rejet est de 9.3 %, mais il n'est responsable que de 4.6 % de décès, il est grave quand il est primaire mais quand il est secondaire il peut être traité par un boost d'où l'intérêt du suivi du chimérisme. A noter que le risque de rejet est indépendant chez nos patients du nombre de transfusions avant la greffe, de la richesse du greffon et de l'existence d'une compatibilité ABO majeure.

La survie globale chez nos patients est de 74.3% à 8 ans, la comparaison globale avec les autres études figure dans le tableau 3, dans la plupart des études la supériorité du conditionnement associant Cyclophosphamide et Sérum anti lymphocytaire n'existe pas.

Tableau 3 : Résultats globaux de l'allogreffe génoidentique dans les différentes séries de patients atteints d'AMS.
SAL (Sérum anti lymphocytaire), TBI (irradiation corporelle totale).

Série	Nombre Patients	Age médian	Conditionnement	Rejet (%)	GVHa	GVHc	Survie (%)
Champlin [6]	60 70	26 23	CY CY-SAL		18 11	21 32	74 80
Kahl [7]	81	25	CY-SAL	4	24	26	88% à 15 ans
Ladeb [8]	97	18	CY-SAL	12.4	13.6	4.4	78.6% à 4 ans
Konopacki [9]	61	21	CY-SAL	3.2	23	32	87% à 6 ans
Ahmed Nacer [10]	69	19	CY-SAL Procarbazine	5.8	25.8	37,7	75% à 8 ans
Gaziev [11]	17	120	CY-TBI	0	25	35	76% à 11 ans
Ades [12]	100 30	Enfants Adulte	CY-TBI CY-SAL		41.8 0	64 42,5	64.5% à 10 ans
Notre série	150	21	CY	9.3	9.8	35	74.3% à 8 ans

Deux études ont comparé la survie globale en fonction de l'âge (≤ 20 ans et > 20 ans) et de la nature du greffon MO et CSP [13,14] (Tableau 4), il apparaît que la survie globale de nos patients qui ont reçu presque exclusivement un greffon de CSP est inférieure à celle des patients ayant bénéficié d'un greffon médullaire essentiellement chez les patients âgés de moins de 20 ans.

Tableau 4 : Comparaison de la survie globale en fonction de la survie du greffon et le l'âge.

Greffon	Age ≤ 20 ans		Age > 20 ans	
	MO	CSP	MO	CSP
Schrezenmeier [13]	90%	76%	74%	64%
Bacigalupo [14]	85%	73%	64%	52%
Notre étude		75.3%		70.9% NS

CONCLUSION

Ainsi, il apparaît que l'allogreffe génodentique chez les patients atteints d'aplasie médullaire sévère acquise, conditionnés par l'Endoxan seul permet d'obtenir des résultats identiques à ceux conditionnés par l'association Endoxan-Sérum lymphocytaire, cependant l'adjonction du Sérum lymphocytaire à l'Endoxan pourrait peut être amélioré la fréquence et surtout la gravité de la GVHD. En ce qui concerne l'influence de la source du greffon, il apparaît que le greffon médullaire est préférable chez les sujets âgés de moins de 20 ans.

RÉFÉRENCES

- 1.R.Storb, ED Thomas, CD Buckner. Allogenic marrow grafting for treatment of aplastic anaemia Blood, 1974; 43: 157-180.
- 2.BM. Camitta, JM. Rapoport, R. Parkman. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia. Blood, 1975; 45: 355-63.
- 3.E.Gluckman, A.Devergie, A.Poros. Results of immune suppression in 170 cases of severe aplastic anaemia-Report of the European Group of blood and bone marrow transplantation (EBMT). Br J of Haematol, 1982; 51: 541 - 550.
- 4.P. Scheinberg, Neal S.Young. How I treat acquired aplastic anaemia. Blood, 2012; 120: 1185 - 1196.

- 5.FO. Pinto, T. Leblanc, D. Chameusset et al. Diagnostic of Fanconi anaemia in patients with bone marrow failure. Haematologica, 2009; 94: 487 - 95.
- 6.RE. Champlin, WS. Perez, JR. Passweg. Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia : a randomized controlled study of conditioning regimens. Blood, 2007; 109: 4582 - 4585.
- 7.C. Kahl, W. Leisenring, HJ .Deeg. Cyclophosphamide and anti lymphocyte globulin as a conditioning regimen for allogenic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia : a long -term follow-up. Br. J. Haematol, 2005; 130: 747 - 75.
- 8.S.Ladeb. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans l'aplasie médullaire. VIème Congrès Maghrébin d'Hématologie, 12-14 Mai 2009. Alger.
- 9.J. Konopacki, R. Procher, M. Robin. Long term follow-up after stem cell transplantation in patients with severe aplastic anaemia after Cyclophosphamide plus anti lymphocyte globulin conditioning.Haematologica, 2012; 97: 710-716.
- 10.R Ahmed Nacer, RM. Hamladji, M. Benakli. Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques génodentiques avec un conditionnement associant Procarbazine, Cyclophosphamide et Sérum anti lymphocytaire chez 69 patients atteints d'aplasie médullaire sévère acquise. La Tunisie Médicale, 2007; 85: 281.
- 11.D.Gazeiev, C.Giardeni, M.Galimberti. Bone marrow transplantation for transfused patients with severe aplastic anemia using Cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning therapy: long term follow-up a single center. Bone marrow transplant, 1999; 253-257.
- 12.L.Ades, JY.Mary, M.Robin, C.Ferry. Long term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood, 2004; 103: 2490 -7.
- 13.H. Schrezenmeier, R. Jacob, JR. Passweg, JC. Marsh. Transplantation worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired AA. Blood, 2007; 110: 1397 - 1400.
- 14.A.Bacigalupo, G.Socié, H.Schrezenmeier. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for siblings transplants in acquired aplastic anaemia : survival advantage for bone marrow in all age groups. Haematologica, 2012; 97: 1142 - 1148.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APLASTIC ANEMIA IN ALGERIA

Allogeneic Hematopoietic Stem cell Transplantation (AHSCT) is currently the only curative treatment for Acquired Severe Aplastic anemia (SAA) and it is indicated in young patients with HLA-compatible donors. Our prospective study focused on 150 patients, recruited from January 2008 to December 2013, presenting SAA in 92 cases (61%) and with very SAA (vSAA) in 58 cases (39 %) who received AHSCT from HLA-identical sibling donors. A peripheral blood stem cell transplant was used in 146 patients (76%) with a mean CD34+

cells count of $7,38 \times 10^6/\text{Kg}$ (1,04 to 23,02) and a bone marrow transplant in 3 patients. The acute graft versus host disease (aGVHD) rate is 24,6 % (n=35) and that of chronic GVHD (cGVHD) 35 % (n=43). At December 31, 2015, after a median follow-up of 59 months (24 to 96), 114 patients (76%) are alive and 36 patients (24%) have died of which 28 (18,2%) by TRM (Transplant related mortality) mainly due to GVHD (11,4%) and infections (5,4 %). Death by rejection of the transplant was observed in only 4,6 %. The overall actuarial survival (OS) is 74,3 % at 8 years, it is not influenced by age (< 20 years), by the nature of the donor/recipient couple (F/M) or by the existence of a PNH clone, however it is influenced by occurrence of a aGVHD with OS 42 % instead of 88,92 % in his absence.

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (CSH) CHEZ 63 PATIENTS ATTEINTS D'ANEMIE DE FANCONI

S. Zerkout, M. Benakli, F. Mehdi, N. Rahmoune, M. Baazizi, R. Belhadj, H. Bouarab, D. Ait Ouali, C. Benchouk, K. Tarhi, R.M. Hamladji, R. Ahmed Nacer.

Service d'Hématologie - Greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger.

RÉSUMÉ

Le seul traitement curateur de l'anémie de Fanconi permettant de prévenir la survenue d'une myélodysplasie (MDS) ou d'une leucémie aiguë est l'allogreffe de CSH. Nous rapportons les résultats d'une série de 63 patients (pts) ayant bénéficié de cette procédure sur une période de 15,5 ans (de Janvier 2002 à Juin 2017), il s'agit de 57 allogreffes génoïdétiques, 05 phénoïdétiques et une à partir d'un cordon non apparenté. L'âge médian est de 11 ans (4,5 à 25) dont trente-quatre (53,9%) d'âge inférieur ou égal à 10 ans, le sex ratio H/F est 1,17. Le délai moyen diagnostic-greffe est de 26 mois (4 à 102). Deux types de conditionnement ont été utilisés successivement dans le temps : Fludarabine- Endoxan - sérum antilymphocytaire (FLU-EDX-SAL : 44 pts) et Fludarabine-Endoxan (FLU-EDX : 19 pts). La prophylaxie GVHD a associé ciclosporine-méthotrexate (âge inférieur à 15 ans) et ciclosporine-cellcept (âge supérieur à 15 ans). Les greffons utilisés ont été des CSP chez 58 pts, des greffons médullaires chez 4 pts et un sang placentaire. Le délai médian de sortie de l'aplasie est à j14 (j7- j36). La GVH aiguë est observée chez 09 pts (15,5%) dont 03 (5%) de grade III-IV, la GVH chronique chez 13 pts (24,5%) dont 06 de forme extensive. Six cas (10,5%) de rejet ont été constatés dont 2 sont vivants, l'un après un boost et l'autre après une 2^{ème} allogreffe. En Décembre 2017, après un suivi médian de 99 mois (6-191), 47 pts (74,6%) sont vivants avec un hémogramme strictement normal et 16 pts (25,4%) sont décédés dont 11 (17,4%) suite à des complications liées à la procédure (infection 5, GVHA 2, fuite capillaire 1, hémorragie 2, MVO 1). La TRM selon le type de conditionnement est estimée respectivement à 20,4% et 10,5% ($P = 0,31$). Un pt a présenté une transformation maligne (leucémie aiguë à 5 mois après rejet). La survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) à 15,5 ans, sont de 73,4% et 64,22% respectivement. La SG selon le type de conditionnement est de 68,2% (FLU-EDX-SAL) et 88,6% (FLU-EDX) sans différence significative entre les 2 protocoles ($0,1 < P < 0,2$) et la SSE est de 59% (FLU-EDX-SAL) et 88,6% (FLU-EDX) sans différence significative ($0,1 < P < 0,2$). Le conditionnement FLU-EDX, adopté depuis 5 ans, est bien toléré et semble donner de bons résultats en termes de survies et de TRM.

INTRODUCTION

L'ANÉMIE DE FANCONI EST UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE RARE À TRANSMISSION AUTOSOMALE RÉCESSIVE [1] avec des aspects cliniques et phénotypiques hétérogènes, elle est caractérisée par des malformations congénitales, une atteinte progressive de la moelle osseuse, avec une

prédisposition au développement de pathologies malignes spécialement leucémie aiguë et carcinomes [2,3]. Il existe une instabilité du génome avec une hypersensibilité à des agents chimiques tels que le diépoxybutane ou la mitomycine C[4], à l'origine de cassures chromosomiques et d'une mort cellulaire rapide. Il a été mis en évidence 16 gènes mutés (FANC gène) responsables de la maladie, et on a pu démontrer

l'influence directe de ces gènes dans la réparation de l'ADN et dans les voies de signalisation de l'apoptose [5]. Les anomalies hématologiques apparaissent dans 90% des cas dans un délai médian de 7 ans [6], et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) reste la seule option curative pour ces anomalies, mais toutefois ne prévient pas la survenue de tumeurs solides [7].

Le conditionnement à base d'Endoxan associé ou non à la radiothérapie a guéri les anomalies hématologiques [7], L'utilisation de la Fludarabine avec ou sans la déplétion des cellules T semble donner de meilleurs résultats [8]. Nous rapportons les résultats thérapeutiques de l'allogreffe (ASCT) chez des patients atteints d'anémie de Fanconi avec un conditionnement à base de Fludarabine et d'Endoxan avec ou sans sérum antilymphocytaire.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 186 mois (de Janvier 2002 à Juin 2017) durant laquelle 63 patients ont bénéficié d'une ASCT. L'âge médian des patients est de 11 ans (4,5 à 25 ans), 34 patients (54%) ont moins de 10 ans et le sex ratio de 1,15. Tous les patients ont présenté un retard staturopondéral et 55 patients (87%) des malformations congénitales. Cinquante patients (79,4%) ont bénéficié d'une transfusion sanguine au cours de leurs suivi prégreffe, et 13 patients ont reçu des androgènes (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

Age médian (ans) N < 10 ans	11 (4,5-25) 34 (54%)
Sex-ratio (H/F)	1,17
Délai moyen Dg-Greffe (mois)	26 (4-102)
Malformations	55 (87%)
Traitement antérieur : (60 pts)	
- pas de traitement	46 (76,6%)
- androgènes	09
- corticoïdes	01
- androgènes	04
Transfusion : (63 pts)	50 (79,4%) dont 12,7% ont reçu plus de 20 CG

L'allogreffe a été réalisée à partir d'un donneur génodentique chez 57 patients, phénotypique apparenté chez 5 patients, et à partir d'un cordon non apparenté chez un patient. L'âge médian des donneurs est de 25 ans (3-71) et le sex-ratio (M/F) de 0,8. Le greffon de cellules

souches périphériques (CSP) est obtenu par cytophérèse (Optia, TerumoBCT) à J5 et J6 après mobilisation des cellules chez le donneur par G-CSF à la dose de 10 g/Kg/j de J1 à J5, le greffon médullaire est obtenu par ponction chez le donneur sous anesthésie générale et un greffon à partir d'un sang placentaire par ponction du cordon avant la délivrance. La qualité des greffons est analysée par la quantification du taux de cellules CD34+ par cytométrie en flux, et par le taux de cellules nucléées. Cinquante huit patients ont reçu des greffons CSP avec un taux moyen de cellules CD34+ de $9,42 \times 10^6/\text{kg}$ (2,06-36,31), 4 patients un greffon médullaire avec des cellules nucléées allant de 1,83 à $4,96 \times 10^8/\text{kg}$ et un patient un greffon de sang placentaire avec un taux de cellules nucléées de $7,73 \times 10^7/\text{Kg}$ et cellules CD34+ à $1,33 \times /\text{Kg}$ (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des donneurs.

Nombre :	62 (un donneur pour 2 frères)
Age médian (ans)	25 (3-71)
Sex-ratio	0,8
Type de donneur :	
- Apparenté :	
Géno-identique	57
Phéno-identique	05
- Non apparenté	01 (cordon)
Source des greffons :	
CSP	58 (92%)
Médullaire	04
Cordon	01
Qualité de greffon :	
<u>Moyenne de cellules CD34+</u>	
CSP (n=58)	$9,42 \times 10^6/\text{kg}$ (2,06- 36,31)
Sang placentaire (n=1)	$1,33 \times /\text{Kg}$
<u>Moyenne de cellules nucléées</u>	
Médullaire (n=4)	$6,75 \times 10^8/\text{kg}$ (1,83 - 4,96)
Sang placentaire (n=1)	$7,73 \times 10^8/\text{kg}$

Le conditionnement a comporté une chimiothérapie seule. Deux conditionnements ont été utilisés successivement dans le temps : Fludarabine-Endoxan-Sérum antilymphocytaire (44 patients) de Janvier 2002 à Novembre 2011, Fludarabine-Endoxan (19 patients) Janvier 2012 à Juin 2017. La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) a associé la ciclosporine et le méthotrexate chez les patients âgés de moins de 15 ans (n=45) et la ciclosporine et le cellcept chez ceux qui sont âgés plus de

15 ans (n=15), sauf le patient ayant reçu un greffon de sang placentaire qui n'a reçu que de la ciclosporine (Tableau 3).

Tableau 3 : Différents conditionnements et prévention de la GVH.

Conditionnement :	Patients 63
FLU-EDX-SAL : (de j-9 à j-1) Fludarabine 150 mg/ Endoxan 20 mg/kg Sérum anti-lymphocytaire 40 mg/kg	44 (69,8%)
FLU-EDX : (de j-9 à j-1) Fludarabine 120 mg/m ² Endoxan 30 mg/kg	19 (30%)
Prophylaxie GVH	
Ciclosporine + Méthotrexate 5mg/m ² (J1-J3-J6)	47
Ciclosporine + Cellcept	15
Ciclosporine seule	01 (sang placentaire)

Durant la période d'aplasie, 62 patients ont reçu des produits sanguins irradiés dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 6,5 g/dl et un taux de plaquettes supérieur à 10 000/mm³ chez un sujet apyrétique et sans syndrome hémorragique menaçant. La prophylaxie anti infectieuse a comporté l'utilisation d'enceintes à flux laminaire, des mesures d'hygiène usuelles, une décontamination digestive par voie orale (sirop Cachouga, Fluconazole 3mg/Kg/j, Ciflox 1g/j chez l'adulte associé à Ercefuryl et Fungizone buvable), une alimentation stérile, des bains de bouche par du sérum bicarbonaté et Fungizone et la mise en route par voie parentérale de Fluconazole 3mg/Kg/j, d' Acyclovir 15 mg/kg/j et d'une alimentation parentérale dès l'installation d'une mucite. La recherche de l'antigénémie CMV par immuno fluorescence, est réalisée dès la sortie d'aplasie toutes les semaines jusqu'à J100, afin de détecter une réactivation virale, conduisant à un traitement préemptif (Ganciclovir, Foscavir). La date de la prise du greffon est définie à partir du premier jour où le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) est $\geq 0,5$ G/L La sévérité de la GVHD, aiguë et chronique, est établie selon des critères classiques. En Décembre 2017,

le suivi médian est de 99 mois (6 à 191), il est de 115 mois (82-191) pour FLU-EDX-SAL et de 32 mois (8-71) pour FLU-EDX. Les courbes de survie globale et sans événement sont calculées par la méthode de Kaplan Meier.

RESULTATS

Durée d'aplasie et besoins transfusionnels

Tous les patients ont présenté une aplasie dont la durée moyenne est de 15 jours (06-49). La sortie d'aplasie (PNN ≥ 500 /) est observée en moyenne au 14ème jour post greffe (J7 à J36). Durant la période d'aplasie, 62 patients ont nécessité des transfusions en culots globulaires (CG) et plaquettaires (CUP) avec une moyenne de 3,2 CG/patient (1 à 13), et 4,16 CUP/patient (1 à 17) (Tableau 4).

Tableau 4 : Durée d'aplasie et support transfusionnel après le conditionnement.

Durée moyenne de l'aplasie (jours)	15 (6-49)
Prise du greffon (Jour J post greffe)	
Taux de PNN $\geq 0,5$ G/L	J14 (7-36)
Taux de Plaquettes ≥ 20 G/L	J14 (5-40)
Nombre de patients transfusés : 62	
Nombre moyen d'unités transfusées par patient	
CG	3,2 (1-13)
CUP	4,16 (1-17)

Les complications

Un patient a présenté une maladie veino-occlusive sévère et 05 (8%) patients des complications infectieuses sévères dont 4 sont précoces responsables de décès. Six (10,5%) patients ont présenté un rejet secondaire. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) dans sa forme aiguë est observée chez 09 (15,5%) patients dont 03 (5%) de grade III-IV. La GVH chronique est survenue chez 13 (24,5%) patients dont 06 de forme extensive. Neuf (15,7%) patients ont présenté une réactivation virale au CMV. (Tableau 5)

Devenir des patients

Après un suivi médian de 99 mois (8-191) 47 patients (74,6%) sont vivants avec un hémogramme strictement normal, et 16 patients (25,4%) sont décédés. Deux patients ayant présenté un rejet sont vivants dont un après un boost

Tableau 5 : Les complications.

	TOTAL 63 pts	FLU-EDX-SAL 44 pts	FLU-EDX 19 pts	P
MVO	01	01	00	
Syndrome de fuite capillaire	01	01	00	
Infection sévère	05 (8%)	03	02	
Rejet	06 (10,5%)	06 (15%)	00	0,08
GVH aiguë • Grade I -II • Grade III -IV	9 (15,5%) 03 (5%)	06 (13,6%) 02	03 (15,8%) 02	0,84
GVH chronique • Limitée • Extensive	13 (24,5%) 06	08 (22%) 04	05 (29%) 02	0,56
Leucémie aiguë	01	01	00	
Réactivation CMV	09 (15,7%)	07	02	

et l'autre après une deuxième allogreffe (Tableau 6). Les causes de décès sont en rapport principalement avec les complications liées à la procédure (TRM) estimée à 17,4% : 1 maladie veino-occlusive, 1 fuite capillaire, 5 infections, 2 GVH aiguë, 2 hémorragies. Quatre patients sont décédés suite à un rejet et un patient à une néoplasie (Tableau 7).

Tableau 6 : Devenir des patients.

	Total n= 63	FLU-EDX- SAL n= 44	FLU-EDX n= 19	P
Vivants	47 (74,6%)	30 (68%)	17 (89%)	0,08
Décès	16 (25,4%)	14 (31,8%)	02 (10,5%)	0,07

Tableau 7 : Causes de décès.

	TOTAL	FLU-EDX-SAL	FLU-EDX	P
TRM	11 (17,4%)	09 (20,4%)	02 (10,5%)	0,31
MVO		01	-	
fuite capillaire		01	-	
infection :		03	02	
précoce		02	02	
tardive		01	-	
GVH aiguë		02	-	
hémorragie		02	-	
Autres causes :	05 (8%)			
- Rejet tardif	04 (7%)	04	-	
- Leucémie aiguë	01	01	-	

Les survies actuarielles globale et sans évènement à 15,5 ans sont respectivement de 73,4% et 64,22%. (Figure 1).

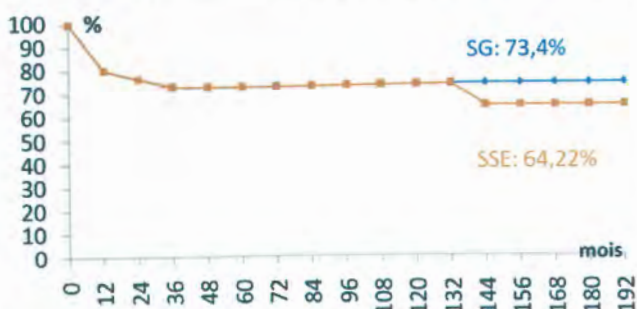


Figure 1 : Courbes de survies globale (SG) et sans évènement (SSE).

La survie globale selon le type de conditionnement est de 68,2% (FLU-EDX-SAL) et 88,6% (FLU-EDX) (Figure 2), la survie sans évènement est de 59% (FLU-EDX-SAL) et 88,6% (FLU-EDX) (Figure 3).

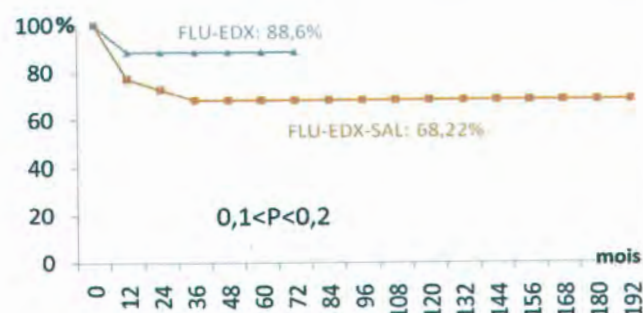


Figure 2 : Courbes de survie globale selon le type de conditionnement.



Figure 3 : Courbes de survie sans évènement selon le type de conditionnement.

DISCUSSION

On a déploré 16 (25,4%) décès sur l'ensemble des patients, dont 11 (17,4%), suite à des complications liées à la TRM. Selon le type de conditionnement la TRM est de 20,4% pour FLU-EDX-SAL et de 10,5% pour FLU-EDX sans.

différence significative ($P : 0,31$). Il n'existe pas de différence significative entre les deux types de conditionnement dans la survenue de GVH aiguë ($P : 0,84$), de GVH chronique ($P : 0,56$) ou de rejet ($P : 0,08$), ce qui amène à conclure que l'utilisation du sérum antilymphocytaire n'a pas un rôle préventif majeur sur la GVHa. En ce qui concerne la GVHc et le rejet ceci doit être confirmé avec un recul suffisant, car le suivi médian pour le protocole FLU-EDX n'est que de 32 mois versus 115 mois pour le protocole FLU-EDX-SAL.

La SG et la SSE sont meilleures dans le groupe FLU-EDX (88,6%-88,6%) que celles du groupe FLU-EDX-SAL (68,22%-59,69%), mais sans différence significative ($0,1 < P < 0,2$). La SG de l'ensemble des malades (73,4%) est comparable à celle d'une étude EBMT (SG à 76%) qui a concerné 211 patients de 2000 à 2009, 115 patients (55% vs 54%) ont moins de 10 ans, 18 patients (9% vs 0%) sont en transformation en LAM ou myélodysplasie. Les greffons utilisés sont majoritairement d'origine médullaire (66% vs 10%), avec l'utilisation du sérum lymphocytaire dans 55% (vs 70%). Le rejet est estimé à 6% (vs 10,5%), la GVH aiguë à 19% (vs 15,5%), la TRM à 19% (vs 17,4%) [9].

Dans une autre étude portant sur 44 patients ayant reçu un conditionnement à base de FLU-EDX-SAL, après un suivi médian de 36 mois la SG est de 70,5% (vs 68% dans notre étude), la GVH aiguë III à IV est à 9% (vs 4,5%), les infections sévères à 11% (vs 6,8%) [10].

CONCLUSION

L'allogreffe de CSH reste la seule alternative thérapeutique, dans l'anémie de Fanconi, qui permet de rétablir d'une part l'hématopoïèse et d'autre part d'empêcher l'évolution vers une MDS ou LA. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature. Le conditionnement FLU-EDX, adopté depuis 5 ans, est bien toléré et semble donner de meilleurs résultats en termes de survies et de TRM. Les progrès de la thérapie génique amèneront à une meilleure alternative thérapeutique [11].

RÉFÉRENCES

- 1-Tamary H, Alter PB. Current diagnostic of inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatric Hematol Oncol.* 2007; 24(2):87-99.
- 2-Alter PB. Inherited bone marrow failure syndromes. Philadelphia: W.B Saunders Co; 2003.
- 3-Quentin S, Cuccuini, et al. Myelodysplasia and leukemia

of Fanconi anemia are associated with a specific pattern of genomic abnormalities that includes cryptic RUNX1/AML1 lesions. *Blood*.2011; 117(15):e161-e170.

4-Bogliardo M, Schuster B, et al. Mutations in ERCCU, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*.2013; 92(5):800-6.

5-Anur P, Yates J, et al. P38 MAPK inhibition suppresses the TLR-hypersensitive phenotype in FANCC- and FANCA- deficient mononuclear phagocytes. *Blood*.2012; 119(9):1992-2002.

6-Kutler DI, Singh B, et al. A 20 years perspective on the international Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*.2003; 101(4):1249-1256.

7-Deeg HJ, Socie G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood*.1996; 87(1):386-392.

8-Gooley TA, Chien J W, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 ; 363(22) :2091-2101.

9-Régis Peffault de la Tour, Raphael P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*.2013; 122(26):4280-4284.

10-Tuysuz G, et al. Results of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Fanconi Anemia Caused by Bone Marrow Failure: Single-Regimen, Single-Center Experience of 14 years. *Biol Blood Marrow Transplant*.2019.

11-Paula Rio, Rocio B, et al. Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia. *EMBO Molecular Medicine*. 2014; 6(6):835-845.

SUMMARY

ALLOGENIC HEMATOPOIETIC STEM TRANSPLANTATION (HSCT) IN 43 CASES OF FANCONI ANEMIA

The only curative treatment of Fanconi anemia to prevent the occurrence of myelodysplasia (MDS) or acute leukemia is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We report the results of a serie of 63 patients (pts) who benefited from this procedure over a period of 15.5 years (from January 2002 to June 2017), it consists of 57 sibling HLA identical, 05 phenoidential and one

from an unrelated cord. The median age is 11 years (4.5 to 25) of whom thirty-four (53.9%) have less than 10 years, the sex ratio M / F is 1.17. The average diagnosis-transplant time is 26 months (4 to 102). Two types of conditioning regimen were used successively in time: Fludarabine-Cyclophosphamide-antithymocyte globulin (FLU-CY-ATG: 44 pts) and Fludarabine-Cyclophosphamide (FLU-CY: 19 pts). GVHD prophylaxis included association of ciclosporin and methotrexate (< 15 years of age) and ciclosporin - cellcept (> 15 years). The grafts used were peripheral blood stem cells in 58 pts, bone marrow transplant in 4 pts and one cord blood. The median time to graft was 14 days (7- 36). One patient had severe veino-occlusive disease (VOD). Acute GVHD was observed in 09 pts (15.5%) of which 03 (5%) grade III-IV. Chronic GVHD in 13 pts (24.5%) including 06 of extensive form. Six cases (10.5%) of rejection were observed of which two are alive, one after a boost and the other after a second allograft. At December, after a median follow-up of 99 months (6-191), 47 pts (74.6%) are alive with a strictly normal blood count and 16 pts (25.4%) died, of which 11 (17.4%) due to TRM (infection 5, GVHA 2, capillary leak syndrome 1, haemorrhage 2, VOD 1). The TRM according to the type of conditioning is estimated at 20,4% and 10,5% respectively (P: 0.31). One pt showed malignant transformation (acute leukemia at 5 months after rejection). Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) at 15.5 years are 73.4% and 64.22% respectively. The OS according to the type of conditioning is 68,2% (FLU-CY-ATG) and 88,6% (FLU-CY) without significant difference between the 2 protocols (0,1 < P < 0,2) and the EFS is 59% (FLU-CY-ATG) and 88.6% (FLU-CY) without significant difference (0.1 < P < 0.2). The FLU-CY conditioning, adopted for 5 years, is well tolerated and appears to give better results in terms of TRM and survival.

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

Xavier Troussard

Hématologie CHU Côte de Nacre, 14000 Caen

INTRODUCTION

LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) a considérablement évolué ces dernières années. Après le temps de la chimiothérapie avec notamment le chlorambucil (CHL) en monothérapie, une période actuelle qui associe la chimiothérapie aux anticorps monoclonaux notamment anti-CD20 (chimio-immunothérapie). L'arrivée des nouvelles drogues, notamment les inhibiteurs de BTK et les inhibiteurs de la protéine Bcl-2, nous interroge sur les meilleures modalités de prise en charge des patients : faut-il un traitement en monothérapie ou en association, quel est le meilleur traitement chez les patients jeunes ou présentant des comorbidités, quelles sont les modalités de traitement en première ligne ou en rechute/réfractaire, faut-il avoir la même approche chez les patients avec ou sans délétion 17p ou mutations de TP53,... L'Ibrutinib (PCI-32785) (IBR), un inhibiteur de BTK, se lie de façon irréversible à la cystéine Cys-481 de BTK. Il est donné en pratique quotidienne à la dose de 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Afin de réduire les effets indésirables « off target », notamment cardiaques (ACFA) et augmenter possiblement l'efficacité d'IBR, des inhibiteurs de seconde génération sont en cours de développement : acalabrutinib, zanubrutinib ou tirabrutinib.

Le venetoclax (VEN), inhibiteur sélectif de la protéine Bcl-2, a été introduit plus récemment : il restaure l'apoptose indépendamment du statut de TP53. Comparé à IBR, l'introduction de VEN est progressive et s'effectuant

sur plusieurs semaines avec une dose maximale de 400 mg/jour poursuivie pendant un temps limité habituellement deux ans. Un des risques du VEN est la survenue d'un syndrome de lyse tumorale (SLT). Dans cet article, nous aborderons les dernières actualités du traitement de la LLC en première ligne (1L) chez les patients jeunes mais aussi âgés et fragiles ainsi que celles qui concernent la LLC en rechute/réfractaire (R/R).

TRAITEMENT DE LA LLC EN PREMIÈRE LIGNE (1L)

Patients jeunes sans comorbidités et sans del(17p)/mutations de TP53

La chimio-immunothérapie est le traitement de référence. L'étude CLL8 (408 patients) du groupe allemand GCLLSG compare l'association fludarabine (F), cyclophosphamide (C) et rituximab (R) (FCR) au traitement FC. Le FCR apporte un bénéfice, avec une amélioration de la survie sans progression (PFS) (51,8 mois versus 32,8 mois) et de la survie globale (OS) (risque de décès réduit de 33%) [1]. Il augmente cependant le risque infectieux (34% de neutropénie et 25% d'infections de grade III-IV). Après un suivi médian de 5,9 ans, la PFS est de 56,8 mois dans le bras FCR et de 32,9 mois dans le bras FC et l'OS non atteinte dans le bras FCR et de 86 mois dans le bras FC. Le bénéfice du FCR à long terme n'est pas démontré chez les patients dont le profil IGHV est non muté et chez les patients avec une del(17p)/mutations TP53. En revanche, le bénéfice est clairement démontré chez les patients dont le profil IGHV est muté [2].

L'étude CLL10 compare l'association BR, bendamustine (B) + R chez les patients plus âgés (65-70 ans) au traitement par FCR. Les taux de réponse obtenus par l'association BR sont inférieurs au FCR mais le risque infectieux est moins élevé. Le traitement BR représente une alternative au traitement FCR, notamment chez les patients dont le risque infectieux est élevé [3].

L'obinutuzumab (O), un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé de type II, a une activité cytotoxique dépendante du système du complément moins importante que celle du R ou de l'ofatumumab (Of), un autre anticorps monoclonal anti-CD20 mais une activité dépendante des lymphocytes B beaucoup plus élevée. Il a été associé au FC. La bonne tolérance de l'association FCO est démontrée chez 140 patients dans l'étude GREEN et cette association peut représenter une plus-value [4].

Patients jeunes avec del(17p)/mutations de TP53

La chimio-immunothérapie est insuffisamment efficace chez ces patients. Les inhibiteurs de BTK sont une option de première intention. IBR en monothérapie a été évalué chez 51 patients, dont 47 patients avec del(17p) et 4 patients avec mutations de TP53. 35 patients (âge médian : 62 ans ; 33-82) ont été traités en première ligne et 16 patients (âge médian = 62 ans ; 56-79) en R/R. 48 patients sont évaluable pour la réponse 24 semaines après le début du traitement. Le taux de réponse globale (ORR) est de 92% (44/48 patients), avec 50% (24 patients) de réponse partielle (RP) et 42% (20 patients) de RP avec persistance de la lymphocytose (RP-L). Chez les 33 patients traités en 1ère ligne, l'ORR est de 97% (32/33 patients) avec 55% (8 patients) de RP et 42% (14 patients) (42%) de RP-L. Chez les 15 patients en R/R, l'ORR est de 82% (12/15 patients) avec 40% (6 patients) de RP et 20% (3 patients) de RP-L et une absence de RC [5].

Patients jeunes avec un profil IGHV non muté ou avec une del(17p)/mutations TP53

L'immuno-chimiothérapie est dans ce contexte challengée par les nouvelles drogues IBR ou VEN. Deux études récentes méritent d'être présentées.

1) La première étude de T Shanafelt et al compare chez 529 patients sans del(17p) le traitement de référence FCR (158 patients) au traitement IBR plus R (352 patients). Après un suivi médian initial de 33,6 mois, la PFS à 3 ans est en faveur du bras IBR plus R, 89,4% et 72,9% ainsi que l'OS à 3 ans, 98,8% et 91,5%. Les effets bénéfiques du traitement IBR plus R se prolongent après un suivi médian de 48 mois. Le bénéfice obtenu est observé chez

les patients avec un profil IGHV non muté, avec une PFS à 3 ans respectivement de 87,7% dans le bras IBR plus R et 62,5% dans le bras immuno-chimiothérapie. Chez les patients avec un profil IGHV muté, une absence de différence de PFS entre les deux traitements est observée[6].

2) La seconde étude de Jain et al est une étude de phase 2 réalisée chez 80 patients à risque élevé (délétion 17p (18%), délétion 11q (25%), profil IGHV non muté (83%) ou âge > 65 ans (54%). Les patients sont traités par la doublette IBR plus VEN. VEN est introduit à dose progressivement croissante après 3 cycles d'IBR et il est poursuivi pendant 24 cycles [7]. Après 12 cycles de traitement avec les deux drogues, 88% des patients sont en RC ou RC avec récupération médullaire incomplète et 61% des patients présentent une MRD indétectable. Le taux de MRD indétectable augmente avec la durée du traitement : la MRD est indétectable à 17% après 3 cycles, 40% après 6 cycles, 52% après 9 cycles et 61% après 12 cycles. La doublette et par ailleurs bien tolérée, sans autres effets que ceux connus par chacune des drogues.

Patients âgés et fragiles avec comorbidités

La chimio-immunothérapie est le traitement de référence et notamment l'association CHL plus O. Chez ces patients de plus de 65-70 ans avec comorbidités (CIRS-G > 6 ou DFG > 30 et < 60 mL/mn/1,73 m²) et inéligibles au traitement par F, l'étude CLL11 a montré l'infériorité du chlorambucil (CHL) en monothérapie mais une supériorité de l'association CHL plus O (CHL-O) comparée à celle de CHL-R [8, 9]. La médiane de PFS est après un suivi médian de 39 mois est de 28,7 mois dans le bras CHL-O et de seulement 15,7 mois dans le bras CHL-R [HR 0.46, 95%CI 0.38-0.55, p<0.0001]. Il n'existe pas de différence d'OS entre les deux bras [HR 0.77, 95%CI 0.57-1.05, p=0.0932]. 22% (74/333) et 28% (93/330) des patients sont décédés dans le bras CHL-O et CHL-R, 38% de décès non liés à la LLC, 41% liés à la LLC et 11% par infections.

Chez ces patients âgés et fragiles, la chimio-immunothérapie est challengée par les nouvelles drogues

Trois études récentes pourraient nous faire évoluer dans nos habitudes.

1) ILLUMINATE compare chez les patients avec ou sans del(17p)/mutations de TP53 le traitement de référence CHL-O (116 patients) à l'association IBR-O (113 patients). Il existe dans chaque bras des del(17p)/mutations de TP53 dans 16% et 20%, une del(11q) dans 12% et 19%, un profil IGHV non muté dans 62% et 53%. La PFS, objectif

principal de l'étude, est estimée à 30 mois à 79% dans le bras IBR-O et seulement 31% dans le bras CHL-O. La supériorité d'IBR-O est observée aussi chez les patients avec un profil IGHV non muté, avec une médiane de PFS non atteinte dans le bras IBR-O comparée à seulement 14,6 mois dans le bras CHL-O. En intention de traitement, la MRD est indétectable dans la moelle chez 20% des patients traités par IBR-O et 17% dans le bras CHL-O. C'est respectivement dans le sang 30 et 20% [10].

2) ALLIANCE compare l'association les traitements B plus R (183 patients) à IBR (182 patients) et à IBR plus R (182 patients) [11]. Les caractéristiques des patients est équilibrée dans les trois bras, avec pour l'ensemble de la cohorte (547 patients) un âge médian de 71 ans, une del(17p) dans 6% des cas, des mutations de TP53 dans 10% des cas, une del(11q) dans 19% et un profil IGHV non muté dans 61% des cas. La PFS, objectif principal de l'étude, estimée à 2 ans est 74% dans le bras B plus R, 87% dans le bras IBR et 88% dans le bras IBR plus R. L'effet bénéfique de IBR en monothérapie ou IBR plus R est observé dans tous les sous-groupes analysés mais l'adjonction de R à IBR n'apporte pas dans ce contexte de plus-value clinique évidente.

3) CLL14 compare chez 432 patients avec des comorbidités le bras de référence CHL-O (216 patients) et le traitement par VEN plus O (216 patients) [12]. L'âge des patients est respectivement de 78 et 72 ans. La del(17p) est présente dans 7,3% et 8,5% et les mutations de TP53 dans 8,3% et 11,1%. Le profil IGHV est non muté dans 91,7% et 88,9%. Après un suivi médian de 28,1 mois, la PFS, objectif principal de l'étude, à 24 mois est en faveur du bras VEN plus O 88,2% et 64,1% dans le bras CHL-O. L'effet bénéfique de VEN plus O est aussi identifié dans tous les sous-groupes de patients.

TRAITEMENT DE LA LLC EN RECHUTE/ RÉFRACTAIRE (R/R)

IBR est supérieur à l'ofatumumab (Of) : anticorps monoclonaux de référence dans la LLC R/R

Byrd et al compare chez les patients antérieurement traités IBR (195 patients) à l'ofatumumab (Of) (196 patients) dans l'étude RESONATE [13]. Le CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) est > 6 dans 32% des cas dans les deux groupes. Après un suivi médian de 9,4 mois, la PFS, objectif principal de l'étude, n'est pas atteinte dans le bras IBR alors qu'elle est de seulement 8,1 mois dans le bras Of. Chez les patients avec délétion 17p13.1, la PFS

n'est pas atteinte dans le bras IBR et elle est seulement de 5,8 mois dans le bras Of. L'OS est allongée dans le bras IBR comparé au bras Of. Le hazard ratio (HR) pour le risque de décès est de 0,43 (95% CI : 0,24-0,79), avec un risque de décès réduit de 57%. A 12 mois, l'OS est de 90% dans le bras IBR, comparé 81% dans le bras Of. La différence d'OS entre les deux bras est observée, quel que soit le groupe de patients étudiés. Les résultats à long terme sont maintenus après un suivi de 65,3 mois avec une PFS respectivement à 44,1 mois et 8,1 mois. Le bénéfice de PFS est maintenu chez les patients avec une LLC à risque élevé : del(17p)/mutations TP53, del(11q), et ou profil IGHV non muté avec une PFS de 44,1 mois dans le bras IBR et 8,0 mois dans le bras Of [14].

Les bons résultats obtenus avec IBR ont été confirmés dans l'étude Resonate 17 chez les patients avec del(17) [15]. L'ORR objectif principal de l'étude est après un suivi médian de 27,6 mois de 83% chez les 120 patients évaluable. La comparaison de IBR à IBR plus R montre que l'association IBR plus R n'apporte pas de bénéfice. L'étude de phase 2 de Burger JA et al [16] menée chez 208 patients, dont 181 patients avec une LLC en R/R, montre une absence de différence de PFS par ailleurs non atteinte dans les deux bras. A 2 ans, elle est respectivement de 95% et 92,5%. VEN a été aussi introduit en monothérapie chez les patients avec une LLC en R/R. L'étude de phase I (M12-175) de recherche de dose, chez des patients atteints de LLC en R/R ou de lymphome non Hodgkinien en R/R a permis de détecter un risque de SLT et d'en identifier les facteurs de risque. L'étude de phase II (M13-982) a évalué l'efficacité et la tolérance de VEN en monothérapie, chez 158 patients atteints d'une LLC et porteurs d'une délétion 17p, dont 153 en rechute ou réfractaire et 5 naïfs. Enfin l'étude de phase II (M14-032) a évalué l'efficacité et la tolérance de VEN en monothérapie chez 64 patients atteints d'une LLC, en rechute ou réfractaire à un inhibiteur de la voie du BCR. Toutes ces études ont contribué à montrer l'efficacité de VEN dans la LLC en R/R y compris en cas de progression de la LLC traitée par des inhibiteurs de BTK

Le temps des doublettes : VEN plus R ou VEN plus IBR

John Seymour rapporte les résultats de l'étude Murano de phase 3 comparant 194 pts traités par VEN plus R et 195 pts par B (70 mg/m²) plus R [17]. VEN est poursuivi pendant une période limitée à 2 ans à la dose de 400 mg/jour. L'objectif principal est la survie sans progression (PFS) déterminée par les investigateurs. Il existe un bénéfice au bras VEN plus R comparé au bras B plus R. Après un suivi médian de 23,8 mois (0-37,4), la médiane de PFS estimée.

par les investigateurs n'est pas atteinte dans le groupe VEN plus R et elle est de 17 mois dans le groupe B plus R. La PFS à 2 ans est de 84,9% et de 36,3% dans le bras B plus R (HR pour la progression ou le décès 0,17 95%CI : 0,11-0,25). La différence de PFS à deux ans est aussi identifiée chez les pts avec une inactivation de TP53 : 92 pts avec une del(17p) et 99 pts avec une mutation de TP53 (81,5% versus 27,8% : HR : 0,13 95%CI 0,05-0,29)). Elle est chez les pts sans inactivation de TP53 de 85,9% dans le bras VEN plus R et de 41,0% dans le bras B plus R (HR : 0,19 95%CI : 0,12-0,32). La MRD a été évaluée chez 366 pts dans le sang et 115 pts dans la moelle. A 9 mois, 121/194 (62,4%) pts présentent une MRD indétectable dans le bras VEN plus R comparé à seulement 26/195 (13,3%) pts dans le bras B plus R. En cas d'évaluation de la MRD dans la moelle, 53/194 pts (27,3%) ont une MRD indétectable dans le bras VEN plus R et seulement 3/195 pts (1,5%) dans le bras B plus R. La MRD indétectable se maintient dans le temps [18]. Le traitement est bien toléré dans les deux groupes avec plus de neutropénies et de neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 dans le bras VEN plus R.

CLARITY est une phase 2, qui associe VEN plus IBR chez les patients avec une LLC en R/R [19]. L'objectif principal de l'étude est l'obtention d'une MRD indétectable 12 mois après le traitement combiné VEN plus IBR. Chez 53 patients ayant reçu 12 mois d'IBR plus VEN, la MRD est indétectable (moins d'une cellule LLC parmi 105 leucocytes) dans le sang chez 28 patients (53%) et dans la moelle chez 19 patients (36%). 47 patients (89%) ont répondu au traitement avec chez 27 patients (51%) une RC. Le traitement a été dans l'ensemble bien toléré.

Et le temps des triplettes : VEN plus IBR plus I

Dans la phase 1b, les auteurs testent la triple association VEN, IBR et O chez 12 patients (pts) avec un âge médian de 57 ans et ayant reçu au moins antérieurement une ligne de traitement (1-7) [20]. 14 cycles de 28 jours ont été proposés, avec au cycle 1 l'introduction IV de O (cycles 2-8). IBR est donné à la dose de 420 mg/jour cycles 2-14. VEN est introduit de façon progressive, avec un début à 20 mg/jour à J1 du cycle 3 puis augmentation progressive des doses toutes les semaines. L'objectif principal de l'essai est de déterminer la dose de VEN utilisable dans ce contexte. La MRD a été réalisée par CMF dans le sang et la moelle avec une sensibilité $< 10^{-4}$. La dose de VEN a pu être établie à 400 mg/jour. Tous les patients ont reçu les 14 cycles, avec 6 pts qui ont poursuivi l'IBR au-delà du cycle 14. Les effets indésirables les plus fréquents sont

sont hématologiques avec des neutropénies de grade 3 et 4 observées chez 4/12 pts. Il existe une réponse objective chez les 12 pts quand la réponse est évaluée après le cycle 8 : 10 pts ont une réponse partielle (RP) et 2 autres pts une réponse complète RC/RCi. 4 pts ont une MRD indétectable dans le sang et la moelle. Deux mois après le cycle 14 ; le taux de réponse globale (ORR) est de 92% avec 4 RC, 1 RCi et 6 RP. Tous les 12 pts ont une MRD indétectable dans le sang ou la moelle avec 6 pts (3 pts avec RC, 3 pts avec RP) présentant une MRD indétectable dans le sang et la moelle. Après un suivi médian de 24,4 mois la PFS estimée à 24 mois est de 92%. Une triplette efficace et relativement bien tolérée mais une absence d'évaluation médico-économique n'a pas été réalisée.

RÉSISTANCES ACQUISES APRÈS TRAITEMENT

Des mutations acquises peuvent apparaître au moment de la progression de la maladie et peuvent conférer une résistance au traitement par IBR. Des mutations de BTK ou de PLC γ 2 ont été initialement décrites chez 6 patients avec des facteurs de risque de progression élevés ; caryotype complexe, del17p ou 11q. Dans 5 cas, la mutation de BTK est localisée en position 481 (C481S). Au niveau du nucléotide 1634, la substitution d'une thymidine en adénine produit au niveau de l'acide aminé 481 une modification de la cystéine en sérine. La cystéine est importante pour la liaison covalente d'IBR avec BTK. En cas de mutation, la voie signalisation du BCR est à nouveau active malgré la présence d'IBR. Un autre patient présente une mutation de PLC γ 2 en position 665 (R665W). Le dernier patient présente une mutation C481S associée à 3 mutations de PLC γ 2 (R665W, L845F et S707). La fréquence de ces mutations reste à évaluer et si elles sont fréquentes, il convient d'identifier de nouvelles drogues susceptibles de contourner cette résistance [22, 23, 24]. D'autres mécanismes de résistance peuvent être présents, notamment l'émergence de clones avec une del(8p). Une étude française [22] a évalué la prévalence dans la vraie vie de ces mutations chez les patients traités par au moins 3 ans d'IBR. Des 204 patients inclus dans le programme d'accès précoce à IBR, 63 patients (31%) sont sous IBR 3 ans et 57 patients disposent d'un prélèvement. Les mutations de BTK and PLCG2 sont identifiées dans 57% et 13% des échantillons analysés par NGS. Après un suivi médian de 8.5 mois après la date de l'échantillon analysé, la mutation est associée de façon significative avec la progression de la LLC. Reste à savoir si la détection de ces mutations doit s'accompagner d'un changement

de traitement. Par ailleurs les traitements par GDC-0853, petite molécule qui inhibe BTK de façon sélective et se lie à BTK par une liaison non covalente [25] ou les traitements par ARQ531 pourraient être utiles dans ces situations.

Des résistances au VEN ont été aussi récemment identifiées. Tous les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. L'acquisition de mutations récurrentes Gly101Val au cours de traitement par VEN a été rapportée à l'ASH 2018 et confère une résistance au VEN. Cette mutation peut être détectée avant la rechute clinique et s'accompagne d'une réduction d'affinité de la liaison VEN à Bcl-2 [26]. D'autres mécanismes pourraient aussi intervenir.

CONCLUSION

Toutes les études présentées bouleversent notre façon de prendre en charge les patients avec une LLC. L'immuno-chimiothérapie reste, notamment chez le sujet jeune, la meilleure option chez les patients jeunes avec un profil IGHV muté mais les nouvelles drogues, avec un fort potentiel, prennent une place de plus en plus prépondérante dans les autres situations.

Il convient de prendre en considération les effets secondaires de ces médicaments en monothérapie et à fortiori en cas d'associations. La qualité de vie des patients doit être aussi minutieusement évaluée. Enfin, soyons attentif au respect des AMM et au remboursement de ces nouveaux traitements. Leur prix et leur accès plus ou moins facile restent une véritable préoccupation et justifient des études médico-économiques et des décisions de traitement en réunion de concertation pluridisciplinaire.

RÉFÉRENCES

1. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747):1164-74
2. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14; 127(2):208-15.
3. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17(7):928-942.
4. Bosch F, Cantin G, Cortelezzi A, et al. Obinutuzumab plus fludarabine and cyclophosphamide in previously untreated, fit patients with chronic lymphocytic leukemia: a subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia*. 2019 Aug 27. doi: 10.1038/s41375-019-0554-1. [Epub ahead of print]
5. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Feb; 16(2):169-76
6. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1; 381(5):432-443
7. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019 May 30; 380(22):2095-2103.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10
9. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015 Jul; 29(7):1602-4
10. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan; 20(1):43-56.
11. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27; 379(26):2517-2528.
12. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6; 380(23):2225-2236.
13. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. the RESONATE Investigators. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17; 371(3):213-23
14. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Sep 11. doi: 10.1002/ajh.25638. [Epub ahead of print]
15. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory

- chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1409-1418.
- 16.** Burger JA, Sivina M, Jain N, et al Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019 Mar 7;133(10):1011-1019.
- 17.** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.
- 18.** Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1;37(4):269-277.
- 19.** Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 11: JCO1900894. doi: 10.1200/JCO.19.00894. [Epub ahead of print]
- 20.** Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019 Jun 27;133(26):2765-2775.
- 21.** Furman RR, Cheng S, Lu P, Setty M, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370(24):2352-4
- 22.** Komarova NL, Burger JA, Wodarz D. Evolution of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Sep 23; 111(38):13906-11
- 23.** Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12; 370(24):2286-94
- 24.** Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, et al. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood.* 2019 Aug 15;134(7):641-644.
- 25.** Reiff SD, Muhowski EM, Guinn D, et al. Non-covalent inhibition of C481S Bruton's tyrosine kinase by GDC-0853: a new treatment strategy for ibrutinib resistant CLL. *Blood.* 2018 Sep 6;132(10):1039-1049
- 26.** Blombery P, Anderson MA, Gong JN et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patient with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2019 Mar;9(3):342-353.

ETUDE DES FACTEURS PRÉDISPOSANTS AUX INFECTIONS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

H. Ahmidatou, N. Boudjerra

Service d'hématologie, CHU Béni Messous

RÉSUMÉ

Introduction

Les infections sont la cause majeure de morbi-mortalité chez les patients diagnostiqués avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC). Elles représentent des manifestations cliniques d'une immunodéficience multifactorielle. Nous avons mené cette étude afin d'identifier les facteurs favorisant ces infections dans un but de les prévenir ou les corriger.

Patients et méthodes

Nous avons étudié les dossiers médicaux des patients nouvellement diagnostiqués avec une LLC sur une période de 4 ans (2014 -2017). Nous avons d'abord recensé tous les épisodes infectieux de grade 2 ou plus survenus pendant le suivi. Secondairement, nous avons comparé par un test de Chi2 les groupes avec et sans infection en étudiant les paramètres suivants: âge, comorbidités, vaccination anti-pneumococcique, stade de Binet, taux de lymphocytes, taux des gammaglobulines, antibioprophylaxie, prescription de chimiothérapie. La survie et la cause du décès ont été aussi notées.

Résultats

Soixante douze patients ont été inclus parmi lesquels 28 patients (39%) ont présenté au moins un épisode infectieux de grade 2 ou plus. Quarante cinq épisodes infectieux ont été notés. Elles étaient d'origine bactérienne dans la majorité des cas 33 épisodes (73%). Au premier plan venaient les infections ORL 12 épisodes (27%) et pulmonaires 9 épisodes (20%). L'analyse univariée comparant les deux groupes de patients était non significative pour les paramètres suivants: comorbidité associée, taux de lymphocytes, stade de Binet, vaccination anti-pneumococcique, hypogammaglobulinémie au diagnostic ($p=0,76 - 0,64 - 0,61 - 0,52 - 0,26$ respectivement). L'analyse était significative seulement pour le fait que le malade est sous antibioprophylaxie ou qu'il reçoive une chimiothérapie ($p<0,0001 - 0,003$ respectivement). Quinze patients (21%) sont décédés parmi lesquels 9 (60%) suite à une infection.

Conclusion

L'interprétation de la survenue d'infections au cours de la LLC est complexe. Dans notre étude, la prescription d'une chimiothérapie est un facteur favorisant les infections tandis que l'antibioprophylaxie au long cours est un facteur protecteur des patients.

Mots clé : Leucémie lymphoïde chronique, infection, hypogammaglobulinémie, chimiothérapie, vaccination antipneumococcique, antibioprophylaxie.

INTRODUCTION

LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) est une hémopathie maligne indolente appartenant aux syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Les patients aux stades précoces de la maladie ont une espérance de vie similaire à celle de la population générale. L'infection est l'une des causes majeures de morbidité et mortalité chez ces patients [1, 2, 3, 4]. Elle est le résultat d'une immunodéficience multifactorielle [3, 5]. Les infections sont liées à plusieurs facteurs, les facteurs liés au patient, les facteurs liés à l'agressivité de la maladie et enfin ceux liés au traitement car le type d'immuno-chimiothérapie et sa durée potentialisent aussi le dysfonctionnement immunitaire [2, 6, 7]. Plus de 80% des patients diagnostiqués avec une LLC développent des complications infectieuses durant l'évolution de leur maladie [8]. Les infections sont responsables de 60% de décès dans ce groupe de patients [8]. Les complications infectieuses sont un problème sérieux dans la prise en charge de ces patients. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque associés aux infections chez les patients atteints de LLC afin de suggérer une stratégie préventive pour réduire la morbi-mortalité enregistrée.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

La cohorte a inclut les patients diagnostiqués avec une LLC définie selon les critères internationaux. L'étude a été menée au service d'hématologie, CHU Béni Messous, entre Janvier 2014 et Décembre 2017 (4 ans). La date de point de l'étude était fixée au mois de Septembre 2018. Les paramètres suivants ont été rétrospectivement collectés des dossiers médicaux des patients : âge, sexe, antécédents, hémogramme, stade de Binet, prescription d'antibioprophylaxie (Triméthoprime-Sulfaméthoxazole), vaccination anti-pneumococcique, concentration des gammaglobulines et la prescription d'une immuno-chimiothérapie. La survie ainsi que la cause de décès ont été aussi colligées. De plus, tous les épisodes infectieux de grade 2 ou plus (selon la classification du Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 5.0 - CTCAE [9]) observés durant la période de suivi ont été rapportés. D'autres caractéristiques de ces infections ont été en outre collectées, il s'agissait de l'origine de l'infection, l'indication d'hospitalisation, le site d'infection, le germe

incriminé, le traitement prescrit, la morbidité et l'évolution.

Procédure

Les patients inclus ont été répartis en deux groupes prenant en considération la survenue des infections. Le groupe de patients qui ont développés au moins un épisode infectieux de grade 2 ou plus, était le groupe avec infection, d'autre part, le groupe de patients qui n'ont pas eu d'infection de grade 2 ou plus durant le suivi, était le groupe sans infection.

Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs de risque associés aux infections chez les patients atteints de LLC. Les facteurs testés étaient : l'âge, la présence de comorbidités, la vaccination anti-pneumococcique, le stade de Binet, le taux de lymphocytes, la concentration des gammaglobulines, l'antibioprophylaxie et la prescription d'immuno-chimiothérapie.

Analyse statistique

Les caractéristiques initiales des patients ont été analysées. La comparaison entre les deux groupes de patients avec et sans infection a été faite par le test de Chi2 ou le test de Fisher pour les catégories avec un faible effectif. Les variables testées par l'analyse uni variée étaient :

- Âge : <65 ans versus > 65 ans
- Comorbidités : oui versus non
- Vaccination anti-pneumococcique : oui versus non
- Stade de Binet : stade A ou B versus stade C
- Taux des lymphocytes : $<10^5$ versus $>10^5/\text{mm}^3$
- Concentration des γ globulines : <7 g/L versus >7 g/L
- Antibioprophylaxie : oui versus non
- Immuno-chimiothérapie : oui versus non

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Le logiciel SPSS a été utilisé pour l'analyse des données recueillies.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

Soixante douze patients ont été inclus dans notre étude. Il y avait 45 hommes et 27 femmes. Le sex-ratio homme / femme était de 1,6. La médiane d'âge des patients au moment du diagnostic était de 70 ans avec des extrêmes de 39 et 90 ans. Les autres caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Infections

Vingt huit patients (39%) ont développé au moins un

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

Paramètres	Valeurs
Comorbidités, n (%) : Oui Non	42 (58.3) 30 (41.7)
Vaccination anti-pneumococcique, n (%) : Oui Non	10 (13.8) 62 (86.1)
Stade de Binet n (%) : A ou B C	57 (79.2) 15 (20.8)
Globules Blancs /mm ³ , médiane (extrêmes)	34 700 (10 100 - 549 000)
Taux de lymphocytes au diagnostic /mm ³ , médiane (extrêmes)	25 650 (5200 - 521 550)
Neutrophiles au diagnostic /mm ³ , médiane (extrêmes)	5 285 (100 - 147 343)
Concentration des gammaglobulines g/L, médiane (extrêmes)	8,7 (2.4 - 23.98)
Antibioprophylaxie, n (%) : Oui Non	19 (26.4) 53 (73.6)
Immuno-chimiothérapie, n (%) : Oui Non	21 (29.1) 51 (70.8)

épisode infectieux par contre 42 patients (58%) n'ont pas développé d'épisode infectieux de garde 2 ou plus durant le suivi. Les deux autres patients restants sont perdus de vue juste après le diagnostic. Le délai de survenue de ces infections était variable. L'infection était le symptôme révélateur de la leucémie dans certains cas, elle était tardive survenant lors de la progression de la maladie dans d'autres épisodes. Quarante cinq épisodes infectieux ont été rapportés car un quart des patients ont eu plus de trois épisodes infectieux. Trente trois (73,3%) infections étaient d'origine bactérienne et 12 (26,7%) étaient d'origine virale. Cinq infections (11,1%) ont nécessité une hospitalisation pour une antibiothérapie intraveineuse. La distribution des infections en fonction du site était comme suit: ORL 12 épisodes (27%), pulmonaire 9 épisodes (20%), cutané 7 épisodes (15,6%), urinaire 5 épisodes (11,1%), digestif 4 épisodes (8,9%), ophtalmologique 3 épisodes (6,7%), orteil 2 épisodes (4,4%), et les autres sites (hépatique, génital et testiculaire) 1 épisode chacun (2,2%). Les germes responsables d'infections ont été identifiés dans seulement 13 épisodes (29%). Le tableau 2 montre les différents germes retrouvés. Les patients ont reçu des antibiotiques dans 39 épisodes infectieux (86,6%), un traitement spécifique RHZE dans le cas de tuberculose (0,02%) et un traitement antiviral pour 2 infections HSV (0,04%), tandis qu'une abstention était

de mise pour 3 patients (Oreillon, HPV et hépatite B). Deux patients ont été mis sous substitution mensuelle par les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) après le développement d'infections sévères, le premier patient avait des infections urinaires récurrentes et multi résistantes et le deuxième patient a développé une dilatation de bronches suivie de tuberculose pulmonaire.

Tableau 2 : Fréquence des germes identifiés aux épisodes infectieux

Germes	Nbe patients	%
Virus Influenza	4	8.9
Escherichia coli (E. Coli)	3	6.7
Virus Herpes simplex (HSV)	2	4.4
Bacille de Koch (BK)	1	2.2
Virus de l'hépatite B	1	2.2
Human papillomavirus (HPV)	1	2.2
Virus ourlien	1	2.2
Non documentés	32	71.1
Total	45	100

La qualité de vie des patients était altérée surtout chez 6 patients en raison du passage à la chronicité des infections, nous avons noté des bronchites chroniques

Tableau 3. Tests de comparaison entre les deux groupes de patients

Paramètres	Groupe avec infection N= 28		Groupe sans infection N=42		P
	N	%	N	%	
Age > 65 ans	18	64	30	71	0.528
Comorbidités	17	61	24	57	0.766
Vaccination anti pneumococcique	3	11	7	17	0.522
Taux de lymphocyte > 10 000 /mm ³	2.5	89	38	90	0.642
Stade C de Binet	9	32	6	14	0.061
Gammaglobulinémie < 7 g/L	8	36	8	23	0.269
Immuno-chimiothérapie	14	50	7	16	0.003
Antibioprophylaxie	14	50	37	88	<0.0001

chez deux patients, cystite chronique chez un patient et enfin une uvéite chez un autre patient. En plus, le pronostic fonctionnel était sévère chez deux patients, un a subi une amputation du membre inférieur à cause de la gravité de l'infection et l'autre une orchidectomie à cause d'un abcès testiculaire. A la date de point, nous avons enregistré 15 décès. La première cause de décès était les infections chez 9 patients (60%).

Facteurs de risque

En comparant les deux groupes, nous avons identifié les facteurs associés au risque infectieux chez nos patients, les résultats de l'analyse ont montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes seulement pour deux facteurs : l'antibioprophylaxie ($p < 0,0001$) et l'immuno-chimiothérapie ($p = 0,003$). L'antibioprophylaxie était un facteur protecteur cependant l'immuno-chimiothérapie était un facteur de risque d'infection. Les autres tests étaient non significatifs, ils sont présentés dans le tableau 3.

DISCUSSION

Dans la littérature il y a une discordance à propos des facteurs associés aux infections chez les patients atteints de LLC [2, 5, 7, 8]. Certains facteurs sont à risque dans une étude mais ne le sont pas dans une autre. La présente étude a été conçue pour déterminer les facteurs de risque d'infection chez nos patients. Une série de facteurs a

été sélectionnée puis testée afin d'identifier les facteurs associés à un risque significatif d'infections. Le but était de prendre des mesures préventives vis-à-vis ces facteurs.

Notre étude a objectivé que parmi les facteurs testés, seulement deux étaient associés à un risque infectieux élevé chez nos patients atteints de LLC. Les deux facteurs étaient une antibioprophylaxie de longue durée et la prescription d'une immuno-chimiothérapie. Le premier était un facteur protecteur tandis que le deuxième était un facteur de risque. L'antibioprophylaxie est protectrice contre les infections dans notre étude. La prophylaxie contre le *Pneumocystis Pneumonia* est recommandée chez les patients suivis pour LLC et qui sont sous chimiothérapie contenant les analogues de purine [10].

En plus, cette antibiothérapie doit être prolongée plusieurs mois après la fin du traitement à cause de l'immunosuppression en particulier secondaire aux associations de drogues à base de Fludarabine. Dans notre étude, cette prophylaxie était associée à une réduction significative du risque infectieux ($P < 0,0001$). Cette prophylaxie était aussi prescrite chez les patients qui n'étaient pas sous chimiothérapie quand ils développaient plusieurs infections à répétition par an.

L'immuno-chimiothérapie est un facteur de risque aux infections. Dans notre étude, les patients sous chimiothérapie étaient à risque élevé de développer une infection. Cette constatation est expliquée par le fait que la chimiothérapie

potentialise l'immunosuppression (neutropénie et lymphopénie). En outre, l'indication d'une chimiothérapie sous entend que le patient est en stade avancé de la LLC et sa maladie est agressive. De manière similaire, le même résultat a été obtenu dans d'autres études. Dans un essai clinique randomisé incluant 104 patients, les infections de grade 3 et 4 été observées sous Fludarabine et Rituximab respectivement dans 9 et 41% des patients [5]. L'âge avancé est un autre facteur discutable. Notre étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes prenant en considération l'âge. Dans une étude rétrospective de 187 patients, l'âge n'était pas aussi un facteur de risque de survenue d'infection dans l'analyse multivariée [11]. Cependant, l'âge avancé était un facteur de risque d'infections ($P=0,004$) dans un essai clinique de 554 patients [12]. Les comorbidités associées sont aussi un autre facteur controversé. Les comorbidités à risque sont celles qui sont responsables de l'accentuation du risque infectieux citant le diabète et les pathologies du tractus pulmonaire (asthme et les broncho-pneumopathies obstructives chroniques). C'est pour cela, il n'y avait pas de différence significative pendant l'analyse de nos deux groupes patients prenant en considération toutes comorbidités confondues sans spécification dans notre étude. Le rôle protecteur de la vaccination est discuté chez les patients atteints de LLC. La production d'anticorps est altérée dans la LLC et en plus, il y a un défaut de présentation des antigènes dans cette hémopathie. Par conséquent, la réponse après toute vaccination est sub-optimale. Dans notre étude, ce paramètre n'était pas significatif. Néanmoins, les experts recommandent de vacciner tous les patients atteints de LLC contre le pneumocoque et le virus influenza car nous ne pouvant pas prédire la réponse parmi les patients [5]. Le taux de lymphocytes ne reflète pas l'agressivité de la maladie, c'est la raison pour laquelle le test de Chi2 était non significatif dans notre étude. Le stade de Binet qui évalue aussi la sévérité de la LLC était non significatif dans notre analyse. Le même résultat a été retrouvé dans l'essai de 554 patients. Il n'y avait aucune association entre le stade avancé et l'infection [12]. Cependant, dans une autre étude rétrospective recrutant plus de 400 patients, le stade avancé était un facteur de risque d'infections [13]. L'hypogammaglobulinémie est aussi discutée comme facteur de risque. Elle est le résultat d'un désordre fonctionnel des lymphocytes T et B. Dans l'essai déjà cité de 554 patients, le déficit en IgG était un facteur

de risque aux infections ($P=0,02$)[5]. D'autre part, l'hypogammaglobulinémie n'était pas identifiée comme facteur de risque dans une étude Suédoise[2] pareil à notre étude. Cette discussion nous amène à évaluer le bénéfice des IGIV chez les patients atteints de LLC. Dans un étude, les infections mineurs et modérées étaient significativement moins fréquentes dans le groupe recevant les IGIV comparé au groupe contrôle ($P=0,01$) mais il n'y avait pas de différence significative pour la fréquence des infections majeures ni pour le taux de mortalité dans les deux groupes [5]. Les IGIV étaient prescrites seulement pour deux patients dans notre série en raison d'infections sévères. Leur prescription limitée était en raison du coût élevé. Bien que notre étude soit rétrospective et qu'elle a inclue un petit groupe de patients, nos résultats sont intéressants. Ils nous ont permis de mettre en route une stratégie préventive prenant en considération les plus importants facteurs de risque. D'autres études prospectives avec un focus sur les autres facteurs susceptible d'être à risque d'infection (nouvelles molécules de traitement, anomalies cytogénétiques, concentration des différentes classes d'Ig...) sont suggérées avec inclusion d'un nombre plus élevé de patients.

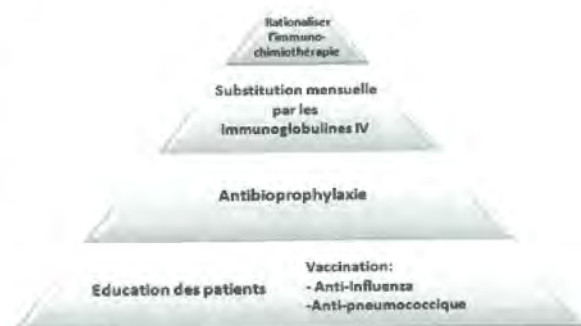


Figure 1 : Pyramide de prévention des infections chez les patients atteints de LLC

CONCLUSION

L'interprétation des infections est complexe au cours de la LLC. Les infections sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Les facteurs de risque associés aux infections sont multiples. Ces facteurs sont soit liés au patient, soit liés à la maladie ou enfin liés à la chimiothérapie. Dans notre étude, l'antibioprophylaxie de longue durée est un facteur protecteur tandis que l'immuno-chimiothérapie est un facteur de risque aux infections. D'après nos résultats et la revue de la littérature, nous proposons une stratégie préventive pour réduire la morbi-mortalité

due aux infections. Elle est représentée sous forme de pyramide que nous appelons la «Pyramide de prévention d'infection chez les patients atteints de LLC» (figure 1). Premièrement, éduquer et vacciner tous les patients dès le diagnostic de LLC. Secondairement, les patients qui continuent à développer des infections malgré la vaccination, doivent être mis sous antibioprophylaxie à long terme. Ensuite substituer par des IGIV mensuellement les malades qui développent des infections sévères et qui ont simultanément une hypogammaglobulinémie sévère (<4g/L). Un autre point à prendre en considération est de rationaliser les indications de l'immuno-chimiothérapie sachant que la LLC est une hémopathie indolente.

RÉFÉRENCES

1. Barr PM, Zent CS. Infection in chronic lymphocytic leukemia: parsimony has its limits. *Leuk Lymphoma*. déc 2014;55(12):2683-4.
2. Teh BW, Tam CS, Handunnetti S, Worth LJ, Slavin MA. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev*. 2018;32(6):499-507.
3. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;332-8.
4. Moran M, Browning M, Buckby E. Nursing guidelines for managing infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. déc 2007;11(6):914-24.
5. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. mars 2010;23(1):145-53.
6. Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2014;161:319-49.
7. Randhawa JK, Ferrajoli A. A review of supportive care and recommended preventive approaches for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. mars 2016;9(3):235-44.
8. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(1):57-70.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
10. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*. janv 2006;132(1):3-12.
11. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. août 2003;122(4):600-6.
12. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, Hines JD, Shepherd L, Martell RE, Larson RA, Schiffer CA. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2001;19(16):3611-21.
13. Anaissie EJ, Kontoyannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, Keating MJ. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1 oct 1998;129(7):559-66.

SYMMARY

STUDY OF FACTORS ASSOCIATED WITH INFECTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Infections are one of the major causes of morbidity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). They are the result of a multi-factorial immunodeficiency. This study identified the risk factors associated with infections in order to prevent them. It analyzed the newly diagnosed patients with CLL between 2014 and 2017. It was retrospectively performed in the department of Hematology at Beni Messous University. The first step reported all the infections of grade ≥ 2 experienced during the patients' follow up. The second step compared the groups with and without infections. The Chi2 test was used. The parameters compared were: age, comorbidities, pneumococcal vaccine, lymphocyte count, Binet stage, gammaglobulinemia, prophylactic antibiotic treatment, and chemotherapy prescription. Survival and causes of death were also noted. Seventy-two patients were included in the analysis. Twenty-eight patients (39 %) experienced at least one infection of grade ≥ 2 . In total 45 infections were reported. These infections were in majority bacterial in 33 episodes

(73 %). The distribution of infections according to the site was ENT infections, 12 episodes (27 %); pulmonary, 9 episodes (20 %). The univariate analysis comparing the groups with and without infection found that comorbidities, lymphocyte count, Binet stage, pneumococcal vaccine, and hypogammaglobulinemia were not associated with an increased risk of grade ≥ 2 infection ($P=0.76-0.64-0.61-0.52-0.26$ respectively) while a significant increased rate of infections was recorded in patients treated with chemo-immunotherapy ($p=0.003$) and this rate was decreased in patients under a long term

prophylactic antibiotic treatment ($p<0.0001$). Fifteen patients died (21 %) among them nine died (60%) due to a severe infection. During the course of CLL, the interpretation of infections onset is complex. These data showed that chemo-immunotherapy was a risk factor for infections whereas a long term antibiotic prophylactic treatment was a protective one.

Key words : Chronic lymphocytic leukemia, infection, hypogammaglobulinemia, chemotherapy, pneumococcal vaccine, prophylactic antibiotic treatment.

Kyprolis®
(carfilzomib)

Donnez une chance à vos
patients de vivre plus
longtemps^{2,3}



Kyprolis®

En association avec la dexaméthasone ou avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire ayant reçu une à trois lignes de traitements antérieurs.¹

1. Résumé des caractéristiques du produit Kyprolis®.

2. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27-38.

3. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017; 31(1):115-122.

Les mentions légales du produit sont disponibles sur stand

PR-KIP-DZA-000022-11-2018

AMGEN®

La durée de réponse médiane était de 28,6 mois (IC à 95 %, 24,9 à 31,3) pour les 345 patients ayant obtenu une réponse dans le bras KRd et de 21,2 mois (IC à 95 %, 16,7 à 25,8) pour les 264 patients ayant obtenu une réponse dans le bras Rd. Le délai de réponse médian était de 1 mois (plage de 1 à 14 mois) dans le bras KRd et de 1 mois (plage de 1 à 16 mois) dans le bras Rd.

Figure 1 : Courbe de la survie sans progression de Kaplan-Meier dans ASPIRE

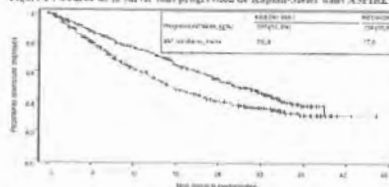
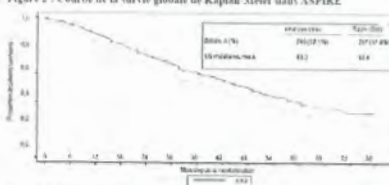


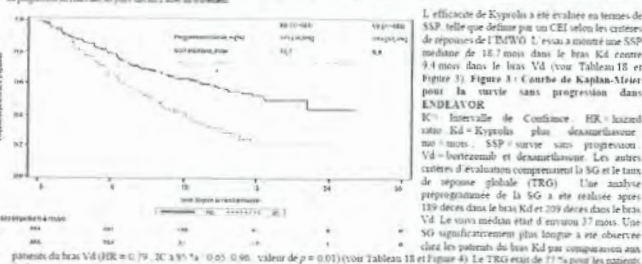
Figure 2 : Courbe de la survie globale de Kaplan-Meier dans ASPIRE

[illegible]

Característica	Bio-1-03 (N = 204)	Bio-1-04 (N = 205)
Age, mean		
Median (min, max)	83 (31, 89)	83 (35, 88)
σ^2 min, s (σ^2)	733 (48)	733 (47)
σ^2 $\pm$ 74 min, s (σ^2)	164 (37)	169 (41)
σ^2 min, s (σ^2)	77 (37)	66 (34)
Sex, g (%)		
Female	223 (48)	239 (51)
Male	240 (32)	229 (40)
Organ release, n (%)		
Concomitant	331 (76)	361 (78)
None	7 (2)	8 (3)
Alone	36 (12)	37 (12)
After organ decline	48 (17)	11 (5)
Index of performance ECOS, n (%)		

13

Caractéristique	Bat C-8 (N = 444)	Bat V-8 (N = 446)
n	22 (4,9)	22 (5,0)
1	219 (49)	203 (46)
2	43 (9)	40 (9)
L'usage de la croissance (en cm)		
Médiane (min, max)	73 (34, 139)	72 (32, 208)
25 ^e a (2 ^e)	28 (8)	28 (8)
50 ^e - 50 a (2 ^e)	77 (21)	73 (25)
50 ^e - 80 a (2 ^e)	106 (40)	117 (38)
75 ^e a (2 ^e)	139 (42)	139 (42)
Poids (kg)		
Poids élève	47 (21)	113 (43)
Poids étudiant	581 (82)	581 (83)
Poids moyen	47 (33)	44 (31)
Vitesse de la machine (100 m de début de l'étude à 1 ^{er} m)		
100 I	218 (27)	217 (30)
100 II	118 (20)	113 (22)
100 III	107 (21)	106 (22)
Temps de traitement (minutes) a (2 ^e)		
1	212 (50)	223 (50)
2	178 (34)	144 (31)
3	34 (12)	33 (12)
4	0 (0)	7 (3)
Traitements antérieurs a (2 ^e)		
Antérieurs	404 (90)	405 (90)
Effets sans analyse électrique	250 (56)	251 (56)
Électrolyse	366 (82)	372 (83)
Électrolyse	222 (50)	249 (56)
Électrolyse	177 (39)	178 (39)
Antérieurs - après électrolyse	159 (36)	168 (38)
Pré-traitement des électrolyseurs antérieurs a (2 ^e)	154 (35)	159 (36)

[illegible]

du bras Kd et de 63 % pour les patients du bras Vd (voir Tableau 18).

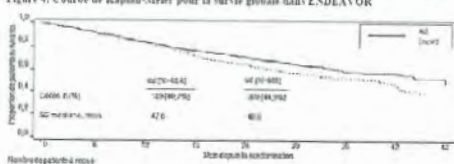
Année 18 : Recapitulatif descripteur restreint obtenu dans l'NDE AVOIR (population en situation de trépas?)		
	Base N1 (N = 661)	Base V1 (N = 661)
ESR		
Statut de trépas (C)	171 (25)	243 (32)
Médiane (min (C) - 95 %)	15 (7 - 15)	0 (0 - 20)
IRR (base N1) (C = 0) (%)		0,58 (0,44 - 0,81)
Valeur de p (qualitatif)		< 0,001
Source globale		
Statut de trépas (C)	100 (15)	200 (25)

38

	Bu-Ed N° = 143	Bu-Vd N° = 149
Molécule: en maso (C: 4.05 %)		
RF: Rf(Vd) (C: 4.05 %)	17.6 (42.5, 28)	40.0 (23.8, 47.3)
Valeur de p (indistincte)*	0.59 (0.85, 0.06)	
Peptone globale*	0.01	
N avec répétition	173	292
TPG (%)(C: 4.05 %)	77 (73, 81)	61 (58, 67)
Valeur de p (indistincte)†	0.001	
Catégorie de répétition: n (%)		
B/C	8 (7)	9 (7)
BC	76 (11)	39 (4)
TRP	144 (47)	104 (27)
R*	105 (25)	119 (34)

[illegible]

Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans ENDEAVOR.

[illegible]

Caractéristique	Bras Kd 2676 mg/m ³ sur lin par semaine (N° = 246)	Bras Kd 2627 mg/m ³ sur lin par semaine (N° = 238)
Âge, année		
Médiane (min, max)	66 (39, 82)	66 (37, 82)
- 65 ans, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 à 74 ans, n (%)	90 (36)	102 (43)
≥ 75 ans, n (%)	46 (19)	32 (13)
Sexe, n (%)		
Féminin	108 (45)	110 (46)
Masculin	132 (55)	128 (54)
Origine ethnique, n (%)		
Caennaise	100 (43)	101 (43)
Non	131 (55)	137 (58)

19

Aliméque	50 (15)	15 (6)
Arbre en zone d'arbuste	7 (3)	38 (8)
Indice de performance (I/P), a (%)		
0	118 (48)	118 (15)
1	123 (52)	120 (58)
2	1 (8-4)	9 (9)
Distance de la croissance (g/L/m)		
Médiane (sans unité)	15.80 (28, 22)	19.20 (28, 18)
> 30, a (%)	7 (3)	1 (0-4)
30 - - 50, a (%)	48 (30)	44 (18)
50 - - 80, a (%)	91 (36)	131 (47)
> 80, a (%)	89 (41)	35 (18)
PIH1 a (%)		
Empreinte forte	34 (14)	47 (20)
Empreinte standard	47 (38)	51 (27)
Empreinte accrue	119 (66)	138 (58)
Stade de la période (S/D) au début de l'étude a (%)		
S/D 1	94 (38)	89 (42)
S/D 2	80 (33)	85 (39)
S/D 3	63 (28)	54 (23)
Niveau de traitement: traitement		
2	126 (48)	125 (39)
3	124 (52)	112 (47)
> 3	0 (0)	1 (0-4)
Traitement antérieur, a (%)		
Non-traité	116 (46)	117 (38)
Transplantation	146 (61)	117 (66)
Truisme	119 (51)	128 (59)

CCO = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ de fluorescence); ISS = Système international de classification
 A = American; B = British; C = Canadian; D = Danish; E = European; F = French; G = German; H = Hungarian; I = Italian; J = Japanese; K = Korean; L = Lithuanian; M = Mexican; N = Norwegian; O = Polish; P = Portuguese; R = Russian; S = Spanish; T = Thai; U = Ukrainian; V = Vietnamese; W = Welsh; Y = Yugoslav; Z = Zambian

L'efficacité de Kypriol a été évaluée en termes de SSP selon les critères de réponse de l'IMWG. L'essai a montré une SSP médiane de 11,2 mois dans le bras K20/70 mg m⁻² deux fois par semaine contre 7,6 mois dans le bras K20/27 mg m⁻² deux fois par semaine (voir Tableau 20 et Figure 3).

Figure 5: Courbe de Kaplan Meier pour la survie sans progression dans A.R.R.O.W.



IC = intervalle de confiance
 HR = hazard ratio
 Kd = Kypolis plus dexamethasone
 SSP = survie sans progression. Les autres critères d'évaluation comprennent le TRG. Le TRG est de 67,9 % pour les patients du bras Kd 30/70 mg/m² une fois par semaine, et de 40,8 % pour les patients du bras Kd 30/27 mg/m² deux fois par semaine (voir Tableau 30).

Tableau 26 : Récapitulatif des principaux résultats obtenus dans A B R O W : inoculation au lieu de traitement

	Don Kd 20-70 mg/m ³ sur 600 par semaine (N = 240)	Don Kd 20-27 mg/m ³ deux fois par semaine (N = 210)
N ^o		
Nombre d'examens (%)		
Médiane, intervalle IC à 95 %	120 (52,5)	100 (52,5)
100-254 20-70 mg/m ³ sur 600 par semaine Kd 20-27 mg/m ³ deux fois par semaine (IC à 95 %)	11,3 (6,8-17,0)	7,6 (5,0-9,2)
		(0,09 (0,36, 0,80))
Valeur de p (continuité)		0,0014
Rapport global		

