

12

Autres syndromes lymphoprolifératifs

12-01 Analyse transcriptomique de la leucémie à tricholeucocytes : implication de la voie non canonique de NF- κ B

E. Maitre^{*1}, D. Cholle², E. Cornet¹, F. Gravey³, A. Deblquis⁴, B. Drenou⁵, D. Naguib⁶, V. Salaun¹, G.L. Damaj⁷, M. Docquier⁸, T. Matthes⁹, X. Troussard¹⁰

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen, Caen ; ² Genomics Platform IGE3, University Medical Center, Genève, Suisse ; ³ Gram 2.0, Université de Caen Normandie, Caen ; ⁴ laboratoire hématologie, GHRMSA, Mulhouse ; ⁵ Département d'hématologie, CH de Mulhouse, Mulhouse ; ⁶ Laboratoire d'hématologie, CHU Côte de Nacre, Caen ; ⁷ Hématologie, CHU Amiens, Amiens Cedex ; ⁸ Plateforme de génomique, University Medical Center, Genève, Suisse ; ⁹ Hematology and Clinical Pathology Service, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Suisse ; ¹⁰ Laboratoire d'hématologie - registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie, CHU de Caen, Caen

Introduction. La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est une hémopathie rare caractérisée par la présence de cellules chevelues dans le sang, exprimant les marqueurs CD103, CD123, CD25 et CD11c et portant la mutation *BRAF*^{V600E}. La découverte de cette mutation récurrente a permis une amélioration du diagnostic et de traiter les patients par des inhibiteurs de BRAF, notamment chez les patients avec une HCL en rechute/réfractaire. L'origine du tricholeucocyte est encore mal connue. Récemment, une analyse du méthylome a mis en évidence une hypométhylation des gènes de la voie BCR-TLR-NF- κ B.

Matériels et méthodes. Quatorze patients atteints d'HCL classique (HCL-c) et trois patients avec une forme variante (HCL-v), ont été étudiés et comparés à 11 échantillons sanguins provenant de témoins sains, dont trois avec des lymphocytes B purifiés, et des échantillons de LLC (n = 2). L'analyse a été réalisée par Nanostring (Nanostring H Technologies) sur 290 gènes, dont neuf gènes de normalisation. Les données ont été analysées sur le logiciel R (NanostringNorm package). Nous avons, par la suite, étudié le versant protéique de certains gènes dérégulés : les protéines de la voie NF- κ B par immunoblot (anticorps anti-p52), leur activité par ELISA (TransAM NF- κ B family) et l'expression du CD26 par cytométrie en flux.

Résultats. L'analyse non supervisée, a permis de séparer les HCL-c et les HCL-v des PBMC et des lymphocytes B purifiés normaux. Nous avons observé une surexpression des gènes connus dans la HCL-c (*CCND1*, *CD25* (*IL2R*), *CD103*). Comparé aux échantillons normaux, le top 10 des gènes surexprimés sont *RGS13*, *FGF2*, *CCND1*, *FGFR1*, *AICDA*, *CHL1*, *ROR1*, *CD19*, *IL2R* et *MMP7*. Les voies cellulaires associées à cette expression augmentée impliquent les fonctions d'activation et de différenciation B, transductions du signal (voies ERK, tyrosine kinase, etc.) et régulation du cycle cellulaire (*CCND1*, *CDK4*, *SETMAR*). Il a été observé une nette surexpression des gènes signatures du centre germinatif (*AICDA*, *RGS13* et *MUM1*). Les voies cellulaires associées à une expression diminuée impliquent la régulation de la voie NF- κ B, particulièrement les gènes de la voie canonique (*PRKCB*, *IL1B*, *REL*, *TNFAIP3*, *BCL10*, *NLRP1*, *TNF*) comparé aux gènes de la voie non canonique (*BIRC3*, inhibiteur de cette voie).

Par ailleurs, nous avons aussi montré une expression augmentée du CD26 par rapport aux lymphocytes B purifiés.

L'analyse des gènes différentiellement exprimés entre HCL-c et HCL-v a montré notamment une surexpression de *FLT3*, *DBN1*, *AGER*, *FCRL4*, *VPREB3* et une sous-expression de *CD83*, *FZD6*, *CD274*, *LDOC1*, *COL9A2* dans la forme classique.

Nous avons montré un clivage de la protéine p100 en p52 dans la HCL-c et HCL-v, une diminution de l'activité de p50 (voie canonique), et une augmentation de RelB (non canonique) comparativement à des lymphocytes B de LLC. Nous avons confirmé l'expression du CD26, protéine impliquée dans la mobilité cellulaire en clivant SDF-1, par cytométrie en flux, retrouvé significativement surexprimé dans les HCL-c comparé aux lymphocytes B normaux et HCL-v (p < 0,0001).

Conclusion. En conclusion, notre étude montre une signature spécifique de l'HCL-c et HCL-v, une implication de la voie de signalisation non canonique de NF- κ B, une augmentation d'expression du CD26 et une origine post-GC du tricholeucocyte.

12-02 Étude de phase II de l'association chemofree obinituzumab et idélalisib dans la maladie de Waldenström en rechute ou réfractaire : résultats de l'analyse intermédiaire, après la phase d'induction

C. Tomowiak^{*1}, S. Chevret², S. Poulain³, C. Herbaux⁴, A. Perrot⁵, B. Mahé⁶, P. Morel⁷, O. Tournilhac⁸, S. Lepretre⁹, T. Aurran¹⁰, B. Villemagne¹¹, O. Casasnovas¹², D. Nollet¹³, V. Leblond¹⁴

¹ Hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ² Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ³ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Lille, Lille ; ⁴ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁵ Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁶ Hématologie, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁷ Hématologie Clinique et thérapie cellulaire, CHU, Amiens ; ⁸ Hématologie clinique et thérapie cellulaire/EA Creat 7283, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France, Clermont-Ferrand ; ⁹ Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹⁰ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Boulevard de Sainte-Marguerite, Marseille, France, Marseille ; ¹¹ Ch Vendée, service hématologie, La Rochesur-Yon ; ¹² Service d'hématologie, CHU DIJON, Dijon ; ¹³ Hématologie et thérapie cellulaire, groupe FILO, CHU Tours ; ¹⁴ Hématologie clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

Introduction. Les patients traités pour une maladie de Waldenström (MW) sont âgés, fragiles et rechutent tous après une première ligne comportant une immunochimiothérapie. Développer des stratégies sans chimiothérapie et basées sur une meilleure compréhension de la biologie de la maladie est nécessaire. L'obinituzumab, un anticorps anti-CD20 de troisième génération, a montré des taux de réponse et de survie sans progression (SSP) intéressants chez des patients ayant un lymphome en rechute ou réfractaire après rituximab. *MYD88* active la voie PI3K. Idélalisib, un inhibiteur oral de cette voie, représente une option prometteuse pour les patients avec un lymphome B indolent R/R.

Patients et méthodes. Nous rapportons une étude FILO de phase 2b, multicentrique non randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association idélalisib + obinituzumab dans la MW R/R (NCT02962401). Le schéma de l'essai comportait deux phases : une induction de six cycles pendant laquelle l'idélalisib était donné en continu à 150 mg x 2/j PO en association à l'obinituzumab IV 100 mg à J1, 900 mg à J2 puis 1 000 mg à J8 et 15 du cycle un puis à J1 des cycles suivants ; et une maintenance comportant de l'idélalisib seul à la même dose pendant 18 mois. Les effets indésirables (EI) étaient gradés selon le CTCAR v.4.0, les réponses étaient évaluées selon les critères IWWM6. Les patients étaient évalués aux mois 8 et 24. Les analyses de SSP, objectif principal de cette étude ont été réalisées en intention de traiter. L'analyse de la tolérance est réalisée selon une approche bayésienne évaluant la probabilité des EI de grade ≥ 3 . Nous présentons les premiers résultats d'efficacité et de tolérance, après la phase d'induction.

Résultats. Entre février 2017 et juillet 2018, 50 patients ont été inclus et 49 analysés, suivi médian de 17 mois. Le nombre médian de ligne de traitement (immunochimiothérapie dans 90 % des cas) était de un (1-3), trois patients avaient reçu de l'ibrutinib. Le profil génotypique était le suivant : 95 % *MYD88* muté, 53 % *CXCR4* muté, 22 % anomalie de *p53* et 10 % mutation de *Sp1*. Trente-quatre patients (69 %) ont répondu, 26 après trois cycles et huit après six cycles avec 6 % de très bonne réponse partielle et 51 % de réponse partielle et 10 % de réponse mineure. La médiane de SSP était de 25 mois. Contrairement à l'ibrutinib, il n'y avait pas de différence de vitesse de réponse et de SSP chez les patients *CXCR4* muté. La survie globale était de 88 % à deux ans avec quatre décès : un avant de débuter le traitement, un de progression, deux d'infection cinq et 12 mois après l'arrêt du traitement. La probabilité de présenter un EI grade ≥ 3 ou un EI grave (EIG) était de 86 %, essentiellement des neutropénies (47 % des EI et 11 % des IEG), des cytolyses hépatiques (22 % des EI, 10 % des EIG), des diarrhées (8 % des EI, 25 % des EIG) et des infections (4 % des EI et 23 % des EIG). La médiane de prise de l'idélalisib était de cinq mois (2-10).

Conclusion. REMODEL est la 1^{re} étude évaluant l'association "chemofree" idélalisib + obinituzumab avec une durée fixe de traitement dans le

MW R/R. La SSP est de 25 mois. Il n'y a pas d'EI inattendu, mais la moitié des patients a arrêté l'idéalisib en raison d'effets secondaires. Cependant l'utilisation d'inhibiteur de PI3K dans cette indication est intéressante, particulièrement chez les patients CXCR4 muté.

12-03 Exploration de l'architecture clonale des mutations CXCR4 dans la maladie de Waldenström

I. Raczkiewicz¹, C. Tomowiak², C. Roumier³, R. Ahua³, S. Tricot⁴, E. Bertrand⁵, M. De Charette De La Contrie⁶, C. Preudhomme⁷, X. Leleu⁸, S. Poulain⁹

¹ URMS 1172, IRCL, Lille ; ² Hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ³ Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie - Pathologie, Lille ; ⁴ Service d'hématologie clinique, CH De Valenciennes, Valenciennes ; ⁵ URMS 1172, IRCL, Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille, Lille ; ⁶ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁷ Centre de biologie pathologie - laboratoire hématologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁸ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁹ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Lille, Lille

Introduction. La mutation MYD88^{L265P} est identifiée dans 90-95 % des cas dans la maladie de Waldenström (MW), les mutations de CXCR4 dans 30 à 40 %. L'impact pronostique des CXCR4M en termes de réponse à l'ibrutinib varierait selon le type de mutations (non-sens (NS) ou faux-sens (FS)) et le caractère clonal ou sous clonal du variant. Les mutations CXCR4^{S338X} présentent deux variants principaux, CXCR4 c.1013C>A et CXCR4 c.1013C>G. Les techniques de séquençage à haut débit (NGS) sont à ce jour préconisées pour la recherche des mutations CXCR4. La PCR digitale (ddPCR) est une technique de PCR quantitative permettant la détection de mutations connues. L'objectif de notre étude est d'explorer l'architecture clonale des mutations de CXCR4 et d'évaluer l'intérêt de la ddPCR pour la détection des mutations CXCR4^{S338X} dans la MW.

Patients et méthodes. Ont été inclus dans cette étude 253 patients (pt) atteints de MW. Des échantillons de moelle osseuse (MO) (n = 253) et de sang appariés (n = 122) ont été analysés. Les CXCR4mut ont été recherchés par NGS (Next Generation Sequencing) (Ion AmpliSeq™ IonTorrent). La couverture moyenne de séquençage de CXCR4 est de 2 479 reads, la limite de détection en VAF (fraction allélique du variant) est de 0,8 %. Les mutations MYD88^{L265P}, CXCR4 c.1013C>A et CXCR4 c.1013C>G sont recherchées en ddPCR (QX-200 System, Biorad), la limite de détection en VAF est de 0,025 %.

Résultats. La mutation MYD88^{L265P} a été observée chez 92,1 % (233/253) des pts par ddPCR (VAF moyenne : 11,6 % [0 à 75 %]). Une mutation de CXCR4 est mise en évidence dans 32,0 % (81/253) des cas en NGS : 62,9 % NS et 35,8 % FS. Trente-quatre mutations différentes ont été identifiées. Une mutation sous clonale (RVAF : VAF CXCR4/VAF MYD88^{L265P} < 0,8) de CXCR4 est observée dans 38,6 % des cas. Les variants CXCR4 c.1013C>A et CXCR4 c.1013C>G, identifiés chez 17,4 % des pts, représentent 54,3 % des mutations CXCR4 et 86,2 % des NS. Une concordance CXCR4^{S338X} ddPCR/NGS sur MO est observée dans 94,9 % (240/253) cas. La ddPCR a permis d'identifier une mutation microclonale CXCR4 S338X, non identifiée en NGS, chez 5,1 % des pts (VAF moyenne : 0,18 % [0,03 à 0,77 %]). L'étude du profil mutationnel du sang a été réalisée chez 122 pts dont 88,5 % mutés MYD88^{L265P}. Un clone MYD88^{L265P} est identifié dans le sang dans 92,6 % (100/108) des cas (VAF médiane : 0,27 %). Aucune relation avec le statut mutationnel CXCR4 n'est observée. Dans le groupe des MW CXCR4^{S338X}, 80 % (16/20) présentent un clone MYD88^{L265P}/CXCR4^{S338X} dans le sang. La mutation microclonale CXCR4^{S338X} identifiée dans la MO n'est pas mise en évidence dans le sang dans trois cas. Une différence d'architecture clonale sang/MO pour les variants CXCR4^{S338X} est observée dans 30 % des cas où le RVAF de la MO est significativement supérieur à celui observé dans le sang (p < 0,05).

Conclusion. Les mutations CXCR4 sont sous clonales dans environ 1/3 des cas dans la MW. La ddPCR a permis d'identifier des pts avec des microclones mutés CXCR4^{S338X} dans la MO et l'existence de clones mutés MYD88^{L265P}/CXCR4^{S338X} dans le sang. Toutefois, une différence d'architecture clonale entre les cellules circulantes dans le sang et la MO est observée suggérant l'existence d'une hétérogénéité tumorale territoriale dans la MW. L'impact clinique des mutations CXCR4^{S338X} microclonales reste à évaluer en particulier dans un contexte de thérapie ciblée.

12-04 Le profil mutationnel n'impacte pas la réponse à l'immunochimiothérapie de première ligne dans la maladie de Waldenström, données de vie réelle

A. Desmares¹, C. Pastoret¹, S. Bouzy¹, T. Fest¹, O. Decaux²

¹ Hématologie biologique, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes ; ² Médecine interne, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

Introduction. La maladie de Waldenström (MW) est une hémopathie lymphoïde B caractérisée par une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire et la production d'une IgM monoclonale. L'avènement du

séquençage haut débit a permis l'identification de nombreuses mutations dans la MW. Cependant, seule la recherche de la mutation MYD88 p. L265P est actuellement utilisée en pratique clinique pour la démarche diagnostique. À ce jour, l'impact du profil mutationnel sur la réponse à l'immunochimiothérapie, constituant le standard de traitement de première ligne, est peu décrit. Dans cette étude, nous avons évalué l'intérêt du NGS sur la prédiction de la réponse au traitement de première ligne des patients atteints de MW.

Patients et méthodes. Ce travail est une étude rétrospective descriptive multicentrique portant sur 50 patients ayant bénéficié d'une analyse par NGS sur prélèvement médullaire avant une première ligne de traitement par RCD (rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone) entre 2010 et 2018. Le panel ciblé incluait 38 gènes d'intérêt dans les lymphomes B. Brièvement, les librairies ont été préparées avec la technologie Access Array (Fluidigm) à partir de 100 ng d'ADN extraits sur l'automate Maxwell (Promega), puis séquencées sur NextSeq550 (Illumina).

Résultats. La mutation MYD88 p.L265P était mise en évidence chez 96 % des patients. Une mutation de CXCR4 était retrouvée pour 28 % des patients. Enfin, 4 % des patients étaient mutés pour TP53. Nous avons également identifié des mutations impliquant les gènes CD79B, ARID1A, CCND3 et CARD11. Pour les patients mutés CXCR4, le phénotype était plus agressif, avec une anémie et une thrombopénie plus profondes, une infiltration médullaire plus importante et un pic monoclonal plus élevé. Cependant, nous n'avons démontré aucun impact de la détection d'une mutation du gène CXCR4 sur le délai de rechute après une immunochimiothérapie de première ligne, avec une PFS moyenne de 51 mois vs 41 mois en l'absence de mutation (p = ns).

Conclusion. Les fréquences des mutations retrouvées ainsi que les différences phénotypiques observées en fonction du profil mutationnel sont conformes aux données de la littérature. En revanche, le profil moléculaire ne permet pas de prédire la réponse au traitement de première ligne par RCD. Ce résultat est soutenu par l'étude du groupe FLO publiée en 2019 pour laquelle la présence d'une mutation de CXCR4 n'impactait pas la réponse au traitement par R-bendamustine. Si les mutations de CXCR4 sont décrites comme facteurs de résistance à l'ibrutinib, elles n'altèrent cependant pas l'efficacité d'une immunochimiothérapie conventionnelle. Par ailleurs, la recherche de mutations du gène TP53, associées à un pronostic défavorable dans la MW, pourrait s'avérer intéressante pour le choix d'une thérapie par inhibiteur du BCR. L'augmentation de l'effectif de notre cohorte permettra de discuter cette hypothèse mais les données publiées montrent déjà l'intérêt du séquençage haut débit pour proposer aux patients une prise en charge adaptée au profil moléculaire de leur maladie.

12-05 Description épidémiologique d'une cohorte de 68 patients atteints de monoclonal B-cell leukemia non-leucémie lymphoïde chronique

ML. Chretien¹, M. Maynadie², M. Callanan³

¹ Hématologie biologique, Centre hospitalier universitaire F.Mitterrand Dijon-Bourgogne, Dijon ; ² Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ³ Biologie moléculaire, CHU Dijon, Dijon, France

Introduction. Une MBL (*monoclonal B-cell leukemia*) est définie selon la classification OMS 2016 par la présence d'une population lymphocytaire B monoclonale sanguine inférieure à 5 000/mm³, l'absence d'organomégalie (adénopathies, hépatosplénomégalie), de cytopénies et de signes « B d'évolutivité » (sueurs nocturnes profuses, fièvre prolongée sans contexte infectieux et amaigrissement involontaire supérieur à 10 % du poids corporel). Trois types de MBL ont été décrits. On distingue ainsi, selon les résultats du phénotypage immunologique des lymphocytes circulants, les MBL de type LLC, représentant 75 % des MBL, les MBL LLC atypiques et les MBL non LLC.

Patients et méthodes. Nous avons identifié, grâce aux données épidémiologiques de trois registres (Côte d'Or, Basse Normandie et Gironde) 68 patients atteints de MBL non LLC sur une période allant de 2002 à 2014. L'objectif était d'une part la description épidémiologique de cette cohorte et d'autre part la détermination de données de survie en comparant les résultats à ceux de patients atteints de LYM (Lymphome de la Zone Marginale). **Résultats. Données épidémiologiques.** L'incidence annuelle standardisée à l'Europe était de 0,09/100 000 habitants. Aucun cas de MBL non LLC n'a été recensé chez des patients âgés de moins de 40 ans. Il est à noter que son incidence est plus tardive que celle des SMZL (Lymphome de la Zone Marginale Splénique) et LYM-N (Lymphome de la Zone Marginale Nodaux). L'âge médian au diagnostic était de 80 ans, significativement plus élevé qu'au diagnostic d'un SMZL ou d'un LYM-N (73 ans) (p < 0,001). Le *sex-ratio* était de 1,14. **Données biologiques.** L'hémogramme retrouvait un taux médian d'hémoglobine, de plaquettes et de lymphocytes à respectivement 13,1 g/dL, 230 000/mm³ et 4 520/mm³. Aucun des 16 patients étudiés n'était porteur du VHC. Le score de Matutes était entre 0 et 2 chez 92 % des patients. La chaîne d'immunoglobuline était de type Kappa chez 58 % des patients. Cinq patients avaient des données cytogénétiques, dont deux étaient porteurs

d'une del(17p13.1), un d'une trisomie 12, trois d'une del(13q), un d'une délétion interstitielle du bras long du 7 et un d'une del(11q). Certains patients étaient porteurs de plusieurs anomalies cytogénétiques. **Données thérapeutiques.** Sept patients ont été traités dont cinq dès le diagnostic et deux après une période de surveillance. Parmi les patients traités en première intention, un patient a reçu du R-CHOP, un du Chloraminophène, un autre une corticothérapie, le quatrième a reçu du rituximab seul et le dernier a bénéficié d'une splénectomie. Les deux patients initialement surveillés ont reçu du R-CHOP et le second a été splénectomisé.

Données de survie. La probabilité de survie nette à cinq ans était de 61 %, significativement moins bonne que pour les SMZL et LZM-N ($p = 0,03$). Cette survie nette était significativement meilleure avant 73 ans (76 % versus 52,5 %) ($p < 0,001$).

Conclusion. Ces données épidémiologiques suggèrent une survie nette à cinq ans inférieure à celle des LZM-N et SMZL, probablement en rapport avec un âge de survenue plus tardif.

12-06 Maladie de Waldenström : données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Rabat, Maroc)

H. El Maaroufi¹, S. Jennane¹, E.M. Mahtat², S. Loubnan¹, A. Hammani¹, M. Ababou³, S. Ahouch¹, B.H. Mouss¹, K. Doghmi¹

¹ Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc ; ² Service d'hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, rabat, Maroc ; ³ Hématologie clinique, HMIMV, Hématologie clinique, Rabat, Maroc

Introduction. La maladie de Waldenström est un lymphome lymphoplasmocytaire, qui se caractérise par clone de lymphocytes B associée à la production d'une immunoglobuline M monoclonale.

Patients et méthodes. L'objectif de notre travail est de rapporter les profils épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la maladie de Waldenström à travers une étude rétrospective analytique, incluant 14 patients, colligés sur une période de 12 ans dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de 63,78 ans, avec un sex-ratio (H/F) de 5,66. Le syndrome anémique représente l'élément clinique dominant. L'hémogramme a révélé une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez tous les patients.

Le diagnostic a été posé par la biopsie ostéoméduillaire qui a montré une infiltration diffuse lymphoplasmocytaire dans 85,14 % des cas. L'immunofixation a montré la prédominance des IgM Kappa chez 11 patients soit 78,57 % et IgM Lambda chez trois patients soit 21,42 %.

Dans notre étude, on a retrouvé : 28,57 % des cas à faible risque. 35,71 % des cas à un risque intermédiaire, et un haut risque chez 35,71 % des cas selon l'international pronostic scoring system (IPSS).

Différents protocoles de chimiothérapie ont été instaurés selon plusieurs critères avec obtention de réponses satisfaisantes. L'intensification thérapeutique avec greffe autologue de cellules souches périphériques a été réalisée chez deux patients soit 14,29 %.

Discussion. Les auteurs discutent la nécessité d'un diagnostic précis et complet pour évaluer le pronostic et prendre une décision thérapeutique adaptée.

Conclusion. La maladie de Waldenström est une hémopathie maligne rare. La prise en charge s'est nettement améliorée vu les avancées à la fois diagnostique et thérapeutique.

12-07 La maladie de Waldenström : aspects cliniques, biologiques et résultats thérapeutiques

N. Dali¹, N. Boulaziz¹, A. Tibiche K Ait Seddik¹, K. Ait Ahmed¹, M. Allouda¹, S. Guerras¹, H. Aftisse¹, A. Graine¹, H. Laga¹, D. Amirouche¹, H. AitAli¹

¹ Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; ² Service d'épidémiologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. La maladie de Waldenström est une pathologie relativement rare et représente un à 2 % des hémopathies malignes. Elle est définie par l'OMS comme un lymphome lymphoplasmocytaire associé à une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM, avec infiltration médullaire par de petits lymphocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmocytoides. L'objectif de notre travail est de rapporter le profil clinique, biologique et d'évaluer les résultats thérapeutiques des patients pris en charge à notre niveau.

Patients et méthodes. C'est une étude, rétrospective, monocentrique, réalisée sur une période de 18 ans allant de janvier 2001 à décembre 2018. La collecte des données a été faite sur des dossiers et des fiches de consultation de patients. L'évaluation a été réalisée en décembre 2019.

Résultats. 18 patients ont été colligés. L'âge médian était de 67 ans (31-81) : 13 hommes et cinq femmes avec un sex-ratio de 3 et un délai médian de diagnostic de trois mois (1-12). Les signes généraux sont retrouvés dans 78 % des cas, dominés par l'asthénie (61 %).

La symptomatologie clinique a été marquée essentiellement par des signes d'hyperviscosité (60 %). Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 61 % des cas, fait d'hépatosplénomégalie (44 %) et d'adénopathies (16 %). Un syndrome infectieux a été noté dans 6 % de pts et un syndrome hémorragique muqueux dans 11 % de cas. Une hémorragie rétinienne a été constatée chez 17 % des cas. Une neuropathie périphérique a été objectivée dans 11 % de cas. Le taux médian d'hémoglobine est de 8,4 g/dL (4,9,11,5), leucocytes de 7,7 G/L (3 900-29 700) et plaquettes de 174 000 % (31 000-431 000). Le myélogramme a montré une infiltration lymphoïde polymorphe moyenne de 48 % (31-92). L'électrophorèse des protéines a objectivé une protidémie moyenne de 97 g/L (65-131) avec un pic monoclonal en position gamma dans 15 cas (83 %) et en position B dans six cas (33 %). L'immunoelectrophorèse a retrouvé une macroglobulinémie type IgM d'isotype Kappa dans 12 cas (66 %) et de type lambda dans six cas (33 %). Une anémie hémolytique auto-immune est retrouvée dans 17 % des cas. Sur le plan thérapeutique : cinq pts (28 %) en abstention thérapeutique, 13 pts (72 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie en première ligne : R-CHOP : sept cas (39 %), RCD : trois cas (17 %), monochimiothérapie type Chloraminophène trois cas (17 %). Dans le groupe R-CHOP, la réponse objective a été obtenue dans 86 % avec un taux de RC de 43 % et 43 % de RP. L'échec/progression a été observé dans 14 %. La rechute a été constatée chez un pt. Dans le groupe RCD, deux RC et un RP ont été observées. Dans la cohorte traitée par monochimiothérapie, deux RP ont été obtenues avec un échec. Après un délai médian de suivi de 32 mois, 14 pts sont vivants et quatre sont décédés (deux décès par infection, 1 par progression et 1 PDV). Aucun décès d'origine toxique n'est survenu. La SG est de 69,2 % à 192 mois. La médiane de survie globale n'est pas atteinte.

Conclusion. La macroglobulinémie de Waldenström est une hémopathie maligne rare, comme en témoigne notre petite série (18 cas sur une période de 18 ans). Une meilleure connaissance de sa physiopathologie permettra d'envisager des thérapeutiques ciblées. Enfin, Le but chez le sujet âgé, est de préserver une bonne qualité de vie avec des traitements efficaces et moins toxiques.

12-08 Aspects cliniques, biologiques et évolutifs de la leucémie à tricholeucocyte au service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou

N. Boulaziz*, N. Dali, M. Allouda, F. Ait Ahmed, K. Ait Seddik, H. Aftisse, S. Guerras, H. Ait Ali

Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. La leucémie à Tricholeucocytes (LAT) est une hémopathie maligne rare, entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules B matures de morphologie très particulière appelées : Tricholeucocytes ou cellules chevelues. Malgré sa rareté, cette affection doit absolument être reconnue au sein des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, ce qui permet d'assigner les patients à un traitement approprié. L'objectif de notre étude est de décrire les aspects cliniques, biologiques et évolutifs de cette pathologie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique, étalée de janvier 2011 à décembre 2017 (six ans). Le diagnostic a été posé sur l'hémogramme, la cytologie, l'étude anatomopathologique et l'immunohistochimie de la ponction biopsie osseuse, confirmé par l'immunophénotypage lymphocytaire sur cryométrie en flux. Le traitement de nos patients est hétérogène selon les possibilités offertes. L'évaluation a été faite en novembre 2019.

Résultats. Cette analyse rétrospective a porté sur huit pts : sept hommes et une femme avec un ratio à 7. L'âge médian est de 44 ans (33-68 ans). Le délai médian de diagnostic est de cinq mois. Les signes généraux sont retrouvés chez sept pts (87 %). L'asthénie a été notée dans 85 % des cas et représente un mode de révélation de la maladie chez six pts (75 %). La splénomégalie est présente chez tous nos patients avec un DS médian à 8 cm, associée à une hépatomégalie dans un cas. Aucun de nos pts n'a présenté d'adénopathies superficielles, ni d'infections ou de syndrome hémorragique au diagnostic. L'hémogramme a objectivé une leucocytose dans cinq cas (62 %), une hyperleucocytose dans deux cas (17 %). Tous les pts ont présenté une thrombopénie, cinq (62 %) une anémie et six (75 %) une monocytémie. Une pancytémie a été observée dans quatre cas (50 %). L'examen cytologique du frottis sanguin a montré des tricholeucocytes chez cinq (62 %) pts. Le myélogramme n'était contributif que dans trois cas, montrant une infiltration par des lymphocytes avec identification de tricholeucocytes. Dans les autres cas, l'aspiration était difficile : le frottis était majoritairement pauvre ou dilué. La BOM a été réalisée dans six cas, retrouvant une fibrose réticulinique avec un aspect en nid d'abeille chez quatre pts. L'immunomarquage

Autres syndromes lymphoprolifératifs

lymphocytaires sur CMF était pratiqué chez sept pts (87 %) ce qui a permis d'asseoir le diagnostic de LAT en montrant la positivité des marqueurs CD11c+, CD25+, CD103+, CD123. La cytochimie au PAS n'a pas été réalisée chez nos patients. Sur le plan thérapeutique, une RC et deux RP ont été obtenues chez trois pts (37 %) traités par l'interféron alpha. Deux rechutes ont été observées dans un délai de 12 et 48 mois. Dans le groupe de cinq Pts (63 %) traités par cladribine, une RC a été obtenue chez quatre

pts (80 %) et une RP chez le cinquième pt, un pt a rechuté après 16 mois de rémission.

Conclusion. La connaissance de la leucémie à tricholeucocyte s'est améliorée avec l'identification de la mutation $BRAF^{V600E}$ comme marqueur moléculaire de la maladie d'où l'intérêt de son introduction dans la pratique courante afin d'améliorer le diagnostique et la prise en charge thérapeutique de cette pathologie qui reste mystérieuse.