

07

Leucémies aiguës

07-01 Implication des longs ARN non codants dans la leucémie aiguë myéloïde à caryotype normal : relevance clinique et caractérisation fonctionnelle

M. Gourvest^{*1}, E. Declara¹, E. Delabesse², C. Recher³, MP. Martelli⁴, B. Falini⁵, P. Brousset⁶, M. Bousquet¹

¹ Umr1037, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Toulouse ; ² Laboratoire d'hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; ³ Professor, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁴ Institute of Hematology, University of Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Pérouse, Italie ; ⁵ Institute of Hematology, University of Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, Italie ; ⁶ Department de pathologie, centre hospitalier universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse

Introduction. Notre étude vise à évaluer l'existence de profils d'expression particuliers des longs ARN non codants (lncRNAs) au sein des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), dont l'implication dans cette pathologie n'est que peu décrite.

Patients et méthodes. Le séquençage des ARN que l'on a effectué sur une cohorte de 40 patients atteints de LAM à caryotype normal (LAM-CN) nous a d'abord permis de quantifier l'expression de 11 000 lncRNAs dont plus de 8 000 nouveaux, encore non répertoriés dans les banques de données. L'analyse non supervisée que l'on a réalisée a également fait ressortir un profil d'expression particulier des lncRNA associé au statut mutationnel du gène de la nucléophosmine (NPM1). En effet, les analyses statistiques ont mis en évidence une signature minimale de 12 lncRNAs différentiellement exprimés entre les patients NPM1 mutés et les patients NPM1 non mutés. Nous avons validés ces résultats par RT-qPCR (Fluidigm) sur une cohorte indépendante composée de 134 nouveaux patients atteints de LAM-CN.

Résultats. Parmi cette signature, nous avons identifié un biomarqueur potentiel, le XLOC_109948. En effet, la faible expression de ce XLOC_109948 est associée à un bon pronostic, particulièrement chez les patients NPM1 mutés. De plus, l'inhibition de ce lncRNA par transfection transitoire dans une lignée cellulaire de LAM NPM1 muté (OCI-AML3) induit l'apoptose de ces cellules traitées à l'ARAC, suggérant un rôle du XLOC_109948 dans la sensibilité au traitement.

Nous avons également débuté la caractérisation fonctionnelle d'un autre lncRNA de la signature NPM1, que nous avons baptisé LONA (lncRNA Overexpressed in NPM1-Mutated AML patients). Ce nouveau lncRNA, encore non répertorié dans les banques de données et surexprimé chez les patients NPM1 mutés, est le seul lncRNA de la signature dont la localisation nucléocytoplasmique est modulée par le mutant NPM1. Nous avons en effet démontré que la présence du mutant NPM1 induit une délocalisation de LONA au noyau, et impacte directement ses fonctions cellulaires. La sur- et la sous-expression dans une lignée de LAM NPM1 muté (OCI-AML3) du lncRNA LONA nous ont permis d'identifier son rôle dans les processus de survie et de différenciation myéloïde, et suggère *in vitro* et *in vivo* un rôle pro-oncogénique de LONA dans la leucémogénèse. Cependant, la dérégulation de LONA dans un modèle de LAM NPM1 non muté (OCI-AML2) induit des effets inverses, suggérant des régulations différentes en fonction du statut mutationnel NPM1. Le séquençage des ARN de ces différents modèles de sur ou sous expression nous a permis d'identifier deux cibles intéressantes de LONA : MAFB et S100A8 qui pourraient expliquer les phénotypes observés.

Conclusion. L'ensemble de ces données suggère que les lncRNAs pourraient être considérés comme des biomarqueurs potentiels robustes, et apparaissent comme des acteurs clés dans le développement des leucémies aiguës myéloïdes.

07-02 La dominance clonale est un facteur pronostique défavorable dans les leucémies aiguës myéloïdes traitées par chimiothérapie intensive

M. Cerrano^{*1}, L. Vasseur¹, P. Hirsch², M. Passet³, F. Rabian¹, E. Raffoux⁴, O. Maarek³, M. Sébert⁵, L. Ades⁶, N. Boissel⁷, F. Delhommeau⁸, H. Dombret⁹, E. Clappier¹⁰, P. Sjobert¹¹, R. Itzykson¹²

¹ Hématologie adulte, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ² CDR Saint-Antoine UMRS938, Université Pierre et Marie Curie, Paris ; ³ Laboratoire d'hématologie, Institut Universitaire d'Hématologie (Hôpital St Louis), Paris ; ⁴ Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ;

⁵ Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁶ Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁷ Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ⁸ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁹ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ¹⁰ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ¹¹ Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ¹² Hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. L'index de Shannon (SI) est un indicateur de l'hétérogénéité clonale qui prend en compte le nombre des clones et leur abondance relative. Le rôle respectif de ces deux composantes de l'hétérogénéité clonale dans le pronostic des leucémies myéloïdes aiguës (LAM) n'est pas connu.

Matériels et méthodes. Nous avons évalué les LAM traitées intensivement dans deux centres avec séquençage ciblé par NGS (43 gènes myéloïdes, profondeur moyenne 1 193x) au diagnostic. Les fréquences d'allèle variant ont été ajustées sur le nombre de copies pour estimer la fraction de cellules leucémiques (FCL). La taille de clones pour chaque mutation a été dérivée par la différence entre FCL, en faisant l'hypothèse d'une accumulation linéaire des mutations. La taille relative des clones *pi* (défini pour chaque mutation comme la taille de son clone divisé par la somme des toutes les tailles des clones du patient (pts)) a été utilisée pour dériver le SI, comme $\Sigma \log(p)$. Un SI croissant correspond à un nombre plus élevé de clones et à une dispersion plus élevée de leur taille relative.

Résultats. L'estimation du SI par les données de séquençage ciblé et le SI réel obtenu à partir de génotypage de colonies ont été comparés dans une cohorte publiée de 29 pts avec ≥ 2 mutations, démontrant une concordance élevée ($r = 0,76$). Nous avons ensuite évalué dans notre cohorte de 292 pts (âge médian 57 ans, ELN-2017 défavorable : 37 %, nombre médian de drivers génétiques et cytogénétiques : 4). Avec un suivi médian de 26,9 mois, la survie sans événement (SSE) et globale (SG) à deux ans étaient de 44,6 % (38,4-50,6 %) et 61,6 % (55,1-67,3 %) respectivement. Dans un modèle multivarié, le nombre de drivers (HR = 1,22, P = 0,002) et le SI (HR = 0,58, P = 0,001), comme variables continues, avaient des rôles pronostiques opposés et indépendants de l'âge > 60 ans (HR = 1,60, P = 0,008), la leucocytose > 50 x 10⁹/L (HR = 1,75, P = 0,005) et du risque ELN défavorable (HR = 1,77, P = 0,001) sur la SSE. La SG était inférieure chez les pts avec plus de drivers (HR = 1,20, P = 0,014) et un SI inférieur (HR = 0,66, P = 0,034) dans un modèle similaire. La censure à l'allogreffe en 1^{re} RC n'affectait pas ces résultats. Devant la corrélation positive entre le nombre de drivers et SI, mais le rôle pronostic inverse, nous avons défini les pts (51 %) avec dominance clonale (chez les 269 pts avec ≥ 2 mutations) comme ceux ayant un SI inférieur à la valeur médiane de SI des LAM avec le même nombre de drivers. La dominance clonale était associée à une SSE réduite (médiane 10,1 vs 33,4 mois, P = 0,0018), indépendamment du nombre de drivers > 5 (27,1 % de pts, SSE médiane 11,3 vs 21,6 mois, P = 0,04). Le rôle pronostic péjoratif de la dominance clonale a été validé dans une cohorte de 1184 pts avec séquençage de 111 gènes (Papaemmanuil, *NEJM* 2016) : en analyse multivariée, le nombre de drivers (HR = 1,18, P < 10⁻³) et le SI (HR = 0,84, P = 0,03) y avaient des impacts pronostiques opposés sur la SG. Finalement, dans une série de 50 couples d'exomes diagnostic/rechute, la dominance clonale au diagnostic était corrélée à l'acquisition d'un nombre plus élevé de mutations en rechute (P = 6 x 10⁻⁶). Des résultats préliminaires suggèrent une signature transcriptionnelle spécifique de la dominance clonale dans la cohorte TCGA.

Conclusion. Nos résultats suggèrent que la dominance clonale au diagnostic est un facteur indépendant de mauvais pronostic, et qu'elle est le reflet d'un phénotype d'évolutivité clonale favorisant l'expansion de nouveaux clones chimiorésistants.

07-03 L'ajout de la lomustine bénéficie aux leucémies myéloïdes aiguës du sujet âgé avec cytogénétique non défavorable et d'un profil moléculaire à haut risque de l'European Leukemia Net 2017

L. Largeaud¹, P. Cornillet-Lefebvre², J.F. Hamel³, PY. Dumas⁴, N. Prade¹, S. Dufrechou¹, J. Pleneassagnes⁵, I. Luquet⁶, O. Blanchet⁷, A. Banos⁸, MC. Bene⁹, M. Bernard¹⁰, S. Bertoli¹¹, C. Bonmati¹¹, LM. Fornecker¹², R. Guièze¹³, Y. Hicheri¹⁴, M. Hunault-Berger¹⁵, JC. Ianotto¹⁶, E. Jourdan¹⁷, M. Ojeda-Uribe¹⁸, P. Peterlin¹⁹, N. Vey²⁰, H. Zerazhi²¹, A. Mineur⁴, JY. Cahn²², N. Ifrah¹⁵, C. Récher²³, A. Pignoux²⁴, E. Delabesse^{*25}

¹ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ² Biologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; ³ Centre de recherche

clinique, CHU d'Angers, Angers, France, Angers ; ⁴ Hématologie, CHU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux ; ⁵ Bio-Informatique, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁶ Laboratoire d'hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁷ Laboratoire d'hématologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁸ Hématologie, Centre Hospitalier de la côte basque, Bayonne ; ⁹ Laboratoire d'hématologie biologique, CHU de Nantes, Nantes ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; ¹¹ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹² Service d'hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; ¹³ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ¹⁴ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ¹⁵ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ¹⁶ Hématologie clinique, CHRU de Brest, hôpital Morvan, Brest ; ¹⁷ Hématologie, CHU, Nîmes ; ¹⁸ Hématologie Clinique et Unité de Thérapie Cellulaire, Groupe Hospitalier Régional Mulhouse Sud-Alsace, Mulhouse ; ¹⁹ Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes ; ²⁰ Epigenetic factors in normal and malignant hematopoiesis, CRCM-Inserm, U1068 ; Institut Paoli-Calmettes ; Aix-Marseille Université, UM 105 ; CNRS, UMR7258, Marseille ; ²¹ Hématologie, CH, Avignon ; ²² Clinique universitaire d'hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ²³ Hématologie adulte, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ²⁴ Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ²⁵ Oncopole, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse

Introduction. L'incidence de la leucémie myéloïde aiguë (LAM) augmente avec l'âge, la majorité des patients étant diagnostiqués après 60 ans. Chez ces patients plus âgés, le pronostic est mauvais. La LAM est classée par la cytogénétique en trois catégories de risque : favorable, intermédiaire et pauvre. Des anomalies cytogénétiques favorables (*core binding factor* [CBF] et t(15;17)) sont de pronostic favorable par opposition aux patients présentant des profils cytogénétiques complexes ou monosomaux. Le risque cytogénétique intermédiaire, comprenant environ 60 % des patients, forme un groupe hétérogène. Nous avons précédemment rapporté le bénéfice de l'addition de la lomustine à la chimiothérapie conventionnelle pour les patients plus âgés présentant une LAM *de novo* avec cytogénétique non défavorable (à l'exclusion de la leucémie aiguë promyélocytaire) dans un essai clinique évaluant 459 patients (NCT00590837).

Résultats. Une analyse moléculaire de 52 gènes chez 330 patients inclus dans cet essai a identifié 1 088 mutations avec une moyenne de 3,3 mutations par patient. NPM1, FLT3 et DNMT3A sont les gènes les plus fréquemment mutés (34 %, 30 % et 27 % des patients, respectivement). Une cible thérapeutique putative est identifiée chez 178 patients (54 %). Concernant les catégories fonctionnelles de ces mutations, la méthylation de l'ADN est la cible la plus fréquente de mutations (54 % des patients) suivies des voies de signalisation des tyrosines kinases et de RAS (51 %), des facteurs de transcription (32 %), de l'épissage (25 %), des régulateurs de chromatine (23 %), de la cohésine (18 %) et des gènes suppresseurs de tumeurs (8 %). Des 330 patients analysés, 163 patients ont été traités avec la lomustine. En dépit de sa faible fréquence dans cette catégorie de patients, les mutations de TP53 sont associées à une réponse significative à la lomustine, à la fois de la survie globale (OS, $p = 0,018$) et de la survie sans événement (EFS, $p = 0,018$). Les patients ayant des mutations de trois autres gènes (BCOR, KMT2D et RUNX1), ont une tendance vers une meilleure réponse à la lomustine. Les statuts TP53 et RUNX1 sont une des composantes de la classification défavorable des risques de l'ELN 2017 (4), nous avons évalué l'impact de cette classification de risques. Les patients non traités avec la lomustine ont un pronostic de survie en accord avec la classification de l'European Leukemia Net (ELN) 2017 (OS, $p = 0,0002$; EFS, $p = 0,0001$). En revanche, la lomustine efface le pronostic de la classification des risques ELN 2017 (OS, $p = 0,71$; EFS, $p = 0,57$), le bénéfice de la lomustine étant limité aux patients défavorables de la classification de l'ELN2017 ($n = 102$; OS, $p = 0,0092$; EFS, $p = 0,0011$), contrairement aux patients intermédiaires ($n = 118$) et favorables ($n = 88$) de cette classification.

Conclusion. Cette étude montre que le traitement des patients âgés atteints de LAM aptes à recevoir une chimiothérapie intensive bénéficie de l'addition de lomustine en cas de cytogénétique non défavorable et d'un profil moléculaire à haut risque de l'ELN2017.

07-04 CPX-351 améliore le devenir des leucémies aiguës myéloïdes à haut risque : étude en vie réelle d'une cohorte multicentrique française

E. Chiche¹, R. Rahmé², S. Bertoli³, JB. Micol⁴, F. Pasquier⁵, P. Peterlin⁶, P. Chevallier⁷, X. Thomas⁸, M. Loschi¹, A. Genthon⁹, O. Legrand⁹, M. Mohty⁹, E. Raffoux¹⁰, P. Auberger¹¹, C. Alexis¹², M. Joris¹², C. Bonmati¹³, G. Roth-Guepin¹⁴, M. Sauvezie¹⁵, C. Lejeune¹⁶, A. Pigneux¹⁷, C. Récher¹⁸, L. Ades¹⁹, T. Cluzeau²⁰

¹ Hématologie Clinique, CHU de Nice, Nice ; ² Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ³ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole,

Toulouse ; ⁴ Service d'hématologie clinique, Gustave Roussy, Villejuif ; ⁵ Inserm U1170, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; ⁶ Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁷ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁸ Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon ; ⁹ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris ; ¹⁰ Hématologie adulte, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ¹¹ Inserm U1065, Centre Méditerranéen for Médecine Moléculaire, Nice ; ¹² Service d'hématologie, Université de Picardie Jules Verne, Amiens ; ¹³ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹⁴ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, Vandœuvre-lès-Nancy, France, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹⁵ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Haut Leveque, Pessac ; ¹⁶ Service d'hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez ; ¹⁷ Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ¹⁸ Hématologie adulte, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ¹⁹ Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ²⁰ Hématologie clinique, CHU de Nice, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (Inserm U1065), Nice

Introduction. Le CPX-351, formulation liposomale de cytarabine-daunorubicine, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) et les LAM secondaires à des traitements (LAM-t). Notre objectif fut d'analyser l'efficacité du CPX-351 en vie réelle.

Patients et méthodes. Nous avons rétrospectivement collecté les données clinicobiologiques des patients traités par CPX-351 dans 11 centres français. L'analyse par NGS (sur ≥ 19 gènes) fut réalisée au diagnostic sur 71 patients. La réponse globale (RG) regroupait rémission complète (RC) et RC avec récupération hématologique incomplète (RCi). Parmi les patients en RG, 29 (35 %) avaient une évaluation de la MRD (cytométrie en flux ou biologie moléculaire). La survie globale (SG) était calculée à partir de la date du diagnostic et de celle des dernières nouvelles/du décès. Toutes analyses statistiques furent réalisées à partir du logiciel SPSS v.22 (IBM SPSS Statistics).

Résultats. Entre avril 2018 et novembre 2019, 84 patients traités avec CPX-351 ont été inclus. Le ratio H/F était de 44/40 et l'âge médian de 67 ans [20-83]. Les sous-types de LAM étaient LAM-MRC (61 %) incluant les LAM avec antécédent de myélodysplasie (LAM-SMD) (32 %), LAM avec leucémie myélomonocytaire chronique (LAM-LMMC) (8 %), ou t-AML (28 %). 16 patients (19 %) avaient déjà été traités par agent hypométhylant (HM). Selon la classification ELN 2017, le risque cytogénétique était favorable (2 %), intermédiaire (40 %) ou défavorable (58 %). 35 % avaient un caryotype complexe et 29 % monosomal. Les mutations les plus fréquentes étaient : RUNX1 ($n = 20$, 28 %), TP53 ($n = 18$, 21 %), ASXL1 ($n = 17$, 24 %), TET2 ($n = 16$, 23 %), DNMT3A ($n = 13$, 18 %) et SRSF2 ($n = 11$, 15 %). Selon Lindsley *et al.* (Blood 2015), 21 patients (25 %) avaient une LAM *de novo/pan*, 35 (42 %) et une LAM avec mutation secondaire.

Seuls huit patients ont dû arrêter le CPX-351 pour hématotoxicité prolongée. Le délai médian d'obtention d'un taux de neutrophiles $> 0,5$ G/L et de plaquettes > 20 G/L après induction était de 30 jours (0-77) et de 27 jours (0-78), respectivement. 81 patients ont eu au moins un événement indésirable de grade ≥ 3 , dont 76 neutropénies fébriles. Une toxicité digestive de grade ≥ 3 était observée chez seulement trois patients, une alopécie chez 11 patients. Le taux de RG était de 52/84 (62 %) (49 RC/3 RCi) après induction. Parmi ces patients, sur 29 évaluables 16 (55 %) ont eu une MRD $< 10^{-3}$. Un traitement antérieur par HM ($P = 0,001$) et la présence d'un caryotype monosomal ($P = 0,009$) étaient prédictifs d'une moins bonne réponse. La classification de Lindsley prédisait une plus grande chimiosensibilité au CPX-351 dans les LAM avec mutations secondaires ($P = 0,05$). L'impact péjoratif des mutations impliquant TP53, ASXL1 ou RUNX1 n'étaient pas observés ($P = 0,21$, $P = 0,41$ et $P = 0,26$, respectivement). Avec un suivi de 6,7 mois, la SG médiane n'était pas atteinte. Le taux de mortalité précoce était de 5 % à J30 et 7 % à J60. 28 patients (33 %) ont bénéficié d'une allogreffe de CSH avec amélioration de leur SG (non atteint vs 6,7 mois [5,4-8,0], $P < 0,001$).

Conclusion. Ces données confirment l'efficacité et la tolérance du CPX-351 dans les LAM à haut risque. Le taux élevé de RC avec MRD négative ainsi que la très bonne tolérance sont probablement l'explication des résultats encourageants obtenus en post-greffe. Par ailleurs, le CPX-351 semble atténuer le pronostic défavorable de mutations classiquement décrites.

07-05 Impact de la charge tumorale sur l'efficacité du blinatumomab dans la leucémie aiguë lymphoblastique B de l'adulte

Résultats de l'étude FRENCH-CYO

A. Cabannes-Hamy¹, E. Lengline², E. Brissot³, F. Huguier⁴, T. Leguay⁵, P. Chevallier⁶, M. Hunault-Berger⁷, T. Cluzeau⁸, M. Balsat⁹, M. Escoffre-Barbe¹⁰, M. Uzunov¹¹, S. De Botton¹², M. Alexis¹³, V. Lheritier¹⁴, C. Pastoret¹⁵, E. Delabesse¹⁶, E. Clappier¹⁷, H. Dombret¹⁸, N. Boissel¹⁹, GRAALL

¹ Service d'hématologie, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay ; ² Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ³ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁴ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁵ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ⁶ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁷ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁸ Département d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice ; ⁹ Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; ¹¹ Service d'hématologie adulte, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; ¹² Service d'hématologie clinique, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; ¹³ Hématologie, CH Départemental Georges Daumezon, Fleury-les-Aubrais ; ¹⁴ Service d'hématologie marcel Bérard, GRAALL, Lyon ; ¹⁵ Laboratoire d'Hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; ¹⁶ Oncopole, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; ¹⁷ Laboratoire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ¹⁸ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ¹⁹ Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

Introduction. Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte en rémission complète avec maladie résiduelle (MRD) élevée ou en rechute sont des maladies à haut risque de rechute. Le blinatumomab est un anticorps bispécifique CD3/CD19 ayant l'autorisation de mise sur le marché dans ces deux indications chez l'adulte. Comme pour d'autres immunothérapies, la question du rapport effecteur/cible sur l'efficacité du traitement se pose mais peu d'études ont abordé l'impact de la charge tumorale pré-blinatumomab sur le devenir des patients.

Patients et méthodes. Cette étude rétrospective détaille le devenir de 73 patients traités dans l'ATU française de blinatumomab, 35 patients traités en première rémission complète (RC1) et MRD+, les 38 autres après la première rechute. Les patients en rechute ont été traités soit directement par blinatumomab, soit après un rattrapage par chimiothérapie.

Résultats. L'âge médian des patients était de 42 ans (16 à 74) avec une leucocytose médiane au diagnostic de 8,1 G/L (0,4 à 731,0). Un chromosome Philadelphie était présent chez 14/73 (19 %) des patients et un réarrangement MLL chez 5/73 (7 %).

Concernant les 35 patients en RC1 et MRD+, 29/35 (91%) avaient un MRD > 0,01 % au moment de l'injection du blinatumomab. Trente et d'entre eux (89 %) avaient un MRD indétectable après blinatumomab et 23 ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) en rémission persistante. La survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) à trois ans étaient de 65 % et 68 % respectivement. Un niveau de MRD pré-blinatumomab élevé était significativement associé à une moindre PFS ($p = 0,045$) et OS ($p = 0,01$). À trois ans, l'OS était de 33 %, 58 % et 86 % pour une MRD pré-blinatumomab > 1 %, entre 0,1-1 %, et < 0,1 % respectivement.

Concernant les 38 patients en rechute, 24 (63 %) ont reçu le blinatumomab en première rechute et 23 (61 %) étaient en rémission du fait d'une chimiothérapie d'attente au moment de recevoir le blinatumomab. La majorité des patients en rémission complète avaient un MRD > 0,01 % (14/17 évalués, 82 %). Après administration de blinatumomab, le taux global de RC était de 68 % avec seulement 3/15 (20 %) patients chez les patients non préalablement en RC. Le taux de réponse complète moléculaire était de 84 % (21/25). Douze des patients en RC ont reçu une allo-CSH en rémission complète persistante après blinatumomab. La survie sans rechute (RFS) et l'OS à trois ans étaient respectivement de 37 % et 35 %. Parmi les patients en première rechute, ceux ayant reçu le blinatumomab en RC après chimiothérapies (*debulking*) avaient une meilleure RFS ($p = 0,07$) et OS ($p = 0,03$). À trois ans, l'OS des patients en première rechute et en RC avant blinatumomab était de 80 % contre 27 % pour ceux qui ne l'étaient pas.

Conclusion. Les résultats de l'étude FRENCH-CYTO confirment en vie réelle les bénéfices liés à l'utilisation du blinatumomab chez les patients à haut risque de rechute. Elle suggère par ailleurs un effet de la charge tumorale sur le devenir ultérieur des patients et l'intérêt d'une chimiothérapie de réduction tumorale avant l'utilisation du blinatumomab chez les patients en rechute.

07-06 Données de l'autorisation temporaire d'utilisation française du quizartinib dans les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute

S. Bertoli¹, S. Fodil², E. Raffoux², P.Y. Dumas³, Y. Desbrosses⁴, F. Larosa⁵, V. Morel⁶, J.B. Mear⁷, P. Peterlin⁸, M. Hunault-Berger⁹, MA. Hospital¹⁰, V. Vidal¹¹, C. Mediavilla¹², M. Ojeda-Urbe¹³, J. Michel¹⁴, M. Carre¹⁵, M. Alexis¹⁶, N. Maillard¹⁷, R. Redjoul¹⁸, N. Lucas¹⁹, C. Salanoubat²⁰, J. Frayer²¹, A. Pigneux³, H. Dombret², C. Recher¹

¹ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ² Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ³ Hématologie, CHU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux ; ⁴ Hématologie, CHRU Jean Minjoz Besançon, Besançon ; ⁵ CHU de Dijon, Service d'hématologie, Dijon ; ⁶ Hôpital Pitié Salpêtrière, Service

d'hématologie, Paris ; ⁷ Hématologie clinique, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes ; ⁸ Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁹ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ¹⁰ Service d'hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ¹¹ Hématologie, Hôpital Avicenne AP-HP, Bobigny ; ¹² Service d'hématologie, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris ; ¹³ Hématologie Clinique et Unité de Thérapie Cellulaire, Groupe Hospitalier Régional Mulhouse Sud-Alsace, Mulhouse ; ¹⁴ Service d'hématologie, CH Régional Metz-Thionville CHR-Hôpital Félix Maréchal, Metz ; ¹⁵ Hématologie, CHU Nord de Grenoble - Hôpital Albert Michallon, La Tronche ; ¹⁶ Hématologie, CH Départemental Georges Daumezon, Fleury-les-Aubrais ; ¹⁷ Hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ¹⁸ Service d'hématologie, CHU Henri Mondor, AP-HP et UPEC, Créteil ; ¹⁹ Hématologie clinique, Gustave Roussy, Villejuif ; ²⁰ Hématologie clinique, CH Sud Francilien, Corbeil-Essonnes ; ²¹ Hématologie, Grand Hôpital de l'Est Francilien - Site de Meaux, Meaux

Introduction. Suite aux résultats de l'essai QUANTUM-R, le quizartinib, inhibiteur de FLT3 (iFLT3), a été disponible en France pour le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) réfractaires ou en rechute (R/R) dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Patients et méthodes. 84 ATU quizartinib ont été accordées en France entre le 31 août 2018 et le 27 novembre 2019, avec cinq traitements non commencés (dont deux décès précoces). Nous présentons ici les premières données concernant 57 patients après un recueil rétrospectif national multicentrique.

Résultats. L'âge médian était de 65 ans (16-84 ; 16 % ≥ 75 ans) ; il y avait 54 % de femmes, 42 % avaient une LAM FAB M4/5, 70 % étaient de novo. Au diagnostic initial, le taux de leucocytes était de 68,3 G/L, le caryotype était majoritairement normal (60 %) ou intermédiaire non normal (29 %). Il y avait une mutation de FLT3-ITD dans 79 % des cas, avec un ratio médian de 50,5 % et une longueur de l'ITD de 54 paires de bases. Les comutations étaient principalement *NPM1* (40 %) et *DNMT3A* (42 %). 88 % avaient reçu une chimiothérapie intensive et 12 % un autre traitement (azacitidine : N = 6, autre : N = 2) permettant une RC/RCi chez 65 %/3,5%. Au total, ils avaient reçu deux lignes de traitement (1-5). 21 patients avaient reçu un iFLT3 en première ligne (midostaurine, N = 20, 35% ; quizartinib, N = 1, 1,7%) ou au cours d'une ligne ultérieure (midostaurine, N = 7, 12% ; sorafénib, N = 7, 12%). Trois patients avaient reçu plusieurs iFLT3 (5 %). 23 % avaient reçu une allogreffe (11 % en première ligne). 15 LAM réfractaires (26 %), 40 LAM en rechute (70 %) ; 1re rechute 40 %, deuxième rechute 23 %, > 2^e rechute 9 %) et deux traitements post-allogreffe ont été étudiés. Le délai entre le diagnostic initial et l'initiation du quizartinib était de 9,9 mois. Le délai entre l'échec ou la rechute et l'initiation du quizartinib était de 17,5 jours. À l'initiation du quizartinib, l'ECOG était à 0-1 chez 65 %. Le taux de leucocytes était de 4,7 G/L (0,1-166 ; IQR : 1,7-24,6). La recherche de la mutation *FLT3-ITD* avait été renouvelée chez 53 % des patients (58 % des rechutes) ; il y avait un ratio médian de 35 % et une longueur médiane de l'ITD de 51 paires de base. La mutation de *NPM1* était retrouvée dans 52 % des cas. Le quizartinib était donné en monothérapie dans 84 % des cas, en association avec l'azacitidine dans six cas et en association avec la chimiothérapie dans trois cas. Il était donné en entretien post-allogreffe chez un patient et pour une rechute moléculaire post-allogreffe chez un patient. La posologie initiale était de 30 mg/j dans 79 % des cas, avec une augmentation à 60 mg/j dans 58 % des cas. La toxicité observée était essentiellement hématologique, et il y avait une seule augmentation du QTc > 500 ms. Un syndrome de différenciation était observé chez cinq patients (9 %). Chez les 46 patients traités par quizartinib en monothérapie pour LAM R/R, la meilleure réponse était une RC/RCi dans huit cas (17,4 %) après un délai médian de 1,5 mois (0,7-3,4). La survie globale médiane à partir du traitement par quizartinib était de cinq mois avec une survie globale à un an de 19 %, et la survie sans rechute médiane était de 2,3 mois. 13 patients (28 %) ont pu être allogreffés après 2,6 mois de traitement (en RC/RCi = 15 % ou en échec = 85 %). Chez les patients allogreffés après quizartinib, la survie globale à un an est de 53 % ; 38 % ont reçu un traitement d'entretien par quizartinib.

Conclusion. Ce recueil rétrospectif permet d'étudier une cohorte multicentrique de LAM réfractaires ou en rechute traitées par quizartinib en vie réelle, avec des caractéristiques différentes de l'essai de phase 3 (patients plus âgés, plus lourdement traités et plus exposés aux iFLT3).

07-07 Résultats des associations comprenant du vénétoclax chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique de haut risque en rechute ou réfractaire : une étude rétrospective nationale

T. Huynh¹, R. Rahmé¹, D. Lebon², E. Brissot³, C. Berthon⁴, C. Pautas⁵, D. Bouscary⁶, E. Raffoux⁷, S. Nguyen-Quoc⁸, AL. Taksin⁹, D. Michonneau¹⁰, N. Boissel¹¹, P. Fenaux¹¹, L. Ades¹

¹ Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ² Hématologie clinique, CHU Amiens, Amiens ; ³ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁴ Maladie du sang, CH Régional Universitaire

de Lille, Lille ; ⁵ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁶ Hématologie, Hôpital Cochin, Paris ; ⁷ Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁸ Hématologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; ⁹ Hématologie oncologie, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay ; ¹⁰ Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ¹¹ Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

Introduction. Le vénétoclax est une molécule BH3-mimétique inhibant la protéine antiapoptotique Bcl-2 et a récemment obtenu une autorisation d'utilisation aux États-Unis dans le traitement de première ligne des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), en association avec les agents hypométhylants. Il représente donc une option thérapeutique intéressante notamment dans les formes de mauvais pronostic.

Matériels et méthodes. Dans cette étude rétrospective, nous avons collecté les données de 66 patients adultes traités par des associations thérapeutiques comprenant du vénétoclax pour le traitement d'une LAM ou d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de haut risque, en rechute ou réfractaire, dans 11 services hospitaliers français entre janvier 2017 et janvier 2019.

Résultats. L'âge médian à l'initiation était de 62 ans (20-87). 65 (98 %) patients présentaient une LAM dont 48 % étaient secondaires à un SMD ou une LMMC. Le pronostic cytogénétique ELN était intermédiaire pour 32 (48 %) patients et défavorable pour 29 (44 %) patients. Une mutation NPM1 a été retrouvée chez 6/61 (10 %) patients. Parmi les 57 patients ayant bénéficié d'un bilan moléculaire par NGS, les mutations les plus fréquentes étaient DNMT3A (19 %), RUNX1 (18 %), ASXL1 (16 %), TET2 (16 %) et TP53 (12 %). Les traitements antérieurs comprenaient de la chimiothérapie intensive chez 41 (62 %) patients et un agent hypométhylant chez 41 (62 %) patients. 24 (36 %) patients ont rechuté après allogreffe de cellules souches.

À l'initiation, le délai médian du diagnostic était de 8,8 mois, la leucocytose médiane de 2,3 G/L (0-35) et le performance status médian de 1 (0-3). La molécule associée était l'Azacitidine chez 45 (68 %) patients, la décitabine chez 12 (18 %) patients et la Cytarabine faible dose chez neuf (14 %) patients. La dose médiane de vénétoclax était de 400 mg par jour.

Une réponse complète avec ou sans rémission hématologique (RC+RCi) a été obtenue chez 18 (27 %) patients. Le délai médian d'obtention de réponse était de 68 jours (IQR = 35). Avec un suivi médian de 424 jours, la durée médiane de traitement était de 70 jours, la survie médiane était de 204 jours et la durée médiane de rémission de 241 jours (54-471). Huit (12 %) patients ont reçu une allogreffe après le traitement dont trois en RC. 15 (23 %) des patients avaient une survie prolongée supérieure à 12 mois. Les patients avec un pronostic cytogénétique défavorable avaient un taux de réponse plus faible (17 % contre 53 %, $p = 0,01$) et une survie globale réduite de manière non significative (134 contre 373 jours, OR = 0,66, IC95 [0,35-1,21], $p = 0,17$). La présence d'une mutation TP53 était associée à une diminution de la survie (37 contre 225 jours, OR = 0,43, IC95 = [0,12-1,44], $p = 0,03$). Les mutations NPM1, IDH1/2, DNMT3A, RUNX1, ASXL1 ne modifiaient pas la réponse et la survie. Les 41 patients déjà exposés à un hypométhylant n'avaient pas un taux de réponse différent (35 % contre 38 %) mais une survie globale réduite de manière non significative par rapport aux 25 patients non pré-exposés à un hypométhylant (150 contre 418 jours, OR = 0,56, IC95 = [0,32-1,02], $p = 0,10$). Sous traitement, 48 (73 %) patients ont présenté au moins un épisode de neutropénie fébrile et trois patients un syndrome de lyse tumorale. Quatre patients en réponse ont arrêté le traitement pour toxicité hématologique.

Conclusion. Les associations comportant du vénétoclax ont permis d'obtenir de bonnes réponses hématologiques malgré des toxicités importantes. Les faibles taux de réponse des patients avec cytogénétique défavorable et la courte durée des rémissions sont des éléments à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

07-08 Altérations du complexe polycomb repressive complex 2 dans la cohorte des leucémies aiguës lymphoblastiques T de l'adulte des protocoles GRAALL 2003 et 2005

M. Kohn¹, G. Andrieu², L. Lhermitte³, M. Simonin², A. Le Nezet², C. Graux⁴, S. Lepretre⁵, F. Huguel⁶, V. Lheritier⁷, H. Dombret⁸, N. Boissel⁹, V. Asnafi¹⁰

¹ Hématologie, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay ; ² Inserm U1151, Hôpital Necker AP-HP, Paris ; ³ Laboratoire hématologie biologique, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Service d'hématologie, CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Dinant, Belgique ; ⁵ Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; ⁶ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁷ Service d'hématologie marcel Bérard, GRAALL, Lyon ; ⁸ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ⁹ Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ¹⁰ Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris

Introduction. Le complexe PRC2 (*polycomb repressive complex*), constitué notamment des protéines EZH2 et SUZ12, génère la méthylation de la lysine 27 de l'histone 3 (H3K27me3), marque épigénétique répressive pour la transcription des gènes cibles. Plusieurs modèles murins ont établi son rôle dans l'hématopoïèse ; et des anomalies de PRC2 sont retrouvées dans diverses hémopathies. Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T), des délétions et des mutations perte de fonction de PRC2 sont décrites, notamment dans les formes ETP (*early thymic precursor*) mais leur impact pronostic n'est pas connu. Le développement des inhibiteurs des protéines BET (reconnaissant la marque H3K27ac, pendant activateur de la marque H3K27me3 de PRC2 modulant la transcription des gènes cibles) dans le traitement du cancer ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques. Les objectifs de cette étude sont de déterminer l'incidence des altérations des gènes majeurs du complexe PRC2 (EZH2, SUZ12) dans la cohorte de LAL-T de l'adulte des protocoles GRAALL 2003-2005 par NGS pan-exon et MLPA, de décrire les mutations associées et les caractéristiques clinico-biologiques des LAL-T PRC2-altérées. Dans un second temps, cette étude vise à préciser les conséquences fonctionnelles liées à la perte de PRC2 dans les LAL-T et à les exploiter *in vitro* en utilisant des inhibiteurs des régulateurs épigénétiques à bromodomaines.

Résultats. 39 sur 215 (18,1 %) patients avec matériel au diagnostic de LAL-T disponible traités dans les protocoles GRAALL 2003-2005 sont porteurs de mutations et/ou délétions des gènes EZH2 et/ou SUZ12. Les patients PRC2-altérés sont plus souvent cortico- et chimiorésistants ($p = 0,035$ et $p < 0,001$ respectivement), avec une MRD $> 10^4$ ($p = 0,002$). Ils sont plus souvent allogreffés ($p = 0,0413$) que les patients PRC2 sauvages sans différence en termes de survie sans événement et de survie globale. Sur le plan biologique, il y a plus de formes immatures et ETP, plus d'altérations de TLX3 et de fusions CALM-AF10 parmi les LAL-T avec altérations de PRC2 et une association significative aux mutations de la voie IL7R/JAK/STAT, d'ATM, d'EP300, de PHF6 et de RUNX1. L'analyse en RNA-seq de 50 échantillons primaires de LAL-T montre que les LAL-T PRC2-altérées présentent une signature transcriptionnelle unique et indépendante du statut ETP. Les expériences sur xénogreffes dérivées de patients (PDX) *ex vivo* montrent que les cellules leucémiques PRC2 altérées sont plus sensibles au JQ1, un inhibiteur des protéines BET, que les cellules PRC2 sauvages. De plus, l'inhibition d'EZH2 dans des PDX sauvages pour PRC2 suffit à conférer la sensibilité au JQ1, suggérant que la perte de PRC2 s'accompagne d'un profond remodelage du paysage épigénétique.

Conclusion. Les LAL-T avec altérations du complexe PRC2 représentent 18 % de la cohorte GRAALL 2003-2005, et sont associées à un profil phénotypique (ETP), transcriptionnel et moléculaire particulier. L'identification de ce sous-groupe de leucémie ouvre de nouvelles perspectives de traitements ciblés ; l'utilisation des inhibiteurs de BET notamment pourrait permettre une meilleure élimination des cellules leucémiques PRC2 altérées.

07-09 L'évaluation de la maladie minimale disséminée et le statut mutationnel NOTCH1/FBXW7 préparent une stratification des lymphomes lymphoblastiques T pédiatriques : expérience de la cohorte française de l'EURO-LB02

C. Abdo¹, A. Trinquand¹, N. Garnier², N. Aladjidi³, A. Touzart⁴, L. Lhermitte⁵, V. Asnafi⁶, Y. Bertrand⁷, A. Plesa⁸, E. Macintyre⁴

¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ² Hcl, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon ; ³ CEREVANCE - Unité d'oncologie pédiatrique, CHU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux ; ⁴ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Laboratoire hématologie biologique, Hôpital Necker, Paris ; ⁶ Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ; ⁷ Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Lyon ; ⁸ Laboratoire d'hématologie, CHU de Lyon-HCL, Lyon

Introduction. Malgré l'amélioration des thérapies actuelles permettant d'atteindre une survie sans événement à cinq ans entre 75 % et 85 %, le taux de survie des lymphomes lymphoblastiques T (LBL-T) réfractaires ou en rechute reste très médiocre. L'identification des formes agressives est donc indispensable pour permettre une intensification précoce. La maladie minimale disséminée (MDD, pour *minimal disseminated disease*) est la quantification au diagnostic de l'infiltration médullaire par des méthodes sensibles. De rares études suggèrent que les patients avec une MDD supérieure à 1 % auraient un mauvais pronostic. Son intérêt pronostic reste cependant débattu pour les patients traités dans ou selon le protocole Européen pédiatrique Euro-LB02.

Notre étude évalue l'impact pronostic de la MDD dans une grande cohorte de l'EURO-LB02 ainsi que son impact en association avec le statut mutationnel de NOTCH1/FBXW7 (N/F).

Patients et méthodes. 148 patients inclus ou traités selon le protocole EuroLB-02, diagnostiqués entre 2005 et 2017, ont été évalués pour leur statut mutationnel NOTCH1/FBXW7 ($n = 111$) et/ou pour leur MDD

(n = 84). La MDD a été quantifiée dans la moelle et/ou le sang par deux méthodes (sensibilité 0,01 %) : la cytométrie en flux huit couleurs, respectivement à partir de 2008 (n = 66) et la digital-droplet-PCR (ddPCR) avec amorce clono-spécifique (n = 32).

Résultats. La comparaison des deux méthodes de quantification sur 51 échantillons communs (tumeurs, MDD sang et/ou moelle) montre une bonne corrélation (Pearson r = 0,82, P < 0,0001). Les rares discordances portaient principalement sur des cas avec une MDD indétectable en cytométrie mais faiblement positive en ddPCR (< 0,1 %).

84 patients ont eu une évaluation de leur MDD par cytométrie et/ou ddPCR. Nous observons un continuum d'infiltration avec 15 % de patients indétectables (< 0,01 %), 33% positifs inférieurs à 0,1 %, 26 % entre 0,1 et 1 % et 25 % supérieurs à 1 %. En choisissant un seuil de MDD à 0,1 % (concordance parfaite des deux méthodes supérieure à ce seuil), 51 % des patients ont une MDD supérieure à ce seuil et 49 % inférieure. Les caractéristiques clinicobiologiques entre ces deux groupes sont comparables (âge, sexe, CNS, rechute, statut N/F) sauf pour le stade de la maladie. Comme attendu, les patients avec un stade III/IV ont une valeur de MDD plus importante. Étonnamment, les patients avec une MDD inférieure à 0,1 % ont une survie globale défavorable (OS à cinq ans de 78 % (n = 40) versus 98 % (n = 37) pour les patients avec MDD > 0,1 %, p = 0,0079).

Dans le prochain protocole européen des LBL-T pédiatriques, le statut N/F sera utilisé pour intensifier les patients N/F non mutés (40 %) selon une randomisation. Nous nous sommes demandé si les résultats de la MDD combinés à ceux de N/F pouvaient améliorer la stratification des patients. Nous montrons sur 53 patients que la MDD permet au sein des N/F non mutés d'identifier les patients de bon pronostic qui n'ont pas besoin d'être intensifiés (OS à cinq ans de 50 % pour N/F GL et MDD < 0,1 % (n = 8) versus 100 % pour N/F GL et MDD > 0,1 % (n = 9), p = 0,018).

Conclusion. L'évaluation de la MDD a un intérêt pronostique dans le protocole EURO-LB02. Les LBL-T pédiatriques avec une MDD supérieure à 0,1 % ont une meilleure survie globale. Cette étude démontre également l'intérêt de l'évaluation de la MDD associée au statut N/F, permettant ainsi une meilleure identification des patients ayant un bénéfice à une intensification précoce.

07-10 Impact pronostique des délétions d'Ikaros/IKZF1 dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T adultes et pédiatriques Analyse des cohortes FRALLE2000 et GRAALL03/05

M. Simonin¹, N. Boissel², A. Petit³, L. Lhermitte⁴, G. Andrieu⁵, N. Ifrah⁶, C. Graux⁷, F. Huguet⁸, V. Lheritier⁹, S. Lepretre¹⁰, H. Dombret¹¹, A. Baruchel¹², V. Asnafi¹

¹ Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ; ² Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ³ Service d'oncologie et hématologie pédiatrique, Hôpital pour enfants Trousseau, Paris ; ⁴ Laboratoire hématologie biologique, Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Inserm U1151, Hôpital Necker AP-HP, Paris ; ⁶ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁷ Service d'hématologie, CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Dinant, Belgique ; ⁸ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁹ Service d'hématologie marcel Bérard, GRAALL, Lyon ; ¹⁰ Hématologie clinique, centre Henri Bequerel, Rouen ; ¹¹ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ¹² Hématologie et immunologie pédiatrique, hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris

Introduction. *Ikaros/IKZF1* est un facteur de transcription essentiel au cours de la lymphopoïèse B mais également T. Les anomalies d'*IKZF1* (délétions et/ou mutations) sont fréquentes dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (15 à 40 % des cas) et leur impact pronostique défavorable largement admis. Dans les LAL-T, il y a peu de donnée concernant l'existence d'anomalies d'*IKZF1* et leur potentiel impact pronostique n'est pas connu.

Patients et méthodes. Nous avons analysé une large cohorte de LAL-T au diagnostic en *Next Generation Sequencing* (NGS) pan-exonique couvrant un panel de 103 gènes impliqués dans l'oncogénèse T, dont *IKZF1*. Cette analyse nous a permis d'établir à la fois le profil mutationnel d'*IKZF1* mais également de déterminer par une méthode d'évaluation intrinsèque au NGS le profil délétionnel du gène *IKZF1* à l'échelle exonique. Les délétions mises en évidence par NGS ont ensuite été confirmées par une technique de référence type *MLPA* et/ou *CGH array*. La moitié des prélèvements provenaient de patients inclus dans les séries protocolaires FRALLE2000 et GRAALL03/05, ce qui a permis de déterminer le profil clinicobiologique et l'impact pronostique associé aux anomalies d'*IKZF1* dans les LAL-T.

Résultats. Nous avons identifié 34 délétions d'*IKZF1* sur les 804 prélèvements analysés (4,2 %). Ces délétions étaient majoritairement pangéniques monoalléliques (26/34, 76 %), plus rarement intragéniques avec délétion des exons 4 à 7 (4/34, 12 %). Au sein des 804 prélèvements, 476 étaient issus des séries protocolaires. Parmi les 262 patients pédiatriques du FRALLE2000 nous avons identifié sept délétions d'*IKZF1* (2,7 %) et neuf délétions parmi les 214 patients adultes du

GRAALL03/05 (4,2 %). L'analyse du statut mutationnel d'*IKZF1* a mis en évidence uniquement quatre mutations parmi les 476 patients protocolaires. L'analyse comparative des données clinicobiologiques (âge, blastes circulants, statut CNS...) ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes *IKZF1* délété (DEL) et non délété (GL). Les délétions d'*IKZF1* n'étaient pas associées à un sous-groupe de LAL-T particulier, que ce soit sur le plan phénotypique (immature, corticale, mature) ou oncogénique (*TLX1/3*, *SIL-TAL1*, *CALM-AF10*...). L'analyse des co-occurrences mutationnelles ne retrouvait pas d'association avec les dérégulations additionnelles (*IL-7/JAK-STAT*, *PRC2*...). En revanche, sur le plan pronostique les délétions d'*IKZF1* étaient associées à un pronostic défavorable. L'analyse conjointe pédiatrique et adulte retrouvait un taux de rechute cumulé à cinq ans de 62 % (IC 95 % : 41 %-77 %) chez les patients *IKZF1* DEL vs 29 % (IC 95 % : 22 %-35 %) chez les patients GL, p < 0,001. La survie globale à cinq ans était de 29 % (IC95 % : 9 %-52 %) chez les patients *IKZF1* DEL vs 72 % (IC 95 % : 68 %-76 %) chez les patients *IKZF1* GL, p < 0,001. Les patients *IKZF1* DEL étaient davantage chimioréfractaires et présentaient une MRD post-induction significativement plus élevée (62 % vs 34 % p = 0,02).

Conclusion. Les délétions d'*IKZF1* sont retrouvées dans près de 4 % des LAL-T. Elles sont associées à un pronostic péjoratif, à la fois chez l'enfant et l'adulte. Cet impact pronostique pourrait justifier de leur recherche systématique au diagnostic pour une stratification thérapeutique toujours plus précise.

07-11 Les mutations de la voie du récepteur de l'interleukine 7 définissent un sous-groupe répondeur lent qui ne bénéficie pas de l'allogreffe dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T de l'adulte

Une étude du GRAALL

R. Kim¹, N. Boissel², A. Touzart¹, T. Leguay³, F. Thonier¹, X. Thomas⁴, E. Raffoux⁵, F. Huguet⁶, P. Villaresse¹, C. Fournage⁷, L. Passini¹, M. Hunault-Berger⁸, S. Lepretre⁹, P. Chevallier¹⁰, T. Braun¹¹, V. Lheritier¹², S. Chantepie¹³, S. Maury¹⁴, M. Escoffre-Barbe¹⁵, E. Tavernier¹⁶, Y. Chalandon¹⁷, C. Graux¹⁸, E. Macintyre¹, N. Ifrah⁸, V. Asnafi¹, H. Dombret², L. Lhermitte¹, GRAALL

¹ Hématologie biologique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris ; ² Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ³ Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque - groupe hospitalier SUD - CHU de Bordeaux, Pessac ; ⁴ Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon ; ⁵ Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁶ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁷ Plateforme bio-informatique, Institut Imagine, Paris ; ⁸ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁹ Hématologie clinique, centre Henri Bequerel, Rouen ; ¹⁰ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹¹ Hématologie, Hôpital Avicenne, Bobigny ; ¹² Service d'hématologie marcel Bérard, GRAALL, Lyon ; ¹³ Service d'hématologie clinique, CHU Caen, Caen ; ¹⁴ Service d'hématologie clinique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex ; ¹⁵ Hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; ¹⁶ Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest-en-Jarez ; ¹⁷ Département d'hématologie, Hôpital et Université de Genève, Genève, Suisse ; ¹⁸ Service d'hématologie, CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Dinant, Belgique

Introduction. Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) représentent un groupe hétérogène d'hémopathies pour lesquelles une stratification thérapeutique est nécessaire. La littérature rapporte principalement dans des cohortes pédiatriques de fréquentes mutations des gènes de la voie de signalisation du récepteur à l'IL7 (IL7R), avec une signification pronostique controversée. La valeur pronostique de ces mutations reste non élucidée chez l'adulte. Par conséquent, nous avons séquencé les gènes de la voie IL7R (IL7Rp (*IL7R*, *JAK1*, *JAK3* et *STAT5B*)) chez 200 adultes traités pour une LAL-T dans les protocoles GRAALL 2003/2005 afin d'établir la signification clinique des mutations de la voie IL7Rp.

Résultats. L'analyse NGS des gènes de la voie IL7R révèle des mutations dans les LAL-T de l'adulte à une fréquence importante (28 %) superposable aux LAL-T de l'enfant, avec un enrichissement dans les LAL early T-cell progenitor (LAL-ETP). D'un point de vue biologique, elles sont significativement associées aux mutations de NOTCH1, PHF6, des composants de PRC2, mais mutuellement exclusives avec les mutations de K/NRAS. D'un point de vue clinique, les LAL-T avec mutations de la voie IL7R (LAL-T IL7Rpmut) correspondent à des répondeurs lents, avec un taux élevé de chimiorésistance comparé aux LAL-T sans mutation de cette même voie (LAL IL7RpWT) (61 % vs 36 %, p = 0,002) et une maladie résiduelle post-induction (MRD1) $\geq 10^{-4}$ (47 % vs 22 %, p = 0,008) sans pour autant de différence significative au point de MRD2 en post-consolidation (14 % vs 7 %, p = 0,27). La présence de ces mutations ne confère pas de pronostic péjoratif lors des analyses de survie à cinq ans (LAL IL7Rpmut vs IL7RpWT ; survie globale (OS), 74 % vs 65 %, p = 0,12 ; incidence cumulée de

rechute (CIR), 1,6 % vs 32 %, $p = 0,09$) après censure à l'allogreffe. En analyse temps-dépendant réalisée chez les patients avec indication de greffe, l'allogreffe ne bénéficie pas au groupe des LAL IL7Rpmut ($n = 37$, sous-distribution HR (SHR) pour l'OS, 1,19 [0,31;4,63], $p = 0,80$; SHR pour la CIR, 1,11 [0,28; 4,31], $p = 0,89$) tandis qu'elle bénéficie nettement aux LAL IL7RpWT ($n = 75$, SHR pour l'OS, 0,37 [0,18;0,77], $p = 0,008$; SHR pour la CIR, 0,37 [0,15;0,88], $p = 0,03$).

Conclusion. Au total, les mutations de la voie IL7R identifient au sein des LAL-T de l'adulte un sous-groupe de patients répondeurs lents qui bénéficie favorablement de la chimiothérapie post-induction mais pas de l'allogreffe. Nos données suggèrent que la prise en compte du statut mutationnel de la voie IL7R pourrait représenter un paramètre important pour la décision de l'allogreffe dans les LAL-T de l'adulte.

07-12 La combinaison de vénétoclax et de tofacitinib est efficace chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique T réfractaire ou en rechute et présentant des mutations de la voie de signalisation du récepteur de l'interleukine 7

A. Cabannes-Hamy¹, S. Aline², E. Brissot³, M. Balsat⁴, S. Maury⁵, P. Chevallier⁶, V. Cacheux⁷, T. Cluzeau⁸, C. Graux⁹, L. Lhermitte¹⁰, H. Dombret¹¹, N. Boissel¹², V. Asnafi¹³, P. Rousselot¹⁴, au nom du groupe GRAALL

¹ Hématologie AJA, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ² Service d'hématologie et de greffe de moelle, CHU D'Angers, Angers ; ³ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁴ Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ⁵ Service d'hématologie clinique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex ; ⁶ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁷ Hématologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ⁸ Département d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice ; ⁹ Service d'hématologie, CHU UCL Mont-Godinne-Dinant, Dinant, Belgique ; ¹⁰ Laboratoire hématologie biologique, Hôpital Necker, Paris ; ¹¹ Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ¹² Département d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris ; ¹³ Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ; ¹⁴ Hématologie et Oncologie, CH de Versailles, Versailles

Introduction. L'équipe de V Asnafi a pu montrer que les gènes de la voie de signalisation de l'IL7 étaient mutés dans 29 % des cas de LAL-T et que 53 % des LAL-T exprimaient le récepteur à l'IL7 (IL7R) (Rathana K et al. Résumé S131, EHA 2019). Dans cette situation, les cellules de ces patients sont sensibles à l'action des inhibiteurs de JAK. De plus, l'inhibition de BCL2 est synergique avec l'inhibition de la voie de signalisation de l'IL7 (Degrise S et al., Leukemia 2018 ; 32(3): 788-800). Nous avons donc posé la question de savoir si une inhibition de BCL2 par le vénétoclax combinée à une inhibition de JAK3 par le tofacitinib pouvait apporter un bénéfice clinique aux patients atteints de LAL-T en rechute ou réfractaires à la chimiothérapie et présentant des mutations de la voie IL7R ou une expression du récepteur à l'IL7.

Patients et méthodes. Les cas de patients atteints de LAL-T en rechute ou réfractaires, en échec des traitements ayant une AMM incluant éventuellement l'allogreffe et présentant une mutation de la voie IL7R ou une expression du récepteur à l'IL7 ont pu recevoir un traitement ciblé dans le cadre d'une prescription hors AMM. Le traitement proposé a compris du vénétoclax à la dose de 400 mg/j après une phase d'escalade de dose par paliers de 100 mg par jour associé au tofacitinib à la dose de 10 mg matin et soir en continu, débuté à compter du cinquième jour de vénétoclax. Les patients présentant une réponse hématologique ont pu continuer leur traitement jusqu'à progression, décès ou allogreffe.

Résultats. Les données de huit patients ont pu être collectées. L'âge médian était de 49 ans et la répartition par genre de quatre hommes et quatre femmes. Tous les patients étaient à haut risque oncogénétique. Quatre patients étaient réfractaires à deux lignes de chimiothérapie et quatre patients étaient en rechute réfractaire dont trois en rechute réfractaire postallogreffe. Quatre patients sur les huit ont reçu de la nélarabine. Tous les patients présentaient une expression de BCL2, un patient présentait une expression du récepteur à l'IL7. Les sept autres patients présentaient une mutation du gène JAK3 dont cinq avec une double mutation JAK3/JAK1 ($n = 3$), JAK3/JAK3 ($n = 1$) et JAK3/STAT5 ($n = 1$). Une réponse hématologique au traitement a été observée chez six patients sur huit (75 %), incluant une stabilisation temporaire de la maladie dans un cas, une réponse partielle dans deux cas et une rémission complète avec réponse moléculaire complète dans trois cas. Deux patients sur les trois ayant obtenu la RC ont pu être allogreffés et sont en vie à huit et neuf mois post-greffe, la patiente non greffée a été maintenue en rémission sous traitement pendant 12 mois avant de rechuter. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté et il n'y a pas eu de syndrome de lyse grave à l'initiation du vénétoclax. De façon intéressante, les RC ont été observées chez le patient avec expression du récepteur à l'IL7, chez un patient uniquement muté sur JAK3 et chez un patient muté JAK3/JAK1 avec une faible charge allélique de la mutation JAK1.

Conclusion. Chez les patients LAL-T en réfractaires ou en rechute, présentant une expression du récepteur à l'IL7 ou une mutation de la voie IL7R (majoritairement une mutation activatrice de JAK3) la combinaison du vénétoclax et du tofacitinib a permis d'observer des réponses hématologiques dont trois RC. Ces réponses sont d'autant plus remarquables que ces patients étaient très lourdement prétraités et certains en situation de soins palliatifs. Nous avons lancé le projet ALL-Target de sorte à valider plus largement ces cibles thérapeutiques et à proposer ce type de rattrapage plus précocement.

07-13 Analyse transcriptomique en single cell des leucémies aiguës myéloïdes

L. Madaç¹, B. Loriod², Y. Labiad¹, C. Baier¹, J. Colle¹, G. Venton¹, P. Rihet¹, L. Farnault³, R. Costello*¹

¹ Tagc, Aix-Marseille Université, Inserm, Marseille ; ² TGML, Aix-Marseille Université, Inserm, Marseille ; ³ Hématologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Université de la Méditerranée, Marseille

Introduction. Les leucémies aiguës myéloïdes sont des pathologies dont le pronostic est sévère, malgré un taux de rémission élevé car les rechutes sont fréquentes. De nombreux mécanismes de résistance à la chimiothérapie et à l'immunothérapie ont été identifiés sur des populations tumorales totales. Néanmoins il est permis de penser que si ces mécanismes sont diversement exprimés par les blastes leucémiques, une approche combinée devrait permettre l'éradication tumorale. A l'inverse, si certaines cellules présentent l'ensemble de ces mécanismes, elles vont s'avérer résistantes même à une approche combinée et permettront l'absence de rémission complète ou la rechute.

Patients et méthodes. Nous avons voulu tester cette hypothèse par une approche transcriptionnelle dite *single cell* qui permet comme son nom l'indique d'obtenir un transcriptome cellule par cellule. Nous avons utilisé pour la construction des librairies la technologie GemCod de 10X Genomics, le séquençage des librairies a été effectué sur un séquenceur Illumina, et l'analyse des résultats a été faite en utilisant les pipelines de Cell Ranger 10X Genomics.

Résultats. Nous avons analysé deux leucémies aiguës myéloïdes de type 4 au diagnostic. Nous avons obtenu comme résultats de séquençage de l'ARN monocellulaire ou scRNA-seq 17 886 cellules séquencées, 39 791 lectures/cellule et 1 985 gènes/cellule pour l'échantillon avec mutation CBFβ. Pour l'échantillon avec la mutation FLT3-ITD nous avons obtenu 4 332 cellules séquencées, 39 691 lectures/cellule et 1 545 gènes/cellule.

Discussion. Cette analyse a permis de différencier quatre clusters pour le patient un et cinq clusters pour le patient 2, permettant de distinguer les différents stades de différenciation des blastes mais aussi les cellules normales résiduelles (lymphocytes T et B) et un cluster de cellules en apoptose.

Conclusion. Cette analyse (non finalisée) a déjà permis de montrer qu'effectivement une fraction des blastes leucémiques mais aussi des cellules souches leucémiques co-expriment (au niveau ARN en tout cas) un set de molécules impliquées dans la chimiorésistance ou dans l'échappement tumoral au système immunitaire, confortant notre hypothèse de départ.

07-14 Prolifération de cellules dendritiques plasmocytoides matures associés à une leucémie aiguë : profil phénotypique et mutationnel

L. Zalmai¹, P.J. Vially², S. Biichle³, M. Cheok⁴, F. Angelot-Delettre³, T. Petrella⁵, M.A. Collonge-Rame⁶, S. Geoffroy⁷, E. Deconinck⁸, E. Daguindau⁸, S. Bouyer⁹, E. Dindinaud⁹, V. Baunin¹⁰, M. Le Garff-Tavernier¹¹, D. Roos-Weil¹², O. Wagner-Ballon¹³, V. Salau¹⁴, J. Feuillard¹⁵, S. Brun¹⁶, B. Drenou¹⁷, C. Mayeur Rousse¹⁸, P. Okamba¹⁹, V. Dorvaux²⁰, M. Ticchioni²¹, J. Rose²², M.T. Rubio²³, M.C. Jacob²⁴, C. Preudhomme²⁵, C. Ferrand²⁶, O. Adotevi³, F. Jardin², C. Roumier²⁵, F. Garnache Ottou²⁶, F. Renosi*²⁶

¹ Service d'hématologie biologique, Hôpital Cochin, Paris ; ² U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ³ UMR1098, EFS Bourgogne-Franche-Comté, Besançon ; ⁴ Inserm UMR-S.1172, Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille, Lille ; ⁵ Département de pathologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada ; ⁶ Service de génétique, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, Besançon ; ⁷ Laboratoire d'hématologie, CHU de Lille, Lille ; ⁸ Hématologie, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, Besançon ; ⁹ Laboratoire d'hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ¹⁰ Laboratoire, Groupe Hospitalier Rochelle Ré Aunis, La Rochelle ; ¹¹ Hématologie biologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; ¹² Hématologie, Pitié Salpêtrière, Paris ; ¹³ Département Hématologie et Immunologie Biologiques, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen, Caen ; ¹⁵ Hématologie Biologique, CHU Limoges, Limoges ; ¹⁶ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Universitaire Carémeau - CHU de

Nîmes, Nîmes ; ¹⁷ Département d'hématologie, CH de Mulhouse, Mulhouse ; ¹⁸ Laboratoire d'hématologie, CHRU Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg ; ¹⁹ Laboratoire de microbiologie et d'hématologie, CHR Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy ; ²⁰ Hématologie, CH Thionville, Thionville ; ²¹ Immunologie, Hôpital l'Archet 2, Nice ; ²² Laboratoire d'hématologie, CH - Le Mans, Le Mans ; ²³ Service d'hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ²⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ²⁵ Laboratoire d'hématologie, Inserm UMR-S.1172, IRCL, CHU de Lille, Lille ; ²⁶ Laboratoire d'hématologie, UMR1098, EFS Bourgogne-Franche-Comté, Besançon

Introduction. Les hémopathies impliquant des cellules dendritiques plasmocytoides (pDC) comprennent les leucémies à pDC blastiques (LpDC) et les proliférations de pDC matures (PPDCM) associées à une hémopathie, le plus souvent une leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC) mais aussi une leucémie aiguë (LA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD). Nous avons cherché à déterminer l'origine réactionnelle ou tumorale des pDC dans les PPDCM associées à des LA (PPDCM-LA), ainsi que leur lien moléculaire avec les blastes, les monocytes ou les cellules dendritiques conventionnelles (cDC) du même prélèvement.

Matériels et méthodes. 17 cas de PPDCM présentant un excès de blastes immatures, de pDC, souvent de monocytes (n = 15) et parfois de cDC (n = 2) ont été analysés. Il s'agissait de 15 LAM (11 LAMO, quatre LAM4/5 secondaires à un SMD/SMP), d'une LAL-T ETP et d'une LMMC. L'analyse par cytométrie en flux (CANTO II) a comparé ces PPDCM-LA à 21 LpDC et 11 échantillons de pDCs normales (sang de donneurs sains). Après tri cellulaire (ARIA III FACS), une étude moléculaire (HaloPlexHS Target Enrichment System for Illumina, 73 gènes) a été réalisée sur les blastes immatures, les pDC, les monocytes, les cDC, et les lymphocytes T. **Résultats.** Des blastes immatures CD45low CD34+ sont retrouvés dans tous les cas [1 à 80 % des cellules médullaires], associés à des pDC (1-36 %), des monocytes (1-10 %) et des cDC pour deux cas (4,8-19 %). Les blastes expriment fréquemment le CD123, mais plus faiblement que les pDCs (MFI : 14 vs 173 ; p < 0,0001). Les pDC ont un phénotype proche des pDC normales et nettement différent de celui des LpDC : elles sont toujours CD56-, le plus souvent CD303+, CD304+ avec une expression plus faible de tTCL1 et CD123 que les LpDC. Cependant, elles sont CD34+ dans 60 % des cas avec un continuum de maturation observé entre blastes et pDC (augmentation de CD45, CD123, CD304, CD303). Ceci est également retrouvé entre blastes et monocytes. Le profil mutationnel est de type myéloïde, avec les mêmes mutations retrouvées dans les blastes, pDC, monocytes et cDC. Aucune mutation n'a été identifiée comme spécifique de l'entité PPDCM-LA. Les gènes fréquemment mutés sont *RUNX1* (73 % des LAM), les gènes d'épissage (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) et les modificateurs épigénétiques (*DNMT3A*, *TET2*). Enfin, les mutations de *RUNX1* ne concernent que les LAMO de notre cohorte (association significative X² = 12,90, 1df, p = 0,0003), alors que les LAM4/5 présentent un profil mutationnel proche des SMP/SMD.

Conclusion. Les PPDCM-LA sont insuffisamment décrites et probablement sous-diagnostiquées. Dans notre cohorte, les blastes ont un phénotype peu différencié et les pDCs sont toujours CD4+ CD56-, ce qui les distingue clairement des LpDC. On retrouve une origine clonale commune des blastes, des pDC, des monocytes et des cDC avec un continuum de maturation entre blastes et pDC ou entre blastes et monocytes, suggérant la prolifération de progéniteurs à potentialités dendritiques et monocytaires comme les *Macrophage Dendritic Progenitors* (MDP). Au niveau moléculaire, nous avons identifié deux profils distincts de PPDCM-LA : les SMD/SMP transformés en LAM4/5, évoquant les cas déjà rapportés de LMMC +pDC (Lucas *et al.*, 2019) et les LAMO *RUNX1*-mutées avec excès de pDC. Ce profil, jamais décrit, permet de préciser l'entité provisoire des LAM *RUNX1*-mutées (OMS 2017) mais soulève des questions : toutes les LAMO *RUNX1*-mutées ont-elles un excès de pDC ? Correspondent-elles à une prolifération de MDP ? Cela sera évalué sur davantage de LAM.

07-15 DIS3 et son réseau de régulation affecte la prolifération et le traitement de l'ARN dans les leucémies aiguës myéloïdes

C. Desterke^{*1}, A. Bennaceur-Grisicelli², A. Turhan²

¹ U935, Institut André Lwoff - Université Paris Saclay, Villejuif ; ² Inserm U935 - service d'hématologie, Hôpital Bicêtre & Paul Brousse AP-HP - Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre et Villejuif

Introduction. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des tumeurs malignes caractérisées par une expansion clonale et un arrêt de différenciation des progéniteurs myéloïdes dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Les mutations *RUNX1* ont été proposées comme un critère génétique de mauvais pronostic pour la classification des LAM (Döhner *et al.* 2017).

Patients et méthodes. Les exomes et les transcriptomes de patients atteints de LAM *de novo* ont été analysés dans une cohorte comprenant 193 patients. Les informations génétiques ont été reliées à la survie des patients

par Kaplan-Meier et le log rank test. Le transcriptome de 96 cellules uniques a été investi dans le sang périphérique chez un patient LAM en rechute. Les analyses ont été effectuées dans l'environnement R version 5.3.5.

Résultats. L'analyse de co-occurrence des mutations a révélé une association significative des mutations *RUNX1* avec celles affectant *TIN*, *PHF6*, *ASXL1* et *DIS3*. Seule la co-association des mutations *DIS3* a révélé une dramatisation du pronostic des patients mutés *RUNX1*. Le transcriptome spécifique des patients double mutés *DIS3-RUNX1* a montré une importante régulation négative des gènes impliqués dans le complexe des cohésines tels que *SMC1A*, *RAD21*, *STAG2*, suggérant une réduction importante de la fonctionnalité de cohésion des chromatides sœurs. Il y avait également une régulation négative des molécules impliquées dans la réparation de l'ADN double brin telles que *MRE11A*, *RAD21*, ainsi que celle de *MAD2L1* (un point de contrôle de la mitose) et de protéines centromériques (*CENPF*). Ces résultats suggèrent que les mutations *DIS3* sont associées à une perte de contrôle importante pour l'entrée en mitose. L'hétérogénéité d'expression de *DIS3* dans les cellules d'un patient en rechute, montre une corrélation avec les fonctions cellulaires de prolifération et réparation de l'ADN. L'analyse des interactions moléculaires de *DIS3* dans le transcriptome de LAM a mis en évidence un réseau de régulation comprenant 10 partenaires dont leurs régulations coassociées à *DIS3* dramatisent le pronostic des patients (p-value = 0,02, Survie globale 10 versus 20 mois de médiane). Ce réseau comprend notamment *TP53BP1* affectant le cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, mais aussi des composants de l'exosome affectant le traitement de l'ARN tout comme la septine 7 liée au spliceosome.

Conclusion. Ce travail révèle le rôle important de *DIS3* et de son réseau de régulation dans la physiopathologie des LAM.

07-16 L'analyse multiparamétrique non supervisée de l'immunophénotype peut-elle orienter sur le génotype des leucémies aiguës lymphoblastiques B ?

J.E. Martin^{*1}, A. Alfaro², A. Arbab¹, S. Francis¹, V. Vergé¹, C. Marzac³, F. Pasquier⁴, J.B. Micol⁴, S. De Botton⁴, C. Catelain², C. Laplace², N. Chapuis⁵, S. Cotteret³, P. Rameau², V. Saada¹

¹ Laboratoire d'hématologie-immunologie, Gustave Roussy, Villejuif ;

² Inserm 23, CNRS 3655, analyse moléculaire, modélisation et imagerie de la maladie cancéreuse, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, Villejuif ;

³ Laboratoire de pathologie moléculaire, Gustave Roussy, Villejuif ;

⁴ Département d'hématologie clinique, Gustave Roussy, Villejuif ;

⁵ Hématologie biologique, Hôpital Cochin, Paris

Introduction. La cytométrie en flux (CMF) est un outil indispensable pour la caractérisation du lignage des leucémies aiguës indifférenciées. Les analyses biparamétriques utilisées pour le diagnostic et le suivi de la maladie résiduelle, comportent une part de subjectivité et sont de plus en plus complexes avec l'augmentation des anticorps (Ac) utilisés. Dans cette étude rétrospective bicentrique, nous avons évalué l'intérêt de l'analyse multiparamétrique non supervisée appliquée au phénotypage des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL B) pour la clusterisation des patients en fonction des principales catégories cytogénétiques. Dans cette approche, nous avons défini trois génotypes : réarrangement de *KMT2A* (*KMT2A+*), réarrangement *BCR-ABL* (t(9 ; 22)) ou autre génotype.

Patients et méthodes. Les patients pris en charge pour LAL B entre septembre 2015 et octobre 2019 (1re cohorte) dans un premier centre, et entre février 2013 et juillet 2018 dans un second centre ont été inclus. Les analyses de CMF ont été réalisées sur un cytomètre 10 couleurs Navios (Beckman-Coulter) dans les deux hôpitaux. L'association d'Ac suivante a été utilisée dans chaque centre : CD10, CD34 et CD19. Le panel du premier centre comportait en outre les Ac CD81, CD13, CD33, CD22 et CD20 et celui du second, les Ac CD58, CD123 et CD38. Pour les deux cohortes, le CD45 a servi au fenêtrage des blastes. Afin de trouver une correspondance entre génotype et phénotype des LAL B, l'analyse manuelle biparamétrique classique a été remplacée par une analyse non supervisée, reproductible et exhaustive. Pour cela, un prétraitement des données a été réalisé avec le logiciel Flow JO afin de corriger les compensations, éliminer doublets et débris et effectuer un préfenêtrage des blastes (CD45low ; CD19high ; SSClow). L'analyse a ensuite été réalisée à l'aide de l'algorithme FlowSOM permettant de regrouper les cellules en fonction de leur phénotype. Les clusters obtenus ont été visualisés sur une représentation UMAP ou t-SNE dans le logiciel Kaluza.

Résultats. La première cohorte, comportait 24 patients (21 diagnostics, trois rechutes), parmi lesquels cinq étaient *KMT2A+* ; sept patients avaient une t(9;22) et 12 présentaient un autre génotype. Le marqueur CD10 était négatif chez huit patients (dont les cinq patients *KMT2A+*). L'analyse FlowSOM a permis avec ce premier panel d'isoler des clusters, permettant de regrouper les blastes des patients *KMT2A+* avec une excellente sensibilité et spécificité. En revanche, ce panel n'a pas permis de ségréger correctement les LAL B t(9;22).

Dans la seconde cohorte, comportant 24 patients (22 diagnostics, deux rechutes), un réarrangement de *KMT2A* a été retrouvé chez un seul patient et une t(9;22) chez 11 malades. Les 12 autres patients étaient dans le

groupe génotype autre. Le seul patient présentant un réarrangement de *KMT2A*, a montré une clusterisation de la population CD45dim très différente des autres patients. Par ailleurs, la combinaison d'Ac utilisée dans cette cohorte a permis un regroupement spécifique des blastes de sept patients (9/22) parmi les 11 de ce groupe.

Conclusion. L'analyse multiparamétrique non supervisée pourrait s'avérer un outil prometteur pour l'identification précoce des anomalies cytogénétiques stratifiantes des LAL B. Toutefois des études complémentaires sur des cohortes plus larges de patients sont nécessaires afin de déterminer la combinaison d'Ac ayant un ratio sensibilité/spécificité optimal pour orienter sur le génotype.

07-17 La reprogrammation métabolique des cellules leucémiques de leucémie aiguë myéloïde dépend du génotype des patients et influence leur pronostic

C. Lo Presti¹, F. Fauvelle², S. Park³, JY. Cahn⁴, P. Mossuz⁵

¹ Hématologie biologique, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ² Inserm U1216, Grenoble Institut des Neurosciences (GIN), La Tronche ; ³ Hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ⁴ Clinique universitaire d'hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ⁵ Clinique universitaire d'hématologie, CHU de Grenoble, Avenue Maquis du Grésivaudan, La Tronche, France, La Tronche

Introduction. Le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est très péjoratif, dû à leur complexité moléculaire. En particulier, les cellules leucémiques présentent des altérations des voies métaboliques qui jouent un rôle critique dans la leucémogénèse. Ainsi, l'étude du métabolisme des cellules leucémiques peut nous aider à mieux caractériser cette pathologie. Pour cela, nous avons exploré les caractéristiques métaboliques de patients atteints de LAM *de novo* au diagnostic, par une approche métabolomique basée sur la RMN-HRMAS. Nous avons ensuite évalué la corrélation entre les données métaboliques obtenues et cliniques (survie, pronostic, réponse à la chimiothérapie, statut moléculaire).

Patients et méthodes. 53 patients ont été inclus entre juin 2016 et juillet 2019 et regroupés selon les classifications FAB et ELN. Les échantillons ont été collectés et analysés par RMN du proton. Les spectres ont ensuite été soumis à des statistiques multivariées (ACP et OPLS-DA) pour trouver des biomarqueurs spécifiques.

Résultats. Nous montrons qu'il existe une diversité de profils métaboliques selon les sous-types cytologiques de LAM et selon le statut moléculaire des patients. Le lien entre le métabolisme et le statut moléculaire des patients est très fort en particulier pour le 2-hydroxyglutarate (2-HG), dont la production intracellulaire est directement liée à la présence ou non de la mutation de l'isocitrate déshydrogénase (IDH). De plus, le pronostic des patients est fortement impacté par plusieurs métabolites, dont le 2-HG intracellulaire, qui apparaît comme un marqueur pronostic fort dans notre cohorte de patients. À l'inverse, les dérégulations du métabolisme phospholipidique ont un impact négatif, *via* deux de ses métabolites principaux (phosphocholine et phosphoéthanolamine) qui peuvent être considérés comme des marqueurs de progression tumorale et d'agressivité. De plus, nous avons pu mettre en évidence une surexpression de glutathion et d'alanine chez certains patients, chimiorésistants au traitement.

Conclusion. Nos résultats montrent que les profils métaboliques des patients ont une valeur prédictive pour la survie, confirmant que la reprogrammation métabolique influence fortement le comportement des cellules leucémiques et, de ce fait, le pronostic des patients.

07-18 Hétérogénéité génétique, transcriptomique et phénotypique des leucémies à cellules dendritiques plasmocytoides

F. Renosi¹, A. Roggy², L. Sorel², A. Giguelay³, P.J. Vialily⁴, M. Cheok⁵, S. Biichle⁶, F. Angelot-Delettre⁶, V. Asnafi⁷, E. Macintyre⁷, S. Geffroy⁸, M. Callanan⁹, T. Petrella¹⁰, E. Deconinck¹¹, E. Daguindau¹¹, V. Harrivel¹², S. Bouyer¹³, V. Salaun¹⁴, P. Saussoy¹⁵, J. Feuillard¹⁶, P. Fuseau¹⁷, P. Saas⁶, O. Adotevi⁶, F. Jardin⁴, C. Ferrand¹, C. Preudhomme¹⁸, J. Colinge³, C. Roumier¹⁸, F. Garnache Ottou¹

¹ Laboratoire d'hématologie, UMR1098, EFS Bourgogne-Franche-Comté, Besançon ; ² Laboratoire d'hématologie, EFS Bourgogne-Franche-Comté, Besançon ; ³ U1194, IRCM, Montpellier ; ⁴ U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ⁵ Inserm UMR-S. 1172, Institut pour la recherche sur le cancer de Lille, Lille ; ⁶ UMR1098, EFS Bourgogne-Franche-Comté, Besançon ; ⁷ Hématologie, Hôpital Necker AP-HP, Paris ; ⁸ Laboratoire d'hématologie, CHU de Lille, Lille ; ⁹ Service d'oncologie génétique, CHU Dijon, Dijon, France ; ¹⁰ Département de pathologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada ; ¹¹ Hématologie, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, Besançon ; ¹² Laboratoire d'hématologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens ; ¹³ Laboratoire d'hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ¹⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen, Caen ; ¹⁵ Biologie hématologique, Cliniques universitaires Saint-Luc UCLouvain, Woluwe-Saint-

Lambert, Belgique ; ¹⁶ Hématologie Biologique, CHU Limoges, Limoges ; ¹⁷ Laboratoire d'hématologie, site P. Zobda Quitman, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique ; ¹⁸ Laboratoire d'hématologie, Inserm UMR-S. 1172, IRCL, CHU de Lille, Lille

Introduction. Il a récemment été montré que les cellules dendritiques plasmocytoides (pDC) correspondent à deux types cellulaires distincts : les pDC « classiques » différenciées à partir d'un progéniteur myéloïde et les cellules AXL+ SIGLEC6+ (AS-DC). Ces dernières seraient soit des précurseurs myéloïdes de DCs (Villani *et al.*, 2017), soit une branche d'origine lymphoïde B (les B-pDCs) du pool total de pDCs (Dekker *et al.*, 2018). Dans la contrepartie tumorale des pDCs, la leucémie à pDC blastiques (LpDC), le caractère pDC classiques ou AS-DC de la cellule d'origine n'est actuellement pas élucidé.

Patients et méthodes. Douze échantillons de moelle osseuse ou de sang de LpDC ont été comparés à 164 échantillons de leucémies aiguës (LA) par analyse transcriptomique (puces HG U133 Plus 2.0). Ces données ont également été comparées aux profils publiés de pDC classiques. En parallèle, le profil génétique des LpDC a été obtenu par séquençage haut débit de 68 gènes (HaloPlexHS Target Enrichment System for Illumina) et par SNP-array pour les variations du nombre de copies (CNV) (GW Human SNP Array 6.0).

Résultats. Les 12 LpDC se différencient clairement des autres LA et apparaissent plus proches des pDC physiologiques que des autres LA en analyse non supervisée, en composante principale et en analyse d'enrichissement de gènes. Un 13^e patient (P13), initialement diagnostiqué comme LA lymphoblastique-T (LAL-T), clusterise avec les LpDC pour son profil d'expression génique. Son immunophénotypage a été complété : les blastes cCD3+ sCD3- sont CD123+ cTCL1+ CD304+. De plus, l'aspect morphologique des blastes est compatible avec une LpDC, tout comme les anomalies génétiques détectées (mutations et SNP-array), et amène à le reclasser en LpDC avec un marqueur T. Autotal, les 13 LpDC de la cohorte sont plus proches des LAL-B que des LAL-T et des LA myéloïdes (LAM), avec un enrichissement en signatures pDC, AS-DC, lymphoïde B ainsi que dans les voies de transport vésiculaire et de déubiquitinylation. D'autre part, les pertes chromosomiques sont fréquentes et variées (moyenne : neuf anomalies/patient), impliquant des gènes clés en hématologie (RB1, TP53, IKZF1/2/3, ETV6, NR3C1, CDKN2A/B), mais également des gènes de réponse immunitaire (IFNGR, TGFB, CLEC4C, cluster IFNA en 9p21). Certains de ces gènes sont également mutés (TP53, IKZF1, ETV6), associés à un profil proche des hémopathies myéloïdes : méthylation de l'ADN (TET2 particulièrement, 62 %), modification de la chromatine (ASXL1, 46 %), épissage (ZRSR2, 31 %) et voies de signalisation.

Conclusion. Ces résultats mettent en évidence l'hétérogénéité phénotypique, génétique et transcriptomique des LpDC, avec parfois des difficultés diagnostiques, illustrées par le patient P13. Divers marqueurs évoquent une origine AS-DC des LpDC, comme rapporté par Dekker *et al.* pour la lignée cellulaire de LpDC CAL-1. Cependant, ce profil AS-DC n'est pas retrouvé chez tous les patients. De plus, certaines anomalies génétiques qui rapprochent les LpDC des AS-DC, sont liées à la leucémogénèse et non à l'ontogénèse, telle que la del(9p) entraînant une sécrétion réduite en interféron de type I. Enfin, le profil mutationnel des LpDC est hétérogène, globalement proche des hémopathies myéloïdes, mais avec certaines anomalies de gènes classiquement lymphoïdes, tel qu'IKZF1. Globalement, des précisions sur la cellule d'origine dans la LpDC sont encore à apporter, et feront l'objet d'une cohorte de validation par séquençage transcriptome entier (RNA-seq).

07-19 Étude des vésicules extracellulaires et de l'activation plaquettaire au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant

C. Pluchart¹, C. Barbe², G. Poitevin³, S. Audonne⁴, P. N'Guyen³

¹ Hématologie pédiatrique, CHU de Reims, Reims ; ² Unité d'aide méthodologique, pôle recherche et santé publique, CHU de Reims, Reims ; ³ Laboratoire d'hématologie, EA 3801, CHU de Reims, Reims ; ⁴ Plateau technique de cytométrie en flux, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims

Introduction. Les événements thromboemboliques sont des complications particulièrement sévères lors du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant. La pathogénie des thromboses reste méconnue, probablement multifactorielle. Les vésicules extracellulaires (VEC) pourraient être le support de cette thrombogénicité. Les VEC sont des fragments de cellules produites lors de l'activation ou de l'apoptose cellulaire. Elles exposent à leur surface le facteur tissulaire (FT) et des phospholipides (PL) anioniques, ce qui leur confère une activité procoagulante puissante.

L'objectif principal est de caractériser et de quantifier les VEC au cours du traitement de la LAL de l'enfant. Les objectifs secondaires sont : 1)- de suivre l'évolution de la P-Sélectine, marqueur de l'activation plaquettaire ; 2)- d'étudier les facteurs cliniques et biologiques influençant la production de VEC et le taux de P-sélectine.

Patients et méthodes. Inclusion de mai 2014 à mars 2017 de 24 enfants traités pour une LAL. Prélèvements sanguins effectués à cinq temps prédéfinis du traitement d'induction : J0, J8, J15, J25 et J36. Quantification et caractérisation des VEC par cytométrie en flux. P-Sélectine : quantification ELISA (Bio-Techne RD Sytem). Mesure de la génération de thrombine des VEC (CAT, Stago) : dans un pool de plasmas citratés pauvres en plaquettes provenant de sujets sains, sans ajout de FT ou PL, détermination des paramètres suivants : latence, pic de thrombine (Pic) potentiel extrinsèque de thrombine (ETP).

Résultats. Des VEC sont présentes dans le plasma des enfants atteints de LAL. Leur quantité augmente significativement pendant le traitement d'induction ($p = 0,03$). Les VEC sont majoritairement d'origine plaquettaire, plus rarement endothéliales mais également blastiques. Les VEC ont la capacité d'induire une génération de thrombine en plasma normal. Les VEC plaquettaires, augmentent significativement de J0 à J36 ($p = 0,007$). La concentration de P-Sélectine augmente significativement pendant l'induction ($p = 0,02$). Le nombre de VEC est corrélé au taux de P-Sélectine ($r = 0,46$, $p < 0,001$). En analyse multivariée, les paramètres influençant le nombre de VEC sont : une numération plaquettaire supérieure à 200 G/L ($p = 0,0003$) et une numération leucocytaire supérieure à 2,8 G/L ($p = 0,04$). Le taux de P-sélectine est corrélé à la supplémentation en antithrombine ($p = 0,0002$), à une numération plaquettaire supérieure à 200 G/L ($p = 0,0002$) et à une numération leucocytaire supérieure à 4,9 G/L ($p < 0,0001$). Le potentiel de génération de thrombine des VEC est corrélé à un âge supérieur à 10 ans, au phénotype T, à un seuil de plaquettes supérieur à 200 G/L et à la numération leucocytaire. L'ETP est corrélé au nombre de VEC ($r = 0,36$, $p = 0,0005$) et à la P-Sélectine ($r = 0,41$, $p < 0,0001$). Le pic est également corrélé au nombre de VEC ($r = 0,46$, $p < 0,0001$).

Conclusion. Le traitement des LAL de l'enfant induit une production de VEC essentiellement d'origine plaquettaire. L'association du nombre de VEC avec leur potentiel de génération de thrombine d'une part, et avec le taux de P-sélectine d'autre part, évoque un potentiel thrombogène des VEC au cours du traitement d'induction. Des paramètres cliniques et biologiques simples pourraient permettre d'évaluer le risque thrombotique.

07-20 Apports de l'analyse de fragment pour la détection et le suivi de mutations insertionnelles récurrentes d'ASXL1 : une méthode rapide, sensible et efficace

L. Zalmai¹, C. Friedrich*¹, MM. Coude², J. Gay¹, C. Bravetti¹, AS. Alary³, L. Darnige⁴, O. Kosmider¹

¹ Hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris ; ² Pôle hématologie et oncologie, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône ;

³ Oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁴ Hématologie biologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris

Introduction. Les mutations du gène *ASXL1* sont fréquemment rencontrées dans le cadre du diagnostic et du suivi des hémopathies myéloïdes (environ 37 % des LAM, 20 % des SMD et près de 50 % des LMMC) et sont associées à un pronostic défavorable. Elles sont également retrouvées dans les hémopathies clonales de potentiel indéterminé (CHIP). La plupart des mutations décrites sont des mutations non-sens ou des insertions/délétions et sont localisées majoritairement au niveau de l'exon 12. La plus fréquente des anomalies d'*ASXL1*, appelée couramment « dupG » représentant 50 % des mutations, est le résultat d'une duplication d'une guanine en position 1934 (c.1934dupG) entraînant un décalage du cadre de lecture et un codon stop prématuré 12 AA en aval de l'insertion (p.Gly646Trpfs*12). Dans le cadre de la myélofibrose, il est démontré que la dupG présente un impact pronostic plus défavorable que les autres mutations d'*ASXL1* identifiées. D'un point de vue technique, cette anomalie survient au sein d'une région répétée (homopolymère de G) de huit résidus guanine. Cette région répétée et ses anomalies sont, pour certaines technologies de séquençage haut débit et en particulier pour les approches basées sur le séquençage Thermo Fischer (Ion Torrent) des défis quant à leur détection. Une approche fiable, rapide et sensible est donc nécessaire pour identifier la dupG d'*ASXL1*. Le séquençage Sanger s'avère être une bonne alternative mais manque de sensibilité et peut parfois dépendre de la qualité de la polymérase utilisée.

Patients et méthodes. Nous avons mis en place une technique rapide de PCR basée sur l'utilisation d'amorces fluorescentes encadrant la zone de la dupG couplée à une analyse de fragment, technique appelée PCR-dupG-Fluo. Elle couvre une zone de 574 à 743 AA dans l'exon 12 et permet l'identification de la dupG et également d'autres mutations à type d'insertion/délétion présentes dans la zone couverte avec une sensibilité établie de 1 %. La PCR-dupG-Fluo permet l'identification d'un produit de PCR fluorescent de 561 pb correspondant à version sauvage (WT) du gène *ASXL1*, associée ou non à un ou plusieurs autres pics correspondant à des allèles mutés. La PCR-dupG-Fluo permet ainsi une quantification de la mutation par le calcul d'un ratio *ASXL1* RATIO en % = (hauteur pic muté) / (hauteur pic muté + hauteur pic WT).

Résultats. Entre juin 2018 et décembre 2019, la PCR-dupG-Fluo a pu être réalisée sur une cohorte consécutive de 505 échantillons (diagnostic et suivi) analysés en NGS (AmpliSeq custom, S5) et en séquençage Sanger pour la zone de la dupG. Nous avons identifié des mutations d'*ASXL1* chez 76 patients dont 40 étaient porteurs de la dupG, détectée par la PCR-dupG-Fluo et par séquençage Sanger en cas de fréquence allélique variante suffisante. Chez 21 patients, la PCR-dupG-Fluo a identifié une mutation insertionnelle détectée en NGS car différente de la dupG. L'*ASXL1* RATIO variait de un à 40 %, cinq patients avec la dupG présentaient un ratio < 15 %, difficilement visualisable en Sanger. A titre d'exemple, cette méthode nous a permis de détecter l'apparition et de suivre la quantification d'une mutation émergente d'*ASXL1* au cours d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez un patient traité par éculizumab.

Conclusion. La détection de la dupG par analyse de fragment s'avère donc être une technique sensible, rapide et efficace pour pallier les difficultés rencontrées en NGS et également intéressante pour la détection et le suivi des sous-clones.

07-21 Stratégie de priorisation de variants après séquençage ciblé de l'ADN

E. Gilson¹, K. Chabane², S. Diry¹, T. Simone³, E. Ginoux¹, P. Sujobert², V. Chesnais*¹

¹ R&D, Life and Soft, Le Plessis-Robinson ; ² Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ³ Centre de biotechnologies cellulaires, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Introduction. La dissémination du séquençage à haut débit a comme conséquence l'accumulation d'une quantité importante de données nécessitant une analyse approfondie. La bio-informatique permet de répondre à ce besoin depuis le traitement des données brutes en sortie de séquençage jusqu'à l'interprétation des résultats et la hiérarchisation des variants. Cette dernière étape se base sur les résultats d'annotation qualitative et fonctionnelle des variants, afin d'identifier ceux d'intérêt clinique parmi les nombreux variants candidats. Cela repose, le plus souvent, sur l'utilisation de filtres séquentiels qui dépendent de nombreux critères : type de séquençage, nature données obtenues, variants attendus... Face à ces limites, nous avons choisi une approche basée sur un algorithme de machine learning, exploitant les variants et leurs annotations afin de construire une frontière de décision séparant les variants d'intérêts du reste.

Résultats. Dans un premier temps, nous avons construit un pipeline qui permet le traitement et l'annotation des données de séquençage. Nous avons analysé les données de 61 échantillons et obtenu une moyenne de 1222 variants candidats par échantillon. Parmi eux, 0 à 13 variants par patients ont été annotés comme positifs par une analyse manuelle utilisée pour le diagnostic clinique (Huet *et al.* 2018). Nous avons évalué six outils d'appels de variants et observé des différences majeures dans les caractéristiques des variants détectés par chaque outil. Par exemple l'entropie et le pourcentage GC du contexte génomique du variant impactent respectivement la sensibilité de détection de 4/6 et 2/6 variants callers. De même, le taux de faux négatifs obtenus pour les insertions/délétion varie de 0 % à 54 % selon les outils d'appel de variants évalués. Face à cette importante hétérogénéité obtenue sur les outils d'appel de variants, nous avons décidé d'utiliser un modèle de classification afin d'identifier les variants d'intérêt. Dans un souci de performance pure, nous avons choisi un modèle d'ensemble, LightGBM (Ke *et al.* 2017) qui combine la prédiction de plusieurs estimateurs (des arbres de décision). Dans un souci de reproductibilité, nous avons réalisé une recherche des hyperparamètres du modèle en se basant sur un jeu de données d'apprentissage composé de 80 % de nos variants.

La validation a été réalisée sur un jeu de test. Parmi les 56 variants positifs à retrouver, nous avons observé cinq faux négatifs et trois faux positifs. Le score F1 obtenu est de 0,92 et l'aire sous la courbe (AUC) ROC est de 0,952. Ces résultats témoignent d'une bonne séparation des variants d'intérêts grâce au seuil natif de l'algorithme.

Conclusion. Cette étude nous a permis de mettre en place un modèle statistique permettant de réaliser des hiérarchisations de variants dans des contextes biologiques différents afin d'aider à l'interprétation des variants. En effet, ce modèle a pu être validé sur des données publiques issues du séquençage de l'ADN plasmatique circulant (Cohen *et al.* 2018). Dans chaque cas, nous avons entraîné un nouveau modèle sur des données représentatives. La capacité de notre modèle à généraliser doit être ainsi mesurée, ce qui fera l'objet de travaux futurs.

07-22 Apport du suivi moléculaire par séquençage de nouvelle génération des hémopathies myéloïdes : utilité dans la vraie vie ?

C. Friedrich*¹, L. Zalmai¹, AS. Alary¹, B. Burroni², PN. Bories³, F. Suarez⁴, A. Marçais⁴, S. Kaltenbach⁵, I. Radford-Weiss⁵, C. Breal⁶, J. Decroocq⁶, G. Fouquet⁶, B. Deau-Fisher⁶, P. Franchi⁶, M. Vignon⁶,

L. Willems⁶, M. Fontenay¹, S. BARREAU¹, C. Almire¹, N. Chapuis¹, J. Tamburini⁶, D. Bouscary⁶, O. Kosmider¹

¹ Hématologie biologique, Hôpital Cochin, Paris ; ² Laboratoire de pathologie, Hôpital Cochin, Paris ; ³ Laboratoire biochimie, Hôpital Cochin, Paris ; ⁴ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Hématologie biologique, Hôpital Necker, Paris ; ⁶ Hématologie, Hôpital Cochin, Paris

Introduction. En association avec les autres examens de biologie, les données issues d'analyses moléculaires, en particulier basées sur le séquençage nouvelle génération (NGS), sont devenues ces dernières années une source d'information incontournable pour aider au diagnostic et au pronostic des hémopathies myéloïdes, pour optimiser la recherche de la bonne thérapeutique et assurer un suivi adapté des patients. Devant la détection de mutations toujours plus nombreuses, le décryptage et l'informativité des anomalies moléculaires peuvent parfois représenter un challenge. La mise en place de RCP moléculaires permet, grâce à l'expertise des différents acteurs de santé (biologistes, pathologistes et cliniciens), d'optimiser l'utilisation des paysages mutationnels détectés aux différentes étapes de la prise en charge de la maladie. Alors qu'une analyse par NGS est désormais admise au diagnostic à l'aide d'un panel de gènes adaptés, la question de la pertinence du NGS au décours de la maladie se pose encore. À partir d'exemples concrets issus de notre groupe hospitalier et adossés aux discussions menées lors des RCP moléculaires, nous allons tenter d'évaluer l'intérêt du NGS dans le suivi longitudinal des patients atteints d'hémopathies myéloïdes et son intérêt comme outil de médecine personnalisée.

Résultats. Sur une période de trois ans, nous avons établi une cohorte d'observation de 992 patients ayant bénéficié d'une analyse par NGS à orientation d'exploration myéloïde pour des pathologies chroniques ou aiguës, principalement SMD, NMP et LAM. À ce jour, 57 patients ont bénéficié d'au moins deux explorations par NGS au cours de leur prise en charge. 86 % des patients (n = 49) ont bénéficié de deux analyses avec un délai médian de 15 mois entre les deux analyses. Seuls huit patients ont à ce jour bénéficié d'un suivi renforcé avec trois analyses (n = 6) ou plus de trois analyses (n = 2). Basées principalement sur une évolution clinique, les indications des analyses NGS au suivi étaient en majorité : i) recherche de nouvelles cibles thérapeutiques suite à un échec de traitement, ii) suivi de clones minoritaires identifiés lors du diagnostic, iii) apparition ou disparition de nouvelles mutations à l'évolution/rechutes et iv) étude de la persistance des mutations de LAM à la rémission complète (RC). L'ensemble de ces résultats ont été discutés en RCP moléculaire et ont permis une prise en charge personnalisée des patients. Parmi les exemples discutés, nous pourrions développer i) le suivi des mutations d'IDH1 et IDH2 en cas de résistance aux inhibiteurs et la corrélation aux taux de 2-HG sériques ii) l'expansion de sous clones présentant des mutations de CBL ou d'EZH2 au cours de la transformation de SMD en LAM, iii) l'apparition de multiples mutations sous-clonales de gènes de la voie RAS qui ont fait discuter l'utilisation du tramétinib dans la prise en charge, iv) l'encourageante complète disparition des mutations d'une LAM dès la première RC et v) la mise en évidence d'une mutation de type hémato-poïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), issue du donneur, en postallo greffe ayant conduit à une surveillance rapprochée du patient.

Conclusion. A travers ces différents exemples, nous montrons l'importance du NGS dans le suivi de l'évolution de la maladie et son rôle primordial comme outil d'adaptation thérapeutique. Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients, les RCP moléculaires constituent des rendez-vous privilégiés qui permettent le partage de connaissances et la prise de décisions collégiales.

07-23 Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte avec translocation t(4;12) : une étude rétrospective multicentrique sous l'égide du Groupe français de cytogénétique hématologique

V. Parinet^{*1}, E. Chapiro², P. Hirsch³, O. Maarek⁴, S. Defasque⁵, M.J. Mozziconacci⁶, A. Bidei⁷, B. Gaillard⁸, M. Decamp⁹, S. Tondeur¹⁰, J.B. Micol¹¹, N. Auger¹², M. Martin¹³, S. Struski¹⁴, F. Lifermann¹⁵, C. Lefebvre¹⁶, D. Penhler¹⁷, A. Quinquenel¹⁸, C. Bilhou-Nabera¹⁹, F. Nguyen-Khac²⁰, L. Simon²¹, D. Roos-Weil²²

¹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ² Hématologie biologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; ³ CDR Saint-Antoine UMRS938, Université Pierre et Marie Curie, Paris ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, Institut Universitaire d'Hématologie (Hôpital St Louis), Paris ; ⁵ Cytogénétique, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône ; ⁶ Laboratoire de biopathologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁷ Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ⁸ Laboratoire d'hématologie, CHU de Reims - Hôpital Robert-Debré, Reims ; ⁹ Service de génétique, CHU Caen, Caen ; ¹⁰ Laboratoire de génétique des hémopathies, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ¹¹ Service d'hématologie clinique, Gustave Roussy, Villejuif ; ¹² Département de biologie-pathologie, Gustave Roussy, Villejuif ; ¹³ Laboratoire de cytologie clinique et cytogénétique, Hôpital Universitaire

Carémeau - CHU de Nîmes, Nîmes ; ¹⁴ Laboratoire d'hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; ¹⁵ Médecine interne - hématologie, CH de Dax - Côte d'Argent, Dax ; ¹⁶ Institut de biologie et de pathologie, CHU, La Tronche ; ¹⁷ Inserm u918, centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹⁸ Service d'hématologie, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, Reims ; ¹⁹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ²⁰ Service d'hématologie biologique, AP-HP La Pitié Salpêtrière, Paris ; ²¹ Hématologie clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France, Paris ; ²² Hématologie, Pitié Salpêtrière, Paris

Introduction. La translocation t(4;12) est une anomalie récurrente mais rare des LAM avec une incidence estimée à 0,6 %. Elle implique les régions 4q11-q12 et 12p13, entraînant l'expression non constante d'un transcrit de fusion *CHIC2/ETV6*. Seulement une quarantaine de cas a été rapportée dans la littérature, soulignant certaines caractéristiques clinicobiologiques spécifiques (aspect pseudo-lymphoïde des blastes et expression fréquente du CD7) et un pronostic possiblement défavorable avec une médiane de survie inférieure à un an. Cependant, les données concernant le devenir de ces patients et leurs caractéristiques moléculaires étaient fréquemment incomplètes ou manquantes. L'objectif de notre travail était de répertorier les cas d'hémopathies avec t(4;12) afin d'en décrire les caractéristiques cytologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires, mais aussi d'analyser la réponse au traitement et la survie globale de ces patients.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique. Les cas de t(4;12) ont été identifiés avec la collaboration du GFCH. Les données recueillies concernaient la cytologie, l'immunophénotypage, la cytogénétique (conventionnelle et FISH), la biologie moléculaire (panel NGS myéloïde, 40 gènes) et les données cliniques des patients (type de traitement, réponse, survie).

Résultats. Vingt-deux cas de t(4;12) ont été identifiés entre 1995 et 2019 par 15 laboratoires. Ils comprenaient 20 diagnostics de LAM (0/1/2 dans 5/5/5 cas, avec signes de dysmyélopoïèse dans 13 cas) et deux de syndromes myélodysplasiques (un AREB1, un AREB2). Un aspect pseudo-lymphoïde des blastes était observé dans 1/3 des cas et une expression du CD7 et/ou de CD56 dans 90 %. La t(4;12) a été objectivée au diagnostic dans 19 cas et à la rechute dans les trois autres. L'analyse FISH a pu identifier dans 18/18 cas un réarrangement d'*ETV6* et dans 15/17 cas un réarrangement de la région du gène *CHIC2*. La t(4;12) était la seule anomalie cytogénétique dans la moitié des cas. Lorsqu'il existait des anomalies additionnelles (n = 11), la t(4;12) pouvait être clonale (n = 4), sous-clonale (n = 2) ou se trouvait dans un clone indépendant (n = 5). Les mutations associées les plus fréquentes étaient celles des gènes *ASXL1* (n = 7/13, 54%), *TET2* (n = 5/13, 38%), *SRSF2* (n = 5/13, 38%) et *IDH1/2* (n = 5/14, 36%). La médiane d'âge était de 78 ans (56-88). La médiane de survie globale était de 7,5 mois (0,2-22) pour l'ensemble de la cohorte. Seuls 15 patients sur 22 (68 %) ont reçu un traitement à visée antitumorale (chimiothérapie intensive, n = 4 ; agent déméthylant, n = 5). Parmi ceux-ci, les taux de réponse globale et de première rémission complète étaient respectivement de 40 % (n = 6) et 33 % (n = 5). La médiane de survie sans progression chez les patients répondeurs était de 13,7 mois.

Conclusion. Nous rapportons ici la plus grande série d'hémopathies myéloïdes avec t(4;12). Nous confirmons que cette translocation implique le plus souvent un réarrangement du gène *ETV6* et de la région du gène *CHIC2*. De façon intéressante et contrairement à ce qui est observé classiquement avec les translocations récurrentes des LAM, les analyses FISH et moléculaires montrent que la t(4;12) n'est pas toujours un événement oncogénique fondateur. Enfin, dans cette cohorte, la t(4;12) ne semble pas conférer de profil de chimiorésistance mais son pronostic reste péjoratif.

07-24 Vénétoclax en association avec azacitidine ou LD cytarabine comme traitement de première ligne des leucémies aiguës myéloïdes du sujet âgé ou chez le sujet jeune en situation de rechute/réfractaire : expérience monocentrique

R. Bariseel¹, E. Legoff¹, M. Leclerc², S. Bouledroua¹, F. Beckerich¹, C. Robin³, R. Redjoul³, L. Roy³, V. Parinet³, D. Bories⁴, I. Sloma², S. Maury⁵, C. Pautas^{*1}

¹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ² Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, UPEC, Créteil ; ³ Service d'hématologie, CHU Henri Mondor, AP-HP et UPEC, Créteil ; ⁴ Laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁵ Service d'hématologie clinique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex

Introduction. Le vénétoclax (VEN), un inhibiteur de Bcl2, a montré des résultats très prometteurs pour les leucémies aiguës myéloïdes des sujets âgés (Di Nardo et al Lancet Oncol 2018, Wei et al JCO 2019) en association avec la cytarabine à faible dose (LD-ARAC) ou les agents hypométhylants (HM). Du fait de son AMM préexistante dans la LLC,

facilitant l'accès au médicament, cette combinaison est de plus en plus utilisée dans la prise en charge des LAM. Nous rapportons ici notre expérience, monocentrique de l'association VEN + LD ARAC ou HM dans des LAM de novo non éligibles à un traitement intensif ou des LAM en rechute ou réfractaires.

Patients et méthodes. Étude rétrospective du 09/2018 au 12/2019, monocentrique, observationnelle. Bilan diagnostique de la LAM classique avec cytométrie en flux, étude cytogénétique conventionnelle, biologie moléculaire et NGS. Évaluation de la réponse selon les critères ELN2017 pour les patients ayant reçu au moins un cycle.

Résultats. Un total de 20 patients (neuf H/11 F) a reçu une combinaison VEN-LD ARAC ou HM. L'âge médian était de 74 ans (27-83). Seize patients (80 %) présentaient une LAM de novo, quatre (20 %) une LAM secondaire ; deux (10 %) ELN favorable, 10 (50 %) ELN intermédiaire, huit (40 %) ELN défavorable. Dix patients avaient une LAM nouvellement diagnostiquée dont quatre pts en 1^{re} ligne de traitement (TT), six pts > 1 ligne de TT. Les 10 autres patients avaient une LAM en rechute dont trois pts en 1^{re} ligne de TT pour la rechute et sept pts > 1 ligne de TT pour la rechute. Le taux moyen de blastes médullaires à l'initiation du VEN était de 34 %. Le VEN était associé à la cytarabine (20 mg × 2/J en SC × 10 j) pour cinq (25 %) pts et à l'azacitidine (75 mg/m² × 7 j) pour 15 (75 %) pts. La durée de traitement du VEN par cycle était de 28 J pour 10 (50 %) pts, et de 14 J pour les 10 autres patients.

Les réponses ont été évaluées après un ou deux cycles pour les 20 patients. Six (30 %) patients étaient en CR dont deux en CR MDR, trois (15 %) en CRi, trois (15 %) en MLFS (*morphologic leukemia free state*), deux (10 %) en réponse partielle, six (30 %) étaient en échec. Trois des neuf (33 %) pts en 1^{re} ligne de TT du diagnostic ou de la rechute et 6/11 (54 %) pts > 1 ligne de TT du diagnostic ou de la rechute ont obtenu une RC/RCi.

Avec un suivi médian de 7,5 mois (1,5 à 21 mois), huit (40 %) pts sont décédés : sept pts de progression et un patient d'infection en satut de MLFS. Parmi les 12 pts restants, et un recul médian de neuf mois, six pts sont encore sous traitement. Deux patients ont pu être allogreffés : un patient présentant une LAM de novo réfractaire EV1 + allogreffé en MLFS, qui est toujours en RC à M16 postallogreffe et une patiente LAM NPM1+, FLT-ITD + en rechute postallogreffe, allogreffée une seconde fois, vivante à 45 J postallogreffe. Les effets secondaires étaient principalement : neutropénies grade 3-4 pour tous les patients, thrombopénies grade 3-4 pour 16 (80 %) pts, décès toxique pour un pt, infections/neutropénie fébrile pour 16 (80 %) pts dont une réactivation EBV, syndrome de lyse pour trois (15 %) pts.

Conclusion. L'association VEN + LD-ARAC ou HM permet de l'obtention de 45 % de RC+RCi pour des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive ou en échec de chimiothérapie. Ce traitement est responsable de cytopénies prolongées et profondes, pouvant se compliquer d'infections nécessitant une surveillance rapprochée au cours des premiers cycles.

07-25 Impact pronostique des phénotypes aberrants dans les leucémies aiguës lymphoblastiques

I. Turki¹, N. Louati^{*1}, I. Frikha², Y. Fakhfakh², T. Rekik¹, S. Hdiij², H. Mnif¹

¹ Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les phénotypes aberrants dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) sont décrits dans la littérature mais avec des fréquences variables entre les études publiées. Certains marqueurs aberrants sont reconnus comme corrélés à un mauvais pronostic. Notre objectif est d'évaluer l'impact pronostique des antigènes aberrants dans les LAL traitées.

Patients et méthodes. Notre étude est rétrospective concernant 86 cas de LAL (lymphome de Burkitt et LAL 3 de la FAB exclus) adultes et pédiatriques diagnostiqués et traités. L'immunophénotypage a été réalisé par le cytomètre BD FACS Canto II[®] après incubation avec des anticorps monoclonaux marqués à différents fluorochromes. L'expression aberrante correspond à l'expression d'un ou de plusieurs antigènes de l'autre lignée lymphoïde et/ou myéloïde. Nous avons étudié l'impact de l'expression aberrante sur la rémission complète (RC) et la survie de rechute précoce (recul de 1 an). Nous avons exclu les cas avec des données manquantes.

Résultats. Nous avons analysé 83 cas de LAL traitées. Une expression aberrante a été retrouvée dans 44 % des LAL dont 60 % dans les LAL-B et 40 % dans les LAL-T. Les marqueurs aberrants étaient de type lymphoïde dans 53 % des cas et myéloïde dans 47 % des cas. Un ou plusieurs antigènes myéloïdes (CD13, CD33, CD117 et CD65) ont été exprimés dans environ 47 % des cas (12 cas dans LAL-B, six cas dans LAL-T). Le CD33 était le plus exprimé (34 % des cas : neuf cas dans LAL-B ; quatre cas dans LAL-T). Le CD117 était exprimé dans 13 % des cas qui étaient tous des LAL-T. Le CD13 était exprimé dans 10,5 % des cas (trois cas dans LAL-B, un cas dans LAL-T). Le CD15 était l'antigène le moins exprimé (2,5 % des cas ; un cas de LAL-B). L'expression aberrante de marqueur lymphoïde T dans les LAL-B était représentée par CD7 (trois cas) et CD2 (un cas). Dans les LAL-T, les aberrances lymphoïdes étaient CD79a (10 cas) et CD56 (quatre cas). L'association entre aberrances lymphoïdes B ou T et antigènes

myéloïdes dans la LAL a été notée dans quatre cas. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'expression d'antigène myéloïde et un faible taux de RC (71 % vs 84 % ; p = 0,27). De plus, aucun antigène myéloïde ou lymphoïde n'était associé à risque plus élevé d'échec d'induction. La rechute n'était pas corrélée à une expression myéloïde aberrante dans la LAL (9 % vs 34 %). L'expression de CD79a ou CD56 dans les LAL-T n'était pas aussi associée à un taux plus élevé de rechute (33 % vs 46 %, p = 0,33 et 33 % vs 42 %, p = 0,86 respectivement).

Conclusion. L'analyse de l'expression des marqueurs aberrants dans la LAL ne semble pas avoir un impact pronostique évident dans notre étude. Dans la littérature, la corrélation des phénotypes aberrants avec la valeur pronostique reste toujours controversée. La recherche d'anomalies moléculaires associées et le développement d'un suivi optimal de la maladie résiduelle, seraient intéressants dans ce contexte.

07-26 Anomalies moléculaires associées à l'hématopoïèse clonale dans les hémopathies myéloïdes induites

S. Khalife Hachem¹, K. Saleh¹, F. Salviat², F. Pasquier¹, A. Tarabay¹, C. Quivoron³, C. Willekens⁴, S. Cotteret⁴, V. Saada⁴, O. Caron⁵, IM. Vaz-Luis⁵, A. Leary⁵, S. Delalogue⁵, F. Rosselli⁶, H. Raslova⁷, I. Antony-Debré⁷, E. Solary¹, S. De Botton¹, C. Marzac⁴, JB. Micol^{*1}

¹ Service d'hématologie clinique, Gustave Roussy, Villejuif ; ² Service de biostatistiques, Gustave Roussy, Villejuif ; ³ Laboratoire de recherche translationnelle, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; ⁴ Hématologie biologique, Gustave Roussy, Villejuif ; ⁵ Département d'oncologie médicale, Gustave Roussy, Villejuif ; ⁶ UMR8200 CNRS, CNRS, Villejuif ; ⁷ Inserm, U1009, Université Paris-Sud, Gustave Roussy, Villejuif

Introduction. Les hémopathies myéloïdes induites (HMI) sont secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie administrées pour le traitement d'un cancer antérieur. Les HMI sont souvent de mauvais pronostic. La préexistence d'une hématoïèse clonale (CHIP) pourrait être à l'origine de l'émergence d'HMI. Dans les cancers gynécologiques et du sein, ces CHIP ont été décrites chez environ 25 % des patientes (Coombs *et al*). Dans ce contexte, nous avons décrit, au stade d'HMI, l'incidence des « mutations associées à des CHIP (MAC) » et leur impact sur la survie.

Patients et méthodes. Dans cette étude rétrospective monocentrique ont été incluses des patientes traitées entre 2004 et 2018 pour HMI et ayant comme antécédent un cancer gynécologique ou du sein. Une analyse moléculaire par NGS au stade d'HMI a été effectuée (panel de 77 gènes). Les mutations les plus fréquemment décrites dans les papiers originaux de CHIP étaient : *ASXL1*, *ASXL2*, *ATM*, *BCOR*, *CBL*, *CHEK2*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *PPM1D*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2* et *TP53*. Celles-ci définissent les « mutations associées à des CHIP (MAC) ». De plus, trois sous-groupes ont été définis (selon Lindsley *et al*) : « *TP53/PPM1D* », « *SMD/LAM* avec mutations *SMD* » et « *de novo/pan LAM* ». Les analyses statistiques (Chi², test de Mann-Whitney, OS) ont été pratiquées avec le logiciel R version 3.6.1.

Résultats. 77 patientes ont été identifiées dont 49 atteintes de LAM (dont 41 % de pronostic défavorable) et 29 de SMD (86 % de risque intermédiaire-2 ou haut).

Cinquante-quatre (70 %) avaient des MAC incluant *TP53* (31 %), *DNMT3A* (19 %), *TET2* (12 %), *IDH2* (10 %), *PPM1D* (9 %) et *SRSF2* (8 %). Comparativement aux patientes MAC-, elles avaient un intervalle médian entre le cancer et la survenue d'HMI plus long (6,4 ans vs 3 ans, p = 0,01), étaient plus âgées (64,5 vs 56 ans, p = 0,01), avaient une tendance à être plus atteintes de SMD (43 % vs 22 %, p = 0,08), étaient moins traitées intensivement (35 % vs 65 %, p = 0,04), sans impact sur l'OS (14,3 mois vs 16 mois, p = 0,2), à l'inverse de la classification de Lindsley modifiée (*TP53/PPM1D* OS à 12 mois, *SMD* à 14,6 mois, *de novo/pan LAM* à 25,3 mois, p < 0,001) en analyse uni et multivariée. Au sein des MAC+, l'OS était négativement influencée par le type de cancer (ovaire vs sein ; p = 0,018), le nombre de lignes de traitement antérieures (p = 0,03), l'utilisation de radiothérapie (p = 0,04), le stade OMS (≥ 2 vs 0/1 ; p < 0,001), le stade du cancer au diagnostic d'HMI (évolutif vs rémission/stable ; p < 0,001), l'existence de mutation affectant un gène de réparation de l'ADN (p < 0,001), l'absence de traitement intensif (p < 0,001) pour l'HMI et l'absence d'allogreffe (p = 0,005).

Conclusion. Les patientes MAC+ au stade d'HMI sont plus âgées et ont un délai d'apparition de l'HMI plus long. Plus que leur présence en elle-même, le type de MAC semble avoir un impact sur l'OS, qui apparaît péjoratif dans le cas de mutations impliquées dans les voies de la réparation de l'ADN.

07-27 Impact du facteur de transcription XBP1s sur la progression des leucémies aiguës myéloïdes

M. Jaud^{*1}, C. Philippe², M. Nivei³, M. Farcé⁴, C. Touriol¹, P. Brousset⁵

¹ Équipe 7, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Toulouse ;

² Barts Cancer Institute, Barts Cancer Institute, Londres, Royaume Uni ;

³ Centre de lutte contre le cancer Eugène marquis, Centre Eugène Marquis, Rennes ; ⁴ Plateau technologique, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Toulouse ; ⁵ Département de pathologie, centre hospitalier universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse

Introduction. Les cellules cancéreuses sont soumises à de nombreux stress. Un taux de prolifération élevé est synonyme d'une production rapide et accrue de protéines : afin de faire face aux perturbations qu'engendre une accumulation de protéines mal conformées, une réponse adaptative est déclenchée au niveau du réticulum endoplasmique : la réponse UPR (*unfolded protein response*). L'UPR est relayée par trois senseurs transmembranaires du réticulum : PERK (*protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase*), IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*) and ATF6 (*activation transcription factor 6*). IRE1 est la branche de l'UPR la plus conservée. Une fois activée, IRE1 active une sous-unité endoribonucléase qui catalyse l'épissage non-conventionnel de l'ARNm de *X-box binding protein-1* (XBP1). Après ligation, l'ARNm épissé est traduit en un facteur de transcription XBP1s (s pour *spliced*) biologiquement actif.

Une étude clinique a révélé que l'activation de l'UPR, plus particulièrement l'expression de XBP1s, chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) était positivement corrélée à une amélioration du pronostic global des patients.

Résultats. Afin de clarifier ces effets sur des cellules de LAM, nous avons généré un modèle d'expression inductible de XBP1s à partir de différentes lignées de LAM.

Nous avons pu montrer que l'activation spécifique de XBP1s dans ces cellules conduit à un arrêt de la prolifération accompagné d'une induction de l'apoptose. De plus, une activation plus modérée améliore la sensibilité des cellules à différents agents chimiothérapeutiques tels que l'Aracytine ou la doxorubicine, ainsi qu'à des agents de thérapie ciblée, tels que les inhibiteurs de FLT3. Enfin, une activation chronique de XBP1s induit la différenciation des cellules de LAM.

Des analyses à grande échelle nous ont permis d'identifier des cibles transcriptionnelles de XBP1s, le micro-ARN-22 et le micro-ARN-148a-3p, chacun impliqués dans les phénotypes observés, mais aussi des cibles indirectes, comme le facteur de transcription C-MYB, réprimé en présence de XBP1s. Nous avons confirmé l'implication de miR-22 dans les phénotypes d'apoptose et de chimiosensibilité, mais aussi celle de miR-148a-3p et C-MYB dans l'induction des cellules en différenciation.

Conclusion. Prises ensemble, nos recherches montrent que XBP1s active une puissante réponse antileucémique, en jouant sur trois grandes hallmarks de la LAM, la prolifération, la résistance au traitement et le blocage de différenciation, et soulèvent ainsi le potentiel clinique d'une thérapie basée sur l'activation de la voie IRE1/XBP1s.

07-23 Growth différenciation factor 11, membre de la famille du facteur de croissance transformant β : un nouvel acteur dans les leucémies aiguës myéloïdes ?

J. Siavellis^{*1}, I. Cruz Moura², O. Hermine³, V. Bardet⁴

¹ Unité Inserm 1163, Institut Imagine, Paris ; ² Cochin, Inserm, Paris ;

³ Hématologie/centre de référence de l'hémophilie, AP-HP, Paris ; ⁴ Service d'hématologie-immunologie-transfusion, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt

Introduction. Malgré les progrès récents dans le diagnostic et la classification des leucémies aiguës myéloïdes, un certain nombre de patients sans facteur pronostique péjoratif rechute. La voie du facteur de croissance transformant β (TGF- β) a un rôle physiopathologique, pronostique dans certains cancers. Nous avons montré que dans les thalassémies, la production de ROS liés aux hémichromes est responsable de la production d'un membre de la famille du TGF- β , le GDF-11 (pour *growth différenciation factor 11*) (Dussiot et al. Nat Med 2014). L'inhibition de l'action autocrine du GDF-11 sur les érythroblastes entraîne leur apoptose et ainsi diminue l'érythropoïèse inefficace, permettant aux cellules F de s'expandre et ainsi d'augmenter l'hémoglobine. Les ROS étant élevés dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) nous avons fait l'hypothèse que ces cellules pourraient produire du GDF11.

Résultats. *In silico*, l'analyse transcriptomique de la base de données Leukemia Mile Study à l'aide de Bloodspot montre que *GDF11* est augmenté dans tous les sous-groupes de LAM par rapport à des moelles issues de sujets sains ($p < 0,001$), et que les gènes de ses récepteurs ALK5, ALK4, ACVR2A et ACVR2B sont exprimés. Les taux plasmatiques de GDF11 étaient plus élevés dans les LAM (patients inclus dans le protocole LAMIR2009, $n = 184$) que chez les sujets sains ($n = 28$) (14 vs 6 pg/mL, $p = 0,01$). L'expression plasmatique de GDF11 n'était pas corrélée au pourcentage de blastes médullaires ou sanguins, ni au taux d'hémoglobine. Les patients avec un taux supérieur ou égal à 40 pg/mL, ont reçus plus souvent deux cures pour obtenir la RC (38 % vs 23 %, $p > 0,05$). La survie globale (OS) était inférieure dans le groupe avec des taux de GDF11 ≥ 40 pg/mL (1016 j vs non atteinte, $p = 0,1$), les médianes ne

sont pas atteintes dans les deux groupes pour la survie sans progression (DFS). Parmi les patients ayant un taux de GDF11 ≥ 40 pg/mL, l'OS était plus courte chez les patients ayant nécessité deux cures de chimiothérapie ou plus pour obtenir la rémission complète que chez ceux ayant nécessité une seule cure de chimiothérapie (487 jours vs non atteinte, $p = 0,0064$). Une étude multivariée est en cours pour analyser en fonction des données moléculaires si GDF-11 est un facteur indépendant du pronostic.

In vitro l'inhibition de GDF11 à l'aide d'un anticorps neutralisant induisait l'apoptose dans toutes les lignées de LAM (cinq sur 5) et dans huit sur 10 échantillons de blastes primaires, de façon dose-dépendante. Des résultats préliminaires suggèrent que cette mort est associée à des changements de l'activité oxydative et glycolytique de la mitochondrie. Des expériences *in vivo* chez la souris NOD-SCID sont en cours en monothérapie ou en combinaison en particulier avec des antagonistes des protéines BH3.

Conclusion. Nos résultats suggèrent que le GDF11 pourrait être un marqueur pronostic des LAM et une nouvelle cible thérapeutique en utilisant par exemple le Luspatercept seul ou en combinaison.

07-29 Blinatumomab chez des enfants ayant une leucémie aiguë lymphoblastique de la lignée B en rechute/réfractaires ou en mauvaise réponse moléculaire : actualisation des données de 110 patients traités dans le cadre de l'étude RIALTO

B. Brethon^{*1}, F. Locatelli², G. Zugmaier³, P. Bader⁴, S. Jeha⁵, PG. Schlegel⁶, JP. Bourquin⁷, R. Handgretinger⁸, C. Rossig⁹, C. Chen-Santel¹⁰

¹ Hématologie et Immunologie Pédiatrique, hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris ; ² Department of Hematology/Oncology and cell and gene therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie ; ³ Département médical, Amgen Research (Munich) GmbH, München, Allemagne ; ⁴ Children and adolescents, University children's Hospital Frankfurt, Francfort, Allemagne ; ⁵ Oncology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, États-Unis ; ⁶ Pediatrics, University Children's Hospital, Wuerzburg, Allemagne ; ⁷ Pediatric Oncology, Children's Research Center, Zurich, Suisse ; ⁸ Oncology, University Children's Hospital, Tuebingen, Allemagne ; ⁹ Oncology, University Children's Hospital, Muenster, Allemagne ; ¹⁰ Oncology, Charité University Médecine Berlin, Berlin, Allemagne

Introduction. Même si la survie des enfants et adolescents ayant une LAL a progressé, leur rechute ou le caractère réfractaire au traitement (ttt) est une des premières causes de décès chez les enfants atteints de cancer. Le blinatumomab (Blin), anticorps bispécifique, active lymphocytes T cytotoxiques du pt pour détruire cellules B cibles. Résultats de RIALTO, programme d'accès précoce au médicament chez pts d'âge pédiatrique ayant une LAL R/R CD19+ (≥ 2 rechutes, rechute après allogreffe cellules souches hématopoïétiques [CSH] ou en situation réfractaire) avec ≥ 5 % de blastes ou < 5 % mais maladie résiduelle (MRD) $\geq 10^3$. Blin : perfusion continue, cycles de six semaines (quatre semaines de ttt puis deux semaines sans), cinq cycles maximum. Pts avec tx blastes < 25 % ont reçu 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ d'emblée, pts avec tx ≥ 25 % ont reçu 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ (J1-7 du C1) puis 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$. Modification du ttt (greffe de CSH) non définie par protocole et laissée à l'appréciation de l'investigateur. Critère principal : incidence événements indésirables (EI) durant ttt (AT) et liés au ttt (LT). Critères secondaires : réponse cytologique complète (RC, < 5 % blastes), réponse MRD ($< 10^4$, évaluée par PCR ou cytométrie de flux) lors des deux premiers cycles, survie sans rechute (SSR), survie globale (SG) et tx de greffe de CSH après blin. Données obtenues au plus tard le 27 septembre 2018.

Patients et méthodes. Enfants et adolescents de > 28 jrs à < 18 ans avec LAL R/R CD19+ (≥ 2 rechutes, rechute après allogreffe cellules souches hématopoïétiques [CSH] ou en situation réfractaire) avec ≥ 5 % de blastes ou < 5 % mais maladie résiduelle (MRD) $\geq 10^3$. Blin : perfusion continue, cycles de six semaines (quatre semaines de ttt puis deux semaines sans), cinq cycles maximum. Pts avec tx blastes < 25 % ont reçu 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ d'emblée, pts avec tx ≥ 25 % ont reçu 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ (J1-7 du C1) puis 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$. Modification du ttt (greffe de CSH) non définie par protocole et laissée à l'appréciation de l'investigateur. Critère principal : incidence événements indésirables (EI) durant ttt (AT) et liés au ttt (LT). Critères secondaires : réponse cytologique complète (RC, < 5 % blastes), réponse MRD ($< 10^4$, évaluée par PCR ou cytométrie de flux) lors des deux premiers cycles, survie sans rechute (SSR), survie globale (SG) et tx de greffe de CSH après blin. Données obtenues au plus tard le 27 septembre 2018.

Résultats. 110 pts inclus : âge médian de 8,5 ans (IC95 % 0,4-17,0), 60 % âgés de 7 à 17 ans, 61 % avec des blastes < 50 % à l'inclusion, 11 % avec des blastes < 5 % ($n = 12$ avec MRD $\geq 10^3$). Aucun des 12 avec MRD positive à l'inclusion n'a reçu greffe auparavant. Tts antérieurs reçus : greffe (41 %), blin (5 %) ; 56 % des pts ont ≥ 2 rechutes. Parmi les 110 pts traités par blin : 99 % ont présenté des EIAT, dont 65 % de grade ≥ 3 : événements neurologiques (EN, 6 %), syndrome de relargage cytokinique (SRC, 2 %), cytopénies (38 %), élévation des enzymes hépatiques (13 %), infections (18 %) et neutropénie (14 %). EILT retenu chez 74 % des pts, dont 36 % de grade ≥ 3 et 26 % jugés graves. EILT de grade ≥ 3 : EN (5 %), SRC (2 %), cytopénies (9 %), élévation enzymes hépatiques (4 %), infections (5 %) et neutropénie (6 %). En raison EILT, 22 % interruption ttt et 5 % arrêts. Neuf EI fatals tous dus à la rechute et à l'évolution de la maladie, donc non liés au blin. Parmi les 98 pts avec des blastes ≥ 5 % à l'inclusion, 58 (59 %) ont obtenu une RC et 20 (20 %) ont progressé (blastés ≥ 25 %) après deux premiers cycles. Parmi 58 pts en RC : 39 (67 %) avait une récupération hématologique complète, 46 (47 %) réponse MRD et 36 (62 %) greffés après obtention de la RC. Les deux pts avec t(17;19) ont obtenu une RC avec réponse MRD. Parmi les quatre pts avec une trisomie 21 : trois RC avec réponse MRD. Parmi les 12 pts avec des blastes < 5 % mais MRD $\geq 10^3$ à l'inclusion : 11 (92 %) en

RC, un en réponse MRD et un (8 %) avec maladie en progression. Tx de réponse supérieur chez pts avec charge tumorale plus faible à l'inclusion. Parmi 98 pts avec des blastes $\geq 5\%$ à l'inclusion : SG médiane 13,1 mois (IC95 %, 9,8-21,3) après un suivi médian de 17,4 mois. Pour pts en RC après deux premiers cycles, SSR médiane 8,5 mois (IC95 %, 3,4-NE) après un suivi médian de 11,2 mois, 38 % des pts ont rechuté et 9 % sont décédés.

Conclusion. Profil de tolérance du blin chez les enfants et adolescents inclus dans RIALTO acceptable et concorde avec résultats autres études pédiatriques sur blin. Un tx élevé de RC et des réponses MRD obtenus avec faible tx de rechute ou de progression. Ces données montrent que Blin peut être une option thérapeutique pour des enfants ayant une LAL R/R.

07-30 Effet des comutations et de la fréquence allélique du variant FLT3-ITD dans la réponse au quizartinib ou à la chimiothérapie de rattrapage chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde en rechute/réfractaire

E. Raffoux^{*1}, A. Perle², J. Cortes³, S. Ganguly⁴, S. Khaled⁵, A. Kramer⁶, G. Martinelli⁷, N. Russell⁸, K. Chang⁹, DE. Mires⁹, K. Kato⁹, Y. Yuhu⁹, L. Xu⁹, S. Korkhov¹⁰, T. Gunnell¹⁰, H. Sumi¹¹, A. Lesegetain⁹, F. Berisha⁹, T. Isoyama¹¹, CE. Dos Santos⁹, M. Levis¹²

¹ Département hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ² Abramson cancer center, Abramson Cancer Center, Philadelphia, États-Unis ; ³ Department of leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, États-Unis ; ⁴ Department of Hematology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, États-Unis ; ⁵ Department of Hematology/hct, City of Hope National Medical Center, Duarte, États-Unis ; ⁶ Klinische Kooperationsvereinigung molekulare hämatologie/onkologie, Universität Heidelberg and German Cancer Research Center, Heidelberg, Allemagne ; ⁷ Irsst, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS, Meldola, Italie ; ⁸ Department of Hematology, University of Nottingham, Nottingham, Royaume Uni ; ⁹ Daiichi sankyo, Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, États-Unis ; ¹⁰ Translational informatics & computational biology data scientist ii, Precision for Medicine, Inc., Boston, États-Unis ; ¹¹ Medical Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd. Headquarter, Chuo City, Japon ; ¹² Department of Hematology, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, États-Unis

Introduction. Le quizartinib (Q), inhibiteur puissant et sélectif de FLT3 (FLT3i), administré *per os* une fois par jour, a montré une amélioration significative de la survie vs chimiothérapie de rattrapage (CT) chez des pts atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) FLT3-ITD en rechute/réfractaire (R/R) dans l'essai international randomisé de phase III QuANTUM-R (Cortes *et al.* *Lancet Oncol*, 2019). Les patients (pts) étaient randomisés 2:1 entre Q en monothérapie ou CT, pré-sélectionnée selon le choix de l'investigateur. Cette analyse rapporte les effets des comutations présentes à l'inclusion et de la fréquence allélique du variant (FAV) FLT3-ITD sur la survie globale (SG) et la réponse (rémission complète composite [RC]) induite par Q et CT.

Patients et méthodes. 37 gènes couramment mutés dans la LAM ont été analysés à partir d'échantillons de moelle osseuse recueillis à l'inclusion chez 304 pts (82,8 % de la population ITT [N = 367 ; Q, n = 245 ; CT, n = 122]) par NGS (Customized Archer[®] Core Myeloid). Le statut mutation + a été défini comme ≥ 1 mutations détectées dans la région génétique avec une limite de la FAV de 2,7 %. La FAV FLT3-ITD a été mesurée séparément par le test FLT3mut Navigate de BioPharma (PCR, limite de la FAV fixée à 3 %). Les FAV FLT3-ITD faibles ou élevées ont été définies comme $\leq 25\%$ et $> 25\%$ respectivement.

Résultats. Outre FLT3-ITD, cinq comutations principales ont été détectées : DNMT3A mut (n = 182/304, 59,9%), NPM1 mut (n = 168/304, 55,3%), TET2 mut (n = 98/304, 32,2%), IDH1/2 mut (n = 49/304, 16,1%) et CEBPA mut (n = 46/304, 15,1%). La SG médiane était plus élevée avec Q vs CT chez les pts avec DNMT3A mut, TET2 mut, IDH1/2 mut et NPM1 mut, contrairement à CEBPA mut (tableau). Les taux de RC étaient plus élevés avec Q vs CT pour chacune des cinq comutations. Concernant les mutations monogéniques, la SG médiane (SGm) la plus élevée a été observée chez les pts CEBPA mut traités par Q ou CT (37 et 37,6 semaines (sem) respectivement). La majorité des pts NPM1 mut présentant également DNMT3A mut (138/168, 82 %), les permutations de ces deux mutations ont été analysées. Chez les pts NPM1 wt/DNMT3A mut, la SGm était significativement plus longue avec Q vs CT (39,3 vs 19,6 sem respectivement ; HR, 0,239 ; p = 0,003), tandis que chez les pts NPM1 mut/DNMT3A mut, la SGm était plus courte et similaire entre les deux bras (23,6 vs 23,4 sem respectivement). Le traitement par Q a permis d'obtenir une SGm significativement plus longue vs CT chez les pts avec une FAV FLT3-ITD élevée (23,9 vs 17 sem respectivement ; HR, 0,689 ; p = 0,0148), tandis que la SGm chez les pts avec une FA FLT3-ITD faible était similaire (34,1 vs 26,6 sem respectivement ; HR, 0,857 ; p = 0,535).

Conclusion. Il s'agit de la première évaluation de l'impact des comutations sur les résultats cliniques, dans le cadre d'un large essai

incluant des pts atteints de LAM FLT3-ITD R/R, traités par Q. Ainsi, les principales comutations identifiées lors de cette analyse ont montré qu'elles influencent la SG et la réponse au Q comparativement à CT. Malgré des taux relativement faibles de RC chez les pts IDH1/2 mut, ces pts, ainsi que les pts NPM1 wt sont ceux qui ont bénéficié le plus du traitement par Q vs CT. CEBPA mut était associé avec des taux de RC élevés quel que soit le bras de traitement. Les taux de RC étaient plus élevés chez les patients NPM1 mut traités par Q vs CT. Un ratio allélique FLT3-ITD élevé était associé à un mauvais pronostic et Q a permis une amélioration significative de la SG des pts FAV FLT3-ITD élevée par rapport à CT. Ces résultats tendent à montrer que les effets modulateurs des comutations sur la réponse au traitement diffèrent pour Q par rapport aux autres FLT3i.

07-31 Qualité de vie des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en France

S. Lepretre¹, C. Touboul², A. Flinois³, C. Giannopoulou⁴, JV. Chauny⁵, G. Désaméricq^{*6}

¹ Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; ² Real world evidence epidemiology & observational research, Kantar Health, Paris ; ³ Oncologie, Kantar Health, Paris ; ⁴ Global Health Economics, Amgen (Europe) GmbH, Risch-Rotkreuz, Suisse ; ⁵ Heor, Amgen France, Boulogne Billancourt ; ⁶ Epidemiologie, Amgen France, Boulogne Billancourt

Introduction. La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de cellules médullaires immatures précurseurs de la lignée lymphoïde. Jusqu'à présent, la grande majorité des recherches sur la LAL chez les patients adultes étaient axées sur l'efficacité mais très peu sur la qualité de vie des patients. Cette étude porte sur la qualité de vie des patients adultes atteints de LAL, à la fois en première ligne et en rechute.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude transversale non interventionnelle et multicentrique, menée en France, ayant inclus des patients adultes atteints de LAL à cellules B, indépendamment du statut traitement (patients actuellement traités ou non) et de la ligne de traitement (en première ligne ou en rechute), durant la période du 30 mars 2018 au 18 janvier 2019. Dans une partie rétrospective, des données sociodémographiques et cliniques ont été extraites des dossiers médicaux des patients, et dans une partie prospective, les patients ont rempli le questionnaire de qualité de vie spécifique du cancer « QLQ-C30 » de l'EORTC. Des régressions linéaires multiples ont été effectuées pour déterminer l'effet des facteurs indépendants sur la qualité de la vie.

Résultats. Au total, 219 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian au moment de l'inclusion était de 57 ans (18 à 88 ans). Près des deux tiers des patients (61 %) étaient des hommes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 52,3 ans (cinq à 88 ans) et le délai médian depuis le diagnostic était de 1,5 an. Au moins un test de maladie résiduelle minimale (MRD) a été réalisé chez 189 patients en première ligne (86,3 %), chez 33 patients en première rechute (41,8 %) et chez neuf patients en seconde rechute (56,3 %).

Le score de l'état de santé global/qualité de vie le plus faible a été observé chez les patients qui n'étaient pas en RC/RC hématologique (40,0 \pm 21,8) et chez les patients en rechute (49,1 \pm 23,9). Le score des patients n'ayant pas eu de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) était inférieur à celui des patients ayant déjà eu une greffe de CSH (58,6 \pm 24,0 vs 67,2 \pm 18,6) et le score des patients ayant une MRD positive était inférieur à celui des patients ayant une MRD négative (52,7 \pm 15,6 vs 69,2 \pm 17,1). Le score des patients actuellement traités ou ayant terminé le traitement depuis moins de six mois était inférieur à celui des patients ayant terminé le traitement depuis six à 12 mois, 12 à 24 mois, et plus de 24 mois (54,9 vs 66,2 vs 68,9 vs 73,5). Aucune différence n'a été notée entre les patients avec absence du chromosome Philadelphie (Ph-) et ceux avec présence du chromosome Philadelphie (Ph+).

Dans l'analyse de régression multivariée, le statut de MRD était un facteur prédictif de la qualité de vie (p < 0,01), ainsi que l'anémie, la ligne de traitement, le dernier nombre de globules blanc dans le sang, le nombre de traitements de consolidation/d'entretien reçus (p < 0,05) et les comorbidités (p < 0,05) (R² = 0,36).

Conclusion. Il s'agit de la première étude à rapporter la qualité de vie chez des patients adultes atteints de LAL en France. Comme attendu, la ligne et la réponse au traitement ont un impact sur la qualité de vie. En analyse multivariée, on observe un impact significatif du statut MRD sur la qualité de vie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'impact du statut MRD sur la qualité de vie.

07-32 Utilisation en vie réelle du blinatumomab dans la leucémie aiguë lymphoblastique en France : étude de cohorte à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information national

T. Cluzeau¹, JV. Chauny², M. Berkts³, C. Giannopoulou⁴, G. Désaméricq^{*5}, R. Jolivel⁶, L. Lamarsalle⁶

¹ Inserm U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Nice ; ² Heor, Amgen France, Boulogne Billancourt ; ³ Global Health Economics, Amgen, Denham, Royaume Uni ; ⁴ Global Health Economics, Amgen (Europe) GmbH, Risch-Rotkreuz, Suisse ; ⁵ Epidemiologie, Amgen France, Boulogne Billancourt ; ⁶ Heva, HEVA, Lyon

Introduction. La commission de la transparence a souhaité disposer de données en pratique réelle française chez des patients traités par blinatumomab, un anticorps monoclonal bispécifique CD19/CD3 qui a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France à partir d'octobre 2015 pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire (RR), ou en rémission hématologique complète avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD). Une étude observationnelle a été menée pour décrire les caractéristiques des patients adultes atteints de LAL traités par blinatumomab ainsi que son utilisation en vie réelle.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude longitudinale observationnelle rétrospective, à partir des bases de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI national). Les patients adultes (≥ 18 ans), ayant commencé un traitement par blinatumomab (ATU ou liste en sus) pour une LAL (code CIM-10 C91.0), durant la période du 1^{er} novembre 2015 au 31 décembre 2018 ont été inclus et suivis jusqu'au décès, la perte de vue ou la fin de l'étude (31 décembre 2018). Les caractéristiques sociodémographiques, le contexte de prescription et les comorbidités d'intérêt ont été décrits à l'initiation en utilisant les données disponibles depuis 2006 (première année de disponibilité des données dans PMSI).

Résultats. Durant la période d'étude, 309 patients adultes ayant une LAL ont entrepris un traitement par blinatumomab. L'âge moyen des patients était de 47 ans (std 17,3), dont un tiers (29,8 %) de plus de 60 ans. Le sex-ratio était déséquilibré en faveur des hommes (58,9 %). L'année précédant la date d'initiation du traitement par blinatumomab, la majorité des patients (58,9 %) avaient au moins une comorbidité comme : des antécédents de neuropathie (28 %), de maladies cardiovasculaires (24 %), d'hypertension (14 %), d'insuffisance rénale (12 %) et de diabète (10 %). Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était de 10 mois (IQR 5-23). Un cinquième des patients (21,4 %) avaient reçu une allogreffe de CSH avant inclusion dans l'étude, le temps médian entre l'allogreffe et l'inclusion était de 13 mois (IQR 5-34).

Un total de 3 345 séjours pour administration du blinatumomab ont été effectués, principalement en hospitalisation de jour (HDJ) : 81,0 %, moins fréquemment en hospitalisation complète (17,6%), et très rarement en hospitalisation à domicile (HAD) : 1,3 %. Le nombre moyen de flacons était de 4,3 (std 3,7) par séjour, et de 46,7 (std 38,2) sur la durée totale de traitement.

À la fin de l'étude, un tiers des patients (37,2 %) avaient reçu une allogreffe de CSH après le traitement par blinatumomab, le temps médian entre l'inclusion et l'allogreffe était de 80 jours (IQR 63-114). Parmi ces patients, la moitié (52,2 %) ont développé une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Conclusion. Les caractéristiques des patients adultes ayant une LAL traités par blinatumomab ont été conformes aux données issues des essais cliniques. Le taux élevé de GVHD posttraitement par blinatumomab en fait un traitement intéressant pour activer les lymphocytes du donneur dans le cadre de la rechute postallogreffe.

07-33 Traitement basé sur le ponatinib de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome de Philadelphie en rechute ou réfractaire de l'adulte : étude de vraie vie OPAL

S. Tavittian¹, M. Uzunov², E. Berard³, D. Bouscary⁴, X. Thomas⁵, E. Raffoux⁶, T. Leguay⁷, MP. Gallego Hernandez⁸, A. Berceanu⁹, S. Lepretre¹⁰, Y. Hicheri¹¹, P. Chevallier¹², S. Bertoli¹³, V. Lheritier⁵, H. Dombret⁶, F. Huguer¹³

¹ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ² Hématologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris ; ³ Épidémiologie, CHU Toulouse, Toulouse ; ⁴ Hématologie, Hôpital Cochin, Paris ; ⁵ Hématologie, Hospices Civils de Lyon - HCL, Lyon ; ⁶ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ⁷ Hématologie, Hôpital Haut Lévêque, Pessac ; ⁸ Hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁹ Hématologie, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, Besançon ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Rouen, Rouen ; ¹¹ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ¹² Hématologie, CHU Nantes, Nantes ; ¹³ Hématologie, Centre hospitalier universitaire de Toulouse, Toulouse

Introduction. Malgré une nette amélioration du pronostic de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome de Philadelphie (LAL Ph+) depuis l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), la situation de maladie réfractaire ou en rechute (R/R) reste fréquente et représente un besoin médical non couvert. Le ponatinib (PON) est un ITK de troisième génération puissant et actif sur les formes mutées de la kinase BCR-ABL, y

compris sur la mutation multirésistante T315I. L'étude de phase 2 PACE avait inclus 32 patients avec LAL Ph+ R/R (Cortes, N Engl J Med, 369 : 1783-96).

Patients et méthodes. Nous rapportons les résultats de l'étude OPAL, une étude française multicentrique, observationnelle, rétrospective, de patients R/R traités par PON. Vingt-neuf patients ont été inclus à partir de l'attribution d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en 2012, et ayant un suivi minimum de trois mois. Par rapport aux patients de l'étude PACE, ils étaient un peu plus jeunes, avec un âge médian de 55 ans (21-78 ans). Ils ont reçu PON plus tôt dans l'histoire de la LAL (66 % de patients en première rechute, 69 % après un ou deux ITK préalables), associé à une chimiothérapie dans près de la moitié des cas, en majorité peu intensive. Par contre, la dose initiale était également en majorité de 45 mg/jour. Une mutation de BCR-ABL était présente chez 57 % des 21 patients évaluable, de type T315I chez 38 %.

Résultats. Le suivi médian est de 16 mois (3-60 mois). Parmi 23 patients évaluable pour la réponse médullaire au 30^e jour, 21 obtiennent une rémission cytologique (91 %), avec six des 13 patients évaluable sur le plan moléculaire présentant un taux de transcrite BCR-ABL < 0,1 %. Parmi les six patients non évaluable pour la réponse médullaire, cinq ont également un statut favorable à cette date. Tous les patients avec mutation T315I obtiennent la rémission. Parmi les 21 patients en rémission, 14 ont rechuté entre un et sept mois, quatre sont décédés en rémission, trois sont en rémission continue à cinq, sept et 16 mois. Un autre patient traité en rechute extra-médullaire isolée est également en rémission continue à 55 mois. À la date de l'analyse, deux patients sont toujours traités par PON à sept et 13 mois. Sept patients ont pu recevoir une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, dont un reste en rémission à 16 mois. Seuls cinq patients ont eu une évaluation du statut mutationnel en rechute après PON, trois présentant une mutation T315I associée à d'autres mutations. La toxicité globale est acceptable (38 % d'événements de grade 3-4). Avec une durée d'exposition à PON de quatre mois seulement, mais une incidence élevée d'antécédents ou facteurs de risque cardiovasculaires (48 % des cas), trois événements de ce type ont été recensés (une récurrence de fibrillation auriculaire, une hémorragie cérébrale, une HTA avec angor). La médiane de survie sans maladie est de 3,5 mois ; la médiane de survie sans événement de 3,8 mois ; la médiane de survie globale de 9,9 mois. Le devenir des patients présentant ou non une mutation de BCR-ABL avant PON est identique. En comparaison avec l'étude PACE, le taux de réponse est plus important (90 % vs 41 %), la durée de réponse voisine (3,5 mois vs cinq mois).

Conclusion. Ces résultats soulignent la capacité de PON à induire des réponses précoces dans la LAL Ph+ R/R, mais aussi la nécessité de proposer de nouvelles combinaisons thérapeutiques pour améliorer le devenir à long terme.

07-34 Leucémies aiguës myéloïdes avec mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD réfractaires ou en rechute avant quizartinib et gilteritinib : données de vie réelle

S. Bertoli¹, PY. Dumas², E. Berard³, L. Largeaud⁴, A. Bidet⁵, E. Delabesse⁴, S. Tavittian¹, T. Leguay², N. Gadaud¹, H. Leroy², JB. Rieu⁴, JP. Vial⁵, F. Vergez⁴, N. Lechevalier⁵, I. Luquet⁴, E. Klein⁵, A. Sarry¹, AC. De Grande², A. Pigneux², C. Récher¹

¹ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ² Hématologie, CHU - Hôpital de Bordeaux, Bordeaux ; ³ Épidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁵ Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Introduction. L'étude de phase 3 randomisée ADMIRAL (Perl AE, NEJM 2019) a montré que le gilteritinib donné en monothérapie améliorait le taux de réponse (RC/RCi : 15,3 % vs 34 %) et la survie globale (médiane : 5,6 mois vs 9,3 mois) des patients traités pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaire ou en rechute (R/R) en comparaison aux traitements conventionnels (MEC, FLAG-Ida, azacitidine ou cytarabine à faible dose).

Patients et méthodes. Il s'agit d'une analyse rétrospective de registre bicentrique des caractéristiques et du pronostic des LAM R/R avec mutation FLT3-ITD ou/et FLT3-TKD traités par chimiothérapie intensive en 1^{re} ligne. Les définitions des réponses et de survie sont celles de l'ELN 2017.

Résultats. 347 LAM avec mutation de FLT3-ITD ou/et FLT3-TKD ont été traitées par chimiothérapie entre 2000 et 2017. Il y avait 317 patients avec une mutation FLT3-ITD et 39 patients avec une mutation FLT3-TKD. Parmi eux, 247 (76 %) étaient en RC/RCi. Il y avait 48 patients réfractaires (REF, 14 %) et 126 ont rechuté (RECH, 51 % des RC/RCi). Parmi le total de 174 LAM R/R, 28 % étaient des REF et 72 % des RECH (dont 48 RECH < 6 mois - 28 % - et 78 RECH \geq 6 mois - 45 %). Il y avait 51 % de femmes. Les REF avaient un âge médian de 57,8 ans (18-79, ≥ 60 ans : 46 %), un indice de performance à 0-1 dans 73 % des cas, un taux de globules blancs au diagnostic de 72,8 G/L. Les RECH avaient un

âge médian de 59,9 ans [21-79, ≥ 60 ans : 50 %], un indice de performance à la rechute à 0-1 dans 83 % des cas, un taux de globules blancs à la rechute de 7,4 G/L, 23 % avaient rechuté après une allogreffe. La durée médiane de RC1 était de 7,7 mois (< 6 mois : 38 %). Les REF ont reçu un traitement de rattrapage dans 75 % des cas, comportant une chimiothérapie intensive chez 78 % : cytarabine à forte dose (50 %), cytarabine + anthracycline (28 %), chimiothérapie + gemtuzumab ozogamicine (3 %) ; inhibiteur de FLT3 (principalement sorafénib, 11 %), autre (6 %). Les RECH ont reçu un traitement de rattrapage dans 75 % des cas, comportant une chimiothérapie intensive chez 45 % : cytarabine à dose forte ou intermédiaire (42 %), cytarabine + anthracycline (8 %), gemtuzumab ozogamicine \pm chimiothérapie (10 %), azacitidine (6 %), inhibiteur de FLT3 (principalement sorafénib, 22 %), autre (22 %). Parmi ces LAM R/R, 114 ont reçu un traitement de rattrapage ne comportant pas midostaurine, quizartinib, ou gilteritinib : 32 étaient réfractaires (28 %) et 82 étaient en rechute (72 % ; RECH < 6 mois : N = 25 - 22 % ; RECH ≥ 6 mois : N = 57-50 %). Après traitement de rattrapage, il y avait une RC/RCi chez 50 % des patients, avec une durée médiane de RC de 4,2 mois (pour les REF) et de 5,7 mois (pour les RECH). 39 patients ont pu être allogreffés (22 % au total ; 29 % des REF et 20 % des RECH en RC2). La survie sans événement était de 3,4 mois en médiane, 22 % et 15 % à un et trois ans. La survie sans rechute était de 6,8 mois en médiane, 43 % et 31 % à un et trois ans. La survie globale était de 8,2 mois en médiane, 36 % et 35 % à un et trois ans. La survie globale médiane passait de 6,5 mois pour la période 2000-2009 à 9,1 mois pour la période 2010-2017 (P = 0,270).

Conclusion. Ces données de vie réelle, chez des patients plus souvent traités par chimiothérapie intensive, montrent des taux de réponse et de survie qui semblent supérieurs à ceux du bras contrôle de la phase 3. L'hétérogénéité des populations analysées, tant sur les caractéristiques cliniques que sur l'intensité des traitements de rattrapage, complique l'interprétation des résultats.

07-35 Intérêt de l'association de l'Aracytine aux anthracyclines et l'acide tout transrétinoïque pour le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire dans un pays en développement

M. Bchir^{*1}, H. Ben Nejj², R. Kharrat², R. Barred², R. Kanoun², R. Mansouri², S. Kefi², D. Jabri², E. Berred², L. Aïssaoui², B. Meddeb²

¹ hématologie clinique, université de Tunis el Manar ; faculté de médecine de Tunis ; Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; ² Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. Le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) reste basé sur l'acide tout transrétinoïque (ATRA) associée à la chimiothérapie dans les pays en cours de développement. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de l'introduction de l'Aracytine durant les cures de consolidations chez les patients à haut risque sur le risque de rechute et la sur la survie globale et sans rechute.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective qui a inclus des patients traités pour LAM3 entre 2010 et 2017. Les patients étaient traités suivant le protocole PETHEMA LPA 99 durant la période s'étendant entre 2010 et 2013. Le protocole PETHEMA LPA 05 a été utilisé à partir de 2014.

Résultats. L'étude a inclus 71 patients avec 54,9 % de femmes et un âge médian de 33 ans (4-71 ans). Trente-huit patients (53,5 %) étaient traités selon le protocole LPA05 et 33 patients (46,5 %) étaient traités selon le protocole LPA99. Les patients étaient classés selon le score de Sanz en : faible risque (19,7 %), risque intermédiaire (50,7 %) et haut risque (29,6 %). Le taux de mortalité à l'induction était estimé à 12,6 %. La survie globale à trois ans était de 76 % et la survie sans rechute était de 89 %. Une rechute a été observée dans neuf cas (12,7 %). Le taux de rechute a diminué de façon significative depuis l'utilisation du protocole LPA05 (un seul patient versus huit avec le protocole LPA99 (p = 0,01). Mais malgré ces résultats, le type de protocole utilisé n'avait pas montré d'impact significatif sur la survie sans rechute et sur la survie globale.

Conclusion. Le traitement par ATRA et chimiothérapie associant l'Aracytine en consolidation chez les patients à haut risque montre des résultats satisfaisants et constitue une alternative intéressante dans les pays où l'arsenic n'est pas disponible.

07-36 Relation entre le statut lié à la greffe et les résultats rapportés par les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire et porteurs d'une mutation FLT3 Résultats de l'étude de phase 3 ADMIRAL

D. Cella¹, E. Ritchie², F. Fabbiano³, A. Pigneux^{*4}, Y. Kanda⁵, C. Ivanescu⁶, B. Pandya⁷, MV. Shah^{1,8}

¹ Department of Medical social sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, États-Unis ; ² Department of Hematology and Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, États-Unis ; ³ Unità operativa complessa di ematologia, Azienda ospedaliera "Ospedali Riuniti

Villa Sofia-Cervello¹, Palermo, Italie ; ⁴ Hématologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ⁵ Division of Hematology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japon ; ⁶ Statistics, IQVIA Nederland, Amsterdam, Pays-Bas ; ⁷ Oncology Health Economics and Clinical outcomes, Astellas, Northbrook, États-Unis ; ⁸ Health Economics & outcomes research, Oncology, Astellas, Northbrook, États-Unis

Introduction. Les chimiothérapies standard de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ne sont pas efficaces chez de nombreux patients (pts), nécessitant l'utilisation de thérapies ciblées. Le récepteur *FMS-like tyrosine kinase 3* (FLT3), exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, régule leur prolifération et différenciation. Les mutations FLT3 (ITD/TKD) sont courantes dans les LAM (~30 % des pts). La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) reste la meilleure chance de guérison cependant des données suggèrent que la GCSH peut affecter la qualité de vie des pts négativement ou positivement. Il existe des données sur la relation entre les résultats rapportés par les patients (PRO) et le statut lié à la greffe, mais les données issues d'essais contrôlés chez les pts atteints de LAM sont rares. Le gilteritinib est un inhibiteur puissant, sélectif de FLT3, administré *per os*, ayant un profil d'activité unique dans la LAM en rechute ou réfractaire (R/R) avec mutation FLT3 (FLT3mut+). Les résultats d'ADMIRAL, étude de phase 3, montrent que le gilteritinib améliore la réponse et la survie par rapport à la chimiothérapie de rattrapage (SC) chez les pts atteints de LAM R/R FLT3mut+. L'objectif de cette analyse est d'examiner la relation entre les PRO et le statut lié à la greffe chez ces pts à partir des données d'ADMIRAL.

Patients et méthodes. ADMIRAL, étude ouverte de phase 3, multicentrique, randomisée compare l'efficacité et la tolérance du gilteritinib à une SC chez des pts ayant une LAM R/R FLT3mut+. Les pts d'ADMIRAL ayant un donneur identifié et obtenu une réponse leur permettant de subir une GCSH pouvaient le faire sans sortir de l'étude. Plusieurs outils PRO ont été évalués dont le score de fatigue (BFI) qui a été complété au début de l'étude (BL), aux jours (J) 1, 8 et 15 du cycle 1, et 15 du cycle 2, au J de chaque cycle et à la fin du traitement (EOT). Tous les autres outils ont été complétés au BL, à J1 de chaque cycle et à l'EOT. Les valeurs du temps jusqu'à détérioration définitive (TDD) ont été comparées entre les pts traités par gilteritinib ayant subi ou non une GCSH pendant l'étude. Les pts ayant reçu une SC ont quitté l'étude après la GCSH, leurs données PRO n'ont donc pas été prises en compte.

Résultats. Au total, 371 pts (n = 247, gilteritinib ; n = 124, SC) ont été randomisés et inclus dans la population en ITT. Sur 247 pts traités par gilteritinib, 63 (25,5 %) ont subi une GCSH ; 55,6 % (n = 35/63) de ces pts ont montré une RC/RCh. Les pts traités par gilteritinib ayant subi une GCSH ont montré une amélioration significative des scores de TDD dans tous les scores des questionnaires EuroQol à cinq dimensions et cinq niveaux (EQ-5D-5L, n = 43), d'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer-leucémie (FACT-Leu, n = 40) et BFI (n = 41) comparés aux pts traités par gilteritinib et n'ayant pas subi de GCSH (p < 0,001). Les pts traités par gilteritinib et ayant subi une GCSH étaient plus susceptibles d'obtenir des scores PRO améliorés/maintenus à l'EOT pour tous les tests EQ-5D-5L, FACT-Leu (excepté la sous-échelle de bien-être social) et BFI comparés aux pts traités par gilteritinib n'ayant pas subi de GCSH.

Conclusion. Les résultats prouvent que subir une GCSH est associé à un TDD significativement plus long. Les valeurs médianes de TDD associées aux mesures de fatigue, de symptomatologie de la maladie et de la qualité de vie étaient significativement plus importantes chez les pts ayant subi une GCSH comparés à ceux qui ne l'avaient pas été. Cela montre que la GCSH a amélioré significativement la qualité de vie des pts atteints de LAM R/R FLT3mut+ dans l'étude ADMIRAL.

07-37 Résultats chez les patients présentant une leucémie aiguë myéloïde avec anomalies liées aux myélodysplasies (LAM-MRC) et ayant présenté une rémission avec un traitement par CPX-351 vs une chimiothérapie 7+3 : analyse en sous-groupes de la phase 3

DH. Ryan¹, LF. Newell², SA. Strickland³, D. Hogge⁴, G. Schiller⁵, MJ. Wieduwilt⁶, G. Guindeuil^{*7}, RJ. Ryan⁸, S. Faderl⁹, J. Cortes¹⁰

¹ Department of pathology and laboratory Medicine, University of Rochester, Rochester, NY, États-Unis ; ² School of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, États-Unis ; ³ Department of Hematology and Oncology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, États-Unis ;

⁴ Department, Leukemia/BMT Program of British Columbia, Vancouver, BC, Canada ; ⁵ David Geffen School of Medicine, University of California - Los Angeles, Los Angeles, CA, États-Unis ; ⁶ Moores cancer Center, University of California - San Diego, La Jolla, CA, États-Unis ; ⁷ Medical Affairs, Jazz Pharmaceuticals, Lyon ; ⁸ Department of biostatistics, Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, États-Unis ; ⁹ Department of Clinical Development, Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, États-Unis ; ¹⁰ Department of leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, États-Unis

Introduction. CPX-351 (daunorubicine [D] et cytarabine [C] liposomale en poudre pour solution à diluer pour perfusion) est approuvé par l'EMA et

la FDA comme traitement des adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) liée à un traitement ou avec anomalies liées aux myélodysplasies (LAM-MRC) nouvellement diagnostiquée. Une analyse exploratoire de sous-groupe de l'étude de phase 3 (NCT01696084) sur des pts âgés présentant une LAM de mauvais pronostic/secondaire nouvellement diagnostiquée a comparé les résultats chez les pts présentant une LAM-MRC avec rémission complète (RC) ou RC avec récupération incomplète des plaquettes ou des neutrophiles (RCi).

Patients et méthodes. Les patients (pts) de 60-75 ans étaient randomisés 1:1 pour recevoir 1-2 cycles de CPX-351 (100 unités/m² [C 100 mg/m² +D 44 mg/m²] en perfusion de 90 min les jours 1, 3 et 5 [deuxième induction : jours un et 3]) ou le schéma 7+3 (C 100 mg/m²/j en continu pendant sept jours+D 60 mg/m² les jours 1-3 [deuxième induction : 5+2]). Les pts avec RC+RCi pouvaient recevoir jusqu'à deux cycles de consolidation par CPX-351 (65 unités/m² [C 65 mg/m² +D 29 mg/m²] les jours un et 3) ou 5+2.

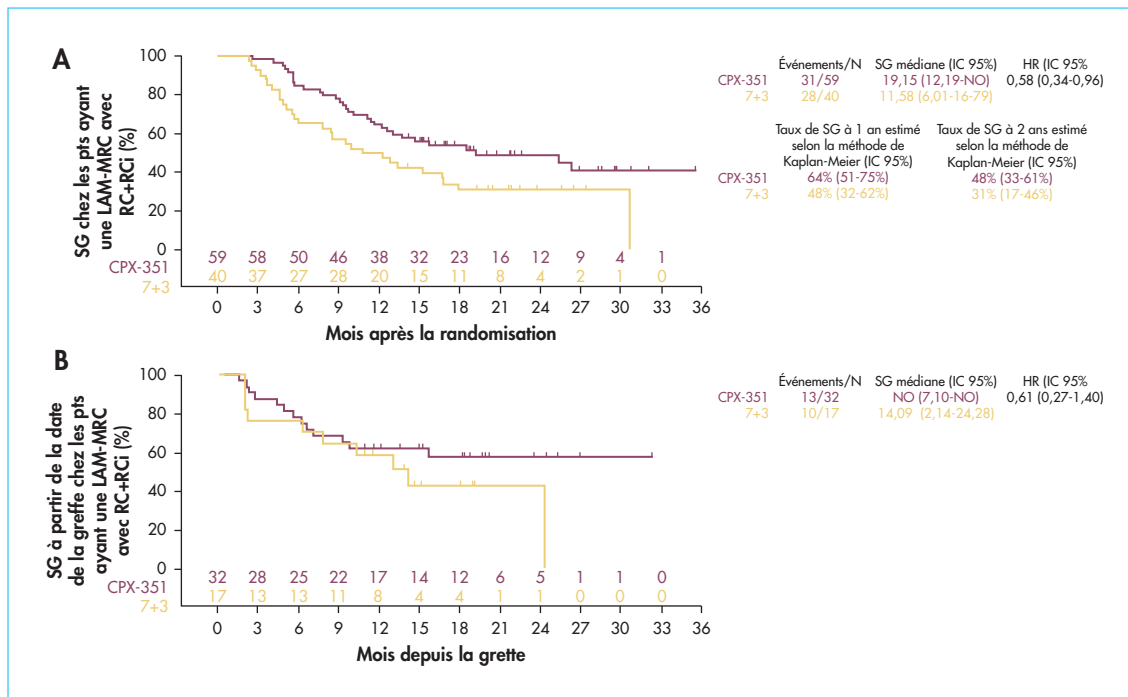
Résultats. Une LAM-MRC a été diagnostiquée chez 246/309 (80 %) des pts inclus. Plus de pts ayant une LAM-MRC ont obtenu une RC+RCi sous CPX-351 (59/123 [48 %] vs 40/123 [33 %] ; OR = 1,83 [IC 95 % : 1,09-3,09]). La survie globale (SG) médiane chez les pts ayant une LAM-MRC qui ont obtenu une RC+RCi était plus longue avec CPX-351 vs 7+3 (figure 1A). Le taux de greffe chez les pts présentant une LAM-MRC et ayant obtenu une RC+RCi était de 54 % avec CPX-351 vs 43 % avec 7+3 (RR = 1,18 [IC 95 % : 0,79-1,76] ; et la SG à partir de la date de la greffe était plus longue avec CPX-351 (figure 1B). Les résultats pour CPX-351 vs 7+3 pour ce sous-groupe étaient comparables aux pts sans LAM-MRC ayant atteint une RC+RCi (SG médiane : non obtenu vs 9,15 mois, HR = 0,19 [IC 95 % : 0,06-0,62] ; SG à partir de la date de la greffe : non obtenu vs 6,60 mois, HR = 0,08 [IC 95 % : 0,01-0,67]). Le profil d'innocuité chez les pts présentant une LAM-MRC avec RC+RCi était comparable entre les deux bras, mais CPX-351 était associé à une récupération plus longue des neutrophiles \geq 500/ μ L (35 vs 29 j) et des plaquettes \geq 50 000/ μ L (37 vs 28 j) vs 7+3 chez les pts ayant reçu l'induction. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient : neutropénie fébrile (CPX-351 : 10 % ; 7+3 : 13 %) et la réduction de la fraction d'éjection (8 % ; 10 %). Aucune mortalité précoce au jour 60 n'a été observée.

¹ Department of hematologic malignancies and cellular therapy, Duke Comprehensive Cancer Center, Durham, NC, États-Unis ; ² Leukemia program, Northside Hospital Cancer Institute, Atlanta, GA, États-Unis ; ³ School of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, États-Unis ; ⁴ Medical Affairs, Jazz Pharmaceuticals, Lyon ; ⁵ Department of biostatistics, Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, États-Unis ; ⁶ Department of Clinical Development, Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, États-Unis ; ⁷ Department of leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, États-Unis

Introduction. CPX-351 (daunorubicine [D] et cytarabine [C] liposomale en poudre pour solution à diluer pour perfusion) est approuvé par l'EMA et la FDA comme traitement des adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec anomalies liées aux myélodysplasies ou liée à un traitement (LAM-t) nouvellement diagnostiquée. Une analyse exploratoire de sous-groupe de l'étude de phase 3 (NCT01696084) sur des pts âgés présentant une LAM de mauvais pronostic/secondaire nouvellement diagnostiquée a comparé les résultats chez les pts présentant une LAM-t avec rémission complète (RC) ou RC avec récupération incomplète des plaquettes/neutrophiles (RCi).

Patients et méthodes. Les patients (pts) de 60-75 ans étaient randomisés 1:1 pour recevoir 1-2 cycles de CPX-351 (100 unités/m² [C 100 mg/m² +D 44 mg/m²] en perfusion de 90 min les jours 1, 3 et 5 [deuxième induction : jours un et 3]) ou le schéma 7+3 (C 100 mg/m²/j en continu pendant sept jours+D 60 mg/m² les jours 1-3 [deuxième induction : 5+2]). Les pts avec RC+RCi pouvaient recevoir jusqu'à deux cycles de consolidation par CPX-351 (65 unités/m² [C 65 mg/m² +D 29 mg/m²] les jours un et 3) ou 5+2.

Résultats. Une LAM-t a été diagnostiquée chez 63/309 (20 %) des pts inclus ; 14/30 (47 %) des pts sous traitement par CPX-351 et 12/33 (36 %) des pts sous 7+3 ont obtenu une RC+RCi (OR = 1,53 [IC 95 % : 0,56-4,20]). Moins de pts ayant présenté une RC+RCi après un traitement par CPX-351 vs 7+3 avaient reçu uniquement une chimiothérapie antérieure sans anthracycline (2 [14 %] vs 5 [42 %]), tandis qu'une radiothérapie antérieure seule était moins fréquente chez les pts sous 7+3 (cinq [36 %] vs 2 [17 %]). La survie globale (SG) médiane était plus longue

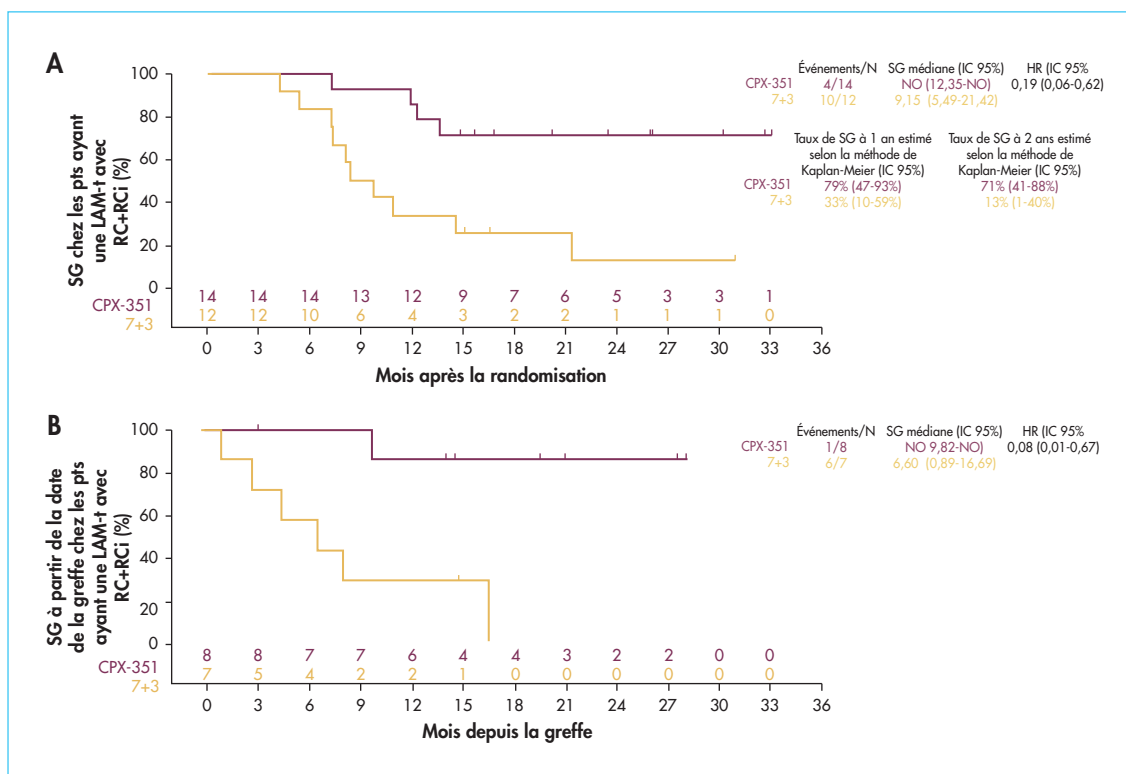


Conclusion. Le traitement par CPX-351 était associé à une amélioration de la SG et des résultats après greffe vs 7+3 chez les pts atteints de LAM-MRC qui ont obtenu une RC+RCi. Le profil d'innocuité de CPX-351 dans ce sous-groupe était conforme à celui de la population générale de l'étude et à celui du schéma 7+3.

07-38 Résultats chez des patients présentant une leucémie aiguë myéloïde liée à un traitement (LAM-t) et ayant obtenu une rémission par CPX-351 vs une chimiothérapie 7+3 : analyse de sous-groupe de phase 3

DA. Rizzieri¹, SR. Solomon², LF. Newell³, G. Guindeuil⁴, RJ. Ryan⁵, S. Fader⁶, J. Cortes⁷

avec un traitement par CPX-351 vs 7+3 chez les pts présentant une LAM-t avec RC+RCi (figure 1A). Le taux de greffe était comparable dans les deux bras (57 % vs 58 % ; RR = 0,97 [IC 95 % : 0,50-1,90] ; cependant, la SG à partir de la date de la greffe était plus longue avec le traitement par CPX-351 (figure 1B). Aucun pt n'a rechuté avant la greffe. Les résultats pour CPX-351 vs 7+3 pour ce sous-groupe étaient comparables aux résultats pour les pts sans LAM-t avec RC+RCi (SG médiane : 19,15 vs 11,58 mois, HR = 0,58 [IC 95 % : 0,34-0,96] ; SG à partir de la date de la greffe : non obtenu vs 14,09 mois, HR = 0,61 [IC 95 % : 0,27-1,40]). Les événements indésirables graves les plus fréquents chez les pts présentant une LAM-t avec RC+RCi étaient : neutropénie fébrile (CPX-351 : 43 % ; 7+3 : 0 %), cellulite (14 % ; 0 %) et syncope (14 % ; 0 %). Aucune mortalité précoce au jour 60 n'a été observée.



Conclusion. Parmi les pts présentant une LAM+ avec RC+RCi, le traitement par CPX-351 a entraîné une amélioration de la SG et des résultats après greffe vs 7+3. Le profil d'innocuité de CPX-351 dans ce sous-groupe était généralement conforme à celui du schéma 7+3.

07-39 Efficacité d'une association azacitidine-inhibiteur de FLT3 dans les leucémies aiguës myéloïdes prolifératives du sujet âgé FLT3-ITD+ : expérience monocentrique

E. Legoff¹, R. Bariseel¹, S. Bouledroua¹, M. Leclerc², C. Robin³, F. Beckerich¹, R. Redjoul³, L. Roy³, V. Parinet³, D. Bories⁴, S. Maury⁵, C. Pautas*¹

¹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ² Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, UPEC, Créteil ; ³ Service d'Hématologie, CHU Henri Mondor, AP-HP et UPEC, Créteil ; ⁴ Laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁵ Service d'hématologie clinique, Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), Créteil Cedex

Introduction. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) FLT3-ITD+ sont associées à un pronostic défavorable particulièrement pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'une intensification thérapeutique par allogreffe. Les inhibiteurs de FLT3 ont montré une amélioration de la survie en combinaison avec la chimiothérapie intensive, en monothérapie dans les LAM FLT3+ en rechute ou réfractaire et en maintenance postallogreffe. Pour les patients ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive en raison de leur âge ou de comorbidités les agents hypométhylants (HM) ont montré une efficacité modeste notamment dans les LAM prolifératives. Nous rapportons des rémissions durables à propos de quatre cas consécutifs chez des patients âgés > 60 ans présentant une LAM FLT3-ITD + et traités par une association HM+ inhibiteur de FLT3.

Patients et méthodes. Étude rétrospective, monocentrique, observationnelle et analyse de dossiers de patients recevant des HM en association avec un inhibiteur de FLT3.

Résultats. Quatre hommes âgés de 69 à 85 ans présentant une LAM de novo (n = 2), LAM 2d (n = 1), LAPM T+M (n = 1) ont reçu une association azacitidine et inhibiteurs de FLT3. Les caractéristiques sont décrites ci dessous. Tous avaient une mutation FLT3-ITD sans mut. de NPM1, ni FLT3-TKD associées. Trois pts ont reçu de l'hydroxyurée et/ou purinéthol initialement, un pt était réfractaire à deux lignes de chimiothérapie. Les quatre pts ont reçu Azacitidine 75 mg/m² × 7 J + sorafénib 200 mg/J (n = 1) ou midostaurine 100 mg/J (n = 3). La RC a été obtenue en un à six cycles. Les pts ont reçu de quatre à 18 cycles, avec une durée de réponse de 10 à 16 mois.

Conclusion. L'association HM et inhibiteurs de FLT3 dans les LAM prolifératives FLT3-ITD + est faisable, bien tolérée et peut permettre l'obtention de réponses complètes prolongées y compris chez des patients âgés. Des études prospectives combinant HM et inhibiteurs de FLT3, y compris en combinant des inhibiteurs de Bcl2 (triple thérapie ciblée) sur la base d'études biologiques montrant une synergie des inhibiteurs de FLT3 et anti-Bcl2.

07-40 Association du gemtuzumab ozogamicine à la cytarabine sans anthracycline dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes en première rechute

AM. Fourmont*¹, F. Rabian¹, E. Raffoux¹, L. Ades², E. Lengline¹, R. Peffault De Latour³, N. Dhédin¹, S. Mathis⁴, W. Cuccini⁴, O. Maarek⁴, E. Clappier⁴, P. Fenaux², R. Itzykson¹, H. Dombret¹, N. Boissel¹

¹ Hématologie adulte, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ² Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ³ Hématologie-greffe, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; ⁴ Hématologie biologique, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris

Introduction. Le pronostic de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) de l'adulte à la rechute est sombre avec 10 à 20 % de survie à long terme. La stratégie thérapeutique la plus communément admise consiste à atteindre une deuxième rémission complète (RC2) afin de proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), sans consensus concernant le traitement de rattrapage. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de l'association gemtuzumab ozogamicine (GO)/cytarabine sans anthracycline en premier rattrapage de LAM en rechute.

Patients et méthodes. Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 71 patients consécutifs présentant une première rechute de LAM entre janvier 2008 et décembre 2018 et ayant été traité par l'association GO (3 mg/m² × 3 jours ou 6 mg/m² × 1 jour) et cytarabine (1 à 3 g/m²/12 h pendant trois à cinq jours ou 200 mg/m²/jour en continu pendant sept jours). L'accès au GO s'est fait dans le cadre du programme ATU.

Résultats. Ces 71 patients avaient un âge médian de 46 ans (17 à 77). La classification ELN-2010 était favorable pour 42 (59 %) dont 31 CBF, intermédiaire chez 19 (27 %) et défavorable chez 10 (14 %). Cinq patients (7 %) avaient préalablement reçu un allo-CSH en RC1. La durée médiane de RC1 était de 10 mois (cinq à 140). Le suivi médian post-rechute était de 1,5 an. La plupart des patients (87 %) ont reçu le GO de façon fractionnée. Le taux de réponse globale avec ou sans récupération plaquettaire était de 77 % (55/71). La durée de RC1 de plus de 12 mois (p = 0,04) et l'expression de CD33 de plus de 70 % (p = 0,05) étaient les seuls facteurs significativement associés à une meilleure réponse globale. Une chimiothérapie de consolidation a été administrée à 46 patients (83,6 %) dont 32 comportant au moins une dose de GO. L'incidence

	cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4
Age/Sexe	85/H	82/H	69/H	78/H
Diagnostic	LAM5	LAM 2d	LAM	LAPM
GB (G/L)	102	158	45	54
% Blastes (mo)	92 %	95 %	52 %	95 %
Caryotype	t (5 ; 11)	46, XY	-Y, Del 12p	46, XY
FLT3-ITD : taille/ratio	22/0,68	21/0,97	17/2,1	24/0,67
Autres mutations	NF	Tet2, IDH1	Runx1, Tet2	Runx1, DNMT3A
TKI/Nbre J	Sorafenib/28	Midostaurine/28	Midostaurine/28	Midostaurine/28
Nbre de cycles	18	13	4	18
RC/RCi	oui	oui	oui	oui
Durée de réponse	15 mois	10 mois	15 mois	16 mois
Allogreffe	non	non	oui	non
Rechute	oui	oui	non	oui
Satut	DCD	DCD	V, RC	V, R

cumulée de rechute à trois ans était de 55 % (IC95 % [40-71]). La survie globale (OS) à trois ans était de 43 % (IC95 % [30-56]). Les facteurs associés à une augmentation de l'incidence cumulée de rechute et à une survie globale plus courte étaient la durée de RC1 < 12 mois (p = 0,002) et le groupe ELN défavorable (OS à trois ans de 11,2 % contre 52 % pour les ELN favorables et 49 % pour les ELN intermédiaires, p = 0,013). Les 30 patients (58 %) ayant reçu une allo-CSH en RC2 avaient une survie globale à trois ans de 61 % (IC95 % [40-77]), sans différence significative avec les patients en RC2 n'ayant pas reçu d'allo-CSH (p = 0,12). Seize patients (22 %) ont présenté des toxicités hépatiques de grade 3-4 dont six syndromes d'occlusion sinusoidale (SOS). L'incidence cumulée de décès toxique à trois ans était de 12 % (N = 6, 2 SOS, deux sepsis, deux hémorragies sévères) avec cinq décès durant le rattrapage.

Conclusion. L'association du GO et de la cytarabine sans anthracycline est bien tolérée et efficace en traitement de rattrapage des LAM en première rechute, particulièrement dans les groupes ELN favorable et intermédiaire et en cas de rechute tardive (> 12 mois).

07-41 La pneumocystose, une nouvelle complication des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et myélodysplasies ?

T. Vaugeois¹, M. Leclerc², C. Angebault³, C. Pautas⁴, F. Schlemmer⁵, F. Beckerich⁴, R. Redjoul⁶, F. Botterel⁷, C. Cordonnier⁸, S. Maury⁹, C. Robin^{*10}

¹ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris ;

² Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri Mondor et UPEC, Créteil ; ³ Laboratoire de mycologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, AP-HP et UPEC, Créteil ; ⁴ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁵ Service de pneumologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor et UPEC, Créteil ; ⁶ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁷ Laboratoire de mycologie, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁸ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri Mondor et UPEC, Créteil ; ⁹ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri-Mondor et UPEC, Créteil ; ¹⁰ Service d'hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, AP-HP et UPEC, Créteil

Introduction. La pneumocystose (PcP) est une complication sévère en hématologie, principalement chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, de LAL ou après greffe de cellules hématopoïétiques. Jusqu'à présent, les LAM de l'adulte et les myélodysplasies non greffées ne sont pas considérées comme des affections à haut risque de PcP. La PCR *Pneumocystis*, plus sensible que les techniques classiques (examen direct et immunofluorescence (IF)) permet l'identification de faibles charges fongiques en rapport avec des infections ou des colonisations. L'objectif de ce travail est de décrire les cas d'infection et/ou colonisation à *Pneumocystis* (ICP) survenus chez des patients ayant une LAM ou une myélodysplasie.

Patients et méthodes. Étude rétrospective, consécutive, unicentrique du 1^{er} avril 2013 au 30 septembre 2018. Le critère d'inclusion était une PCR *Pneumocystis* positive dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez des patients atteints de LAM ou de myélodysplasie. La recherche de *Pneumocystis* est réalisée dans notre centre sur le LBA de tout patient immunodéprimé par cytologie, IF, et PCR quantitative (qPCR) [1]. Toute valeur de la qPCR était considérée comme positive.

Résultats. Vingt-six patients ont été inclus. Tous avaient une pneumopathie ayant justifié le LBA. Le sex-ratio H/F était de 1,36. L'hémopathie était une LAM pour 23 patients et une myélodysplasie pour 3. Vingt-deux patients étaient traités par chimiothérapie intensive, trois par agents déméthylants, et un n'avait pas encore reçu de traitement. Douze patients étaient en traitement d'induction ou 1^o ligne d'agent déméthylant.

La médiane de survenue de l'ICP était de 42 (16-569) jours après le diagnostic de l'hémopathie. Lors de l'ICP, tous les patients étaient fébriles, huit présentaient une toux, 11 une dyspnée, huit nécessitaient de l'oxygène. L'IF dans le LBA était positive chez un seul patient. Le dosage sérique des B-D-glucane était > 80 pg/mL chez 1/22 patient. La charge fongique médiane de *Pneumocystis* était de 37,1 CT (26,8-41,2). Il existait une co-infection bactérienne, virale ou fongique sur le LBA chez sept patients. Le taux médian de leucocytes lors de l'ICP était de 0,85 G/L (< 0,1-28,1), 14 patients étaient neutropéniques (PNN < 0,5 G/L). Le taux de gammaglobulines était de 10,5 g/L (4-18,8). Aucun patient n'avait reçu de prophylaxie anti-*Pneumocystis*.

Treize patients ont été traités par cotrimoxazole à dose curative pendant sept à 21 jours puis ont bénéficié d'une prophylaxie secondaire, un patient a été mis uniquement sous prophylaxie primaire et 12 n'ont reçu aucun traitement anti-*Pneumocystis*. Deux patients ont été transférés en réanimation. La mortalité à J30 de l'ICP était de 2/26, ces deux patients avaient reçu un traitement par cotrimoxazole.

Conclusion. En conclusion, la PcP peut survenir chez des patients ayant une LAM ou une myélodysplasie et ce diagnostic ne peut être éliminé sur la pathologie sous-jacente inhabituelle ou des considérations purement cliniques. Tous nos patients avaient les critères d'une PcP probable selon les récentes définitions EORTC-MSG [2]. Cependant la moitié de nos patients n'ayant pas reçu de traitement spécifique, notre étude pose la question du diagnostic différentiel entre PcP avérée et colonisation à *Pneumocystis*. La collection prospective d'un plus grand nombre de cas et le développement d'outils diagnostiques plus discriminants que ceux utilisés actuellement en routine paraissent indispensables pour distinguer PcP et colonisation, et décider en conséquence d'une stratégie thérapeutique ou prophylactique.

07-42 Analyse rétrospective de la démographie, des caractéristiques cliniques et des schémas thérapeutiques des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde réfractaire ou en rechute à FLT3 muté dans deux observatoires français

A. Garnham¹, F. Bruon², C. Berthon³, D. Lebon⁴, M. Parimi⁵, R. Polya⁵, M.H. Dramard-Gaasdoue^{*6}

¹ Health Economics Health Economics, Astellas Pharma Europe Ltd, Addlestone, Royaume Uni ; ² Clinical operations, Astellas Pharma Europe Ltd, Addlestone, Royaume Uni ; ³ Maladie du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁴ Hématologie clinique, CHU Amiens, Amiens ; ⁵ Nemea centre of excellence for Retrospective studies, IQVIA, Londres, Royaume Uni ; ⁶ Affaires médicales oncologie/hématologie, Astellas Pharma, Levallois-Perret

Introduction. Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), les mutations du gène *FLT3* (*FMS-like tyrosine kinase 3* ; mutations ITD/TKD), sont les mutations les plus courantes et représentent environ

30 % des LAM nouvellement diagnostiquées. Ces mutations FLT3 (FLT3mut+) ont été identifiées comme facteur de mauvais pronostic et sont associées à une diminution de la survie globale (OS). Peu de publications existent sur l'épidémiologie, les caractéristiques et les traitements utilisés chez les patients traités par inhibiteurs de FLT3. L'objectif de cette étude est de générer des données de vie réelle (RWD) à partir de deux observatoires afin de mieux comprendre la situation actuelle en France des patients FLT3mut+, avant l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3.

Matériels et méthodes. L'analyse rétrospective a été menée à l'aide de données recueillies dans deux observatoires de LAM en France : régions Hauts-de-France (HDF) et Midi-Pyrénées (MP). La date d'index correspond à la date à laquelle les patients rechutent ou deviennent réfractaires pour la première fois. La période d'observation s'est déroulée du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2017. Les données présentées ici sont principalement celles issues de MP ; l'analyse sera mise à jour avec les données complémentaires de HDF.

Résultats. Sur les 819 LAM de la population principale de l'étude MP, 172 patients (21,0 %) portaient une mutation de FLT3, quel que soit le sous-type, et 35,5 % (n = 61) d'entre eux présentaient une LAM réfractaire ou en rechute (R/R). L'âge médian au diagnostic était de 61,03 ans et le sex-ratio de 1,18 en faveur des femmes. La plupart des patients de MP R/R FLT3mut+ ont obtenu une réponse complète (CR) à la chimiothérapie d'induction selon le schéma standard « 3+7 » (N = 50, 82,0 %), et 11 de ces patients (18 %) étaient en CR et ont reçu une allogreffe de CSH avant la rechute. Les patients MP LAM FLT3mut+ qui étaient en R/R avant le 31 décembre 2017 et qui n'ont pas participé à un essai clinique avant d'être en R/R (n = 42) ont eu une mauvaise réponse thérapeutique au traitement post-index. Un tiers de ces patients étaient en CR composite (14/42), dont 5/14 en CR, après traitement de rattrapage. La plupart des patients ont reçu une chimiothérapie de rattrapage de deuxième intention post-index (n = 49, 80,3 %) et un patient sur cinq a reçu une allogreffe de CSH en traitement post-index. L'OS médiane des patients MP atteints de LAM FLT3mut+ en R/R qui ont reçu un traitement post-index (n = 49) était de 5,2 mois (intervalle interquartile (IQR) : 2,3-11,1 mois). L'EFS médiane chez les patients MP LAM R/R FLT3mut+ à partir de la date de l'index était de 2,3 mois (IQR : 1,5-7,0 mois) et était similaire pour ceux qui avaient participé ou non à un essai clinique avant le statut R/R. Sur les 1 244 LAM de la population des HDF, 21,1 % des patients (n = 263) présentaient une mutation de FLT3. De ces 263 patients, 34,6 % (n = 91) présentaient une LAM R/R.

Conclusion. Ces résultats de vie réelle des patients LAM R/R FLT3mut+ en termes démographiques et de chimiosensibilité reflètent les caractéristiques déjà établies de la maladie et de son traitement (standards de traitement actuels de chimiothérapie d'induction). Les taux de CR sont nettement moins bons après R/R et l'OS est de moins de six mois après la date index, ce qui concorde là aussi avec les résultats de la littérature. Cette étude fournit un premier aperçu sur les pratiques réelles de traitement au sein d'une population française de LAM FLT3mut+ avant l'arrivée des inhibiteurs de FLT3.

07-43 Épidémiologie des leucémies aiguës sur l'île de la Réunion

L. Debus^{*1}, A. Wanquet², C. Mohr³, Q. Cabrera³, L. Hugo³, E. Perez⁴, P. Zunic⁵

¹ hématologie, CHU Haut Lévesque, Bordeaux ; ² Hématologie, CHU Réunion, Saint Pierre Réunion ; ³ Hématologie clinique, CHU La Réunion, Saint-Pierre ; ⁴ Hématologie, CHU Réunion sud, St-Pierre ; ⁵ Hématologie clinique, CHU Réunion Sud, Saint-pierre

Introduction. La région Océan Indien (OI) est un territoire français très diversifié comprenant la Réunion et les Comores dont Mayotte, département français le plus jeune (DOM depuis 2011) et avec la plus forte croissance démographique. Mayotte est un département encore fragile sur le plan socio-économique avec beaucoup de pauvreté et d'illettrisme. Il existe une offre de soins en hématologie aux deux CHU de la Réunion depuis 2012 mais aucune à Mayotte. Les patients Mahorais sont donc transférés à La Réunion dans les meilleurs délais après le diagnostic. La leucémie aiguë (LA) est une urgence médicale et relève d'une prise en charge spécialisée, par chimiothérapie intensive, avec indication d'allogreffe selon les caractéristiques clinico-biologiques de la maladie. Il n'y a jamais eu de recueil épidémiologique réalisé à la Réunion sur la LA, d'où l'intérêt de cette étude.

Patients et méthodes. Nous avons recueilli toutes les LA entre 2012 et 2017 prises en charge à la Réunion et à Mayotte. Nous avons répertorié l'ensemble des pathologies en fonction de leurs caractéristiques cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires. L'objectif est de décrire l'épidémiologie des LA à la Réunion pour définir un parcours de soins adapté et harmonisé dans la région OI et acquérir une autonomie sanitaire avec le développement de l'allogreffe.

Résultats. 207 patients ont été inclus, dont 167 LA myéloïdes (LAM) et 40 LA lymphoïdes (LAL). L'incidence des LA est croissante entre 2012 (comparable à celle de la métropole et de l'UE) et 2017, de 3,4 et quatre

cas/100 000 habitants à la Réunion et Mayotte, respectivement. Le sex-ratio de la cohorte globale est 1,5, l'âge moyen 59 ans. Comparaison Réunion/Mayotte : les patients Mahorais sont plus jeunes (plus de 85 % des patients ont moins de 65 ans), avec moins de LAM secondaires et de cytogénétiques défavorables, mais des présentations cliniques d'emblée plus graves (parmi les LAM au diagnostic, 50 % sont hyperleucocytaires, 23 % avec CIVD, 32 % avec atteinte extra-médullaire), avec plus d'échecs du traitement d'induction (27 % de LAM réfractaires), de décès septiques (44 % des décès dans les LAM et 60 % dans les LAL) et précoces (médiane entre le diagnostic et le décès de quatre mois pour les LAM, un mois dans les LAL). La survie globale à deux ans pour les LAM et les LAL à La Réunion était de 38 % et 40 % respectivement, versus 22 % à Mayotte (LAL et LAM). Les facteurs qui diminuaient la survie des patients LAM réunionnais étaient l'âge supérieur ou égal à 60 ans, la cytogénétique défavorable, le caractère secondaire, le traitement initial par Vidaza.

Conclusion. Il s'agit du premier recueil épidémiologique observationnel des LA dans la région OI. Il permet de mettre en évidence un profil clinique et biologique plus grave des LA à Mayotte, dû à un délai de prise en charge, associé à une mortalité précoce chez des patients jeunes. Ce recueil aidera à l'élaboration d'un plan de soins global de la prise en charge des LA dans la région OI, et appuie le projet local de développement de l'allogreffe.

07-44 Évolution des marqueurs biologiques du syndrome de lyse tumorale et survenue d'une insuffisance rénale aiguë : l'hyperphosphorémie est un marqueur clé

M. Lemerle^{*1}, A. Schmidt², V. Seegers-Thepot³, A. Kouatchet⁴, V. Moal⁵, M. Raimbault⁶, C. Orvain³, J.F. Augusto⁷, J. Demiselle⁸

¹ CHU d'Angers, Angers ; ² Hématologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ³ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁴ Réanimation médicale, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁵ Laboratoire de biochimie, CHU D'Angers, Angers ; ⁶ Pharmacie hospitalière, CHU D'Angers, Angers ; ⁷ Néphrologie, CHU Angers, Angers ; ⁸ Néphrologie, CHU - CHU Angers, Angers

Introduction. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est la principale complication du syndrome de lyse tumorale (SLT), et grève le pronostic de ces patients. L'hyperphosphorémie est l'un des déterminants de survenue de l'IRA au cours du SLT, d'autant plus depuis l'avènement de la Rasburicase. À ce jour, il n'existe pas de seuil de phosphorémie prédictif d'IRA au cours du SLT. L'objectif de cette étude était d'analyser la relation entre l'hyperphosphorémie et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë au cours du SLT.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, avec inclusion des patients hospitalisés au CHU d'Angers dans les services d'hématologie, néphrologie et médecine intensive réanimation, entre janvier 2007 et décembre 2017, ayant présenté un syndrome de lyse tumorale biologique, sans insuffisance rénale aiguë au diagnostic.

Résultats. Cent trente syndromes de lyse tumorale ont été authentifiés chez 120 patients, dont 56 épisodes avec IRA (43 %). Les taux de phosphorémie étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un SLT avec IRA (2,2 ± 0,7 contre 1,9 ± 0,3) avant la survenue de l'IRA (p = 0,006). En analyse multivariée, les facteurs de risques d'IRA isolés étaient l'élévation de 0,1 mmol/L de phosphorémie par unité de temps (HR 1,31 IC 95 % [1,19-1,42]), l'augmentation de 1 000 UI/L de LDH (HR 1,10 IC 95 % [1,03-1,17]) et l'administration de sels de platine (HR 3,66 IC 95 % [1,74-7,71]). La mortalité hospitalière était significativement plus élevée dans le groupe des SLT avec IRA (26,8 % versus 10,8 %, p = 0,018).

Conclusion. La phosphorémie et sa cinétique d'augmentation semblent être des facteurs prédictifs d'IRA dans le SLT biologique, sans qu'un seuil critique n'ait pu être défini avec les données de notre étude.

07-45 Identification des mécanismes de résistance des cellules de leucémie aiguë myéloblastique à la midostaurine par criblage fonctionnel CRISPR

S. Fernandez^{*1}, M. Lewis², A. Guitart¹, A. Villacreces¹, V. Desplat¹, P.Y. Dumas³, J.M. Pasquet¹, I. Vigon¹

¹ Université de Bordeaux, Inserm Unité U1035, Bordeaux ; ² Bergonie, Action U1219, Bordeaux ; ³ Hématologie, CHU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux

Introduction. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies malignes particulièrement agressives. La reconnaissance des altérations cytogénétiques et moléculaires comme marqueurs pronostiques et prédictifs chez les patients atteints de LAM a marqué un tournant dans leur prise en charge. Les mutations les plus fréquemment observées chez ces patients sont des insertions appelées ITD qui affectent le récepteur tyrosine kinase FLT3. Ces mutations sont corrélées à un pronostic péjoratif

dû à un taux de rechute important après l'arrêt du traitement classique (Aracytine + anthracycline).

Au cours des 20 dernières années, la mise en place de protocoles thérapeutiques ciblés utilisant des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que la midostaurine a amélioré la survie des patients. Malgré ces avancées thérapeutiques et une augmentation de la survie globale, le traitement de la LAM reste un véritable défi, principalement en raison des rechutes persistantes.

Notre objectif est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour l'élimination des cellules LAM FLT3-ITD résistantes à la midostaurine dans le microenvironnement de la moelle osseuse.

Matériels et méthodes. Pour ce faire, nous avons réalisé un criblage génétique fonctionnel par inactivation génomique (CRISPR-Cas9) dans la lignée cellulaire FLT3-ITD MV4 ; 11 après un traitement par la midostaurine associée ou non à un traitement conventionnel, l'Aracytine. Le microenvironnement de la moelle osseuse joue un rôle majeur dans l'initiation et le développement du processus néoplasique de la LAM. Ainsi, pour imiter ce microenvironnement, les cellules ont été co-cultivées avec des cellules stromales humaines à basse pression d'oxygène (3 %). Les cellules MV4 ; 11 résistantes à la Midostaurine seule ou en combinaison avec une chimiothérapie (Aracytine) ont été analysées par séquençage NGS.

Résultats. L'analyse bio-informatique des données a permis de valider notre criblage par la présence de gènes déjà décrits pour leur rôle clé dans la résistance à de nombreux traitements comme *DCK* ou *SLC29A1* liés au métabolisme des médicaments ou *BAX*, *P53*, *CASP3* aux voies apoptotiques. Cette analyse a également mis en évidence l'implication de plusieurs voies métaboliques (dysfonction mitochondriale, phosphorylation oxydative, glycolyse), de transporteurs membranaires ou encore des métalloprotéines.

Discussion. Les gènes candidats pertinents sont en cours de validation individuelle par des approches classiques (surexpression ou invalidation). Leur rôle dans la résistance/sensibilité aux nouvelles thérapies ciblées sera ainsi évalué *in vitro* dans différentes lignées de LAM mais aussi dans les blastes des patients. Les gènes les plus prometteurs seront évalués *in vivo* dans des modèles murins immunodéficients.

Conclusion. Ces travaux pourraient conduire à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques ou de marqueurs pronostiques spécifiques de la résistance des cellules LAM FLT3-ITD aux traitements ciblés tels que la midostaurine.

07-46 L'adjonction du rituximab dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B Philadelphie négatives CD20 positives

F. Lamraoui¹, KM. Benlabiod¹, N. Rekab¹, S. Oukid¹, S. Taoussi¹, A. Rebouh², AA. Ziani², Y. Bouchakor Moussa¹, H. Brahimi¹, M. Mezroud², B. Cherifa¹, C. Guezlane¹, MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur hémopathies malignes et hémoglobinopathies. Université Blida 1, Blida, Algérie ; ² Hématologie, EHS ELCC, CAC, Blida, Algérie

Introduction. Les approches thérapeutiques actuelles des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte combinant des polychimiothérapies intensives parfois renforcées d'allogreffes permettent des taux de rémission complète (CR) entre 80 à 90 % mais seulement 40 à 50 % guérissent. Dans l'objectif d'améliorer ces résultats, tous les essais se sont intéressés à identifier de nouveaux facteurs pronostiques afin d'adapter les indications thérapeutiques. L'immunophénotypage a été considéré comme l'un des plus importants facteurs pronostiques ayant eu un impact majeur dans la stratégie thérapeutique en particulier l'expression du CD20 dans les LAL B Ph négatives. Cette entité représente environ 40 % des LAL B dont le pronostic péjoratif a été confirmé par différentes études avec une incidence de rechute précoce plus élevée et un taux de survie globale inférieur que les LAL B CD20 négatives ; l'adjonction de l'anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab semble améliorer de façon significative la survie sans maladie et la survie globale des patients présentant ce phénotype.

Patients et méthodes. Depuis 2015, les patients (pts) atteints d'une LAL B Ph négatives ont été traités par le protocole GRAALL avec adjonction d'un anti-CD20 (rituximab) en cas d'expression du CD20 avec une intensité supérieure ou égale à 20 %.

Résultats. De 2015 à 2019, 42 patients atteints de LAL B Ph neg ont été colligés dont 13 exprimant le CD20 (31 %) ; l'âge médian 26 ans (16-56), sex-ratio H/F 2,25, le taux de GB médian : 8 700/mm³ (640-28 370). Évaluation de la cure d'induction : un décès par toxicité, 11 : rémission complète (RC) et un échec (RC obtenue après cure de rattrapage). Au cours du suivi, nous avons noté deux rechutes médullaires et neuroméningées dans les deux cas dans un délai de cinq et huit mois respectivement. Au cours du suivi, nous avons évalué les épisodes infectieux présentés par les pts et leur sévérité, nous avons noté une rétinite nécrotico-hémorragique post-CMV chez un pt, une pneumopathie chez un autre pt et une septicémie à *Pseudomonas auregenosa* chez un pt ; nous avons également dosé le taux des immunoglobulines (lg) chez les pts à partir de la fin des perfusions du rituximab et nous avons noté un taux < à 4 g/L chez deux pts ayant

bénéficié d'un traitement substitutif. À la date de point, neuf pts sont vivants en RC, un pt PDV en RC et trois décédés (un par toxicité de l'induction et deux en échec).

Discussion. La valeur pronostique péjorative de l'expression du CD20 dans les LAL B Ph neg a été démontrée par différentes études ; les innovations thérapeutiques actuelles sont représentées par l'immunothérapie qui vise sélectivement les antigènes de surface des cellules leucémiques dont l'objectif est de potentialiser l'efficacité globale du traitement. Ainsi, l'adjonction du rituximab au protocole GRAALL a permis de diminuer l'incidence de rechute et d'augmenter la survie sans événements. Dans notre contexte, nous avons adopté cette stratégie chez les pts LAL B Ph neg CD20+ (≥ 20%) ; nous avons noté un profil de tolérance acceptable et un taux de rechute de 16,6 %.

Conclusion. Dans notre environnement, l'identification de cette entité nous permet d'optimiser la réponse thérapeutique grâce à l'adjonction de l'anti-CD20 en absence d'autres outils qui permettent d'une part de rechercher les autres anomalies moléculaires de mauvais pronostic (Ph like) fréquemment associées et d'autre part une évaluation moléculaire permettant d'identifier les formes à haut risque nécessitant une intensification thérapeutique en première RC.

07-47 Toxicité de la L asparaginase au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques

B. Bendjaballah¹, W. Chehili², D. Lamara³

¹ Laposte, Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, Constantine, Algérie ; ² Hématologie, hôpital militaire de Constantine, Constantine, Algérie ; ³ Hemato, hôpital militaire de Constantine, Constantine, Algérie

Introduction. La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) correspond à une prolifération monoclonale de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs facteurs conditionnent le pronostic. Le traitement est associé à une toxicité inhérente à la chimiothérapie intensive particulièrement à la L aspa* qui est une enzyme appartenant à la famille des homologues aminohydrolase. Elle hydrolyse la chaîne de l'asparagine. De nombreuses complications sont observées essentiellement les troubles de la coagulation, réactions d'hypersensibilité et les troubles digestifs.

Le but de notre étude est d'analyser les principales toxicités observées chez les patients atteints de LAL* traités par le protocole Linker et Graall.

Matériels et méthodes. Une étude descriptive a été menée dans notre service entre janvier 2010 et décembre 2018, auprès des adultes atteints de LAL* et traités par le protocole Linker ou Graall.

25 patients ont été colligés. 15 ont été traités par le protocole Linker et 10 ont reçu un Graall dont deux après rechute.

Résultats. L'âge moyen de nos patients est de 30 ans (18-54 ans). La prédominance est masculine. Sex-ratio 6. Ils sont repartis en 11 LAL B et quatre LAL T. Tous les patients ont reçu la L asparaginase en induction à 6 000 UI/m² et à 10 000 UI/m² en consolidation. Une surveillance clinique et biologique est assurée durant la période d'administration du produit.

Les incidents rencontrés sont :

- une pancréatite chez 2 patients ayant présenté des troubles digestifs à type de douleur épigastriques, vomissements bilieux, amylosémie > à 350 UI/l et lipasémie > 400 UI/L. Le diagnostic a été confirmé par la TDM. L'évolution était fatale pour un patient
 - 3 patients ont développé une thrombophlébite dont une cérébrale et 2 autres fémorales justifiant un traitement par HBPM,
 - 3 patients ont développé une Réaction allergique sévère à type de toxidermie associé à un choc anaphylactique fatal dans un cas,
 - trouble de l'hémostase dominé par l'hypofibrinogénémie chez 7 patients
- Conclusion.** La L aspa est une molécule incontournable dans le traitement des LAL mais de nombreux effets secondaires sont liés à son utilisation d'où la nécessité d'une surveillance clinique et biologique rapprochée. La prévention des thromboses par l'association de l'héparine faible poids moléculaire.

07-48 Profil immunophénotypique par cytométrie en flux des leucémies aiguës lymphoblastiques et marqueurs aberrants

H. Hamouda¹, S. Hamdi²

¹ Hématologie, CHU Saadna Abdenour Sétif, Sétif, Algérie ; ² Hématologie, CHU Saadna Abdenour Sétif, Sétif, Algérie

Introduction. L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) est un examen complémentaire à la cytologie des leucémies aiguës (LA), indispensable pour le diagnostic des leucémies indifférenciées et biphénotypiques, la détermination du phénotype des LAL et leurs sous-classes.

Nous rapportons les résultats immunophénotypiques de 67 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) analysés par CMF au niveau de notre unité d'exploration.

Patients et méthodes. Il s'agit de 45 hommes et 22 femmes. Le sex-ratio (H/F) est de 2,04 et l'âge médian est de 24 ans (extrêmes 6-80 ans). L'analyse est faite sur sang et moelle osseuse. Elle comporte une étude cytomorphologique et une analyse immunophénotypique par CMF sur Coulter EPICS-XL Beckmann 4C puis BD FACS Canto 6c. Le panel d'anticorps monoclonaux (AcM) comporte les marqueurs lymphoïdes B (CD79ac, CD22, CD19, CD10, CD20, Ig de surface, Chaîne μ), lymphoïdes T (CD3c, CD3s, CD5, CD2, CD7, CD1a, CD4, CD8) et d'autres marqueurs sont inclus pour la recherche de marqueurs aberrants et d'éventuels LA biphénotypiques.

Résultats. Les valeurs hématimétriques moyennes sont pour l'Hb de 7,8 g/dL (3-18), les GB de 68,5 G/L (1-720) et les plaquettes de 43,5 G/L (4-224). La moyenne des blastes circulants : 68 % (0-100), et celle des blastes médullaires : 89 % (30-100). Le Noir soudan (NS) est négatif chez tous les patients. Selon le groupe FAB on retrouve 10 cas (15 %) de LAL1, 51 cas (76 %) de LAL2, deux cas (3 %) LAL3 et quatre cas (6 %) de LA indifférenciée.

L'analyse par CMF objective : 38 cas (57 %) de LALB, 26 cas (39 %) de LALT, deux cas (3 %) des LA lymphoïdes biclonales (B/T) et un cas de LA Inclassable.

Dans les LALB : quatre cas (11 %) sont des ProB (BI), 23 cas (60 %) des LALB communes (BII), sept cas (18 %) des pré-B (BIII) et quatre cas (11 %) LALB IV matures.

Dans les LALT : deux cas (8 %) sont des LAL Pro-T (TI), 12 cas (46 %) LALT II (pré-T), quatre cas (15 %) des LALT III corticaux et huit cas (31 %) des LALT IV matures.

Les marqueurs CD34 et HLADR sont exprimés dans respectivement 71 %/97 % pour les LAL B et 58 %/23 % pour les LALT.

Dans les LAL de phénotype B, la positivité des marqueurs CD79ac, CD19, CD22 est plus forte (97 %, 95 % et 97 %) par rapport aux marqueurs spécifiques des sous-classes CD10 (38 %), CD20 (16 %), IgM (16 %), IgS (8 %) et les marqueurs aberrants CD13 (41 %), CD33 (5 %) et CD117 (2 %).

Dans les LAL de phénotype T, Les pan-T (CD3c et CD7) leur expression est dans 100 % des cas et les autres marqueurs (CD3s, CD2, CD5, CD4, CD8 et CD1a) qui déterminent les sous-classes sont exprimés respectivement dans 42 %, 73 %, 77 %, 42 %, 37 % et 26 %. Par ailleurs et au même titre que les LALB, les marqueurs aberrants retrouvés sont les CD13 (31 %), CD117 (12 %), CD33 (4 %).

Conclusion. L'immunophénotypage par CMF est très contributif, a permis d'éclaircir le phénotype des LA indifférenciées cytologiquement d'une part, déterminer le phénotype, les sous-classes des LAL et les marqueurs aberrants des LAL d'autre part. Cet apport a un impact non seulement pronostic mais aussi dans le choix et l'évaluation des stratégies thérapeutiques.

07-49 Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant classées risque élevé : expérience du service d'hémo-oncologie pédiatrique de Casablanca

H. Wafik¹, C. Siham², S. Laajouri³, H. Nezha⁴, N. Khoubila⁵, M. Qachouh¹, M. Lamchahab⁶, R. Mohamed⁷, A. Madani⁵, A. Quessar¹

¹ hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ² Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ³ Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ⁴ Laboratoire de biologie HDA, laboratoire de biologie HDA, Casablanca, Maroc ; ⁵ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ⁶ Hématologie, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ⁷ Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôtel Mediouna, Casablanca, Maroc

Introduction. La leucémie lymphoblastique aiguë est le cancer le plus fréquent chez l'enfant.

En 1996, un atelier du National Cancer Institute (NCI) a publié des recommandations définissant des facteurs pronostiques spécifiques de la LAL en risque standard (RS) ou risque élevé (HR), actuellement se rajoutent les facteurs de la cytogénétique, la biologie moléculaire, et la maladie résiduelle.

L'objectif de ce travail est de décrire le profil épidémiologique et évolutif, des patients atteints de LAL, classés HR.

Patients et méthodes. Cette étude de cohorte a inclus les patients suivis pour LAL au service d'hématologie et oncologie pédiatrique à l'hôpital 20-Août durant la période de mai 2006 à octobre 2018. Le diagnostic de LAL est basé sur les critères morphologiques, cytochimiques et immunophénotypiques. Les anomalies génétiques sont recherchées par les techniques de cytogénétiques standards. Les enfants étaient classés HR selon les critères du NCI : âge inférieur à un an et supérieur à 10 ans, Leucocytose supérieure à 50 000/mm³, présence d'atteinte neurologique initiale, phénotype T, présence de t(9;22), de t(4;11) ou hypoploïdie inférieur à 44 chromosomes et la mauvaise réponse à la corticothérapie ainsi qu'à la chimiothérapie. Les enfants sont traités selon le protocole national du traitement des LAL (MARALL).

Résultats. Parmi les 420 cas de LAL diagnostiqués durant la période d'étude, 364 (86 %) étaient stratifiés HR, l'âge médian était de 13 ans (trois mois-20 ans), le sex-ratio M/F était à 1,6. La LAL était révélée par un syndrome tumoral chez 106 (51 %) patients. La médiane des globules blancs était de 20,9 G/L (0,5-844). 6 % des patients avaient une localisation neurologique initiale. Les phénotypes observés étaient B dans 48 % et T dans 36 % des cas. Le caryotype était réalisé chez 160 (44 %) des patients et montrait un caryotype normal dans 18 % des cas. Le taux de rémission médullaire postinduction était de 56 %. 43 (12 %) des patients ont rechuté après un délai médian de quatre ans, la rechute était médullaire dans 73 % des cas, neurologique dans 23 % des cas.

136 (37 %) des patients étaient décédés, dont 72 % par progression de la maladie, et 27 % étaient des décès toxiques.

Le taux de rémission complète maintenue est de 35 % après un délai médian de six ans.

Conclusion. Le taux ou la fréquence des LAL de HR est élevé dans cette étude, vu que notre centre recrute surtout les adolescents âgés de plus de 10 ans.

07-50 Profil cytogénétique et immunophénotypique des leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants âgés moins de 10 ans

H. Wafik¹, C. Siham², H. Nezha³, N. Khoubila⁴, M. Lamchahab⁵, M. Qachouh¹, R. Mohamed⁶, A. Madani⁴, A. Quessar¹

¹ hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ² Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire de biologie HDA, laboratoire de biologie HDA, Casablanca, Maroc ; ⁴ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ⁵ Hématologie, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ⁶ Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôtel Mediouna, Casablanca, Maroc

Introduction. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales malignes développées à partir d'une cellule souche lymphoïde B ou T bloquée à un stade précoce de sa différenciation. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'enfant avec un pic entre deux et cinq ans. Actuellement la cytogénétique est fondamentale, et permet d'établir le diagnostic et de recueillir les facteurs du pronostic.

L'objectif de notre travail est de déterminer de la fréquence des leucémies lymphoblastiques B et T et des anomalies cytogénétiques dans les LAL chez les enfants âgés moins de 10 ans, dans une population marocaine.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive qui a inclus les patients âgés de moins de 10 ans atteints de LAL suivis au service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique à l'hôpital 20-Août durant la période de janvier 2014 à octobre 2018.

Résultats. Durant la période d'étude, 80 cas de LAL ont été diagnostiqués, l'âge médian était de cinq ans (trois mois-10 ans), avec un sex-ratio M/F de 1,8, l'étude immunophénotypique a été réalisée dans 73 des cas. Les phénotypes observés étaient B dans 50 (62,5 %) et T dans 30 (37,5 %) des cas. Le caryotype était réalisé chez 57 (71 %) patients, il était normal dans 15 (18 %) cas et retrouvait des anomalies cytogénétiques dans (82 %) cas. Il s'agissait d'anomalie de nombre dans 14 (17,5 %) cas et de structure dans 66 (34 %) cas. Un échec de culture a été noté dans quatre (5 %) cas. Un patient avait une t(9;22) et l'hyperdiploïdie était l'anomalie cytogénétique la plus fréquente 12 (15 %) associée au taux le plus élevé de rémission complète et le plus faible de rechute.

Conclusion. Dans notre travail le phénotype B était le plus fréquent. Les résultats de cette étude aident à une meilleure connaissance du profil biologique de la LAL des enfants moins de 10 ans dans notre population marocaine, ce qui permet de développer les protocoles de chimiothérapie proposés à cette tranche d'âge.

07-51 Profil immunophénotypique des leucémies aiguës en pédiatrie : à propos de 48 cas

H. Jouini, S. Bahroun*, A. Sahbani, H. Halouani, M. Becheur, NEH. Toumi

Laboratoire d'hématologie, Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie

Introduction. Les leucémies aiguës (LA) sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale incontrôlée d'une cellule hématopoïétique bloquée à un stade précoce de sa maturation. L'immunophénotypage est une étape primordiale dans le diagnostic et le suivi de des LA. L'objectif de notre travail est de décrire le profil immunophénotypique des patients leucémiques et préciser son apport dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des LA.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective comportant 48 cas de leucémies aiguës infantiles colligés au laboratoire d'Hématologie entre janvier 2015 et décembre 2019. La moyenne d'âge de nos patients est de 2,4 ans avec un sex-ratio de 2 (32 M/16 F). L'immunophénotypage a été fait sur des ponctions de moelle prélevées sur tube EDTA (cytomètre Navios[®]). L'étude statistique a été réalisée par le logiciel Excel 2016.

Résultats. L'immunophénotypage a permis de distinguer :

- 18 cas de LA myéloblastique (LAM) : une LAM 3, 3 LAM 4, 5 LAM 5, 5 LAM 7 et 4 LAM non classées.
- 30 cas de LA lymphoblastique (LAL) : 24 LAL-B, 5 LAL-T et un cas LAL non classée.

La LAL-B commune est le sous-type le plus fréquent dans notre série (27 %). Les marqueurs d'immaturité (HLA-DR et CD34), sont exprimés dans les différents types de LA. Néanmoins, leur expression est plus fréquente dans les LAL-B :

- HLA-DR présent dans 95 % des LAL-B, 40 % des LAL-T et 55,5 % des LAM.
- CD34 : 62,5 % des LAL-B, 20 % des LAL-T et 44,4 % des LAM.

Dans les LAM, les marqueurs de lignée les plus exprimés sont le CD33 (88,8 % des cas) et le CD117 (77,7 %).

Pour les LAL-B, les marqueurs de lignée lymphoïde B, CD10, CD19 et le cCD79a, sont les plus exprimés (respectivement dans 87,5 %, 100 % et 91,6 % des cas).

Concernant les LAL-T, tous les cas expriment le CD7, CD8, CD2 et cCD3. 37,5 % des cas ont exprimé des marqueurs aberrants : 72,22% des LAM (CD56, CD4, CD20 CD7), 4,1 % des LAL-T (CD10) et 23,68 % des LAL-B (CD33 et CD7).

Conclusion. L'immunophénotypage est indispensable pour le diagnostic des LAL, des LA biphénotypique et des LAM0. C'est un outil incontournable pour l'évaluation pronostique, le choix thérapeutique et le suivi de la maladie résiduelle.

07-52 Évaluation du traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire par un protocole incluant l'acide tout transrétinoïque

N. Dali¹, N. Boulaziz¹, A. Tibiche², K. Ait Seddik¹, K. Ait-Ahmed¹, M. Allouda¹, S. Guerras¹, H. Aftisse¹, A. Graine¹, H. Laga¹, D. Amirouche¹, H. Ait-Ali¹

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

Introduction. La leucémie promyélocytaire (LAP) ou LAM3 de la classification FAB représente 5 à 15 % des cas de LAM de l'adulte. L'introduction d'un traitement ciblé, en l'occurrence l'acide tout transrétinoïque (ATRA) et plus récemment du trioxyde d'arsenic, associé au traitement symptomatique a bouleversé le pronostic de cette forme de leucémie devenue actuellement plus souvent curable. Le but de notre étude est de rapporter les caractéristiques clinicobiologiques et les résultats thérapeutiques des patients traités par le protocole APL93.

Patients et méthodes. C'est une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, ayant porté sur l'ensemble des patients (pts) diagnostiqués et suivis sur une période de 15 ans (janvier 2004 à décembre 2018). Le diagnostic de LAP est posé par une étude cytologique des frottis sanguin et médullaire selon la classification FAB, aidé par l'immunophénotypage médullaire par cytométrie en flux. Pour la classification pronostique, le score de Sanz est adapté. En fonction du taux de GB initial, le traitement spécifique a comporté une induction par ATRA seul ou associé à une chimiothérapie type daunorubicine + Aracytine progressive. Une fois la rémission complète obtenue, deux consolidations sont programmées suivies d'un traitement d'entretien de deux ans (protocole APL93). L'évaluation a été réalisée en décembre 2019.

Résultats. De janvier 2004 à décembre 2018 (15 ans), 57 patients (pts) (13 %) ont été diagnostiqués parmi les 437 pts présentant une LAM. L'âge médian est de 29 ans (16, 70). Le sex-ratio H/F est de 0,9. La symptomatologie clinique est dominée par un syndrome hémorragique chez 44 pts (77 %) de gravité variable, un syndrome anémique chez 52 pts (91 %) et un syndrome infectieux neuf pts (16 %). Le syndrome tumoral a été noté chez 13 pts (23 %). Le taux médian d'hémoglobine était de 8 g/dL (4,5-13 g/dL), le nombre médian de leucocytes était de 6,7 G/L (0,5-147 G/L) et celui des plaquettes de 24 G/L (3-108 G/L). La forme variante était retrouvée chez 10 pts (17 %). La CMF faite chez 34 pts (60 %). La CIVD a été positive chez 35 pts (61 %) [21 (36 %) biologique ; 14 (24 %) clinicobiologique]. Le score de Sanz est à haut risque chez 24 pts (42 %), à risque intermédiaire 25 (44 %) et faible risque chez huit pts (14 %). Un syndrome d'ATRA a été noté chez 18 (35 %) pts. **Sur le plan évolutif :** 16 pts (28 %) décèdent précocement (< 30 jours) dont 12 pts (21 %) en induction. Une RC a été obtenue chez 40 pts/53 (75 %) et un pt (2 %) en échec. Une rechute a été notée chez deux pts (5 %) dans un délai médian de 11 mois. Après un suivi médian 54 mois (un mois-187 mois), 30 pts (53 %) sont vivants en RC et 20 (35 %) sont décédés. La survie globale est de 61 % à 187 mois. Un plateau est obtenu à partir de 24 mois. Nous avons trouvé une différence significative en faveur de LAP à BR et IR en termes de SG : la SG à 15 ans est de 73,6 % dans la cohorte à faible et intermédiaire risque vs 45 % dans le groupe de pts à HR ($p = 0,02$).

Conclusion. En combinant l'ATRA, avec la chimiothérapie à base d'anthracycline, environ 95 % des LAP incluses dans les essais cliniques obtiennent une rémission complète (RC). Dans notre série, le taux de RC reste inférieur à celui de la littérature, ceci est expliqué par un taux global élevé de décès précoces (28 % dans notre série vs 15 à 17 % dans la

littérature), secondaires à un syndrome hémorragique au cours de l'induction. Toutefois ce risque sera évité par l'introduction précoce de l'ATRA associée au traitement symptomatique avec une éventuelle réanimation dès le diagnostic évoqué.

07-53 Aspects cliniques et évolutifs des leucémies aiguës lymphoblastiques BCR- ABL positif

N. Rekab¹, KM. Benlabiod¹, F. Lamraoui¹, S. Taoussi¹, S. Oukid¹, Y. Bouchakor Moussa¹, A. Rebouh², AA. Ziani², MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, EHS ELCC, université Blida, laboratoire de recherche sur les hémopathies malignes, et les hémoglobinopathies, Faculté de Médecine, BP 270, Route de Soumaa, Blida, Algérie ; ² Hématologie, EHS ELCC Blida Algérie, Blida, Algérie

Introduction. La LAL bcr-abl + est une entité rare représentant 25 à 30 % des LAL de l'adulte, son incidence augmente avec l'âge. Elle est de pronostic péjoratif mais les résultats thérapeutiques sont nettement améliorés depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) et leur association à la chimiothérapie. Nous rapportons les aspects cliniques, biologiques et évolutifs des LAL bcr-abl+ suivies dans notre centre.

Patients et méthodes. L'étude porte sur 30 patients (pts) diagnostiqués entre janvier 2012 et décembre 2019, d'âge moyen de 42 ans (16-60), 23 pts ont plus de 30 ans, sex-ratio = 1 ; le diagnostic est basé sur la cytogénétique par FISH complétée parfois par biologie moléculaire. Évaluation par médullogramme, cytogénétique et moléculaire par GeneXpert pour le M Bcr abl.

Tous les pts ont été traités par GRAAPH 2005, les pts âgés de plus de 60 ans ont été intégrés dans le protocole EWALL à partir de la consolidation. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est proposée pour tous les pts éligibles en rémission complète (RC).

Résultats. Aucune atteinte du système nerveux central n'a été décrite au diagnostic.

Taux moyen de GB = 98 121/μL, 17 pts sont au-delà de 30 000/μL.

La CMF a retrouvé une LAL B calla positif chez 24 pts. L'étude cytogénétique en plus de la t(9;22) a retrouvé un double ph1 chez 11 pts, et d'autres anomalies additionnelles telles que : del(9p) 21 : deux cas, un dérivé du 9, une trisomie 8. La biologie moléculaire réalisée par GeneXpert chez 11 patients a retrouvé un M bcr-abl chez cinq pts. Le m bcr-abl a été identifié chez deux pts par RT-PCR.

Sur 27 pts évaluables, après cycle un : 26 RC hématologiques (RCH) (96 %), et 17 RCyC, cinq RCy partielle, 1 RCy mineure (FISH chez 23 pts), 1 RMM (BM chez quatre pts), après cycle 2 : un RCH, six RCyC et un RMM. Les complications métaboliques et infectieuses postinduction sont notées chez 15 pts (digestives, urinaires, pulmonaires, génitales) ayant bien évolué sous traitement symptomatique chez 12 pts. 12 pts ont été greffés. On relève 11 rechutes (40%), dont deux post-greffe. Devenir : 10 (33,33 %) VV, 20 décès : huit en échec, trois en induction, cinq en RC (deux aplasies postchimiothérapies, un par hépatite B, un par encéphalopathie et une postinfection), quatre post-GMO. La SG est de 22,7 mois et la médiane de survie est de 12 mois.

Conclusion. La LAL ph+ reste une pathologie grave malgré les progrès thérapeutiques actuels, par le taux élevé de rechute, essentiellement des patients non greffés. Pour améliorer les résultats il faut développer la biologie moléculaire, la recherche de la mutation T3151, et les autres composites qui confèrent une résistance à l'ITK, le monitoring de la MRD et le choix du meilleur ITK en première ligne.

07-54 Résultats du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif chez l'adulte selon les protocoles GRAAPH

M. Ababou¹, EM. Mahtat¹, S. Loubnan¹, S. Ahchouch¹, A. Hammani¹, O. Hari¹, MB. Hawa¹, S. Jennane¹, H. El Maaroufi¹, M. Mikdame², K. Doghmi¹

¹ Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc ; ² Hématologie clinique, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Rabat, Maroc

Introduction. Depuis l'avènement de la thérapie ciblée par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), le pronostic de la leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) chez l'adulte a été significativement amélioré. Nous rapportons notre expérience dans la prise en charge de la LAL Ph+ chez l'adulte par les ITK associés à la chimiothérapie.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des patients adultes (âge > 18 ans) diagnostiqués d'une LAL Ph+ dans le service d'Hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat du 1^{er} janvier 2010 au 1^{er} janvier 2019. L'analyse cytogénétique et la recherche du transcrit Bcr-Abl étaient systématiques. Nos patients ont été traités selon le protocole GRAAPH 2005 ou 2014.

Deux ITK ont été utilisés, l'Imatinib et le Nilotinib. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été indiquée chez les patients jeunes (âge < 55 ans) éligibles, en rémission moléculaire profonde et ayant un donneur intrafamilial compatible. Les données clinicobiologiques et l'évaluation thérapeutique en termes de toxicité et d'efficacité ont été recueillies.

Résultats. La LAL Ph+ a été diagnostiquée chez huit patients parmi 40 avec LAL, soit (20 %). L'âge médian au moment du diagnostic était de 56 ans, 62,5 % des patients avaient un âge > 55 ans, le sex-ratio était de 3. Le transcrite m-Bcr-Abl a été trouvé chez cinq patients, et le M-Bcr-Abl chez 3. Au diagnostic, un patient était hyperleucocytaire, un présentait une atteinte du système nerveux central. Seulement deux patients avaient un donneur HLA géno-identique. L'imatinib a été utilisé chez cinq patients et le nilotinib chez deux. Le switch de l'imatinib vers le nilotinib chez un patient. La rémission cytologique complète a été obtenue chez 100 % des patients, une rémission cytogénétique chez 87,5 % et une rémission moléculaire majeure chez 75 %. Un seul malade a été allogreffé. Aux dates des dernières nouvelles, cinq patients sont vivants en réponse moléculaire majeure après un suivi médian de deux ans (un à 11 ans). Le patient allogreffé a présenté une rechute neuroméningée à neuf mois de la greffe et il est décédé par progression de sa maladie 13 mois après. Au total trois patients soit 37,5 % ont rechuté. Nous avons suivi nos malades avec un recul médian de 20 mois, la médiane de survie globale était de 27 mois et la survie sans rechute était de 14 mois.

Conclusion. Dans notre série, La rémission cytologique complète et moléculaire majeure post-induction étaient de 100 % et 75 % respectivement, cependant les taux de survie globale et de survie sans rechute reste bas comparativement à ce qu'ils sont dans la littérature, cela peut être expliqué par le nombre très faible de consolidation par greffe de cellules souches hématopoïétiques dans notre échantillon et l'âge élevé de nos patients.

07-55 Prise en charge dans la vraie vie de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie négatif de l'adulte

M. Ababou*¹, EM. Mahtat¹, S. Loubnan¹, S. Ahchouch¹, A. Hammani¹, O. Hari¹, MB. Hawa¹, S. Jennane¹, H. El Maaroufi¹, M. Mikdame², K. Doghmi¹

¹ Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc ; ² Hématologie clinique, Faculté De Médecine Et De Pharmacie De Rabat, Rabat, Maroc

Introduction. La biologie moléculaire et la maladie résiduelle (MRD) sont actuellement des paramètres décisifs dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte. En dehors du Bcr-Abl notre centre n'a pas accès au reste du panel de biologie moléculaire de la LAL, ce qui pose parfois des difficultés de classifications pronostique et de décision thérapeutique chez nos malades. Nous rapportons notre expérience dans la prise en charge de la LAL Ph négatif chez l'adulte.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant colligé les dossiers des patients adultes (âge > 18 ans) suivis pour LAL Ph négatif au niveau du Service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat du 1^{er} janvier 2010 au 1^{er} janvier 2019. Ces patients ont été traités selon les protocoles des essais du groupe GRAALL. L'allogreffe a été indiquée chez les patients jeunes (âge < 55 ans) éligibles, classés de haut risque selon le GRAALL 2005 et ayant un donneur géno-identique. Le recueil des données et l'analyse ont été centrés sur la description des caractéristiques épidémiologiques, clinique et pronostiques ainsi que l'évaluation de la toxicité et de l'efficacité thérapeutique.

Résultats. La LAL Ph- a été diagnostiquée chez 32 patients parmi 40 de LAL, soit 80 %. La médiane d'âge des patients au diagnostic était de 22,5 ans (18-72 ans). Le sexe masculin était prédominant (sex-ratio : 1,9). Le délai médian de consultation était de sept semaines (01-180). Le syndrome anémique a été le motif de consultation le plus fréquent (85 %). 57 % des patients avaient une LAL B, et 43 % une LAL T. Au diagnostic, 37,5 % des patients étaient hyperleucocytaires (GB > 100 000/mm³ dans la LAL T et supérieure à 30 000/mm³ dans la LAL B), 15 % présentaient une atteinte initiale du système nerveux central. 72 % de nos patients ont été traités selon le protocole GRAALL Ph-2005, et 28 % selon le protocole GRAALL Ph-2014. Une rémission cytologique complète après induction a été obtenue chez 81 % des malades. 21 % des malades ont bénéficié d'une allogreffe. 28 % des malades ont rechuté. Ceci était aux dépens d'une toxicité hématologique et infectieuse chez tous les patients, un patient a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur et un autre a présenté un déficit moteur avec paresthésies du membre inférieur droit post-PL thérapeutique. Le recul de suivi médian était de 25 mois. La survie médiane était de 27 mois et la survie sans rechute médiane était de 24 mois. Aux dates de dernières nouvelles 41 % des malades sont toujours vivants.

Conclusion. La survie globale et sans rechute des patients atteints d'une LAL ph négatif traités dans notre centre sont inférieures à celles rapportées dans les essais GRAALL. Ceci est principalement dû à l'absence du suivi de la MRD et l'accès limité à l'allogreffe.

07-56 Expression de marqueurs aberrants dans les leucémies aiguës : à propos de 183 cas

I. Turki¹, N. Louati*¹, I. Frikha², T. Rekek¹, M. Elloumi², H. Mni¹

¹ Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. L'expression aberrante d'un ou de plusieurs antigènes de surface autres que ceux qui caractérisent la lignée leucémique est fréquemment décrite dans la littérature et pose un problème de diagnostic différentiel avec les leucémies aiguës (LA) à phénotype mixte. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence des marqueurs aberrants au cours des LA et d'en décrire leurs spécificités.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant toutes les LA diagnostiquées au laboratoire de cytométrie en flux sur une période de 18 mois. L'immunophénotypage a été réalisé par le cytomètre BD FACS Canto II à six couleurs sur des prélèvements souvent médullaires, et ce après incubation avec des anticorps monoclonaux marqués à des fluorochromes différents.

Résultats. 183 LA étaient recensées dont 97 LAM et 86 LAL (56 LAL B et 30 LAL T). 47 % des LA (n = 86) présentaient un marqueur aberrant au diagnostic : 47 % des LAM et 46,5 % des LAL. Dans les LAM, l'expression de marqueurs lymphoïdes était notée dans 47 % répartis en marqueurs lymphoïdes T dans 56 % des cas [CD7 (39 %), CD2 (5 %) et CD4 (4 %)], NK (CD56) dans 43 % des cas et B dans 6 % des cas [CD19 (7%) et CD79a (4%)]. Dans les LAL, l'expression de marqueurs aberrants était retrouvée dans 57,5 % des LALB (n = 23) et 42,5 % des LALT (n = 17). Il s'agit d'expression de marqueurs myéloïdes (My+) dans 47,5 % des cas (LALT My+: 23% et LALB My+: 21 %) dont le plus fréquemment retrouvé était le CD33 (16 %) suivi du CD117 (6 %) et CD13 (5 %). Le CD65 n'était exprimé dans aucun cas. Le CD79a était le marqueur B le plus exprimé dans les LALT (37 %) alors que le CD19 n'était exprimé dans aucun cas. Les marqueurs T et NK (CD2, CD7 et CD56) étaient présents dans 7,2 % des LALB.

Discussion. Dans les LAM, la fréquence d'expression de marqueurs aberrants lymphoïdes était plus élevée que celle rapportée dans la littérature (47 % vs 20 à 30 %). Dans les LAL, l'expression de marqueurs myéloïdes (CD33 et CD13), rejoint celle de la littérature alors que l'expression du CD79a dans les LALT dépasse largement celle retrouvée littérature (37 % vs 10 %). Cette variabilité de résultats pourrait être expliquée par des différences entre l'instrumentation, les réactifs et les seuils de positivité des antigènes utilisés.

Conclusion. Outre les implications thérapeutiques de la détection des marqueurs aberrants dans les leucémies aiguës (diagnostic des LA à phénotype mixte et suivi de la maladie résiduelle au cours des LAL), la description de leurs fréquences peut permettre à travers des études pronostiques de mieux adapter le traitement.

07-57 Le 3+7 dans la leucémie aiguë myéloblastique : expérience marocaine à propos de 53 patients

BH. Mouss, EM. Mahtat*, O. Hari, M. Ababou, A. Hammani, H. El Maaroufi, K. Doghmi

Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

Introduction. Le protocole « 3+7 » est resté longtemps le traitement de choix de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) du sujet éligible à un traitement intensif. Ce traitement est souvent consolidé par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques selon le risque génétique. Dans nos structures médicales, l'accès aux antifongiques et à l'allogreffe est limité, ce qui pourrait influencer négativement la survie de ces patients. Il n'existe pas de données dans la littérature sur la prise en charge de cette pathologie dans notre pays. D'où l'objectif de notre travail, qu'est d'évaluer le taux de rémissions complètes et la survie globale et sans rechute des patients traités par le 3+7 ainsi que l'impact du risque cytogénétique sur la survie de ces patients.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients adultes traités pour LAM, excluant les leucémies aiguës promyélocyaires, selon le protocole 3+7 (60 à 90 mg/m² J de J1 à J3, ARAC 100 à 200 mg/m²/j de J1 à J7) entre mai 2016 et septembre 2019. Les données cliniques, biologiques et pronostiques et la réponse au traitement ont été recueillies. L'analyse de la survie globale et la survie sans rechute a été réalisée selon les courbes de Kaplan-Meier. Le test Log-Rank a été utilisé pour comparer les survies.

Résultats. Nous avons colligé 53 patients. L'âge médian était de 37 ans [17 à 60 ans]. Le sex-ratio H/F de 1,6. Le syndrome anémique a été retrouvé dans 83,3 % des cas, hémorragique dans 35,2 % et infectieux dans 33,3 %. 17 % des patients étaient hyperleucocytaires dont trois qui se sont présentés avec un syndrome de leucostase. Le taux médian des blastes médullaire était de 64,50 %. Il s'agissait d'une LAM de novo chez 87 % des cas et sept patients avaient une LAM secondaire (syndrome

myélodysplasique, LAM liée à la thérapie). L'analyse cytogénétique a été réalisée chez 48 patients ; selon la classification pronostique ELN 2013, 70 % des patients avaient un risque intermédiaire, 23 % étaient de risque favorable et 7 % étaient classés défavorables. Tous les patients ont reçu une induction de type 3+7. Une rémission complète a été obtenue chez 82 % des patients. 77 % des patients ont été consolidés par des cures d'Aracytine haute dose, et une patiente par azacitidine. Cinq patients classés défavorables ont été allogreffés en RC1, une patiente a été allogreffée en RC2. 15 patients ont rechuté, 10 ont bénéficié d'un traitement de rattrapage. La médiane de survie globale est estimée à 9,5 mois, et celle de la survie sans rechute à neuf mois. La survie globale selon le groupe de risque cytogénétique était respectivement de 4, 11 et 6,5 mois pour les groupes cytogénétiques favorable, intermédiaire et défavorable ($p > 0,05$). 33 patients (62 %) sont décédés, les causes du décès sont réparties entre décès lié à la leucémie (maladie réfractaire ou rechute) à 52 %, décès précoce à 21 % et décès d'origine infectieuse à 21 %. Deux patients sont décédés des suites d'une GVH chronique extensive.

Conclusion. Malgré le délai médian de suivi court (sept mois), notre série renseigne sur plusieurs éléments : une survie globale très courte, un taux de rechute élevé et un taux de décès précoce élevé également. Paradoxalement, le risque cytogénétique n'a pas d'impact sur la survie globale de nos patients. Ceci peut-être expliqué par l'absence de prophylaxie antifongique et le nombre très réduit des patients ayant accédé à l'allogreffe.

07-58 Résultats thérapeutiques des leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé

M. Allouda*, H. Laga, D. Amirouche, S. Gherras, N. Dali, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) du sujet âgé ont un pronostic sombre. Les facteurs pronostiques défavorables sont liés à la maladie et à l'hôte. L'âge avancé, l'état général, les comorbidités associées sont des facteurs pronostiques conditionnant la prise en charge thérapeutique de ces patients. Les objectifs de cette étude sont de rapporter les caractéristiques cliniques de nos patients âgés de plus de 60 ans et d'évaluer leur prise en charge thérapeutique.

Patients et méthodes. C'est une étude descriptive, rétrospective sur une période de sept ans (2011-2017). Les différentes stratégies thérapeutiques (traitement symptomatique avec support transfusionnel, chimiothérapie intensive ou à faible dose, agents hypométhylants) ont été adaptées selon plusieurs facteurs : PS > 2 , âge et les comorbidités. L'évaluation a été réalisée en juin 2019.

Résultats. Durant cette période, 52 pts de plus de 60 ans atteints de LAM ont été colligés. L'âge médian est 65 ans (61-78 ans), le sex-ratio H/F est de 0,7. Neuf patients (17 %) avaient plus de 70 ans. Un PS > 2 a été constaté dans 38 % des cas. 27 pts (52 %) avaient au moins une comorbidité : l'HTA et le diabète sont les plus fréquents (36 %). Le syndrome anémique a été retrouvé chez 96 % des pts et le syndrome hémorragique dans 50 % des cas, 18 pts (35 %) ont présenté un épisode fébrile au diagnostic. Le taux médian d'hémoglobine était de 8 g/dL (4,5-11,5) ; le taux de plaquette 30 000/mm³ (4 000-379 000) et le taux médian de leucocyte était de 84 000/mm³ (600-219 000). Le taux médian de blastes sanguin était de 55 %. Sur le plan cytologique, les LAM2 représentent 36,5 % et les LAM5 15 % des LAM. Une chimiothérapie a été instaurée chez 37 pts (71 %) : Aracytine à faible dose chez trois pts, Rub + Arac+ Atra chez quatre pts, Rub + Arac chez 30 pts (57 %). La dose de daunorubicine variait selon l'âge et l'état général des patients avec une dose moyenne de 45 mg/m². Six patients ont reçu en moyenne sept cycles de Vidaza à la dose de 75 mg/m²/j pendant sept jours (cycle de trt de 28 j) avec une réponse partielle chez trois pts. Neuf pts (17 %) ont reçu seulement un traitement symptomatique. Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse allogénique. Les complications liées aux traitements étaient : les infections chez 21 pts (40 %), métaboliques chez neuf pts (17 %), hémorragiques chez huit pts (15 %), toxicité hépatique chez six pts (11,5 %) et cardiovasculaire chez trois pts (5,7 %). La survie globale des patients à sept ans est de 15 %.

Conclusion. Les progrès dans le traitement des patients plus jeunes atteints de LAM ont été obtenus avec des thérapies lourdes comprenant des schémas de chimiothérapie intensive et la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Cependant, le pronostic reste sombre chez les sujets les plus âgés. Quelques patients peuvent bénéficier de traitements intensifs qu'il faudrait sélectionner de façon la plus appropriée possible en tenant compte de l'âge et des comorbidités afin d'améliorer les résultats thérapeutiques.

07-59 Caractéristiques clinicobiologiques et prise en charge des patients âgés atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique : étude rétrospective monocentrique

BH. Mouss, EM. Mahtat*, O. Hari, M. Ababou, A. Hammani, S. Loubnan, H. El Maaroufi, K. Doghmi

Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

Introduction. La prise en charge de la leucémie aiguë myéloblastique du sujet âgé est hétérogène et peut aller d'un traitement intensif consolidé par une allogreffe à des soins palliatifs. Elle doit prendre en considération plusieurs facteurs : les comorbidités, l'évaluation gériatrique, l'existence antérieure ou pas d'un syndrome myélodysplasique et le risque cytogénétique. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients âgés suivis pour une LAM dans notre unité.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 12 ans (entre avril 2008 et août 2019) incluant les patients âgés de plus de 60 ans pris en charge dans notre unité pour une LAM, en excluant les leucémies aiguës promyélocyaires et secondaires à une transformation d'une leucémie myéloïde chronique ou un syndrome myélodysplasique connu.

Résultats. Vingt et un patients ont été inclus, neuf étaient des femmes (43 %) et 12 étaient des hommes (57 %) avec un sex-ratio H/F de 1,3. L'âge médian était de 69 ans [63 ; 89 ans]. Le délai médian de consultation était de 30 jours [4-90 j]. Le syndrome anémique a été retrouvé dans 71,4 % des cas, hémorragique dans 42,9 % et infectieux dans 38,1 %. Le syndrome dans 11,1 % des cas. Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 19 % et 4,8 % pour le syndrome de leucostase. L'hémoglobine médiane était à 8,6 g/dL [5-14], la médiane des plaquettes était à 36 000/mm³ [6 000-123 000] et la médiane des leucocytes à 9 000/mm³ [400-230 500]. Le taux médian des blastes circulants était de 17 % [0-90 %] ; l'étude du myélogramme a objectivé un taux médian des blastes de 56 % [21-95 %]. Dix patients avaient une LAM associée à des signes de dysplasie (47,6 %), sept patients (33,3 %) une LAM *de novo* et quatre patients (19 %) difficile à classer. L'analyse cytogénétique a été réalisée chez 15 patients ; elle était intermédiaire dans 53,3 % et défavorable dans 46,6 % des cas selon la classification ELN 2013. Sur le plan thérapeutique, 14,2 % des patients ont bénéficié d'un traitement intensif avec obtention d'une rémission complète post-induction chez tous les patients. 66 % des patients ont eu un traitement par azacitidine, l'hydroxyurée, l'Aracytine faible dose et des soins de support dans 28,5 %, 33,3 % et 4,7 % respectivement. Pour un suivi médian de quatre mois, la survie globale était de 19 % et la médiane de survie globale était de 5,2 mois (7 j à 10,7 mois). Les médianes de survie globale des patients traités par Azacitidine, traitement intensif, Aracytine faible dose et soins de support étaient de 9,5 mois, 6,3 mois, 4,4 et 0,4 mois respectivement. La cause du décès était dominée par l'infection.

Conclusion. Malgré l'effectif limité et la durée de suivi courte, notre étude retrouve les mêmes caractéristiques biologiques et pronostiques chez nos patients que celles rapportées dans la littérature. Le traitement par Azacitidine dans notre contexte semble améliorer la survie globale.

07-60 Étude de l'hypercoagulabilité chez des patients atteints de leucémie aiguë au CHU de Yopougon (Abidjan)

M. Sangaré-Bamba¹, V. Tchako¹, AE. Adjambri¹, HYE. Kassi Kablan*¹, M. Yayo-Ayé¹, A. N'guessan-Blaoui¹, E. Meledje², M. Gnemagnon², T. Kamagate¹, A. N'drama-Donou¹, D. Sawadogo¹

¹ Hématologie, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire ;

² CHU Yopougon, Ministère de la Fonction Publique, Abidjan, Côte d'Ivoire

Introduction. L'hyperleucocytose au cours des leucémies aiguës peut être associée à un syndrome de leucostase. Cette hypercellularité peut être en faveur d'une activation de la coagulation. Il existerait une interaction entre les cellules cancéreuses et le mécanisme de coagulation du fait de l'expression du Facteur Tissulaire à la surface des cellules tumorales ou d'une lésion du sous-endothélium vasculaire et une activation des plaquettes. Ce processus pourrait aboutir à un phénomène de Coagulation Intravasculaire Disséminé (CIVD). L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de survenue de CIVD chez les patients atteints de leucémies aiguës.

Matériels et méthodes. Il s'est agi d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée de janvier à septembre 2019. Ont été inclus dans cette étude tous les sujets de tout âge, tout sexe dont le diagnostic de leucémie aiguë était établi au myélogramme. Pour chacun des sujets, les résultats du myélogramme étaient accompagnés des données de l'hémogramme. Le temps de céphaline + activateur, le temps de Quick, le fibrinogène et les D-dimères ont été dosés sur le plasma citraté des sujets. L'évaluation du risque de survenue de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été déterminée suivant les recommandations de International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH).

Résultats. Quarante (40) sujets ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen des patients était de 38 ans avec des extrêmes allant de 2 à 84 ans. Il y avait une prédominance féminine avec un sex-ratio (H/F) de 0,90. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentaient 20 % des cas contre 80 % pour les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Les paramètres de l'hémogramme étaient caractérisés par une hyperleuco-

cytose $> 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ dans 35 % des cas ; une thrombopénie $< 25 \times 10^3/\text{mm}^3$ dans 40 % des cas et une blastose sanguine et médullaire importante (> 80 %). L'allongement du TCA était observé dans 50 % des cas, contre 40 % pour le TQ. De même, une hyperfibrinémie était présente dans 65 % des cas. Les D-dimères étaient élevés chez la quasi-totalité des sujets (95 % des cas). Selon les critères de l'ISTH, 17,5 % des sujets présentaient un risque de survenu de CIVD.

Conclusion. Le risque de survenu de la CIVD est bel et bien présent au cours des leucémies aiguës. Les paramètres de l'hémostase se révèlent ainsi être des données primordiales dans le bilan complémentaire du suivi des leucémies aiguës.

07-61 Blastes à cup like nuclei dans les leucémies aiguës myéloblastiques à caryotype normal

M. Ben Hmida^{*1}, S. Fekih Salem¹, EB. Wejden¹, H. Ben Neji², F. Ben Lakhal¹, B. Meddeb², E. Gouider¹

¹ Laboratoire d'hématologie biologique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; ² Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. La leucémie à blastes à cup-like nuclei (CLN) est une entité rare (1 %), présentant des aspects cytologiques, phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires particuliers et distincts des autres types de LAM. L'objectif de cette étude était de rechercher une association entre la présence de la mutation NPM1 et/ou FLT3 et la présence de blastes à CLN chez des patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective (2014-2018) monocentrique, colligeant les cas de patients diagnostiqués pour des LAM à caryotype normal et pour lesquels une étude moléculaire (NPM1/FLT3) a été réalisée. Nous avons utilisé comme définition d'une LAM à CLN, celle incluant un seuil ≥ 10 % des blastes avec une invagination nucléaire de plus de 25 % de la surface des noyaux. Trois cytologistes ont effectué a posteriori en double insu une relecture du myélogramme de tous les patients inclus afin de déterminer le pourcentage des blastes à CLN. Les résultats ont été ensuite confrontés aux données moléculaires, biologiques et immunophénotypiques retenues au moment du diagnostic.

Résultats. Douze patients étaient inclus ayant un âge médian de 46 ans [20-58] et un sex-ratio = 1. La symptomatologie clinique était caractérisée par l'absence de manifestations hémorragiques et la présence d'un syndrome tumoral chez le tiers des patients. A l'étude cytologique, des blastes à CLN ont été retrouvés chez six patients, la moitié a fait l'objet de discordances entre les lecteurs. L'hyperleucocytose était associée à la présence de blastes à CLN chez quatre patients, dont les trois faisant l'objet de discordance entre les examinateurs, avec un taux médian de GB de $34\,000$ éléments/ mm^3 [28 600-88 700]. Le taux médian des GB des patients sans CLN était de $7\,750$ éléments/ mm^3 [1 600-50 200]. Dans les LAM à CLN, le pourcentage des blastes médullaire était important avec une médiane de 80 % [40 %-85 %]. Les blastes à CLN avaient un profil phénotypique mature dans les 2/3 des cas (HLA-DR et CD34 négatifs). Les marqueurs myéloïdes (CD33, CD13, CD117, MPO) étaient exprimés dans 100 % des cas et le marqueur lymphoïde CD7 était constamment négatif. La mutation NPM1 s'est révélée positive dans un cas de LAM à CLN et la mutation FLT3 était associée à la présence de blastes à CLN dans deux cas faisant l'objet de discordance entre les lecteurs. Par ailleurs, trois patients avaient des mutations positives : l'un à FLT3 et les deux autres cas à NPM1 sans qu'il y ait des blastes à CLN.

Conclusion. L'association entre la présence des blastes à CLN et les mutations NPM1 et/ou FLT3, largement rapportée dans la littérature vue son impact dans la hiérarchisation des tests moléculaires, n'a pas été retrouvé dans notre série devant le nombre réduit de l'effectif. Néanmoins, cette étude nous a permis de porter plus d'attention à l'existence de ces blastes au myélogramme et d'en alerter le clinicien.

07-62 Évaluation thérapeutique des patients présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif par le protocole GRAAPH

N. Dali^{*1}, K. Zerbout A. Tibiche², K. Ait-Seddik¹, M. Allouda¹, S. Guerras¹, H. Aftisse¹, A. Graine¹, N. Boulaziz¹, K. Ait-Ahmed H. Laga¹, D. Amirouche¹, H. Ait-Ali¹

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

Introduction. La leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphie est la plus fréquente et la plus grave des LAL de l'adulte. Elle représente 25 à 30 % des cas. L'émergence des ITK a révolutionné le pronostic de cette hémopathie en permettant l'obtention de meilleurs taux de RC comparés à la chimiothérapie seule. Le but de notre étude est de rapporter les caractéristiques cliniques et les résultats thérapeutiques des patients atteints traités.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur une période de six ans allant de janvier 2013, l'année pour laquelle, la recherche du transcrit bcr/abl est réalisée systématiquement pour l'ensemble les LAL de phénotype B, à décembre 2018. Tous les pts présentant une LAL B ont bénéficié de la recherche de la t(9;22) soit par la technique FISH ou par PCR. Après une phase de corticothérapie, les pts ont reçu le protocole GRAAPH 2005 Bras A comportant une chimiothérapie (Hyper CVAD) associée à un ITK (Imatib 800 mg/j) ou le protocole GRAAPH 2013 pour les derniers pts comportant une chimiothérapie allégée (Vin + DXM) associée à un ITK (Imatib 800 mg/j). La greffe de moelle allogénique a été proposée pour les pts en rémission complète. L'évaluation a été réalisée en décembre 2019.

Résultats. De 2013 à 2018, 18 sur 79 pts atteints de LAL, présentaient une LAL PH+ (23%). 11 hommes et six femmes avec un âge médian de 41 ans (23-66). Le syndrome tumoral a été noté chez neuf pts (50 %). Le taux médian d'hémoglobine était de 9,3 g/dL (7-16), leucocytes de 21 G/L (3,2-89,2) et celui des plaquettes de 24 G/L (2-331 G/L). Le myélogramme a montré un taux médian de blastes de 75 % (50-95 %) de type L2 (100 %) selon la classification FAB. La classification EGIL a retrouvé 14 LAB II commune (Calla +) (78%) et quatre LAB B III (pré B). L'expression aberrante des marqueurs myéloïdes (CD13 et CD33) a été observée chez trois (17 %) pts. La recherche du transcrit bcr/abl a été réalisée par FISH chez 16 pts (89 %) et par PCR chez deux pts (11 % : deux microBCR). Une rémission complète a été obtenue chez 17 pts/18 (95 %). Le niveau de maladie résiduelle a été évalué après le cycle un chez 11 pts/18 (61 %) : sept pts/11 (64 %) en RCyC (trois par FISH et quatre par caryotype), quatre évaluations par PCR (2 m bcr : 0,40 % et 0,8 % ; deux M bcr : 0,46 % et 1,81 %). La MRD2 n'a pu être évaluée après le cycle deux que chez sept pts/18 (39 %) : quatre RMM, 3 RCyC. Parmi les 16 pts âgés de moins de 55 ans, quatre ont rechuté avant la greffe avec un délai moyen de six mois et sont décédés par progression (swich à un ITK de deuxième génération). 12 pts en première RC ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par greffe de MO (quatre allogéniques huit haplo-identiques en absence de donneurs HLA compatibles). Après un suivi médian de 15 mois, la SG à 24 mois est de 20,4 %.

Conclusion. Le pronostic péjoratif conféré par la présence d'une t(9;22) a été modifié par l'utilisation des ITK, permettant d'obtenir des taux de rémission de 90 à 95 %. Cependant, cette rémission n'est pas durable, du fait du développement précoce des mécanismes de résistance aux ITK. L'intensification thérapeutique par allogreffe de CSP améliore la survie globale mais celle-ci reste médiocre à long terme, de par la TRM, à la GVHA et aux rechutes par un effet GvL insuffisant.

07-63 Aspects évolutifs de la leucémie aiguë promyélocytaire

N. Ait Amer^{*}, F. Tensaout, F. Belhadri, H. Moussaoui, S. Akhrouf, I. Abderrahim, F. Louar, R. Hamladiji, R. Ahmed Nacer

Hématologie greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger, Algérie

Introduction. La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), un sous-type de leucémie aiguë myéloïde, est curable avec un taux de rémission complète > 90 %. Grâce à l'introduction d'acide tout trans rétinolique (ATRA) dans les schémas thérapeutiques.

Patients et méthodes. Sur une période de 18 ans allant de 1^{er} août 2001 au 1^{er} juin 2019, 85 patients (pts) atteints de LAP ont été pris en charge dans notre service. L'âge médian des pts est de 33 ans (12-82), le sex-ratio est de 0,77 (37 H/48 F). La forme hyperleucocytaire (GB > 10 G/L) a été observée 24 pts (28 %) et la forme leucopénique 61 pts (72 %). Tous les pts ont reçu un traitement à base d'ATRA. L'ATRA a été utilisé seul chez 11 pts à la dose de 45 mg/m²/j, il a été associé au trioxycarbène d'arsenic chez un pt et à une chimiothérapie (rubidomycine à 60 mg/m² pendant trois jours \pm Aracytine 100 mg/m² pendant sept jours) chez 73 pts (85 %). Sur les 85 pts, 71 pts ont reçu un traitement de consolidation suivi d'un traitement d'entretien et cinq pts ont reçu un traitement d'entretien seul.

Résultats. L'évaluation a été faite en décembre 2019 : le suivi médian est de 54 mois (1-220) avec un recul minimum de six mois et maximum de 216 mois. Sur les 85 pts traités, on a obtenu une rémission complète (RC) chez 76 pts (89 %) et neuf pts (11 %) sont décédés au cours du traitement d'induction.

Sur les 76 pts en RC, 57 pts (75 %) sont vivants en RC persistante, six pts perdus de vue en RC, neuf pts sont décédés en RC et quatre pts (5 %) ont rechuté dans un délai moyen de 19 mois (3-51) et sont décédés. La survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) sont identiques de 72 % à partir de cinq ans.

Conclusion. Nos résultats sont satisfaisants et rejoignent les résultats de la littérature. Ils confirment l'apport de l'ATRA dans le traitement des LAP.

07-64 Apport de la biologie moléculaire dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques B

M. Nachi^{*1}, I. Kihel², N. Yafour³, F. Serradj⁴, N. Hakiki⁴, D. Guella⁵, Y. Boukhatmi⁵, A. A. Bekadja⁶

¹ CHU Oran-Service de biologie moléculaire, Université Oran1 Ahmed Benbella, Oran, Algérie ; ² CHU Oran-Service de biochimie, Université Oran1 Ahmed Benbella, Oran, Algérie ; ³ Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie ; ⁴ Hématologie et thérapie cellulaire, EHU 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie ; ⁵ Service de biochimie, EHU 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie ; ⁶ Hématologie, EHU 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie

Introduction. Le gène de fusion *BCR-ABL1* est présent dans 15 à 30 % des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte. L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en association avec la chimiothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des LAL B à chromosome Philadelphie positif (LAL B Ph1 positive) de l'adulte s'est traduite par une augmentation spectaculaire des taux de rémission complète qui est maintenant de plus de 90 %. Nous rapportons dans ce travail, l'expérience de notre laboratoire dans le diagnostic et le suivi de la LAL B Ph+.

Patients et méthodes. L'étude a inclus des patients atteints de LAL B, adressés pour confirmation diagnostique moléculaire de la LAL B Ph1+. La recherche qualitative du transcrit *BCR-ABL1* a été effectuée par une technique de RT-PCR multiplexe en utilisant un kit commercialisé ; le kit seplex™ Leukemia BCR/ABL (Seegene, Seoul, Korea), qui permet en utilisant plusieurs couples d'amorces de détecter huit types de transcrit dans une seule réaction de PCR : Mb2a2, Mb3a2, me1a2 et les autres variants, b1a1, b3a3, e19a2, b2a3, c3a2 et e1a3. Les patients LAL B Ph1+ sont mis sous Imatinib en association avec la chimiothérapie. Le suivi moléculaire est assuré par la quantification des transcrits de fusion *BCR-ABL1* en utilisant des amorces spécifiques par la qRT-PCR temps réel (RQ-PCR) sur un appareil Rotor Gene.

Résultats. L'étude moléculaire a concerné 47 patients atteints de LAL B, âgés de 19 à 58 ans. Il s'agit de 25 hommes (53 %) et 22 femmes (47 %) avec un sex-ratio H/F = 1,13. La RT-PCR multiplexe a permis de mettre en évidence le transcrit *BCR-ABL1* dans 30 % des cas (14/47 patients) confirmant ainsi le diagnostic de la LAL B Ph1+. Il s'agit de transcrits de type mineur m1a2 retrouvé chez 11/14 patients (79 %), de type majeur Mb3a2 retrouvé chez 01/14 patients (7 %), et Mb2a2 retrouvé chez 02/14 patients (14 %). La surveillance du transcrit *BCR-ABL1* a pu être réalisée chez seulement 12 patients. Le suivi moléculaire a été marqué par une évolution favorable chez 10 patients (83 %). Quatre patients (40 %) avaient des taux de transcrit *BCR-ABL1* indétectables après 12, 24 et 36 mois de traitement. Chez les six autres patients (60 %), le taux était compris entre 0,1 et 0,0001 % définissant ainsi des réponses profondes entre trois et 48 mois de traitement. Par contre, deux patients ont présenté une résistance primaire à l'Imatinib et trois autres ont rechuté après avoir obtenu des rémissions moléculaires sous imatinib et chimiothérapie combinés suggérant la présence de mutations de résistance au niveau du domaine tyrosine kinase de *BCR-ABL1*.

Conclusion. L'identification de l'isotype moléculaire au diagnostic est une étape capitale car elle permet d'une part de confirmer la présence ou non du chromosome de Philadelphie en faveur d'une LAL B Ph1 positive et d'autre part de bien choisir les amorces spécifiques nécessaires au suivi moléculaire adéquat, permettant une prise en charge thérapeutique plus adaptée. Dans le contexte des LAL Ph1 positives, le suivi de la maladie résiduelle est particulièrement intéressant pour décider de la réintroduction ou non d'un ITK en postallogreffe, dans le traitement d'entretien.

07-65 Toxicité et résultats thérapeutiques au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte

S. Kefi*, D. Jabr, M. Sayadi, A. Chabâne, H. Ben Neji, Y. Ben Abdennebi, M. Bchir, R. Mansouri, E. Berred, M. Achour, M. Bahri, R. Kharrat, K. Kacem, R. Ben Lakhel, B. Meddeb, L. Aissaoui

Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. Le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte a été révolutionné par l'utilisation de protocoles thérapeutiques d'inspiration pédiatrique. L'objectif de notre travail est de rapporter les résultats thérapeutiques ainsi que les complications survenant au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte.

Patients et méthodes. Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive incluant les patients pris en charge pour une LAL dans notre service. La période d'étude s'étendait sur cinq ans de janvier 2013 jusqu'à décembre 2017. Le traitement était basé sur le protocole GRAALL 2005 et l'induction était selon le bras standard. Nous avons exclu de notre travail les patients traités pour une LAL B Ph1.

Résultats. Nous avons colligé 37 patients. L'âge médian était de 41 ans [23-58] et le sex-ratio à 1,6. Seize patients avaient une LAL B et 21 une LAL T. Dans notre série, 60 % des LAL étaient de haut risque. Des complications infectieuses graves ont été observées chez 13 patients (35 %). Parmi ces patients, neuf ont eu un état de choc septique à point de départ digestif principalement secondaire à une entérocolite neutropénique, deux patients ont eu une pneumopathie hypoxémiant et les deux autres

patients ont eu une infection fongique invasive. Des complications secondaires à la L-Asparaginase à type de pancréatite aiguë stade B ont été notées chez deux patients.

Le taux de mortalité au cours de l'induction était de 19 %. Concernant les résultats thérapeutiques.

Vingt-deux patients (59 %) avaient une forme corticosensible et 23 patients (62 %) avaient une forme chimiosensible.

A la fin de la cure d'induction, 29 patients étaient évaluables. Une rémission complète a été obtenue chez 27 patients (93 %).

Conclusion. Dans notre série, les résultats thérapeutiques des LAL au cours de l'induction selon le protocole GRAALL 2005 semblent satisfaisants. Cependant, une meilleure prise en charge des complications avec idéalement un transfert en milieu de soins intensifs s'impose afin de réduire le taux de décès toxiques.

07-66 Infection invasive à *Geotrichum capitatum* chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde : à propos de six cas

N. Sassi*¹, N. Bensayed², E. Bouslama², H. Regaieg², B. Achour², Y. Ben Youssef², A. Khelif²

¹ hématologie, CHU Farhat Hached, بسوسة, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. Le *Geotrichum capitatum* est une cause rare d'infections invasives chez l'immunodéprimé, en particulier chez les patients atteints d'hétopathies malignes et de neutropénie profonde. Son pronostic est péjoratif avec une mortalité allant de 50 à 90 %.

Patients et méthodes. Nous rapportons six cas de fongémie à *Geotrichum capitatum* chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et recevant une chimiothérapie.

Résultats. Tous les patients étaient neutropéniques avec un taux moyen de polynucléaires neutrophiles à 304/mm³. Six patients présentaient une histoire de sepsis ne répondant pas à une antibiothérapie à large spectre. L'antigénémie aspergillaire était négative et les hémocultures étaient positives à *Geotrichum capitatum*.

Un traitement antifongique par amphotéricine B était instauré chez cinq patients et un relais par voriconazole chez deux patients avec une évolution favorable chez deux patients, les trois autres sont décédés : le premier dans un tableau d'état de choc septique, le deuxième dans un tableau de défaillance multiviscérale le troisième par une détresse respiratoire aiguë.

Le patient qui n'a pas bénéficié d'un traitement antifongique est décédé dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire, et le diagnostic de septicémie par *Geotrichum capitatum* était rétrospectif.

Conclusion. Nos six cas confirment l'émergence du *Geotrichum capitatum* en tant qu'agent opportuniste. L'infection par des pathogènes de nature fongique mérite une vigilance de la part des cliniciens s'occupant de patients immunodéprimés.

07-67 Inversion du 16, translocation (8;21) dans les leucémies aiguës myéloïdes : quelle survie ?

A. Harrach*¹, M. Lamchahab¹, S. Laajouri¹, N. Hda², B. Oukache³, N. Khoubila¹, S. Cherkaoui¹, M. Qachouh¹, M. Rachid¹, M. Abdellah¹, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction. Les anomalies cytogénétiques dans les LAM constituent un facteur pronostique indépendant des autres facteurs de risque et permettent de classer les patients en groupes pronostiques. Les LAM CBF regroupent les LAM avec t(8;21) impliquant le gène RUNX1 et les LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22) impliquant le gène CBFβ et représentent respectivement 6 et 15 % des anomalies cytogénétiques récurrentes dans les LAM. Ces anomalies sont reconnues comme associées à un pronostic favorable. L'objectif de ce travail est de décrire le profil épidémiologique et évolutif des LAM CBF.

Patients et méthodes. Étude rétrospective et descriptive sur quatre ans, de janvier 2015 au décembre 2018 incluant tous les patients adultes diagnostiqués LAM-non 3 *de novo* classés groupe favorable selon la classification ELN 2017. Les patients ont été traités selon le protocole AML-2011.

Résultats. Ont été diagnostiqués durant cette période 257 cas de LAM, l'étude cytogénétique a été réussie chez 246 patients dont 31 patients avec cytogénétique favorable. L'inversion du 16 était retrouvée chez 4 % de l'ensemble des patients de notre série (31,2 % des LAM groupe favorable). Dans 50 % des cas l'inversion 16 a été associée à d'autres anomalies chromosomiques. La t(8;21) chez 8 % des patients (65,6 % des

LAM groupe favorable). Dans 30 % des cas, d'autres anomalies chromosomiques ont été associées à la t(8;21). L'âge médian était de 35 ans [18-58 ans], le sex-ratio H/F était de 1,38. Le délai médian de diagnostic était de 30 jours. Le taux médian d'hémoglobine au diagnostic était de 6,5 g/dL (3-11,7) avec une médiane de 6,5 était de 6,5 g/dL le taux des globules blancs au diagnostic variait entre 2 700/mm³ et 164 000/mm³. L'hyperleucocytose a été observée chez 83 %. Le taux médian des plaquettes était de 25 000/mm³ (1 000-152 000). Sept patients, soit 22,5 % sont décédés au cours de la première induction. La rémission complète a été obtenue dans 62,5 % des cas. La rechute était survenue chez six patients. La survie globale à trois ans était de 49 %.

Conclusion. Les LAM CBF sont considérés comme étant de bon pronostic, avec taux de rémission complète élevé mais elles présentent une incidence cumulée de rechute à trois ans autour de 30 %. L'indication de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques reste toujours discutable.

07-68 Évaluation du protocole FLAG-Ida chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë réfractaire ou à la première rechute

S. Laajouri¹, M. Lamchahab¹, A. Harrach¹, B. Oukkache², N. Hda³, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, Laboratoires Hda (D'Analyses De Biologie Médicale et de Cytogénétique), Casablanca, Maroc

Introduction. Les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) réfractaire primaire ou à la première rechute sont considérés de mauvais pronostic. Pour ces patients, l'obtention de la rémission complète est essentielle pour arriver à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogènes (GCSH), semble être le seul traitement possible pour fournir les résultats les plus favorables chez ces patients. Le protocole FLAG-Ida est utilisé chez ces patients comme pont vers la greffe. L'objectif de notre travail est d'évaluer son efficacité en termes de réponse et de survie globale.

Matériels et méthodes. Cette étude rétrospective a inclus tous les patients adultes diagnostiqués LAM *de novo* au service d'hématologie de Casablanca, entre janvier 2015 et décembre 2018, réfractaire à la chimiothérapie de première ligne ou à la première rechute, traités selon le protocole FLAG-Ida. Ce dernier est constitué de Fludarabine, Cytarabine, Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et anthracycline (idarubicine).

Résultats. 14 patients ont été inclus dans notre travail, sex-ratio H/F était de 1, médian d'âge au diagnostic était de 31 ans [22-51], selon la classification de l'OMS de 2016, sept patients étaient classés LAM2, et selon la classification pronostique ELN 2017, huit patients étaient classés risque intermédiaire. Tous les patients ont été traités selon le protocole national LAM 2011, l'indication du protocole FLAG-Ida était la rechute précoce (≤ 6 mois) chez un seul patient, tardive (≥ 6 mois) chez huit patients, la LAM réfractaire primaire chez un seul patient et la rechute en thérapie chez quatre patients. Les principales complications étaient la neutropénie fébrile retrouvée chez neuf patients. Un patient est en cours d'évaluation, cinq patients sont décédés par toxicité de chimiothérapie et un patient est décédé par syndrome d'activation macrophagique, deux patients étaient en échec, cinq patients (35 %) ont obtenu la rémission complète (RC), dont deux sont passés à la GCSH, deux patients en attente de GCSH et un seul a perdu la rémission après huit mois. La survie globale à un an était de 48 %.

Conclusion. A l'aire de notre étude, Le traitement par protocole FLAG-Ida semble confirmer sa valeur thérapeutique, avec un taux de RC de 35 %, mais sa toxicité hématologique reste non négligeable, ainsi que son TRM. La principale limite de notre étude reste la taille peu représentative de l'échantillon.

07-69 Apport de la biologie moléculaire dans la stratification pronostique des leucémies aiguës myéloïdes

A. Harrach¹, M. Lamchahab¹, S. Laajouri¹, N. Hda², B. Oukkache³, S. Cherkaoui¹, N. Khoubila¹, M. Qachouh¹, M. Rachid¹, M. Abdellah¹, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction. L'utilisation de la cytogénétique a un apport majeur dans la prise en charge des LAM, toutefois une partie importante des LAM

(environ 40 %) présentent un caryotype normal au diagnostic. D'où la nécessité de compléter par de nouvelles méthodes d'analyse pour mieux déterminer les groupes pronostiques des patients.

À ce jour, la biologie moléculaire ne rentre pas dans le panel d'analyses pour le diagnostic des LAM dans notre pratique courante. L'objectif de ce travail est d'étudier l'impact de la biologie moléculaire sur la classification pronostique des LAM.

Patients et méthodes. Étude rétrospective étalée sur quatre ans incluant tous les LAM *de novo* chez la population adulte (18-60 ans), excluant les LAM 3, les perdus de vue au diagnostic. Les données ont été recueillies par une fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux et de la base des données cytogénétiques et moléculaires.

Résultats. Durant cette période, 257 cas ont été diagnostiqués. L'analyse cytogénétique a été faite chez 92,83 % (n = 246) des malades. La biologie moléculaire chez 14 % (n = 36). Les anomalies moléculaires recherchées étaient CEBPA, FLT3, NMP1, MLL, CBFb et RUNX1. CEBPA a été recherchée chez 38,8 % (n = 14), FLT3 chez 47,2 % (n = 17) NMP1 chez 38,8 % (n = 14) le CBFb chez 33,3 % (n = 12), RUNX1 chez 8,3 % (n = 3) MLL chez 5,5 % (n = 2). La biologie moléculaire a permis de confirmer le diagnostic des LAM CBF après suspicion sur le caryotype. Un changement de groupe pronostique a été noté après biologie moléculaire chez 12 patients de groupe intermédiaire dont huit étaient passés au groupe favorable et quatre classés groupe défavorable.

Conclusion. Les mutations décrites au sein des LAM ne cessent d'augmenter ces dernières années grâce à l'apparition de nouveaux outils au sein des laboratoires. La biologie moléculaire doit faire partie intégrante dans le diagnostic des LAM dans notre pratique, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des différents groupes pronostiques.

07-70 Profil clinique et microbiologique des neutropénies fébriles au cours du traitement des leucémies aiguës myéloblastiques

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

Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. La neutropénie fébrile est la cause la plus importante de morbidité et de mortalité durant la phase d'induction des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), C'est une urgence diagnostique et thérapeutique, déterminant le pronostic des patients (pts).

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de cinq ans (janvier 2013 au décembre 2017), réalisée sur les patients atteints de LAM, ayant reçu le protocole d'induction rubido-aracytine et ayant développé une neutropénie fébrile, au cours de l'aplasie post-chimiothérapie. Tous les pts étaient isolés en unités protégées, mais non stériles, la voie périphérique était utilisée chez la majorité de nos pts. Au cours de l'épisode fébrile, en plus de l'examen clinique précis, ont été pratiqués systématiquement des hémocultures, une radiographie thoracique et des prélèvements périphériques dirigés selon la symptomatologie clinique. L'objectif de notre travail est d'étudier le profil clinique, microbiologique et évolutif des neutropénies fébriles au cours des inductions de LAM.

Résultats. Durant cette période, sur les 117 pts traités pour LAM, 92 pts (79 %) avaient présenté une neutropénie fébrile, durant la période d'aplasie post-chimiothérapie avec un délai médian de 11 jours par rapport au début de l'induction. Cliniquement ; 58 pts infectés (63 %) étaient asymptomatiques, 11 (12 %) avec un foyer pulmonaire et huit (8,6 %) digestif. Tous les pts infectés avaient une neutropénie sévère (PNN < 500/mm³) d'une durée médiane de 24 jours, la radiographie du thorax était pathologique chez 15 pts (16 %). 47 prélèvements bactériologiques étaient positifs, dont 23 (49 %) hémocultures et 24 (51 %) prélèvements périphériques. Les germes isolés étaient essentiellement des bacilles à gramme négatif : 82 % dont 77 % d'entérobactéries, représentées essentiellement par *Klebsiella pneumoniae* (53 %) et *Escherichia coli* (30 %). Chez ces BGN la prévalence des BMR était de 16 %. Pour les entérobactéries isolées, la prévalence des BLSE au cours de cette période est de 57 % et elle varie selon les germes : elle est de 68 % pour K-P et de 53 % pour *E. coli*. 18 % de cocci à grammes positifs (CG+) étaient également isolés représentés essentiellement par les staphylocoques (83 %). La prévalence des méti-R était de 57 %. Une Candidémie prouvée était retrouvée chez deux pts. Sur le plan thérapeutique ; 46 pts (50 %) patients avaient reçu une antibiothérapie empirique type (tienam-amikacine) en première ligne et (48 h) une antibiothérapie de second palier, après un délai médian de 48 h, la durée médiane de l'antibiothérapie était de 17 jours. nous avons eu recours au traitement antifongique chez 38 % des patients infectés, qui était introduit en moyenne à J4 du traitement. L'apyrexie était obtenue chez 75 pts (81 %), avec une durée médiane de l'épisode fébrile de quatre jours. 20 pts (17 %) étaient décédés durant l'induction dont 13 (76 %) par infection. La durée médiane d'hospitalisation était de 36 jours.

Conclusion. L'utilisation de chimiothérapie intensive au cours des inductions des LAM expose les patients à un risque infectieux important et proportionnel à la profondeur et la durée de la neutropénie, imposant le perfectionnement des directives préventives au sein des services d'hématologie, afin de diminuer la mortalité au cours de l'induction.

07-71 Les aspects cytogénétiques de la leucémie aiguë myéloïde : expérience de service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca

S. Laajouri¹, M. Lamchahab¹, A. Harrach¹, B. Oukkache², N. Hda³, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, Laboratoires HDA (d'analyses de biologie médicale et de cytogénétique), Casablanca, Maroc

Introduction. Le caryotype est un examen indispensable lors de l'évaluation d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) au diagnostic car les anomalies cytogénétiques détectées constituent l'un des plus puissants facteurs pronostiques indépendants de cette pathologie. Leurs implications diagnostique, pronostique et thérapeutique en font un élément essentiel, tant au bilan initial que lors du suivi.

L'objectif de cette étude est de déterminer les différents aspects cytogénétiques chez les patients ayant une LAM suivis au service d'hématologie.

Matériels et méthodes. Étude rétrospective et descriptive, s'étalant sur une période de quatre ans, de janvier 2015 au décembre 2018, incluant tous les patients adultes avec LAM *de novo* et dont le diagnostic a été confirmé par le myélogramme complété par immunophénotypage et ayant bénéficié d'une étude cytogénétique au diagnostic, l'analyse a été réalisée par la cytogénétique conventionnelle sur 20 à 25 mitoses. La classification pronostic a été faite selon la classification de l'ELN 2017.

Résultats. Durant la période de l'étude, 265 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus, dont l'âge médian était de 41 ans [18-60 ans], le sex-ratio H/F était de 0,9. Le taux des globules blancs au diagnostic variait entre $0,35 \times 10^3$ éléments/mm³ et $329,610 \times 10^3$ éléments/mm³ avec une médiane de $19,160 \times 10^3$ éléments/mm³. Les types histologiques les plus fréquents étaient la LAM2 retrouvée chez 83 patients (31 %) et la LAM1 retrouvée chez 50 patients (19 %). L'étude cytogénétique a été réussie chez 246 patients soit 93 %, dont 98 patients (40 %) avaient un caryotype normal tandis que 60 % patients avaient des anomalies cytogénétiques décelables dont 21 % avaient un caryotype complexe. Cependant, dans 7 % des cas (n = 19) la culture a échoué. Les patients ayant un pronostic intermédiaire étaient les plus représentés avec un taux de 57 % (n = 141), suivis des patients avec un pronostic favorable, retrouvé chez 22 % des cas (n = 54), puis viennent les patients avec un pronostic défavorable chez 21 % (n = 51). Parmi les anomalies récurrentes la translocation t(15;17) (q22,q21) était la plus fréquente, présente chez 9 % des cas, suivie de la translocation t(8;21) (q22,q22) retrouvée chez 5 %.

Conclusion. Ce travail a permis d'établir un profil spécifique de nos patients suivi pour LAM. Le pronostic de nos patients est essentiellement du groupe intermédiaire. Ceci révèle la nécessité d'améliorer la qualité de prise en charge diagnostic cytologique et en couplant la biologie moléculaire à la cytogénétique conventionnelle afin de mieux affiner le diagnostic et mieux classer nos patients.

Le décellement des nouvelles aberrations, de nouveaux gènes et la connaissance de leurs fonctions conduira à une meilleure compréhension de la maladie et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

07-72 Profil épidémiologique, clinico-biologique, thérapeutique et évolutif de la leucémie aiguë myéloïde : service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca

A. Harrach¹, M. Lamchahab¹, S. Laajouri¹, N. Hda², B. Oukkache³, S. Cherkaoui¹, N. Khoubila¹, M. Qachouh¹, M. Rachid¹, M. Abdellah¹, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est la forme la plus courante de leucémie aiguë chez les adultes, et elle représente le plus grand nombre de décès annuels dus aux leucémies aux États-Unis. Elle est

caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, cytologique, immunophénotypique et cytogénétique. L'objectif est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives des leucémies aiguës myéloblastiques.

Patients et méthodes. Étude rétrospective, descriptive étalée sur quatre ans (janvier 2015-décembre 2018) intéressant les patients diagnostiqués LAM durant cette période âgés de 18 à 60 ans. Ont été exclus les LAM 3, les TA de LMC et les patients perdus de vue au diagnostic. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux des patients.

Résultats. L'étude a colligé 257 patients. L'âge médian au diagnostic était de 41 ans (18-60), sex-ratio H/F 1,05, le délai médian du diagnostic était de 60 jours (4-180). Le syndrome anémique était le mode de révélation le plus fréquent chez 82 % des patients. Le syndrome d'insuffisance médullaire complet a été retrouvé chez 17,5 %. Le syndrome tumoral chez 34,6 %. L'atteinte extra-médullaire a été observée chez 26 % des cas et 2,7 % avaient une thrombose. Le taux médian d'hb était de 7 [2,5-14], le taux médian des plaquettes $36\ 000/\text{mm}^3$ (1 000-252 000). Le taux médian des GB est $21\ 600/\text{mm}^3$ (350-269 000). La blastose périphérique a été observée chez 41,6 % avec une médiane de 70 (5-100). Le bilan d'hémostase était perturbé chez 20 %, La CIVD a été observée chez 1,16 % des patients. Le syndrome de lyse au diagnostic chez 10,5 %. Les types cytologiques, selon la classification FAB, les plus fréquemment retrouvés étaient LAM2 (34,2 %) LAM1 (21,7 %) LAM4 (17 %) LAM inclassables (10,9 %) L'immunophénotypage a été réalisé chez 92,2 % de patients, les antigènes myéloïdes les plus exprimés par ordre de fréquence sont : CD13 (71,9 %) CD117 (71,6 %) CD33 (67,5 %) HLADR (65,8 %) MPO (58,2 %) CD34 (53,1 %). Le caryotype était fait chez 96 % des patients et a permis de classer les malades en groupe favorable (12,6 %), groupe intermédiaire (40 %) et groupe défavorable (20,7 %). la biologie moléculaire chez 14,2 %. Sur le plan thérapeutique, 8,5 % (n = 22) des patients sont décédés au diagnostic. 41,63 % des malades ont reçu de l'Hydréa avant l'hospitalisation avec une bonne réponse dans 23 % des cas et 11,3 % ont reçu des flashes d'Aracytine. 91 % des patients (n = 214) ont été traités selon le protocole AML-2011. Le taux de rémission après induction un était de 47,2 %, 19,1 % étaient en échec thérapeutique dont 17,7 % ont pu être rattrapés à l'induction 2. Le taux de décès était de 23,8 %. La survie globale (OS) à 36 mois était de 24 %. LOS à 36 mois était de 49 % pour le groupe favorable, 18 % pour le défavorable et de 20 % pour le groupe intermédiaire.

Conclusion. La leucémie myéloïde aiguë est une hémopathie sévère avec un risque élevé de rechute et un taux de mortalité élevé. D'où l'intérêt d'améliorer le panel d'analyses diagnostiques pour mieux classer les groupes pronostiques et de promouvoir le support care pour améliorer la prise en charge de ces patients.

07-73 Profil évolutif des leucémies aiguës myéloïdes à groupe défavorable

A. Harrach¹, M. Lamchahab¹, S. Laajouri¹, N. Hda², B. Oukkache³, S. Cherkaoui¹, N. Khoubila¹, M. Qachouh¹, M. Rachid¹, M. Abdellah¹, A. Quessar¹

¹ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire d'analyses de biologie médicale HDA, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ³ Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction. L'analyse cytogénétique au cours des leucémies aiguës myéloïdes révèle des anomalies chromosomiques acquises non aléatoires dans 50 à 90 % des caryotypes. Ces anomalies permettent une stratification en groupes pronostiques (favorable, défavorable et intermédiaire). Les LAM groupe défavorable sont rares, avec une incidence variant de 8-21 % selon la littérature avec un taux de mortalité significatif. L'objectif du travail est de décrire le profil évolutif des leucémies aiguës à groupe défavorable.

Patients et méthodes. Étude rétrospective descriptive sur quatre ans (janvier 2015-décembre 2018) intéressant les patients adultes diagnostiqués LAM ayant un pronostic défavorable selon la classification ELN 2017. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux des patients et de la base de données cytogénétiques.

Résultats. Ont été diagnostiqués durant la période d'étude 257 patients, l'étude cytogénétique a été réussie chez 246, 51 patients (20,7 %) avaient un pronostic défavorable. Les anomalies les plus fréquentes étaient le caryotype complexe chez 28 patients (54,9 %), la monosomie 7 chez sept patients (13,7 %) et la del(11q) retrouvée chez six (11,7 %). L'âge médian au diagnostic était de 38 ans (18-60 ans) avec un sex-ratio de 1,12. Le taux médian d'hémoglobine au diagnostic était de 7,5 g/dL (3-14). L'hyperleucocytose a été observée chez 59,2 %. Le taux médian des plaquettes était de $35\ 000/\text{mm}^3$ (1 000-174 000). Le type cytologique le

plus retrouvé était LAM2 chez 16 patients soit 31,3 %. 50 (98 %) patients ont été inclus au protocole AML-11, un patient est décédé au diagnostic. 16 patients sont décédés au cours de la première induction, 17 ont pu obtenir une rémission complète, 19 échecs ont été enregistrés dont deux ont pu être rattrapés à l'induction 2. La rechute a été observée chez sept patients : cinq à la fin du traitement et deux en attente de la consolidation. La survie globale à trois ans était de 18 %.

Conclusion. Les LAM groupe défavorable restent une entité rare des LAM avec caryotype principalement complexe. La réponse aux traitements et le pronostic varient au sein d'un même groupe de risque, avec un taux de mortalité important. Le taux de rechute reste élevé. Le recours à d'autres méthodes diagnostiques notamment la biologie moléculaire permettra de mieux préciser les marqueurs pronostiques et d'améliorer la prise en charge de ce groupe des patients.