

02 Aplasies médullaires (acquises ou congénitales)

02-01 Aspect clinique et étiologique des pancytopenies fébriles dans un service de médecine interne

I. Boumaïda*

Hématologie, CHU Isaad Hassani de Beni Messous, Beni Messous, Algérie

Introduction. La pancytopenie fébrile (PF) est une urgence hématologique et médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital et dépend de la précocité et la rapidité de la prise en charge thérapeutique, compte tenue de son étiologie. Notre but de l'étude est de déterminer le profil clinique, biologique, étiologique et évolutif des PF hospitalisées dans un service de médecine interne et pédiatrie à l'EPH de Ain Defla.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive réalisée dans le service de médecine interne et de pédiatrie ayant présenté une PF, à l'EPH de Ain Defla, sur une période de 12 mois (mai 2017-2018). Les patients pris en charge pour aplasie postchimiothérapie et acutisation d'hémopathie maligne connue ont été exclus de cette étude. Pour tous les patients ont été précisées leurs caractéristiques cliniques, ainsi que les données de l'hémogramme avec frottis sanguin, en fonction de l'orientation clinique et de l'hémogramme, un bilan complémentaire était réalisé, comportant un myélogramme, un dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique, une biopsie ostéoméduleuse (PBO), une ponction ganglionnaire, une radiographie du thorax et une échographie abdominale.

Résultats. Nous avons colligé 20 cas, le sex-ratio était à 1,2 (11 H/9 F), dont l'âge moyen était de 30 ans avec des extrêmes entre 5 jours à 100 ans. Le délai moyen était estimé de 1 mois (2 jrs-2 mois). Sur le plan clinique, Une altération de l'état général est présente dans 58 %, Tous les patients avaient un syndrome infectieux et anémique mais le syndrome hémorragique n'était présent que dans 42 % des cas. L'examen clinique avait objectivé la présence de 63 % de splénomégalie, 42 % d'ADP et 21 % d'hépatomégalie. Sur le plan biologique, le taux moyen de l'hémoglobine était de 7 g/dL (5-9), le taux moyen des leucocytes était de 1 837/mm³ (3 200-300) et on a noté une neutropénie dans tous les cas avec une anémie arégénérative. Le taux moyen des plaquettes était de 32 G/mm³ (7-87 G). Le syndrome inflammatoire biologique était présent dans 68 % des cas. La ponction médullaire pratiquée chez 74 % des patients, elle avait objectivé une moelle pauvre avec infiltration 47 % (3 blastique, 3 lymphocytaire, 1 histiocytose et 1 métastase), pauvre désertique dans 2 cas, une hémophagocytose, une moelle riche inflammatoire réactionnelle dans 3 cas, mégaloblastique dans 2 cas, la présence de corps de Leishman est retrouvée chez 2 cas et de cellules à tricholeucocyte chez 1 cas. La ponction biopsie osseuse pratiquée chez 42 % des patients, l'enquête étiologique a révélé une leucose chez 3 patients, une leishmaniose viscérale chez 2 patients, une aplasie médullaire chez 2 patients, une histiocytose chez 1 patient, une leucémie à tricholeucocyte chez un patient, une HTP chez un patient, un lymphome chez 3 cas et postinfectieuse chez 5 patients. Le traitement était symptomatique et étiologique, l'évolution était bonne dans 37 % et dans 36 % cas les patients étaient transférés pour un traitement spécifique (polychimiothérapie) et 10 % étaient décédés.

Conclusion. Les PF constituent un motif assez fréquent de consultation, généralement découverte dans un contexte d'altération de l'état générale. Le pronostic vital dépend de la rapidité et la qualité de la prise en charge, les étiologies sont dominées dans notre étude par les causes infectieuses, mais la fréquence des leucémies aiguës fait toute la gravité de la pancytopenie, imposant un diagnostic et un traitement urgent.

02-02 Aplasie médullaire et grossesse

KM. Benlabiod*¹, N. Rekab¹, F. Lamraoui¹, S. Taoussi¹, S. Oukid¹, Y. Bouchakor Moussa¹, C. Guezlane¹, C. Boucherit¹, H. Brahimi¹, M. Mezroud², MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC. Laboratoire de Recherche sur les hémopathies Malignes et des hémoglobinoopathies., Blida, Algérie ; ² Hématologie, EHS ELCC Centre anticancer Blida, Blida, Algérie

Introduction. La grossesse compliquée d'une aplasie médullaire (AM) est grave. Les risques maternels sont l'hémorragie et l'infection. Les complications fœtales sont dues à l'anémie maternelle.

Patients et méthodes. Nous présentons 4 cas de grossesse compliquée d'1 AM chez 4 ptes âgées de 23, 26, 27, et 39 ans.

Résultats. On note un avortement à 10 SA chez l'une d'elles. Le motif de consultation a été le syndrome anémique (4 cas) associé à 1 hémorragie sévère dans 1 cas. L'âge des grossesses était de 6, 18, 30 et 33 SA. L'hémogramme a montré une anémie de G3 dans 3 cas, de G4 dans 1 cas, une thrombopénie de G4 dans 3 cas. Le Dc d'AM modérée porté dans 4 cas, les 4 ptes ont reçu des transfusions sanguines avant l'accouchement (AC). Dans 2 cas, AC par voie basse, dans 1 cas par césarienne, dans 2 cas, naissance à terme d'enfants bien portants, dans 1 cas Nné décédé une demi-heure suivant sa naissance par souffrance foetale. La quatrième pte a été perdue de vue à 18 SA. Au suivi des 3 ptes, 4 grossesses nouvelles seront rapportées (2, 1, 1). Chez la pte ayant présenté 3 grossesses : 2 se sont déroulées normalement après TS de 4 CG, AC par césarienne, 1 pte accouche à 27 SA de 1 mort né suite à 1 herpès labial sévère, 2 ans après cet événement elle normalise son hémogramme. Chez une pte le diagnostic d'HPN sera porté, elle présentera une grossesse 4 ans après la première et en état d'HPN, elle sera dialysée pour IR, et mise sous anticoagulant pour thrombose et allogreffée.

Discussion. L'association entre les 2 états est plus qu'une coïncidence. Les complications décrites dans la littérature ont été relevées chez nos ptes. La TS est une alternative raisonnable comme décrit dans nos cas.

Conclusion. La grossesse sur AM est un état grave, la gravité dépend du degré de suppression de la moelle osseuse. Le risque fœtal est faible, la mortalité maternelle est liée surtout aux infections et aux hémorragies non contrôlées.

02-03 Aplasie médullaire acquise : aspects cliniques et résultats thérapeutiques

S. Gherras*, M. Allouda, H. Aftisse, N. Dali, H. Laga, K. Ait Seddik, H. Ait Ali

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

Introduction. L'aplasie médullaire acquise (AMA), est une hémopathie rare caractérisée par une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse par atteinte de la cellule souche hématopoïétique, avec disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique. Il existe des formes modérées (AMM) et d'autres plus graves classés selon CAMITTA et EBMT en aplasie médullaire sévère (AMS) et aplasie médullaire très sévère (AMTS).

Les objectifs de notre étude sont, de préciser les caractéristiques de nos patients (pts), et d'évaluer les résultats thérapeutiques en termes de réponse, en termes de survie sans rechute et survie globale des AMA.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive d'une série de patients pris en charge pour AMA, entre janvier 2007 et décembre 2015 (9 ans). Le diagnostic est établi sur les données cliniques, l'hémogramme parfois un médullogramme. Une enquête étiologique est faite systématiquement. Le traitement a été conduit en fonction du caractère modéré ou sévère de la maladie, de l'âge du patient, de la présence d'un donneur HLA compatible dans la fratrie et de la disponibilité des médicaments.

L'évaluation a été réalisée en 2017 avec un recul maximal de 108 mois et minimal de 17 mois.

Résultats. Sur 71 patients colligés, 39 (55 %) étaient des AM sévères dont 10 cas d'AMTS et 32 (45 %) des AMM. L'âge médian est de 33 ans (16-83 ans). Le sex-ratio est de 1,3.

Au diagnostic, 95 % de nos patients ont présenté un syndrome (sd) anémique, 70 % un sd hémorragique et 46 % un sd infectieux. Le taux médian d'Hb était de 7 g/dL (3 -11 g/dL), celui des plaquettes de 9 000/mm³ (0-146 000/mm³), leucocytes de 1900/mm³ (400-7 200/mm³) avec un taux médian de PNN de 848/mm³ (0-3 675/mm³). Selon la classification pronostique de Camitta et de l'EBMT, 29 pts (41 %) avaient une AM sévère, 10 pts (14 %) une AM très sévère et 32 pts (42 %) une AM modérée. Dans le groupe AM sévère et très sévère, 12 pts soit 30 % sont décédés précocement, 13 pts (32,5 %) ont été traités par la ciclosporine, 4 (10 %) par les androgènes et 11 pts (27,5 %) ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse allogénique (GMO). Le taux de réponse globale de la ciclosporine était de 46 %. Parmi les 11 pts greffés, 7 soit 64 % sont toujours vivants. Le taux de SG est de 36 % et le taux de SSR est de 28 % à 9 ans.

Dans le groupe AM modérée, 6 (19 %) n'ont pas reçu de traitement spécifique, 11 pts (35 %) ont été traités par la ciclosporine, 12 (39 %) par les androgènes et 3 pts (6,7 %), ont reçu une GMO. Une réponse globale a été obtenue chez 90 % des patients traités par ciclosporine et chez 66 % des pts traités par les androgènes. Deux sur les 3 pts greffés sont toujours vivants. 8 pts soit (26 %) sont décédés. Le taux de survie globale est de 69 % à 10 ans.

La SG des 2 formes est de 49 % à 9 ans et la médiane est de 54 mois.
Conclusion. Le traitement spécifique de l'AM acquise doit être adapté. Les formes sévères du sujet jeune doivent bénéficier d'une GMO à partir d'un donneur HLA compatible. Sinon un traitement immunosuppresseur associant ciclosporine-sérum antilymphocytaire (SAL). Le traitement de référence des formes modérées du sujet jeune est l'association SAL + ciclosporine. Les patients plus âgés peuvent être traités par ciclosporine seule, ou par les androgènes.

02-04 Suivi longitudinal et évolution clonale d'une cohorte de 22 patients avec mutation constitutionnelle de *SAMD9/SAMD9L* : fréquence des rémissions spontanées d'aplasie médullaire et syndrome myélodysplasique avec monosomie 7

M. Sébert¹, A. Raimbault², O. Bluteau³, T. Leblanc⁴, R. Peffault De Latour⁵, S. Quentin⁶, E. Laine⁷, L. Hernandez³, J.H. Dalle⁸, F. Sicre De Fontbrune⁹, E. Clappier⁶, C. Schmitt¹⁰, M. Muller¹¹, B. Bruno¹², B. Neven¹³, S. Blanche¹³, G. Michel¹⁴, Y. Bertrand¹⁵, A. Baruchel¹⁶, G. Socie¹⁷, J. Soulier¹⁸

¹ Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ² Hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris ; ³ Laboratoire d'hématologie, U944 - IUH (Hôpital St Louis), Paris ; ⁴ Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ⁵ Hématologie-greffe, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁶ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ⁷ Service d'hématologie biologique, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ⁸ Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ⁹ Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ¹⁰ Hématologie pédiatrique, CHU de Nancy, Nancy ; ¹¹ Hématologie biologique, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, Vandœuvre-lès-Nancy, France, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹² Hématologie pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille ; ¹³ Service d'hématologie-immunologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris ; ¹⁴ Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille ; ¹⁵ Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Lyon ; ¹⁶ Hématologie et immunologie pédiatrique, hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris ; ¹⁷ Hématologie et transplantation, Inserm UMR1160, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ¹⁸ Inserm U944, institut universitaire d'hématologie UP7, Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. *SAMD9* et *SAMD9L* sont deux gènes homologues situés sur le chromosome 7q impliqués dans la réponse inflammatoire. Leur mutation constitutionnelle hétérozygote « gain de fonction » a récemment été identifiée comme une nouvelle cause génétique d'aplasie médullaire et de syndrome myélodysplasique (SMD) avec monosomie 7, avec une fréquence dans les SMD de l'enfant au moins aussi importante que les mutations *GATA2* constitutionnelles.

Patients et méthodes. Nous rapportons ici le suivi longitudinal d'une cohorte de 22 patients mutés *SAMD9L* (N = 15 pts, 9 familles) ou *SAMD9* (N = 7, non apparentés). Nous avons particulièrement étudié l'évolution clonale très fréquente chez ces patients, par séquençage (WES, panel et/ou Sanger) de l'ADN de moelle et sang) chez 14 d'entre eux.

Résultats. L'âge médian lors des premiers signes hématologiques était de 13 mois [8-46 mois] chez les patients *SAMD9L* et 7 ans [2-21 ans] chez les *SAMD9*. Six des 15 patients *SAMD9L* présentaient des signes neurologiques et seulement un patient avait un syndrome MIRAGE parmi les *SAMD9*. Des infections récurrentes avec un déficit en immunoglobuline ont été retrouvées à la fois chez des patients *SAMD9* (N = 4/7) et chez des patients *SAMD9L* (N = 3/15). Concernant les caractéristiques hématologiques, 20 patients présentaient une pancytopenie d'origine centrale au diagnostic et deux sujets ne présentaient pas d'anomalie à la NFS. Onze patients avaient une dysplasie médullaire et 10 d'entre eux une monosomie 7. Au cours du suivi, onze patients ont corrigé spontanément leur NFS. Plus particulièrement, nous avons observé une rémission spontanée cytologique et cytogénétique chez 5 patients ayant un diagnostic de SMD avec monosomie 7 avec un suivi médian de 4 ans. Une allogreffe qui était programmée chez 5 patients a finalement été annulée, les patients étant à ce jour tous vivants, sans rechute avérée malgré des fluctuations modérées des NFS, le suivi allant de 4 à 33 ans. Le séquençage du matériel somatique par comparaison avec l'ADN des fibroblastes cutanés (*germline*) a permis de confirmer la réversion somatique par perte de mutations germinale *SAMD9/SAMD9L* chez ceux qui présentaient une monosomie 7. Chez une patiente qui avait une régression spontanée des symptômes hématologiques sans monosomie 7, nous avons retrouvé une disomie uniparentale du chromosome 7 non muté.

D'autre part, 7 patients avaient acquis une ou plusieurs mutations inactivatrices de *SAMD9/SAMD9L* en cis, constituant un troisième mécanisme adaptatif permettant la rémission spontanée. Dans notre cohorte, le seul patient ayant évolué vers une hémopathie blastique avait acquis des mutations supplémentaires d'hémopathies myéloïdes (*ASXL1*, *RUNX1*, *PHF6*, et *ETV6*).

Conclusion. Les mutations constitutionnelles de *SAMD9/SAMD9L* représentent un syndrome de prédisposition aux aplasies médullaires/SMD de l'enfant et du jeune adulte avec monosomie 7. Certains patients pourraient bénéficier d'une prise en charge par une surveillance rapprochée plutôt qu'une allogreffe d'emblée, même en présence d'une monosomie 7, cette attitude thérapeutique nécessitant encore une évaluation prospective.

02-05 Prise en charge du syndrome aplasie/hémoglobinurie paroxystique nocturne

S. Kebaili¹, Z. Ouchenane², N. Sidi Mansour³

¹ Hématologie, CHU Constantine, Constantine, Algérie ; ² Hématologie, CHU Constantine, Constantine, Algérie ; ³ Hématologie, CHU, Constantine, Algérie

Introduction. Syndrome aplasie médullaire/HPN est d'une pathologie très rare. L'objectif de notre étude est d'évaluer la prise en charge diagnostique et thérapeutique au niveau de notre centre.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective de 54 patients suivis pour une aplasie médullaire, au niveau du service d'hématologie du CHU Constantine durant une période allant de décembre 2007 à décembre 2018.

Elle est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients et les données recueillies sur une fiche d'étude.

Résultats. Le nombre de patients suivis pour aplasie médullaire et de 54 patients, dont 15 patients présentent une hémoglobinurie paroxystique nocturne (27,77 %).

L'ensemble des patients suivis pour HPN est de 17 patients, aplasie médullaire (15/17), 2 formes hémolytiques.

Répartition selon le sexe : sex-ratio H/F = 0,66.

L'âge des patients : 31-72 ans.

Les circonstances de découverte de l'HPN : dès le diagnostic d'aplasie médullaire pour 7 patients, 6 cas après traitement par immunosuppresseurs, 1 cas au cours de la grossesse, 2 cas après thromboses.

La sévérité de l'aplasie : Très sévère dans 2 cas, sévère dans 8 cas et modérée dans 5 cas.

Taux des LDH des patients : 550-3845 UI/L (de 1,2 à 15 fois la normale).

Le diagnostic d'HPN : par cytométrie en flux du clone HPN : un petit clone dans 5 cas, et un clone important dans 10 cas.

Traitement d'aplasie médullaire : 1 cas programmé pour une greffe de moelle, Ciclosporine dans 10 cas. 1 cas d'androgène.

Traitement HPN : 3 cas ont reçu l'écuzumab/10 cas qui nécessitent le Trt.

Les complications : les thromboses 3 cas (cérébrale, Bubb Chiari, et infarctus mésentérique), dépendance transfusionnelle 8 cas, 1 cas ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Les décès : 2 cas par AVC hémorragique.

Discussion. 28 % des patients suivis pour aplasie médullaire ont une HPN, la littérature 30 %.

Problème de prise en charge thérapeutique selon la disponibilité des médicaments et la présence d'un donneur familial HLA compatible.

Conclusion. Le syndrome aplasie médullaire/HPN est d'une pathologie très rare, il représente 30 % des aplasies acquises, d'où l'intérêt de rechercher le clone HPN dès le diagnostic.

L'indication thérapeutique dépend de la sévérité de l'aplasie et l'importance du clone HPN, la survenue des complications (thromboses, formes hémolytiques), donneur HLA compatible et la disponibilité des médicaments SAL et écuzumab.

02-06 Dynamique et impact des mutations acquises de TP53 dans les complications hématologiques du syndrome de Shwachman-Diamond

JA. Martignoles¹, P. Hirsch¹, B. Beaupain², P. Flandrin-Gresta³, H. Moatti⁴, N. Aladjidi⁵, T. Leblanc⁶, V. Asnafi⁷, V. Gandemer⁸, B. Neven⁹, G. Leverger¹⁰, PS. Rohrlach¹¹, J. Soulier¹², H. Lapillonne¹³, C. Bellanné-Chantelot¹⁴, J. Donadieu², F. Delhommeau¹, Registre des neutropénies - Centre de référence des neutropénies chroniques

¹ Laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris ; ² Service d'hémo-oncologie pédiatrique, hôpital trousseau, AP-HP, Registre Français des Neutropénies Chroniques Sévères, Paris ; ³ Laboratoire hématologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez ; ⁴ UMRS 938 Équipe Prolifération et différenciation des cellules souches, Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Paris ; ⁵ Cerevance - Unité d'Onco Hématologie Pédiatriques, CHU - Hôpitaux de Bordeaux, Bordeaux ; ⁶ Hématologie pédiatrique, Hôpital

Robert-Debré AP-HP, Paris ;⁷ Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ;⁸ Hématologie pédiatrique, CHU de Rennes, Rennes ;⁹ Service d'hématologie-immunologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris ;¹⁰ Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris ;¹¹ Hématologie, Hôpital l'Archet, Nice ;¹² Inserm U944, institut universitaire d'hématologie UP7, Hôpital Saint-Louis, Paris ;¹³ Laboratoire d'hématologie, hôpital trousseau, Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine, Paris ;¹⁴ Département de Génétique, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction. Le syndrome de Shwachman-Diamond (SDS) est une ribosomopathie due à des mutations de SBDS caractérisée par une neutropénie et l'évolution fréquente vers un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le suivi des patients SDS a mis en évidence l'existence d'anomalies cytogénétiques acquises récurrentes (del(20q), i(7q), caryotypes complexes en cas de SMD/LAM) et plus récemment de mutations somatiques de TP53. L'objectif de notre travail était d'évaluer la fréquence et l'impact des mutations de TP53 dans une cohorte de SDS à différents stades de leur évolution hématologique.

Patients et méthodes. Nous avons étudié par NGS ciblé l'ADN médullaire et/ou sanguin d'une cohorte de 164 patients du registre national des neutropénies chroniques incluant 57 patients SDS âgés de 1 à 52 ans. Les données cliniques et biologiques (hémogramme, analyse cytogénétique) ont été collectées.

Résultats. Nous détectons la présence d'une mutation acquise chez 32/57 patients SDS (56 %). Alors qu'aucune mutation de TP53 n'est détectée dans les autres neutropénies congénitales, la plupart des mutations dans le SDS touchent TP53 (28 patients sur 57, 49 %) avec des VAF (*variant allele frequency*) variant de 0,5 % à 82,6 %. Cinq patients étaient porteurs de plus d'une mutation soit concomitamment, soit à des temps d'évolution distincts. Les autres mutations détectées touchent les gènes DNMT3A (2 patients), IDH1, SF3B1, PHF6, SMC1A, ASXL2, FLT3, KRAS. Les mutations de TP53 peuvent survenir indifféremment chez des patients porteurs ou non d'autres anomalies acquises telles que la del(20q) ou l'i(7q). Le suivi longitudinal de 13 patients montre que les VAF des mutations de TP53 peuvent croître ou décroître et que des clones peuvent devenir détectables ou indétectables au cours du temps chez le même patient. Chez 11 patients, nous avons détecté des mutations de TP53 avec des VAFs supérieures à 10 % (touchant plus de 20 % des cellules analysées). Parmi eux, 5 patients étaient en transformation leucémique fatale avec caryotype complexe, 1 était au stade de SMD avec excès de blastes, 2 étaient en cytopénie sévère sans SMD, et trois n'avaient pas de cytopénie sévère avec une stabilité ou une baisse des VAF dans le temps. Dans le reste de la cohorte, nous observons que les patients n'ayant pas de clone TP53 muté ou ayant des clones à faibles VAF (<10%) présentent peu de complications hématologiques sévères à l'exception d'un enfant de 4 ans ayant déclaré une LAM non mutée TP53 mais porteuse d'une mutation d'IDH1. En se focalisant sur 4 patients en vie ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques en raison de cytopénies sévères ou d'un SMD, nous trouvons des clones sanguins TP53 (1,5 %) et DNMT3A (3,5 %) chez deux d'entre eux à 20 ans de suivi post-greffe.

Conclusion. Les mutations de TP53 sont détectées chez la moitié des SDS et constituent un événement somatique essentiel dans l'évolution en SMD ou LAM, détectable précocement. Nos observations suggèrent que ces mutations, comme la del(20q) ou l'i(7q), pourraient donner un avantage sélectif aux cellules mutées dans un contexte SBDS muté. La coexistence de ces lésions pourrait être le reflet d'une compétition entre clones bénéficiant d'avantages sélectifs distincts, ce qui pourrait expliquer la variabilité phénotypique des complications hématologiques dans le SDS.

02-07 L'hémoglobinurie paroxystique nocturne : une pathologie rare à plusieurs facettes

S. Habib Allah, W. Ammouri, N. Alwaraghi, H. Khibri*, M. Bourquia, N. Mouatassim, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

Service d'hématologie clinique-médecine interne, université Mohammed v, CHU IBN SINA, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc

Introduction. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques très rare. Elle est caractérisée par un polymorphisme clinique très important et souvent source de retard diagnostique. Les principales présentations cliniques sont : l'hémolyse, l'insuffisance médullaire et les complications thromboemboliques. La prise en charge thérapeutique est de même difficile et pluridisciplinaire.

Patients et méthodes. Matériel et méthodes : Entre 2008 et 2017, nous avons colligé 12 cas d'HPN au service de médecine interne au CHU de Rabat. Nous rapportons notre expérience.

Résultats. L'âge moyen au diagnostic de nos patients était de 32,4 ans [18-60]. Il s'agissait de 7 femmes et 2 hommes. La présentation clinique

initiale de la maladie était caractérisée par la présence d'un syndrome anémique d'aggravation rapidement progressive chez tous les malades. 4 patients rapportaient des urines rouge porto. 4 patients présentaient une complication inaugurale de leur maladie : 1 patiente était admise pour des crises convulsives généralisées révélatrices d'une thrombophlébite cérébrale, un patient avait une hémiparésie due à un AVC ischémique. 1 patient présentait des thromboses cutanées diffuses avec nécrose cutanée, et une patiente présentait une embolie pulmonaire avec hémolyse aiguë grave. Sur le plan biologique 9 de nos patients présentaient une anémie hémolytique régénérative. On notait 6 cas de pancytopenies et 4 cas de bicytopenies (Anémie et thrombopénie). Le médullogramme objectivait un syndrome myélodysplasique à caryotype normal chez 1 patient. La BOM mettait en évidence une moelle hyperplasique régénérative chez 6 patients et une aplasie médullaire chez 4 patients. La cytométrie en flux mettait en évidence des clones HPN leucocytaires (neutrophiles et monocytaires) chez 9 patients, dont 4 étaient supérieurs à 50 %. 4 patients avaient un clone érythrocytaire. La prise en charge initiale reposait sur une transfusion itérative chez tous les patients, une corticothérapie dont 2 en bolus intraveineux chez les 8 patients ayant une forme hémolytique. L'anticoagulation curative a été instaurée chez 4 patients ayant présenté des thromboses. Un patient a présenté au cours de son évolution une récurrence thrombotique multisystémique grave ayant conduit au décès. Une patiente a présenté un syndrome d'activation macrophagique avec sepsis sévère. 1 patient a reçu un traitement par ciclosporine, et 1 patient a reçu un traitement par androgènes. Les 4 patients ayant une forme aplasique ont été adressés pour allogreffe de moelle osseuse.

Conclusion. Le diagnostic actuel de l'HPN est relativement facile à poser par la cytométrie en flux qui doit être indiquée systématiquement devant toute aplasie médullaire et devant toute anémie hémolytique acquise à TCD négatif, ou de thromboses. La prise en charge des patients est difficile d'autant plus que l'accès à l'écuzimab est souvent difficile.

02-08 Évaluation du traitement immunosuppresseur par ciclosporine dans l'aplasie médullaire acquise chez les patients non éligibles à une allogreffe

N. Rekab*, S. Oukid¹, F. Lamraoui¹, KM. Benlabiod¹, S. Taoussi¹, H. Brahimi¹, Y. Bouchakor Moussa¹, C. Guezlane¹, C. Bouchérit¹, M. Mezroud², MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC, faculté de médecine, laboratoire de recherche hématopathies malignes, hémoglobinoopathies, Blida, Algérie ; ² Hématologie, CAC Centre anticancer, Blida, Algérie

Introduction. Dans l'aplasie médullaire (AM) acquise le traitement des patients (pts) non éligibles à la greffe associée ciclosporine (CsA) et sérum antilymphocytaire (SAL).

Nous présentons une évaluation du traitement par CsA seule.

Patients et méthodes. Notre étude a inclus 57 patients d'âge moyen de 38 ans (15-79), ayant une AM idiopathique non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Sex-ratio H/F = 0,9.

La recherche du clone HPN par CMF au diagnostic réalisée chez 44 pts, positive chez 3 pts. Nous notons 24 AM sévères (AMs), 5 AM très sévères (AMts), et 28 AM modérées (AMm).

La CsA administrée à 6-10 mg/kg avec adaptation des doses selon ciclosporinémie, à défaut selon signes de toxicité. Durée du traitement déterminée selon la réponse et la ciclosporinodépendance. Au minimum 6 mois à la dose totale, dès l'obtention d'une rémission complète (RC) dégression très progressive. Évaluation : à 3 mois, 6,12 mois et fin de traitement. Suivi par hémogramme, CMF, médullogramme à la recherche d'une évolution clonale vers une myélodysplasie (MDS) ou une leucémie aiguë.

Résultats. Neuf patients décédés précocement ont été exclus de l'évaluation. Réponse globale (RG) à 6 mois : AM modérée : RG 85 % ; AM sévère + très sévère : RG = 38 %. Survie globale (SG) : 85,6 % à 12 mois et 62,2 % à 5 ans. Deux pts ont bénéficié d'un traitement par SAL+ CsA après échec à la CsA seule.

Deux patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH après échec à la CsA.

Complication : immédiates : hypertrophie gingivale : 10 cas. Hémochromatose : 12 cas ; troubles neurologiques : 3 cas, hypertrichose : 2 cas, insuffisance rénale : 7 cas. **A long terme :** 4 pts ont développé une HPN ; une pte a développé une myélodysplasie ; une patiente a présenté une hépatite C post-transfusionnelle. Rechutes : 10 pts.

Devenir : vivants : 33 pts ; décès : 23 pts (précoces : 9, échec : 10, 1 postgreffe, 3 non liés à la maladie), PDV : 1 pt.

Discussion. Le taux de réponse globale à 6 mois est nettement inférieur dans l'AM sévère du fait que la CsA est utilisée en monothérapie. La SG à 12 mois = 85,6 % vs 90 % dans la littérature, du fait de décès précoces (15 %). La SG à 5 ans = 62,2 % proche de celle retrouvée dans la littérature (75 à 85 %).

Conclusion. Le traitement par CsA des pts non éligibles à la greffe est une alternative thérapeutique efficace dans notre pratique mais insuffisante au regard des résultats consécutifs à l'association avec le SAL.

02-09 L'aplasie médullaire posthépatitique : à propos de 12 cas

M. Rahma*¹, K. Olfa¹, F. Imen², M. Châari³, M. Hélé⁴, BA. Nour⁵, T. Rezik⁴, S. Hadijji⁶, H. Bellaaj⁷, M. Mdhaifar⁷, M. Ghorbel⁶, BA. Imen⁶, F. Kallel⁸, M. Charfi², M. Elloumi⁷

¹ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker

شاكرا الهادي الجامعي المستشفى، Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Laboratoire d'hématologie, CHU Hédi Chaker، المستشفى، Sfax, Tunisie ; ⁴ Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie ;

⁵ Hématologie clinique, Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse, Tunis, Tunisie ; ⁶ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

⁷ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ⁸ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. L'aplasie médullaire (AM) posthépatitique est une entité rare dont l'évolution est souvent fatale. Nous rapportons les particularités cliniques et évolutives des cas d'aplasie médullaire (AM) posthépatitique diagnostiqués au service d'hématologie de Sfax.

Patients et méthodes. Notre étude rétrospective a concerné les patients ayant une AM posthépatitique sur une période de vingt ans (de 1989 à 2018) suivis au service d'hématologie de Sfax. Le diagnostic d'AM est confirmé par la biopsie ostéomédullaire. Une enquête étiologique de l'aplasie médullaire a été réalisée chez tous nos patients comportant un caryotype sur sang et sur moelle, la recherche du clone HPN, un bilan hépatique, les sérologies virales VHA, HBV, HCV, HIV, CMV et EBV. Le caractère posthépatitique de l'AM était retenu devant la survenue d'une AM après un épisode de jaunisse avec une cytololyse

hépatique (> 2 fois la normale). La sévérité de l'AM était évaluée selon les critères de Camitta. Une allogreffe de moelle osseuse est proposée en cas de présence de donneur HLA compatible dans la fratrie alors qu'un traitement immunosuppresseurs est proposé en absence de donneur.

Résultats. Nous avons colligé 12 patients atteints d'AM posthépatitique soit 6,5 % de l'ensemble des cas d'AM diagnostiqués dans la même période. Le sex-ratio était de 0,2 (2 femmes et 10 hommes). La moyenne d'âge était de 20 ans (extrêmes 11 ans et 34 ans). Tous les patients étaient sans antécédents pathologiques particuliers. Le syndrome hémorragique était la circonstance de découverte dans tous les cas. La valeur moyenne des transaminases était de 9 fois la normale pour les ASAT et 20 fois pour les ALAT. L'insuffisance hépatocellulaire associée à la cholestase était retrouvée chez deux cas. Le délai d'installation de l'aplasie par rapport à l'hépatite est de 50 jours variant de 15 à 60 jours. L'AM était sévère pour les 12 patients et très sévère dans deux tiers de ces cas. Les sérologies virales étaient négatives dans tous les cas. Quatre malades (33 %) ont eu une allogreffe de moelle osseuse avec bonne évolution pour trois d'entre eux. Quatre malades (33 %) sont décédés avant de débiter un traitement curatif. Les quatre malades restants (33 %) ont eu les immunosuppresseurs dont un était répondeur, les trois autres sont décédés par un sepsis sévère.

Conclusion. L'AM posthépatitique est une entité rare dans notre série (6,5 % des AM) dont la fréquence varie de 2 à 10 % des AM dans la littérature. Elle atteint surtout l'adolescent et l'adulte jeune de sexe masculin avec une moyenne d'âge de 20 ans pour nos cas. Un épisode d'hépatite aiguë précédent de quelques mois le diagnostic de l'aplasie constitue un argument majeur pour retenir le caractère posthépatitique, le cas de nos patients. L'AM est sévère dans 100 % de nos cas et très sévère dans 66 % des cas.