

15

Aplasie médullaire

15-01 Résultats de l'étude RACE : essai multicentrique randomisé de phase 3 évaluant l'apport de l'eltrombopag au traitement standard (sérum antilymphocytaire et ciclosporine) de première ligne de l'aplasie médullaire sévère idiopathique

R. Peffault De Latour¹, J. Marsh², S. Iacobelli³, S. Terwel⁴, A. Hill⁵, S. Halkes⁶, C. Recher⁷, F. Barraco⁸, E. Forcade⁹, I.J. Vallejo¹⁰, B. Drexler¹¹, J.B. Mear¹², M. Vanlint¹³, R. Raymakers¹⁴, M. Degroot¹⁵, E. Daguidau¹⁶, E. Nur¹⁷, W. Barcellini¹⁸, N. Russell¹⁹, L. Terriou²⁰, A. Iori²¹, F. Sicre De Fontbrune²², A.G. Kulasekararaj²³, S. Marotta²⁴, T. Munir²⁵, J. Tjøn²⁶, S. Tavitiyan²⁷, A. Paire²⁸, L. Clement²⁹, F. Rabian³⁰, A.E. Smith³¹, G. Socie³², G.J. Muftic²³, C. Dufour³³, A. Risitano³⁴

¹ Hématologie-greffe, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ² Hematology, NHS, Londres, Royaume Uni ; ³ Département de biologie, Università Tor Vergata, Rome, Italie ; ⁴ Severe aplastic anemia working party, EBMT, Leyde, Pays-Bas ; ⁵ Hematology, NHS, Leeds, Royaume Uni ; ⁶ Hematology, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Pays-Bas ; ⁷ Professor, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁸ Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ⁹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Bordeaux, Bordeaux ; ¹⁰ Hematology, University Hospital Donostia, Saint-Sébastien, Espagne ; ¹¹ Hematology, Hôpital universitaire de Bâle, Basel, Suisse ; ¹² Hématologie clinique, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes ; ¹³ Hematology, Ospedale San Martino, Genova, Italie ; ¹⁴ Hematology, UMC Utrecht, Utrecht, Pays-Bas ; ¹⁵ Hematology, Universiteit de Groningen, Groningue, Pays-Bas ; ¹⁶ Hématologie, CHRU Besançon, Besançon ; ¹⁷ Department of Clinical Hematology, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, Pays-Bas ; ¹⁸ Hematology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italie ; ¹⁹ Department of Hematology, University of Nottingham, Nottingham, Royaume Uni ; ²⁰ Unité d'immunologie clinique, EA2686, CHRU Lille, Lille ; ²¹ Department of translational and precision Medicine, Sapienza University, Division of Hematology, Rome, Italie ; ²² Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ²³ Department of Haematology, Department of haematological Medicine, Kings College Hospital, King's College London School of Medicine, Londres, Royaume Uni ; ²⁴ Department of Clinical Medicine and surgery, Université de Naples - Frédéric-II, Napoli, Italie ; ²⁵ Department of Hematology, The Leeds Teaching Hospitals, Leeds, Royaume Uni ; ²⁶ Department of Hematology, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Pays-Bas ; ²⁷ Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ²⁸ Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire, Lyon ; ²⁹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Haut Leveque, Pessac ; ³⁰ Hématologie Adulte, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ³¹ Hematology, NHS, Londres, Royaume Uni ; ³² Hématologie et transplantation, Inserm UMR1160, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ³³ Pediatric Hematology, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italie ; ³⁴ Hematology, Université de Naples - Frédéric-II, Napoli, Italie

Introduction. Pour les patients atteints d'aplasie médullaire sévère idiopathique (SAA) et non éligibles à l'allogreffe (absence de donneur géno-identique ou âge supérieur à 40 ans), le traitement médical de référence depuis maintenant plus de 40 ans est l'association sérum antilymphocytaire (SAL) et ciclosporine (CSA). Nous rapportons ici les résultats de l'essai multicentrique randomisé de phase III évaluant l'apport de l'eltrombopag (agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, EPAG) au traitement standard par SAL et CSA (RACE trial, clinicaltrials.gov, NCT02009747).

Patients et méthodes. De juillet 2015 à avril 2019, 197 patients de SAA ont été inclus (six pays, 24 sites) avec une stratification selon l'âge, la sévérité de la maladie et le site. Le promoteur de l'étude est l'EBMT (European group for Blood and Marrow Transplantation). Le traitement standard (bras A) associait le SAL de cheval (40 mg/kg pendant quatre jours) à la ciclosporine (5 mg/kg/jour pendant deux ans) alors que le traitement expérimental consistait à ajouter au bras A de l'EPAG (150 mg/jour depuis J14 jusqu'à six mois maximum, bras B). L'objectif primaire était le taux de réponse complète à trois mois (RC attendue de 7 % dans le bras A versus 21 % dans le bras B nécessitant au moins 96 patients par bras). Les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG), la réponse hématologique à six mois, l'évolution clonale cytologique, cytogénétique ou moléculaire (analyses NGS centralisées au King's College de Londres).

Résultats. Cent un patients ont été inclus dans le bras A et 96 dans le bras B. Au diagnostic, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux bras (notamment en terme d'âge, de sévérité de la maladie et de la présence d'un clone HPN). Le suivi médian était de 18 mois. L'objectif primaire a été atteint avec 9,9 % de RC dans le bras A et 21,9 % dans le bras B (Odds Ratio 3,2, $p = 0,012$). La réponse globale (RC et réponse partielle) à trois mois était de 31,7 % (bras A) et 59,4 % (bras B). A six mois, la réponse globale était de 50 % (bras A) et 76,3 % (bras B) (Odds ratio 3,8). Les effets indésirables graves étaient comparables dans les deux bras. Huit patients sont sortis prématurément de l'essai dans le bras A pour être allogreffés à partir d'un donneur non apparenté versus sept patients dans le bras B. Un patient a présenté une évolution clonale 6,5 mois après randomisation dans le bras A versus trois patients dans le bras B (deux évolutions clonales cytogénétiques et une myélodysplasie 6,2 mois, 6,3 mois et 12 mois après randomisation). Durant l'étude, 22 patients sont décédés (14 dans le bras A, SG à 83,2 % versus huit patients dans le bras B, SG 86,3 % à 24 mois ; $p = 0,142$).

Conclusion. Cette étude démontre le bénéfice hématologique significatif en termes de réponse hématologique complète (objectif primaire atteint) et globale à trois et six mois de l'ajout de l'EPAG au traitement standard (SAL et CSA) dans le cadre du traitement de patients atteints de SAA non éligibles à l'allogreffe. L'association SAL, CSA et EPAG devient le nouveau traitement de référence des patients atteints de SAA. Un suivi à long terme est fondamental afin de s'assurer que le bénéfice en termes de réponse de l'ajout de l'EPAG n'est pas associé à une augmentation du taux d'évolution clonale.

15-02 Persistance des clones « hémoglobininurie paroxystique nocturne » au cours du temps : analyse à mi-parcours de l'observatoire national

M. Le Garff-Tavernier¹, A. Debliquis², T. Boyer³, J.P. Vial⁴, V. Harrivel⁵, A.C. Lhoumeau⁶, M.C. Jacob⁷, G. Socie⁸, R. Peffault De Latour⁸, B. Drenou², O. Wagner-Ballon⁹, Groupe HPN-AFC

¹ Hématologie biologique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; ² Laboratoire hématologie, GHRMSA, Mulhouse ; ³ Laboratoire d'hématologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁴ Hématologie biologique, CHU Haut-Lévêque, Bordeaux ; ⁵ Laboratoire d'hématologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens ; ⁶ Laboratoire d'hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁷ Laboratoire d'hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ⁸ Hématologie-greffe, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁹ Département Hématologie et Immunologie Biologiques, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction. Les recommandations internationales (Borowitz, 2010 ; Illingworth, 2018) préconisent depuis 2010 l'utilisation d'une technique de cytométrie en flux (CMF) de haute sensibilité pour la détection et le suivi des clones hémoglobininurie paroxystique nocturne (HPN). La seule étude publiée sur l'évolution à long terme des clones HPN, antérieure à cette date et reposant sur une technique de CMF en 2-couleurs, a montré la disparition des clones chez 24 % des patients avec insuffisance médullaire (Sugimori, 2009). L'harmonisation des pratiques diagnostiques en France, réalisée depuis 2013 par le groupe HPN-AFC au travers du programme de comparaisons interlaboratoires (Debliquis, 2015), a permis l'ouverture d'un Observatoire National dont l'objectif principal est le suivi de l'évolution des clones HPN à long terme.

Patients et méthodes. Chaque inclusion est réalisée par le cytométriste référent de chaque centre pour tout clone HPN (ou cellules déficitaires en protéines GPI-ancrées) $\geq 0,01$ % détecté avec une technique de CMF de haute sensibilité. Les données démographiques, cliniques, biologiques et cytométriques sont saisies dans un e-crf (www.hpn-cytometrie.fr) après anonymisation. Une revue systématique de l'ensemble de ces informations (incluant les analyses de CMF de chaque point) est réalisée par les deux investigatrices principales.

Résultats. Depuis le 29 février 2016, 41 centres ont inclus 356 patients présentant un clone HPN $\geq 0,01$ %, nouvellement ou précédemment diagnostiqué, associés à 468 points de suivi. La revue systématique des données de l'e-crf a permis la mise à jour (saisie de données manquantes, voire correction de données saisies) d'environ un tiers des informations saisies et la validation de 200 patients dont 95 présentaient au moins un point de suivi (médiane : 2 [1-8]) sur une période de 4,1 ans [0,3-14,2] correspondant à un total de 200 points de suivi. L'âge médian au diagnostic est de 40 ans [10-85] (incluant trois cas pédiatriques) avec un sex-ratio H/F de 0,86. Les diagnostics ont été réalisés entre 2003 et 2018

avec des informations cliniques disponibles dans 97 % des cas : anémie hémolytique pour 19 patients (20 %) et insuffisance médullaire pour 73 patients (77 %) (62 aplasies, sept syndromes myélodysplasiques et quatre cytopénies inexpliquées). La taille du clone augmente chez tous les patients présentant une anémie hémolytique, qu'ils soient traités ou non ($n = 2$) par éculizumab (81,3 % vs 96,3 % à cinq ans). Chez les patients avec insuffisance médullaire, la taille du clone au diagnostic est de 1,5 % [0,01 %-97,87 %]. Au cours du suivi, elle diminue (16), reste stable ($n = 20$) ou augmente ($n = 37$). Neuf de ces 37 patients présentent un clone qui devient majoritaire ($> 50\%$) et quatre d'entre eux ont reçu un traitement par éculizumab dans un délai de cinq ans [1,5-6]. Aucun patient de cette étude (en dehors des patients allogreffés, $n = 5$) n'a présenté de disparition spontanée de son clone HPN avec l'utilisation d'une technique de CMF de haute sensibilité.

Conclusion. Cette étude multicentrique reposant sur des données robustes de CMF montre l'absence de disparition spontanée des clones HPN (incluant les clones minoritaires $< 1\%$) lors d'un suivi à long terme, en dehors des patients allogreffés. Par ailleurs, l'augmentation de la taille des clones observée chez la moitié des patients présentant une insuffisance médullaire incite à poursuivre la surveillance de ces patients au sein de l'Observatoire et à caractériser les éventuelles répercussions cliniques à long terme.

15-03 Prise en charge de l'aplasie médullaire au service d'hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU d'Oran

F. Serradj*, N. Yafour, A. Krim, K. Amani, B. Entasoltan, R. Bouhass, A. Arabi, A. Bekadja

Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire
1^{er} Novembre, Oran, Algérie

Introduction. Les aplasies médullaires (AM) sont des maladies rares caractérisées par une atteinte constitutionnelle ou secondaire du compartiment des cellules souches médullaires. Elle se définit par une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération cellulaire anormale ni myélofibrose. L'incidence en Algérie est de 2/million d'habitants.

Patients et méthodes. Sur une période de 10 ans (2008 à 2018), 62 pts atteints d'AM ont été colligés dont 47 pts évaluable pour l'étude. Il s'agit de 22 femmes et 25 hommes, avec un sex-ratio = 0,88 et d'âge médian de 28 ans (16-87 ans). Nous avons retrouvé un syndrome anémique chez 39 pts (95 %), un syndrome hémorragique chez 22 pts (46 %), un syndrome infectieux chez sept pts (15 %), une splénomégalie chez trois pts (6 %) et un syndrome d'hypertension portale chez deux pts (4,25 %). Un pt présentait une fibrose pulmonaire. Le bilan étiologique est revenu positif chez neuf pts (19 %) dont trois pts (33 %) avaient une origine toxique, un pt (11 %) avait une origine bactérienne, trois pts (33 %), présentaient une hémoglobinurie paroxystique nocturne dans sa forme aplasante, deux pts (22 %) étaient enceintes au moment du diagnostic, deux pts présentaient une dyskratose congénitale et un pt présente une anémie de Fanconi.

Résultats. Sur le plan thérapeutique, un pt est en abstention et deux pts sont décédés avant la mise en route du traitement. Au total 44 pts étaient évaluable. Sur les 20 pts AM modérée, quatre ont reçu du Danazol, un pt du Nilevar et 15 pts ont été traités par Ciclosporine (CSA) seule, on note six pts en RC, six pts en RP et quatre pts perdus de vue et un pt est décédé. Sur les 18 pts AM sévère, sept pts ont reçu du CSA seule, un pt du CSA+SAL, 1 pt du Nilvar, neuf pts ont été allogreffés, on note sept décès, quatre pts en RC, 2 pts en RP, quatre pts perdus de vue et un pt en rechute. Sur les six pts AM très sévère, quatre pts traités par CSA seule, deux pts allogreffés, on note un décès et le reste en RP ou RC.

La survie globale des pts tous traitements confondus est estimée à 42 % à 114 mois, avec une médiane de suivi de 12 mois (un à 114 mois). Tous les pts AM modérée traités par CSA sont vivant, survie globale de 100 % et médiane de suivi de 19 mois (cinq à 113 mois). La survie globale des AM sévère est de 50 % à 114 mois avec médiane de suivi de 15 mois (un à 114 mois). La survie globale des AM très sévères est meilleure pour le groupe allogreffé par rapport à celui traité par CSA (100 % vs 75 %) à huit mois avec un plateau jusqu'à 3,5 ans.

Conclusion. L'amélioration de nos résultats passe nécessairement par un diagnostic plus précoce et par la disponibilité régulière de moyens permettant d'affiner l'approche diagnostic, en particulier au niveau cytogénétique et moléculaire, ainsi que la disponibilité de moyens thérapeutiques, tels que la lymphoglobuline et l'Eltrombopag.

15-04 Diagnostic et profil évolutif des aplasies médullaires au service d'hématologie clinique du Centre national de transfusion sanguine de Dakar

SM. Guéye*, BF. Faye¹, M. Seck², SA. Toure³, N. Dieng¹, M. Keita¹, EHD. Niang⁴, FS. Ndiaye³, FAO. Touré¹, S. Diop¹

¹ Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ;

² Hématologie, Ucad, Dakar, Sénégal ; ³ Hématologie, Université Cheikh

Anta Diop, Dakar, Sénégal, Dakar, Sénégal ; ⁴ Hématologie clinique, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

Introduction. Le traitement de référence des Aplasies médullaires est la greffe de moelle et le traitement avec les immunosuppresseurs non disponibles au Sénégal. Notre objectif était d'évaluer l'évolution des patients atteints d'aplasie médullaire et traités par une corticothérapie associée à un support transfusionnel.

Patients et méthodes. Il s'agissait d'une étude prospective réalisée au service d'hématologie clinique du centre national de transfusion sanguine de Dakar dans la période du 01-01-2012 au 31-12-2017 (60 Mois). Les critères d'inclusion étaient une pancytopenie arégénérative et une moelle pauvre ou désertique au myélogramme et/ou à la BOM. N'étaient pas inclus dans l'étude, les patients atteints d'aplasie médullaire à la suite d'une chimiothérapie antitumorale et ceux chez qui le manque d'informations du dossier ne permettait pas l'exploitation des données médicales. Nous avons étudié les paramètres diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des patients. Les facteurs de réponse au traitement ainsi que les facteurs de risque de décès ont été évalués grâce l'estimateur de Kaplan-Meier.

Résultats. L'étude portait sur 35 patients. L'âge moyen des patients était de 38,2 ans (7 à 82 ans). La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 15 et 25 ans avec 23 %. La proportion d'enfants était de 17 %, celle des patients âgés de plus de 65 ans de 20 %. Des difficultés financières avaient été notées dans 80 % des cas. La présentation clinique initiale a été dominée par un syndrome d'insuffisance médullaire (100 %). Un accident infectieux de grade un a été observé chez neuf patients (25,71 %) et de grade deux chez un patient soit 2,85 %. Un syndrome hémorragique de grade un était observé dans six cas soit 17,14 % et de grade 2 dans deux cas soit 5,71 %. On notait une pancytopenie arégénérative chez tous les patients au diagnostic. La forme non sévère était nettement prédominante (80 %). Tous les patients avaient bénéficié d'une transfusion de produits sanguins labiles à la demande et une corticothérapie (1 mg/kg) au long cours. L'antibiothérapie était administrée chez 74,28 % des cas. La réponse à la corticothérapie était faible (20 %). La survie globale à 12 mois, à 24 mois et à 60 mois était respectivement de 90 %, de 55 % et de 55 %. L'ensemble des décès était survenu durant les 24 premiers mois du suivi. La mortalité à la fin de l'étude était de 34,29 % (12 patients). Les circonstances de décès étaient représentées par l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie muqueuse, le sepsis sévère, l'anémie aiguë sans hémorragie documentée respectivement dans 3, 4, trois et 2 cas. L'étude des facteurs de risque avaient montré qu'un taux d'hémoglobine < 4 g/L ainsi que l'existence d'une allo-immunisation étaient significativement associées au risque de décès ($p < 0,05$). Un taux d'hémoglobine > 6 g/dL et l'âge < 65 ans étaient identifiés comme facteurs de bonne réponse au traitement.

Conclusion. Notre travail montre que notre cohorte était composée essentiellement d'aplasie médullaire non sévère au diagnostic (80 %). La prise en charge basée sur la corticothérapie et le traitement de support transfusionnel avait permis d'obtenir un taux de réponse de 20 %. Ce résultat est largement en deçà de ceux observés en occident avec la greffe de cellules sources hématopoïétiques.

15-05 Prise en charge de l'aplasie médullaire acquise au Sud tunisien

F. Kallel*, Y. Fakhfakh¹, A. Koubaa¹, M. Ghorbel¹, I. Frikha², BA. Nour³, T. Rekik⁴, O. Kassab², I. Ben Amor¹, M. Charfi², L. Khalifa⁵, M. Medhaffar¹, H. Bellaq⁶, S. Hdiji⁶, M. El Loumi⁶

¹ hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ Hématologie clinique, Centre National de Greffe de la Moelle Osseuse, Tunis, Tunisie ; ⁴ Centre régional de transfusion sanguine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie ; ⁵ Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker شالكر الحادي الجامعي المستشفى، Sfax, Tunisie ; ⁶ Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. L'aplasie médullaire acquise (AMA) est une maladie rare mais grave. L'objectif de notre étude est de décrire les données épidémiologiques, cliniques ainsi que les particularités thérapeutiques des AMA dans le sud tunisien.

Patients et méthodes. Notre étude est rétrospective. Elle a concerné les patients suivis pour AMA au service d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant la période de janvier 2006 jusqu'au décembre 2018. L'analyse de la biopsie ostéomédullaire (BOM), a permis de confirmer le diagnostic. L'allogreffe de moelle osseuse (AGMO) a été faite au centre national de greffe de moelle osseuse.

Résultats. Nous avons colligé 88 cas avec une moyenne de sept cas par an. L'âge moyen était de 34 ans (5-82 ans) et le sex-ratio était de 1,1 (46 H et 42 F). Le syndrome anémique était la circonstance de découverte la plus fréquente (75 % des patients). La répartition selon les critères de Camitta a montré : 26 patients avec AMA modérée (29 %), et 62 patients avec une AMA sévère ou très sévère (71 %). Sur le plan étiologique, aucune

étiologie n'était retrouvé chez 66 patients (75 %). L'AMA était post-hépatitique dans 12 % des cas, toxique médicamenteuse dans 8 % des cas et post-HPN dans 5 % des cas. Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique. Concernant le traitement spécifique, sept patients sont décédés avant, et quatre AMA toxique ont été surveillés. Quarante-cinq patients (58 %) ont reçu la ciclosporine seule permettant l'obtention d'une réponse globale (RG) à 42 % avec une RC dans 18 %. Vingt patients ont été allogreffés avec une RC chez 13 patients, huit patients ont reçu un traitement par SAL-ciclosporine permettant l'obtention d'une RG de 75 % et une RC dans 62 % et quatre patients ont reçu du Danatrol. Une réponse globale a été notée dans 57 % des cas (RC dans 35 % et RP dans 22 %). Le taux de décès sous traitement était de 14 %.

Conclusion. Les données épidémiologiques et cliniques rejoignent celles de la littérature. Sur le plan étiologique, nous avons constaté une fréquence plus élevée des formes posthépatitique et secondaire à l'HPN par rapport aux différentes séries de la littérature. L'allogreffe, nécessitant un donneur HLA compatible familial et un âge < 50 ans, réduisant ainsi le nombre de patient ayant une AMA sévère.

La SAL-ciclosporine est non faisable dans notre centre et elle a donné plus de RG ainsi que de RC par rapport à la ciclosporine seule dans notre série ainsi que dans la littérature d'où la nécessité d'instaurer cette thérapeutique au plus vite dans nos locaux afin d'améliorer nos résultats.

15-06 Intérêt de la recherche systématique de clones d'hémoglobinurie paroxystique nocturne dans les aplasies médullaires

S. Oukid^{*1}, N. Rekab¹, S. Taoussi¹, F. Lamraoui¹, Y. Bouchakor Moussa¹, KM. Benlabiod¹, A. Ziani², A. Rebouh², MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Service hématologie, EHS ELCC cac. université Blida 1, laboratoire de recherche sur les, Hémopathies malignes et les hémoglobinopathies, faculté de médecine, b.p 270, route, Soumaa, Blida, Algérie ; ² Service hématologie, EHS ELCC CAC, Blida, Algérie

Introduction. Des études récentes ont montré que 20 à 25 % des Aplasies Médullaires présentent un clone d'Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Le diagnostic d'HPN est basé sur la mise en évidence de ce déficit de GPI par cytométrie en flux. Nous rapportons 118 cas d'AM ou le clone HPN a été recherché et suivi par cytométrie en flux (CMF).

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective ouverte ayant démarré en août 2009. Le clone d'HPN a été recherché systématiquement dès le diagnostic d'une AM et au cours du suivi. Actuellement, l'analyse est centrée sur le degré du déficit du CD59a, du CD24, du Flear et du CD14. Seuls les déficits de plus de 5 % sur au moins deux lignées seront présentés. Nous avons analysé 118 cas d'AM. Il s'agit de 64 femmes et 54 hommes avec un âge moyen de 35 ans (15-79). Délai moyen de diagnostic de l'AM : 4,3 mois (sept jours-36 mois). L'AM est modérée : 74 cas (62,7 %) et sévère : 44 cas (37,3 %). Le délai moyen écoulé pour assurer l'immunophénotypage par CMF est de 10 mois (1-196).

Résultats. Sur les 118 cas analysés à la recherche du clone d'HPN, dans 91 cas (77,2 %) absence de déficit, et 27 cas (22,8 %) présence d'un clone HPN. Dix-huit cas (67 %) sont des AM modérées et neuf cas (33 %) sont des AM sévères. Ce déficit a été noté chez 13 femmes et 14 hommes avec un âge moyen de 41 mois (18-73). Les circonstances ayant accompagné ce diagnostic : AM sur grossesse : deux cas, à une thrombose : trois cas et à des signes d'hémolyse : 10 cas. Le type de déficit est partiel (II) : deux cas (7,4 %), total (III) : 20 cas (74 %) et Mixte : cinq cas (18,6 %). Le degré moyen du déficit du CD59 sur les globules rouges = 27,29% (6-82) présent dans 20 cas, du CD59 sur les PNN = 38,22% (5-97) dans 23 cas, et du Flear effectué chez 18 cas = 55% (7,4-99,5). Sur les monocytes : 16 cas, le degré moyen de déficit du CD14 = 41% (7-96) et du Flear : 55% (12,9-93,5). Dans 17 cas (63 %), le clone HPN a été retrouvé à la première manipulation, par contre dans 10 cas (37 %) le clone est apparu au cours de la surveillance, et dans deux cas le clone a doublé de taille et après six mois d'évolution, l'une des patients a développé une thrombose étendue. Dans 22 cas, un déficit modéré d'un marqueur a été observé sur une seule lignée d'où indication d'un suivi et un immunophénotypage par CMF au moins tous les six mois.

Discussion. Dans notre étude, la CMF a été déterminante pour le diagnostic d'HPN dans sa forme aplasante (22,8 %) ce qui rejoint les données de la littérature (20 à 25 %). Dans le groupe ou un déficit modéré a été observé ou en cas d'absence de clone le suivi de la taille du clone HPN est alors nécessaire et doit inclure un bilan d'hémolyse répété avec dosage des LDH ; cela est vérifié dans notre étude puisque dans 10 cas de clone HPN diagnostiqués au cours de l'évolution de l'AM, une thrombose est développée dans un cas après doublement du clone. Cet intérêt de suivi a été confirmé par Höchsmann qui a démontré lors de suivi de 155 cas une augmentation significative du clone dans 28 % des cas et dans 9 % des cas apparition d'un nouveau clone.

Conclusion. La CMF est actuellement systématique devant toute aplasie médullaire. Sa répétition dans le temps de surveillance de l'AM est importante eu égard aux nouveaux clones qui peuvent apparaître et à l'augmentation de la taille des clones existants.

15-07 Aplasie médullaire acquise : aspects clinicobiologiques et prise en charge

S. Kebaili^{*1}, N. Sidimansour², Z. Z. ouchenane³

¹ Hématologie, CHU Constantine, Constantine, Algérie ; ² Hématologie, hématologie, Constantine, Algérie ; ³ Service d'hématologie, CHU Constantine, Constantine, Algérie

Introduction. L'aplasie médullaire acquise est une maladie rare, liée à une insuffisance médullaire qui peut être liée à un agent toxique, viral ou bien grossesse, associé à une HPN ou bien idiopathique.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective de 64 patients suivis pour une aplasie médullaire, au niveau du service d'hématologie du CHU Constantine durant une période allant de décembre 2007 à décembre 2019. Elle est basée sur l'analyse des dossiers médicaux des patients et les données recueillis sur une fiche d'étude.

Résultats. Le nombre de patients suivis pour aplasie médullaire acquise et de 64 patients. Répartition selon le sexe : sex-ratio H/F = 0,88. L'âge moyen des patients est de 39 ans. L'aplasie est classée selon les critères de Camitta : modéré 29 cas, sévère 24 cas et très sévère 11 cas. La recherche étiologique retrouve : cause toxique six cas, postmédicamenteuse quatre cas, infectieuse deux cas (un cas post-fièvre typhoïde, et un cas post-hépatite virale), un cas post-hépatite immunologique, trois cas avec un bilan immunologique positif, 18 cas associés à une HPN et 34 cas idiopathiques. *Prise en charge thérapeutique.* Traitement symptomatique : transfusions sanguines, transfusions plaquettaires antibiothérapie, facteurs de croissance (G-CSF deux cas et Romiplostim quatre cas), chélation. Greffe de la moelle osseuse cinq cas. Androgène 15 cas, ciclosporine seule 41 cas, SAL+ciclosporine un cas. 17 patients décédés.

Discussion. 53 % des aplasies médullaires sont idiopathiques. 28,12 % associées à une HPN.

- Problème de prise en diagnostic : caryotype non fait systématiquement, clone HPN fait dont 90 % des cas.
- Problème de prise en charge thérapeutique des sujets jeunes en absence d'un donneur HLA compatible familial (intérêt d'un registre de donneurs national).
- Problème de prise en charge des sujets âgés (la non-disponibilité de Eltrombopag).

Conclusion. L'aplasie médullaire acquise est une pathologie rare dont le diagnostic est facile, la greffe de moelle osseuse est la seule thérapeutique curative, elle pose un problème de prise en charge thérapeutique (en cas d'absence de donneur ou bien la non-réponse à la ciclosporine).

15-08 Hémoglobinurie paroxystique nocturne une pathologie encore sous-diagnostiquée ? A propos de deux cas et revue de la littérature

C. Brumpt-Lahumiere^{*1}, N. Gaudre², M. Delrue¹, M. Neuwirth¹, P. Sellier², F. Sicre De Fontbrune³, S. Mouly²

¹ Hématologie Biologique, hôpital Lariboisière, Paris ; ² Médecine interne, hôpital Lariboisière, Paris ; ³ Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris

Introduction. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie acquise clonale de la cellule souche hématopoïétique. Elle est caractérisée par une hémolyse intravasculaire chronique, une insuffisance médullaire ou des complications thromboemboliques. Son diagnostic est souvent retardé en raison de la rareté de la maladie, de symptômes non spécifiques et de l'absence de signes classiques d'HPN (1-2). Nous rapportons le cas de deux patients au diagnostic d'HPN retardé du fait d'anémies cliniquement compatibles avec des anémies des pathologies chroniques.

Patients et méthodes. Le premier patient âgé de 67 ans est hospitalisé pour majoration d'une anémie dans un contexte d'insuffisance rénale chronique. Ses antécédents comprenaient : une hypertension artérielle, un diabète, une cardiopathie ischémique stentée un accident vasculaire cérébral ischémique, et une thrombose veineuse profonde soléaire. L'hémogramme retrouvait une anémie faiblement régénérative : Hb = 7,9 g/dL, VGM = 93,3 fL, réticulocytes = 128 G/L, sans autre cytopénie. Le bilan biochimique confirme l'insuffisance rénale avec créatininémie : 364 µmol/L, débit de filtration glomérulaire : 23 mL/min, érythropoïétine diminuée : 11,6 UI/L ; un syndrome inflammatoire modéré CRP : 18 mg/L ; des stigmates d'hémolyse : LDH = 507 UI/L ; haptoglobine < 0,08 g/L. Le second patient âgé de 31 ans est hospitalisé pour sciatgies posant le diagnostic de tuberculose multiviscérale. Une quadrithérapie antituberculeuse est instaurée. L'apparition de céphalées violentes révèle une thrombose veineuse cérébrale. L'hémogramme montre une anémie arégénérative (Hb 8,2 g/dL, VGM 93 fL, réticulocytes 76 G/L, sans autres cytopénie). Le diagnostic de thrombose sur syndrome inflammatoire chronique est posé. Le patient est traité par tinzaparine puis warfarine.

Résultats. Apparition d'hématuries intermittentes pour le premier patient indiquant la recherche de clone HPN par CMF : présence d'un grand clone HPN retrouvé sur 66 % des polynucléaires et des monocytes. Le second patient a réalisé un bilan de thrombophilie six mois plus tard qui retrouve une hémolyse : LDH870 UI/L; haptoglobine < 0,08 g/L. La CMF a mis en évidence un grand clone HPN retrouvé sur 71 % des polynucléaires et confirmé sur les monocytes (60 %).

Discussion. Ces deux patients avaient un HPN hémolytique avec des clones HPN de grande taille de diagnostic tardif. Le premier patient diabétique et hypertendu avait un diagnostic d'anémie des pathologies chroniques, avec une insuffisance rénale terminale sur néphroangiosclérose. L'HPN participe certainement à son tableau rénal mais le diabète et l'HTA au premier plan ont entraîné un retard au diagnostic. Le second patient avait une tuberculose multiviscérale avec un syndrome inflammatoire qui pouvait expliquer son anémie et sa thrombophébie cérébrale. Il a été mis immédiatement sous traitement antituberculeux et warfarine. Dès le diagnostic d'HPN posé, un traitement par éculizumab a été instauré pour les deux patients.

Conclusion. L'HPN reste sous estimée avec 25 % des patients dont le délai au diagnostic reste supérieur à cinq ans. Ces cas cliniques rappellent que de grands clones HPN peuvent être peu symptomatiques et illustrent l'importance de rechercher une hémolyse au bilan initial d'une anémie. La recherche de clone HPN est indiquée chez les patients présentant : une anémie hémolytique à Coombs négatif, en particulier en présence d'autres cytopénies, d'une carence martiale, d'une hémoglobinurie et/ou des événements thrombotiques de localisation atypique. La CMF permet un diagnostic fiable et rapide. L'instauration rapide d'un traitement spécifique est parfois une urgence vitale pour cette pathologie grave.

15-09 Aspects cliniques, biologiques et évolutifs des formes modérées de l'aplasie médullaire acquise

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

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

Introduction. Les formes modérées de l'aplasie médullaire (AM) acquise sont plus rares, elles représentent environ 1/3 des cas. Leur prise en

charge va d'une simple surveillance à des traitements par immunosuppresseurs ou à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous rapportons les résultats thérapeutiques de l'AM modérée prise en charge au service d'hématologie CHU Tizi Ouzou.

Les objectifs de notre étude sont : Déterminer les aspects cliniques de l'AM modérée et évaluer le traitement en termes de réponse, de survie globale et survie sans rechute.

Patients et méthodes. C'est une étude descriptive d'une série de 31 cas d'AM modérée pris en charge dans notre service entre janvier 2008 et décembre 2016 (neuf ans). L'évaluation a été réalisée en mai 2018.

Résultats. L'âge médian est de 32 ans (18-83 ans). 17 pts (55 %) ont moins de 35 ans. Le sex-ratio H/F est de 0,9. Au moment du diagnostic, le syndrome anémique était présent dans 89 % des cas, le syndrome hémorragique dans 67 % des cas et 29 % ont présenté un syndrome infectieux. Sur le plan biologique, les taux médians étaient : pour l'Hb de 4,6 g/dL (4-11 g/dL) ; plaquette de 18 000/mm³ (1 000-127 000) avec un taux médian de PNN de 1010/mm³ (95-3 600). Parmi ces patients, six (19 %) n'ont pas reçu de traitement spécifique ; 11 pts (35 %) ont été traités par ciclosporine ; 12 (39 %) par les androgènes (Nilevar ou Danazol) et seulement trois pts (6,7 %) dont un en deuxième ligne ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse allogénique. 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 trois pts greffés sont toujours vivants. Huit pts soit 26 % sont décédés. Les causes de décès ont été : une hémorragie chez deux pts, un choc septique chez trois pts, une GVH chez un patient. Chez deux pts la cause de décès n'était pas liée à l'AM. La survie sans rechute à 10 ans est de 54 % et le taux de survie globale est de 69 %, IC à 95 % [51 %-87 %].

Conclusion. Le traitement de référence des formes non sévères de l'AM du sujet jeune moins de 50 ans est l'association SAL + ciclosporine. Les patients plus âgés peuvent être traités par ciclosporine seule ou par les androgènes. Le danazol peut être donc indiqué chez les patients intolérants ou ne répondant pas à la ciclosporine. Dans notre petite série, le meilleur taux de réponse a été obtenu avec le traitement par ciclosporine. D'autres médicaments tels que les thrombopoïétines oraux devraient réduire le rythme des transfusions de plaquettes.