

# 19

## Autres syndromes lymphoprolifératifs, leucémie à tricholeucocytes, maladie de Waldenström, etc.

### Biologie et clinique

#### 19-01 Ibrutinib dans la macroglobulinémie de Waldenström : actualisation de la phase 3 iNNOVATE™

V. Leblond<sup>1</sup>, C. Buske<sup>2</sup>, A. Tedeschi<sup>3</sup>, J. Trotman<sup>4</sup>, R. Garcia-Sanz<sup>5</sup>, D. Macdonald<sup>6</sup>, B. Mahé<sup>7</sup>, C. Herbaux<sup>8</sup>, CS. Tam<sup>9</sup>, ML. Palomba<sup>10</sup>, JV. Matous<sup>11</sup>, C. Shustik<sup>12</sup>, E. Kasritiis<sup>13</sup>, SP. Treon<sup>14</sup>, CJ. Li<sup>15</sup>, J. Li<sup>15</sup>, Z. Salzman<sup>15</sup>, T. Graef<sup>15</sup>, MA. Dimopoulos<sup>13</sup>, iNNOVATE Study Group ; European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia  
<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>2</sup> Institut de recherche expérimentale sur le cancer, département de médecine interne iii, Centre complet de cancérologie Ulm, Hôpital universitaire d'Ulm, Ulm, Allemagne ; <sup>3</sup> Haematology, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, Italie ; <sup>4</sup> Hématologie, Concord Hospital, Concord, Australie ; <sup>5</sup> Hématologie, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Espagne ; <sup>6</sup> Hématologie, The Ottawa Hospital, Ottawa, Canada ; <sup>7</sup> Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes ; <sup>8</sup> Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>9</sup> Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre & St. Vincent's Hospital, Melbourne, Australie ; <sup>10</sup> Hematology oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, NY, États-Unis ; <sup>11</sup> Hematology, Colorado Blood Cancer Institute, Denver, CO, États-Unis ; <sup>12</sup> Hematology, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada ; <sup>13</sup> Clinical therapeutics, Université d'Athènes, Athènes, Grèce ; <sup>14</sup> Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, États-Unis ; <sup>15</sup> Oncology, Pharmacyclis LLC, an AbbVie Company, Sunnyvale, CA, États-Unis

**Introduction.** L'association ibrutinib (ibr) + rituximab (RTX) améliore significativement la survie sans progression (SSP) et la réponse versus RTX chez les patients (pts) avec une MW non antérieurement traitée en première ligne (1 L) ou en rechute.<sup>1</sup> En monothérapie chez les patients réfractaires au RTX, dans une étude ouverte annexe, l'ibrutinib est efficace avec une toxicité gérable.<sup>2</sup> Nous rapportons les résultats de l'étude randomisée (médiane de suivi : 33,4 mo) et de l'étude annexe (médiane de suivi : 42,2 mo).

**Patients et méthodes.** Les pts symptomatiques avec une MW en 1 L ou en rechute avec une réponse mineure (RMi) après un traitement RTX+ chimiothérapie ont été randomisés entre ibr 420 mg/jour + RTX (IR) ou placebo (R) plus RTX (375 mg/m<sup>2</sup>/semaine IV : semaines 1-4 et 17-20). Les pts n'ayant pas une réponse  $\geq$  RMi ou en rechute < 12 mo après leur dernière cure de RTX ont reçu 420 mg ibr dans une étude annexe. Les critères de jugement sont la SSP, la survie globale (SG), la réponse et la toxicité.

**Résultats.** Parmi les 150 pts randomisés (âge médian : 69 ans, n = 75/ bras) 38 % avaient un IPSSWM élevé, et 45 % étaient non antérieurement traités (1 L). Avec une durée médiane de traitement de 32 mo avec IR et de 16 mo avec R, la réponse majeure (RMa) ( $\geq$  RP) selon investigateur était 79 % vs 33 % et la réponse globale ( $\geq$  RMi) 95 % vs 48 % (P < 0,0001). Une VGPR était observée chez 25 % vs 3 % des pts. Les RMa avec IR étaient longues et indépendantes du génotype de MYD88/CXCR4 : le temps pour obtenir une RMa était de 2, 3, et 6 mo pour MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WT</sup>, MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM</sup> et MYD88<sup>WT</sup>/CXCR4<sup>WT</sup>, respectivement. La médiane de SSP (selon investigateur) n'était pas atteinte vs 20,3 mo (HR = 0,22; P < 0,0001). La SSP estimée à 36 mo était 76 % vs 31 % et comparable quel que soit le génotype dans le bras IR. La SG estimée à 36 mo était 93 % vs 90 % ; 32 pts (43 %) dans le bras R ont reçu IR après progression (P) (comité indépendant). Les raisons d'arrêt de l'ibr dans le bras IR étaient une P (9 %), des effets indésirables (AEs) (7 %), et demande pt (11 %). La toxicité dans le bras IR est celle déjà rapportée : les AEs grade  $\geq$  3 étaient observés chez 65 % (IR) vs 56 % (R). Actuellement,

71 % des pts dans le bras IR continuent l'ibr. Dans l'étude annexe, 31 pts réfractaires au RTX (âge médian 67 ans) ont été traités par ibr ; 71 % avaient reçu 3 lignes ou plus et 42 % avaient un IPSSWM élevé. Avec un suivi médian plus long, la SSP (selon investigateur) était de 41 mo avec une SSP à 36 mo estimée à 61 %. 77 % des pts avaient une RMa (selon investigateur) avec 90 % de réponse globale. La SG estimée à 36 mo est 84 %, 48 % des pts étant toujours sous ibr. La durée médiane de traitement avec ibr était de 38 mo, sans complications hémorragiques ou cardiaques (ACFA) majeures. Les AEs grade  $\geq$  3 étaient observés chez 77 % des pts sans AE fatal rapporté.

**Conclusion.** IR est supérieur à R quel que soit le génotype chez les pts avec une MW. Chez les pts RTX-réfractaire lourdement traités, l'ibr en monothérapie est très efficace avec un suivi > 3 ans. L'ibr monothérapie ou en association a une toxicité gérable sans nouveau signal en dépit d'un suivi plus long.

#### 19-02 Leucémie à tricholeucocytes expérience de deux centres d'hématologie

I. Frikha<sup>1</sup>, E. Bousslema<sup>2</sup>, Y. Fakhfakh<sup>1</sup>, H. Regaieg<sup>2</sup>, M. Medhaffer<sup>1</sup>, O. Kassab<sup>1</sup>, M. Charfi<sup>1</sup>, S. Hadji<sup>1</sup>, Y. Benyoussef<sup>2</sup>, M. Eloumi<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

**Introduction.** La leucémie à tricholeucocytes (LAT) est une maladie lymphoproliférative rare. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques. Le traitement de cette maladie a été longtemps basé sur la splénectomie et l'interféron (INF). Depuis l'utilisation des analogues de purines le pronostic de cette maladie est nettement amélioré. L'objectif de cette étude est de rapporter de l'expérience de 2 services d'hématologies du centre et du sud Tunisien concernant la LAT.

**Patients et méthodes.** Notre étude est rétrospective, elle a concerné les cas de LAT qui sont suivis et traités à Sfax et à Sousse durant la période de janvier 2002 et décembre 2016. Nous avons recueilli les caractéristiques diagnostiques : épidémiologique (âge, sexe), clinique (syndrome tumoral, syndrome hémorragique) et biologiques (hémogramme + frottis, Immunophénotypage sur sang, BOM) et pour ces patients nous avons regardé quel type de traitement avait reçu et les résultats thérapeutiques obtenus. La réponse est dite complète si disparition du syndrome tumoral et normalisation de l'hémogramme.

**Résultats.** Au total 8 cas de LAT ont été colligés, 3 cas de Sousse et 5 cas de Sfax. L'âge médian de nos patients a été de 50 ans (22 à 63 ans). Tous étaient de sexe masculin. Les circonstances de découvertes étaient un syndrome anémique dans 2 cas, un syndrome hémorragique dans 2 cas, une pesanteur de l'HCG dans 2 cas, une pneumopathie à répétition dans 1 cas et de découverte fortuite dans 1 cas. L'examen clinique a révélé la présence d'une splénomégalie dans tous les cas, une hépatomégalie dans 1 cas, des adénopathies périphériques dans 1 cas et un syndrome hémorragique dans 2 cas. Le taux médian des GB était de 3 600/mm<sup>3</sup>, un seul patient avait une hyperleucocytose, alors qu'une neutropénie, une monocytopenie et une anémie ont été retrouvées dans tous les cas. Une thrombopénie a été notée dans 7 cas. La présence de cellules circulantes type tricholeucocytes a été notée dans 7 cas. L'immunophénotypage n'était concluant que dans 5 cas et il a montré une prolifération lymphocytaire B monoclonale CD19+/CD5-, CD11c+, CD25+ et CD103+. Pour les autres cas non concluants, une BOM a été réalisée montrant en plus de la fibrose médullaire la prolifération par des cellules lymphoïdes B CD20+ avec expression du marqueur DBA44 spécifique de la LAT. Le traitement était l'INF dans 2 cas et la Cladribine dans 6 cas. Pour les cas traités par INF :

un patient était en réponse complète et survenue d'une rechute à 3 ans et un patient était en échec thérapeutique. Pour les cas traités par Cladribine : 3 patients sont en réponse complète persistante après un recul moyen de 5 ans, un patient a rechuté après 4 ans de réponse complète, un autre patient était en échec thérapeutique alors que le dernier cas est décédé rapidement par complication infectieuse.

**Conclusion.** La LAT est une maladie lymphoproliférative chronique rare. Les caractéristiques diagnostiques de nos patients sont comparables à ceux décrits dans la littérature à savoir une splénomégalie quasi constante, une pancytopenie fréquente et une monocytopenie constante. L'INF était considéré pour longtemps le traitement de référence des LAT mais avec des rechutes fréquentes dans plus de 3/4 des cas (50 % dans notre série). Depuis l'ère des analogues de purines (Pentostatine, Cladribine), le pronostic des LAT est beaucoup amélioré avec un taux de RC qui dépasse 80 % (62,5 % dans notre série) et des rechutes moins fréquentes autour de 40 % (29 % dans notre série).

### 19-03 L'amylose AL systémique à propos de 12 cas

I. Ben Amor<sup>\*1</sup>, M. Charfi<sup>1</sup>, I. Frikha<sup>1</sup>, R. Mallek<sup>1</sup>, F. Kallel<sup>1</sup>, R. Hammami<sup>2</sup>, M. Ghorbel<sup>1</sup>, O. Kassari<sup>1</sup>, M. Mdhafer<sup>1</sup>, H. Bellaqaj<sup>1</sup>, M. Elloumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>2</sup> Cardiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

**Introduction.** L'amylose AL est un désordre hématologique en rapport avec une prolifération B monoclonale produisant une chaîne légère d'immunoglobuline responsable de dépôts tissulaires. Le pronostic est généralement sombre et dépend du degré d'atteintes organiques. Dans ce travail, nous rapportons les aspects diagnostiques et les résultats thérapeutiques et évolutifs des patients atteints d'amylose AL suivis au service d'hématologie de Sfax.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, ayant concerné 12 patients suivis pour une amylose AL primitive ou secondaire au service d'hématologie de Sfax durant la période 2010-2018. Le diagnostic positif a été porté sur une preuve histologique. La classification pronostique a fait appel au score pronostique de la Mayo Clinic basé sur la NTproBNP et la troponine. Les cas d'amylose classés stade I et II ont été traités par le protocole melphalan-Dexa, alors que ceux ayant un stade III et/ou ayant un diagnostic d'un syndrome lymphoprolifératif associé ont reçus des cures par VCD (Velcade, cyclophosphamide, dexaméthasone) ou VTD (Velcade, thalidomide, dexaméthasone). La réponse au traitement a été évaluée selon les recommandations du consensus international.

**Résultats.** L'âge moyen au diagnostic était de 52 ans avec un sex-ratio de 1. L'amylose était primitive chez 3 patients, alors qu'elle était présente au diagnostic ou apparue au cours de l'évolution d'un myélome multiple ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif chez les autres patients. Selon la classification de la Mayo Clinic, l'amylose a été classée stade III dans 7 cas. La preuve histologique a été faite sur une biopsie des glandes salivaires chez 5 patients, une biopsie rénale chez 3 patients, une biopsie rectale chez 2 patients, un cas de biopsie gastrique et un cas de biopsie d'une masse sacré. L'atteinte cardiaque a été notée chez 7 patients, l'atteinte rénale a été notée chez 6 patients, l'atteinte digestive a été notée chez 2 patients et un patient avait une atteinte neurologique. Trois patients ayant une insuffisance cardiaque sévère sont décédés au début du traitement. Deux patients ont été traités par des cures melphalan-Dexa avec une réponse hématologique partielle et une stabilité de l'atteinte neurologique chez un patient et le deuxième patient est non encore évaluable. Pour le groupe de patients traités par des cures type VCD ou VTD, la réponse hématologique était une très bonne réponse partielle dans 2 cas, une réponse partielle dans 3 cas, une absence de réponse dans 1 cas et une progression dans 1 cas. Une amélioration de la fonction rénale a été notée dans 50 % des cas et une réponse cardiaque chez les 2 patients qui présentaient une atteinte cardiaque dans ce groupe.

**Conclusion.** Le pronostic de l'amylose AL est conditionné par le degré et le nombre d'organes atteints, et principalement par l'atteinte cardiaque responsable du décès de 3 de nos patients par décompensation d'une insuffisance cardiaque. Nos résultats restent difficiles à interpréter vu la faible effectif, mais les protocoles à base de bortézomib semblent avoir des résultats satisfaisants.

### 19-04 Diagnostic et suivi biologique des patients atteints d'un syndrome de Bing-Neel : intérêt d'une approche intégrative de l'étude du liquide céphalo-rachidien

M. Magierowicz<sup>\*1</sup>, C. Roumier<sup>2</sup>, R. Lemal<sup>3</sup>, B. Onraed<sup>4</sup>, C. Herbaux<sup>5</sup>, S. Manier<sup>6</sup>, S. Tricot<sup>6</sup>, S. Barbieu<sup>7</sup>, E. Bertrand<sup>8</sup>, C. Preudhomme<sup>9</sup>, X. Leleu<sup>10</sup>, S. Poulain<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Hématologie biologique, CHU Pontchaillou, Rennes ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie - Pathologie, Lille ; <sup>3</sup> Hématologie clinique adulte et de thérapie cellulaire, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand ; <sup>4</sup> Biologie, CHRU - Lille, Avenue Oscar Lambret, Lille, France, Lille ; <sup>5</sup> Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>6</sup> Service d'hématologie clinique, CH De Valenciennes, Valenciennes ; <sup>7</sup> Hématologie clinique, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>8</sup> U837, IRCL, Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille, Lille ;

<sup>9</sup> Centre de biologie pathologie - laboratoire hématologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>10</sup> Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; <sup>11</sup> Laboratoire d'Hématologie, CHU de Lille, Lille

**Introduction.** Le syndrome de Bing-Neel (BNS), une forme rare de la maladie de Waldenström (MW), se définit comme une infiltration directe du système nerveux central par des cellules lymphoplasmocytaires associée à un pic monoclonal de type IgM. Le diagnostic de BNS est souvent difficile en raison de l'extrême variabilité des présentations cliniques et biologiques. Sur le plan biologique, la stratégie diagnostique dans le LCR repose sur la cytologie en association à la cytométrie de flux (CMF) et la recherche de la mutation MYD88L265P, présente dans environ 90 % des MW. Cette mutation induit la synthèse d'interleukine 6 (IL-6) et d'IL-10. L'objectif de ce travail est d'analyser l'apport d'une approche intégrative comprenant immunophénotypage cellulaire et dosage des cytokines en cytométrie de flux, recherche de mutation MYD88L265P, dosage des chaînes légères libres dans le LCR de patients dans le cadre du diagnostic et du suivi des BNS traités par ibrutinib.

**Patients et méthodes.** Nous avons étudié prospectivement 12 patients (pt) atteints de MW (9 hommes), avec suspicion de BNS (LCR, moelle osseuse et sang) (âge moyen au diagnostic : 68 ans). En CMF (Navios<sup>®</sup>), un immunophénotypage cellulaire (Kappa A700/CD7-FITC, Lambda/CD2-PE, CD.

19-ECD, CD8-PC5,5, CD5-PC7, CD56-APC, CD10-A 700, CD3-A 750, CD4/CD20 Pacific Blue, CD45 KO, Beckman Coulter) et un profil cytokinique (dosage d'IL1 $\beta$ , TNF, IL6, IL8, IL10, IL-12p70, BD<sup>®</sup> Biosciences, logiciel FCAP Array) par la méthode *Cytometric Bead Array* (CBA<sup>®</sup>) sont réalisés sur le même échantillon de LCR. La recherche de mutation MYD88L265P a été réalisée par PCR digitale (seuil de positivité : > 0,1 % d'allèle muté), la recherche de mutation CXCR4 par séquençage nouvelle génération et PCR digitale (CXCR4 C1013G et C1013A). Le dosage des chaînes légères libres (CLL) est réalisé grâce au kit Freelite<sup>®</sup> (The Binding Site). Pour 5/12 patients, un suivi biologique sur le LCR a pu être étudié avec 3 ponctions lombaires réalisées en moyenne pour chaque pt.

**Résultats.** Au diagnostic, l'immunophénotypage du LCR met en évidence une population B monotypique chez 10/12 pts. La mutation MYD88L265P est positive dans 11/12 échantillons de LCR (Fraction allélique moyenne : 20 %). Une augmentation des CLL est observée dans 11/12 cas. Le profil cytokinique montre un taux plus élevé d'IL-6 (valeur médiane : 536,5 pg/ml) que d'IL-10 (valeur médiane : 61,9 pg/ml) (ratio IL-10/IL-6 < 1) dans le LCR de 8/11 pts avec BNS. Dans un cas, l'ensemble de ces tests a permis d'exclure le diagnostic de BNS. Une mutation de CXCR4 a été observée dans 2/11 cas. Une réponse clinique est observée dans les 4 BNS traités par l'ibrutinib (suivi biologique moyen : 15 mois). Des prélèvements séquentiels de LCR ont été étudiés en cours de traitement par ibrutinib pour les 4 patients (2 à 5 prélèvements/pt). Alors qu'une persistance de la population B monotypique en CMF est mise en évidence chez tous les patients, une diminution du taux d'IL-6 et des chaînes légères libres est observée. La recherche de mutation MYD88L265P est positive lorsque l'échantillonnage en PCR digitale était suffisant pour l'interprétation des données.

**Conclusion.** Le diagnostic biologique de BNS peut être complété par le dosage des cytokines (IL-6/IL-10) en CMF et des chaînes légères libres dans le LCR. Nos résultats préliminaires suggèrent l'intérêt de la cinétique du profil cytokinique chez les patients informatifs en complément du dosage des chaînes légères libres et la recherche de la mutation MYD88L265P par PCR digitale dans l'évaluation de la réponse clinique et biologique à l'ibrutinib.

### 19-05 Caractéristiques et prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique dans le contexte de l'association avec un autre clone lymphoïde B

A. Bobin<sup>1</sup>, S. Bouyer<sup>2</sup>, S. Guidez<sup>1</sup>, A. Machel<sup>1</sup>, V. Delwail<sup>1</sup>, C. Basle<sup>2</sup>, J.C. Chomel<sup>3</sup>, C. Debais<sup>4</sup>, E. Fleck<sup>5</sup>, A. Corby<sup>5</sup>, C. Dieval<sup>6</sup>, G. Denis<sup>6</sup>, C. Motard<sup>7</sup>, G. Olivier<sup>7</sup>, F. Sabirou<sup>1</sup>, C. Gruchet<sup>1</sup>, T. Systchenko<sup>1</sup>, N. Moya<sup>1</sup>, H. Gardeney<sup>1</sup>, A. Levy<sup>1</sup>, I. Princet<sup>8</sup>, C. Darras<sup>8</sup>, X. Leleu<sup>1</sup>, C. Tomowiak<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie et thérapies cellulaires, Inserm CIC 1402, CHU La Milettrie, Poitiers ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU La Milettrie, Poitiers ; <sup>3</sup> Département de biologie moléculaire, CHU La Milettrie, Poitiers ; <sup>4</sup> Anatomopathologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; <sup>5</sup> Service de médecine, CH, La Rochelle ; <sup>6</sup> Service de médecine, CH de Rochefort, Rochefort ; <sup>7</sup> Médecine interne, CH de Niort, Niort ; <sup>8</sup> Service hématologie et thérapies cellulaires, CHU La Milettrie, Poitiers

**Introduction.** L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) permet l'identification de clones d'origines différentes, d'association de syndromes lymphoprolifératifs B entre eux, dans un certains nombres de cas en Hématologie. Bien qu'ayant déjà été décrite, et bien que considérée comme rare dans la littérature, l'association de 2 clones lymphoïdes, ou plus, reste mal étudiée et encore assez peu connue. Nous nous sommes attachés à mieux caractériser les patients présentant une

association d'un clone de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec un autre clone.

**Patients et méthodes.** Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique en Poitou-Charente entre décembre 2010 et novembre 2018. Dix-huit patients double-clones, sur un total de 730 nouveaux diagnostics de clone-LLC au phénotype sur la même période, venant de 3 centres ont été inclus ; dont 15 sont analysables.

**Résultats.** Parmi les 15 patients étudiés, 14 hommes (93 %) et 1 femme (7 %) ; âge médian au diagnostic de 77 ans [range 47 à 83]. La répartition des associations de clones était la suivante : 5 LLC et macroglobulinémie de Waldenström (MW) (33 %), 3 LLC et leucémie à tricholeucocytes (HCL) (20 %), 2 LLC et lymphome de la zone marginale (LZM) (13 %), 1 LLC et lymphome à cellules du manteau (LCM) (7 %), 1 LLC et myélome multiple (MM) (7 %), 2 triple-clones (13 %), et 1 LLC et lymphome lympho-plasmocytaire (LPL) (7 %).

La LLC ne représentait le clone majoritaire au phénotypage que dans 5 cas sur 15 (33 %). A noter que 11 (78 %) des diagnostics de doubles-clones ont été fait de façon synchrone. Aucun des patients de l'étude n'a été traité pour une expression symptomatique de sa LLC. Pour le second clone B concomitant, 7 patients ont nécessité un traitement à base d'immuno-chimiothérapie (47 %). Trois patients ont été traités pour HCL, 2 pour LCM, 1 pour MW, et 1 pour neuropathie anti-MAG. En plus de cela, le patient atteint d'une LLC + lymphome lympho-plasmocytaire a eu recours à une splénectomie.

Avec un suivi médian de 8 mois [range 0 à 96], la survie globale (SG) n'est pas atteinte avec 65 % de patients vivants à 28 mois. Dans le sous-groupe de patients traités (n = 7), la SG médiane est de 20 mois versus non atteinte pour les patients non traités ; ce qui sous réserve d'un petit effectif, est similaire à ce qui est observé en cas de SLP B non LLC. Deux patients ont rechuté sous la forme d'une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules (1 patient suite à une HCL et 1 patient suite à un lymphome lympho-plasmocytaire). Des analyses complémentaires seront présentées à la SFH.

**Conclusion.** Les techniques diagnostiques modernes en Hématologie, utilisant plus fréquemment la CMF, et permettant un accès simple et rapide également à la biologie moléculaire, pourraient dans un avenir proche permettre d'identifier un plus grand nombre de situations avec plusieurs clones lymphoïdes B. L'incidence exacte de cette situation reste mal connue.

Bien que non comparative, cette étude laisse à penser que les caractéristiques clinico-biologiques et la prise en charge thérapeutique du clone lymphoïde B associé ne semble pas différer de ce qui est connu pour un même syndrome lymphoprolifératif isolé. Il serait intéressant d'élargir cette série pour en définir l'incidence exacte et les meilleurs prises en charge thérapeutiques dans le contexte des thérapies modernes et innovantes.

### 19-06 La différenciation plasmocytaire médullaire en cytométrie de flux prédit la présence de la mutation de MYD88 et est en faveur du diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström

M. Gayet<sup>1</sup>, V. Leymarie<sup>1</sup>, E. Guérin<sup>1</sup>, J. Chauzeix<sup>1</sup>, J. Vaidie<sup>2</sup>, V. Pascal<sup>1</sup>, MP. Laforet<sup>1</sup>, M. Deveza<sup>1</sup>, F. Trimoreau<sup>1</sup>, N. Gachard<sup>1</sup>, J. Feuillard<sup>1</sup>, D. Rizzo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Hématologie biologique, CHU Limoges, Limoges ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, CHU Limoges, Limoges

**Introduction.** La macroglobulinémie de Waldenström (MW) associe une IgM monoclonale sérique avec une infiltration médullaire par un lymphome de bas grade avec différenciation lymphoplasmocytaire, correspondant cytologiquement à l'existence d'un continuum de différenciation depuis le lymphocyte mur jusqu'au plasmocyte mature. La mutation de MYD88 est retrouvée dans 80 % à 90 % des cas.

En 2019, le diagnostic de MW demeure souvent délicat. En effet, d'autres lymphomes indolents peuvent associer une différenciation plasmocytaire variable et un pic IgM, dont les lymphomes de la zone marginale (LZM). De plus, la mutation de MYD88 n'est pas absolument spécifique de la MW puisque retrouvée aussi dans les LZM et la LLC notamment, bien qu'à faible fréquence.

**Patients et méthodes.** Sur la base du continuum lymphoplasmocytaire, caractéristique cardinale de la MW, nous avons fait l'hypothèse que la mise en évidence par cytométrie en flux (CMF) d'une double population lymphocytaire B et plasmocytaire de même monotypie dans la moelle osseuse pourrait contribuer au diagnostic de MW. 108 patients explorés pour bilan de pic IgM ont ainsi été étudiés.

**Résultats.** Parmi ces 108 patients, il a été diagnostiqué 75 MW, 20 MGUS IgM, 11 lymphomes de bas grade non LLC dont 2 LZM, 1 amylose AL et 1 myélome à IgM. Une mutation de MYD88 était retrouvée dans 66/75 (88 %) des WM, 6/20 (30 %) des MGUS et 6/11 (54 %) des autres lymphopathies dont 1 LZM. Aucune mutation n'a été retrouvée dans le cas d'amylose et le myélome. Un clone plasmocytaire était retrouvé dans 49/75 (65 %) des WM et toujours associé à une population lymphocytaire B clonale dans ce cas, 6/20 (30 %) des MGUS et 3/11 (27 %) des autres lymphomes dont 1 LZM non muté pour MYD88. Aucune association n'a été retrouvée entre la quantité d'IgM monoclonale sérique et le statut MYD88 ou la présence d'un clone plasmocytaire associé au

clone lymphocytaire B. En revanche, 5/6 cas de MGUS IgM présentant une population plasmocytaire clonale étaient mutés pour MYD88 contre 0/14 cas de MGUS sans clone plasmocytaire (test exact de Fisher, p = 0,0004). La présence d'un clone lymphocytaire ou d'une double population monotypique (lymphocytes + plasmocytes) étaient toutes deux fortement prédictives d'une mutation de MYD88 (46/54 (85 %) et 75/88 (85 %) respectivement). Fait marquant, dans un contexte d'IgM monoclonale, la double monotypie lymphocytes + plasmocytes a permis de prédire le diagnostic de MW versus MGUS ou autre lymphome avec une spécificité de 81 % contre seulement 50 % si seul le typage lymphocytaire était pris en compte. L'ajout du critère MYD88 muté à la double approche en CMF a permis d'atteindre une spécificité de 88 % pour le diagnostic de MW contre 81 % pour le typage lymphocytaire seul.

**Conclusion.** Au final, la présence en CMF d'une double population lymphocytaire B et plasmocytaire médullaire de même monotypie apparaît donc hautement prédictive de la mutation MYD88 d'une part et est très en faveur du diagnostic de MW d'autre part, cela indépendamment de la cytogénétique médullaire.

### 19-07 Identification et description des conséquences fonctionnelles d'une mutation ponctuelle activatrice du gène SPI1/PU.1 dans la macroglobulinémie de Waldenström

D. Roos-Weil<sup>1\*</sup>, C. Decaudin<sup>2</sup>, M. Armand<sup>3</sup>, V. Della-Valle<sup>4</sup>, H. Ghamlouch<sup>5</sup>, M. Diop<sup>6</sup>, C. Hérate<sup>7</sup>, D. Lara<sup>7</sup>, E. Durof<sup>8</sup>, R. Haddad<sup>9</sup>, E. Mylonas<sup>4</sup>, F. Damm<sup>10</sup>, F. Pflumio<sup>11</sup>, P. Vyas<sup>12</sup>, O. Elemento<sup>13</sup>, P. Desse<sup>4</sup>, V. C-Clayette<sup>14</sup>, V. Leblond<sup>15</sup>, V. Ribrag<sup>16</sup>, P. Cornillet-Lefebvre<sup>17</sup>, P. Rameau<sup>18</sup>, N. Azar<sup>19</sup>, P. Morel<sup>20</sup>, B. Stoilova<sup>21</sup>, M. Metzner<sup>21</sup>, T. Mercher<sup>4</sup>, S. Aoufouchi<sup>22</sup>, N. Droin<sup>4</sup>, C. Guillouf<sup>2</sup>, F. Nguyen-Khac<sup>23</sup>, O. Bernard<sup>24</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>2</sup> U1170, Inserm (Institut National de la Santé et Recherche Médicale), Villejuif ; <sup>3</sup> Hématologie biologique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>4</sup> U1170, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>5</sup> Inserm U1170, Gustave Roussy - Inserm U1170, Villejuif ; <sup>6</sup> Inserm US23, CNRS UMS 3655, Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>7</sup> Hématologie, CH de Versailles, Le Chesnay ; <sup>8</sup> Hématologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; <sup>9</sup> UMR967, Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives, Fontenay-aux-Roses ; <sup>10</sup> IGR, Inserm, Paris ; <sup>11</sup> Lshl, CEA Fontenay-aux-Roses, Fontenay-aux-Roses ; <sup>12</sup> Mrc molecular haematology unit, Université d'Oxford, Oxford, Royaume Uni ; <sup>13</sup> Institute for computational biomedicine, Weill Cornell Medicine Lower Manhattan Cancer Center, New York, États-Unis ; <sup>14</sup> Laboratoire de recherche translationnelle d'hématologie, Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>15</sup> Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>16</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>17</sup> Biologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; <sup>18</sup> Plate-forme imagerie et cytométrie en flux, Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>19</sup> Service d'hématologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>20</sup> Hématologie Clinique et thérapie cellulaire, CHU, Amiens ; <sup>21</sup> Mrc, Université d'Oxford, Oxford, Royaume Uni ; <sup>22</sup> UMR8200, CNRS Délégation Paris-Villejuif, Villejuif ; <sup>23</sup> Service d'hématologie biologique, AP-HP La Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>24</sup> UMR 1170, Institut Gustave Roussy, Villejuif

**Introduction.** Le séquençage d'échantillons de macroglobulinémie de Waldenström (MW) a identifié des mutations hautement récurrentes dans les gènes MYD88 et CXCR4. Cependant, le nombre d'échantillons analysés reste faible. L'objectif de notre étude était d'identifier de nouvelles mutations récurrentes chez les patients MW et d'en caractériser les conséquences sur la transformation tumorale et la différenciation lymphoïde B.

**Résultats.** Dans une cohorte de 85 patients analysés par séquençage d'exome (n = 16) ou ciblé sur les régions exoniques de 20 gènes (n = 69), la fréquence des mutations les plus récurrentes était distribuée de la façon suivante : MYD88 95 %, IGL5 35 %, CXCR4 28 %, ARID1A 8 %, CD79B et TP53 6 %. Nous nous sommes intéressés à une mutation récurrente (Q226E, QE), jusqu'ici non décrite, dans le domaine ETS de liaison à l'ADN du gène codant pour le facteur de transcription (FT) de la famille ETS, SPI1, présente chez 5 (6 %) patients. Ces patients avaient une survie globale inférieure au reste de la cohorte (médiane, 20 mois vs. non atteinte, P = 0,004). Les propriétés de la forme sauvage (WT) et mutée (QE) de SPI1 ont été comparées dans une série d'expériences de culture cellulaire, RNAseq et ChIPseq, réalisées dans différents modèles (lignée OCILy10, échantillons primaires murins et humains). Nous avons tout d'abord montré, dans des expériences de bandshift et de transactivation, que la forme QE conservait la capacité de liaison à l'ADN et était capable d'activer des promoteurs cibles de SPI1 de façon plus importante que la forme WT. L'expression de SPI1 QE favorisait, davantage que la forme WT, la prolifération cellulaire à la fois dans la lignée OCILy10 et dans des lymphocytes B murins *in vitro*. Des analyses de ChIPseq ont ensuite montré que la mutation QE modifiait les caractéristiques de liaison à l'ADN de la protéine en matière de motifs et de localisation, avec une plus forte représentation de séquences reconnues par d'autres protéines ETS, comme ETS1, et situées dans des régions promotrices. Les données de ChIPseq et RNAseq obtenues sur la lignée OCILy10 et les échantillons MW montraient que SPI1 QE activait des gènes cibles d'ETS1 et des programmes transcriptionnels reliés au cycle cellulaire, à la prolifération (MYC) et à

différentes voies de signalisation (BCR, CD40, TLR, PI3K) et FTs (IRF4, BLIMP1) impliqués dans la lymphopoïèse B. L'analyse de l'enrichissement en signatures transcriptionnelles (GSEA) et celle plus spécifique de marqueurs impliqués dans la différenciation lymphoïde B, à partir des transcriptomes d'échantillons MW SPI1 QE et WT, ont montré que l'expression du mutant était associée à une moindre différenciation. Enfin, les cellules OCILy10 exprimant SPI1 QE étaient, en comparaison à celles exprimant SPI1 WT, plus sensibles aux inhibiteurs de bromodomaine (JQ1) ou au lénalidomide, soulignant l'importance dans la prolifération cellulaire du mutant des programmes transcriptionnels impliquant MYC et IRF4.

**Conclusion.** Nous avons identifié, chez 6 % des patients MW, une mutation faux-sens récurrente (Q226E) dans le gène *SPI1*. Ce mutant modifie la spécificité de liaison à l'ADN de la protéine aboutissant à une augmentation de la prolifération cellulaire et un blocage de la différenciation lymphoïde B terminale. Ce mécanisme subtil de subversion oncogénique de la fonction d'un FT pourrait s'appliquer de façon plus générale à d'autres mutations faux-sens de gènes codant pour des FTs dans les tumeurs humaines.

### 19-08 Suivi à 10 ans des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes

J. Paillassa<sup>\*1</sup>, E. Cornet<sup>2</sup>, C. Tomowiak<sup>3</sup>, A. Tanguy-Schmidt<sup>4</sup>, S. Lepretre<sup>5</sup>, J. Dupuis<sup>6</sup>, P. Feugier<sup>7</sup>, A. Devidas<sup>8</sup>, C. Mariette<sup>9</sup>, V. Leblond<sup>10</sup>, C. Thieblemont<sup>11</sup>, D. Decaudin<sup>12</sup>, L. Sutton<sup>13</sup>, E. Gyan<sup>14</sup>, J.C. Eisenmann<sup>15</sup>, P. Cony-Makhoul<sup>16</sup>, W. Vaillant<sup>17</sup>, A. Olivrie<sup>18</sup>, F. Huysman<sup>19</sup>, O. Lambotte<sup>20</sup>, O. Hermine<sup>21</sup>, E. Lippert<sup>22</sup>, Y. Loic<sup>23</sup>, X. Troussard<sup>24</sup>

<sup>1</sup> Maladies du sang, CHU d'Angers, Angers ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen, Caen ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; <sup>4</sup> Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>6</sup> Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>7</sup> Hématologie, CHU de Nancy, Nancy ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CH Sud Francilien, Corbeil-Essonnes ; <sup>9</sup> Hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; <sup>10</sup> Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; <sup>11</sup> Hémato-oncologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>12</sup> Département de médecine oncologique, Institut Curie, Saint-Cloud ; <sup>13</sup> Hématologie, CHU Argenteuil, Argenteuil ; <sup>14</sup> Service d'hématologie, CHU de Tours, TOURS ; <sup>15</sup> Département d'hématologie, CH de Mulhouse, Mulhouse ; <sup>16</sup> Centre de recherche clinique, CH Annecy Genevois, Metz-Tessy ; <sup>17</sup> Unité oncohématologie, CH d'Auch, Auch ; <sup>18</sup> Hématologie, CHU Limoges Hôpital Dupuytren, Limoges ; <sup>19</sup> Hématologie oncologie, CH de Beauvais, Beauvais ; <sup>20</sup> Médecine interne-immunologie clinique, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre ; <sup>21</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>22</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>23</sup> Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>24</sup> Laboratoire d'hématologie - registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie, CHU de Caen, Caen

**Introduction.** La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est un syndrome lymphoprolifératif B avec une évolution lente. En cas de maladie

symptomatique, le traitement de référence reste les analogues des purines (PNA). Toutefois, des problématiques persistent : complications infectieuses et auto-immunes, rechutes et de seconds cancers. Nous avons actualisé les données de la cohorte nationale rétrospective des HCL, comprenant initialement 487 patients (pts).

**Patients et méthodes.** Les données de pts atteints d'HCL (critères OMS 2008) ont été actualisées à l'aide d'un questionnaire envoyé aux membres de la SFH de tous les CHU et hôpitaux périphériques ayant participé au premier recueil. Les données ont été recueillies jusqu'à fin juin 2018. Ces données ont été centralisées, informatisées et incluses dans notre eCRF. Il s'agit d'une cohorte nationale française, multicentrique et rétrospective. Il n'y a pas eu de nouvelle inclusion.

**Résultats.** Nous avons pu actualiser les données de 279 pts suivis dans 19 centres. L'âge médian au diagnostic est de 59 ans [29-88]. 20,8 % des pts ont une complication infectieuse au diagnostic. 22,6 % ont un antécédent familial de cancer et 11,1 % un antécédent personnel de cancer. Le suivi médian est de 127 mois [2-413]. La survie globale est de 82,1 %, la survie sans rechute de 76 %. Cinquante pts sont décédés : 17 d'une cause inconnue, 11 d'un second cancer, 9 d'une progression de la maladie, 8 d'une infection et 5 d'une autre cause. Pour les 229 pts vivants, le statut de la maladie au dernier suivi est : rémission complète (RC) 84,3 %, rémission partielle 8,3 %, maladie active 4,4 %, non connu 3,1 %. Le nombre médian de lignes thérapeutiques est de 1 [0-7]. 112, 49, 16, 9, 5 et 4 pts ont présenté au moins 1, 2, 3, 4, 5 et 6 rechutes, respectivement. En première ligne, 208 pts ont reçu un PNA en monothérapie (159 cladribine (cladri), 49 pentostatine (pento)), 58 pts un autre traitement : IFN (40 pts), IFN puis cladri (7), splénectomie (3), cladri + rituximab (R) (2), pento puis cladri (2), splénectomie puis pento, IFN puis pento, R-CHOP, pento + R (1 pt pour chaque). Le taux de RC après la première ligne est de 81,3 % pour les pts traités par PNA vs 55,2 % pour les pts traités avec un autre traitement. La proportion des premières rechutes est plus importante en cas d'autre traitement vs un PNA (79,3 % vs 31,3 %). En deuxième ligne, les PNA en monothérapie restent le traitement de choix : 77 pts (59 cladri, 18 pento) vs 25 pts avec un autre traitement : IFN (11 pts), R (7), cladri + R (3), pento + R, IFN + R, IFN puis pento, splénectomie (1 pt pour chaque). La durée médiane de réponse aux PNA en première ligne est de 94 mois [0-260], alors qu'elle est de 57 mois [0-235] en deuxième ligne. 15,4 % des pts ont présenté au moins 1 complication infectieuse : les plus fréquentes sont les infections respiratoires basses (13 pts). 2,9 % des pts ont développé une complication auto-immune. 21,2 % des pts ont développé au moins un second cancer durant le suivi, 16,5 % un second cancer solide et 6,8 % une seconde hémopathie maligne. Les seconds cancers solides les plus fréquents sont : prostate (11 pts), peau hors mélanome (11 pts). Les secondes hémopathies les plus fréquentes sont les MGUS (6 pts). La médiane de survenue du second cancer après le diagnostic d'HCL est de 82,5 mois [0-374]. L'âge médian au diagnostic de second cancer est de 69,5 ans [44-93].

**Conclusion.** Cette cohorte souligne l'importance des seconds cancers et des rechutes.