



N° 8 / 9
Septembre
2013 - 2014

Revue Algérienne d'Hématologie

Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

DÉPOT LÉGAL : 2345 - 2009

N° ISSN : 2170 - 0729

Leucémie Lymphoïde Chronique

Myélome Multiple

Autres

Syndrome myéloprolifératifs

Coagulopathies





Coordinateur de la revue :
Pr Ahmed Nacer Redhouane

Comité de rédaction :

Rédacteur en chef :
Pr Hamladji Rose Marie

Membres :
Pr Belhani Meriem
Pr Ardjoun Fatma Zohra
Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Ait Ali Hocine
Pr Zouaoui Zahia
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Sidi Mansour Nourredine

Comité scientifique de la SAHTS :

Présidente :
Pr Hamladji Rose Marie

Membres :
Pr Belhani Meriem
Pr Ardjoun Fatma Zohra
Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Ait Ali Hocine
Pr Zouaoui Zahia
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Sidi Mansour Nourredine
Pr Ainas Lahlou
Pr Mesli Naima
Pr Griffi Fatiha
Pr Hamdi Salima
Pr Saidi Mahdia
Pr Benakli Malek
Pr Nekkal Salim
Pr Ramaoune Mohamed
Pr Djouadi Khadidja
Pr Zatlila
Pr Bradai Mohamed
Pr Lakhdari noureddine
Pr Belakehal Salah Eddine
Dr Saidi Djamel
Dr Hamouda Hakim
Dr Bouchakour Yamina
Dr Mehdid Farih

Composition du bureau de la SAHTS :

Président :
Benakli Malek

Vice présidents :
Belakehal Salah Eddine
Hamouda Hakim
Bouchakour Yamina

Secrétaire général :
Saidi Djamel

Trésorier :
Mehdid Farih

AVANT-PROPOS

Le myélome multiple (MM) et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sont des hémopathies malignes du sujet âgé. Parmi les syndromes lympho-prolifératifs chroniques, le MM et la LLC occupent respectivement, en Algérie, la deuxième et la troisième place après les lymphomes. Dans cette revue, ce numéro traite essentiellement du volet thérapeutique de ces 2 pathologies et du volet cytogénétique de la LLC.

Vous trouverez également des articles sur des approches épidémiologiques, en Algérie, de la LLC et de la polyglobulie de Vaquez, sur l'identification Jack2 V617F dans les syndromes myéloprolifératifs et enfin des articles sur les coagulopathies congénitales.

A vous tous bonne lecture.

Pr Ahmed Nacer Redhouane
Coordinateur de la revue

SOMMAIRE

Éditorial	04
Approche épidémiologique de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) en Algérie	06
Répartition des anomalies cytogénétiques par FISH dans la Leucémie Lymphoïde Chronique à Blida : A propos de 95 cas	09
Leucémie Lymphoïde Chronique : comment la prendre en charge en 2013	13
Evaluation du protocole Fludarabine associée avec Cyclophosphamide (FC) en première ligne dans la Leucémie Lymphoïde Chronique	18
Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (Auto-CSH) dans la Leucémie Lymphoïde Chronique	23
Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques avec un conditionnement d'intensité réduite dans la Leucémie Lymphoïde Chronique : Etude rétrospective sur 10 patients	26
Traitement du Myélome Multiple	34
Myélome Multiple : Traitement des sujets âgés et Non éligibles à une intensification	35
Myélome Multiple : Traitement des patients Eligibles à une intensification thérapeutique	39
Myélome Multiple : Traitement des Rechutes	43
L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques après intensification thérapeutique dans le Myélome Multiple. A propos de 176 cas (1999-2011)	47
Approche épidémiologique de la Polyglobulie de Vaquez en Algérie : Travail Coopératif et Multicentrique, à propos de 484 cas.	51
Identification de la Mutation Jack 2V617F dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques	55
Gestion de la circoncision chez l'hémophile / les protocoles de substitution et les complications	61
Tableaux cliniques des déficits congénitaux rares de la coagulation en Algérie	65

ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES HEMOPATHIES MALIGNES EN ALGERIE EN 2013

Rose Marie Hamladji

Les hémopathies malignes représentent actuellement environ 10% de la pathologie cancéreuse. L'évaluation de leur fréquence réalisée sur trois années (2011 – 2012 – 2013) dans 13 services d'hématologie adulte sur 16 que compte le territoire montre que les lymphomes (LNH) occupent la première place et représentent 24%, suivis par la maladie de Hodgkin (HDK) et les leucémies aiguës (LA) représentant 18% chacun, puis le myélome multiple (MM) 15,5%, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) 8,5%, la leucémie myéloïde chronique (LMC) 7%, les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques (splénomégalie myéloïde, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle) 5% et les syndromes myélodysplasiques (MDS) 4,5% (1) (Tableau I).

	2011	2012	2013	TOTAL	%
LNH	597	573	641	1811	24%
HDK	425	475	459	1359	18%
LA	419	444	480	1343	18%
MM	359	384	436	1179	15,5%
LLC	243	189	222	654	8,5%
LMC	169	163	182	514	7%
SMP*	120	109	149	378	5%
MDS	120	112	110	342	4,5%
TOTAL	2452	2449	2679	7587	

Tableau I: Total des hémopathies malignes par pathologie et par an
*SMP: Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Le diagnostic des lymphomes et de la maladie de Hodgkin qui repose sur l'étude histologique et immunohistochimique a bénéficié d'une avancée remarquable dans la région Centre grâce à la mise en œuvre du comité lymphome. Il paraît indispensable d'étendre cette initiative au niveau des régions Est et Ouest. Le traitement des lymphomes s'est amélioré depuis l'introduction du Rituximab dans le protocole de chimiothérapie, celui de la maladie de Hodgkin par contre a régressé en raison de la non disponibilité de la radiothérapie sur l'ensemble du territoire, ce qui est hautement préjudiciable dans les formes localisées, les plus fréquentes de la maladie et qui sont potentiellement curables dans 80% des cas avec un traitement de radiothérapie effectué dans les deux mois qui suivent la fin de la chimiothérapie. Il est important de souligner l'absence du PET-SCAN permettant d'évaluer l'évolution de ces deux hémopathies sous traitement.

En ce qui concerne la leucémie myéloïde chronique, la prévalence en 2013 est de 931 patients qui ont bénéficié d'un

diagnostic avec mise en évidence du transcrit BCR/ABL par cytogénétique ou biologie moléculaire dans 84% des cas, cependant dans 39% des cas ce diagnostic est pratiqué dans le secteur privé souvent en Tunisie, ce qui pose un problème aux patients en raison du coût (2). Le traitement de cette hémopathie par l'Imatib*, ITK (anti tyrosine kinase) de 1ère génération à un coût raisonnable depuis 2005, dont bénéficie 95% des patients, a permis d'obtenir une survie globale à 8 ans de 87,9% et une survie sans événement à 72% (3), par contre le suivi moléculaire de la maladie résiduelle (MRD), utile pour dépister une résistance et indiquer le passage à un ITK de seconde génération n'est pratiqué que dans moins de 50% des cas, dont la moitié dans le secteur privé (2).

La leucémie lymphoïde chronique dont l'incidence a été évaluée sur une période de 5 ans (2007 – 2011) est faible de 0,63/100.000 ha par rapport aux pays occidentaux où son incidence est de 3/100.000 ha. Son diagnostic qui repose actuellement sur l'étude immunophénotypique par cytométrie en flux n'a été réalisée que dans 55% des cas (4). Le traitement de cette affection a largement bénéficié de l'introduction de la fludarabine associée au cyclophosphamide en première ligne (5). Le protocole FCR quant à lui n'améliore la survie globale que chez les patients du groupe B, cependant actuellement ce protocole FCR est considéré comme le traitement standard de première intention (6), toutefois il ne doit être utilisé que chez les sujets dépourvus de comorbidité et dont l'âge est inférieur à 75 ans en raison de ses effets secondaires, notamment du risque infectieux induit par la neutropénie qui peut être sévère et prolongée. La détection des formes de mauvais pronostic dominées par l'existence de la mutation de p 53 (del 17p) a été observée dans 17,8% des cas dans l'étude comportant 95 nouveaux cas de LLC (7), cette détection est souhaitable sachant que ces formes sont résistantes à la Fludarabine, toutefois en son absence l'observation d'une résistance à la Fludarabine ou une rechute dans un délai inférieur à un an permettent de détecter ces formes, qui relèvent chez les sujets de 65 ans et moins d'une indication d'allogreffe à conditionnement atténué en l'absence de nouvelles drogues non disponibles actuellement. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, un traitement associant Rituximab Chloraminophène ou Rituximab Bendamustine en première intention est hautement souhaitable, cependant il est nécessaire que ces deux drogues peu coûteuses eu égard aux nouvelles molécules soient disponibles ce qui n'est pas encore le cas.

Le myélome multiple, quant à lui pour la période (2006 – 2012) a une incidence standardisée de 1,02/100.000 ha, identique à celle observée durant la période 1994-2005 qui est de 1,1/1000.000 ha, elle est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux. L'âge médian est passé de 60 à 63 ans et la proportion de sujets jeunes (≤ 65 ans) est de 56%, il est à noter que 54,4% sont pris en charge dans la région Centre (8). Le traitement des patients s'est enrichi du fait de la disponibilité du Bortezomib, utilisé actuellement avec la Dexa-

methasone en première intention en lieu et place du protocole VAD chez les patients jeunes. Par contre la disponibilité de l'autogreffe est insuffisante puisque seulement 50 patients par an en moyenne ont pu en bénéficier, alors que les besoins annuels potentiels sont de 200. Ces autogreffes étant réalisées seulement dans deux services (Hématologie CPMC Alger et Hématologie EHU Oran).

Les leucémies aiguës chez l'adulte sont dominées par les LAM dont l'incidence évaluée en 2010 est de 0,91/100.000 ha avec un âge médian au diagnostic de 44 ans, celle des LAL est de 0,35/100.000 ha avec un âge médian au diagnostic de 35 ans (9,10). Les moyens diagnostiques utilisés en dehors de la cytologie classique sont les colorations cytochimiques utilisées dans 80% des cas, ce qui est insuffisant. L'analyse immunophénotypique par cytométrie en flux quant à elle n'est réalisée que dans 30% des cas et la cytogénétique et/ou biologie moléculaire dans moins de 10% des cas. La chimiothérapie des LAM est basée sur le protocole 3 + 7 (Rubidomycine : 3 jours – Aracytine : 7 jours) en sachant qu'il est démontré actuellement que la dose de 90mg/m²/jour est plus efficace et de tolérance identique à la dose de 60mg/m². L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) réalisée de manière courante au service d'Hématologie du Centre Pierre et Marie Curie depuis 1998 à ce jour et depuis l'année 2013 au service d'Hématologie du l'EHU d'Oran, est indiquée chez tous les sujets âgés de moins de 65 ans en première rémission complète ayant un donneur géno identique, il n'est pas tenu compte de la classification pronostique actuelle basée sur la cytogénétique. Les patients en 2ème RC rémission complète n'ayant pas de donneur géno identique peuvent bénéficier actuellement d'une greffe haplo identique y compris chez les enfants âgés de plus de 3 ans.

En ce qui concerne les syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que la LMC, le diagnostic a été renforcé par la possibilité de mise en évidence de la mutation JAK2(11). Enfin les syndromes myélodysplasiques peuvent disposer actuellement du traitement par la 5 -Azacitidine ou de l'allogreffe de CSH chez le sujet jeune.

La prise en charge des hémopathies malignes a fait de grands progrès dans notre pays, toutefois il existe encore de nombreuses lacunes qui aboutissent à une inégalité dans la prise en charge des patients. La première est liée à l'insuffisance du nombre de structures d'hospitalisation surtout au centre du pays (Wilaya d'Alger, de Blida et de Tizi Ouzou) ce qui aboutit au fait que certaines leucémies aiguës ne peuvent pas être prises en charge alors qu'il s'agit d'hémopathies malignes, actuellement potentiellement curables dans 60% des cas. Ces structures d'hospitalisation doivent être dotées de chambres individuelles adaptées à la réanimation hématologique et ceci dans toutes les wilayas du pays. La seconde lacune est la difficulté voire l'impossibilité d'accès à la radiothérapie des patients atteints de maladie de Hodgkin, hémopathie elle aussi potentiellement curable. La troisième lacune est l'insuffisance majeure de possibilité d'autogreffe, seuls 2 services sont fonctionnels sur le territoire (Alger et Oran), ils sont dans l'incapacité d'accueillir tous les patients jeunes atteints de myélome multiple, mais également les cas de maladie de Hodgkin et de LNH chez lesquels cette procédure peut être indiquée, d'où une grande injustice vis-à-vis des patients. Enfin il est à regretter qu'à ce jour persistent encore des pénuries intolérables d'antimitotiques de base de coût pourtant très modeste.

Des progrès immenses sont encore à accomplir pour instituer une prise en charge égale pour tout citoyen, ces progrès dépendent de la motivation, non seulement des praticiens, mais aussi de celle des autorités compétentes qui doivent considérer que les hémopathies malignes font partie intégrante du cancer et nécessitent des ajustements structurels particuliers sur l'ensemble du territoire, ces ajustements devant être intégrés au plan Cancer 2015 – 2019.

Bibliographie

- 1- R-M. Hamladji. Rapport pour le plan cancer 2015 - 2019 Octobre 2014.
- 2- K.Djouadi Lahlou, coordinatrice nationale du GAT – LMC : Troisième Workshop 19 décembre 2013
- 3- N.Abdennebi, F.Harieche, F.Boukhemia, F.Zerhouni , R.Ahmed-Nacer, R.M.Hamladji. Evaluation de l'Imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en première phase chronique (résultats à 8 ans). VIIème congrès National de la SATH, 8 et 9 Juin 2.014, Alger
- 4- H. Ait-Ali, coordinateur du GA LLC : Approche épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en Algérie- IXème Congrès National d'Hématologie Tlemcen 10 – 12 Mai 2012.
- 5- S.Taoussi, Y.Bouchakor, N.Rekab, S.Oukid, H.Brahim, MT.Abad- Évaluation du protocole Fludarabine - cyclophosphamide en première ligne dans la leucémie lymphoïde chronique – IXème Congrès National d'Hématologie, Tlemcen 10 – 12 Mai 2012
- 6- M. Leporrier : Leucémie lymphoïde chronique : comment la prendre en charge en 2013 – Revue Algérienne d'Hématologie 2013 / 2014 ; 8-9 : 13 -17
- 7- S.Taoussi, S.Oukid, Y.Bouchakor, MT. Abad- Répartition des anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique – IXème Congrès National d'Hématologie, Tlemcen 10 -12 Mai 2012
- 8- M.Saidi : Rapporteur pour le GETMA. Epidemiology of multiple myeloma in Algeria: report of the Algerian myeloma Study Group. IXème Congrès National d'Hématologie Tlemcen 10 – 12 Mai 2012
- 9- M.A.Bekadja – rapporteur. Étude Épidémiologique nationale des leucémies aiguës myéloïdes en Algérie sur une période de 5 ans (2006 – 2010) Revue Algérienne d'Hématologie 2.012 n°6-7 : 6-10
- 10- M.A.Bekadja – rapporteur. Étude épidémiologique nationale des leucémies aigues lymphoïdes en Algérie Revue Algérienne d'Hématologie 2.012, n°6-7 : 6- 10
- 11- F.Harieche - La mutation JAK 2V617F dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques. Revue Algérienne d'hématologie 2013 / 2014 ; 8-9 : 55 - 58

APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) EN ALGERIE

H. Ait Ali¹ (Coordinateur national du Groupe LLC), H. Aftisse¹ ; F. Belhadri², F. F. Harieche², RM Hamladji² ; C. Kerrar³, M Belhani³; F Ould Kablia⁴, SE Belakehal⁴ FZ Ardjoun⁴ ; S. Taous-si⁵, M.T. Abad⁵; N. Saidane⁶, M Saidi⁶ ; B. Rached⁷, F Grifi⁷; S. Mahdad⁸, MA Bekadja⁸; D. Saidi⁹, H Touhami⁹ ; M. Benhalilou¹⁰, Berrahma¹⁰, N. Sidi Mansour¹⁰ ; H. Amirouche¹¹, Z Zouaoui¹¹ ; Z. Bouhadda¹², S. Hamdi¹²; R. Khiat¹³, N Mesli¹³; M Mehalhal-Gaid¹⁴ ; B Bendjaballah¹⁵; A. Bachiri¹⁶.

Service d'Hématologie, CHU Tizi-Ouzou¹; service d'Hématologie et de greffe de Moelle, CPMC, Alger² ; CHU Beni Messous³ ; service d'Hématologie, HCA Alger⁴ ; service d'Hématologie, CAC Blida⁵ ; service d'Hématologie, CHU Batna⁶ ; service d'Hématologie, CHU Annaba⁷ ; service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, EHU 1er novembre Oran⁸ ; service d'Hématologie, CHU Oran⁹; service d'Hématologie, CHU Constantine¹⁰ ; service d'Hématologie, CHU Sidi-Bel-Abbès¹¹ ; service d'Hématologie, CHU Sétif¹² ; service d'Hématologie, CHU Tlemcen¹³ ; EPH Mascara¹⁴ ; service d'Hématologie, HMRUC¹⁵; service d'Hématologie, HMRUOran¹⁶.

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie maligne due à une prolifération clonale de lymphocytes B matures dans le sang et la moelle mais aussi à un défaut d'apoptose de ces mêmes cellules, aboutissant à une accumulation de ces cellules dans le sang et la moelle osseuse. Une lymphocytose sanguine supérieure à 5000/mm³ et les marqueurs de surface caractéristiques permettent de poser le diagnostic de LLC.

La LLC est une maladie du sujet de plus de 50 ans. L'objectif de cette étude est de connaître l'incidence de cette hémopathie chronique en Algérie.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective réalisée sur une période de 5 ans (2007 – 2011), à travers tout le territoire national. Tous les centres (16) traitant la LLC ont participé à cette étude épidémiologique dont 1024 cas ont été répertoriés (tableau I).

Centre	Nombre de cas	Centres	Nombre de cas
CPMC	158 Cas	CHU- ORAN	47 Cas
BLIDA	144 Cas	HCA ALGER	42 Cas
ANNABA	116 Cas	TLEMCE	35 Cas
SETIF	102 Cas	BATNA	30 Cas
TIZIOUZOU	82 Cas	SIDI-BELABES	25 Cas
BENI-MESSOUS	81 Cas	MASCARA	20 Cas
CONSTANTINE	60 Cas	ORAN (hôpital militaire)	19 Cas
EHU- ORAN	52 Cas	CONSTANTINE (hôpital militaire)	11 Cas

Tableau I : Répartition du nombre de cas de LLC par service.

Nous constatons la répartition suivante selon les régions : Centre (507 : 49,5%), Est (310 : 31%), Ouest (199 : 19,5). Le diagnostic est posé sur une lymphocytose sanguine supérieure à 5000/mm³ et une étude immuno-phénotypique par cytométrie en flux (4) (Score de Matutes ; Tableau II) ou une lymphocytose médullaire supérieure à 40% .

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression Ig s monotypique	Faible	Forte
FCM7	-	+
Expression de CD79b/CD22	Faible	Forte

Tableau II ; Cotation selon le Score de MATUTES

Score de MATUTES (tableau II):

> 4 : LLC
< 3 : LLC exclue
= 3 : LLC (+) si CD5 + ; CD23 + ; CD43+ ; CD20 faible et Cycline D1 négative.

Dans notre étude le diagnostic est porté devant une lymphocytose sanguine supérieure à 5000/mm³ et une étude immuno-phénotypique par cytométrie en flux (CMF) 568 cas (55%) ou une lymphocytose médullaire supérieure à 40%, 456 cas (45%).

RESULTATS

Incidence : sur cette période de 5 ans, 1024 LLC ont

été répertoriées à travers tous les centres. L'incidence moyenne annuelle est de 0,57 / 100.000 habitants avec deux pics pour 2009 et 2011 (incidence : 0,63). (Tableau III)

	Nombre de cas	Incidence
2007	193 Cas	0,56
2008	187 Cas	0,53
2009	225 Cas	0,63
2010	187 Cas	0,53
2011	232 Cas	0,63

Tableau III : Incidence de la LLC par année

Age et sexe : l'âge moyen est de 64, 25 ans avec des extrêmes de 31 et 91 ans (figure 1), 668 (67%) sont des hommes et 335 (33%) des femmes avec un ratio H/F de 2 (figure 2).

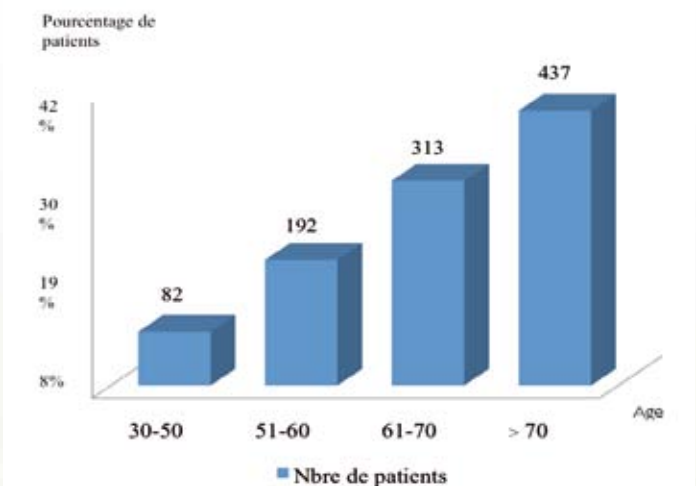


Figure 1 : Répartition selon l'âge

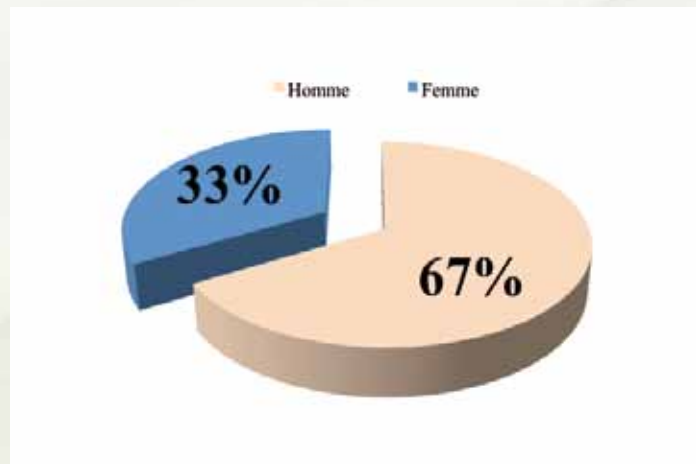


Figure 2 : Répartition selon le sexe

Profession : la profession n'est pas précisée dans 572 cas (55%), celle d'agriculteur est retrouvée chez 107 patients (10.5%).

Présentation clinique : 517 (50%) patients ont un syndrome tumoral (3 sites atteints et plus).

Stade de Binet :

- stade A : 311 (30,77%)
- stade B : 254 (24,8%)
- stade C : 459 (44,8%)

COMMENTAIRES

L'incidence moyenne annuelle de la maladie est faible elle est de 0,57/100 000 ht, comparée à celles des pays occidentaux qui est de 3/100.000 ht. L'âge jeune de la population algérienne pourrait expliquer cette incidence ainsi que la méconnaissance du diagnostic dans les stades A asymptomatiques. L'incidence augmente avec l'âge avec un pic après 70 ans, ce qui est habituellement observé. Deux études antérieures la première effectuée de 1995 à 2003 a répertorié 1364 cas de LLC (8) , la seconde de 2007 à 2009 portant sur 644 cas de syndromes lympho-prolifératifs chroniques rapporte 476 LLC (74%) (9). L'incidence de la LLC vient après celles du myélome multiple (1,1)(5-6) et précède celle de la leucémie myéloïde chronique (0,4) (5-7).

La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme ce qui correspond aux données de la littérature (3). La maladie est plus fréquente en milieu rural (agriculteurs) ; ce qui n'est pas retrouvé en Europe et en Amérique.

Le diagnostic par CMF n'est réalisé que chez un malade sur deux (55% des patients) contre 10% de CMF faits dans la série antérieure (8) ce qui constitue un réel progrès. Le myélogramme et la biopsie médullaire doivent être abandonnés au profit de la CMF.

Le diagnostic est souvent fait tardivement puisque 50% des patients ont un syndrome tumoral et 45% sont déjà au stade C de Binet ainsi que déjà observé (8). En France dans une étude de Jacques Louis Binet, on retrouve 55% de stade A, 30% de stade B et seulement 15% de stade C (1-2).

CONCLUSION

L'incidence dans notre pays reste faible, elle touche comme dans les autres pays le sujet âgé.

Le diagnostic dans 50% des cas n'est pas formel par manque de CMF (2 services n'ont pas réalisé de CMF chez leurs patients), d'où l'importance d'équiper tous les services en moyens de diagnostic de certitude.

Bibliographie

1-BRUNO CASIN, service des maladies du sang, CHRU Lille, France. Classification pronostique de la LLC. Hématologie 2003 ; 9 : 403 – 11.

2- Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic Classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198.206.

3- JEAN CLAUDE BROUET, diagnostic, évaluation et complication de la leucémie lymphoïde chronique. Hématologie, vol 16, supplément 4 sept 2010 24 – 8

4- Matutes E, Owusu – Anokomah K, MORILLA; R et al : immunological profile of B cells disorders and proposal of a scoring system for the diagnostic of CLL. Leukemia 1994; 8 : 1640 – 5.

5- R.M.HAMLADJI, Editorial : Intérêt des premières études épidémiologiques effectuées sur une période de 10 ans (1995-2004) en Algérie dans le domaine de l'hématologie. Revue Algérienne d'Hématologie Mars 2009 N°00

6- M.A.BEKADJA .Le Myélome Multiple : Approche épidémiologique nationale.. Revue Algérienne d'Hématologie N° 00 mars 2009.

7- K.DJOUADI-LAHLOU. Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie N° 00 mars 2009.

8- N. BOUDJERRA rapporteur, profils épidémiologique, clinique et évolutifs des LLC diagnostiquées en Algérie. 3ème congrès national de la SAHTS : 2-4 juillet 2006, Alger.

9 – M.T.ABAD. Epidémiologie des syndromes lymphoprolifératifs chroniques en Algérie. 2ème journée d'hématologie de l'EHS CAC de Blida, 14 février 2010.



REPARTITION DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES PAR FISH DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE A BLIDA : A PROPOS DE 95 CAS

— S. Taoussi, S. Oukid, Y. Bouchakor, MT. ABAD

Service Hématologie, EHS ELCC, CAC Blida ; Laboratoire de recherche, faculté de Médecine d'Alger, Université d'Alger. Faculté de Médecine de Blida, Université Saad Dahleb, Blida

INTRODUCTION

La cytogénétique a une place considérable dans la stratification pronostique et thérapeutique dans la leucémie lymphoïde chronique ; la délétion 13q14 isolée reste le marqueur d'une maladie indolente en particulier dans les stades précoces de la maladie ; les délétions ATM et P53 identifient des groupes de LLC de très haut risque à traiter de manière optimale en particulier les sujets de moins de 70 ans ; la délétion P53 reste le marqueur pronostique le plus péjoratif de cette pathologie.

Le caryotype à l'ère des mitogènes classiques, d'une part sous estime le nombre d'anomalies dans la LLC ne révélant que 30 à 40 % d'entre elles en raison du faible pouvoir mitotique des lymphocytes de LLC et d'autre part il existe des anomalies cryptiques récurrentes non détectables par cet examen.

L'hybridation in situ fluorescente (FISH: Fluorescence In Situ Hybridization) permet une caractérisation rapide des anomalies chromosomiques. Cette technique est réalisée sur les métaphases ainsi que sur les noyaux interphasiques. Le principe est basé sur l'hybridation spécifique de sondes d'ADN marquées par des fluorochromes avec des séquences nucléotidiques complémentaires dans l'ADN des chromosomes à étudier. La FISH a été appliquée dans la LLC comme un outil complémentaire au caryotype conventionnel. Même si elle ne recherche que les anomalies cytogénétiques ciblées, elle a considérablement amélioré les résultats obtenus par le caryotype, en mettant en évidence les anomalies cryptiques et en analysant un plus grand nombre de cellules et / ou mitoses détectant ainsi des anomalies récurrentes dans plus de 80 % des cas.

Pour préciser le profil cytogénétique des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) dans notre région, une étude prospective en cytogénétique moléculaire par FISH a été réalisée. La finalité de l'étude est de rechercher les anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic.

MATERIEL ET METHODES

Sur une période de 5 ans (2007-2011), 95 cas de LLC ont fait l'objet d'une étude cytogénétique par FISH. Ont été inclus les patients dont le diagnostic de LLC a été prouvé par cytométrie en flux, quelque soit leur âge et avant tout traitement.

1 - Mise en culture :

Prélèvement de façon stérile sur tube vacutainer hépariné de 5 ml de sang total. Ajouter dans 10 ml de RPMI complet 20 millions de cellules dans un flask avec 50 µl de PMA et un flask avec 50 µl de PMA (Phorbol Myristate Acétate) + 100µl de PHA (Phytohémagglutinine) ; culture pendant 72 heures, rarement 96 heures. Toute préparation pour mise en culture doit se faire stérilement sous une hotte à flux laminaire. Les cultures sont réalisées dans une étuve à 37°C avec 5 % de CO₂, bouchons de flask dévissés à un quart de tour et incubées à plat sur un plateau en inox. Une fois le temps de culture écoulé, on met dans chacun des flasks utilisés, 60 µl de colcémid, homogénéiser et mettre à l'étuve à CO₂ pendant 30 min. Cette étape est suivie d'un choc hypotonique réalisé à l'aide de KCL préchauffé à 37°C puis d'une incubation 25 mn à 37°C à l'étuve sèche ; la dernière étape est celle de la fixation par du méthanol (2/3) + acide acétique (1/3) : 2 à 3 fixations sont nécessaires. Etalement des suspensions cellulaires sur lames superfrost.

2 - Hybridation in situ fluorescente : FISH

Après l'étalement, les lames subissent un vieillissement des 3 à 7 jours à l'étuve sèche à 37° C; le prétraitement des lames (HCL + pepsine, MgCl₂) et une déshydratation aux bains d'Ethanol précédent les dépôts de sondes sur chaque lame.

Dénaturation à 75°C pendant 5 minutes, puis l'hybridation est faite à 37°C pendant une nuit.

Le lendemain lavage en milieu tampon SSC (Standard Sodium Citrate) + Igepal ; déshydrater les lames à l'éthanol à 70%, 85% puis 100% ; séchage à température ambiante ; application du DAPI (15 µl) sur les lames (pour la contre coloration) et couvrir d'une lamelle.

La lecture se fait au microscope à fluorescence dans une chambre noire, avec comptage des signaux sur au moins 200 noyaux et 20 mitoses. Dans le cas où les mitoses sont insuffisantes (moins de 10), le comptage de 500 noyaux a été réalisé. Une prise de 3 à 5 photos par sonde pour l'archivage a été effectuée.

Les sondes utilisées : CEP12, 13q14/13qter, P53 (17p13) /ATM (11q22), 6q21/SE 6.

● Pour rechercher la trisomie 12 (Figure 1).

Nous avons utilisé une sonde centromérique en simple marquage (trois fluorochromes différents : vert (Platinum Bright 495), rouge (Platinum Bright 550), bleu (Platinum Bright 415) ou une sonde double marquage, le centromère en vert, le locus 12q13 en rouge.

Une trisomie est exprimée par trois spots au lieu de deux (simple marquage) et en cas de double marquage par trois spots rouges et trois spots verts sur chaque noyau ou mitose pathologique.

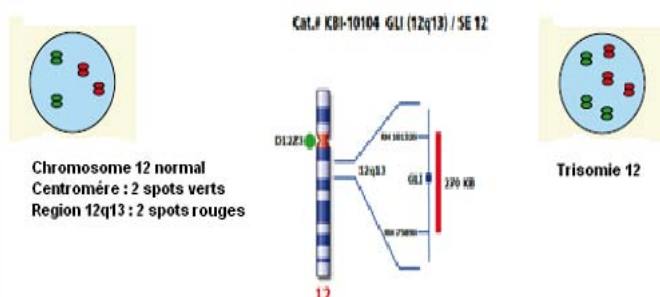


Figure 1: Representation des Chromosomes 12 normaux sur noyau à gauche

- Pour rechercher les délétions du chromosome 13 (13q14 ou 13q14-34) (Figure 2)

Nous avons utilisé une sonde marquée sur le locus 13q14 en rouge et sur le locus 13q34 en vert.

Une délétion 13q14 s'exprime par un seul spot rouge et deux spots verts

Une délétion 13q14-q34 s'exprime par un seul spot vert et un seul spot rouge

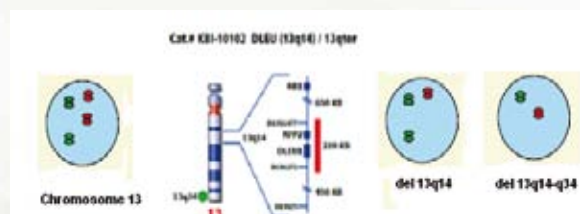


Figure 2: Chromosome 13 normal sur noyau à gauche
Sonde 13q14/13qter au milieu
Délétion 13q14 et Délétion 13q14-q34 sur noyaux à droite

- Pour détecter la délétion ATM et/ou la délétion P 53 (Figure 3)

Une sonde à double marquage a été utilisée, le locus 11q22 (ATM) est marqué en rouge, le locus 17p13 (P53) est marqué en vert.

Une délétion ATM s'exprime par la présence d'un seul spot rouge au lieu de deux et de deux spots verts du locus P53 normal.

Une délétion P53 est exprimée par la présence d'un seul spot vert au lieu de deux et de deux spots rouges du locus ATM normal.

Dans le cas où le sujet présente une délétion ATM et une délétion P53, il existe un seul spot vert et un seul spot rouge

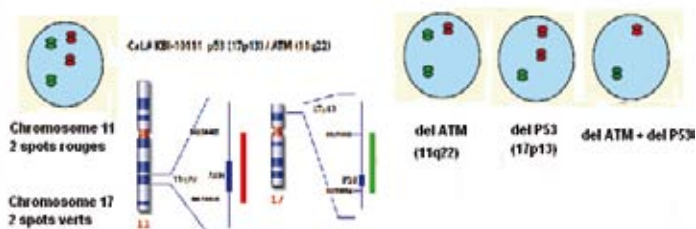


Figure 3: Représentation des chromosomes 11 et 17 normaux sur noyau à gauche
Sondes p53 (17p13) et sonde ATM (11q22) au milieu
Délétions de ces chromosomes sur noyaux à droite

- Pour rechercher la délétion 6q21 (Figure 4)

Une sonde à double marquage a été utilisée, le locus d'intérêt, le 6q21 est marqué en rouge, le centromère du chromosome 6 comme sonde témoin est marqué en vert.

Une délétion 6q21 est exprimée par deux spots verts correspondants aux deux centromères des deux chromosomes 6 et par un seul spot rouge.

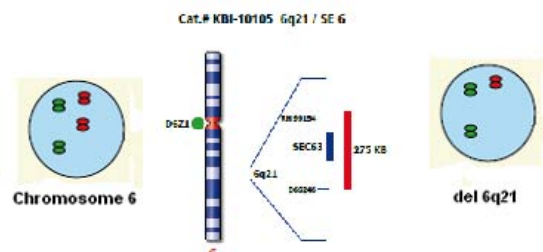


Figure 4: Chromosome 6 normal sur noyau à gauche
Sonde 6q21/SEP 6 au milieu
Délétion 6q21 sur noyau à droite

Lecture et interprétation :

Chaque sonde est marquée par un fluorochrome sur le locus d'intérêt (exemple : rouge) et souvent sur un autre locus témoin par un autre fluorochrome (exemple : vert). Le seuil de positivité = 5 % pour les sondes 13q14, CEP 12, ATM, 6q21 et de 7% pour la P53. La lecture a été faite en double aveugle en particulier pour contrôler les taux limites.

Sur les noyaux il ne faut pas compter les noyaux qui se chevauchent, ni les noyaux détériorés ou les signaux non spécifiques, reconnus par leurs fortes intensités de fluorescence ; compter les signaux divisés en deux petits signaux juxtaposés comme un seul signal, deux petits signaux reliés par un fil fluorescent comme un seul signal. Sur les mitoses : ne pas compter les mitoses incomplètes ou à chromosomes trop dispersés.

RESULTATS

L'étude a concerné 95 nouveaux cas de LLC. Hommes = 69 ; femmes = 26; Sex ratio = 2,6. Age moyen = 61 ans (37-80). Score de Matutes = 4 ou 5 dans 89 cas (93,7%); = 3 dans 6 cas (6,3%) . Classification de Binet : stade A = 17 (18%) ; stade B = 33 (34,5%) ; stade C = 45 (47,5%)

1-Répartition des anomalies cytogénétiques par FISH

⌊(Tableau I ; Figure 5)

- **Aucune anomalie ciblée n'est notée dans 17 cas (17,9 %)**

- Des anomalies récurrentes systématiquement ci-blées ont été retrouvées dans 78 cas soit 82,1 % :

Anomalie chromosomique	Nombre	Pourcentage (%)
del 13q14/13q34	47	49,4
Trisomie 12	25	26,3
del 11q22.3	16	16,8
del 17p13.1	17	17,8
del 6q21	11	11,5
Absence d'anomalie	17	17,9
Certains patients ont plus d'une anomalie		

Tableau 1 : Répartition des anomalies cytogénétiques par FISH : 95 cas

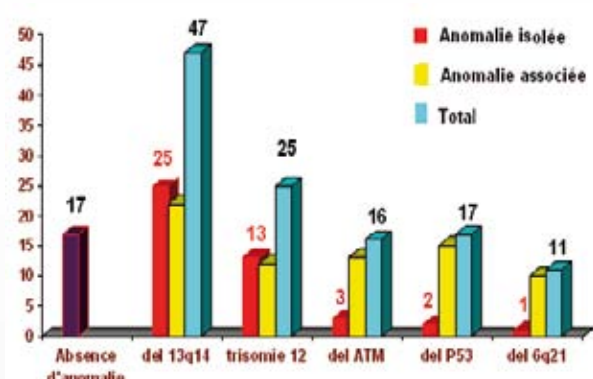


Figure 5: Répartition des anomalies cytogénétiques par FISH : 95 cas

- del 13q14 : Retrouvée dans 47 cas (49,4 %) : Figure 6

- isolée dans 25 cas
- dans 22 cas elle est associée à : Trisomie 12, del ATM et del P53
- Monoallélique : 38 cas (del 13q14)
- Bi allélique : 05 cas (del 13q14x2)
- Mosaïque (mono + biallélique) : 04 cas

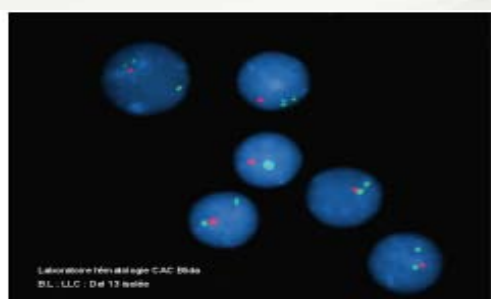


Figure 6 : del 13q14 monoallélique

- Trisomie 12 : Retrouvée dans 25 cas (26,3%):Figure 7

- isolée dans 13 cas.
- Associée dans 12 cas à :
 - del 13 : 2 cas
 - del 13 + del ATM : 1 cas
 - del 13 + del P53 : 1 cas
 - del ATM : 4 cas
 - del P53 : 4 cas

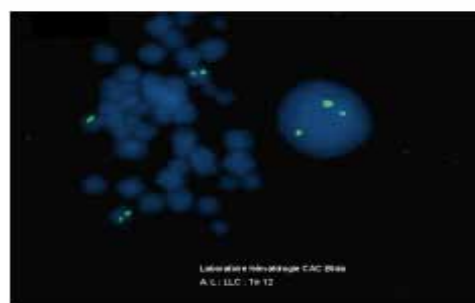


Figure 7 : tri 12 sur noyau et mitose

- del P53 : Retrouvée dans 17 cas (15,8%) : Figure 8

- isolée dans 2 cas.
- Associée dans 15 cas à :
 - del 13 : 7 cas
 - del 13 + tri 12 : 1 cas
 - del 6q21 : 2 cas
 - del 6q21 + del ATM : 1 cas
 - tri 12 : 4 cas

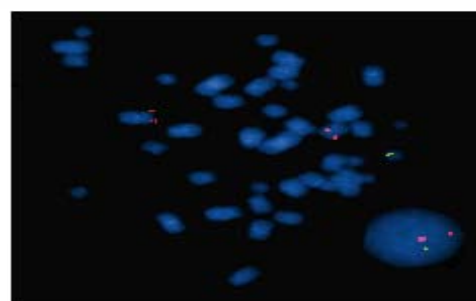


Figure 8 : del P53 sur noyau et mitose

- del ATM : Retrouvée dans 16 cas (16,8%) : Figure 9

- isolée dans 3 cas.
- Associée dans 13 cas à :
 - del 13 : 4 cas
 - del 13 + tri 12 : 1 cas
 - del 13 + del 6q 21 : 2 cas
 - del 13 + del P53 : 1 cas
 - tri 12 : 4 cas
 - del 6q21 : 1 cas



Figure 9 : del ATM sur noyaux

- del 6q21 : Retrouvée dans 11 cas (11,5%) : Figure 10

- isolée dans 1 cas
- Associée dans 10 cas à :
 - del 13 : 5 cas
 - del 13 + del 11 : 2 cas

- del 11 : 1 cas
- del 11 + del P53 : 1 cas
- del P53 : 1 cas

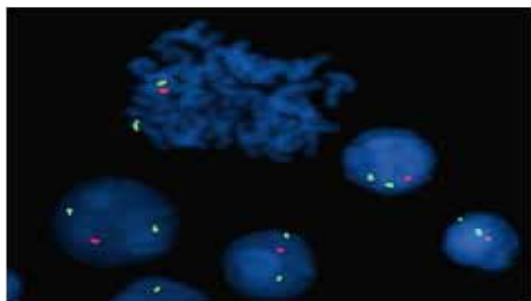


Figure 10 : del 6q21 sur noyau et mitoses

2- Répartition selon le stade de Binet :

● **Aucune anomalie : 17 patients :** stade A = 2 cas ; stade B = 10 cas ; stade C = 5 cas

● **Anomalies récurrentes : 78 patients :**

stade A (17 cas) : 19 anomalies

- délétion 13q14 : 12 cas, isolée dans 10 cas (58,8%).
- trisomie 12 : 3 cas
- délétion P53 : 3 cas.
- délétion 6q21 : 1 cas

stade B (33 cas) : 35 anomalies

- del 13q14 : 13 cas, isolée dans 5 cas (15%)
- trisomie 12 : 8 cas (24,2%)
- del ATM : 7 cas (21,2%)
- del P53 : 2 cas (6%)
- del 6q21 : 5 cas (15%)

Stade C (45 cas) : 62 anomalies

- délétion 13q14 dans 22 cas:
- 10 fois isolée (22,2%)
- associée dans 7 cas à une del P53 ; dans 3 cas à une del ATM ; dans 2 cas à une del 6q21.
- trisomie 12 dans 14 cas, isolée dans 7 cas (15,5%).
- délétion ATM dans 9 cas (20%), isolée dans un cas.
- délétion P53 dans 12 cas (26,6%), isolée dans un cas.
- délétion 6q21 dans 5 cas.

DISCUSSION

La fréquence des anomalies récurrentes retrouvées par FISH dans notre travail rejoint celle de la littérature (82,1% vs > 80%) (2,3,4). La dél 13q14 est un peu moins fréquente que ce qui est relevé dans la littérature (49,4% vs 55 à 63% respectivement), du fait que la série de Döhner (3) comporte plus de stades A que la notre. Les fréquences de la trisomie 12 (26,3 vs 13 à 25%), et de la del ATM (16,8% vs 11 à 18%) rejoignent celles de la littérature (2,3,4) sauf pour la série de Glassman (1) où la différence est significative ($p = 0,01$). La trisomie 12 est plutôt perçue comme un événement secondaire dans la pathogénie de la leucémie lymphoïde chronique ; elle est souvent retrouvée dans la LLC morphologiquement atypique et dans les stades avancés de la maladie. Ce dernier point est retrouvé dans notre étude ; en effet, la trisomie 12 est survenue dans les stades B et C dans 22 cas sur 25 (88 %). La fréquence de la del ATM rejoint celle de la littérature. Toutes les del ATM sont survenues dans les stades B et C. Les fréquences de la del P53 (17,8 % vs 7%) et de la del 6q21 (11,5 vs 7%) sont de manière significative plus élevées que celles observées dans la littérature (2,3) à l'exception des séries chinoises (4,6) pour qui la del p53 est significativement plus élevée. L'explication est que nous avons plus de stades C que ce qui est

relevé dans la littérature : sur les 15 cas de délétion P53, 11 cas (70,5 %) sont retrouvés au stade C de la maladie. Une association à très haut risque : del ATM + del P53 + del 6q21, a été notée dans notre série, dans ce cas une sonde spécifique du locus P53 a été utilisée et a permis de contrôler la double délétion retrouvée par la sonde utilisée en routine. La patiente a rapidement évolué en Richter et est décédée après 3 mois de survie.

Les anomalies récurrentes sont très fréquentes dans le groupe A (88,2 %) : la délétion 13q14 isolée est la plus fréquente (58,8%) ; aucune délétion ATM n'a été notée ; dans un groupe théoriquement indolent, 3 del P53 (17,6 %) ont été relevées. Nous ne notons pas de différence significative avec la série de Qiu (4).

Les anomalies les plus fréquentes dans le groupe B sont la trisomie 12 et la del ATM ; Il n'y a pas de différence significative avec les séries de Qiu et Lai (4,6).

Dans le stade C, la del P53 (12 cas) représente 70,5 % de toutes les del P53 retrouvées dans notre étude. La del 13q14 isolée ne représente que 22,2 % des cas dans ce stade. Il n'y a pas de différence significative avec les séries de Qiu et Lai (4,6).

CONCLUSION

Ces données révèlent la fréquence particulière de la délétion P53 dans notre étude. Cette fréquence élevée est retrouvée aussi dans les séries chinoises. Elle semble être le reflet de la fréquence particulière des stades avancés de la maladie dans les pays émergents. Cette délétion est réputée être de mauvais pronostic. Il faut la rechercher systématiquement chez les nouveaux patients atteints de LLC, du fait de la résistance aux régimes thérapeutiques à base de fludarabine, afin de leur proposer d'autres alternatives thérapeutiques.

Bibliographie

- 1 - Glassman AB, Hayes KJ. The value of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cyto genetics* 2005; 158: 88-91.
- 2 - Aoun P, Blair HE, Smith LM, et al. Fluorescence in situ Hybridization detection of cytogenetic abnormalities in B-CLL/ Small Lymphocytic lymphoma. *Leukemia and lymphoma* 2004; 45:1595-1603.
- 3 - Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A ,et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J of Med* 2000; 343: 1910-6
- 4 - Qiu H-X, XU W, CAO X-S, et al. Cytogenetic characterisation in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia: a prospective, multicenter study on 143 cases analysed with interphase fluorescence in situ hybridisation. *Leukemia and Lymphoma* 2008 ; 49 :1887-1892
- 5 - Reddy KS. CLL profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel. *Br J Haematol* 2005; 132: 705-722.
- 6 - Lai YY , Huang XJ. Cytogenetic characteristics of B cell chronic lymphocytic leukemia in 275 Chinese patients by fluorescence in situ hybridization: a multicenter study. *Chinese Medical Journal* 2011;124(16):2417-2422

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE: Comment la prendre en charge en 2013.

Pr Michel Leporrier

PU-PH, Ex chef du service d'hématologie clinique du CHU de Caen

Professeur émérite d'hématologie, Université de Caen Basse Normandie

Adresse professionnelle : Centre de recherches Cyceron UMR 6301 CEA/CNRS

Boulevard Henri Becquerel 14000 Caen

leporrier@cyceron.fr

Alors que les dernières décennies ont permis d'obtenir des avancées souvent spectaculaires en termes de curabilité dans de nombreuses affections hématologiques, les progrès restent beaucoup moins sensibles dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique. Les traitements actuels se sont pourtant enrichis de modalités innovantes, d'efficacité très appréciable, mais davantage sur le court terme que sur le long terme. En réalité, l'espérance de vie de ces patients paraît plus sous la dépendance de facteurs pronostiques inhérents à la maladie elle-même et n'est que modestement modifiée par les traitements usuels. De surcroît, l'âge des patients fait que le décès est souvent imputable à une autre affection, notamment cardiovasculaire ou néoplasique : nombre de patients en effet décèdent avec une leucémie lymphoïde chronique, mais non de la leucémie lymphoïde chronique. Le rôle du médecin est, dans ces circonstances, d'établir cette distinction afin de limiter les traitements aux seuls cas où l'affection le justifie et de les moduler en tenant compte de l'âge et l'espérance de vie.

QU'AVONS NOUS APPRIS DE L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE ?

Les critères du diagnostic sont aujourd'hui fondés sur une lymphocytose dépassant 5000/mm³, constituée de petits lymphocytes morphologiquement mûrs exprimant des caractères de monoclonalité (monotypie kappa/lambda des immunoglobulines de membrane), et un profil particulier de certains antigènes dont la coexpression CD19/CD5, de CD79b, de CD23 et l'absence de FmC7 (1). Typiquement, ces antigènes sont plus faiblement exprimés par comparaison à d'autres proliférations clonales, notamment pour les immunoglobulines de membrane et CD79b. Ces critères sont précisés par la cytométrie en flux. L'étude qualitative et quantitative du clone sanguin par cytométrie a fait tomber en désuétude la démonstration d'une infiltration médullaire pour le diagnostic, et elle semble autant voire plus sensible que l'examen histologique médullaire pour apprécier une rémission de la maladie (1).

Le développement et l'accessibilité à l'examen cytométrique ont permis de reconnaître depuis une dizaine d'années l'existence de proliférations monoclonales lymphocytaires B ayant l'ensemble de ces caractères, mais n'atteignant pas le seuil de 5000/mm³. Ces cas sont désignés par le terme de lymphocytose monoclonale isolée, dont la signification nosologique est comparable à celle des immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée ; elles constituent des formes n'atteignant pas ou pas encore un développement tumoral perceptible, et en fréquence, ces situations sont assez proches : on observe de tels clones lymphocytaires B chez 3,5% des sujets sains à partir de la quarantaine, et leur prévalence augmente avec l'âge, dépassant 10% au dessus de 80 ans (2). Ces clones font le lit de la maladie.

QUELLES CARACTÉRISTIQUES DU CLONE PERMETTENT D'EN PRÉVOIR L'ÉVOLUTIVITÉ ?

De nombreux critères pronostiques sont aujourd'hui bien identifiés, notamment par l'analyse des caractères génétiques, génomiques et phénotypiques du clone. Ces critères sont résumés dans le tableau I. Leur exploitation en pratique de routine pose des problèmes de reproductibilité, de standardisation, et pour certains, de coût et de mise en œuvre. La première difficulté est celle de leur reproductibilité, notamment dans le temps chez un même patient, qui ne paraît réelle que pour les mutations des gènes d'immunoglobulines (3). Les autres critères peuvent se modifier au fil de l'évolution de telle sorte que l'on peut les concevoir davantage comme des témoins d'évolutivité du clone. La seconde concerne les techniques de détection, notamment des critères immuno-phénotypiques (ZAP70, CD38) qui, en l'absence d'une standardisation, ne peuvent pour cette raison être actuellement recommandées en routine. Surtout, le coût et l'accessibilité de ces techniques en rendant l'application à grande échelle problématique. Pour ces raisons, ces critères n'entre pas en ligne de compte pour décider d'entreprendre un traitement (4).

	Favorables	Défavorables
Doublément de la lymphocytose	> 12 mois	< 12 mois
Délétion 17p (p53)	-	+
Délétion 11q (ATM)	-	+
Délétion 6q	-	+
Trisomie 12	-	+
Délétion 13q	+	-
Translocations	-	+
Anomalie caryotypique complexe	-	+
Gènes des immunoglobulines	mutés	non mutés
CD38	-	+
ZAP 70	-	+
Thymidine kinase	N	↗
CD 23 soluble	N	↗
β ₂ microglobuline	N	↗
Infiltration médullaire	nodulaire	diffuse

Tableau 1 : Critères biologiques à valeur pronostique. Le calcul du temps de doublément se fait à partir d'une valeur de base de 30.000/mm³

QUAND ET QUI TRAITER ?

La décision de traiter repose sur des bases empiriques, et notamment le degré de développement symptomatique de la maladie : cette décision est consensuelle dans les stades avancés (B et C selon Binet). Cependant, cette règle doit être nuancée. Il est possible que certains stades B peu tumoraux ne soient que peu ou pas évolutifs et qu'une attitude de surveillance puisse être alors une option raisonnable chez certains sujets en particulier fragiles. Par ailleurs, certaines manifestations hématologiques peuvent moduler la décision. Ainsi, une thrombopénie un peu inférieure à 100000/mm³ peut relever d'un simple hypersplénisme ou d'un état constitutionnel ne constituant pas ipso facto un critère de stade C. A l'inverse, quel que soit le stade, la survenue d'une anémie hémolytique auto-immune fait généralement entreprendre le traitement spécifique une fois la poussée hémolytique stabilisée en raison des propriétés des cellules B clonales d'agir comme des présentatrices d'antigènes érythrocytaires (5).

Envisagé sous un angle pragmatique, la mise en œuvre du traitement de la maladie n'étant immédiatement impérieuse (sauf parfois complication comme un syndrome de Richter), et en ayant à l'esprit l'absence de risque de leucostase même en cas de formes hyperleucocytaires, le critère le plus simple est d'apprécier les données de l'examen clinique et le temps de doublement de la lymphocytose sanguine lors d'une période d'observation de quelques mois : la stabilité est un bon critère d'indolence évolutive, et un temps de doublement de moins de un an incite à entreprendre un traitement.

QUELS SONT LES MOYENS DU TRAITEMENT ?

L'inventaire des traitements disponibles s'est récemment étoffé par la mise au point de nouveaux médicaments et par le développement des méthodes de cellulothérapie. Le chloraminophène (1956) a longtemps représenté le principal médicament ayant une activité reconnue sur la maladie. Depuis deux décennies, l'arsenal s'est enrichi de plusieurs moyens thérapeutiques, notamment la fludarabine au début des années 90, les anticorps monoclonaux (alemtuzumab, rituximab) au début des années 2000, et plus récemment la bendamustine, la cladribine et l'ofatumumab. Cependant, les grands essais cliniques n'ont montré que des différences de taux et de durée de réponse en les utilisant en monothérapie et en première ligne. Les anticorps monoclonaux se sont avérés difficiles à manier : l'alemtuzumab en raison de ses effets indésirables et du risque infectieux, le rituximab en raison de sa faible efficacité en monothérapie. La fludarabine est sans équivoque le médicament phare de cette liste. Cependant, une méta-analyse récente portant sur les seize essais cliniques ayant évalué son efficacité en première ligne seule ou associée au cyclophosphamide montre que ce traitement, bien que procurant un bénéfice en termes de réponses et de survie sans progression, ne fait pas mieux que le chloraminophène sur la survie globale des patients (6). Ce médicament n'est en outre pas dénué d'effets secondaires, dominés par l'immunosuppression (effondrement durable des lymphocytes CD4), une toxicité hématologique à court terme (thrombopénies en particulier,

plus rarement anémies hémolytiques auto-immunes), et également à long terme (risque de dysplasie hématopoïétique, qu'il soit utilisé seul ou en association notamment au cyclophosphamide et surtout à la mitoxantrone (7)). Le tableau II regroupe les résultats des principaux essais thérapeutiques prospectifs et contrôlés évaluant les analogues puriniques et les anticorps monoclonaux, seuls ou en association (références : 8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19).

Références	Type d'essai	Bras	Réponses				Survie (médiane ou estimée)	p
			Globales	p	Complètes	p		
Rai 2000 (9)	Phase III	Chl F	37% 63%	< .001	4% 20%	< .001	56 mois 66 mois	NS
Leporrier 2001(10)	Phase III	F CAP ChOP	71% 58% 71 %	<.0001*	20% 16% 31%	NS	67 mois 70 mois 69 mois	NS
Eichhorst 2006 (11)	Phase III	F < 65 ans FC	83% 94%	= .001	7% 24%	< .001	83% à 3ans 80% à 3ans	NS
Flinn 2007 (12)	Phase III	F FC	59% 74%	= .013	4% 23%	= .01	80% à 2 ans 79% à 2 ans	NS
Hillmen 2007(13)	Phase III	Chl Campath	55% 83%	<.0001	2% 24%	<.0001	84% à 2 ans 84% à 2 ans	NS
Catovsky 2007(14)	Phase III	Chl F FC	72% 81% 94%	= .04 <.0001	7% 15% 38%	<.0001	79% à 3ans 76% à 3ans 75% à 3ans	NS
Eichhorst 2009(15)	Phase III	Chl > 65 ans F	57% 86%	= .003	0% 7%	= .011	37 mois 29 mois	NS
Robak 2010 (16)	Phase III	CC FC	88% 82%	NS	47% 46%	NS	62% à 4 ans 60% à 4 ans	NS
Hallek 2010(17)	Phase III	FC FCR	80% 90%	<.0001	22% 44%	<.0001	83% à 3ans 87% à 3ans	=.01
Knauf 2009 (18) 2012 (19)	Phase III	Chl < 75 ans B	31% 68%	<.0001	2% 31%	<.0001	78 mois Non atteinte	NS
Reynolds 2012(20)	Phase III	PCR FCR	49% 59%	NS	7% 14%	NS	79% à 2 ans 86% à 2 ans	NS

Tableau II : Principaux essais de phase III évaluant les analogues de purines et apparentés (fludarabine, cladribine, pentostatine, bendamustine), les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab), en première ligne chez des patients atteints de LLC de stades B et C (et parfois A « évolutifs »). Certains de ces essais comportent des limites d'âge indiquées dans la deuxième colonne. Abréviations : Chl : chloraminophène ; F : fludarabine ; FC : fludarabine cyclophosphamide ; FCR : fludarabine-cyclophosphamide-rituximab ; CC : cladribine-cyclophosphamide ; B : bendamustine ; PCR : pentostatine-cyclophosphamide-rituximab. * Différence non significative entre les bras CHOP et Fludarabine, mais significative entre ces deux traitements et le bras CAP.

L'avancée la plus significative est venue de l'association chimio-immunothérapie, et plus précisément de l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR). L'étude menée par le group allemand montre pour la première fois une différence de survie globale en faveur de ce traitement, qui se confirme avec un recul médian de 59 mois : la médiane de survie globale est de 86 mois dans le

bras FC et n'est pas atteinte dans le bras FCR (20). Cependant, ce bénéfice est surtout significatif chez les patients de stade B, la survie ne différant pas entre les bras FC et FCR chez les patients de stade C (survie à 3 ans : 85% avec FC et 81% avec FCR). De même, la différence de survie à 3 ans n'est pas significative chez les sujets de plus de 65 ans. La comparaison des associations FCR et PCR (la pentostatine remplaçant la fludarabine) montre des résultats équivalents avec un recul moindre. L'anticorps ofatumumab en association avec FC (O-FC) n'a pas été évalué de façon contrôlée, mais les résultats d'une étude de phase II montrent des résultats comparables à ceux de FCR (21). L'association FCR est aujourd'hui considérée comme le traitement standard de première intention chez les patients physiquement aptes à en supporter les effets secondaires. La procédure utilisant l'intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a fait l'objet que de peu d'études contrôlées. Les résultats en ont été publiés récemment (22, 23). Globalement, ce traitement n'est pas curateur, mais il procure des résultats globalement comparables à ceux de l'association FCR en termes de réponses, de survie et de toxicité, conclusion vers laquelle tend une étude rétrospective comparant ces deux modalités (24).

COMMENT TRAITER LES FORMES RÉFRACTAIRES OU DE MAUVAIS PRONOSTIC ?

Deux critères définissent une maladie d'une particulière gravité. Le premier est lié à la présence de mutations de p53/(del 17p), le second à une résistance primaire à la fludarabine, qu'elle dépende ou non du précédent. Dans l'ensemble, les patients porteurs de ces anomalies ont une médiane de survie inférieure à trois ans. On dispose dans ces cas de peu de solutions thérapeutiques. L'association de méthyl-prednisolone et d'alemtuzumab reste efficace, mais même si de nombreux patients y répondent à court terme, la survie médiane qu'elle procure n'est que 23 mois, et la mortalité imputable à la toxicité de ce traitement atteint 5% (25). Elle ne saurait donc constituer qu'un pis-aller. L'autre traitement actif dans ces cas est la cellulotherapie par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier en utilisant un conditionnement atténué (« mini allogreffe »). Ce traitement, seul réellement curateur dans cette maladie, peut être aujourd'hui proposé à des patients jusque dans leur septième décennie sous réserve qu'ils soient en bon état général et qu'un donneur histocompatible (familial ou de fichier) soit identifié. La morbidité-mortalité n'en est pas négligeable mais elle n'est guère plus importante que celle de la maladie laissée à elle-même dans ces conditions.

Le moment le plus opportun pour initier cette procédure n'est pas défini. Il semble cohérent de s'y engager en cas d'échec précoce ou de résistance à l'association FCR. Faut-il anticiper cette éventualité en se fondant avant tout traitement de première ligne sur la présence d'une éventuelle mutation p53/del 17 ? Certains arguments issus de l'expérience conjointe de la Mayo Clinic et du MDACC plaident à l'encontre de cette proposition : l'un des plus troublants est l'importante hétérogénéité évolutive de ces formes, 72% des patients de cette étude répondant à un traitement de type FCR, et certains bénéficient des périodes de stabilité pouvant aller jusqu'à 10 ans en l'absence de tout traitement

(26). En tenant compte de ces éléments, il semble raisonnable de se fonder davantage sur une résistance thérapeutique avérée plutôt qu'anticipée pour engager ces patients dans une procédure d'allogreffe.

QUELS SONT LES TRAITEMENTS EN COURS D'ÉTUDE QUI S'ANNONCENT PROMETTEURS ?

De nombreux traitements ont connu ou connaîtront des fortunes variables au cours de leur développement. Par exemple, les inducteurs d'apoptose comme le flavopiridol ou l'oblimersen, ou des anticorps monoclonaux comme le lumiliximab (anti CD23) pourtant prometteurs in vitro, n'ont pas fourni des résultats convaincants lors des essais cliniques. Les perspectives les plus intéressantes à court ou moyen terme sont représentées par les traitements ciblés inhibiteurs des tyrosines kinases dépendant notamment de l'activation de BCR, clé du mécanisme de la prolifération dans cette maladie (figure 1).

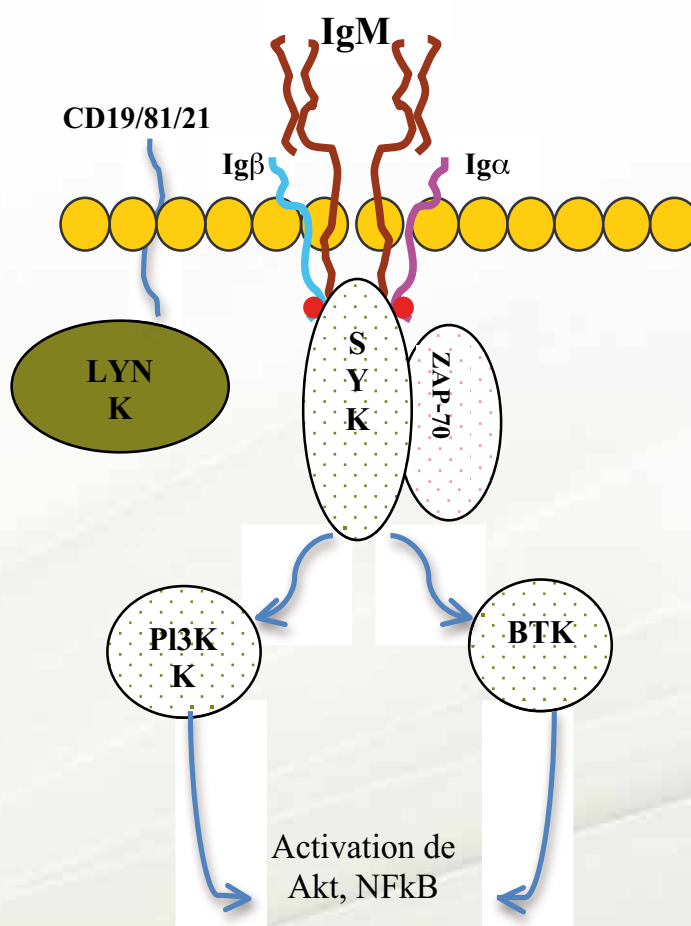


Figure 1 : Schéma simplifié de BCR et des voies dépendantes de l'activation des tyrosines kinases. La phosphorylation des motifs ITAMs (points rouges) exprimés par les protéines constituant le complexe BCR (IgM, hétérodimères Igα/β ou CD 79) peut être déclenchée par le contact avec un antigène reconnu par le complexe IgM/CD19/81/21 (situation normale) ou de façon indépendante par exemple en cas d'expression de ZAP70 (cas des formes « actives » de la LLC). Parmi les protéines à activité

tyrosine kinase intracytoplasmiques de type Src (Lyn), Syk (Spleen tyrosine kinase), et Btk (Bruton tyrosine kinase) qui sont activées par phosphorylation, Syk joue un rôle central.

Le dasatinib est un inhibiteur « multi kinase » : outre BCR-ABL, il inhibe Lyn et Btk. L'expérience, limitée à une étude sur 15 patients atteints de LLC en rechute ou résistant aux traitements, montre une activité réelle mais modeste en monothérapie (27). Le potentiel de ce médicament est probablement dans les associations. L'imatinib cible un mécanisme différent du précédent, à savoir un défaut de recombinaison des brins homologues d'ADN par un effet d'inhibition de l'activité tyrosine kinase de Abl réduisant la phosphorylation de Rad1, protéine intervenant dans la réparation des lésions d'ADN induites en particulier par les alkylants. In vivo, l'association imatinib-chlorambucil montre une efficacité appréciable chez des patients en particulier réfractaires à la fludarabine (28).

Le fostamatinib est un inhibiteur compétitif de la TK de Syk actif par voie orale. Ici encore, l'expérience clinique est limitée à un essai de phase II portant sur 11 patients atteints de LLC, avec un taux de réponses de 55% (29).

GS 1101 (CAL 101) exerce ses effets sur Akt via l'inhibition de PI3k, mais aussi en inhibant les protéines d'adhésion (chémokines) qui ont un rôle important dans le « homing » des lymphocytes au sein du micro-environnement des zones de prolifération. Les effets cliniques de ce médicament en témoignent, marqués par une réduction de volume des ganglions parallèlement à une augmentation transitoire de la lymphocytose. Fait particulièrement intéressant, les patients porteurs de mutations 17p répondent (30). L'association de ce médicament à la bendamustine et au rituximab est en cours d'étude.

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de Btk actif par voie orale. Il exerce aussi une inhibition de homing en réduisant la production des cytokines dont dépend l'adhésion des lymphocytes au sein des foyers de prolifération. Il en résulte un effet de redistribution des lymphocytes se traduisant par une augmentation de la lymphocytose en cours de traitement, parfois lente à régresser (plus d'un an). Les résultats d'une étude de phase I/II portant sur 116 patients sont particulièrement prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance (31). Les patients y sont répartis en 3 groupes : plus de 65 ans non antérieurement traités, patients résistants ou en rechute (RR) après 2 lignes de traitement incluant la fludarabine, formes à haut risque (durée de réponse inférieure à 2 ans ou del 17p). Les taux de réponses globales sont respectivement de 81%, 87% et 79% (en prenant en compte celles qui sont associées à une lymphocytose de recirculation en cours de traitement). La probabilité de survie sans progression à 22 mois est de 96% chez les patients non antérieurement traités, 76% pour les patients RR ou à haut risque. La probabilité de survie globale est respectivement de 96% et 85% pour ces mêmes groupes. La tolérance du médicament est assez remarquable, en particulier sous l'angle hématologique. En outre, la production des immunoglobulines tend à se normaliser sous traitement.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Bien que ce domaine sorte du cadre de cette courte revue, rappelons que 70% de patients décèdent d'infection, ce qui souligne l'importance des stratégies de prévention. Les vaccins, en dehors des vaccins vivants atténués, ne sont pas contre-indiqués ; en particulier la vaccination antigrippale est louable, même si l'efficacité de ce vaccin n'a pas été vérifiée dans cette catégorie de patients. En cas d'hypogammaglobulinémie sévère compliquée d'infections chroniques ORL ou bronchiques, l'antibiothérapie et/ou les immunoglobulines ont un effet préventif bénéfique. La prise en charge soigneuse des épisodes infectieux avérés s'impose dans tous les cas.

EN CONCLUSION

En 2013, les recommandations concernant la prise en charge d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique favorisent l'association FCR en première ligne chez les patients susceptibles de la tolérer convenablement. Chez les patients âgés ou fragilisés par des comorbidités, l'option la plus raisonnable est de viser la meilleure qualité de vie possible et de privilégier un traitement peu contraignant en termes d'effets secondaires. Les formes « graves » d'emblée ou secondairement peuvent relever au cas par cas d'un traitement intensif par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment en recourant à un conditionnement atténué.

Bibliographie

- 1-Maloum K, Charlotte F, Divine M, Cazin B, Lesty C, Merle-Béral H; French Cooperative Group on CLL. A comparison of the sensitivity of flow cytometry and bone marrow biopsy in the detection of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006; 91:860-861
- 2-Mowery YM, Lanasa MC. Clinical Aspects of Monoclonal B-Cell Lymphocytosis. *Cancer Control* 2012 ; 19 : 8-17.
- 3-Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH genemutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002;100:1177-1184
- 4-Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al. (2006) Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107 : 859-861
- 5-Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helperT cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood* 2005 ; 105 : 2007-15.
- 6-CLL Trialists' Collaborative Group (CLLTCG). Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: lessons for future trials. *Haematologica* 2012; 97: 428-436.
- 7-Carney DA, Westerman DA, Tam CS et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia*. 201024 :2056-62.
- 8-Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2000 ; 343 : 1750-1757.
- 9-Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98 : 2308-2314.
- 10-Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885-891.
- 11-Flinn IW, Neuberg DS, Grever M, et al. Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:793-798
- 12-Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with Chlorambucil as a first-line therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5616-5623.

Bibliographie

13 -Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 230–39.

14-Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia *Blood* 2009 114: 3382-3391.

15-Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al. Comparison of Cladribine Plus Cyclophosphamide With Fludarabine Plus Cyclophosphamide As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Phase III (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010 ; 28:1863-1869.

16-Hallek M , Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. ,et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–74.

17-Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia *J Clin Oncol* 2009 ; 27:4378-4384.

18-Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Brit J Haematol.* 2012; 159: 67-77.

19-Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 2012 ; 30:1232–1240

20-Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Extended Follow up of the CLL8 Protocol, a Randomized Phase-III Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) Comparing Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) to FC Plus Rituximab (FCR) for Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results On Survival, Progression-Free Survival, Delayed Neutropenias and Secondary Malignancies Confirm Superiority of the FCR Regimen. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 ;120: Abstract 435.

21-Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J, et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117:6450-64.

22-Sutton L, Chevret C, Tournilhac O, et al. Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. *Blood* 2011;117: 6109-6119.

23-Michallet M, Dreger P, Sutton L, et al. on behalf of the EBMT chronic Leukemia working party. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood.* 2011; 117:1516-1521.

24-Dreger P, Döhner H, McClanahan F, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the GCLLSG CLL3 trial. *Blood* 2012; 119:4851-4859

25-Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in Combination With Methylprednisolone Is a Highly Effective Induction Regimen for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Deletion of TP53: Final Results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial *J Clin Oncol* 2012 ; 30:1647-1655.

26-Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood.* 2009;114:957-964.

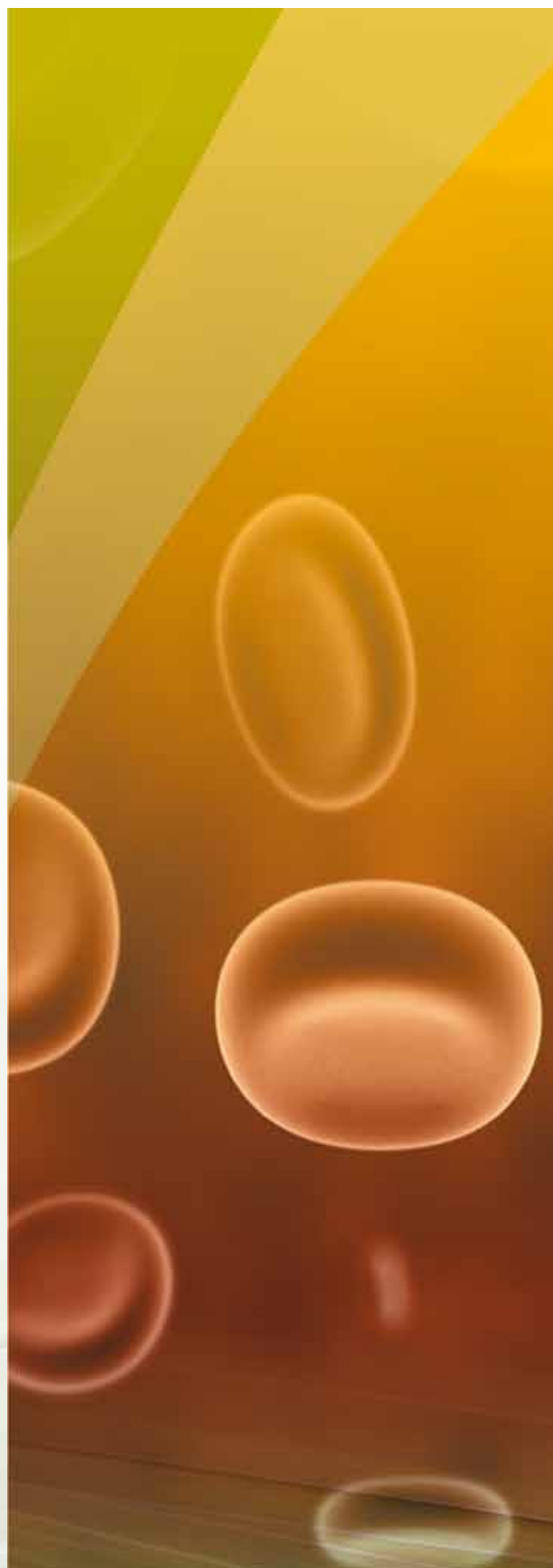
27-Amrein PC, Attar EC, Takvorian T, et al. Phase II Study of Dasatinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 2977–2986.

28-Hebb J, Assouline S, Rousseau C, et al. A phase I study of imatinib mesylate in combination with chlorambucil in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:643–651.

29-Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2010;115:2578-2585.

30-Furman RR, Byrd JC, Brown JR, et al. CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110, demonstrates clinical activity and pharmacodynamic effects in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 116: 55.

31-Byrd JC, Furman RR, Coutre S, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Promotes High Response Rate, Durable Remissions, and Is Tolerable in Treatment Naïve (TN) and Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients Including Patients with High-Risk (HR) Disease: New and Updated Results of 116 Patients in a Phase Ib/II Study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 ;120: Abstract 189.



EVALUATION DU PROTOCOLE FLUDARABINE ASSOCIEE AVEC CYCLOPHOSPHAMIDE (FC) EN PREMIERE LIGNE DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

S. Taoussi, Y. Bouchakor, N. Rekab, S. Oukid, H. Brahimi, MT. Abad

Service Hématologie, EHS ELCC, CAC Blida ; Laboratoire de recherche, faculté de Médecine d'Alger, Université d'Alger. Faculté de Médecine de Blida, Université Saad Dahleb, Blida

INTRODUCTION

Les objectifs actuels du traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sont d'obtenir une réponse complète, sinon une survie sans progression la plus longue, voire un allongement de la survie globale. De tels objectifs étaient inaccessibles avec les protocoles classiques (mono chimiothérapie, COP, CHOP LLC, Fludarabine seule). L'association Fludarabine + Cyclophosphamide permet d'espérer des taux de réponses complètes importants. Le risque de complications infectieuses liées à la Fludarabine est bien établi. Afin d'améliorer la qualité de la réponse et la survie sans événements, des patients (pts) présentant une LLC évolutive ont reçu un protocole FC ; nous présentons une évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ce protocole dans le traitement de première ligne de la LLC à Blida.

PATIENTS ET METHODES

L'étude a concerné 36 patients (pts) inclus de Janvier 2007 à Mai 2010 : 7 femmes, 29 hommes avec un sex ratio à 4,1. L'âge moyen est de 59 ans (37-73). Chez tous les pts nous avons pratiqué une cytométrie en flux (cytomètre 4 couleurs BD) avec étude du score de Matutes et du taux de CD38, une électrophorèse des protéines avec immunofixation pour détecter une hypogammaglobulinémie, une PBO à visée pronostique et comme critère d'évaluation thérapeutique. La classification de nos pts est faite selon le staging de Binet. Une étude en cytogénétique conventionnelle (caryotype) et moléculaire (FISH) est réalisée chez ces pts ; les sondes FISH utilisées sont : CEP 12, 13q14-q34, ATM/P53, 6q21/SE6. Le traitement FC (IV) a comporté : Fludarabine 25 mg/m² : J1-J3 + Cyclophosphamide 250 mg/m² : J1-J3, une cure tous les 28 jours pour un total de 6 cures ; le traitement FC per os a comporté : Fludarabine 40 mg/m² : J1-J3 + Cyclophosphamide 250 mg/m² : J1-J3. Une prophylaxie anti infectieuse est assurée pendant et 6 mois après la fin du traitement, par du Bactrim fort : 1 comprimé 3 x par semaine, aciclovir 200 mg : 2 cp/j. L'évaluation est faite en juin 2012 selon les critères du NCIWG 1996 (10).

RESULTATS

Le délai diagnostique moyen est de 5,4 mois (1-24). L'ECOG est estimé à 0 chez 16 pts, à 1 chez 8 pts, à 2 chez 12 pts. Une hyperleucocytose constante moyenne de 137,9 x 10⁹/L (48,5-519,6), faite d'une hyperlymphocytose avec une moyenne de 128 x 10⁹/L (32,6 -514,4). Le taux moyen

de PN est de 5670/ μ l ; le taux moyen d'hémoglobine est de 9,7g /dl (4,7 – 13,6) ; le taux moyen des plaquettes est de 119 x 10⁹/L (26-307). L'Immunophénotypage a montré : Matutes 3 = 1 cas, Matutes 4 = 22 cas, Matutes 5 = 13 cas. Le CD38 est positif à plus de 30% chez 23 pts (63,8 %), dont 14 (61,9%) font partie du stade C de Binet.

Nos pts sont stratifiés en 16 pts au stade B et 20 pts au stade C. Une hypogammaglobulinémie inférieure à 7g/l est retrouvée chez 7 pts. L'étude de la ponction biopsie osseuse (PBO) retrouve une infiltration diffuse dans 26 cas, une infiltration interstitielle dans 4 cas, et une infiltration nodulaire dans 5 cas. Une PBO n'a pas pu être interprétée du fait de la mauvaise qualité du prélèvement.

- Etude cytogénétique

- Résultats du caryotype

Réalisé dans 18 cas / 36 (50 %), il n'a pas révélé d'anomalies dans 11 cas (61 %).

Les anomalies retrouvées dans 7 cas (39 %) sont représentées par :

- une délétion 13q14 isolée dans 2 cas.
- Une trisomie 12 isolée dans un cas.
- Une trisomie 12 associée dans deux cas, une fois à une del 13q14 et une fois à une del(14)(q13q31).
- Une délétion ATM isolée dans un cas.
- Une délétion 17p isolée dans un cas.

- Résultats de la FISH

L'hybridation in situ fluorescente a été pratiquée chez 29 pts ; 7 pts n'ont pas bénéficié de l'étude cytogénétique par FISH par manque de réactifs au début de notre recrutement. Sur les 29 pts, on retrouve 23 cas ayant des anomalies (79,3%) : anomalie simple dans 13 cas, 2 anomalies dans 8 cas, 3 anomalies dans 2 cas (tableau I).

Anomalie cytogénétique	Isolée	Associée	Total
del 13q14	6	7	13
Trisomie 12	4	3	7
del ATM	2	3	5
del P53	1	2	3
del 6q21	-	6	6

Tableau I : Répartition des anomalies cytogénétiques par FISH

La délétion 13q14 isolée est retrouvée dans 6 cas (26%) dont 4 monoalléliques et 2 bi clonales. Elle est associée dans 7 cas : à une del P53 une fois, à une del 6q21 trois fois, à une trisomie 12 deux fois, et à une del ATM + del 6q21 une fois. **La trisomie 12** : 7 cas (30,4 %), est isolée dans 4 cas, associée dans deux cas à la del 13q14 et une fois à la del ATM. **La délétion ATM** : 5 cas (21,7%), dont deux isolées et trois associées (del 6q21, tri 12, del 13q14 + del 6q21). **La délétion P53** : a été retrouvée dans 3 cas (13%), isolée dans un cas, associée une fois à la del 13q14 et une fois à la del 6q21. **La délétion 6q21** est notée dans 6 cas, toujours en association, trois fois à une del 13q14 dont une biallélique, une fois à la del ATM, une fois à la del P53, et une fois à la del 13q14 + del ATM.

- Evaluation de la réponse selon les critères du NCI

Le protocole FC a été administré en injectable chez 31 patients, et pour raison d'éloignement des pts et difficultés d'hébergement nous avons préféré la voie orale pour 5 pts. Le nombre préconisé de cures est de 6, reçu par 31 pts. 05 pts ont arrêté leurs traitements précocement : après 5 cures (un cas), 4 cures (2 cas) et 3 cures (2 cas).

L'évaluation de tous les pts selon les critères du NCI (1996) retrouve : une rémission complète (RC) obtenue chez 15 pts soit 41,6 %, une rémission partielle nodulaire (RPN) chez 14 pts (38,8 %), trois rémissions partielles (RP) (8,3 %), un échec chez 4 pts (11,1%).

La réponse globale qui regroupe les RC + RPN + RP est de 89 %

- Répartition de nos résultats selon le stade Binet

Stade B (16 pts) : RC = 8 pts (50 %), réponse globale = 100 %

Stade C (20 pts) : RC = 7 pts (35%), réponse globale = 80 %

- Evaluation de la toxicité

- Toxicité hématologique : Sur 205 cycles reçus : une neutropénie grade 3 dans 10 cycles/ 205 (4,8 %) et grade 4 dans 20 cycles/205 (9,8 %) soit 14,6% des cycles. Elle a été observée chez 30 pts sur 36 (83,2%). Une lymphopénie à moins de 400/ μ l est notée dans 7,3% des cycles. Une anémie grade 3-4 a été notée chez 10 pts (27,6%), une thrombopénie grade 3 chez 2 pts (5,5%) soit 1,4% des cycles. Durée moyenne d'aplasie de 10,8 jours sans GCSF.

- Complications infectieuses : Sur les 205 cycles, 65 épisodes infectieux ont été relevés (31,7%) qui sont pour la majorité des infections gérables traitées par antibiothérapie en ambulatoire.

Nous déplorons un décès (2,8%) suite à une infection pleuro pulmonaire grave traitée en milieu hospitalier avec évolution défavorable, chez un pt en progression.

Une infection pulmonaire interstitielle est notée chez une patiente chez laquelle le traitement en hospitalier a fait régresser les signes mais avec récurrence itérative dès l'arrêt de l'antibiothérapie; la patiente ayant arrêté le protocole FC après 4 cures pour neutropénie grade 4 prolongée, a

rapidement progressé et est décédée en échec thérapeutique. Deux pts ont présenté des lésions vésiculeuses en particulier du dos et des avant bras, traitées par aciclovir 200 mg, 3 cp/J pendant 5 jours avec évolution favorable et la reprise du protocole a été sans incidents notables, les pts étant maintenus sous 2cp/j d'aciclovir tous les jours. Un pt a présenté une tuberculose pulmonaire documentée, 24 mois après la fin de la chimiothérapie, avec suite favorable sous traitement antituberculeux pendant 6 mois.

- Devenir des patients

Au 30 juin 2012, après un suivi médian de 42 mois (12-72)

- Sur 15 RC, 10 pts (66,6 %) sont toujours vivants en RC ; 5 pts ont rechuté (33,3 %) après un délai moyen de rechute de 24 mois (9 – 40) dont 3 sont décédés.

- Sur les 14 pts en RPN : 5 pts sont vivants toujours en RPN, un pt est perdu de vue en RPN après un suivi de 12 mois ; il est considéré comme décédé, huit pts ont rechuté (57 %) après un délai moyen de 19,8 mois (9 – 46) dont trois sont décédés.

- Sur les 3 patients en RP : un pt (aucune anomalie) a rapidement progressé (5 mois de la fin de la chimiothérapie) ; il est considéré comme réfractaire à la fludarabine ; deux pts ont rechuté après 9 mois (del P53) et 12 mois (del 13q14 biallélique + del 6q21) de la fin de la chimiothérapie ; après deuxième ligne thérapeutique type RFC, un pt est décédé en échec après 4 cures (SG = 46 mois), le deuxième est toujours vivant en RP à sa troisième ligne thérapeutique.

- Les 4 pts en échec sont décédés ; ils sont tous du stade C, avec CD38 positif, une infiltration diffuse à la PBO dans 3 cas sur 4 ; deux pts ont eu une étude cytogénétique qui a retrouvé une del ATM isolée dans un cas et une del P53 + del 6q21 dans un autre cas.

Au total de ces résultats : 24/36 (66,6%) pts sont vivants dont 10 en RC, 5 en RPN, 9 en rechute et 12 sont décédés (33,3%).

- Courbe de survie globale (Figure 1)

La survie globale est de 88,9 % à 2 ans, de 67,5 % à 4 ans ; en plateau de 54 % après 5 ans ; La médiane de survie n'est pas atteinte

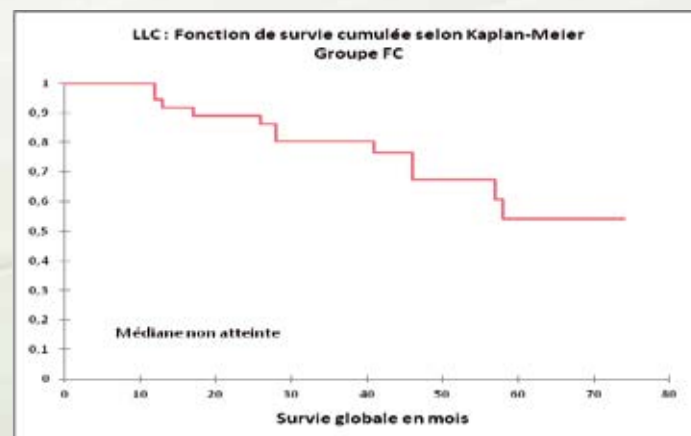


Figure 1 : Courbe de survie globale

- Courbe de survie sans événements (Figure 2) :

Une médiane de survie à 39 mois, une survie de 62,1 % à 2 ans, de 42 % à 4 ans, un plateau de 31,5 % après 51 mois

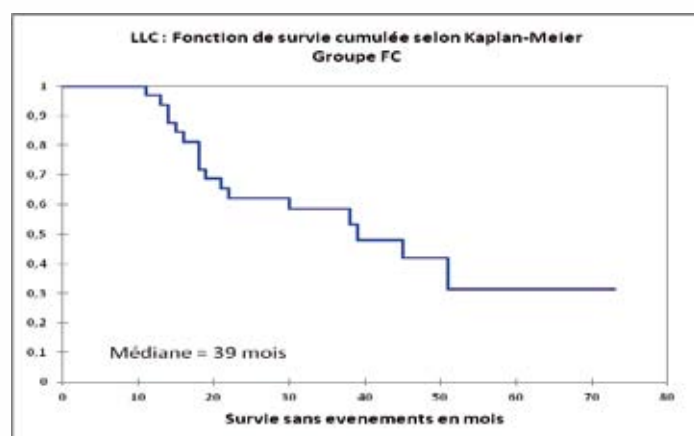


Figure 2 : Courbe de survie sans événements

- Courbe de survie globale selon le stade de Binet (Figure 3)

- stade B : une médiane de survie non atteinte, un plateau à 72,5 % après 58 mois

- stade C : une médiane de survie 57 mois, un plateau de 35,6 % après 57 mois

Il n'y a pas de différence de survie globale selon le stade de Binet ($p = 0,095$).

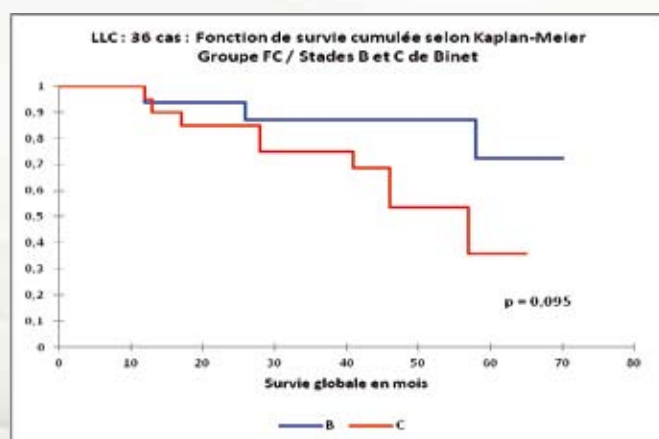


Figure 3 : Courbe de survie globale selon le stade de Binet

- Courbe de survie sans événements selon le stade de Binet (Figure 4)

- Pour le stade B : une médiane de survie à 38 mois, une survie à 2 ans de 68,2 %, à 4 ans de 45,5 %, un plateau de 45,5 % après 38 mois

- Pour le stade C : une médiane de survie à 39 mois, une survie à 2 ans de 56,3 %, à 4 ans de 34,3 %, un plateau de 17,1 % après 51 mois

- Il n'y a pas de différence de survie sans événements selon le stade de Binet ($p = 0,480$)

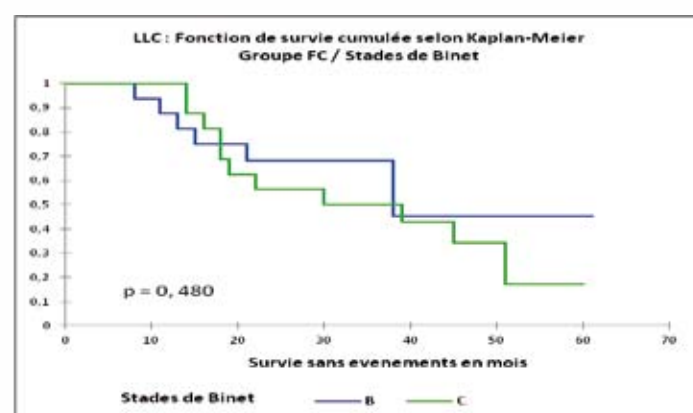


Figure 4 : Courbe de survie sans événements selon le stade de Binet

- Courbe de survie globale selon le type d'infiltration de la PBO (Figure 5)

- Une médiane de survie non atteinte quelque soit le type d'infiltration.

- Il n'y a pas de différence de survie globale selon le type d'infiltration à la PBO ($p = 0,598$).

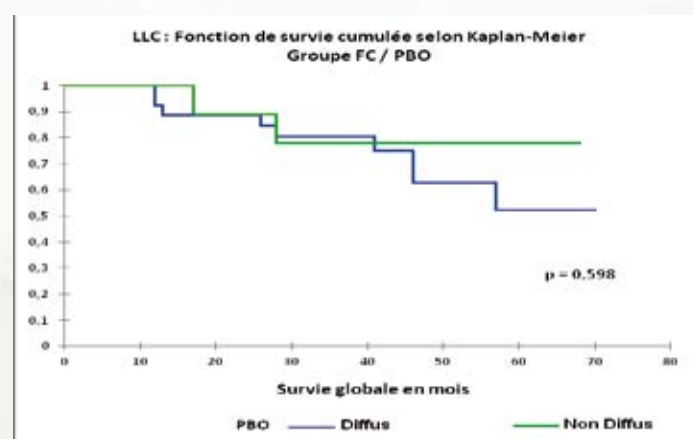


Figure 5: Courbe de survie globale selon le type d'infiltration à la PBO

- Courbe de survie globale selon le CD 38 (Figure 6)

- une médiane de survie non atteinte pour les pts ayant un CD 38 négatif

- une médiane de survie à 57 mois pour les pts ayant un CD 38 positif

- Il n'y a pas de différence de survie globale selon le CD 38 ($p = 0,151$)

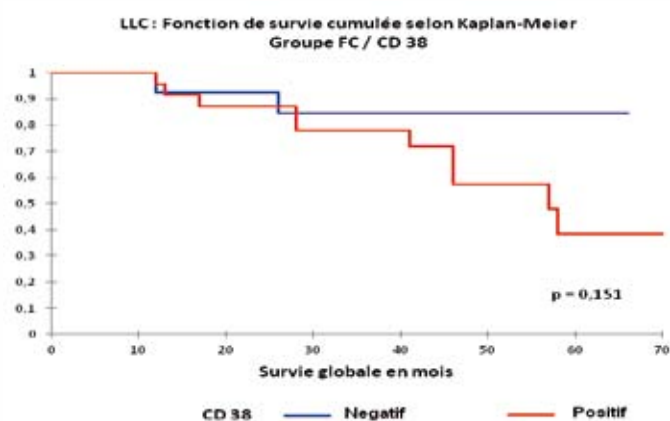


Figure 6 : Courbe de survie selon le CD 38

- Courbe de survie sans événements selon le CD 38 (Figure 7)

- Pour le CD 38 négatif : une médiane de survie non atteinte, une survie à 2 ans à 69,2 %, une survie à 4 ans à 60,6 %, un plateau de 60,6 % après 30 mois
- Pour le CD 38 positif : une médiane de survie à 38 mois, une survie à 2 ans à 57 %, une survie à 4 ans à 30,5 %, un plateau de 15,3 % après 51 mois
- Il n'y a pas de différence de survie sans événements selon le CD 38 ($p = 0,343$)

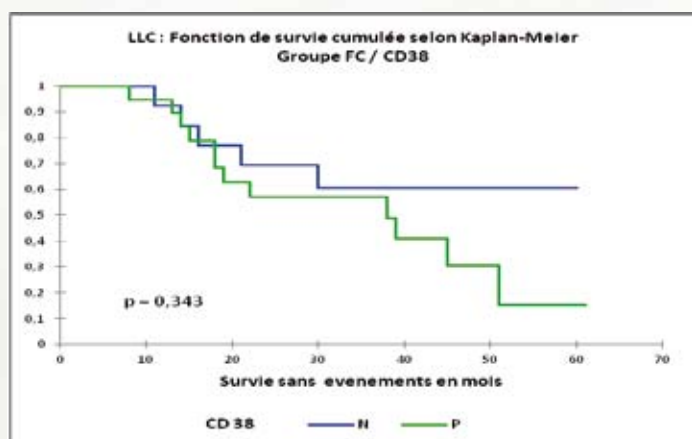


Figure 7 : Courbe de survie sans événements selon le CD 38

DISCUSSION

Le délai diagnostique est long, jusqu'à 24 mois, ce qui expliquerait la fréquence des stades avancés dans cette série de patients ainsi que les formes rapidement progressives. L'infiltration diffuse à la PBO, connue de mauvais pronostic prédomine dans notre série à 74,2%. Nous notons une fréquence particulière des trisomies 12 (30,4 %), fait connu dans les formes d'atypie cytologique et dans les formes tumorales. Les anomalies à haut risque (del ATM et del P53)

représentent un tiers des patients (34,7%). Dans les cas avec del P53 (3 cas) : le CD38 était positif dans tous les cas et tous étaient réfractaires à la fludarabine; l'évolution a été fatale dans les 3 cas. Dans les cas avec del ATM (5 cas): 3/5 étaient au stade C; le CD38 était positif dans tous les cas, une infiltration médullaire diffuse a été notée dans 4/5 des cas; on relève 3 décès dans ce groupe.

Comparaison de nos résultats avec la littérature en matière de taux de RC et de réponse globale, sur 4 études (Tableau I)

	Notre étude 36 pts	Catovsky (1) 196 pts	O'Brien (2) 34 pts	Eichhorst (3) 173 pts	Laurenti (4) 35 pts
RC (%)	41,6	38 $p = 0,797$	35 $p = 0,763$	23,8 $p = 0,048$	40 $p = 0,921$
RG (%)	89	94 $p = 0,467$	88 $p = 0,772$	94,5 $p = 0,795$	77 $p = 0,316$

Tableau I : Comparaison de nos résultats avec la littérature : taux de RC et de réponse globale

Une concordance avec nos résultats est retrouvée dans trois séries de la littérature (1, 2, 4); une différence discrètement significative est notée concernant le taux de RC avec la série de Eichhorst (3).

Certaines études attribuent aux LLC avec trisomie 12 un impact négatif sur le pronostic en raison de son association fréquente à des formes immuno-morphologiques atypiques (5,6); dans notre étude, les caractéristiques relevées ne confèrent pas à ce groupe un caractère agressif particulier; une étude importante (480 pts) (7) corrobore les résultats de notre travail. Dans le groupe de del 13q14 isolée (6 cas), avec le FC nous avons obtenu de bonnes réponses avec 3 RC et 3 RPN; parmi ces trois derniers patients en RPN, deux avaient arrêté leurs traitements à 3 cures; une patiente suite à une neutropénie prolongée de plus de deux mois, le deuxième patient, protocole arrêté suite à une tuberculose pulmonaire sans preuve bactériologiques ni radiologique, il a été mis sous traitement anti tuberculeux pendant 6 mois et est toujours vivant en RPN. Les patients présentant une del P53 sont tous en échec thérapeutique (soit primaire soit après une rechute).

Comparaison de nos résultats sur la toxicité du FC avec la littérature : Tableau II

Cytopénies Grade III-IV	Notre étude	Eichhorst (8)	p	Laurenti (9)	p
Neutropénie	30	96	0,0018	16	0,0003
Anémie	10	4	2,055	3	0,028
Thrombopénie	2	60	0,001	2	0,626

Tableau II : Comparaison de nos résultats de toxicité du FC avec la littérature

Les toxicités majeures observées dans notre étude sont hématologiques; par rapport à deux études relevées dans la littérature, nous avons eu plus de toxicité sur les lignées granuleuses et érythrocytaires (8, 9), cela est probablement lié à la plus grande fréquence des stades C dans notre série par rapport aux deux séries citées.

Il y a moins de toxicité sur les plaquettes dans notre étude

par rapport à la série d'Eichhorst (8).

Il n'y a pas de différence significative ($p = 0,979$) entre le taux de décès toxiques observé dans notre série avec l'étude d'Eichhorst (8).

CONCLUSION

Le protocole FC, malgré une toxicité hématologique importante mais gérable, est faisable dans notre pays; il a amélioré le taux de réponse globale, le taux de rémission complète et la durée de survie sans progression des patients particulièrement évolutifs. Il ne gomme cependant pas l'impact péjoratif des anomalies cytogénétiques à haut risque (del P53 et del ATM).

Bibliographie

1-Criel A, Michaux L, de Wolf-Peters C. The concept of typical and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999; 33:33-45

2-Keating MJ., O'Brien S, Lerner S, et al. Long term Follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving Fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998; 92:1165-1171.

3 -Dickinson JD, Gilmore J, Iqbal J, et al. 11q22.3 deletion in B-chronic lymphocytic leukemia is specifically associated with bulky lymphadenopathy and ZAP 70 expression but not reduced expression of adhesion/cell surface receptor molecules. *Leukemia and lymphoma* 2006; 47: 231-244.

4 -Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-7.

5-Que TH, Marco JG, Ellis J, et al. Trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia detected by FISH: analysis by stage, immunophenotype and morphology. *Blood*, 1993; 82: 571-575.

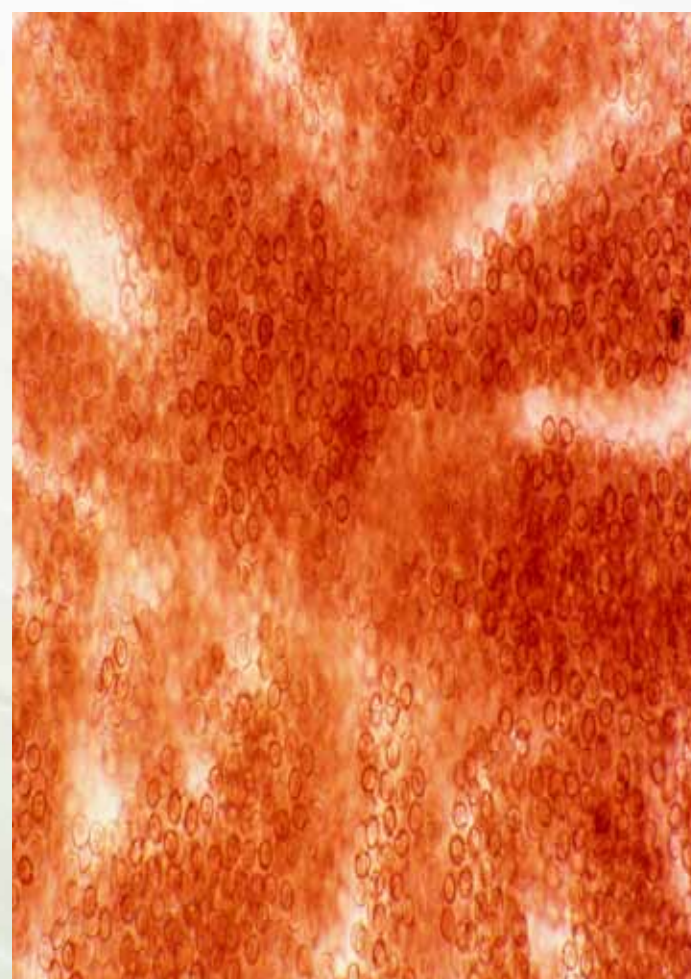
6-Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J GJ, et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *Br J Haematol* 1996; 92: 382-8.

7-Geisler CH., Philip P, Egelund Christensen B, et al. In B-Cell Chronic Lymphocytic leukemia chromosome 17 abnormalities and not trisomy 12 are the single most important cytogenetic abnormalities for the prognosis: a cytogenetic and immunophenotypic study of 480 unselected newly diagnosed patients. *Leukemia research* 1997; 21: 1011-23.

8 -Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006 ; 107 : 885-891.

9 -Laurenti L, De Padua L, Tarnani M, et al. Oral fludarabine and cyclophosphamide as front line chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. The impact of biological parameters in the response duration. *Ann Hematol* 2008; 87: 891-898.

10-BD Cheson, JM Bennett, M Grever et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996 ; 87: 4990-4997



INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE SUIVIE D'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (AUTO-CSH) DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

RM. Hamladji ; R.Ahmed Nacer ; M.Benakli ; A.Talbi ; S.Akhrouf; R.Belhadji; F.Mehdid; N.Rahmoune; F.Harieche; F.Zerhouni

Service Hématologie – Greffe de Moelle Osseuse – Centre Pierre et Marie Curie – Alger

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC), affecte surtout les sujets âgés de plus de 65 ans, cependant 40% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic. Son évolution est extrêmement variable avec une survie de quelques mois à plusieurs décades. La plupart des patients décèdent de leur maladie ou de ses complications (1). Classiquement, le traitement de la LLC était basé sur les agents alkylants avec un taux de rémission complète (RC) très modeste sans amélioration de la survie. Au cours des deux dernières décades l'association des analogues des purines et autres agents cytotoxiques ou des anticorps monoclonaux anti CD20 ou anti CD52 ont montré des résultats prometteurs conduisant à des taux de RC plus élevés et une augmentation du taux de survie sans progression (PFS) (2.4). Récemment une étude du groupe germanique a rapporté un avantage en termes de PFS et de survie globale (OS) avec un protocole associant Fludarabine et Cyclophosphamide et Rituximab (FCR) comparé au FC seul (5). Au cours des années 1990 en l'absence de protocole efficace, l'autogreffe est apparue comme la modalité thérapeutique permettant d'espérer un contrôle prolongé de la maladie. L'auto-CSH est basée sur l'observation que pour quelques agents de chimiothérapie anticancéreuse, l'efficacité est en relation linéaire avec la dose administrée et donc que d'une augmentation de dose d'une drogue donnée, doit résulter une efficacité anti tumorale plus importante. Des rémissions cliniques et moléculaires encourageantes ont été rapportées après auto-CSH même chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic (6.7.8). Au cours de l'année 2.011 les résultats de l'intensification avec auto-CSH ont été rapportés par 3 équipes (9-11). Nos résultats portent sur une étude commencée en 1999, évaluée en décembre 2.011.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée portant sur 22 patients porteurs de LLC recrutés de mars 1999 à avril 2.010 (11ans) ces patients représentant 5% des 415 autogreffes réalisées pendant la même période. L'âge médian est de 50 ans (29 à 62) dont 12 hommes et 10 femmes, sex-ratio : 1,2. Leur âge est inférieur à 50 ans dans 50% des cas, de 50 à 60 ans dans 45% des cas et supérieur à 60 ans dans 5% des cas. Le diagnostic a été posé sur immunophénotypage dans 19 cas et dans 3 cas sur l'hyper lymphocytose sanguine et médullaire. Le stade B de Binet est observé dans 17 cas et 5 stades C. Le traitement pré-greffe a comporté le protocole CHOP (LLC) 4 à 8 cures chez 18 pts (81%) et 2 lignes de traitement chez 4 pts : CHOP (LNH) puis ESAP.

Le statut pré-greffe est le suivant : RC : 8 ; RIC : 10 ; réfractaire : 4.

Le délai médian diagnostic- greffe est de 18 mois (6 à 59) (tableau I).

La mobilisation des cellules souches périphériques (CSP) a été faite sous G-CSF seul à la dose de 15µg/kg/J. Le prélèvement par cytophérèse (Cobe Spectra) au 5ème jour a permis de recueillir un taux moyen de CD34 de 4,9 x 106/kg (1,45 – 44,6) conservées dans l'azote liquide à -180°C.

Le protocole d'intensification a comporté :

- Tutshka (18 cas) : Busulfan (per os) 16mg/kg ; Endoxan (IV) 120mg/kg
- BU – MEL(3 cas) : Busulfan (per os) 8mg/kg; Melphalan (IV) 140mg/m²
- BEAM : (1 cas) : BCNU (IV) 300mg/m², Etoposide (IV) : 800mg/m², Aracytine (IV) ; 800mg/m², Melphalan (IV): 140mg/m²

Tous les patients ont bénéficié d'un cathéter central

Nombre patients	22
Age médian (années)	50 (29-62)
Sexe	
Masculin	12
Féminin	10
Sex-ratio	1,2
Stades maladie	
B	17
C	5
Statut pré greffe	
RC	8
RIC	10
Réfractaire	4
Délai médian autogreffe (mois)	18 (6-59)

Tableau I : Caractéristiques des patients à la greffe

Le suivi médian au 31/12/2.011 est de 53 mois (3 à 129)

RESULTATS

Une aplasie profonde a été observée chez tous les patients d'une durée médiane de 14 jours (10 à 24). Tous les patients ont présenté une hyperthermie avec infection documentée dans 7/22 cas (31%) et une mucite de grade 4 dans 17/22 cas (77%).

Le support transfusionnel a nécessité en moyenne 2 culots globulaires et 3 CUP filtrés et irradiés.

En post greffe 20 patients sont en RC et 2 pts en RIC. Une rechute est observée chez 12/22 patients (54%) dans un délai médian de 30 mois (6 à 71). Onze patients (50%) sont décédés. Les causes de décès sont dans 3 cas une infection retardée (3, 12 et 17 mois), une anorexie mentale, une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHDA) après une mini allogreffe post autogreffe

et 6 infections après rechute. Onze patients (50%) sont vivants dont 6 en RC persistante, 3 après mini allogreffe post autogreffe, 1 après chimiothérapie et 1 patient en rechute stable sans traitement (Tableau II).

Nb patients	22
Résultats immédiats	
RC	20
RIC	2
Rechutes	12 (54%)
Décès	11 (50%)
Vivants	11 (50%)
Médiane de survie (mois)	
OS	60
5 ans	54%
11 ans	39%
EFS	
5 ans	33%
11 ans	20%

Tableau II : Devenir des patients après autogreffe

La médiane globale de survie est de 85 mois, la survie actuarielle globale (OS) et sans événements (EFS) sont à 5 ans respectivement 54% et 33% et à 11 ans de 39% et 20% (Figures 1 et 2).

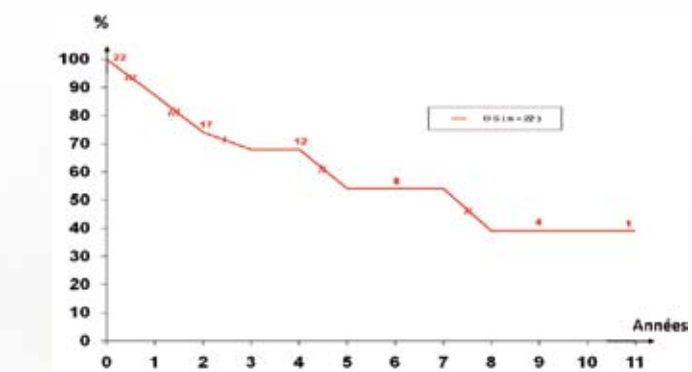


Figure 1 : Survie globale (54% à 5 ans ; 39% à 11 ans)

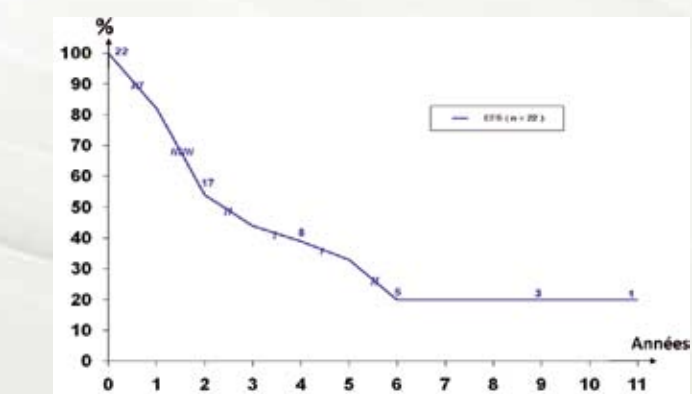


Figure 2 : Survie sans événements (33% à 5 ans ; 20% à 11 ans)

DISCUSSION

- Les résultats obtenus dans notre série comparés à ceux de Brion (9) sont inférieurs avec un nombre de patients identique, tant sur la médiane de survie sans événement que sur la médiane de survie globale respectivement de 30 et 61 mois et de 85 et 104 mois . Cependant les patients que nous avons inclus dans notre étude concerne les patients en RIC et réfractaires contrairement

aux patients de l'autre étude où seuls les patients en RC ou en très bonne réponse sont inclus et par ailleurs tous nos patients n'ont reçu en pré-greffe que le protocole CHOP exclusivement.

- Il en est de même si l'on compare les taux de survie sans événements (EFS) et de survie globale (OG) à 5 ans ,qui sont dans notre série respectivement de 33% et 54% à ceux des autres séries : 51 et 77% (8), 42% et 85% (11) portant sur un plus grand nombre de patients.

- Les diverses comparaisons des résultats de l'auto SCT versus chimiothérapie montrent un avantage sur l'EFS à 5 ans : 42% versus 24% (11), 61,3% versus 22% (9), sans différence de survie globale à 5 ans.

- Un étude rétrospective récente comparant une chimiothérapie FCR chez 126 patients à une autogreffe chez 110 patients réalisée chez des patients identiques pour l'âge, le délai diagnostic traitement, le risque cytogénétique et la mutation IGHV a montré que la survie sans progression était plus longue dans le groupe auto SCT médiane à 6,2 ans que dans le groupe FCR médiane 4,3 ans (12), résultats comparables à ceux de l'EBMT (11) cependant les médianes de survie sont identiques (tableau III) les résultats doivent être interprétés avec précaution car il s'agit d'analyses rétrospectives

Références	Nombre patients	EFS Médian (mois)	EFS à 5 ans (%)	OS Médiane (mois)	OS à 5 ans (%)
Milligan DW (Blood 2005) Auto	65	-	51,5	-	77,5
Michallet M (Blood 2011) Auto CT	112 111	51,2 24,4	42 24	- -	85,5 84,4
Brion A (BMT 2.011) Auto CT	29 39	61,3 22	- -	104,7 107,4	- -
Dreger P (Blood 2.012) Auto CT (FCR)	110 126	74 51	- -	91 Non atteinte	- -
CPMC (2.012) Auto	22	30	33%	85	54

Tableau III: Résultats comparatifs des médianes de survie globale et sans événement, des OS et EFS

- La survie globale à 5 ans chez 224 patients traités par FCR est de 77%,identique à celle observée après auto-CSH(5).Cependant en raison de l'absence de potentiel curateur de l'auto-CSH et du risque non négligeable de néoplasies secondaires observé dans le suivi à long terme de ces patients,rique évalué à 2,2 fois plus élevé que dans la population normale de même âge constituent des arguments en défaveur de cette procédure(13).

CONCLUSION

La LLC reste une hémopathie lymphoïde chronique incurable. Chez les patients jeunes (≤ 65 ans) l'auto SCT a les mêmes capacités que l'immuno-chimiothérapie telle que le FCR de prolonger le contrôle de l'affection, cependant le risque plus élevé à long terme de néoplasies secondaires doit peser sur le choix thérapeutique.

Bibliographie

1. Mauro FR, Foa R et al . Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients : a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999 ; 94 : 448-454
2. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl.J Med* 2000 ; 343 : 1750-1757
3. Keating MJ, O'Brien ; Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, cyclophosphamide, Rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin.Oncol* 2.005. 23: 4079 - 4088
4. Byrd CJ, Peterson BL, Morrisson VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 97 12 (CALGB 9712). *Blood* 2.003 ; 101 : 6-14
5. Constantine S.Tam, O'Brien S, Wierda W et al. Long term results of the Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2.008; 112:975 - 980
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle – Reowson G et al. Addition of Rituximab to Fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised open - label, phase 3 trial. *Lancet* 2.010; 376: 1164 – 1174
7. Dreger P, Stilgenbauer S, Brenner A et al. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk – matched analysis based on the VH gene mutational status. *Blood* 2.004; 103: 2850-2858
8. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R et al. Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. *Blood* 2.005; 105: 397-404
9. Brion A, Maché B, Kolb B, Audhuy B et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages:final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone marrow transplant* 2.011 ; 117 : 1-7
10. Sutton L, Chevret S, Tournilhac O et al. Autologous stem cell transplantation as first line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia:a multicenter randomized controlled trial from the SFGM – TC and GF LLC. *Blood* 2.011; 117: 6109-6119
11. Michaller M, Dreger P, Sutton L et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia : results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood* 2.011; 117: 1516-1521
12. Dreger P, Doehner H, Mc Chlanahan F et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia long term follow – up of the German CLL Study Group CCL3 trial. *Blood* 2.012; 119: 4851-9
13. Mc Clanahan F, Dreger P. Autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia.Still a valid treatment option,or is game over?. *Mediterr J, Hematol Inf Dis* 2.012 ; 4(1)



ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES AVEC UN CONDITIONNEMENT D'INTENSITE REDUITE DANS LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 10 PATIENTS

N. Rahmoune, M. Benakli, A. Talbi, F. Mehdid, R. Belhadj, M. Baazizi D. Ait Ouali, F. Harieche, R. Ahmed Nacer, RM. Hamladji

Service d'Hématologie – Greffe de moelle osseuse; Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne indolente du sujet âgé (40% < 60 ans ; 10% < 50 ans seulement) (1,2) caractérisée par une prolifération monoclonale et une accumulation de lymphocytes matures B immunologiquement incompétents dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes. La maladie reste incurable avec le traitement conventionnel (3), standard (4,5) ou après intensification suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en raison du problème de rechute inéluctable de la maladie (6). L'allogreffe de CSH reste la seule alternative thérapeutique potentiellement curative de part l'activité anti-tumorale du conditionnement, l'activité greffon versus leucémie (GVL) et l'absence de contamination du greffon par les cellules leucémiques. L'allogreffe de CSH ne peut être proposée qu'aux patients relativement jeunes (< 60 ans) présentant des facteurs de risque (7). L'allogreffe myéloablative, proposée qu'aux sujets jeunes de moins de 45-50 ans, est émaillée d'une toxicité et mortalité très élevée (8). Le développement du conditionnement à intensité réduite (RIC), moins toxique, a permis d'élargir l'indication aux sujets plus âgés avec ou sans comorbidités (9). Nous rapportons les résultats de notre expérience d'allogreffes de CSH géno-identiques par RIC chez 10 patients atteints de LLC.

MATERIEL ET METHODES

Patients :

Cette étude est rétrospective, elle inclut 10 patients atteints de LLC ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH géno-identiques sur une période de 117 mois (avril 2002 – décembre 2011). Onze allogreffes ont été réalisées chez ces 10 patients dont l'âge moyen est de 47 ans (33 à 59) et le sex-ratio (M/F) de 1. Au diagnostic, 8 patients étaient au stade B et 2 patients au stade C de la classification de Binet (dont une LLC compliquée d'une anémie hémolytique auto-immune). Le traitement initial a comporté une poly chimiothérapie (CT) à base de CHOP chez 5 patients (RC : 1, RIC : 3, réfractaire :1), une intensification suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 4 patients qui ont bénéficié d'un traitement de rattrapage après rechute : à base de fludarabine chez 2 patients, à base de CT chez 2 patients (RC : 2, RIC : 2) et un traitement

à base de fludarabine chez un patient (réfractaire). En pré-allogreffe le statut de la maladie était chez 3 patients (30%) une rémission complète (RC), 5 patients (50%) une rémission incomplète (RIC) et 2 patients (20%) une maladie réfractaire (tableau I). Le délai diagnostic greffe est de 36 mois (13 à 69).

Paramètres	Patients
Nombre	10
Age (ans)	47 (33-59)
Sex-ratio (M/F)	1
Stade :	
B	8
C	2
Complication pré greffe	1 AHAI
Traitement avant Allogreffe :	
CHOP	5 pts
Intensification –Autogreffe	4 pts
Fludarabine	1 pt
Statut maladie à l'allogreffe :	
RC	3 (30%)
RIC	5 (50%)
Réfractaire	2 (20%)
Délai Diag-Greffe (mois)	36 (13-69)

Tableau I : Casuistique des 10 patients présentant une LLC

Le statut sérologique pré greffe des couples receveurs/ donneurs (R/D) a révélé une sérologie CMV (IgG-IgM) positive chez 9 patients et chez 10 donneurs (R+/D+ : 9 ; R-/D+ : 1), une sérologie hépatite B positive chez 1 patient qui a bénéficié d'une prophylaxie par des immunoglobulines anti HbS et dont le donneur a été vacciné contre l'hépatite B en pré greffe, et une sérologie D+/R- pour la toxoplasmose chez 5 couples D/R et les 5 patients ont reçu des mesures prophylactiques post greffe avec du Bactrim.

Protocole de transplantation

Tous les patients ont reçu un conditionnement à intensité réduite par chimiothérapie seule dans une chambre protégée sans flux laminaire. Le protocole du conditionnement a associé de la fludarabine 150 mg/m2 (30 mg/m2/j x 5 j de J-9 à J-5) et melphalan 140 mg/m2 (70 mg/m2 /j x2 les J-3 et J-2) chez 9 patients ; un patient a reçu de l'endoxan 2,25 g/m2 en remplacement du melphalan et Fludarabine à 90 mg/m2. Un patient en rechute après première allogreffe a bénéficié d'une 2ème allogreffe myéloablative à partir du même donneur.

Les greffons utilisés sont des cellules souches périphériques (CSP), pour tous les patients, obtenus par cytophérèse (Cobe Spectra, Gambro) à J5 et J6 après mobilisation des cellules chez les donneurs par G-CSF seul à la dose de 10 µg /Kg/j de J1 à J5. Les donneurs dont l'âge moyen est de 47 ans (25 – 57) et sex ratio 1 (5M et 5 F) sont géno-identiques issus de la fratrie des patients respectifs. La qualité des greffons par la quantification du taux de cellules CD34+ est faite par cytométrie en flux. Les patients ont reçu un taux moyen de cellules CD34+ de 7,1 x 106/Kg (2,51-13,8) (tableau II).

Traitement prophylactique

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD : graft versus host disease) a associé ciclosporine (peros 6 mg/Kg/j) et mycophénolate mofétil 2 g/j (J1 à J40) (tableau II).

Durant la période d'aplasie, tous les patients ont reçu des produits sanguins irradiés dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 6,5 g/l et un taux de plaquettes supérieur à 10 000 /mm3 en dehors d'un syndrome fébrile ou d'un épisode hémorragique. La prophylaxie anti infectieuse a comporté la prise par voie orale de ciflox 1 g/J, Fluconazole 200 mg/j et ercéfuryl 800 mg/j, fungizone 1 cuillère mesure x3/j, associée à une alimentation parentérale et bains de bouche par sérum bicarbonaté et fungizone.

La recherche de l'antigénémie CMV (pp60), révélant une réactivation virale à CMV et permettant ainsi un traitement pré emptif quand elle est positive, est réalisée par immunofluorescence dès sortie d'aplasie toutes les semaines jusqu'à J100.

Evaluation

La date de la prise du greffon est définie à partir du premier jour où les polynucléaires neutrophiles atteignent plus de 500 / mm3.

Le chimérisme chez le patient est analysé, à J30, J60 et J90, en biologie moléculaire par la méthode STR microsatellites (STR-PCR, Gene Scan Applied Biosystem).

La sévérité de la GVHD, aiguë et chronique, est établie selon les critères décrits antérieurement (10, 11).

Au 29/02/2012 le suivi médian est de 21 mois (3-118) pour les patients vivants. Les courbes de survie globale et de survie sans événements sont calculées par la méthode de Kaplan Meier.

Paramètres	Patients
Conditionnement à intensité réduite : Fludarabine 150 mg/m ² + Melphalan 140mg/m ² Fludarabine 90mg/m ² + Endoxan 2,25g/m ²	9 (90%) 1
Nombre d'allogreffes	11
Greffon : Source : CSP Taux de cellules CD34+ x10 ⁶ /kg	10 (100%) 7,10 (2,51-13,80)
Prophylaxie de la GVH	Ciclosporine + Mycophénolate mofétil
Médiane de suivi	21 mois (3 - 118)

Tableau II : Protocole de transplantation, prophylaxie GVHD et médiane de suivi

RESULTATS

Prise du greffon et besoins transfusionnels :

L'aplasie globale a été observée chez tous les patients (100%), d'une durée moyenne de 12 jours (9-23). Le délai de sortie d'aplasie, post-greffe, des polynucléaires neutrophiles à plus de 500/mm3 est en moyenne de 12 jours (10-15) et celui des plaquettes à plus de 20. 103/mm3 est de 11 jours (8-15). Seulement 5 pts (50%) ont nécessité des transfusions de culots globulaires avec une moyenne de 1,8 unités par patient (0-8) et 9 pts (90%) des transfusions plaquettaires avec une moyenne de 1,7 unités par patient (0-7). La durée moyenne d'hospitalisation en unité stérile, depuis le début du conditionnement, est de 25 jours (21-31) (tableau III).

Aplasia	10(100%)
Durée moyenne d'aplasie (J)	12 (9-23)
PN (J) : > 500	12 (10-15)
> 1000	12(10-15)
Plaq (J) : > 20 .000	11 (8-15)
> 50.000	12(10-16)
Besoins transfusionnels	
CG (Moyenne unité /pt)	1,8 (0- 8)
Plaq (Moyenne unité /pt)	1,7 (0 - 7)
Durée d'hospitalisation	25 (21- 31)

Tableau III : Prise du greffon, besoins transfusionnels et durée d'hospitalisation

Le chimérisme étudié chez tous les patients (tableau IV) montre un chimérisme donneur complet chez tous les patients à partir de J30 hormis pour un patient ayant rechuté au 5ème mois post greffe où le chimérisme était 36% donneur et a continué à baisser pour devenir 100%

receveur à la rechute.

Chimérisme (J) post greffe	% donneur	Nb pts
J 30	87% (36-100)	10
J 60	83% (16-100)	7
J 100	79% (13-100)	7
J 180	77% (0-100)	7
Après 1 an	97% (90-100)	5

Tableau IV: Le chimérisme des patients au cours du suivi post greffe de moelle osseuse

Principales complications (tableau V) :

Une infection sévère précoce, non documentée, a été observée chez 3pts (30%) dont une après deuxième allogreffe, pour rechute de la maladie, et qui a été fatale. Deux patients ont présenté une infection tardive (J127 et J180) (20%) à type d'aspergillose pulmonaire probable qui a bien évolué sous antifongiques.

La maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease, GVHD) aiguë a été observée chez 5 patients (50%) dont 4 patients (40%) avec un grade III-IV. Une GVHD chronique extensive chez cinq patients (71%).

Une réactivation virale à CMV est survenue chez 2pts (20%) après un délai médian post allogreffe de 97 jours (52-180)

Les complications	patients	évaluables	%
Les infections :		10	
Les infections sévères précoces	3		30%
Lies infections tardives (Aspergillose Pulmonaire)	2		20%
GVHD aiguë	5	10	50%
II	1		
III-IV	4		
GVHD chronique	5	7	71%
Limitée	0		
Extensive	5		
Réactivation CMV	2	10	20%
Rechute	1 (5 ^{ème} mois)		10%

Tableau V : Principales complications post allogreffe

Réponse au traitement et étude de la survie :

Cinq patients (50%) sont vivants avec une médiane de suivi de 21 mois (3 - 118) et cinq patients (50%) sont décédés.

Parmi les causes de décès, 4 sont en rapport avec la procédure (Transplant Related Mortality ; TRM) : 3 patients par GVHD aiguë digestive réfractaire grade III-IV (J30, J45, J47) et un patient décédé en aplasie post 2ème allogreffe (avec un conditionnement comportant Busilvex 12,8 mg/Kg, Aracytine 12 mg/m2 et Melphalan 140 mg/m2) et boost de CSP, pour rechute survenue au 5ème mois de la première allogreffe, après échec d'arrêt du traitement immunosuppresseur et injections de lymphocytes du donneur. Un patient est décédé à 34 mois suite à une perforation d'ulcère connu (tableau VI).

DEVENIR	Patients (n = 10)	%
Vivants	5	50
Décédés	5	50
TRM :	4	40
GVH aiguë digestive IV	3	
Infection précoce(après 2 ^{ème} allo)	1	
Perforation d'ulcère	1	10

Tableau VI : Devenir des patients et Causes de décès

La survie globale et la survie sans événement à 10 ans sont de 37% (figure 1).

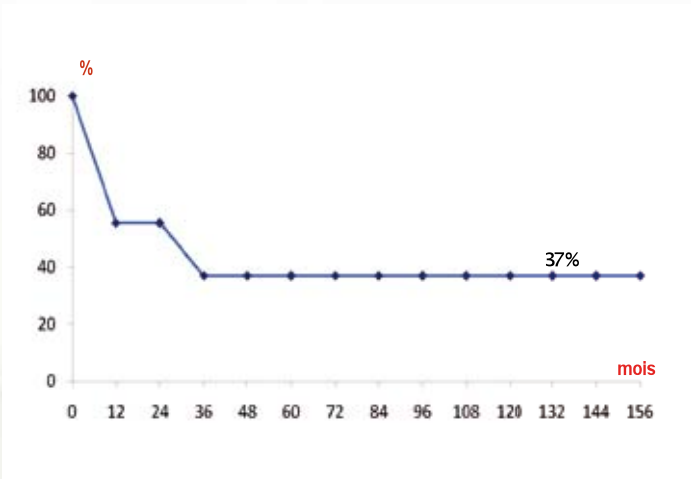


Figure 1 : Survie globale et survie sans événements à 10 ans : 37 %

DISCUSSION

L'histoire naturelle de la LLC est variable. La survie est corrélée au stade de la maladie (12,13) avec une survie allant de 2 ans (stade C) à plus de 10 ans (stade A). L'indication au traitement conventionnel dépend de la présence de cytopénies, de signes généraux, du syndrome tumoral et du dédoublement rapide de la lymphocytose (14). Aucun traitement conventionnel n'avait montré de supériorité par rapport à l'autre (3, 4). Plus récemment seule l'association chimio-immunothérapie par l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) a montré une différence de survie globale en faveur de ce traitement chez les sujets de moins de 65 ans et surtout dans les stades

B (15) après un recul, qui reste insuffisant, de 59 mois. Malgré cette avancée thérapeutique, la LLC reste une maladie incurable y compris après intensification suivie d'autogreffe de sauvetage où la rechute est liée à la réinfusion de cellules tumorales et à l'absence de l'effet graft versus leukemia ou GVL (6). L'allogreffe de CSH, contrairement à l'autogreffe, est associée à un plateau au niveau de la survie globale (OS) et de la survie sans maladie (DFS) suggérant que l'allogreffe peut amener une guérison chez certains patients (16, 17).

Dans notre série, l'allogreffe, avec un conditionnement à intensité réduite, à partir de CSP géno-identiques a porté sur 10 patients atteints de LLC dont l'âge moyen est 47 ans (33-59). La prise du greffon a été observée chez tous les patients après une durée d'aplasie de 12 jours en moyenne. Aucun décès n'a été observé durant le conditionnement ou durant l'aplasie lors de la première transplantation (un patient a bénéficié d'une deuxième allogreffe pour rechute et est décédé en aplasie). La TRM dans notre série est de 40%, se rapprochant de la série de Delgado, de 34% à 3 ans (18), qui inclut 21 patients allogreffés après un conditionnement identique à celui de notre série (Fludarabine-Melphalan) (âge moyen 54 ans ; 38% réfractaires et dont 10 patients après autogreffe), elle est plus élevée que dans les autres séries où la TRM oscille entre 16% et 28% (19, 20). Dans notre série la TRM est liée essentiellement à la GVH aiguë (3/4 décès). La GVH aiguë grade II-IV est observée dans 40 %, ce taux est comparable à ceux de la littérature qui est de 34 à 57% (18, 21) où les taux bas ont concerné les séries où les conditionnements utilisés avaient pour but la déplétion T in vivo par l'incorporation soit de l'alemtuzumab (18) ou du sérum anti lymphocytaire (21) dans le conditionnement. La GVH chronique extensive est plus importante dans notre série (71%) par rapport à la littérature qui oscille entre 21 et 58% (19, 20). Ce taux élevé de GVHC peut être en rapport, d'une part, avec l'utilisation de CSP et le taux de cellules CD34+ relativement élevé (7,1x10⁶/kg en moyenne) et, d'autre part, l'absence de déplétion T in vivo de notre conditionnement par rapport aux séries de la littérature (18, 19, 21). La survie globale et la survie sans rechute, à 3-5 ans, décrits dans la littérature sont de 48-72% et 39-67% respectivement (18, 20, 21, 22). Dans notre série, la survie globale et la survie sans rechute à 10 ans sont à 37% avec un plateau à partir de 36 mois. Le recul est plus long que celui décrit par la littérature et le nombre restreint de patients de notre série peuvent expliquer ces différences.

(La comparaison de nos résultats avec ceux décrits dans la littérature sont résumés dans le tableau VIII).

Réf	Nb pts	Age (extrêmes)	CT Réfractaire %	ATCD Auto-greffe %	RIC	Donneur Géo-Identique %	TRM % (années)	GVHA II-IV, %	GVHC Extensive, %	OS %	DFS %
18	41	52 (37-64)	15	17	Flu-Mel-Alem	78	28 (3)	37	10	65	39
	21	54 (34-64)	38	10	Flu-Mel	86	34 (3)	57	48	57	47
19	30	50 (34-64)	46	10	Flu-Bu-ATG	50	16 (2)	56	21	72	67
20	39	57 (34-70)	28	-	Flu-Cy-Ritux	90	28 (4)	45	58	48	44
21	90	53 (27-65)	24	32	Flu-Cy-ATG	39	23 (3)	34	52	66	42
22	82	56 (42-72)	87	4	FLU-LDTBI	63	23 (5)	55-66	49-53	50	39
C P M C	10	47 (33-59)	2 + 5RIC	40	Flu-Mel	100	40 (10)	50	71	37	37

Tableau VIII : Comparaison avec la littérature

Réf: référence; Nb: nombre; Pts: patients; CT: chimiothérapie; ATCD: antécédents; TRM: mortalité liée à la procédure; GVHA: GVH aiguë; GVHC: GVH chronique; OS: survie globale; DFS: survie sans rechute; Flu: fludarabine; Mel: melphalan; Alem: alemtuzumab; ATG: sérum anti lymphocytaire; Bu: busulfan; Cy: cyclophosphamide; Ritux: rituximab; LDTBI: irradiation corporelle totale à faible dose.

Les critères actuels d'indication à la greffe dans la LLC, chez le sujet de moins de 65 ans et disposant d'un donneur HLA compatible, sont ceux qui ont été dégagés dans le consensus de l'EBMT (23), à savoir : la maladie réfractaire ou la rechute précoce (moins de 12 mois) après un traitement à base d'un analogue de purine (Fludarabine), la rechute (moins de 24 mois) après une polychimiothérapie contenant un analogue de purine ou traitement équivalent comme l'intensification suivie d'autogreffe de CSH, la présence de la délétion p53 / mutation (del17p13).

Dans notre série, en raison de l'introduction relativement récente de la fludarabine dans notre centre, 5 patients ont été allogreffés après un traitement par CHOP (RC : 1, RIC : 3, réfractaire : 1), 4 après rechute post autogreffe dont 2 après un traitement de rattrapage par une CT à base de fludarabine (RC : 2, RIC : 2) et un patient réfractaire à la fludarabine.

En Algérie, la recherche de la délétion 17p n'est pas de pratique courante à l'heure actuelle et l'intensification suivie d'autogreffe de CSH dans la LLC a été abandonnée. Les critères d'indication à l'allogreffe reposeront sur la maladie réfractaire à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine (FCR).

CONCLUSION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne indolente du sujet âgé dont la survie est corrélée au stade de la maladie. L'association chimio-immunothérapie par l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) a montré une différence de survie globale par rapport aux autres traitements. Malgré cette avancée thérapeutique, la LLC reste une maladie incurable. L'allogreffe de CSH reste la seule alternative thérapeutique potentiellement curative avec un conditionnement à intensité réduite moins toxique que le conditionnement myéloablatif. La mortalité liée à la procédure et la morbidité font que l'allogreffe est proposée en deuxième ligne chez les patients à risque selon les critères de l'EBMT (23).

Bibliographie

- 1- Montserrat E, Gomis F, Vallespi T et al. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood* 1991; 78 : 1545-1551
- 2- Diehl LF, Karnell LH, Menck HR et al. The National Cancer Data Base report of age, gender, treatment, and outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; 86: 2684-2692
- 3- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med*; 333: 1052-1057
- 4- Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as single agent. *Blood* 1993; 81: 2878-2884
- 5- Seymour JF, Robertson LE, O'Brien S et al. Survival of young patients with chronic lymphocytic leukemia failing fludarabine therapy : a basis for the use of myeloablative therapies. *Leukemia Lymphoma* 1995; 18:493-496
- 6- Michallet M, Dreger P, Sutton L et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting and observation. *Blood* 2011; 117: 1516-1521
- 7- Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al. The EBMT activity survey 2009 : trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 485-501
- 8- Michallet M, Archimbaud E, Bandini G, et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1996; 124 (3): 311-315
- 9- Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five years follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (30): 4912-4920
- 10- Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in Human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304
- 11- Sullivan KM, Agura E, Anasetti C et al. Chronic graft versus host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991; 28: 250-259
- 12- Rai KR, Sawitsky A, Crontike EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-34
- 13- Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206

Bibliographie

- 14- Cheson BD, Bennett JM, Grever M et al. National Cancer Institute Sponsored Working Group guidelines For chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-7
- 15- Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Extended Follow up of the CLL8 Protocol, a Randomized Phase-III Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) Comparing Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) to FC Plus Rituximab (FCR) for Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results On Survival, Progression-Free Survival, Delayed Neutropenias and Secondary Malignancies Confirm Superiority of the FCR Regimen. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 ;120: Abstract 435.
- 16- Michallet M, Van Biezen A, Bandini G et al. Allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 553
- 17- Michallet M, Lê Q-H, Vernant JP et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures CLL : a retrospective analysis from the SFGM-TC registry. *Blood* 2006; 108: 848a
- 18- Delgado J, Pillai S, Benyamin R et al. The effect of in vivo T cell depletion with alemtuzumab on reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2008; 14: 1288-1297
- 19- Schetelig J, Van Biezen A, Brand R et al. Evidence of graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity-conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2747-2753
- 20- Khouri IF, Saliba RM, Admirand J et al. Graft-versus-leukemia effect after non myeloablative hematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2007; 137 : 355-363
- 21- Dreger P, Stilgenbauer S, Boettcher S et al. Prognostic factors for outcome of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) in poor risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final results from a prospective multicenter trial (GCLLSG CLL3X study) (abstract. *Blood* 2008;112: Abstract 565
- 22- Sorrow ML, Storer BE, Maloney DJ et al. Five years follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J clin Oncol* 2008; 26: 4912-4920
- 23- Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia : The EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12-17



PRIMA : étude pivot

Etude PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance) : 220 centres, 24 pays^(1,2)

- **Objectif** : Evaluer le bénéfice sur la survie sans progression d'un traitement d'entretien par MabThera® en 1^{ère} ligne chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire de forte masse tumorale et répondeurs à un traitement d'induction par MabThera® associé à une chimiothérapie.
- **Méthodologie** : Etude ouverte, internationale, multicentrique et randomisée composée de 2 phases de traitement. Lors de la phase d'induction, les patients ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP, R-CVP ou R-FCM, selon le choix du centre.
Les patients répondeurs (RC, RC_{nc} ou RP) au traitement d'induction ont ensuite été randomisés dans l'un des bras suivants :
 - entretien : MabThera® une cure de 375 mg/m² IV toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de 2 ans ;
 - observation : aucun traitement supplémentaire.

Une analyse intermédiaire était prévue au protocole après avoir observé 75% (n=258) du nombre total d'évènements planifiés (n=344). Ce nombre a été atteint après un suivi médian de 25 mois, en janvier 2009.

En septembre 2009, le DSMC (Data and Safety Monitoring Committee), comité indépendant, a examiné les résultats de l'analyse intermédiaire et a considéré que l'étude avait atteint son objectif principal. Il a recommandé de procéder à l'analyse finale de l'étude et de divulguer publiquement les résultats.

Analyse en ITT, évaluation par l'investigateur

- **Critère principal** : Survie sans progression (SSP)[▲].
- **Critères secondaires** :
 - Survie sans évènement (SSE),
 - Survie globale,
 - Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (TNT),
 - Temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (TNC),
 - Taux de réponse globale à la fin de la phase entretien/observation,
 - Taux de transformation à la 1^{ère} rechute,
 - Qualité de vie,
 - Tolérance.

RC : réponse complète ; RC_{nc} : réponse complète non confirmée ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; NE : non-évaluée ; ITT : intention de traiter.

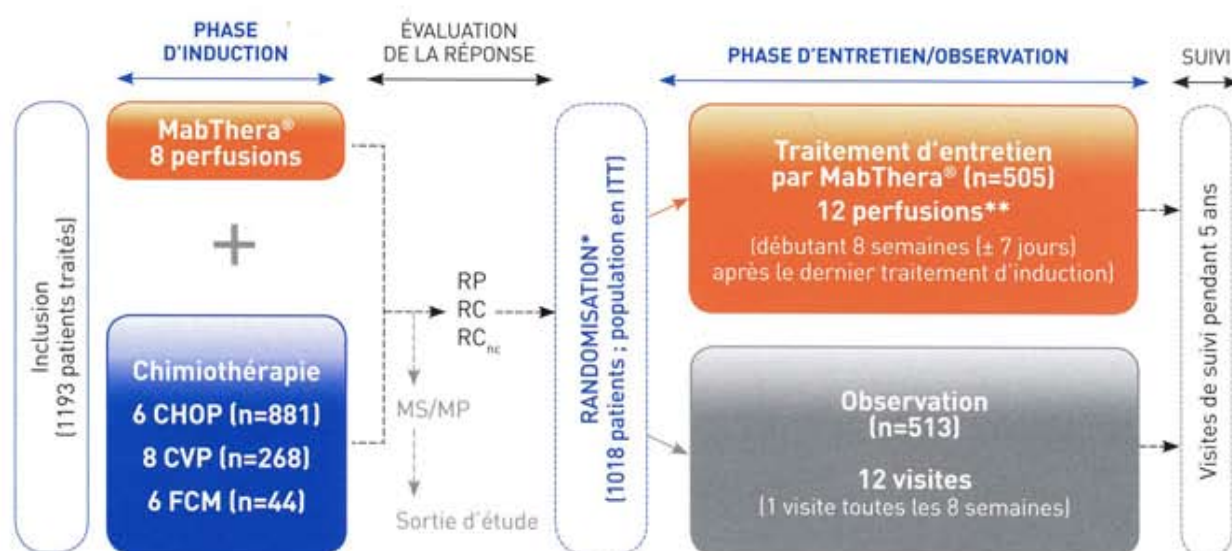
[▲] La survie sans progression est définie par le délai entre la randomisation et le premier évènement parmi : progression documentée, rechute ou décès (toutes causes).

1. Dossier d'AMM de MabThera® Module 5, Rapport d'étude M018264, p. 40-42, 54, 62-64, 70, 71, 78.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera®.

MabThera® en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

Schéma de l'étude



R-CHOP (6 cycles de 21 jours) : R : Rituximab** [375 mg/m² IV J1 cycles 1 à 6 + 2 doses supplémentaires à J1 du cycle 7 et J1 du cycle 8] ; Cyclophosphamide [750 mg/m² IV J1] ; Doxorubicine [50 mg/m² IV push J1] ; Vincristine [1,4 mg/m² IV push J1 ; dose max/cycle : 2 mg] ; Prednisone [100 mg/j *per os* J1 à J5 ; administré avant la perfusion de rituximab].

R-CVP (8 cycles de 21 jours) : R : Rituximab** [375 mg/m² IV J1 cycles 1 à 8] ; Cyclophosphamide [750 mg/m² IV push J1] ; Vincristine [1,4 mg/m² IV bolus J1 ; dose max/cycle : 2 mg] ; Prednisone [40 mg/m² *per os* J1 à J5 ; administré avant la perfusion de rituximab].

R-FCM (6 cycles de 28 jours) : R : Rituximab** [375 mg/m² IV J1 cycles 1 à 6 + 2 doses supplémentaires à J15 du cycle 1 et J15 du cycle 4] ; Fludarabine [25 mg/m² IV J1 à J3] ; Cyclophosphamide [200 mg/m² IV J1 à J3] ; Mitoxantrone [6 mg/m² IV J1].

* Stratification selon le traitement d'induction, le centre, la région et la réponse au traitement d'induction.

** Une prémédication par analgésique/antipyrétique et un agent antihistaminique a été administrée 30 minutes avant chaque perfusion de Rituximab.

MabThera®
Rituximab

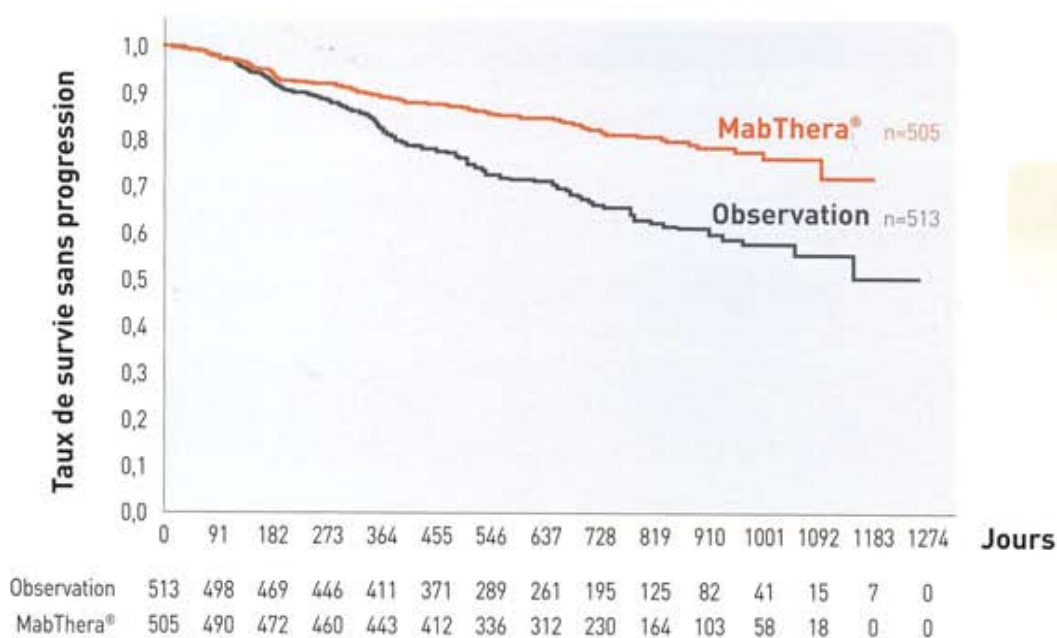


Critère principal : Survie Sans Progression

Augmentation significative de la survie sans progression ^(1,2)

Survie sans progression en ITT (n=1018)

Durée médiane d'observation : 25 mois



HR = 0,50
IC95% [0,39-0,64]
p<0,0001

Médianes non atteintes dans les 2 bras au moment de l'analyse

Pour vos patients atteints de lymphome folliculaire en 1^{ère} ligne répondeurs au traitement d'induction par R-chimio*,
MabThera® en traitement d'entretien entraîne une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative de la survie sans progression par rapport au bras observation ⁽²⁾

HR : hazard ratio

* Chimio = CHOP, CVP ou FCM

1. Dossier d'AMM de MabThera® Module 5, Rapport d'étude M018264, p.87, 90, 92, 95.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera®

TRAITEMENT DU MYELOME MULTIPLE

XAVIER LELEU, THIERRY FACON

Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHRU, Lille (France)

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération dans la moelle osseuse de plasmocytes malins (1). Le myélome représente 5 000 nouveaux cas recensés chaque année, et on dénombre de l'ordre de 15 000 malades en France. Le myélome est la deuxième hémopathie en fréquence, représentant 2% de tous les cancers, après le lymphome non hodgkinien. La fréquence du myélome augmente avec l'âge, l'âge moyen au diagnostic se situe autour de 70 ans; seuls 3% des patients ont moins de 40 ans.

Au cours des 10 dernières années, nous avons assisté à des progrès considérables en matière de traitement du myélome, grâce à l'introduction des nouveaux médicaments de la famille des inhibiteurs du protéasome dont le chef de file est le Bortézomib et la famille des IMiDs (immunomodulateurs) dont le chef de file est le Thalidomide. Ces progrès thérapeutiques se traduisent par un allongement de la survie des patients en médiane entre 5 et 7 ans, pourtant le myélome reste systématiquement une maladie mortelle à ce jour.

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de comorbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (de façon générale, les patients de plus de 65 ans).

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111(6): 2962-72.



MYELOME MULTIPLE : TRAITEMENT DES SUJETS AGES ET NON ELIGIBLES A UNE INTENSIFICATION

XAVIER LELEU, THIERRY FACON

Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHRU, Lille (France)

INTRODUCTION

Dans une analyse récente couvrant une période de 35 ans, il a été constaté une tendance à l'amélioration de la survie globale des patients atteints de myélome, et ce quel que soit l'âge au diagnostic. Cette amélioration a été attribuée à l'introduction des nouveaux agents. Cependant, cette amélioration n'est statistiquement significative que pour le groupe des patients âgés de moins de 65 ans au moment du diagnostic (2). En effet, l'histoire naturelle de la maladie myélomateuse chez les sujets âgés est beaucoup plus complexe dans la mesure où cette notion de patients âgés couvre en réalité un groupe très hétérogène de patients qui ne sont pas nécessairement comparables. Au-delà de la notion de l'âge civil, et afin de mieux cerner ces patients âgés, il est impératif de tenir compte des modifications physiologiques liées à l'âge, mais également de la notion de «comorbidité» et de «polymédication», situations assez fréquentes chez les patients âgés. D'autre part, le statut cognitif et psychologique, de même que le statut nutritionnel et la notion d'autonomie sont également à prendre en compte. Enfin, il est indéniable que l'environnement familial et social peut jouer un rôle important, s'agissant de la prise en charge de patients âgés. L'ensemble de ces paramètres met en exergue l'importance de l'évaluation gériatrique chez ces patients (2).

IMPACT DE LA REPONSE COMPLETE DANS LE MYELOME DU SUJET AGE

Avant l'ère des nouveaux médicaments, il était quasiment exceptionnel de pouvoir obtenir une rémission complète dans le myélome. Naturellement, la question du bénéfice potentiel de l'obtention d'une rémission complète chez un patient âgé atteint de myélome, l'ère des nouveaux agents est posée. Dans une méta-analyse ayant inclus 3 études randomisées de phase III (n=1175 malades), Gay et al. ont pu montrer un bénéfice statistique significatif, tant au niveau de la survie sans progression qu'au niveau de la survie globale en faveur des patients âgés ayant pu obtenir une rémission complète au décours de leur traitement. Ce bénéfice est aussi démontré dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans (3).

OPTIONS DE TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE CHEZ LE SUJET AGE

1) MELPHALAN-PREDNISONE-THALIDOMIDE (MPT)

La combinaison incluant le MELPHALAN, la PREDNISONE et le THALIDOMIDE a été la première à être approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du myélome du sujet âgé. Une méta-analyse et une revue systématique des 6 études randomisées de phase III qui

ont comparé cette combinaison par rapport au schéma traditionnel historique de type MELPHALAN-PREDNISONE, a clairement montré que le schéma MPT est significativement supérieur au schéma MP en termes de réponse objective, d'obtention de rémission complète, de survie sans progression ou sans événement, mais pas en matière de survie globale (4). Dans ces différentes études, on constate que le taux de rémission complète est aux alentours de 10 à 15% maximum. La limite principale de cette combinaison thérapeutique est son profil de tolérance avec une incidence élevée des événements thromboemboliques et de neuropathie périphérique, obligeant environ 40 à 45% des patients à arrêter le traitement (5, 6). D'autres combinaisons à base de Thalidomide ont été développées, telles que le CTD (Thalidomide -Cyclophosphamide et Dexaméthasone) (7). Le Thalidomide a été également testée avec la Dexaméthasone seule (8). Le développement des schémas à base de Thalidomide chez le sujet âgé avec un myélome illustre clairement la problématique de l'équilibre entre toxicité et efficacité quand il s'agit de s'adresser à des patients âgés et potentiellement fragiles.

2) MELPHALAN-PREDNISONE ET BORTEZOMIB (MPV)

La combinaison incluant MELPHALAN, PREDNISONE et BORTEZOMIB (MPV) est la deuxième combinaison approuvée en Europe pour le traitement de première ligne du myélome du sujet âgé. Cette combinaison a été validée à travers une étude de phase III internationale randomisée dite étude VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma) (9). Cette étude a montré un bénéfice à la fois en termes de survie sans progression qu'en termes de survie globale en faveur du bras MPV. Les résultats de cette étude ont été mis à jour récemment avec un long suivi médian de 60 mois, confirmant le bénéfice de survie en faveur du bras MPV. La survie globale à 5 ans est de 46% dans le bras MPV versus 34% dans le bras MP seul (10). Au niveau des effets secondaires, la complication principale observée dans le bras MPV est celle de la neuropathie périphérique sensorielle avec une incidence d'environ 14% de grade III-IV contre 0 dans le bras MP.

3) BENDAMUSTINE PREDNISONE

La combinaison BENDAMUSTINE PREDNISONE est la 3ème et dernière à avoir fait l'objet d'un enregistrement dans le myélome du sujet âgé par l'EMA (11). Cependant, l'indication thérapeutique est très restreinte, réservée aux patients ne pouvant recevoir le thalidomide ou le bortezomib du fait d'une neuropathie pré-existante, ce qui concerne moins de 1% des myélomes.

COMMENT AMELIORER LE DEVENIR DU MYELOME DU SUJET AGE

Afin d'améliorer les résultats des traitements de première ligne du myélome du sujet âgé par rapport aux résultats déjà obtenus par les combinaisons de type MPT ou MPV, plusieurs options sont envisageables.

- **Bortézomib sous-cutané** : l'administration hebdomadaire du BORTEZOMIB à la place d'une administration bi-hebdomadaire a été une première voie dans le sens de l'optimisation des traitements chez le sujet âgé, avec une diminution significative des neuropathies surtout graves (12, 13). L'approbation récente de l'utilisation du BORTEZOMIB en administration sous-cutanée à la place d'une administration intraveineuse représente également une avancée importante dans le sens d'une amélioration de la tolérance du BORTEZOMIB. Dans une étude de phase III chez des patients en rechute, il a été observé que l'utilisation du BORTEZOMIB par voie sous-cutanée permet de réduire significativement les toxicités de tous grades mais surtout les toxicités neurologiques sévères de grade III et IV, sans que cela n'altère significativement les niveaux de réponse de la maladie (14). Même si l'utilisation d'une administration mono-hebdomadaire semble s'accompagner d'une cinétique de réponse plus lente, cela permet au patient de ne pas arrêter précocement le traitement et de recevoir la dose planifiée.

- **Le traitement d'entretien** a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques. Mateos et al. (12) a testé un traitement d'entretien de type Bortézomib + Thalidomide ou Bortézomib + Prednisone. L'essai de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, MM015 a étudié le lénalidomide en monothérapie (15). Cette étude de phase 3 évaluait, chez les patients de plus de 65 ans non éligibles à une autogreffe, l'efficacité d'une maintenance par lénalidomide après induction par Melphalan-Prednisone-Lénalidomide (MPR-R, 152 patients), comparée à une induction par Melphalan-Prednisone-Lénalidomide (MPR, 153 patients) ou Melphalan-Prednisone (MP, 154 patients) sans maintenance. L'âge médian était de 71 ans. La maintenance comportait du lénalidomide (10 mg par jour de J1 à J28) pour le bras MPR-R ou du placebo selon le même schéma pour les bras MPR et MP, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Tous les patients recevaient une prophylaxie anti-thrombotique par aspirine (75 à 100 mg/jour) pendant l'induction. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Alors que le taux de réponse était plus élevé dans les 2 bras MPR-R et MPR que dans le bras MP, la durée de réponse était significativement plus longue dans le bras MPR-R que dans le bras MPR ou le bras MP. Après un suivi médian de 30 mois, la médiane de survie sans progression était significativement plus longue dans le bras MPR-R avec maintenance, mais il n'y avait pas de différence significative entre les bras MPR et MP. Ce bénéfice en termes de survie sans progression dans le bras MPR-R était confirmé dans tous les sous-groupes de patients, excepté chez les patients de plus de 75 ans pour lesquels la différence n'était pas significative. La survie globale à 3 ans ne différait pas significativement entre les 3 bras. Sur le plan de la toxicité, l'effet indésirable le plus

fréquent était la myélosuppression, avec neutropénie de grade 4 chez 35% des patients MPR-R, 32% des patients MPR comparé à 8% des patients MP. Le taux de thrombose veineuse profonde de grade 3 ou 4 était de 3% chez les patients sous lénalidomide et 1% chez les patients MP. Le taux de cancers secondaires à 3 ans était de 7% avec MPR-R, 7% avec MPR, comparé à 3% avec MP.

Malgré leur caractère attractif, les 3 options précédentes ne sont pas encore considérées aujourd'hui comme des alternatives valides aux traitements actuels de référence, à savoir MPT et MPV.

- **Essai IFM2007-01/FIRST**. Si les combinaisons à base de Lénalidomide ne peuvent pas être considérées aujourd'hui comme un standard de traitement de première ligne du myélome du sujet âgé, il est possible que les résultats de l'essai IFM2007-01 (Intergroupe Francophone du Myélome Multiple) change cette problématique efficacité/tolérance de l'utilisation du lénalidomide en première ligne du myélome du sujet âgé. Cet essai compare Rd jusqu'à progression, à Rd et MPT bornés à 18 mois, et sera pour la première fois présenté à l'ASH 2013 en séance plénière. Il est possible que la combinaison de deux drogues à base de lénalidomide respecte mieux l'équilibre efficacité / tolérance chez les sujets âgés, très âgés et ayant des comorbidités et représente une plateforme plus facile à utiliser dans cette population de patients dans l'avenir.

- **Vers des nouvelles générations d'agents thérapeutiques avec des profils de tolérance améliorés : l'exemple du carfilzomib**. Le Carfilzomib (PX-171) qui vient d'être approuvé dans le traitement du myélome en rechute aux Etats-Unis (Kyprolis®) est un inhibiteur du protéasome de nouvelle génération. Il est un inhibiteur irréversible et sélectif de la sous-unité bêta 5 du protéasome portant l'activité chymo-trypsine, et surtout de l'immunoprotéasome (beta 5i), surexprimé dans les plasmocytes tumoraux. Il en résulte une inhibition plus profonde et plus prolongée du protéasome qu'avec le bortézomib. Le Carfilzomib appartient à la famille des Epoxy-Cétones, différente de celles des Boronates à laquelle appartient le bortézomib. L'un des avantages du carfilzomib, en dépit de son utilisation intraveineuse est l'absence quasi-complète de neuropathies périphériques dans le profil de toxicité. Une association novatrice du carfilzomib et d'un alkylant a été rapportée par le Pr Palumbo sous la forme d'une phase II testant la réalisation de 9 cycles Carfilzomib (36 mg/m² J1 J2 J8 J9 J15 J16) + Cyclophosphamide (300 mg/m² J1 J8 J15) + dexaméthasone (40 mg J1 J8 J15 J22) (CCd) chez 58 patients (55-86) avec un âge médian de 71 ans et un MM de novo (16). Cette association présente une tolérance tout à fait satisfaisante avec neutropénie de grade 3 ou 4 dans 15% des cas et 7% de neuropathie de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs essentiellement de grade 1-2 dans 41% des cas et à type de fatigue 44% de grade 1-2 également. En termes d'efficacité cette association paraît extrêmement prometteuse avec 100% de réponses au moins partielle (RP) après 9 cycles et 77% de très bonne réponse partielle. La survie sans progression et globale à 1 an sont respectivement de 88 et 87%. Il est à noter qu'une phase d'entretien jusqu'à progression ou intolé-

rance est programmée par carfilzomib seul à la posologie de 36 mg/m² J1 J2 J15 J16 et reprise J28. Ces résultats encourageants nécessitent bien entendu une confirmation à plus long terme mais reposent la question du choix de l'agent alkylant dans le cadre de combinaisons plus ou moins complexe, le cyclophosphamide s'accompagnant classiquement d'une moindre toxicité hématologique que le melphalan, plus particulièrement chez des patients fragiles ou en situation d'insuffisance rénale.

Toutefois l'association carfilzomib + classique MP présente une efficacité et une tolérance tout à fait satisfaisante également, ces résultats ont été récemment rapportés lors du dernier ASCO (American Society of Clinical Oncology) par P Moreau et al. dans le cadre d'un essai de l'IFM (Carmysap) de phase I/II (17). Cette association thérapeutique devrait faire l'objet d'une prochaine grande étude de phase III en première ligne chez le sujet âgé avec un MM de novo (Carfilzomib +MP versus Bortezomib +MP) et d'une phase I/II étudiant la place du Carfilzomib hebdomadaire +MP (IFM2012-03).

- **Le rajout d'une quatrième drogue** a été testé mais ne semble pas apporter un réel bénéfice significatif. Les drogues disponibles à ce jour ne permettent pas de combinaisons à 4 agents thérapeutiques à ce jour, en partie parce que les schémas ont des profils de tolérance difficiles (18). Il a été clairement montré dans le myélome qu'un gain de réponse, dont complète, associé à un profil de tolérance défavorable ne se traduisait pas par une prolongation des survies dans le myélome du sujet âgé (19). De nouvelles classes thérapeutiques vont voir le jour dans un avenir proche, telles que les anticorps monoclonaux, dont le profil de tolérance est connu et très favorable, permettant alors un espoir de voir des combinaisons à 4 drogues devenir intéressantes.

SUJETS TRES AGES (au-delà de 75 ans)

Une étude récente conduite au sein de l'IFM a montré que la survie globale chez ces patients très âgés est très encourageante avec des médianes de 37.6 mois pour l'ensemble des patients de plus de 75 ans et de 30 mois pour les plus de 80 ans, ce qui confirme l'impact positif de l'utilisation maintenant courante des anciennes « nouvelles molécules » soit thalidomide, bortezomib et lénalidomide (20). Cet impact positif thérapeutique chez les plus âgés est confirmé par une étude émanant de l'hôpital de Rochester avec une amélioration de la survie à 1 an, toutefois les patients de présentation très fragile (co-morbidités sévères) ne bénéficient pas de ces progrès thérapeutiques (21). Une étude néerlandaise à partir d'un registre de suivi régional des MM de plus de 65 ans a analysé les séquences de traitement reçu par ces patients entre 2004 et 2009 (22). Il est rapporté un bénéfice en survie globale significatif pour toutes les tranches d'âge, de 40 mois de gain pour les 66-69 ans à 13 mois en médiane pour les plus de 80 ans, en cas d'utilisation d'un IMiD en première ligne comparativement à un schéma à base d'alkylant seulement.

EVALUATION GERIATRIQUE POUR LES PATIENTS LES PLUS AGES ET LES PLUS FRAGILES

L'amélioration en matière de traitements de support chez des patients âgés et fragiles avec de nombreuses comorbidités revêt une extrême importance. Ceci va de pair avec l'évaluation gériatrique globale qui doit pouvoir être proposée à ces patients car la notion de l'âge civil à elle seule ne peut pas suffire à cerner le terrain de ce type de patients. Ainsi un schéma d'adaptation précis de modification des posologies ou encore des modalités d'administration des différentes combinaisons existantes est payante sur le long terme. La meilleure illustration est celle du protocole IFM 01-01 qui a testé la combinaison MPT versus MP chez les patients très âgés de plus de 75 ans, avec des doses réduites de la posologie de MELPHALAN à 0,2 mg/kg/jour au lieu de la posologie classique de 0,25 mg /kg /jour (23). De façon similaire, la THALIDOMIDE a été administrée à posologie réduite, soit 100 mg /jour. L'adaptation de ces posologies a permis de réduire significativement les toxicités dans cette cohorte de patients très âgés, ce qui a contribué indirectement à davantage de survie observée en faveur du bras MPT versus MP.

CONCLUSIONS

Le spectre des traitements du myélome du sujet âgé s'est nettement modifié au cours des 5 dernières années, essentiellement basé sur le socle MP en Europe et globalement hors USA alors que le socle Dexaméthasone était privilégié aux USA. Ces nouvelles combinaisons, notamment la combinaison de type MPV, permettent l'obtention d'un taux de rémission complète jamais atteint jusque là dans cette tranche de population, avec des données de survie sur un suivi relativement long. Les futures plateformes de développement des traitements de première ligne du Myélome du sujet âgé et non éligible à l'intensification thérapeutique seront probablement basées sur le protocole MP ou cyclophosphamide prednisone/dexaméthasone et sur la combinaison du lénalidomide à la dexaméthasone (non encore approuvée cependant en Europe). L'émergence de nouveaux médicaments et de nouvelles combinaisons ne doit pas faire oublier que les progrès passent avant tout par l'optimisation des schémas d'administration des combinaisons déjà approuvées, une piste sérieuse pour améliorer le devenir global de ces patients. Les améliorations en termes d'efficacité et de profil de tolérance des traitements spécifiques du Myélome du sujet âgé ne pourront être optimisés qu'en parallèle d'une meilleure évaluation de l'état général et des comorbidités de ces patients. Cette évaluation s'avère de plus en plus indispensable, nécessitant une collaboration rapprochée entre les différents spécialistes, surtout hématologues et gériatres. Plusieurs autres questions restent ouvertes pour les années à venir, à savoir le rôle des traitements d'entretien dans cette tranche de population, mais également l'opportunité ou non de stratifier le traitement chez ces patients en fonction des facteurs de risque de la maladie.

Bibliographie

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6): 2962-72.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Blade J, Mateos MV et al. Personalized therapy multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118(17): 4519-29.
3. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117(11): 3025-31.
4. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011; 25(4): 689-96.
5. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9594): 1209-18.
6. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112(8): 3107-14.
7. Morgan GJ. Further analyses of the Myeloma IX Study. *Lancet* 2011; 378(9793): 768-9.
8. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113(15): 3435-42.
9. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9): 906-17.
10. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(4): 448-55.
11. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachsel K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D; East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of Bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone- a randomized phase III study of East German Study Group of hematology and oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Apr;132(4):205-12.

Bibliographie

12. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, de Paz R et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 934-41.
13. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116(23): 4745-53.
14. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431-40.
15. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759-69.
16. Palumbo A, Bringhen S, Villani O, Siniscalchi A, Russo E, Uccello G, et al. Carfilzomib, Cyclophosphamide and dexamethasone (CCd) for newly diagnosed multiple myeloma patients. Abstract 730, ASH meeting 2012.
17. Moreau P, Kolb B, Hulin C, Benboubker L, Tiab M, Blin N, et al. Phase I/II study of Carfilzomib plus Melphalan-Prednisone in elderly patients with de novo multiple myeloma. *A J Clin Oncol* 2012; abstract ASCO.
18. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34):5101-9.
19. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high dose dexamethasone versus lenalidomide low dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29-37.
20. Hulin C, Rodon P, Campion L, Roussel M, Leleu X, Marit G, et al. Clinical characteristics, chromosomal abnormalities and outcomes in very elderly patients with multiple myeloma: the IFM experience. Abstract 204, ASH meeting 2012.
21. Johnpulle R, Sindhu S, Nichols L, Dimitroff L, Patel M, Kouldes P, et al. Impact of new therapies on the survival of elderly (≥ 75 years of age) previously untreated patients with multiple myeloma in a community hospital. Abstract 4251, ASH meeting 2012.
22. Verelst S, Van Norden Y, Blommestein HM, Roobol J, Schoenmaker, Sonneveld P. Treatment sequencing and efficacy in newly diagnosed non-transplant eligible patients in the Netherlands: A population based study. Abstract 901, ASH meeting 2012
23. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3664-70.

MYELOME MULTIPLE : TRAITEMENT DES PATIENTS ELIGIBLES A UNE INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE

XAVIER LELEU, THIERRY FACON

Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHRU, Lille (France)

En 2013, un schéma comprenant d'emblée en première ligne thérapeutique une autogreffe reste le traitement standard en première ligne du sujet jeune, associée aux nouveaux agents en induction, en consolidation et bientôt en maintenance.

1) INDUCTION

Le traitement d'induction a longtemps été l'association VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone). L'utilisation des nouveaux agents (bortézomib, thalidomide et lénalidomide) a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de réponse complète (RC) avant la procédure d'intensification. Actuellement, en France, le traitement d'induction de référence est l'association VTD (bortézomib, thalidomide et dexaméthasone). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour. Le schéma du protocole de phase 3 IFM 2007-02 (vTD) était constitué de doses réduites, à savoir Bortézomib 1.0 mg/m² aux jours 1, 4, 8, 11, Thalidomide 100 mg par jour et Dexaméthasone 40 mg par jour de J1 à J4 et de J8 à J11. Les cycles sont espacés de 21 jours et 3 cycles sont réalisés avant le recueil de cellules souches hématopoïétiques et l'intensification thérapeutique. Le taux de réponse global s'élève à 93% avec 51% de réponse complète (RC) et très bonne réponse partielle (TBRP). La principale toxicité rencontrée est la neuropathie périphérique liée au bortézomib et au thalidomide chez 56% des patients dont 14% de grade ≥ 3. Mais le risque infectieux, thromboembolique, digestif ne doit pas être sous-estimé. Même si le vTD de l'IFM s'avérait moins toxique, il était aussi moins efficace. Le schéma de VTd recommandé est à ce jour celui des Italiens ou le bortézomib est donné à 1.3 mg/m² schéma bi-hebdomadaire et le thalidomide à 100 mg/jour pour 3 à 4 cycles au maximum pour améliorer le profil de tolérance notamment neurologique de cette association.

D'autres combinaisons à 3 agents thérapeutiques comprenant le bortézomib comme socle ont été étudiées, tels que VCd (bortézomib, cyclophosphamide et lénalidomide), PAD (bortézomib, adriamycine et lénalidomide), ou CyBord (bortézomib 1.6mg/m² hebdomadaire, cyclophosphamide et lénalidomide). Il n'y a pas eu d'essai comparatif formel de ces schémas à ce jour. Une méta-analyse récente basée sur l'ensemble des essais de phase 3 de première ligne dans le myélome éligible à l'intensification a cependant montré que les bras comprenant du bortézomib dans un schéma à 3 agents thérapeutiques étaient supérieurs à tous les autres bras (à base d'alkylants, d'anthracycline ou de thalidomide) (1).

Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer le schéma VRD dans lequel le thalidomide est remplacé par le lénalidomide, avec l'espoir d'un meilleur profil de tolérance. L'essai IFM 2008 pilote semble confirmer les résultats remarquables de cette association tant sur le taux des réponses, que celui des RC et même des « stringents » RC. Il persiste cependant des neuropathies et la myélosuppression induite par le lénalidomide devient le premier effet indésirable hématologique. Ce schéma semble prometteur et a été retenu comme le schéma d'induction de l'essai de phase 3 IFM 2009/DFCI qui repose la question de l'autogreffe de cellules souches périphériques

à l'ère des nouveaux agents thérapeutiques et surtout à l'ère du VRD.

Les inhibiteurs du protéasome de nouvelle génération

Le Carfilzomib. Le Carfilzomib se combine parfaitement avec un IMiDs et la dexaméthasone de part son excellent profil de tolérance dans le traitement des patients ayant un myélome symptomatique au diagnostic.

Une première étude de phase II, rapportée par P. Sonneveld et al. a testé la combinaison Carfilzomib + Thalidomide + dexaméthasone (CTd) en première ligne des sujets jeunes, en induction et consolidation de 4 cures incluant le carfilzomib de 20 à 27 mg/m² à J1 J2, J8 J9, J15 J16 tous les 28 jours, Thalidomide 200 mg/j J1 à J28 en induction puis à 50 mg/jour en consolidation et dexaméthasone 40 mg hebdomadaire tous les 28 jours après intensification thérapeutique (Melphalan 200 mg/m²) (2). Les malades ayant une insuffisance rénale terminale avec clairance <15 ml/mn étaient exclus. Sur les 50 malades inclus, dont 13 avec un myélome de haut risque cytogénétique, 39 avaient fini la séquence thérapeutique. Le taux de réponse supérieure à RP avant l'autogreffe est de 90% (dont 60% de TBRP et 18% de RC). Après traitement intensif le taux de réponse globale ne varie pas mais le taux de TBRP et de RC sont respectivement converties à 83% et 43%. Le degré de réponse ne diffère pas chez les sujets de haut risque. La survie sans progression supérieure à 80% avec une médiane de suivi encore faible de 14 mois. Comme attendu la toxicité neurologique est limitée (19% de grade 1-2 et 3% de grade 3). Les principaux effets secondaires sont digestifs (22% de grade 1-2 et 6% de grade 3) et cutanés (8% de grade 1-2 et 12% de grade 3). Pour la suite, une extension de cette phase II est prévue en escaladant la dose de carfilzomib jusqu'à 45 mg/m².

Dans la même optique, une étude de phase I/II comprenant du Carfilzomib dans une quadrithérapie nommée « CYCLONE » a été rapportée par J. Mikhael (3). Dans cette étude le Carfilzomib est administré à 36 mg/m² en six injections classiques (J1 J2, J8 J9, J15 J16), le Thalidomide est utilisé à 100 mg/j 28 jours sur 28, l'endoxan à 300 mg/m² J1, J8, J15 et la dexaméthasone à 40 mg/semaine. Trente huit malades ont été traités avec un recul médian de 11,6 mois. Le taux de réponse à 4 cycles est impressionnant avec 96% de réponse globale dont 74% supérieure ou égale à TBRP. On note 93% de réponse après deux cycles mais la qualité de la réponse augmente à chaque cycle. Les effets secondaires de grade 3 et 4 (58%) sont essentiellement hématologiques (20%) et cardiovasculaires. Neuf cas de neuropathies de grade 1 ont été rapportés sans cas de grade supérieur ou égal à 2. Aucun échec de recueil de cellules souches hématopoïétiques n'a été observé. Il semble donc que la combinaison « CYCLONE » puisse être dévastatrice pour les plasmocytes tumoraux, semble-t-il sans trop de toxicité du fait de l'adaptation des doses de thalidomide et en tirant partie de l'efficacité prometteuse avancée par l'association Bortézomib, Endoxan, dexaméthasone.

L'association Carfilzomib, Lenalidomide et dexaméthasone, apparaissant déjà prometteuse l'année dernière, a été rapportée par N. Korde avec analyse complémentaire de la maladie résiduelle, des données de PET scanner et de l'activité du protéasome (4). Dans cette étude le car-

filzomib (20/36 mg/m² à J1 J2, J8 J9, J15 J16) est associé au Lenalidomide 25 mg de J1 à J21 et à la dexaméthasone 40 mg/semaine. Huit cycles ont été administrés avec recueil des cellules souches à 4 cycles pour les sujets éligibles à l'intensification. Un traitement d'entretien par Lenalidomide 10 mg/j (J1 à J21) était planifié pour une durée de douze cycles. Les résultats de 20 malades sur 28 inclus, ayant fini l'étude ont été présentés. Après seulement 2 cycles 5 malades sont en RC et 10 sont en TBRP. Seuls 8 malades ont terminé les 8 premiers cycles. Sur ces 8 patients, 6 sont en nRC ou sRC. Au total, sur 10 malades en RC, tous sont en maladie résiduelle négative. La toxicité hématologique est raisonnable (pas de thrombopénie ni de neutropénie de grade 3-4) mais on note une élévation des transaminases de grade 3-4 dans 20% des cas. Cette combinaison semble donc au moins aussi efficace que l'association bortezomib/Lenalidomide/dexaméthasone, sans la toxicité neurologique. Plus de recul est bien sûr nécessaire sur la survie sans progression et la survie globale. En particulier, il n'y a pas encore de données sur l'efficacité du bortezomib chez les malades rechutant après cette combinaison et sur l'effet de ce traitement sur la sélection de sous clones plasmocytaires.

Le MLN9708. Le premier inhibiteur du protéasome qui s'utilise per os en développement est celui de Millenium, le MLN9708, appartenant à la famille des boronates. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité chymo-trypsine de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S qui a fait la preuve de son efficacité en monothérapie, puis en association chez les malades en rechute. Les premières données suggèrent que cet inhibiteur du protéasome est peu neurotoxique (10% de neuropathies périphériques de grade 1-2).

Une étude de phase I/II testant l'association MLN9708, Lenalidomide et dexaméthasone (une combinaison entièrement orale) chez les malades au diagnostic, présentée par S Kumar et al. (5) Dans cette étude, le MLN9708 4 mg dose fixe est administré de façon hebdomadaire à J1, J8 et J15, associé au Lénalidomide 25 mg de J1 à J21 et à la dexaméthasone 40 mg/semaine. Douze cycles de 28 jours sont prévus en induction, suivis d'un entretien par MLN9708 hebdomadaire (J1, J8, J15) par cycles de 28 jours. Au total, ont été traités 15 patients dans la phase I et 53 dans la phase II, d'âge compris entre 34 et 86 ans. Trente huit % des malades ont reçu au moins 8 cycles. La réponse globale, évaluée sur 52 patients de la phase II est de 90 %, dont 23% en RC et 35% en TBRP. La maladie résiduelle évaluée sur 9 malades est négative dans 7 cas. Encore une fois pour cette étude, peu de recul. Aucun échec du recueil de cellules souches n'a été observé. La toxicité de ce schéma n'est pas négligeable avec 50% des malades ayant une toxicité de grade 3. Cependant, malgré un décès lié à une pneumopathie au VRS, une des principales manifestations est le rash cutané (68% tous grade et 18% de grade 3). Le taux de neuropathies périphériques est notable 32% (tous grade) dont 3% de grade 3. Les nausées et vomissements peuvent représenter un obstacle à ce traitement administré entièrement per os. Il s'agit donc d'une combinaison efficace, entièrement administrée per os qui est en cours d'évaluation en phase III en première ligne (Lenalidomide+ dex+ MLN9708 vs. Lenalidomide+ dex+ placebo)

Faut-il « retraiter » les mauvais répondeurs au traitement d'induction avant l'intensification ?

Il y a déjà eu un nombre significatif d'études conduites, cependant une nouvelle était rapportée à l'ASH (American Society of Hematology) en 2012. Il s'agit d'une étude rétrospective (1995-2010) portant sur un registre incluant 575 malades en réponse inférieure à 50% après intensification, et 2326 patients au minimum en RP après induction. Sur les 575 « non répondeurs », 251 n'ont pas reçu de traitement de « rattrapage avant intensification et 324 ont été retraités » (6). Sept % des malades dans le groupe sans traitement de « sauvetage » étaient en progression de la maladie au moment de l'intensification. Le traitement de rattrapage comportait des « nouveaux médicaments » dans 57% des cas. Au total, 55% des malades ont répondu au traitement de rattrapage, dont seulement 8% de RC. En revanche aucune différence en termes de survie sans progression ou de survie globale n'a été observée. Du fait de la période d'étude, la majorité des malades ont reçu une chimiothérapie de type VAD. Seuls un tiers des malades avait reçu un traitement contenant du thalidomide, lénalidomide et/ou bortezomib. Les auteurs concluent à l'absence de nécessité d'un traitement de rattrapage. En revanche, comme attendu, le groupe des malades répondeur (n=2326) a un pronostic supérieur à celui des non répondeur au traitement d'induction (n=575). Cette étude, bien qu'un peu anachronique, met en évidence l'importance des facteurs pronostiques permettant d'identifier les malades qui vont être mauvais répondeurs pour mettre en place un schéma thérapeutique d'emblée adapté. Or à ce jour, aucun marqueur permettant de distinguer les mauvais répondeurs ou réfractaires n'a été clairement mis en évidence. Notons que, aujourd'hui, les combinaisons actuelles en traitement d'induction réduisent ce sous-groupe de patients non répondeurs à moins de 10% des cas.

2) INTENSIFICATION.

Pour l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le conditionnement de référence reste le melphalan haute dose (140 à 200 mg/m²). La double autogreffe en tandem a montré une augmentation de la survie sans progression chez les patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse partielle à l'issue d'une simple autogreffe, mais sa place a été rediscutée avec l'utilisation des nouveaux agents en consolidation (la deuxième greffe étant une forme de consolidation intensive). Cependant, il est probable que cette procédure de double autogreffe en tandem garde sa place chez les patients de mauvais pronostic et les patients ne bénéficiant pas de l'induction. L'essai BMT CTN 0702 de phase 3 conduit aux USA, qui randomise en première ligne post une première autogreffe pas de consolidation versus VRD x4, versus deuxième autogreffe, devrait nous apporter des enseignements quant au sous groupe qui tire le plus bénéfice de cette procédure. Le recueil de cellules souches périphériques ne peut être réalisé par simple recueil en état stable avec les techniques classiques, et doit donc se faire sous endoxan hautes doses ou en utilisant les inhibiteurs de CXCR4, puissants agents facilitant la mobilisation des cellules souches.

3) CONSOLIDATION ET ENTRETIEN.

Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont cherché à consolider et entretenir l'impact du traitement de

1ère ligne des sujets jeunes après autogreffe. L'essai IFM 2008 pilote a proposé **une consolidation** par deux cycles de VRD et montrait une amélioration des réponses et surtout des taux de RC et de « stringents » RC. Les consolidations utilisant des monothérapies par bortézomib, lénalidomide ou thalidomide - dexaméthasone semblent moins efficaces que la combinaison triple en reprenant le schéma d'induction selon son profil de tolérance et d'efficacité en induction. Actuellement, une consolidation par 2 cures de type VTD est recommandée par l'IFM si l'efficacité et la tolérance en induction étaient satisfaisantes. D'autres options sont à l'étude, et notamment de définir si certains patients pourraient ne pas bénéficier de la consolidation et passer directement à la maintenance (7, 8). Le nombre de cycles n'est certainement pas fixe à 2, mais dépendra de la possibilité dans le futur de pouvoir proposer des combinaisons triples de profil de tolérance suffisamment satisfaisant pour administrer un nombre plus important de cycles de consolidation, par exemple jusqu'à l'obtention d'un plateau dans la réponse.

La maintenance, un « chantier » prometteur. Aucun agent thérapeutique dans le traitement d'entretien du myélome n'est recommandé en 2013. Cependant, la place de la maintenance dans le myélome a déjà été montrée depuis plusieurs années. L'objectif principal est d'améliorer la survie globale, non plus en améliorant les taux de réponse obtenus après la première ligne, mais en entretenant l'impact de ce traitement de première ligne afin de prolonger la durée de réponse et in fine d'améliorer la survie globale. Un effet immunomodulateur plutôt qu'anti tumoral semble recherché à ce stade. Les traitements de maintenance évalués jusqu'ici, notamment le melphalan à faibles doses, l'interféron alpha et les corticoïdes, n'ont montré qu'une efficacité modeste, et leur utilisation au long cours était limitée par leur toxicité. Les résultats les plus concluants quant à l'allongement de la médiane de survie sans progression et globale étaient montrés avec le thalidomide dans plusieurs essais de phase 3, mais en raison de la toxicité neurologique périphérique du thalidomide administré au long cours, le lénalidomide est apparu comme le meilleur candidat pour l'entretien de par sa toxicité moindre. Ce fait est démontré dans une dernière étude où il n'est pas retrouvé de bénéfice en terme de survie globale ni de survie sans progression, car 77% des patients n'avaient pas terminé le traitement de maintenance en raison de sa toxicité (9).

Le lénalidomide paraissait donc un bon candidat pour un traitement de maintenance, de part son profil de tolérance acceptable, ainsi que son efficacité même en monothérapie et à faibles doses du fait de son rôle immunomodulateur. Dans ce contexte, les études de phase 3 d'Attal et al. au nom de l'IFM (IFM2005-02) et de McCarthy et al., au nom du CALGB (Cancer and Leukemia Group B) ont cherché à évaluer l'intérêt d'une maintenance par lénalidomide après autogreffe chez les sujets jeunes. Il s'agit de deux études de phase 3, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients ayant une maladie non progressive après une autogreffe réalisée en première ligne (ou deuxième ligne au maximum dans l'étude de McCarthy et al.). Le critère principal était la survie sans progression. Dans l'étude IFM2005-02, 614 patients de moins de 65 ans ont reçu une consolidation par lénalidomide (25 mg par jour, 21 jours sur 28, deux cycles) avant d'être randomisés entre une maintenance par lénalidomide (10 mg par jour 28 jours sur 28 en continu, pendant les 3 premiers mois, augmenté à 15 mg en

cas de bonne tolérance) ou placebo, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (10). Après un suivi médian de 45 et 34 mois dans les deux études, respectivement, on retrouvait une amélioration de la survie sans progression et sans événement avec le lénalidomide par rapport au placebo. La qualité de la réponse (réponse complète + très bonne réponse partielle) était améliorée après la consolidation par lénalidomide (69% contre 58% avant consolidation), et également améliorée par la maintenance par lénalidomide par rapport au placebo (84% contre 76%, $p = 0,009$) dans l'étude de l'IFM. Sur le plan de la toxicité, les deux études retrouvaient un taux plus élevé de neuropathies périphériques, d'événements thrombo-emboliques et d'hématotoxicité avec le lénalidomide par rapport au placebo. Le taux d'événements thrombo-emboliques était de 6% contre 2% avec placebo ($p=0,01$), respectivement, dans l'étude d'Attal et al. Les deux études retrouvaient également une augmentation significative de l'incidence des cancers secondaires après lénalidomide : 3,1 pour 100 patients-années (32 cas) contre 1,2 pour 100 patients-années avec placebo (12 cas) pour l'étude d'Attal et al. ($p=0,002$) ; 8% et 3% dans l'étude de McCarthy et al. respectivement ($p=0,008$).

Cependant, la démonstration d'un impact sur la survie globale reste discuté, or le lénalidomide est disponible dès la première rechute dans le Myélome; raison pour laquelle le concept et la place de la maintenance dans les futurs schémas de traitement du myélome en première ligne ne sont pas encore acquis. En effet, les résultats encourageants de ces 3 études sont contre balancés par plusieurs faits : i) tout d'abord, il n'est pas démontré de bénéfice évident de la maintenance par lénalidomide sur la survie globale, un élément essentiel pour justifier de son utilisation en maintenance, car le lénalidomide à la dose optimale efficace est à ce jour approuvé en combinaison à la rechute. ii) Par ailleurs, on note une toxicité liée à l'utilisation du lénalidomide au long cours, avec notamment des complications à type d'événements thrombo-emboliques ainsi que l'augmentation du risque de cancers secondaires. iii) De plus, la rechute lorsqu'elle n'est que biologique pour un certain nombre de patients ne signifie pas nécessairement un retraitement précoce, les patients pouvant rester libre de traitement pendant encore plusieurs mois. Ce dernier élément pointe du doigt l'importance d'utiliser le bon marqueur, le plus informatif pour répondre à la question posée par un essai thérapeutique. S'agissant de la maintenance, un bénéfice en termes de survie globale est un objectif certainement plus pertinent que la démonstration d'un bénéfice en termes de survie sans progression. iiiii) Cette maintenance présente également l'inconvénient d'utiliser une molécule supplémentaire en monothérapie et à faible dose dans le traitement de première ligne avec le risque de sélectionner des clones résistants à cet agent thérapeutique ou de ne plus avoir le lénalidomide disponible à la rechute. iiiiii) Il est intéressant cependant de constater un profil de tolérance tout à fait acceptable chez les sujets âgés de plus de 65 ans, avec le lénalidomide administré à dose diminuée au long cours.

Des essais ont été conduits avec le Bortézomib IV, démontrant que le profil de tolérance était un élément clé de la maintenance, en effet 50% des patients arrêtant la maintenance dans les deux ans, en grande partie du fait de la survenue de neuropathie. Un essai est en cours avec le Bortézomib en sous cutané.

4) LES ENJEUX DE LA MESURE DE LA MRD DANS LE MM.

Les critères de réponse uniformisés par l'International Myeloma Working Group (IMWG) sont basés sur 1) l'évaluation de la gammopathie sérique et urinaire en électrophorèse et en immunofixation, 2) l'infiltrat plasmocytaire médullaire, 3) le dosage des chaînes légères libres sériques. Les avancées thérapeutiques récentes dans la prise en charge du MM ont permis d'augmenter les taux de rémission complète (RC), la durée de rémission et la survie globale des patients. Les progrès thérapeutiques récents ont surtout permis d'obtenir des taux de RC stables dans le temps avec une MRD négative. Le principe de relation étroite entre taux de RC et survie globale semble de plus en plus patent, et dans ce contexte évaluer précisément et suivre l'évolution de la maladie résiduelle (MRD) à des points-clé de la stratégie thérapeutique devient un enjeu majeur.

Deux techniques particulièrement sensibles ont été développées ces dernières années, la polymérase chain reaction (PCR) et la cytométrie en flux multiparamétrique. La recherche de la MRD par des techniques de PCR sur moelle de patients en rémission après autogreffe a démontré un impact pronostique significatif sur le risque de rechute. A ce stade les techniques de RQ-PCR et de CMF apparaissent comme complémentaires. Les techniques de CMF apportent des résultats similaires avec l'avantage d'une réalisation plus rapide et plus facilement applicable à grande échelle. Mais, le MM reste une maladie très hétérogène tant dans son expression initiale que dans son évolution et toutes les techniques d'évaluation ne sont pas applicables à tous les patients ce qui rend difficile l'établissement de recommandations d'uniformisation de l'évaluation et du suivi de la MRD.

Le rôle pronostique exact de la MRD selon son niveau après obtention d'une RC ou d'une très bonne réponse partielle suite à l'induction, l'intensification et/ou la consolidation n'est pas encore défini. La méthode d'évaluation par PCR semble légèrement plus sensible que la CMF (11). Les comparaisons sont toutefois très dépendantes des techniques utilisées. Toutefois l'étude de la MRD en CMF présente des avantages d'accessibilité, de facilité de réalisation et de rapidité, qui laissent augurer que cette technique devienne un standard de suivi de la MRD dans le MM.

Adaptation du traitement selon l'évaluation de la MRD.

Il est raisonnable de penser que l'évaluation de la MRD par CMF deviendra la méthode de référence en clinique quotidienne dans un avenir proche, mais cet objectif nécessite encore des études supplémentaires et un suivi plus important. Un niveau inférieur à une cellule maligne pour 10 000 cellules médullaires pourrait servir de référence pour définir une rémission moléculaire ou phénotypique. L'objectif est de se diriger vers la mise en place d'un algorithme individualisé de suivi de la MRD au cours du traitement intégrant la signature génomique de la maladie afin de guider la stratégie thérapeutique. Les futures études prospectives thérapeutiques doivent prendre en compte cette dimension de suivi de l'efficacité du traitement au-delà des critères standard actuels de réponse.

Bibliographie

1. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3279-3287.
2. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Van der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, van Marwijk-Kooy M, de Weerd O, Loneragan S, and Lokhorst H. Carfilzomib Combined with Thalidomide and Dexamethasone (CTD) Is an Highly Effective Induction and Consolidation Treatment in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma (MM) Who Are Transplant Candidate. Abstract 333. ASH Meeting 2012
3. Mikhael JR, Reeder CB, Libby III EN, Costa LJ, Bergsagel P.L., Buadi F, MD6, Mayo A, Gano K, Wolf C, Dueck AC, and Stewart A.K. Results From the Phase II Dose Expansion of Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide and Dexamethasone (CYCLONE) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Abstract 445 ASH Meeting 2012.
4. Korde N, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Costello R, Zuchlinski D, Mulquin M, Maric I, Calvo KR, Braylan RC, Yuan C, Temblare PR, Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Raffeld M, Xi L, Choyke P, Kurdziel K, Lindenberg L, Steinberg SM, Roschewski M and Langdren O. Phase II Clinical and Correlative Study of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. Abstract 732 ASH Meeting 2012.
5. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Hamadani M, Stewart AK, Roy V, Hari P, Vescio R, Berg D, Lin J, Di Bacco A, Gupta N, Hui AM and Richardson PG. A Phase 1/2 Study of Weekly MLN9708, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor, in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma (MM). Abstract 332 ASH Meeting 2012.
6. Vij R, Zhong X, Zhang MJ, Lonial S, Dispenzieri A, Hari P. Pre-Transplant Salvage Therapy Prior to Autologous Transplant (AHCT) in Patients Not Responding to Initial Induction for Multiple Myeloma (MM)0. Abstract 597 ASH Meeting 2012.
7. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9-19.
8. Fouquet G, Tardy S, Demarquette H, Bonnet S, Gay J, Debarri H, Herbaux C, Guidez S, Michel J, Perrot A, Serrier C, Miljkovic D, Avet-Loiseau H, Facon T, Hulin C, Leleu X. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*. 2013 Oct 15;119(20):3680-3686.
9. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012;119:7-15.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2012; 366(19): 1782-91.
11. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Gonzalez D, et al. Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma: a comparison between allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometry. *Haematologica* 2005;90:1365-72).

MYELOME MULTIPLE : TRAITEMENT DES RECHUTES

XAVIER LELEU, THIERRY FACON

Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHRU, Lille (France)

INTRODUCTION

La survie des patients atteints de myélome multiple s'est significativement allongée au cours de la dernière décennie avec l'introduction de nouveaux agents thérapeutiques ciblant, comme les IMiDs (notamment thalidomide et lénalidomide) et les inhibiteurs du protéasome (notamment le bortézomib). Cependant, le myélome multiple reste une maladie incurable, et de nouveaux traitements sont nécessaires pour permettre le contrôle de la maladie à long terme. Les traitements de rechute sont moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils font appel aux agents thérapeutiques utilisés en première ligne, incluant l'auto-greffe de CSP, surtout si le bénéfice en termes de réponse et de survie sans progression étaient supérieur à deux ans. On peut citer l'autorisation de mise sur le marché du lénalidomide en 2ème ligne thérapeutique en association à la dexaméthasone, en plus de celle du bortézomib bien avant. Il faut encourager les patients à participer aux essais thérapeutiques pour bénéficier des nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement. La place de l'allogreffe dans les schémas de rechute ne sera pas abordée dans ce document.

En parallèle, les progrès ont également concerné la connaissance de la biologie du myélome multiple et de son évolution au cours des lignes de traitement successives. La notion du risque d'émergence de sous-clones résistants au cours des lignes de traitement successives suggère que, au-delà du choix des molécules, le choix des séquences thérapeutiques pourrait influencer le cours de la maladie (1, 2, 3). Ceci souligne d'autant plus l'intérêt d'une démarche « raisonnée » tenant compte de l'histoire antérieure de la maladie.

I- LA PREMIERE RECHUTE DANS LE MYELOME MULTIPLE

1) Les objectifs de la rechute dans le Myélome

L'obtention d'une RC et le maintien du contrôle de la maladie, plus fréquemment observée grâce aux nouveaux agents, sont corrélés à une survie prolongée quel que soit l'âge (4, 5, 6). Ainsi, en dehors de profils évolutifs particuliers, l'objectif thérapeutique en 1ère rechute doit être similaire à la 1ère ligne de traitement, à savoir la recherche d'un bénéfice en survie. Les études princeps (d'enregistrement) évaluant les nouveaux agents du myélome multiple en rechute montrent que les taux de réponses et les médianes de survie sont supérieurs si ceux-ci sont utilisés précocement, dès la 1ère rechute (7, 8). Toutefois, chez les sujets âgés il faudra prendre en considération la fragilité éventuelle du sujet en adaptant si nécessaire les modalités

thérapeutiques et porter une attention plus importante sur la gestion des toxicités.

2) Quand faut-il traiter une rechute ?

Le consensus de l'IMWG a proposé une définition clinique et une définition biologique de la rechute, basées sur les critères de l'American Society of Hematology – Food and Drug Administration panel on endpoints in myeloma pour définir et homogénéiser les populations des essais cliniques (9). Le traitement de la rechute concerne les patients avec une rechute clinique, et/ou les patients présentant une rechute biologique significative.

3) Concepts du « switch » versus « retraitement »

Depuis l'introduction des IMiDs et des inhibiteurs du protéasome en 1ère ligne de traitement, la question d'une stratégie de retraitement avec un même agent versus une stratégie de « switch » vers un autre agent se pose particulièrement dès la première rechute.

En effet, en situation de rechute, les options de traitement envisageables sont :

- d'une part le changement de traitement (« switch ») par rapport à la 1ère ligne (avec ou non l'ajout d'une 3ème molécule (triple combinaison))

- d'autre part le retraitement

- enfin, la discussion d'une 2ème intensification.

Selon les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le retraitement correspond plus précisément à la reprise du même schéma de traitement [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Multiple Myeloma. V 1.2013]. Le terme « switch » fait implicitement référence, lors de la survenue de la rechute, au changement de classe thérapeutique ou au changement d'agent au sein d'une même classe dès lors qu'il peut surpasser les mécanismes de résistance (10, 11). Il existe différents critères de choix d'un retraitement versus un changement de molécule sans qu'il y ait cependant de consensus clair entre ceux-ci. Les critères basés sur la médiane de survie sans progression ont l'avantage d'être plus précis car indépendants du traitement antérieur. Chez les sujets éligibles à la greffe, une méta-analyse des essais de phase III comparant les traitements d'induction avec ou sans bortézomib retrouve une médiane de survie sans progression de près de 36 mois dans les schémas à base de bortézomib (12). Chez les sujets non éligibles à la greffe : les médianes de temps jusqu'à progression / médianes de survie sans progression varient de 24 mois à 27.5 mois (13, 14). Ces médianes pourraient servir de référence dans la

décision de retraitement, à savoir un retraitement potentiellement intéressant à proposer si la survie sans rechute des patients est égale ou supérieure à la médiane.

4) Combinaison à 3 agents, « Triplet »

Compte tenu du caractère hétérogène de la maladie, et de la possibilité d'émergence de sous-clones agressifs au cours de l'évolution de la maladie sous traitement, l'utilisation de combinaisons optimisées par l'ajout d'une 3ème molécule se justifie dans des profils de rechutes agressifs, formes pour lesquelles une réponse rapide doit être obtenue. Une seule étude de phase III : MMVAR (Multiple Myeloma Velcade At Relapse)/IFM2005-04, a évalué l'efficacité d'un triplet versus un doublet : bortézomib/thalidomide/dexaméthasone (VTD) vs thalidomide/dexaméthasone (TD) chez les patients en 1ère rechute après greffe de CSH. Dans cette étude, Garderet L et al. ont montré un bénéfice significatif de la combinaison à trois molécules VTD sur le taux de réponse complète, atteignant 25% contre 14% dans le bras TD ($p=0,024$), et sur la médiane de survie sans progression : 18,3 mois contre 13,3 mois sous TD ($p=0,001$). Après 24 mois de suivi médian, le taux de survie globale était de 71% dans le bras VTD et de 65% dans le bras TD, sans différence significative (15). Ce bénéfice est observé malgré la toxicité induite par cette combinaison : 39% de neuropathies de grade 3/4 étaient rapportées sous VTD contre 12% sous TD, 14% vs 7% d'infections de grade 3/4, 22% vs 9% de thrombopénies, et des arrêts de traitement plus fréquents dans le bras triple combinaison (28% contre 9%). Les autres données de la littérature sur les triples combinaisons reposent sur des études de phase II et des études rétrospectives, qui rapportent des taux de réponse globale variant de 63% à 90%, avec des schémas à base de bortézomib ou de lénalidomide.

5) Lénalidomide en première rechute

Dans le contexte français où le bortézomib est utilisé en première ligne chez la très grande majorité des patients en 2013, indépendamment de l'âge, le choix du Lénalidomide est assez naturel dès la première rechute dans le cadre de l'enregistrement.

Initiation et maintien de la dose de lénalidomide: Les données actuelles, bien que non issues d'essais randomisés comparateurs, sont en faveur d'utiliser le lénalidomide à la dose maximale tolérée et ce jusqu'à progression sauf si survenue d'un effet indésirable majeur justifiant d'arrêter le lénalidomide. Il faut privilégier de débiter à la dose de 25 mg/jour sauf cas particulier précisé dans les fiches résumant les caractéristiques d'utilisation du produit (16, 17, 18).

Qualité de la réponse: Les chances d'obtenir une meilleure réponse sont corrélées à la durée de traitement par le lénalidomide. Chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou une très bonne réponse partielle, le temps jusqu'à progression (27,7 mois vs 12 mois en cas de RP, $P<0,001$) ainsi que la survie globale (non encore atteinte vs 44,2 mois en cas de RP, $p=0,021$) sont prolongées (19).

Conclusion. Les options thérapeutiques de 1ère rechute sont nombreuses, non consensuelles et plus complexes, devant tenir compte de nombreux facteurs liés au patient, des caractéristiques du myélome, de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. De nombreuses molécules arrivent dans le myélome à la rechute et devraient renforcer l'arsenal thérapeutique actuellement disponible dans le traitement du Myélome Multiple, incluant de nouvelles classes thérapeutiques; pourtant, il est évident que des progrès sont encore possibles en améliorant l'utilisation des agents déjà enregistrés, tels que le bortézomib et le lénalidomide. Les objectifs du traitement sont similaires à ceux de la 1ère ligne, à savoir la recherche d'un bénéfice en survie; le contrôle de la maladie au long cours est essentiel quel que soit l'âge du patient dès lors que celui-ci est en bon état général; mais dans certains cas, et en particulier chez les patients les plus âgés ou les plus fragiles, cet objectif peut rendre nécessaire des adaptations posologiques pour optimiser la tolérance du traitement et permettre la poursuite de celui-ci; pour obtenir le meilleur bénéfice de chacun des agents médicamenteux et optimiser ainsi la stratégie thérapeutique en 1ère rechute, le changement d'agent thérapeutique est à privilégier dans la majorité des cas.

II- LA SITUATION DE RECHUTE REFRACTAIRE DANS LE MYELOME MULTIPLE

Malheureusement, tous les patients avec un myélome seront résistants ou réfractaires au Lénalidomide et au Bortézomib. L'IMF (International Myeloma Foundation) a réalisé une étude rétrospective via l'IMWG pour déterminer le pronostic du MM en rechute, réfractaires au bortézomib et réfractaires, intolérants ou inéligibles à un traitement par IMiDs (thalidomide ou lénalidomide) (20). Chez ces patients la survie médiane était de 9 mois pour la cohorte et la survie sans événement de 5 mois. Ces résultats permettent d'établir un point de comparaison pour l'analyse des taux de réponse et de survie qui sont obtenus avec les nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement dans le myélome.

La recherche de nouveaux agents thérapeutiques peut se faire sur la base :

- D'un mécanisme antitumoral connu mais optimisable; c'est l'exemple des nouveaux inhibiteurs du protéasome et du nouvel IMiD.

- Elle peut aussi développer des combinaisons potentiellement synergiques : l'arrivée des anticorps monoclonaux dans le Myélome.

Pomalidomide. Le pomalidomide (CC-4047, Pomalyst® aux US et Imnovid® en Europe) est le dernier né des IMiDs, une famille orale. Les essais conduits de phase 1, 2 et 3 ont été montrés que : (i) le schéma d'administration était de 4 mg 21 jours par cycle de 28 jours (ii) traitement conduit jusqu'à progression (iii) amélioration des réponses et survies si combiné à la dexaméthasone (iiii) profil de tolérance très voisin du lénalidomide et donc principalement une toxicité de type hématologique, myélosuppression (iii)

approximativement 30% à 40% des patients réfractaires au lénalidomide et au bortézomib répondent à l'association pomalidomide dexaméthasone (21, 22).

Carfilzomib. Les essais cliniques de phase précoce ont révélé une activité anti-tumorale, y compris chez les patients réfractaires au bortézomib avec une toxicité neurologique périphérique nettement inférieure. Le profil de tolérance semble remarquable puisque dans la majorité des essais en cours il n'est pas mis en évidence de toxicité limitante. Il pourrait y avoir des effets secondaires cardiaques à très hautes doses. Ces résultats servent de base pour 3 essais internationaux de phase 3 en cours dans le MM en rechute et réfractaire.

Elotuzumab et Daratumumab. Elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CS1 (protéine de surface d'expression réduite aux plasmocytes et cellules NK) sans effet en monothérapie dans le Myélome, mais dont l'activité serait augmentée en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone par restauration d'une meilleure compétence du système immunitaire dans l'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Des essais de phase 3 sont en cours, et devraient aussi confirmer l'excellent profil de tolérance de cet anticorps monoclonal. Un autre anticorps est en cours de développement dans le myélome, le daratumumab, un anticorps anti-CD38. Les premiers résultats sont très encourageants même en monothérapie.

La liste des nouveaux agents thérapeutiques ciblant en cours de développement est très longue. Cependant la grande majorité de ces agents ne sont qu'à un stade très précoce et doivent non seulement améliorer les profils de tolérance des agents existant mais en plus se montrer efficaces dans le contexte de patients préalablement lourdement traités et souvent réfractaires au lénalidomide et au bortézomib les deux agents de référence du traitement du Myélome Multiple.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les bisphosphonates représentent l'un des piliers du traitement du myélome, maladie dans laquelle les manifestations osseuses sont au premier plan. Leur prescription nécessite un bilan et éventuellement des soins stomatologiques afin de limiter le risque de survenue d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire. De plus, il a été démontré que l'acide zolédronique avait un effet anti tumoral dans d'autres pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du sein et pourrait avoir un bénéfice en terme de survie globale et survie sans progression (23).

Les autres traitements symptomatiques font appel à l'érythropoïétine de synthèse, les antalgiques, la radiothérapie en cas de douleurs osseuses rebelle aux antalgiques et à la vaccination contre le pneumocoque et Haemophilus influenzae peuvent être recommandées.

Bibliographie

1. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, et al. Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. *Leukemia* 2013 ; 27 : 473-81.
2. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 335-48.
3. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012 ; 120 : 1067-76.
4. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 46-53.
5. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95 : 1738-44.
6. Barlogie B, Anaissie E, Haessler J, et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer* 2008; 113 : 355-9.
7. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009; 82 : 426-32.
8. Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of bortezomib compared with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 147: 531-4.
9. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117 : 4691-5.
10. Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist* 2012; 17: 592-606.
11. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and 'retreatment' approaches in the era of novel agents. *Leukemia* 2012; 26 : 73-85.
12. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 29. [Epub ahead of print].

Bibliographie

13. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 906-917.
14. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1209–1218.
15. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2475-82.
16. Dimopoulos MA, Hussein M, Swern AS, et al. Impact of lenalidomide dose on progression-free survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2011 ; 25 : 1620-6.
17. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ; 11 : 38-43.
18. Fouquet G, Tardy S, Demarquette H, et al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer* 2013 Aug 6. [Epub ahead of print].
19. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010 ; 95 : 1738-44.
20. Kumar, S.K., et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* (2011).
21. Lacy MQ, McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood*. 2013 Aug 23.
22. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, Mathiot C, Petillon MO, Macro M, Roussel M, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Hennache B, Bréchnignac S, Meuleman N, Thielemans B, Garderet L, Royer B, Hulin C, Benboubker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Michallet M, Caillot D, Fermand JP, Avet-Loiseau H, Facon T; Intergroupe Francophone du Myélome. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma : Intergroupe Francophone du myélome 2009-02. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1968-75.
23. Rajkumar SV. Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX. *Lancet*. 2010;376:1965-1966.



L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES APRES INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE DANS LE MYELOME MULTIPLE. A PROPOS DE 176 CAS (1999-2011)

– RM.Hamladji ; M.Benakli ; R.Ahmed Nacer ; A.Talbi ; S.Akhrouf ; N.Ait Amer
F.Tensaout ; F.Harièche ; R.Belhadj ; M.Mehdid ; N.Rahmoune ; F.Zerhouni

**Service Hématologie – Greffe de Moelle Osseuse – Centre Pierre et Marie Curie
Alger**

INTRODUCTION

L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques (ASCT) reste encore à ce jour le traitement du myélome multiple chez les patients âgés de ≤ 65 ans (1). Des études non randomisée (2) et randomisée (3) ainsi qu'une étude de population de patients âgés de moins de 60 ans ont montré que cette approche thérapeutique est associée à une amélioration des survies globales et sans événements comparée à celle obtenue avec la chimiothérapie conventionnelle (4). Ces observations ont été confirmées par des méta analyses (4-5). Les études en provenance des pays en développement sont rares (7-8) par rapport au pays de l'ouest.

Nous avons analysé et mis à jour notre expérience concernant 176 patients consécutifs atteints de myélome multiple traités par ASCT dont nous rapportons les résultats

PATIENTS ET METHODES

Sur une période de 12 ans, d'avril 1999 à décembre 2011, 176 patients atteints de myélome multiple ont bénéficié d'une ASCT, ils représentent durant cette période 39% des autogreffes (173/449) réalisées dans notre unité.

- Les caractéristiques des patients (tableau I)
L'âge des patients va de 24 à 66 ans (âge médian 52 ans). Il s'agit de 88 hommes et 88 femmes (sex-ratio : 1)
Avant la greffe la majorité des patients ont été traités par une chimiothérapie VAD (Vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone) n : 153 ; TD (Thalidomide, Dexaméthasone) n : 11 ; CTD (Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone) n : 6 et VD (Velcade – Dexaméthasone) n : 6. Parmi nos 176 patients 135 (76,5%) sont chimio sensibles et 27 (15%) ont une insuffisance rénale avant la greffe.

- Le protocole de transplantation
Une évaluation initiale incluant un interrogatoire, un examen clinique et une classification selon Durie et Salmon (8) ont été effectués, par contre l'ISS (International Staging system) (9) n'a pas été évaluée. Les détails concernant le traitement initial ont été consignés. Les explorations incluant l'hémogramme avec équilibre leucocytaire, le bilan rénal et le bilan hépatique, le médullogramme, les radiographies du squelette, l'électrophorèse des protéides sériques le dosage l'immunoglobuline monoclonale, la recherche de chaînes légères urinaires et l'immunofixation ont été réalisées chez tous les patients. Les patients ont été traités dans une chambre isolée avec des mesures de protection (port de bavettes, surchaussures, camisole, lavage

des mains), exercées par le personnel soignant (médecin et infirmier). Un cathéter central a été systématiquement mis en place.

Nombre total de patients	176
<u>Age</u> (années)	
Médian	52
Ecart	24-66
<u>Sexe</u>	
M : F	80 :80
Sex ratio	1
<u>Type de myélome</u>	
IgG	105 (60%)
IgA	38 (21,5%)
Chaîne légères	23 (13%)
Non sécrétant	6(3,5%)
IgD	2
Indéterminé	2
<u>Stade au diagnostic</u>	
IIA	215 (12%)
IIIA	128 (73%)
IIIB	27 (15%)
<u>Traitement avant la greffe</u>	
VAD	153 (87%)
Thal – Dex	11
CTD	6
VD	6
Patients chimio-sensible	135 (76,5%)
Patients réfractaires	41 (23,5%)
<u>Intervalle diagnostic – greffe (mois)</u>	
Médian	8
Ecart	3-44

Tableau I : Caractéristiques des patients

- Le greffon de cellules souches hématopoïétiques
Le greffon a concerné exclusivement les cellules souches périphériques (CSP), dont la mobilisation a été obtenue par du G-CSF uniquement, administré, à la dose de 15 microgrammes/kg/Jour pendant 5 jours par voie sous cutanée

Le prélèvement a été effectué à J5 et J6 à l'aide d'un appareil d'aphérèse (Cobe Spectra- Gambro). L'évaluation du total des cellules du greffon prélevé a été faite par un compteur automatique de cellules et le comptage différentiel des cellules mononucléées effectué manuellement. Le comptage en valeur absolue des cellules CD34+ marquées par un anti CD34 conjugué à la fluorescéine a été fait par cytométrie en flux (Facs Calibur Becton Dickinson). Les cellules souches ont été cryo préservées à -180°C dans un mélange de DMSO et albumine à 4% à l'aide d'un congélateur programmable (Nicoool Air Liquide) et conservées dans l'azote liquide dans des cryo-conservateurs (Air liquide). Les cellules souches sont transfusées par voie intra veineuse après décongélation de la poche dans un bain marie à 37°C, 24 heures après l'administration du Melphalan à haute dose.

- Le conditionnement et le traitement de support

Le conditionnement de type myéloablatif a comporté une injection de Melphalan (Glaxo – Smithkline) 200mg/m² par voie intraveineuse à J-1 chez 127 patients (72%) ou une association de Busulfan (3mg/Kg/Jour per os en 4 prises) de J-5 à J-2 et Melphalan 140mg/m² à J-1 chez 49 patients (28%) ainsi que du Rivotril en intra veineux continu 2mg/24heures de J-5 à J0 compris pour la prévention des convulsions induites par le Busulfan

Le greffon autologue a été réinfusé à J0 dans le cathéter veineux central précédé d'une injection de dexchlorphéniramine ou de prométhazine.

Les patients ont bénéficié d'une alimentation stérile et d'un traitement prophylactique par bains de bouche à la Fungizone solution buvable et Nifuroxazide gélule 200mg (4 gélules/Jour). Une héparinothérapie à la dose de 1mg/kg (100 unités/kg) en IV continu du début du conditionnement jusqu'à J21. Tous les produits sanguins transfusés pendant la période post greffe ont été irradiés à 25 Gy (Irradiateur de cellules IBL CIS BIO).

- Evaluation de la toxicité

Tous les cas de dysfonctionnement non hématologiques sont considérés comme des toxicités en rapport avec la procédure de conditionnement sauf s'ils peuvent être expliqués clairement par une autre cause.

L'échelle de gravité de la toxicité utilisée est celle de l'OMS sauf celle de la mucite qui est gradée de 0 à IV.

- La réponse à la greffe

L'évaluation de la réponse à la greffe est faite dans un délai de 6 semaines. La rémission complète est définie par la disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines et moins de 5% de plasmocytes au médullo-gramme, la rémission partielle par la diminution d'au moins 50% de la protéine monoclonale, la non réponse (forme réfractaire) par la persistance inchangée de la protéine monoclonale.

- Aucun de nos patients n'a bénéficié de traitement d'entretien

- Analyse statistique

La survie globale (OS) est définie comme la durée entre la date de la greffe et la date du décès ou la date de fin de suivi. La survie sans évènement (EFS) est calculée de la

date de la greffe jusqu'à la date de la rechute ou du décès (quelque soit la cause du décès). Les courbes de survie globale et d'EFS sont établies selon la méthode de Kaplan – Meier et comparées selon le test de log rank.

La médiane de suivi au 31 décembre 2012 est de 42 mois (6 à 153 mois).

RESULTATS

Les caractéristiques des patients en post greffe figurent dans le tableau II. Le taux moyen de cellules CD34+ transfusées est de 4,22 x 10⁶/kg poids corporel (0,65 – 19)

- La sortie d'aplasie

Le délai médian de sortie d'aplasie (taux de neutrophiles $\geq$ 500/ μ l) pendant 3 jours consécutifs est de 12 jours (9 à 22 jours). Après la greffe les patients ont reçu un taux moyen de 2 culots globulaires et de 3 CUP (concentré plaquettaire unitaire provenant d'un donneur). Les patients n'ont pas reçu de G-CSF après la greffe

- Réponse post greffe

Parmi les 167 patients évaluable 130 (78%) sont en réponse dont 80 (48%) rémission complète, 50 (30%) sont en rémission partielle et 37 (22%) sont en maladie stable. Neuf patients sont décédés dont sept patients (4%) de complications en rapport avec la procédure et 2 d'une autre cause (infarctus du myocarde, anorexie mentale).

<u>Conditionnements</u>	
- <u>Melphalan</u> 200mg/m ² (J-1)	127pts (72%)
- <u>BU – MEL</u> = Busulfan 12 mg/kg (J 5 à J-2) Melphalan 140mg/m ² (J-1)	49 pts (28%)
<u>Qualité Greffon</u>	
CD34 : moyenne (x 10 ⁶ /kg)	4,22 (0,65 – 19)
<u>Délai médian sortie aplasie</u>	
PN $\geq$ 500/ μ l (en jours)	12 (9-22)
<u>Besoins transfusionnels</u>	
CG (nombre moyen)	2
CUP (nombre moyen)	3
<u>Réponse après la greffe</u> (n : 167)	
RC	80 (48%)
RIC	50 (30%)
Echec/stable	37 (22%)
<u>Décès</u>	
TRM (en rapport avec la greffe)	7 (4 %)
Autres causes	2

Tableau II : Résultats post greffe immédiats

- Toxicité du conditionnement

Une mucite de grade III – IV nécessitant des analgésiques par voie parentérale à été observée chez 70% des patients. Des troubles digestifs à type de nausée et/ou de vomissements de grade II à III et une diarrhée de grade II ont été avec la mucite les toxicités extra hématologiques les plus couramment observées. Sept patients (4%) sont décédés de complications en rapport avec la greffe (TRM) de J9 à J37 et 2 d'une autre cause (infarctus du myocarde à J10 et anorexie mentale à J60)

- Episodes fébriles

Une infection cliniquement et/ou radiologiquement documentée a été observée chez 35 pts (20%), une infection microbiologiquement documentée chez 31 pts (18%) majoritairement à cocci Gram positif chez 23 pts ou à bacille Gram négatif chez 8 pts. Un épisode fébrile non documenté chez 110 pts (63%).

- Devenir des patients et leur survie (Tableau III)

Parmi les 81 pts vivants sur 167 évaluable (48%), 46 sont en réponse persistante dont 41 en RC et 5 en RIC et 35 ont rechuté. Les décès au nombre de 95/176 pts (54%) sont dus essentiellement à la progression de la maladie 86 (49%), 7 en rapport avec la TRM (4%) et 2 d'autres causes (1%).

Pour l'ensemble des patients la médiane de survie globale est de 48 mois et la médiane de l'EFS est de 30 mois.

La survie globale estimée à 5 ans et 13 ans est respectivement de 45% et 22% (figures 1), l'EFS à 5 ans et 13 ans est de 24% et 10,5% (figure 2).

Les résultats par rapport au type de conditionnement MEL 200 et BU-MEL montrent une médiane de survie globale respectivement de 60 et 44 mois et une médiane de survie sans évènements de 21 et 30 mois ; la survie globale à 5 ans est respectivement de 57% et 40% (p = 0,5) et à 13 ans de 17,5% et 25% (figure 3), celle de la survie sans évènements à 5 ans de 19% et 25% (p = 0,3) et à 13 ans de 4,5% et 15% (figure 4).

	MEL 200 n : 127	BU-MEL n : 49	TOTAL n : 176
Vivants	69/121 (57%)	12/46 (26%)	81/167 (48%)
Réponse persistante	39	7	46
RC	35	6	41
RIC	4	1	5
Rechute	30 (25%)	5 (11%)	35 (21%)
Décès	58/127 (45,5%)	37/49 (75,5%)	95/176 (54%)
TRM	4 (3%)	3 (6%)	7 (4%)
Progression	52 (41%)	34 (69%)	84 (48%)
Autre cause	2 (1,5%)	2 (0,5%)	4 (2%)
Médiane OS	60 mois	44 mois	48 mois
Médiane EFS	21 mois	30 mois	30 mois
OS			
- 5 ans	57%	40%	45%
- 13 ans	17,5%	25%	22%
EFS			
- 5 ans	19%	25%	24%
- 13 ans	4,5%	15%	10,5%

Tableau III : Résultats post greffe à long terme en fonction du type de conditionnement

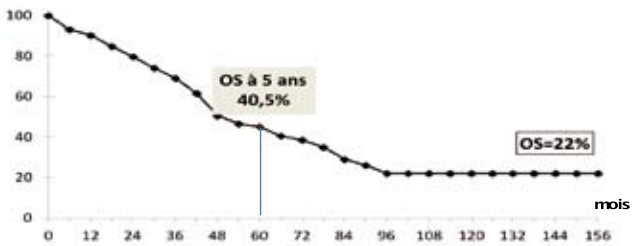


Figure 1: Survie (OS) des 176 patients

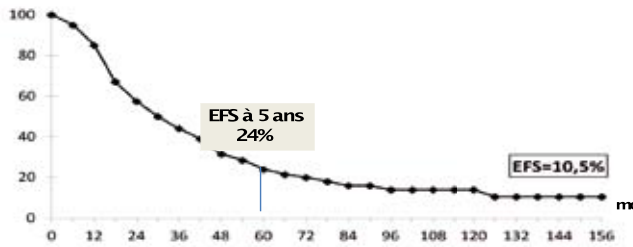


Figure 2: Survie sans événements(EFS) des 176 patients

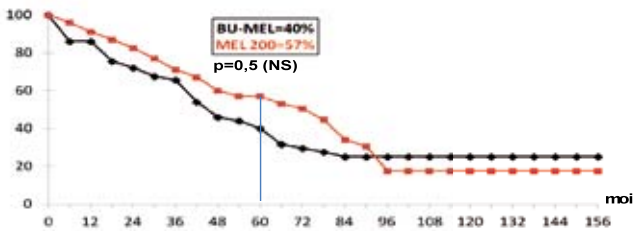


Figure 3: Survie globale BU-MEL vs MEL 200

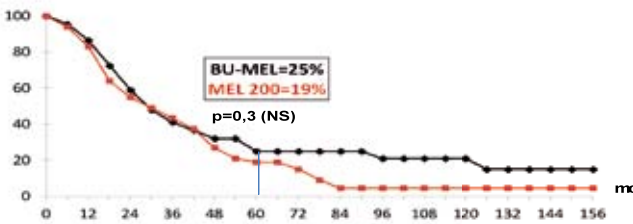


Figure 4: Surviesans évènements BUMEL vs MEL 200

DISCUSSION

Dans cette étude une réponse objective post greffe a été obtenue dans 78% des cas dont 48% de rémission complète. Ces résultats sont identiques à ceux reportés dans des études antérieures (3,10,11). La mucite est la complication majeure de grade III – IV nécessitant des

analgésiques par voie parentérale dans 70% des cas, elle est observée avec la même fréquence dans d'autres études (7,12).

La comparaison entre le protocole MEL200 et BU-MEL fait ressortir une plus grande toxicité du BU-MEL avec une TRM respectivement de 3% et 6%, les survies globales à 5 ans sont de 57% et 40% ne sont pas différentes, ainsi que celles des survies sans évènements de 19% et 25%, résultats identiques à ceux du Registre Espagnol (13).

La médiane de survie globale de nos 121 patients conditionnés par MEL200 est de 60 mois elle est inférieure à celle de Kumar portant sur 108 patients qui est de 71 mois il en est de même de la médiane de survie sans évènements qui est de 21 mois contre 42 mois.

Par contre en ce qui concerne la probabilité de survie globale à 5 ans qui est de 57% elle est identique de 49,3%, mais celle de survie sans évènements qui est de 19%, elle est quant à elle très inférieure, puisque celle rapportée par Kumar (7) est de 49,3%.

Le traitement avant greffe est le même avec un statut pré greffe sensiblement identique, la seule différence est la mise en route d'un traitement d'entretien par Thalidomide en post greffe, ce qui n'a pu être le cas chez nos patients ce qui influe de manière évidente sur la médiane de survie sans évènements et l'EFS (Tableau IV).

	Notre série n:127	Kumar n: 108
Médiane survie globale (mois)	60	71
Médiane (survie sans évènements) (mois)	21	42
OS % (5 ans)	57	54,4
EFS % (5 ans)	19	49,3

Tableau IV : Comparaison des résultats

Par contre les résultats obtenus dans notre série et celle de Kumar sont inférieurs à ceux obtenus actuellement avec des traitements pré greffes incluant le Bortezomib avec ou sans Thalidomide et un traitement d'entretien (14,15).

Il ressort de nos résultats comparés à ceux de la littérature qu'il est nécessaire d'abandonner le protocole VAD dans le traitement du myélome multiple avant l'autogreffe, qu'un traitement d'entretien par Thalidomide post greffe doit être institué systématiquement lorsque la prise du greffon est stable avec un taux de polynucléaires neutrophiles >2.000/µl et un taux de plaquettes >100.000/µl, que celui d'un traitement de consolidation par Bortezomib mérite d'être envisagé, quant à l'autogreffe son maintien est toujours d'actualité dans notre pays.

Bibliographie

- 1 -Kyle R. Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008 ; 111 : 2662-2972
- 2 -Blade J, Esteve J, Rives, Martinez C, Rovira M, Urbano-Ispizua A et al, Hig-dose therapy auto transplantation intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of a non-randomized study from a single institution. Bone Marrow Transplant 2000, 26: 845- 849.
- 3 -Femand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M et al High-dose therapy and autologous stem cell compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005. 23: 9227- 9233.
- 4 -Koreth J, Culter CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC et al, High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 183-196.
- 5 -Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high dose therapy or conventional therapy. Medicine 2005, 84: 250-260.
- 6 -Kumar L, Raju GMK, Ganessan K, Shawgi K, Menon H, Wadhwa J et al. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Nat Med J India 2003, 16: 16-20.
- 7 -Kumar L, Ghosh J, Ganessan P, Gupta A, Hariprasad R and Kochupillai V High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: what predicts the outcome? Experience from a developing country
- 8 -Durie BGM, Salmon SE.A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of meloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842-854.
- 9 -Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J et al; Internationl staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412- 3420.
- 10 -Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996; 335: 91-97.
- 11 -Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party high-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. New Engl J Med 2003; 348: 1875-1883.
- 12 -Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addioi A, Einsele H, Maertents J et al. Européan Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Groupe. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. J Clin Oncol 2008; 26: 1519-1525.
- 13 -Lahuerta JJ, Grande C, Blade J. Myéloablative treatments for Multiple myeloma: Update of a comparative Study of different regimens used in patients from Spanish Registry for Transplantation in multiple myeloma. Leukemia Lymphoma 2.002, 43:67-75
- 14 -Attal M. Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L et al. Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006, 108; 3289-3294.
- 15 -Gareth JM , Walter MG, Faith ED et al The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC myeloma IX results and meto analysis. Blood 2.012; 119: 7-15

APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ EN ALGERIE : TRAVAIL COOPERATIF ET MULTICENTRIQUE, à propos de 484 cas.

— SE Belakehal¹ (coordinateur national du Groupe PV), R.Mrabet², H Touhami² ; N.Abdennebi³, F. Boukhe-mia³, RM Hamladji³ ; KM Benlabiod⁴, M.T. Abad⁴ ; L Charef⁵, MA Bekadja⁵, F.Z Touil⁶, S. Hamdi⁶, R Tarfaya⁷, F Grifi⁷; M Ramaoun⁸, M Belhani⁸; N Mesli⁹; S Baghdad¹⁰, F Nabet¹⁰, F Ammiche¹⁰, FZ Ardjoun¹⁰ ; M. Guer-ras¹¹, H. Ait Ali¹¹ ; A El Mestari¹², K Tayebi¹², N Sid Ali¹², A Maghraoui¹², O Belkhechi¹², N Boulanouar¹², Z Zouaoui¹² ; N Sidi Mansour¹³ ; R Chafai¹⁴, F Kacma¹⁴, M Saidi¹⁴ ; M Mehalhal-Gaid¹⁵ ; B Bendjaballah¹⁶, D Lamara¹⁶.

Service d'Hématologie, HCA Alger ¹; service d'Hématologie, CHU Oran² ; service d'Hématologie et de greffe de Moelle, CPMC, Alger³ ; service d'Hématologie, CAC Blida⁴ ; service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, EHU 1er novembre Oran⁵ ; service d'Hématologie, CHU Sétif ⁶ ; service d'Hématologie, CHU Annaba⁷ ; ser-vice d'Hématologie, CHU Beni Messous⁸ ; service d'Hématologie, CHU Tlemcen⁹ ; ; service d'Hématologie, HCA Alger¹⁰ ; service d'Hématologie ,CHU Tizi-Ouzou¹¹ ; service d'Hématologie, CHU Sidi-Bel-Abbès¹² ; service d'Hématologie, CHU Constantine¹³ ; service d'Hématologie, CHU Batna¹⁴ ; service d'Hématologie, EPH Mascara¹⁵ ; service d'Hématologie, HMRUC¹⁶.

INTRODUCTION

La notion de syndrome myéloprolifératif (SMP) vient de William Dameshek, américain né en Russie et créateur de la revue Blood [1]. Dans cette revue, il décrit en 1951 les signes communs de myéloprolifé-ration qui mèneront à la description de la polyglobu-lie primitive. En 2008, l'OMS [2] donne une nouvelle classification des SMP avec une nouvelle appellation encore peu utilisée : les « néoplasmes myéloprolifé-ratifs ». Elle a été décrite pour la première fois en 1892 par Louis Henri Vaquez, sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante [3]. Son diagnostic et sa classification reposaient jusqu'à présent sur un faisceau d'arguments cliniques et bio-logiques. La description de la mutation V617F de JAK-2, présente chez près de 90% des patients atteints, permet aujourd'hui un diagnostic sûr et précoce [4]. Son taux d'incidence en Europe et aux Etats-Unis est estimé de 1 à 3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants selon les séries [5]. En Algérie sa fréquence et sa répartition sont mal connues. Pour une uniformisation des moyens à mettre en œuvre pour la prise en charge de cette pa-thologie, une étude épidémiologique nationale est né-cessaire.

PATIENTS ET METHODES

L'enquête nationale que nous présentons est représentative des 15 principaux services d'hémati-logie qui prennent en charge cette pathologie. Le questionnaire adressé à l'ensemble des services participants à cette étude a été diversement renseigné. L'exploitation des données a été faite au moyen d'une fiche technique détaillée à tous les ser-vices d'hématologie du pays (annexe 1).

RESULTATS

Sur une période de 10 ans (2002 à 2011), 506 dos-siers ont été traités : 484 cas répondant aux critères de la fiche ont été retenus.

1. LA REPARTITION DES CAS PAR CENTRE DE PRISE EN CHARGE

Ces cas sont répartis selon les différents services comme suit (Figure 1) :

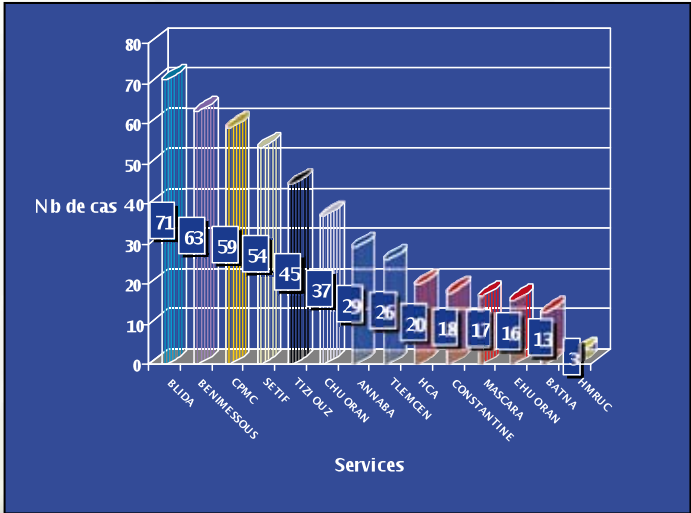


Figure 1 : La répartition des cas par centre de prise en charge

2. LA REPARTITION DES CAS PAR REGION : (Figure 2)

- 53% des patients proviennent de la région Centre, 22% de la région Ouest, et 24% de la région Est.

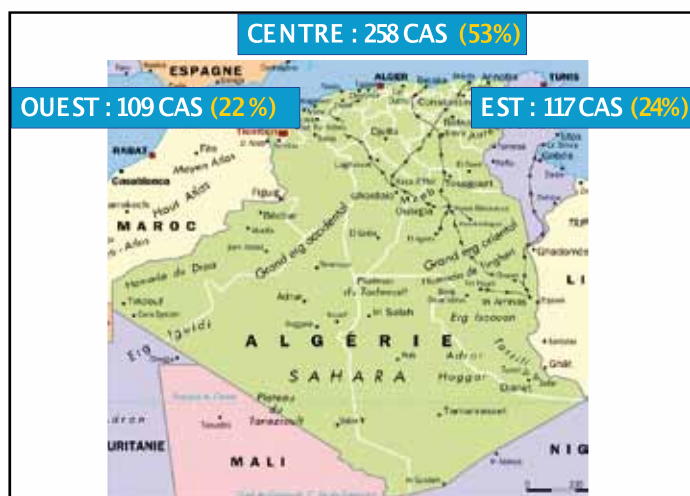


Figure 2 : La répartition des cas par région

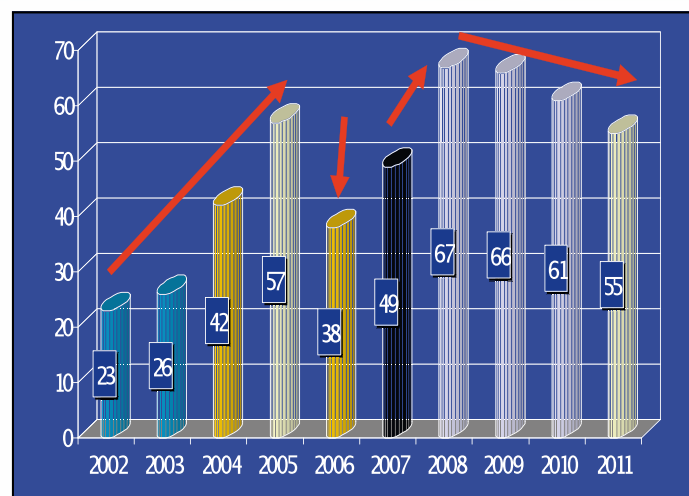


Figure 4 : La répartition du nombre de nouveaux cas par année

3. REPARTITION SELON L'AGE ET LE SEXE :

3.1 LE SEXE :

- Répartition selon le sexe : Masculin : 276 cas ; Féminin : 208 cas ; Sex-ratio = 1,32.

3.2 L'AGE : (Figure 3)

- L'âge médian au diagnostic est de 60 ans [19 à 92 ans].
- On note un pic de fréquence pour la tranche d'âge [60 à 69 ans].
- 10% des patients ont moins de 40 ans.

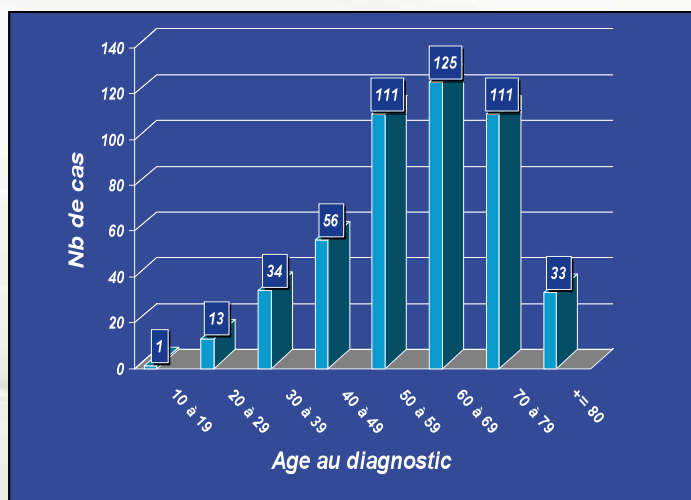


Figure 3 : La répartition selon l'âge

4. L'INCIDENCE

- La répartition du nombre de cas par année est en moyenne : 48 cas / an, (Figure 4).
- L'incidence est en progression, elle passe de 0,07 (en 2002) à 0,15 (en 2011).
- L'incidence annuelle brute est égale à 0,14 cas / 100 000 habitants / an (Tableau I).

Année	Nombre de cas	Population en million	Taux d'incidence annuel
2002	23	31	0,07
2003	26	31,5	0,08
2004	42	32	0,13
2005	57	32,3	0,17
2006	38	32,8	0,11
2007	49	33,2	0,14
2008	67	33,6	0,2
2009	66	34	0,19
2010	61	35,7	0,17
2011	55	36,5	0,15

Tableau I : Evolution de l'incidence nationale de 2002 à 2011

5. L'ANALYSE DES PROFESSIONS

- Les points qui ressortent nettement concernent les administrateurs (42 cas) et les agriculteurs (21 cas). Dans 388 cas la profession n'a pas été précisée.

6. L'ANALYSE DES ANTECEDENTS

- Nous n'avons pas trouvé d'exposition anormale aux radiations.
- L'analyse des antécédents personnels fait apparaître un pourcentage un peu élevé d'HTA 132 cas (27%) et de cardiopathies ischémiques 33 cas (6,81%).

7. L'ANALYSE DES SYMPTOMES

7.1 Les circonstances de découverte

L'érythrose faciale dans 51% cas et la découverte fortuite dans 41% des cas sont les principales circonstances de découverte de la polyglobulie de Vaquez dans notre série (Tableau II).

CDD	N	(%)
Erythrose faciale*	249	51%
Fortuite*	200	41%
Erythromélgies	23	4,75%
Prurit	58	12%
Thromboses	36	7,43%
Splénomégalie	11	2%
S.d'hyperviscosité	14	2,89%
Autres	13	2,68%
NP	55	11%

Tableau II : Circonstances de découverte (CDD)

NP : non précisés

* certains signes ont été cités 2 fois, sur la fiche de renseignement.

7.2 Les signes cliniques

Les premiers symptômes sont les signes d'hyperviscosité : 52,27%, la splénomégalie : 38,42%, le prurit : 10,53%, et les thromboses : 7%.

8. LES MOYENS DIAGNOSTIQUES

- Les patients ont bénéficié dans 100% cas d'un hémogramme, dans 38% cas d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM), et dans 36 % cas des gaz du sang (Tableau III).
- Soixante et un cas (soit 12%) ont bénéficié d'une étude par biologie moléculaire à la recherche de la mutation JAK2, dont 5 cas négatifs.

Moyens diagnostiques	N	(%)
Hémogramme	484	100%
VGT	00	00%
GDS	178	36,77%
BOM	186	38,42%
Echographie abdominale	256	52,89%
Caryotype	08	1,62%
Électrophorèse de l'hémoglobine	21	4,33%
Formation spontanée de colonies érythroïdes in vitro	00	00%
EPO sérique demandée et diminuée	00	00%
Mutation V617F de Jak2	61	12%

Tableau III : Les moyens diagnostiques

VGT : Volume globulaire global

GDS : Gaz du sang

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

EPO : Erythropoïétine

DISCUSSION

En 1892, Louis Vaquez décrivait, à Paris, un syndrome avec une polyglobulie cyanogène chez un patient dont l'autopsie révéla une hépato-splénomégalie massive. Cette description fut la première de la polyglobulie vraie, appelée maladie de Vaquez.

La polyglobulie vraie résulte d'une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique responsable d'une accumulation d'hématies, de leucocytes et de plaquettes morphologiquement normaux. Cette accumulation survient en l'absence d'activation non clonale de l'hématopoïèse [6] et est caractérisée, dans la plupart des cas, par une anomalie génétique acquise récemment mise en évidence : la mutation V617F de Jak2 [7].

L'incidence globale est de 1 à 3 cas / 100 000 habitants / an. Le taux d'incidence de la polyglobulie de Vaquez est variable selon les différentes séries de la littérature, il est de 1.97 / 100, 00 habitants / an dans le Région de Göteborg, 1.1 / 100 000 habitants / an aux Etats-Unis, 0.74 / 100 000

habitants / an dans le sud de l'Angleterre, et 0.61 / 100 000 habitants par an dans la région de Côte d'or en France [5]. La polyglobulie de Vaquez est une affection rare en Algérie, nous avons en moyenne 48 cas / année. Le taux d'incidence semble beaucoup plus faible dans notre population qu'en Europe ou aux Etats-Unis, ceci est du probablement à une sous estimation, en raison du manque de moyens de diagnostic et du changement des critères de diagnostic depuis 2001. Notre incidence nationale a doublé en l'espace de 10 ans, puisqu'elle passe de 0,07 / 100 000 habitants / an en 2002 à 0,15 / 100 000 habitants / an en 2011, du fait de l'accès plus facile aux soins (public et privé), et à l'exploration rapide par les automates de numération d'où le taux important de découverte fortuite.

Il s'agit d'une pathologie touchant surtout le sujet âgé, plus de 80 % des patients ayant plus de 50 ans au diagnostic, en fait une pathologie fréquemment rencontrée en pratique gériatrique.

Baruch Modan, retrouve un sex-ratio = 1,2 et une moyenne d'âge de 60,3 ans. Il ne retrouve pas de patients âgés de moins de 20 ans [8]. Dans une étude danoise [9], entre 1997 et 2008, Henrik Frederiksen montre que la PV a été diagnostiquée dans 15,5% entre 20 et 49 ans, dans 47,4% entre 50 et 69 ans, et dans 37,1% après 70 ans. M Maynadié dans une étude épidémiologique rétrospective de 25 ans, du registre des hémopathies malignes de la côte d'Or (France), retrouve un sex-ratio = 3, et une médiane d'âge de 65 ans pour les hommes et de 66 ans pour les femmes.

La moyenne d'âge en Algérie est de 60 ans avec des extrêmes correspondant aux données de la littérature. On note chez les adultes un pic de fréquence dans la tranche d'âge 60 à 69 ans. Moins de 10% des patients ont moins de 40 ans et le plus jeune avait 19 ans.

Du point de vue de la répartition selon le sexe, le recrutement national tout âge confondu montre une discrète prédominance masculine avec un sex-ratio = 1,3.

Nous constatons une fréquence élevée au nord du pays que l'on peut expliquer tout simplement par la répartition très inégale de la population entre le nord et le sud du pays, il est de même pour la répartition entre la région centre où on note une fréquence prédominante par rapport à l'Est et l'Ouest.

La démarche diagnostique consiste à vérifier, avant de pratiquer des examens complémentaires, que le reste du bilan clinique est normal (en dehors d'une éventuelle splénomégalie) et ne comporte en particulier aucun signe en faveur d'une hémococoncentration. (diurétiques) ou d'une polyglobulie secondaire : signes d'insuffisance respiratoire ou signes évocateurs d'une tumeur (rein, cerveau...).

La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie : l'examen qui permet de l'affirmer est la détermination isotopique de la masse globulaire (> 120% de la normale). Cet examen n'est cependant plus systématique (en cas d'hématocrite > 60% ou de signes évocateurs de syndrome myéloprolifératif comme splénomégalie, hyperleucocytose et/ou hyperplaquettose).

La démarche repose prioritairement sur la positivité ou non de la recherche de la mutation JAK2 (JAKV617F) sur les cellules sanguines (polynucléaires et/ou plaquettes).

On recherchera par l'interrogatoire et l'examen clinique, des signes d'hyperviscosité nécessitant un traitement urgent.

La mutation JAK2 est présente dans plus 95% des mala-

dies de Vaquez. C'est donc un signe biologique majeur. Cette mutation est cependant retrouvée également dans d'autres syndromes myéloprolifératifs : Thrombocytemie Essentielle (TE) et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde). Dans ces deux maladies la fréquence de la positivité de la mutation est d'environ 50% [10].

Cette absence de critère biologique spécifique a mené à la classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs de l'OMS en 2008 qui a défini une série de critères majeurs et mineurs afin de standardiser le diagnostic de la maladie de Vaquez (Tableau IV)

Critères majeurs :
▪ Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme ▪ Présence de la mutation JAK2
Critères mineurs :
▪ Érythropoïétine (EPO) sanguine basse ▪ Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes ▪ Hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire.

Tableau IV : Nouveaux critères diagnostiques définis par l'OMS en 2008 [2]

Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsque l'on a : Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur Ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs.

Comme la LMC, il apparaît que le problème majeur posé par la PV en Algérie est celui des moyens diagnostiques performants comme la recherche de la mutation JAK2 V617F, recherchée dans seulement 12% cas.

Le diagnostic de la PV en Algérie reste insuffisant, il repose essentiellement sur l'hémogramme, et la biopsie ostéo-médullaire (BOM), après avoir éliminé une polyglobulie secondaire. Les 2 examens majeurs à pratiquer pour rechercher une polyglobulie secondaire sont l'échographie abdominale à la recherche d'une tumeur et les gaz du sang artériel à la recherche d'une hypoxémie prolongée et importante. La BOM reste d'un apport très précieux et nécessite une interprétation par des anatomopathologistes expérimentés. Elle permet de faire le diagnostic et le bilan de syndrome myéloprolifératif. Elle montre la raréfaction des adipocytes et l'augmentation du tissu myéloïde. La trame de réticuline est normale ou peu augmentée.

CONCLUSION

Cette 11ème étude épidémiologique sous l'égide de la SA-HTS nous a permis de préciser quelques aspects épidémiologiques de la PV en Algérie, dont un taux d'incidence estimé à 0,14 cas pour 100 000 ha /an, plus faible que celui de la LMC (0,4 /100 000 ha /an) et supérieure à celui de la TE (0,06 / 100 000 ha / an).

Nos moyens diagnostiques restent insuffisants et méritent d'être développés, notamment les examens simples qui sont à notre portée, tels que la BOM, et la SaO2.

En ce qui concerne la mutation JAK2 V617F, il s'agit, comme pour le transcrit BCR-ABL, d'un marqueur moléculaire utile au diagnostic, qu'il faut développer en Algérie.

Bibliographie

- [1] Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951; 6:372—5.
- [2] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008;22: 14—22.
- [3] Vaquez L. Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant de polyglobulie excessive et persistante. C R Soc Biol (Paris) 1892 ; 44 : 384-8.
- [4] James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005 ; 434 : 1144-8.
- [5] Maynadié M et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or (Burgundy, France). Haematologica | 2011; 96(1).
- [6] Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera : stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med 1976 ; 295 : 913-6.
- [7] Pierre R, Imbert M, Thiele J, Vardiman JW, Bruning RD, Flandrin G. Polycythaemia vera. In : Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and genetics of tumours of the haemopoietic and lymphoid tissues. Genève : WHO Press, 2001 : 32-4.
- [8] Baruch M. An Epidemiological Study of Polycythemia Vera.
- [9] Blood 1965; 26: 657-667.
- [10] Frederiksen H. et al. Danish population-based cohort study Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. Blood 2011; 118: 6515-6520.
- [11] Gaussem P. Mutation acquise de la tyrosine kinase Jak2 et maladie de Vaquez. Ann Biol Clin 2006 ; 64, n° 1.

IDENTIFICATION DE LA MUTATION Jack 2V617F DANS LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES

– F.Hariche, N.Abdennebi, F.Boukhemia, F.Zerhouni, R.M Hamladji.

Service d'Hématologie – Greffe de moelle osseuse; Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

INTRODUCTION

Les Syndromes MyéloProlifératifs Chroniques (SMPC) sont des hémopathies malignes clonales caractérisées par une prolifération anormale d'une ou plusieurs lignées. Ce sont des maladies clonales de la cellule souche pluri-potente, siège d'un événement moléculaire qui lui procure un avantage prolifératif sans trouble de la différenciation cellulaire [1].

C'est en 1951 que William Damashek réunit sous le nom de SMP quatre syndromes : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose idiopathique (IMF). Les syndromes hyperéosinophiliques, les mastocytoses systémiques et d'autres SMPC plus rares ont ensuite été rattachés à ces SPM classiques [2].

Ils constituent un groupe de maladies hétérogènes qui présentent des similitudes cliniques et biologiques dont :

- une hyperplasie myéloïde globale
- une hypersensibilité, voire une indépendance des pré-curseurs hématopoïétiques aux cytokines et facteurs de croissance.

Un de ces désordres, la LMC, est définie par la présence d'une anomalie chromosomique unique, la translocation t(9 ;22)(q34 ;q11) à l'origine du chromosome Philadelphie et du réarrangement BCR-ABL, ce qui permet de la distinguer des autres SMPC [3].

A l'inverse, aucune anomalie génétique récurrente pour les autres SMP typiques (PV, TE, IMF) n'a été identifiée et leur diagnostic a toujours fait appel à un faisceau d'arguments cliniques et biologiques ainsi qu'à l'exclusion d'anomalies génétiques spécifiques tels que le réarrangement BCR-ABL [4 – 6].

Des études moléculaires récentes ont montré qu'un nombre significatif de patients porteurs d'un SMPC BCR-ABL négatifs ont acquis une même mutation dans le gène Jak2 situé sur le chromosome 9. Cette mutation aboutit au changement d'une G (Guanine) pour une T (Tyrosine) au nucléotide 1849 situé dans l'exon 12 du gène Jak2. Au niveau protéique, cette mutation aboutit au changement d'une Valine en une Phénylalanine au codon 617 (Jak2V617F). Il s'agit d'une mutation unique et acquise car elle est présente dans les cellules myéloïdes des patients : polynucléaires neutrophiles, érythroblastes et plaquettes, rarement dans les lymphocytes T et elle est ab-

sente dans les cellules non hématopoïétiques [7].

Il semble qu'environ 90 – 95% des PV portent la mutation, 50 à 70% des TE et 30 à 59% des IMF. La mutation a été retrouvée dans de rares cas de SMP atypiques comme la leucémie myélomonocytaire chronique, de myélodysplasies mais jamais dans les pathologies lymphoïdes (LAL, LLC) [8 – 10].

Ces découvertes ont généré un intérêt considérable pour le développement d'essais moléculaires afin d'identifier cette mutation et de conforter le diagnostic de ces SMPC. Des trousse commerciales sont aujourd'hui disponibles sur le marché.

MATERIELS ET METHODES

1- Matériels :

1-1 Patients.

Les échantillons de 59 patients ont été inclus dans cette étude. Ils sont représentés par des cellules (granulocytes) congelées en DMSO de 2009 à 2010.

Nous les avons répartis en deux groupes ;

- 45 (76,27%) patients sont porteurs d'un SMP BCR-ABL négatif suivis en consultation d'hématologie de l'E.S.H Pierre et Marie Curie et comprenant:

16 PV (35,56%)
23 TE (51,11%)
6 IMF (13,33%)

Ces patients ont tous reçu un traitement cytoréducteur à type HydreaR.

Le diagnostic de SMPC a été établi selon les critères de l'O.M.S 2008.

- 14 patients adressés pour suspicion d'un SMP dont 8 syndromes de Budd-Chiari.

Tous les patients ont été testés négatifs pour le réarrangement BCR-ABL.

1-2 Echantillons biologiques.

Les échantillons biologiques sont représentés par du sang périphérique (15 à 20 ml) prélevé par ponction veineuse au niveau de la veine du pli du coude et recueilli stérilement (grâce à un système de prélèvement VacutainerR)

sur des tubes contenant de l'EDTA 0,34M.

2-Méthodes.

2-1 Préparation des cellules nucléées et extraction de l'ADN:

Afin de ne pas diminuer l'informativité des patients, il est important de travailler sur des cellules granuleuses (PNN et précurseurs granuleux) qui sont seules porteuses de la mutation. Le choix de la méthode de séparation dépend de la richesse en précurseurs granuleux :

- soit par centrifugation sur gradient de densité (Ficoll) lorsque le prélèvement est riche en granuleux c'est le cas au diagnostic; la couche des granuleux est récupérée et le sang résiduel est lysé avec une solution de chlorure d'ammonium à 0,2%.

- Soit par lyse totale des érythrocytes lorsque le prélèvement contient peu de précurseurs granuleux comme c'est le cas chez les patients ayant reçu un traitement cytoréducteur.

Les cellules séparées sont lavées puis congelées dans du DMSO et conservées à -20°C.

L'ADN est extrait à partir des granulocytes grâce au kit d'extraction minikitQiagenR puis quantifié en spectrophotométrie UV après lecture de l'absorbance à 260 nm et à 280 nm.

2-2 Amplification par PCR allèle spécifique : AS-PCR

Nous avons utilisé le kit Seeplex™ JAK2 genotyping kit (Seegene, Seoul, Korea) qui utilise un système d'amorces double (dual oligoprimer ou DOP). Ce système est composé d'une amorce anti-sens et de deux amorces sens distinctes reliées entre elles par un joint polydéoxynosine (polyI linker) qui, à une certaine température d'hybridation, forme une structure en boucle séparant un primer unique en deux régions fonctionnelles :

- Un segment 5' qui s'hybride préférentiellement à la matrice ADN cible et initie une hybridation stable.
- Un segment 3' qui se lie à la région cible et détermine une extension spécifique de la cible (Déterminer) (figure 1).

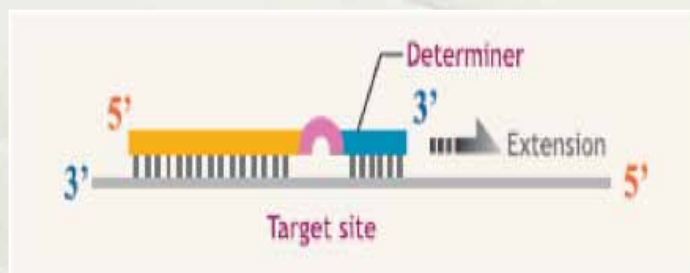


Figure 1 : Schéma du système Dual Oligo Primer (DOP).

- L'amorce spécifique de l'allèle muté génère un amplicon de 352pb
- L'amorce spécifique de l'allèle sauvage génère un amplicon de 543pb

Un produit de PCR plus long (813pb) est généré en utilisant un second « primer » qui reconnaît à la fois l'allèle muté et l'allèle sauvage et sert de contrôle d'amplification interne afin de vérifier l'intégrité de l'ADN (Figure2).

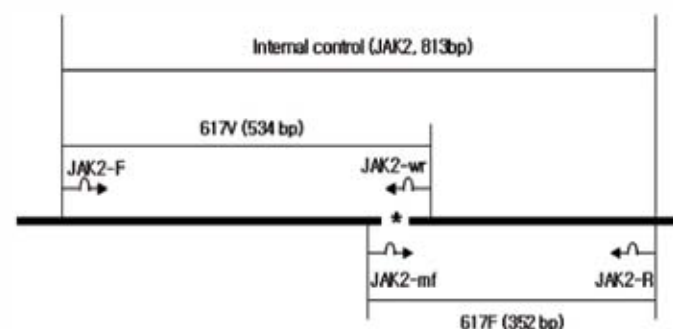


Figure 2 : Schéma des primers sens (F) et antisens (R) de Jak2 sauvage (w) et muté (m) et taille des produits de PCR respectifs attendus.

Cinquante nano grammes d'ADN génomique sont amplifiés dans un volume réactionnel de 25 µl, dans les conditions de PCR suivantes :

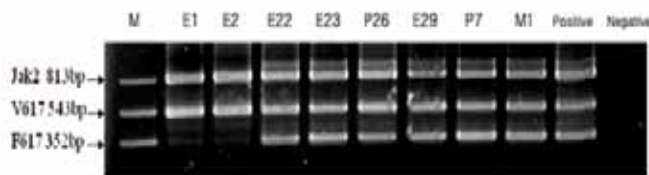
- Dénaturation initiale : 94°C pendant 4 minutes
- 35 cycles comportant :
 - dénaturation : 94°C pendant 30 secondes
 - Hybridation : 58°C pendant 30 secondes
 - Elongation : 72°C pendant 40 secondes
- Extension finale à 72°C pendant 5 minutes.

Les produits de PCR obtenus, sont visualisés et identifiés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2% en présence de Bromure d'Ethidium (BET) et d'un marqueur de poids moléculaire (Figure3).

Un témoin positif représenté par un ADN muté (plasmide) est intégré à chaque manipulation et traité dans les mêmes conditions que les échantillons de patients.

Les résultats ne sont interprétés que si :

- L'amplification du contrôle interne est positive
- L'amplification du PC est positive
- Les contrôles d'eau sont négatifs.



Sample	Result
E1	V617 homo
E2	V617 homo
E22	V617, F617 hetero
E23	V617, F617 hetero
P26	V617, F617 hetero
E29	V617, F617 hetero
P7	V617, F617 hetero
M1	V617, F617 hetero

Figure 3 : produits d'amplification obtenus après électrophorèse sur gel d'agarose à 2% en présence de BET.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 59 patients inclus dans notre étude sont regroupées dans le tableau I.

	Groupe1 (n=45)	Groupe 2 (n=14)	Total (n=59)
Age (ans)			
Médiane	48	33	48
Intervalle	[24 – 75]	[30 – 60]	[24 - 75]
Sex ratio (H/F)	18/27 (0.66)	5/9 (0.56)	23/36 (0.64)
PV	16 (35.5%)	-	16 (27%)
TE	23 (51%)	-	23 (39%)
MFP	6 (13%)	-	6 (10%)
Budd-Chiari	-	8 (57.14)	8 (13.5%)
Suivi médian (années)	3 [1 - 9]	-	3 [1 – 9]

Tableau I : caractéristiques épidémiologiques des patients.

Les résultats de la PCR sont interprétables pour les 59 échantillons testés et nous ont permis d'identifier la mutation Jak2V617F chez 18 patients soit 30.5% des patients

testés. Elle concerne :

- 15/45 (33.3%) patients du groupe 1
- 3/14 (21.4%) patients du groupe 2.

Dans le premier groupe de patients, la mutation est retrouvée chez :

- 11/16 (68.75%) patients avec PV
- 3/23 (13%) patients avec TE
- 1/6 (16.6%) patients avec MFP.

Dans le 2^{ème} groupe de patients, la mutation n'est observée que chez 3/8 (21.4%) patients avec syndrome de Budd-Chiari.

Dans tous les cas, la mutation est retrouvée à l'état hétérozygote.

La fréquence la plus élevée est observée au sein de la PV suivie de la TE et de la MFP.

Nos fréquences sont inférieures à celles rapportées dans la littérature (68.75% vs 90-95% pour la PV ; 13% vs 50 – 70% pour la TE et 16.6% vs 30 – 50% pour la MFP) [11]. L'explication tient au fait que dans notre série, les patients ont tous reçu un traitement cyto réducteur et sont en rémission hématologique ce qui diminue probablement la charge en cellules porteuses de la mutation.

Plusieurs groupes ont rapporté des fréquences variables de la mutation Jak2V617F dans les 3 sous types de SPMC classiques (PV, ET, MFP) (tableau II).

Auteur	PV		TE		MFP	
	Hétéro	Homoz	Hétéro	Homoz	Hétéro	Homoz
Kralovics et al (<i>Nejm</i> 2005)	65%	27%	23%	03%	57%	22%
	n=128		n=93		n=23	
James et al (<i>Nature</i> 2005)	89%	30%	43%		43%	
	n=45		n=21		n=7	
Levine et al (<i>CancerCell</i> 2005)	74%	25%	32%	03%	35%	09%
	n=164		n=115		n=46	
Baxter et al (<i>Lancet</i> 2005)	97%	26%	57%	00%	50%	19%
	n=73		n=51		n=16	

Tableau II : fréquences observées de la mutation Jak2V617F dans différentes études publiées.

Les différences observées dans les fréquences rapportées sont vraisemblablement liées à 3 raisons possibles :

- La stringence des critères utilisés pour le diagnostic
- La sensibilité des méthodes utilisées
- La source d'ADN (matériel cellulaire utilisé).

Les techniques deséquençage direct ont été les plus utilisées pour la détection de la mutation dans la plupart des études. Cependant, il semblerait que leur sensibilité (20 à

30%), soit inférieure aux techniques utilisant les réactions de PCR pour amplifier l'allèle muté telles que l'AS-PCR, la PCR quantitative (qPCR) et la AS-QPCR.

La plupart des études utilisent des polynucléaires neutrophiles périphériques (PNN) qui sont supposés dériver du progéniteur transformé. Ainsi, la pureté des préparations en granulocytes conditionne l'informativité de l'échantillon. Le clone portant la mutation doit représenter une proportion significative de la population leucocytaire soumise à la PCR [12].

Chez un tiers des patients la mutation est présente sur les deux allèles (homozygotie) qui correspond à la perte de l'hétérozygotie en 9pLOH, conséquence de la recombinaison mitotique décrite par Kralovics. Le reste des PN (70%) présente donc les deux allèles dans une population de PNN. Ces patients sont appelés hétérozygotes; il convient de souligner que l'ensemble des PN ne dérive pas nécessairement du clone pathologique et qu'ils constituent une population hétérogène de PNN issus du clone malin et des PNN normaux [13].

La notion d'hétérozygotie ne signifie donc pas nécessairement la présence à l'échelle unicellulaire d'un allèle normal et d'un allèle muté. Les patients hétérozygotes peuvent avoir en réalité des cellules homozygotes à côté de cellules hétérozygotes ou des cellules normales. (Figure 3).

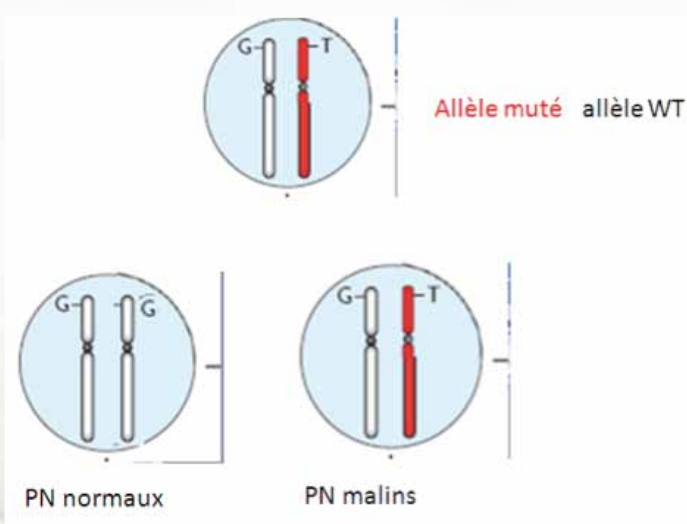


Figure 3 : Notion d'hétérozygotie des cellules porteuses de la mutation Jak2V617F.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons montré que la mutation Jak2V617F peut être identifiée par une méthode simple, rapide et reproductible qui ne nécessite pas de manipulations post-PCR permettant ainsi de limiter les problèmes de contaminations

De plus, cette méthode est sensible (à condition de travailler sur les cellules granuleuses) et peut être réalisée sur les cellules fraîches ou congelées en DMSO ce qui la rend accessible à tous les laboratoires.

La détection de cette mutation, même si elle n'est pas spécifique à une entité particulière, devrait aider au diagnostic et à l'évaluation des patients suspectés de SMP BCR-ABL négatif.

Bibliographie

- [1] Gurunathen Murugesan, S.Aboudola, H.Szpurka, et al. "Identification of the JAK2 V617F Mutation in Chronic Myeloproliferative disorders using Fret Probes and melting curve analysis". *Am J ClinPathol* 2006; 125: 625-633
- [2] Dameshek W. "Some speculations on the myeloproliferative syndromes". *Blood* 1951; 6 (4): 372-5
- [3] Rowley JD. "A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining". *Nature* 1973; 243(5405):290-3.
- [4] Murphy S, Peterson P, Iland H, et al. "Experience of the polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival and leukemic transition by treatment". *SeminHematol.* 1997; 34: 29-39
- [5] Miceils JJ, Juvonen E. "Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia vera study group". *SeminThromb Hemost.* 1997; 23: 339-347
- [6] Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. "Chronic myeloproliferative diseases: introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, eds. *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*". Lyon, France: IARC Press; 2001: 15-41. World Health Organisation Classification of Tumors
- [7] W Vainchenker, N Casadevall. "Jak a dit : c'est un syndrome myeloprolifératif Jak2 V617F mutation in myeloproliferative disorders. ». *Hematologie* 2006; 12(1): 3-7
- [8] Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V et al. "Jak2 mutation 1849 G>T is rare in acute leukemias But can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML and megacaryocytic leukemia"; *Blood* 2005; 106: 3370-3
- [9] Steensma DP, Dewald GW, Lasjho TL et al. "The Jak2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both atypical myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes." *Blood* 2005; 106: 1207-9
- [10] Melzner I, Weniger MA, Menz CK, Moller P. "Absence of the Jak2V617F activating mutation in classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B-Cell lymphoma." *Leukemia* 2006; (sous presse)
- [11] Hui-Chi Hsu. "Pathogenic role of Jak2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders." *J Chin Med Assoc.* 2007; 70 (3): 89-93
- [12] D McLornan, M Percy, M F McMullin. " Jak2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders". *Ulster Med J* 2006; 75(2): 112-119
- [13] James C, Ugo V, Le Couedic JP et al. "A unique clonal Jak2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythemia vera". *Nature* 2005; 434: 1144-8

**Le premier Facteur VIII
recombinant en Algérie sans adjonction d'albumine
Formulé avec du Saccharose ⁽¹⁾**



Facteur VIII Recombinant Octocog alfa Formulé avec du Saccharose

***Conçu pour durer...
D'âge en âge, en prophylaxie ou à la demande***

1000 UI



500 UI



250 UI



- Pour le traitement des épisodes hémorragiques
- En chirurgie
- En prophylaxie chez l'enfant de 0 à 16 ans



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

(1) Résumé des caractéristiques du produit Kogenate® FS.

[illegible][illegible]

and resulting in cases that are not *QACRATES* (1) following prior history of traumatic injury to the head or neck, (2) in the presence of a fracture of the skull or base of the skull, (3) in the presence of a fracture of the cervical spine, (4) in the presence of a fracture of the thoracic spine, (5) in the presence of a fracture of the lumbar spine, (6) in the presence of a fracture of the sacrum, (7) in the presence of a fracture of the pelvis, (8) in the presence of a fracture of the femur, (9) in the presence of a fracture of the tibia, (10) in the presence of a fracture of the fibula, (11) in the presence of a fracture of the humerus, (12) in the presence of a fracture of the radius, (13) in the presence of a fracture of the ulna, (14) in the presence of a fracture of the scapula, (15) in the presence of a fracture of the clavicle, (16) in the presence of a fracture of the sternum, (17) in the presence of a fracture of the ribs, (18) in the presence of a fracture of the vertebrae, (19) in the presence of a fracture of the pelvis, (20) in the presence of a fracture of the femur, (21) in the presence of a fracture of the tibia, (22) in the presence of a fracture of the fibula, (23) in the presence of a fracture of the humerus, (24) in the presence of a fracture of the radius, (25) in the presence of a fracture of the ulna, (26) in the presence of a fracture of the scapula, (27) in the presence of a fracture of the clavicle, (28) in the presence of a fracture of the sternum, (29) in the presence of a fracture of the ribs, (30) in the presence of a fracture of the vertebrae, (31) in the presence of a fracture of the pelvis, (32) in the presence of a fracture of the femur, (33) in the presence of a fracture of the tibia, (34) in the presence of a fracture of the fibula, (35) in the presence of a fracture of the humerus, (36) in the presence of a fracture of the radius, (37) in the presence of a fracture of the ulna, (38) in the presence of a fracture of the scapula, (39) in the presence of a fracture of the clavicle, (40) in the presence of a fracture of the sternum, (41) in the presence of a fracture of the ribs, (42) in the presence of a fracture of the vertebrae, (43) in the presence of a fracture of the pelvis, (44) in the presence of a fracture of the femur, (45) in the presence of a fracture of the tibia, (46) in the presence of a fracture of the fibula, (47) in the presence of a fracture of the humerus, (48) in the presence of a fracture of the radius, (49) in the presence of a fracture of the ulna, (50) in the presence of a fracture of the scapula, (51) in the presence of a fracture of the clavicle, (52) in the presence of a fracture of the sternum, (53) in the presence of a fracture of the ribs, (54) in the presence of a fracture of the vertebrae, (55) in the presence of a fracture of the pelvis, (56) in the presence of a fracture of the femur, (57) in the presence of a fracture of the tibia, (58) in the presence of a fracture of the fibula, (59) in the presence of a fracture of the humerus, (60) in the presence of a fracture of the radius, (61) in the presence of a fracture of the ulna, (62) in the presence of a fracture of the scapula, (63) in the presence of a fracture of the clavicle, (64) in the presence of a fracture of the sternum, (65) in the presence of a fracture of the ribs, (66) in the presence of a fracture of the vertebrae, (67) in the presence of a fracture of the pelvis, (68) in the presence of a fracture of the femur, (69) in the presence of a fracture of the tibia, (70) in the presence of a fracture of the fibula, (71) in the presence of a fracture of the humerus, (72) in the presence of a fracture of the radius, (73) in the presence of a fracture of the ulna, (74) in the presence of a fracture of the scapula, (75) in the presence of a fracture of the clavicle, (76) in the presence of a fracture of the sternum, (77) in the presence of a fracture of the ribs, (78) in the presence of a fracture of the vertebrae, (79) in the presence of a fracture of the pelvis, (80) in the presence of a fracture of the femur, (81) in the presence of a fracture of the tibia, (82) in the presence of a fracture of the fibula, (83) in the presence of a fracture of the humerus, (84) in the presence of a fracture of the radius, (85) in the presence of a fracture of the ulna, (86) in the presence of a fracture of the scapula, (87) in the presence of a fracture of the clavicle, (88) in the presence of a fracture of the sternum, (89) in the presence of a fracture of the ribs, (90) in the presence of a fracture of the vertebrae, (91) in the presence of a fracture of the pelvis, (92) in the presence of a fracture of the femur, (93) in the presence of a fracture of the tibia, (94) in the presence of a fracture of the fibula, (95) in the presence of a fracture of the humerus, (96) in the presence of a fracture of the radius, (97) in the presence of a fracture of the ulna, (98) in the presence of a fracture of the scapula, (99) in the presence of a fracture of the clavicle, (100) in the presence of a fracture of the sternum.

[illegible]

GESTION DE LA CIRCONCISION CHEZ L'HEMOPHILE / LES PROTOCOLES DE SUBSTITUTION ET LES COMPLICATIONS

● Berkouk-Redjimi Y, Chenoukh K¹, Bensadok M¹, Attou K², Ouahrhient Y³, Mehalhal-Gaid N⁴, Bensenoussi A⁵, Cherif N⁵, Mesli N⁶, Boukari R⁷, Mammeri K⁷, Zouaoui Z⁸, Mes-saoudi R⁸, Benallal K⁹, Sidi Mansour N¹⁰, Grifi F¹¹, Djenouni A¹¹, Khiari M¹², Boukhe-lal H¹², Benmegherbi F¹³, Belhani MF¹.

¹Alger Beni Messous Hematologie - ²Oran Pédiatrie - ³Batna Hematologie - ⁴Mascara Hema-tologie - ⁵Alger Beni Messous Pédiatrie B - ⁶Tlemcen Hematologie - ⁷Blida Pédiatrie - ⁸Sidi Bel Abes Hematologie - ⁹Sidi Bel Abes pédiatrie - ¹⁰Constantine Hematologie - ¹¹Annaba Hematolo-gie - ¹²Alger Beni Messous Pédiatrie A - ¹³Djelfa Medecine .

RESUME

La circoncision est un acte de petite chirurgie, anodin chez un enfant normal mais qui comporte chez un hémophile un risque hémorragique, c'est pourquoi une préparation est nécessaire.

En Algérie, quel est le risque hémorragique de ce geste et quels sont les protocoles de substitution utilisés ? Une étude multicentrique a été lancée. Y ont participé 08 services d'hématologie et 4 services de pédiatrie. Cent quatre vingt quatorze hémophiles ont été circoncis sur la période allant de 1992 à 2012 : 47 fiches étaient inexploitables, 15 patients ont été hospitalisés après une circoncision faite en dehors de l'hôpital et 147 patients ont été hospitalisés avant la circoncision. La circoncision a été réalisée pour tous, sous anesthésie locale, sous facteurs VIII ou IX et selon 3 types de schémas différents: -schéma classique a la même dose (CMD): la dose injectée est calculée pour atteindre 60 à 100% de facteur manquant, dose renouvelée 2 à 3 fois par jour selon qu'il s'agisse d'un déficit en FVIII ou FIX de J1 à J7, - schéma classique à dose diminuée (CDD) : la dose injectée est calculée pour atteindre 60 à 100% de facteur manquant renouvelée 3 fois /j le 1^{er} jour puis la dose est réduite pour atteindre le taux de 40% de facteur, dose renouvelée 2 fois /j les J2 et J3 puis arrêt si pas de saignement ou poursuivie jusqu'à J7, - schéma faible dose (FD) : la dose injectée est inférieure aux précédentes et le taux à atteindre est $\leq 60\%$, dose renouvelée 2 à 3 fois par jour les J2 et J3 puis arrêt ou poursuivie jusqu'à J5 si saignement. Sur les 147 hémophiles circoncis, 136 ont été hospitalisés uniquement pour la circoncision et 11 (11.5%) ont été circoncis durant une hospitalisation pour un autre motif ; 72 avaient entre 6 et 15 ans et 04 patients $\geq$ de 16 ans ; 128 (87%) étaient des Hémophiles de type A. Sur les 147 hémophiles circoncis, 99 avaient un déficit sévère et 38 (26%) patients étaient sous traitement prophylactique. La circoncision a été faite sous couverture de facteur VIII ou IX selon le schéma : CMD chez 23 patients (15.5%), CDD chez 50 patients (34%) et FD chez 74 patients (50.5%). Une complication après la circoncision a été observée chez 37 patients : 02 cas (1.4%) d'infection de la plaie et 35 (23.8%) cas d'hémorragie où le saignement est survenu entre le 1^{er} et 10^{ème} jour après la circoncision : avant le 4^{ème} jour chez 23 patients (65.7%) et après le 4^{ème} jour chez 12 patients (34.3%) quelque soit le schéma de substitution utilisé. Cinq étiologies à ce saignement ont été retrouvées : 46% des cas l'ablation de

compresses après J1, 23% post traumatisme, 17% chute de l'escarre, 8.5% lâchage d'un point de suture, 5.5% des patients ont présenté un saignement après circoncision parce qu'ils avaient reçu une dose insuffisante en facteurs anti hémophiliques. Un patient /4 a présenté un saignement post circoncision. L'incidence de la complication hémorragique dans notre série est de 23.8%. Les protocoles de substitution en préparation à la circoncision dans notre pays sont très divers, cependant le risque hémorragique reste élevé (23.8%) et la cause du saignement, est liée à des habitudes auxquelles nous pouvons remédier. Aussi afin d'uniformiser notre conduite à tenir, un consensus est souhaitable.

INTRODUCTION

L'hémophilie est un déficit congénital de la coagulation, défini par un taux de facteur VIII ou IX inférieur à 1% le déficit est dit sévère, entre 1 à 5% modéré et supérieur à 5% mineur.

La circoncision est un acte de petite chirurgie sans gravité pour un enfant sans trouble de la coagulation. Dans les pays musulmans la circoncision est faite à l'âge de 4-9 ans et chez les juifs durant la période néonatale le plus souvent durant les 24 à 48 premières heures de vie. La technique chirurgicale utilisée n'est pas la même selon les cultures.

En cas d'hémophilie, la circoncision est redoutée et discutée, car le risque hémorragique est de 23% [3]. Cet acte de chirurgie doit alors se faire en milieu hospitalier sous substitution. Différents schémas sont utilisés dans le monde et la dose injectée est fonction du taux de facteur à atteindre. Ce taux avant le geste varie entre 80 et 100% et est maintenu pendant 24 à 48 heures. La substitution est ensuite poursuivie pendant 5 à 7 jours à une dose réduite, le taux à atteindre étant alors de 30 à 50%.

En Algérie, comme dans tous les pays musulmans, la circoncision qui est une recommandation religieuse, est imposée par la société et les traditions. Elle est pratiquée entre l'âge de 5 à 7 ans, rarement en milieu hospitalier. Pour un patient présentant un trouble de la coagulation, aucun consensus n'existe et chaque service a sa propre conduite à tenir. Nous nous proposons à travers une étude rétrospective, sur les 20 dernières années, de faire le point sur la circoncision en Algérie, dans le but d'étudier

les schémas de substitution utilisés, d'apprécier plus précisément le risque hémorragique et d'étudier les étiologies des saignements.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons sollicité, dans le cadre de ce travail, 11 hôpitaux et 16 services de pédiatrie ou d'hématologie prenant en charge des hémophiles.

Une fiche de renseignement a été adressée à chaque service participant, cette fiche demandait : l'âge à la circoncision ; le type d'hémophilie-sévérité ; le type de traitement sous lequel le patient est suivi ; les schémas de substitution pour la circoncision : heure de début de la substitution par rapport au geste, durée programmée de la substitution ; le traitement adjuvant-ATB prophylaxie ; le jour de l'ablation de la compresse ; les complications post circoncision ; l'étiologie du saignement et le jour du saignement ; la durée de la substitution et la durée de l'hospitalisation. Sur les 16 services sollicités pour participer à l'étude. 12 ont adressé leurs fiches. Les 3/4 de fiches sont issus des services d'hématologie adulte et 1/4 des services de pédiatrie. Cent quatre vingt quatorze hémophiles, ont été circoncis durant la période allant de 1992 à 2012. Parmi les fiches reçues : 46 étaient inexploitables, par manque d'information, parmi lesquelles 15 patients ont été hospitalisés après une circoncision faite en dehors de l'hôpital. De même, un patient circoncis avait des inhibiteurs circulants a été exclu de l'étude.

Ont été étudiés 147 hémophiles sans inhibiteurs, hospitalisés avant la circoncision. Les 147 circoncisions ont été réalisées dans un service de chirurgie, sous anesthésie locale et sous facteurs VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinant (en fonction du service et de l'année).

La substitution a été faite selon 3 types de schémas différents:

-Schéma dit classique à la même dose(CMD): la dose injectée est calculée pour atteindre 60 à 100% de facteur manquant, dose renouvelée 3 fois par jour si déficit en FVIII et 2 fois par jour si déficit en FIX, dans les deux situations de J1 à J7.

- Schéma dit classique à dose diminuée (CDD): la dose injectée est calculée pour atteindre 60 à 100% de facteur manquant renouvelée 3 fois /j le 1er j puis la dose est réduite pour atteindre le taux de 40% de facteur, dose renouvelée 2 fois /j le J2 et J3 puis arrêt ou poursuivie si saignement jusqu'à J7.

- Schéma dit à faible dose (FD) : la dose injectée est inférieure aux précédentes et le taux à atteindre est $\leq 60\%$, dose renouvelée 2 à 3 fois par jour le J2 et J3 puis arrêt ou poursuivie si saignement jusqu'à J5.

RESULTATS

Sur les 147 hémophiles circoncis, 136 ont été

hospitalisés uniquement pour la circoncision et 11 (11.5%) ont été circoncis durant une hospitalisation pour un autre motif (hémarthrose- hématome-hémorragie cérébrale-hémorragie digestive-phimosi-hernie inguinale).

Soixante douze patients avaient entre 6 et 15 ans et 04 avaient un âge $\geq$ à 16 ans. Cent vingt huit (87%) étaient des Hémophiles de type A et 99 avaient un déficit sévère. Trente huit (26%) patients étaient sous traitement prophylactique (Tableau I).

	Nombre	%
TYPE HEMOPHILIE		
HA	128	87
HB	19	13
SEVERITE		
H sévère	99	67.5
H modérée	32	21.7
H mineure	16	10.8
AGE A LA CIRCONCISION		
≤ 5 ans	71	48.3
6 ans -15 ans	72	49
≥ 16 ans	04	2.7
SOUS TRAITEMNT A LA DEMANDE	109	74
SOUS PROPHYLAXIE	38	26
PI	19	13
PII	19	13

Tableau 1 : Type d'hémophilie-Sévérité –Age à la circoncision -Type de traitement de suivi . (n=147)

HA= hémophile A-HB= hémophile B-PI= prophylaxie primaire-PII= prophylaxie secondaire

Toutes les circoncisions ont été faites sous anesthésie locale. Les techniques chirurgicales utilisées n'ont pas été étudiées.

La circoncision a été faite sous couverture de facteurs VIII ou IX chez :

- 23(15.5%) patients selon schéma dit classique à la même dose(CMD).

- 50(34%) patients selon schéma dit classique à dose diminuée (CDD).

- 74 (50.5%) patients selon schéma dit a faible dose(FD).

Chez 132 (90%) patients la substitution a débuté une heure avant la geste. Aucun autre traitement, préventif du saignement, n'a été utilisé (pas de colle de fibrine, ni acide tranexamique). Il n'y a pas eu de traitement préventif de l'érection chez les enfants de plus de 10 ans. L'antibiothérapie dans un but préventif a été prescrite chez 4 patients et l'ablation de la compresse à J1 chez 3 patients.

Trente huit patients étaient sous prophylaxie : 19 sous prophylaxie de type primaire et 19 de type secondaire ; 31

étaient âgés de moins de 5 ans. La circoncision a été réalisée, dans ce groupe, chez 22 patients sous substitution selon le schéma CDD, 06 patients selon le schéma CMD et 10 patients selon le schéma FD.

Sur les 147 patients étudiés, 37 patients ont présenté une complication après la circoncision : 02 cas (1.4%) d'infection de la plaie sans hémorragie, et 35 (23.8%) cas d'hémorragie.

Le saignement est survenu entre le 1^{er} et 10^{ème} jour après la circoncision. Avant le 4^{ème} jour (la chute d'escarre survenant au 5^{ème} jour) chez 23 patients (65.7%) et après, chez 12 patients (34.3%) et cela quelque soit le schéma de substitution utilisé : 05 étiologies à ce saignement ont été retrouvées (Tableau II ; III ; figure 1)

Jour du saignement par rapport au geste	Nombre patients qui ont saigné à J...	Etiologie du saignement	Nombre patients qui ont saignés à J ... avec comme étiologie ..	circoncision faite sous substitution selon le schéma	Nombre patients qui ont saignés à J ... avec comme étiologie Sous schéma ...	Durée initialement programmée de la substitution	Durée totale de la substitution après saignement
J1	02	Sous dosé en facteur	02	CDD	02	5j	5-10 j à des doses augmentées
J2	08	traumatisme	03	CDD	03	5 à 7j	7 à 10 j
		compresse	04	CDD	02		10 à 15 j
				CMD	01		20 j-pour hématome musculaire
				FD	01		9 j
		suture	01	CDD	01		7 j avec reprise chirurgicale
J3	13	traumatisme	02	CDD	02	5 à 7 j	7-8 j
		compresse	10	CMD	03		7-14-23j pour hémarthrose
				FD	07		5 à 12 j
		suture	01	FD	01		15 j avec une reprise chirurgicale
J4	02	traumatisme	01	CMD	01	5j	15 j
		compresse	01	FD	01		12 j
J5	04	suture	01	CDD	01	3j	5 j avec une reprise chirurgicale
		traumatisme	01	CMD	01	5j	9 j
		escarre	02	FD	02	3j	14-15 j pour hématome musculaire
J6	02	escarre	01	CDD	01	3j	8 j
		Compresse	01	CDD	01	7j	8 j
J7	02	escarre	02	CDD	02	5j	7-12 j
J8	01	escarre	01	CDD	01	5j	8 j
j10	01	traumatisme	01	CDD	01	5j	15 j

Tableau II : jour du saignement par rapport à J1 (jour du geste), étiologie du saignement, type de schéma de substitution, durée initialement programmée de la substitution selon les habitudes du service et la durée totale de la substitution après saignement (n=35) (Remarque : les colonnes 2- 4 et 6 font référence au nombre de patients correspondant à la colonne précédente)

Type de traitement/ étiologie du saignement	Nb	Traumatisme	Compresse	Suture	Escarre	sous dosage
classique à dose diminuée	17	6	3	2	4	2
classique à même dose	6	2	4	0	0	0
faible dose	12	0	9	1	2	0

Tableau III : étiologie du saignement et type de schéma de substitution (n=35)

Les étiologies du saignement étaient : ablation des compresse 46%, post traumatismes 23%, chute de l'escarre 17%, lâchage d'un point de suture 8.5% et sous dosage en facteur 5.5%. (figure 1).

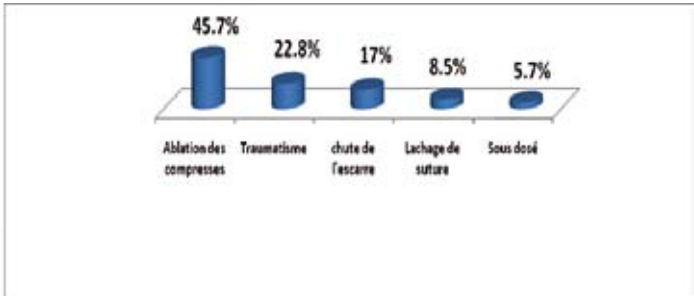


Figure 1 : Etiologie du saignement (n= 35)

Devant le saignement l'attitude a été chez 02 patients d'augmenter la dose de facteur et chez 14 patients la durée de la substitution qui a été prolongée jusqu'à la deuxième semaine. Trois patients ont nécessité une reprise chirurgicale. Aucun patient n'a nécessité une transfusion en culot globulaire. La durée de substitution est en moyenne de 5 jours [01j-15j] et la durée d'hospitalisation est de 8j [02j-60j]. Deux patients ont présenté un hématome musculaire et 01 patient une hémarthrose durant leur séjour (Tableau II).

DISCUSSION :

En Algérie, jusqu'à il y a 10 ans, les moyens pour réaliser une circoncision chez les patients présentant un trouble de la coagulation étaient difficiles à réunir [5]. Mais depuis les conditions se sont améliorées et les circoncisions sont faites. Elles sont le plus souvent réclamées par les parents ou le patient, c'est pourquoi nous nous retrouvons avec ,comme dans notre série, près de la moitié des patients âgés de plus de 6ans (52%), dont 3% âgés de plus de 15 ans.

Dans notre étude, le risque infectieux post circoncision est faible 1.4%, cela est probablement dû au fait que 80% des patients ont été circoncis sous traitement antibiotique.

Un patient /4 a présenté un saignement post circoncision. L'incidence de la complication hémorragique est donc de 23.8%. Ce qui nous situe dans la fourchette, rapportée

dans la littérature du risque hémorragique après circoncision, qui est comprise entre 0.1 - 35% [1]. L'incidence de la complication hémorragique nous rapproche de celle retrouvée, chez des hémophiles circoncis dans les mêmes conditions, par une équipe Turque 22.8% [2], également de celle rapportée par la Mayo Clinic Institutional Review Board 23% [3].

Les étiologies du saignement étaient (par ordre décroissant de fréquence : figure 1) : l'ablation des compresses, post traumatismes, la chute de l'escarre, lâchage d'un point de suture et sous dosage en facteur. Dans 65.7% des cas le saignement était précoce (<4j) et le plus souvent en rapport avec l'ablation des compresses (14/16). Par contre le saignement secondaire à la chute de l'escarre est tardif (6/6). Le saignement post traumatisme ainsi que celui secondaire à un point de suture qui lâche, sont imprévisibles.

Les 2 principales étiologies, qui représentent près de 70% des causes de saignement, sont faciles à éviter. En effet l'ablation des compresses au delà du 1^{er} jour, pourrait se faire à J1 ou au plus tard J2 après humidification. L'étiologie post traumatisme, probablement liée à l'âge des enfants dans notre série, pourrait être évitée en réalisant la circoncision avant l'âge de 6 ans.

Le lâchage d'un point de suture, est en rapport avec la technique chirurgicale utilisée mais également lié à l'âge des patients et donc au risque d'érection, elle peut être évitée en circoncisant des enfants de moins de 6 ans ou en indiquant chez l'enfant plus âgé un alpha-stimulant qui inhibe l'érection (Effortil® ou Etilefrine 0.5mg/kg/j ayant de rares effets secondaires avec toutefois un risque de trouble du rythme cardiaque ou hypertension artérielle) [4]. Quant à la chute de l'escarre, elle a été constatée chez des patients pour qui la substitution a été interrompue précocement. Elle peut être prévenue par la poursuite de la substitution jusqu'au 7^{ème} jour ou en utilisant une colle de fibrine au moment du geste. En effet l'application, d'une colle de fibrine avec ou sans l'administration d'acide tranexamique, permet de réduire la durée de la substitution à 3 jours ainsi que le risque hémorragique [4].

Dans notre série les patients circoncis sous schéma « classique à la même dose » (CMD) font deux fois moins de problème hémorragique (17%) que ceux sous « faible dose » (FD) (34.5%). Mais sous CMD la cause est le plus souvent post traumatique et donc difficile à maîtriser. Pour ceux circoncis sous FD, l'étiologie du saignement est le plus souvent liée à l'ablation tardive de la compresse. La circoncision pourrait donc être réalisée sous un schéma de substitution à doses plus faibles de facteur VIII ou IX avec l'ablation des compresses à J1 après humidification ou dès la sortie du bloc opératoire, voire ne pas mettre de compresses à condition d'appliquer localement un hémostatique (colle de fibrine).

La durée de substitution est en moyenne de 5 jours, elle augmente chez les patients qui ont présenté un saignement pour atteindre les 10 à 15 jours. La grande disparité dans la durée d'hospitalisation (02 à 60 jours) est due au fait que 03 patients circoncis ont présenté un autre épisode

hémorragique durant leur séjour, ce qui a prolongé la durée d'hospitalisation.

CONCLUSION

Cette étude, a intéressé plusieurs services avec des attitudes différentes, toutefois il en ressort que les causes de saignement, sont liées à de mauvaises pratiques de soins que nous pouvons corriger. Elle nous permet donc d'établir des recommandations sur la gestion d'une circoncision chez un hémophile. Des recommandations pour uniformiser la prise en charge, sur la base des conclusions faites au terme de cette étude peut être proposé.

Nous recommandons de pratiquer la circoncision entre l'âge de 3 et 5 ans, après une recherche systématique des anticorps circulants. La circoncision doit être réalisée en milieu hospitalier, sous substitution pour atteindre les 60 à 80% de taux de facteurs déficients toutes les 12h à J1 puis 30 à 40% toutes les 12 h pendant 7 à 8 jours, avec l'ablation des compresses à J1 après humidification voire ne pas mettre de compresses avec utilisation d'hémostatique locaux, antibio-prophylaxie dès J1.

Bibliographie

- 1-K.Kavakli, L .M.Aledort. Circumcision and haemophilia: a perspective. Haemophilia.1998; 4; 1-3
- 2- I. Sasmaz, B. Antmen, G. Leblebisatan, B. S, Ahin karaün, Y. Kilinc, R. Tuncer . Circumcision and complications in patients with haemophilia in southern part of turkey: Çukurova experience. Haemophilia .2012 ; 18 ; 426-430
- 3- V. Rodriguez, R. Titapiwatanakun, C. Moir, K. A. Schmidt, R. K. Pruthi. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. Haemophilia .2010 ; 16 ; 272-276
- 4-D. Yilmaz, M. Akin, Y. Ay, C. Balkan, A. Çelik, O. Ergün, K. Kavakli. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. Haemophilia.2010; 16; 888-891
- 5-Conférence nationale de consensus sur la prise en charge de l'hémophilie en Algérie .Hôtel El Aurassi 3Y5 juin 2002 .

TABLEAUX CLINIQUES DES DEFICITS CONGENITAUX RARES DE LA COAGULATION EN ALGERIE

Y.Berkouk-Redjimi¹, M. Bensadok¹, K. Chennoukh¹, Z. Kaci¹, Y.Ouarhlent², A.Bensenoussi³, N.Cherif³, N.Mesli⁴, R.Boukari⁵, K.Mammeri⁵, Z.Zouaoui⁶, R.Messaoudi⁶, N.Sidi Mansour⁷, F.Grifi⁸, A.Djenouni⁸, F.Benmegherbi⁹, H.Ait Ali¹⁰, Hadj Touhami¹¹, M.Bekadja¹², S.Hamdi¹³, M.Saidi¹³, N.Bensaadi¹⁴, S.Kermani¹⁵, M.F. Belhani¹.

Hématologie Alger Beni Messous¹ – Hématologie Batna² – Pédiatrie B Alger Beni Messous³ – Hématologie⁴ Tlemcen – Pédiatrie Blida⁵ – Hématologie Sidi-Bellabes⁶ – Hématologie Constantine⁷ – Hématologie Annaba⁸ – Médecine Djelfa⁹ – Hématologie Tizi ousou¹⁰ – Hématologie CHU Oran¹¹ – Hématologie EHU Oran¹² – Hématologie Sétif¹³ – Pédiatrie Tizi- Ouzou¹⁴ – Pédiatrie Ain Taya¹⁵

INTRODUCTION

Les Déficits congénitaux rares de la coagulation (DCR-Coag) représentent 3 à 5% des déficits congénitaux de la coagulation. Tous les facteurs de la coagulation peuvent être déficients, de manière isolée ou combinée.

Ces affections ont une prévalence faible, les formes homozygotes ou doubles hétérozygotes varient entre 1/5.105 à 1/2.106 (1-2).

Les symptômes cliniques vont de l'hémorragie (Hg) muqueuse à l'Hg pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme les Hg du système nerveux central (SNC), ou le pronostic fonctionnel comme les hématomes ou les hémarthroses. Le plus souvent les épisodes hémorragiques sont secondaires à un geste chirurgical.

Selon le type de déficit certains symptômes sont plus fréquents comme l'Hg néonatale dans le déficit en fibrinogène, le déficit en X ou en XIII.

Le tableau clinique des DCRCoag étant variable, nous nous proposons à travers une enquête nationale d'apprécier l'expression clinique de ces affections en Algérie par la recherche de:

- Formes pauci ou asymptomatiques.
- Symptôme(s) commun(s) à tous les déficits.
- Corrélation entre tableaux clinique et biologie (sévérité du déficit).
- Types de déficits où les symptômes hémorragiques sévères (Hg SNC – Hg néonatale) sont les plus fréquents.
- Types de déficits où les thromboses sont observées.
- Comparer nos résultats en Algérie avec ce qui est rapporté dans la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Pour cette Enquête nationale multicentrique rétrospec-

tive, ont été sollicités des services d'hématologie et de pédiatrie. L'étude est faite sur dossier d'hospitalisation et de consultation sur une période de 10 années (2001-2010). Ont été exclus de l'étude les déficits en facteur VIII et IX et les déficits en facteur willebrand. Une fiche de renseignement, a été adressée à tous les services participants, où sont transcrits: le sexe, l'âge, le type de déficit, le taux de facteur, les symptômes les plus fréquemment présentés par le patient: hémorragies récurrentes, hémorragie post chirurgie, hémorragie post partum, hémorragie néonatale, thrombose.

Les fiches collectées ont été analysées dans le but d'étudier : l'expression clinique des DCRCoag en Algérie, ainsi que la corrélation entre la sévérité et l'expression clinique du déficit.

RESULTATS

Ont participé à ce travail 15 services: 11 services d'hématologie et 4 services de pédiatrie (Tableau I). Deux cent trente quatre fiches ont été analysées.

	ALG BM H	CHU EHU Sétif	CHU Oran	CHU Annaba	TZO P	TZO H	Blida P	SBA	Tlemcen	Constantine	Batna	ALG BM P	Ain Taya	Djelfa	Total
I	9	1	1	3	1	0	0		0	0	0	0	0	0	15
II	9	0	0	1	0	1	2		0	0	0	0	0	0	13
XII	0	0	1	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	4
V	3	1	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	4
VII	11	0	3	0	0	0	0		2	1	0	0	0	0	17
XIII	46	7	0	7	6	2	2	5	3	1	7	5	0	0	101
XIII	4	3	0	1	0	0	0		1	1	0	0	0	0	10
Combinés	9	2	1	0	1	4	0		3	0	0	1	0	0	21
Hypofg	18	1	3	0	0	0	1		3	0	1	0	0	0	27
Afg	7	0	0	2	1	2	2		0	0	0	2	4	1	21
Dysfg	0	0	0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0	1
Total	116	15	9	14	9	9	7	8	12	4	8	8	4	1	234

Tableau I : Répartition des DCRCoag à travers l'Algérie

ALG BM H=Alger Beni Messous Hématologie. TZO H= Tizi Ouzou Hématologie . TZO P=Tizi Ouzou Pédiatrie . Blida P= Blida pédiatrie. SBA=Sidi Belabbes .

ALG BM P= Alger Beni messous Pédiatrie B. Oran = CHU et EHU ; Dysfg=dysfibrinogénémie. Afg= afibrinogénémie . Hypofg=hypofibrinogénémie

Parmi ces 234 cas DRCoag 120 sont des femmes et 114 des hommes soit un sex ratio de 0,95.

Toutes les tranches d'âges sont retrouvées (Tableau II).

	nombre	%
Sexe		
Féminin(F)	120	51.3%
Masculin(H)	114	48.7%
Age		
01-10ans	H 29/F12 (2.42)	H12.4%/F05 %
11-20ans	H36/F22 (1.64)	H15.3%/F09.4 %
21-30ans	H28/F32 (0.88)	H12.0%/F13.6%
31-40ans	H15/F28 (0.54)	H06.4%/F12%
41-50ans	H08/F13 (0.62)	H03.4%/F05.5%
51-60ans	H02/F07 (0.29)	H00.8%/F03 %
≥61ans	H02/F00	H00.8%/F00

Tableau II : Etude épidémiologique : sexe en fonction des tranches d'âge (sex ratio) (n=234)

Tous les types de déficits sont représentés. Ce sont surtout des déficits isolés 164/234 (70,2%), dont le plus fréquent est le déficit en VII (43%) (Tableau III). Les déficits combinés sont rares dans notre série 21/234 (8,9%) : le plus fréquent de ces déficits combinés est, le déficit combiné en VIII et V:13/21 (Tableau IV). Les anomalies du fibrinogène sont retrouvées chez 49 cas (20,9%) dont 21 afibrinogénémie, 27 hypofibrinogénémie et une dysfibrinogénémie (Tableau V).

Type de déficit	Nbre pts déficitaires (%)	Sévérité % d'activité	Nbre pts fonction de sévérité
II	04 (1.7)	≤5	01
		>5	03
V	17 (7.3)	<1	02
		1-10	05
		>10	09
		NP	01
VII	101 (43)	<1	05
		1-5	33
		>5	58
		NP	05
X	15 (6.4)	≤5	09
		1-5	01
		>10	04
		NP	01
XI	13 (5.5)	≤10	07
		>10	06
XII	04 (1.7)	≤10	02
		>10	01
		NP	01
XIII	10 (4.3)	≤1	08
		2-10	00
		>10	01
		NP	01

Tableau III : Déficits en facteur de la coagulation isolés : nombre de cas et sévérité (n=164)

Type de déficit	Nombre patients	%
II et V	01	0.4
II et VII	01	0.4
VII et X	02	0.8
VII et V	02	0.8
VIII et V	13	5.5
XII et W	01	0.4
XIII et V	01	0.4

Tableau IV : Déficits combinés : nombre de cas n=21

Type de déficit	Nombre patients	%
Afibrinogénémie	21	9
Hypofibrinogénémie	27	11.5
Dysfibrinogénémie	01	0.4

Tableau V : Anomalies du fibrinogène (nombre de cas n=49)

Les épisodes hémorragiques ont été analysés en fonction du type de déficit :

- **Dans les déficits isolés** (n=164) nous avons eu 58 patients asymptomatiques et 106 patients symptomatiques. Dans ce dernier groupe les patients ont présenté : 113 cas de saignement d'origine cutanéomuqueux, 28 cas d'hématome, 18 cas d'hémarthrose, 11 cas d'hémorragie néonatale, 08 cas d'hémorragie dans le système nerveux central, 06 cas de saignement après une chirurgie et un seul cas de thrombose. La thrombose a été retrouvée chez un patient présentant un déficit sévère en facteur V (Tableau VI).

- **Dans les anomalies du fibrinogène** (n=49) les patients sont le plus souvent symptomatiques et tous les types d'épisodes hémorragiques sont retrouvés, avec : 35 épisodes de saignements d'origine muqueux, 12 cas d'hémorragie du SNC, 18 cas d'hémorragie dans la période néonatale et 03 cas de thrombose (Tableau VII).

- **Quant aux déficits combinés** (n=21), les patients sont presque autant asymptomatiques que symptomatiques. Avec le plus souvent : hémorragie des muqueuses 14 cas, 05 hématomes, un cas d'hémorragie dans le SNC et un cas d'hémopéricarde (Tableau VII).

Type de déficit	II		V			VII			X			XI		XII		XIII			Total des patient selon le type de saignement				
Sévérité %	≤ 5	> 5	≤1	2-10	>10	< 1	1-5	> 5	N P	≤ 5	6 à 10	>10	N P	≤10	> 10	≤ 10	>10	N P		≤1	1 à 10	>10	N P
Clinique nb cas	1	3	2	5	9	5	33	58	5	9	1	4	1	7	6	2	1	1		8	0	n=1	1
Asympt.	0	0	0	0	3	2	7	35	1	0	1	3	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	39
Hématome	1	0	1	1	0	2	1	3	1	9	0	0	1	0	1	0	-	-	5	0	1	1	39
Hémarthrose	1	0	1	0	0	0	5	3	0	5	0	0	1	0	1	0	1	-	1	0	0	0	10
Epistaxis				2	1	2	14	4	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	-	-	-	-	39
Gingivorrhagie	0	3	1	5	3	2	15	4	1	3	0	0	0	2	0	0	-	-	3	0	0	0	42
Ménorragie	0	1	1	3	2	0	11	8	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	-	-	-	-	32
Hématurie	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Hg SNC	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	1	6
Hg Digestive	1	0	0	1	1	0	4	1	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13
Hémopéritoine	-	-	0	1	0					1	0	0	0	-	-	-	-	1	0	0	0	0	3
Hg Néonatale	-	-	1	1	0	0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	11
Hg chute dents de lait	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Hg post chirurgie	-	-	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	3	1	-	-	0	0	0	0	0	6
Hg post plaie	-	-	-	-	-	0	0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Hg délivrance	-	-	-	-	-	0	0	1	1	-	-	-	-	1	0	-	-	-	1	0	0	0	6
Thrombose	0	0	1	0	0					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tableau VI : Episodes hémorragiques et le type de déficit (sévérité) dans les déficits isolés (n=164)
Asympt=asymptomatique-Hg=hémorragie –SNC=système nerveux central

Type d'anomalie /clinique	Afibrinogénémie n=21	Hypofibrinogénémie n=27	Dysfibrinogénémie n=1	Tous les Déficits combinés n=21	Total des patients selon le type de saignement
Asymptomatique	2	2	-	9	13
Hématome	9	11	-	4	24
Hémarthrose	5	3	-	1	9
Épistaxis	5	2	-	1	8
Gingivorrhagies	9	9	1	6	25
Ménorragies	4	3	-	4	11
Hématurie	1	-	-	1	2
Hg SNC	7	4	1	1	13
Hg Digestive	1	-	-	2	3
Hémopéritoine	4	-	-	-	4
Hémopéricarde	-	-	-	1	1
Hg Néonatale	12	6	0	-	18
Hg chute dents de lait	-	-	-	-	0
Hg post chirurgie	0	5	0	2	7
Hg post plaie	2	5	-	-	7
Hg délivrance	-	-	-	-	0
Thrombose	2	1	0	-	3

Tableau VII : Episodes hémorragiques / anomalies du fibrinogène ou déficits combinés

Sur les 120 femmes avec DCRCoag, 22 avaient entre 11 et 20 ans et 73 entre 21 et 50 ans (Tableau II). Parmi les 95 femmes, en période génitale, avec un cycle menstruel, seulement 33 d'entre elles avaient des ménorragies (46%) ; 24 ont fait une ou plusieurs grossesses : 81 grossesses ont été retrouvées parmi lesquelles 38 ont été menées jusqu'au terme sans substitution et 19 avec substitution (figure 01), 04 femmes ont présenté une hémorragie de la délivrance (Tableau VI).

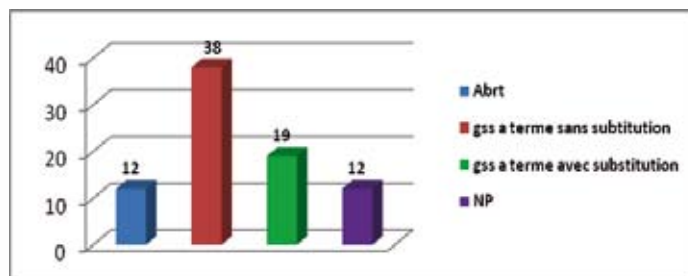


Figure 1 : DCRCoag et grossesses (n=81)

COMMENTAIRES

Notre étude est une étude rétrospective sur dossiers de suivi des patients, ce qui explique que le plus souvent des informations manquent (sévérité du déficit, l'évolution) notamment pour les déficits combinés.

Dans le registre national Algérien des troubles congénitaux de la coagulation sont déclarés 1570 hémophiles et 49 maladies de willebrand (3). Nous n'avons pas de statistique à propos des DCRCoag. Notre étude a permis de recenser 234 DCRCoag, soit en Algérie, 12.6% des déficits congénitaux de la coagulation suivis.

Dans notre série, comme décrit dans la littérature (4-5), tous les déficits ont une expression clinique. Ils sont asymptomatiques dans 30.4% des cas, le plus souvent dans le déficit en VII 44.5%, les déficits combinés 42.8%, le déficit en XI 30.7% et le déficit en X 26.6%. La manifestation hémorragique la plus commune est l'hémorragie d'origine muqueuse 71.4% (gingivorrhagie- épistaxis – ménorragies - hémorragie digestive - hématurie...). Il n'y a pas de corrélation entre la clinique et la sévérité du déficit dans les déficits en V- VII et XI. Les épisodes hémorragiques sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme l'hémorragie dans le SNC (18 cas), sont retrouvés dans le déficit sévère en VII, X, XIII, Afibrinogénémie, Hypofibrinogénémie et les déficits combinés. Les hémorragies dans la période néonatale (23 cas), sont retrouvées dans le déficit en X, XIII, Afibrinogénémie, Hypofibrinogénémie. Quant aux thromboses, comme attendus, elles sont retrouvées dans L'Afibrinogénémie et dans l'Hypofibrinogénémie.

Toutefois par rapport à ce qui est décrit dans la littérature (4-5) nous avons retrouvé dans notre série des cas d'hémorragie néonatale dans le déficit en VII (4%) et le déficit en V (11.7%). Un cas rapporté d'hémorragie dans le SNC dans le déficit en XI (1cas/13) et des thromboses dans le déficit en V (7.6%). Aucun cas de thrombose n'a été observé dans notre série chez les patients avec déficit en VII.

CONCLUSION

Les DCRCoag représentent 12.6% des troubles congénitaux de la coagulation en Algérie. Ce chiffre est probablement sous estimé car il n'y a pas de dépistage à la naissance et les formes asymptomatiques doivent passer inaperçues. Il n'y a que les formes symptomatiques qui sont donc diagnostiquées et suivies.

L'expression clinique des DCRCoag en Algérie est conforme à la description faite dans la littérature à quelques exceptions près: comme les cas rapportés dans notre série d'hémorragie néonatale dans le déficit en VII et en V et les cas d'hémorragie dans le SNC dans le déficit en XI. Ceci nous fait évoquer la présence probable de variant génétique propre à notre pays ou au bassin méditerranéen (6). Un screening des DCRCoag, avec une étude génétique serait à entreprendre.

Bibliographie

1- Peyvandi. F, Spreafico. F. National and international registries of rare bleeding disorders. Blood transfuse. 2008; 6(suppl2): s45-s48.

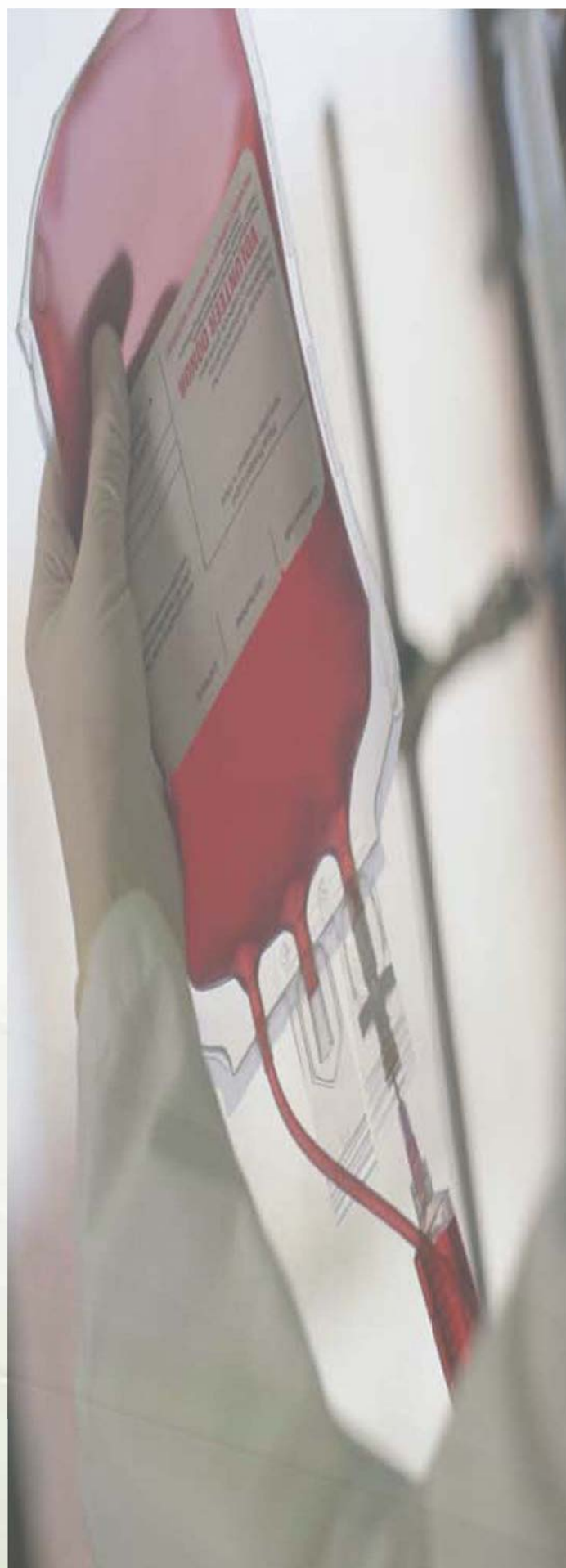
2-Paula HB Bolton-Maggs. The rare coagulation disorders. Treatment of Hemophilia .World Federation of Hemophilia. Avril 2006, N°39.

3- Touhami.H. Essai d'évaluation de la prise en charge des hémophiles en Algérie par rapport aux 10 principes européens actuels. IXème congrès national de la SAHTS ; Tlemcen 10-12 Mai 2012.

4-Pier Mannuccio Mannucci, Stefano Duga ,Flora Peyvandi. Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004; 104 (5): 1243-1252

5- Peyvandi. F, Palla. R, Mengatti. M ,Pier Mannuccio Mannucci. Introduction: rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis and management. Seminars in thrombosis and hemostasis 2009; 35 (4): 349-355.

6-Akhavan S, Chafa O, Nsoure Obame F, Torchet MF, Reghis A, Fischer AM, Tapon-Bretonnière J. Recurrence of a Phe31Ser mutation in the Gla domain of blood coagulation factor X, in unrelated Algerian families: a founder effect? European Journal of Hematology 2007; 78(5): 405-409



This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

Nos Partenaires & Sponsors





Combattre les maladies graves

Chez **Bristol-Myers Squibb**,
notre engagement à développer
des médicaments innovants est aussi
fort que la volonté des patients
à combattre les maladies graves.

Nos chercheurs travaillent chaque
jour à la découverte des traitements
de demain dans des domaines
thérapeutiques tels que :

- Le cancer
- Les maladies cardiovasculaires
- Le diabète
- Le VIH/SIDA
- Les hépatites
- Les maladies liées au
système immunitaire
- Les troubles
psychiatriques
et neurologiques

Pour en savoir plus sur notre engagement,
visitez **www.bms.com**



Bristol-Myers Squibb

Ensemble, nous pouvons vaincre.