



Revue Algérienne

d'Hématologie

Lymphome Hodgkinien : Epidémiologie - Résultats thérapeutiques.

Lymphome malin non Hodgkinien : Epidémiologie

Leucémie Lymphoide Chronique.

Syndrome de Lyse Tumorale.

Myélome Multiple.



Dépôt légal : 2345-2009 N°ISSN : 2170-0729



REVUE ALGERIENNE D'HEMATOLOGIE

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

Coordinatrice

Djouadi Khédidja

Rédacteurs en chef

Hamladji Rose Marie Belhani Meriem

Comité de rédaction

Ardjoun Fatma-Zohra Abad Mohand Tayeb Touhami Hadi Bekadia Mohamed Amine Ahmed Nacer Redhouane Boudjerra Nadia

Conseil scientifique de la SAHTS Présidente

Hamladji Rose Marie

Membres Belhani Meriem Ardjoun Fatma-Zohra Abad Mohand Tayeb Touhami Hadi Ait Ali Hocine Zouaoui Zahia Bekadja Mohamed Amine Ahmed Nacer Redhouane Boudjerra Nadia Sidi Mansour Nourredine Ainas Lahlou Mesli Naima Hamdi Selma Saidi Mahdia

Benakli Malek Grifi Fatiha Zatla Leila Nekkal Mohamed Salim Djouadi Khédidja Bradai Mohamed Ramaoun Mohamed Lakhdari Noureddine Belakehal Salah Eddine Saidi Djamel Hamouda Hakim

Mehdid Farih Bouchakour Moussa Yamina

Composition du bureau de la SAHTS

Président

Benakli Malek

Vice présidents

Belakehal Salah Eddine Hamouda Hakim Bouchakour Moussa Yamina

Secrétaire général

Saidi Djamel

Trésorier

Mehdid Farih

www.hematologie-dz.com



2 **AVANT-PROPOS**

K. Djouadi-Lahlou.

3 ÉDITORIAL

La maladie de Hodgkin, état des lieux et perspectives.

RM. Hamladji.

LES ARTICLES

Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie 6 Période 2008-2012.

M.T Abad, S. Taoussi, F. Lamraoui et al.

Résultats thérapeutiques du protocole ABVD-Platine dans les 12 stades localisés de la maladie de Hodgkin.

F. Tensaout, N. Ait-Amer, F. Belhadri et al.

Résultats de l'ABVD dans les stades étendus de la maladie de 18 Hodgkin.

F. Talbi, K. Djouadi-Lahlou, SE. Belakehal et al.

Evaluation du protocole ABVD-Platine dans le traitement des 23 stades étendus de la maladie de Hodgkin.

N. Abdennebi, F. Tensaout, N. Ait-Amer et al.

Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules 29 souches hématopoeitiques (CSH) dans la maladie de Hodgkin. A propos de 104 cas.

RM. Hamladji, A. Talbi, M. Benakli et al.

Les stades étendus du lymphome de Hodgkin. 35

Etude muti-centrique de l'Ouest Algérien.

Z. Zouaoui, A. Hadjeb, A. Arabi et al.

40 L'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) non cryopréservées dans les lymphomes de Hodgkin (LH).

Expérience de l'EHU 1er novembre d'oran.

MA. Bekadja, S. Osmani, S. Talhi et al.

Étude descriptive de 2915 cas de lymphomes non Hodg-46 kiniens ganglionnaires de l'adulte : Période 2007 - 2012.

N. Boudjerra, S. Oukid, MT. Abad et al.

51 Identification des anomalies cytogénétiques par FISH dans le Myélome Multiple.

S. Taoussi, C. Guezlane, Y. Bouchakour et al.

Myélome multiple du sujet âgé : étude multicentrique de l'ouest 57 Algérien.

Z. Zouaoui, A. El Mestari, M. Taleb et al.

Evaluation du protocole Rituximab Fludarabine + Cyclophos-62 phamide (RFC) en première ligne dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Etude multicentrique nationale.

S. Taoussi, H. Brahimi, MT. Abad et al.

Troubles metaboliques et Syndrome de Lyse Tumorale au cours 66 des leucémies aigues : expérience du service d'hématologie du CHU Béni Messous.

Z. Kaci, M. Belhani, N. Boudjerra.

Evaluation de la fréquence et de la prise en charge du Syndrome 71 de Lyse en hématologie.

S. Akhrouf, A. Talbi, F. Belhadri et al.

AVANT-PROPOS

epuis sa naissance en 2009, La revue Algérienne d'hématologie a permis l'ouverture d'un nouvel espace scientifique au sein de la société Algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine (SAHTS). Cette naissance n'était pas le fruit d'un heureux hasard mais plutôt l'aboutissement d'un grand labeur et d'une profonde réflexion inscrite dans la toile tissée par la SAHTS. Je rends hommage au Professeur Ahmed Nacer, premier coordinateur de cette revue, qui, avec beaucoup d'humilité, a eu le grand mérite de construire son organisation au niveau scientifique et d'assurer la régularité de sa parution.

L'année 2015 marque le début d'une ère nouvelle pour notre revue, des changements sont, en effet, apportés au niveau de la coordination et au niveau de la mise en forme. Nos objectifs sont non seulement de maintenir les acquis par l'affirmation de la position de la Revue Algérienne d'hématologie, en tant que publication médicale de référence nationale et de garantir son niveau, mais aussi de la renforcer, de l'améliorer et lui donner l'opportunité d'une inscription, dans un espace scientifique de plus grande envergure. Travaillons et rédigeons nos pratiques scientifiques et professionnelles.

Dans cet exemplaire nous regroupons les deux numéros (10 et 11) de l'année 2015. Le thème principal est la maladie de Hodgkin. Les articles passent en revue les caractéristiques épidémiologiques de cette affection, les résultats thérapeutiques, ainsi que les difficultés rencontrées dans la prise en charge de nos patients.

Les autres thèmes abordés passent en revue l'épidémiologie des Lymphomes Non Hodgkiniens, la biologie du myélome multiple, le Syndrome de Lyse Tumorale et la Leucémie Lymphoïde Chronique. Je remercie le comité de lecture pour les efforts consentis et tout particulièrement le Professeur R.M. Hamladji qui s'est beaucoup investie pour la réalisation de ce numéro.

Je souhaite à tous une bonne lecture.

Pr K.DJOUADI-LAHLOU

Coordinatrice de la revue

La maladie de Hodgkin. Etat des lieux et perspectives

RM. Hamladii Présidente du conseil scientifique de la SAHTS

A MALADIE DE HODGKIN carac- La classification clinique de Ann Ar-[2].

elle va influer sur le choix thérapeutique. Study Group) qui stratifie l'ensemble des

térisée par la présence de cellules bor modifiée par Costwolds en 4 de Reed-Sternberg (RS) est l'une stades (localisés I et II, étendus III des hémopathies malignes possé- et IV) est la base indispensable [6]. dant un excellent pronostic avec des taux Elle nécessite un bilan d'extension clinique de guérison allant de 70 à 95% selon avec schéma corporel et la recherche les séries [1]. L'appellation de lymphome de signes généraux (fièvre, sueurs prohodgkinien (LH) a remplacé celle de fuses nocturnes, amaigrissement récent maladie de Hodakin dans la nouvelle supérieur à 10% du poids du corps), classification de l'organisation mondiale radiologique comprenant une radiograde la santé (OMS) 2008. Son incidence phie thoracique, une tomodensitométrie moyenne en Algérie est en progression (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne avec puisqu'elle passe de 0,7/10⁵ habitants au mieux une tomographie par émission en 2006 à 1,8/10⁵ en 2012 ; cependant de positrons (TEP) au 18 fluorodésoxyelle reste plus faible qu'en France où elle glucose couplée à la TDM qui permet est de 2,4 x 10⁵ nouveaux cas par an. de mieux classer 10 à 30% des patients Le type histologique 2 (scléronodulaire), classés par la TDM seule en augmentant de diagnostic facile, représente 75% des le stade de la maladie au diagnostic [7] cas. L'analyse immunohistochimique a et enfin histologique la PBO est devenue été réalisée dans 50% des cas, les mar- optionnelle dans les stades IA et IIA, touqueurs utilisés ont été le CD30 et le CD15 tefois elle doit rester systématique dans notre pratique tant que la TEP ne sera La relation du LH avec une infection par pas réalisable. Le bilan préthérapeule virus d'Epstein-Barr (EBV) est depuis tique doit également comporter, d'une longtemps évoquée, les cellules RS sont part une évaluation biologique (hémo-EBV+ dans 50% des cas en Europe avec gramme, VS, albuminémie) qui permetune prédominance dans les types 3 histo- tra d'établir la stratification pronostique logiques [3] et avec une fréquence plus et d'autre part le bilan rénal et hépatique arande dans les pays en voie de déve- ainsi que les sérologies VIH, VHB et VHC. loppement. Une étude algérienne a re- La classification pronostique n'est pas trouvé le génome viral dans 88% cas [4]. univoque, la plus ancienne est celle de Cependant la positivité cellulaire pour l'EORTC [8] qui distingue pour les stades l'EBV suggère une évolution favorable I et II sus diaphragmatiques 2 groupes : de la maladie chez les adultes jeunes, favorable et défavorable, la deuxième par contre elle est prédictive d'une évo- classification basée sur le plus grand lution défavorable chez les patients âgés nombre de patients et qui concerne tous de plus de 50ans [5]. La classification les stades est la classification allemande de cette hémopathie est importante, car du GHSG (German Hodgkin Lymphoma

stades cliniques selon 3 groupes pronostiques : précoce, intermédiaire et avancé [9], cette classification en fait individualise le stade II B haut risque comportant soit une masse médiastinale volumineuse (≥10cm ou rapport médiastino-thoracique : IMT ≥0,35) et/ou une atteinte extra ganglionnaire et l'inclue dans les stades avancés au même titre que les stades étendus III et IV,ce qui influe sur l'orientation thérapeutique. Par contre l'utilisation du SPI (Score Pronostique International) dans les stades étendus III et IV [10] pour déterminer des groupes de risque et une stratégie thérapeutique adaptée au risque ne fait pas consensus.

Qu'en est-il de nos résultats thérapeutiques basés sur des études rétrospectives et sur le concept de stades localisés et de stades étendus ?

- Dans les stades localisés I et II sus diaphragmatiques classés selon le l'EORTC, il apparait que la réponse (RC +Rµ) à 3 cures d'ABVD platine est significativement inférieure dans le groupe défavorable par rapport au groupe favorable mais que l'ajout de la radiothérapie permet d'obtenir une survie globale (OS) de 96% vs 92% et une survie sans évènement (SSE) de 77% et 80%, non significativement différentes [11].
- En ce qui concerne les stades étendus III et IV traités par 4 cures d'ABVD platine l'OS et la SSE de tous les patients à 15 ans est de 83 % et 79 % et il apparait que dans les stades III l'utilisation de la radiothérapie après chimiothérapie entraine une amélioration significative de la SG 89% vs 69% et de la SSE 83% vs 56% ce qui n'est pas le cas dans les stades IV. Par contre dans les stades IV le bénéfice de l'intensification suivie d'autogreffe est significatif avec une OS à 96% vs 75% et une SSE à 96% vs 56% [12]. Une autre étude portant sur des patients stades III et IV traités par 6 à 8 cures d'ABVD rapporte une OS et une SSE à 5 ans, de 71% et 65% [13].
- Quant à l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe dans notre pays, elle s'est développée selon deux modalités, l'une classique depuis 1998 utilisant des greffons de cellules souches périphériques (CSP) congelés et conservés dans l'azote liquide [14] et l'autre des greffons de CSP non cryopréservées conservées à +4°C entre 4 et 7 jours (15) obtenues dans les deux cas par mobilisation des CSP du patient avec du G-CSF seul. Dans ces 2 études les indications de la procédure sont les mêmes : les formes réfractaires, les rechutes et les stades avancés (stade IV). Les résultats globaux sur l'OS 61% et 56% [14] et sur le SSE 59% et 54% [15] sont com-

parables avec des protocoles d'intensification différents dans les 2 études. Par ailleurs il apparait dans ces deux études que les résultats de cette procédure dans les stades avancés IV en première intention après réponse à la chimiothérapie sont particulièrement intéressants avec une OS et une SSE de 84 % et 88 % à 15 ans [14] et une OS et une SSE de 90 % et 77,6% à 4 ans [15].

Quelles sont les orientations thérapeutiques actuellement préconisées en première ligne ?

- Dans les stades localisés favorables, il est recommandé une chimiothérapie par trois cycles d'ABVD, suivie d'une radiothérapie de type IFRT (aires ganglionnaires initialement atteintes) à 30 Gy en cas de rémission complète [16].
- Dans les stades localisés défavorables à l'exclusion des stades II B avancés (classification GHSG) deux schémas peuvent être retenus : un traitement classique par 4 cycles d'ABVD associé à une radiothérapie IFRT à 30 Gy ou un schéma de 2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de deux cycles d'ABVD en association à une radiothérapie IFRT à 30 Gy [17].
- Dans les stades avancés appelés encore stades disséminés et qui regroupent actuellement dans tous les essais thérapeutiques (stades II B haut risque selon le GHSG et les stades III et IV) le schéma classique est l'ABVD 6 à 8 cycles [18], l'autre schéma BEACOPP escaladé basé sur le concept de dose intensité développé par le GHSG comportant 8 cycles a été actuellement réduit à 6 cycles permettant d'obtenir une OS comparable avec une diminution de la toxicité [19]. La place de la radiothérapie dans ces formes avancées, durant un certain temps non recommandée est actuellement utilisée à la dose de 30 Gy lorsque persistent des masses résiduelles de plus de 1,5 cm à laTDM car elle s'est révélée efficace pour prévenir le risque de rechute [20].

Qu'en est-il de l'intérêt de la TEP dans le suivi de la réponse au traitement ?

• Dans les stades localisés favorables et défavorables (à l'exclusion des stades II haut risque) sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore tranchée, des essais sont actuellement en cours. Cependant dans une étude récente la poursuite de l'ABVD non suivie de radiothérapie pour les patients avec TEP négative après 2 cures s'est accompagnée d'un nombre de rechutes plus important, aussi bien dans les stades favorables que défavorables [21].

• En ce qui concerne les formes étendues son utilisation actuelle tend à rechercher une désescalade du traitement, une étude en cours AHL 2011 du Lysa compare la poursuite du traitement par 4 cures d'ABVD en cas de TEP négative après 2 cures de BEACOPP renforcée à 6 cycles de BEACOPP renforcé.

Dans notre pratique en raison de l'indisponibilité de la TEP, la réponse au traitement peut être évaluée selon l'IWC 1999 en se basant sur la TDM et sur le plan thérapeutique nous pourrions appliquer les schémas standards dans les stades localisés favorables et défavorables (à l'exclusion des II B haut risque selon le GHSG) avec une radiothérapie de type IFRT en cas de rémission complète ou de RIC. Dans les stades étendus il apparait que le choix en 1ère intention du BEACOPP renforcé soit la meilleure option avec une évaluation par TDM après 2 cures et si une RC ou RCy (réponse complète incertaine) est obtenue poursuivre par 4 cures d'ABVD. En cas de RIC, 2 options sont envisageables, soit poursuivre le BEACOPP renforcé jusqu'à 6 cures et envisager une radiothérapie à 30 Gy sur les masses résiduelles ou pratiquer une mobilisation des CSH en vue d'une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe après avoir complété la chimiothérapie jusqu'à 6 cures de BEACOPP renforcé. En cas de formes réfractaires ou de rechute un traitement de rattrapage doit être entrepris (ESAP, GDC, ICE, Bendamustine) et en cas de chimiosensibilité une autogreffe est indiquée. Enfin l'utilisation du Brentuximab velotin dans ces formes nous serait d'un apport certain s'il était à notre disposition.

RÉFÉRENCES

- 1.Yung.L, Linch.D. Hodgkin'S Lymphoma Lancet 2003; 361: 943-51.
- 2.Abad.MT, Taoussi.S, Lamraoui.F et Col. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie : période 2008 – 2012 Rev Alge -Hematol 2.015 N° 10/11.
- 3. Weiss.LM, Chen.YY, Liu.XF et al. Epestein Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study J.Pathol 1991; 139: 1259-1265.
- 4.Belkaid I.Maladie de Hodgkin et EBV Thèse DESM, 1994, Alger.
- **5**.Macon.WR,Kurlin.PJ,Dorgan Ahmet. Diagnosis and classification of lymphomas Wintrobe'S Clinical Hematology. Thirteenth Edition 2.014.
- **6.**Lister. TA, Crowther.D, Suteliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting J Clin Oncol 1989; 7: 1630-6.
- **7**.Cheson.BD, Fisher.RI, Barrington.SF et al. Recommandations for initial evaluation. Straging and response assesment ofHodgkin and non-Hodgkin lymphoma. The Lugano classification J.Clin Oncol 2.014. 32: 3059-67.

- **8.**Tubiana.M, Henry Amar.M, Carde.P et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of parents with clinical stades I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987 Blood 1998; 73: 47-56.
- **9.**Sieber.M, Engert.A, Diehl.V. Treatment of Hodgkin's disease results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Ann Oncol 2.000; 11 (SUPPL.1) 81-5.
- 10. Hasenclever. D., Diehl. V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors. Project on advanced Hodgkin's disease N. Engl. j. Med 1998; 339(21): 1506-14.
- 11.Tensaout.F, Ait Amer.N, Belhadri.F et col. Résultats thérapeutiques du protocole ABVD-platine dans les stades localisés de la maladie de Hodgkin Rev Alg Hématol 2015 N° 10/11.
- 12. Abdennebi. N, Tensaout. F, Belhadri. F et al. Evaluation du protocole ABVD-platine dans le traitement des stades étendus de la maladie de Hodgkin Rev Alg Hématol. 2015 N° 10/11.
- 13.Talbi.F, Djouadi.K, Belakehal.SE et al. Résultats de l'ABVD dans les stades étendus de la maladie de Hodgkin Rev Alg Hématol.2015 N° 10/11.
- 14. Hamladji.RM, Talbi.A, Benakli.M et al. Intensification thérapeutiques suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la maladie de Hodgkin. A propos de 104 cas Rev Alg Hématol. 2015 N° 10/11.
- **15**.Bekadja.MA, Osmani.S, Talhi.S et al. Autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) non cryopréservées dans le lymphome de Hodgkin (LH): expérience de l'EHU 1 er Novembre d'Oran Rev Alg Hématol.2015 N° 10/11.
- **16**.Fermé.C, Eghbali.H, Meerwaldt.JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early stage Hodgkin's disease N.Engl.J, Med 2.007; 357: 1916-27.
- 17. Von Treschow.B, Plutschow.A, Fuchs.M et al. Dose intensification in early infavorable Hodgkin's lymphoma final analysis of the german Hodgkin's Study Group HD14 trial J.Clin Oncol 2.012; 30:907-13.
- **18**.Gordon.Ll, Hong.F, Fisher.Rl et al.Rondomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced. stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E 2496)J.Clin Oncol 2.013; 31:684-91.
- 19. Engert.A, Haverkamp.H, Kobe.C et al. Reduced intensity Chemotherapy and PET- guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD 15 trial): a randomized, open -label, phase 3 non inferiority trial Lancet 2012; 379: 1791-9.
- **20**. Borchman.P, Haverkamp.H, Diehl.V et al. Eight cycles of escalated –dose BEACOPP compared with four cycles of escalded-dose BEACOPP followed by four cycles of base-line dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphome final analysis of the HD12 trial of the German. Hodgkin Study Group J.Clin Oncol 2011: 29: 4234-42.
- 21. Raemaekers. JM, André. MP, Federico. M et al : Omitting radiotherapy in early position emission tomopaphy- negative stade I/II Hodgkin lymphoma is associated with an in creased risk of early relapse. Clinical results of the preplanned interim analysis of therandomized EORTC/LYSA/FIL HD trial J. Clin Oncol 2014: 32: 1188-94.

Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie Période 2008-2012

M.T Abad¹, S.Taoussi¹, F. Lamraoui¹, S. Oukid¹, M. Benlabiod¹, Y. Bouchakor¹, N. Rekab¹, M. Mezroud¹, R.M. Hamladji², N. Abdennebi², F. Belhadri², F. Boukhemia², F. Tensaout², S. Akhrouf², M. Belhani³, S. Nekkal³, M.Ramaoun³, L.Louanchi³, M.A. Bekadja⁴, R. Bouhass⁴, A. Arabi⁴, H. Ait Ali⁵, N. Ouanes⁵, N. Sidi Mansour⁶, S. Hamdi³, H. Hamouda¬, F. Griffi³, Dr Bouras³, S. Benkortbi³, Dr El Koubi³, H. Touhami³, F. Touhami³, M. Saidi¹o, M. Aiche¹o, N. Mesli¹¹, N. Houti¹¹, F.Z Ardjoun¹², F.Talbi¹², N. Benfenatki¹³, K. Zaouchi¹³, Z. Zouaoui¹⁴, A.Hadjeb¹⁴, Mehalhal¹⁵, A. Bachiri¹⁶, S. Baghdad¹⁶, B. Ben Djaballah¹¬, Y. Attar¹¹¬, N. Zmouli¹³, K. Boualga¹², M.Ayad¹ゥ, N. Lakhdari²o, L.Touati²o, A. Bezzaoucha²¹, D. Amir²¹

²EHS CPMC, ¹EHS CAC Blida, ³CHU Béni Messous, ⁴EHU Oran, ⁵CHU Tizi Ouzou, ⁶CHUConstantine, ⁷CHU Sétif, ⁸CHU Annaba, ⁹CHU Oran, ¹⁰CHU Batna, ¹¹CHU Tlemcen, ¹²HCA; ¹³EPH Rouïba, ¹⁴CHU Sidi Belabbes, ¹⁵EPH Mascara, ¹⁶HMU Oran, ¹⁷HM Constantine, ¹⁸EH Ain Temouchent, ¹⁹EHS CAC Blida Radiothérapie, ²⁰CHU Bejaia, ²¹CHU Blida Service Epidémiologie.

RESUME

Les taux d'incidence standard de la maladie de Hodakin (MDH) en Europe sont estimés à 2-5 cas pour 100 000 habitants (hbts) chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme. La prédominance masculine est notée dans toutes les études. Une étude en 2006 en Algérie n'a pas révélé tous les aspects de la maladie. La présente étude est une mise à jour actualisée portant sur les cas incidents observés chez l'adulte (16 ans et plus). 2383 cas dont 1183 hommes et 1200 femmes (Sex Ratio = 0,99). Age moyen au diagnostic : 31,7 ans (16-99). Délai diagnostique moyen : 7 mois (1-48). Les cancers familiaux ont été retrouvés dans 10,4% des cas. Incidence annuelle brute moyenne nationale : 1,8 cas pour 100 000 hbts. Incidence spécifique par rapport à l'âge : pic d'incidence entre 16 et 34 ans. Incidence standardisée/population mondiale = 1,2 cas pour 100 000 hbts. Type histologique: type 1 (4,4%); type 2 (75%); type 3 (19,4%); type 4 (1,2%). Répartition selon le stade : 2356 cas (98,9%), stade I (9,2%) ; stade II (37,8%) ; stade III (21,5%) ; stade IV (31,5%). Répartition des stades IV : l'atteinte organique est hépatique (37%) ; médullaire (21%) ; pulmonaire (44%); pleurale (10,5%); osseuse (15,5%); divers (3,3%). L'incidence nationale telle que rapportée est inférieure à celle observée dans le monde mais elle a nettement progressé depuis la dernière enquête (2006) de 0,7 pour 105 hbts à 1,8 /105 habitants. Un pic de fréquence est observé entre 16 et 34 ans, nous ne notons pas de pic vers la 7ème décennie comme signalé dans les études internationales. La prédominance masculine n'est pas relevée dans notre étude comme c'était le cas en 2006. La MDH est un facteur de risque élevé puisque parmi tous les cancers familiaux notés, c'est l'antécédent carcinologique le plus retrouvé. Au plan histologique, les données se superposent à celles de la littérature. La répartition par stades montre toujours une nette prédominance des stades étendus (III-IV) dans notre population. L'augmentation du nombre de nouveaux cas de Lymphomes Hodakiniens devrait alerter les pouvoirs publics et les inciter à une prise de mesures avec notamment des offres de soins plus conséquentes en quantité et qualité.

INTRODUCTION

ES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ont grandement contribué à une meilleure connaissance des hémopathies malignes en Algérie. Elles ont permis ■de situer la place et la répartition de chaque hémopathie maligne et surtout d'informer les autorités sanitaires sur l'incidence de ces affections, outil essentiel pour la planification des actions de santé. La maladie de Hodgkin (MDH) est une hémopathie maligne lymphoïde actuellement curable dans un très grand nombre de cas. Après plus de 180 ans depuis sa première description par Sire Thomas Hodgkin en 1832, la cause précise de cette affection n'est pas connue. Les taux d'incidence standard en Europe sont estimés à 2-5 cas pour 100 000 habitants chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme. La prédominance masculine est notée dans toutes les études. Dans les pays en voie de développement le taux d'incidence est mal connu. Il serait faible par comparaison aux pays européens.

Une première étude limitée a été faite en 2006 en Algérie; elle a porté sur une période de 10 ans (1996-2005) et n'a pas révélé tous les aspects de la maladie La présente étude est une mise à jour actualisée et plus homogène puisqu'elle ne porte que sur les cas incidents observés chez l'adulte (16 ans et plus) et a concerné tous les services prenant en charge cette affection.

EPIDEMIOLOGIE NATIONALE

PATIENTS ET MÉTHODES

Cette enquête nationale est représentative des 20 services qui prennent en charge cette pathologie chez l'adulte. L'étude a concerné tous les cas de MDH diagnostiqués chez l'adulte (16 ans et plus) entre janvier 2008 et décembre 2012.

Les informations utilisées dans le présent rapport sont issues de l'exploitation des données d'une fiche technique adressée à tous les services prenant en charge la maladie de Hodgkin. Nous avons utilisé les logiciels EPI 6 et SPSS pour l'analyse des résultats. Afin de comparer les incidences nationales aux incidences internationales, l'incidence de la maladie variant fortement avec l'âge, ce facteur est pris en compte par l'estimation des taux d'incidence spécifiques en utilisant les découpages par l'âge habituel pour les cancers de l'adulte par tranche de 5 ans. Dans la méthode de standardisation directe, le taux standardisé est le taux que l'on s'attendrait à trouver dans notre population si elle avait la même structure d'âge

qu'une population standard dite de « référence » comme la population mondiale.

RÉSULTATS

2469 dossiers ont été reçus et traités: 2383 cas touchant l'adulte à partir de 16 ans et répondant aux critères de la fiche ont été retenus. Le nombre de cas retenus par service est comme suit (Figure 1): EHS CPMC (323); EHS ELCC Blida (304); CHU Béni Messous (227); EHU Oran (214); CHU Tizi Ouzou (169); CHU Constantine (167); CHU Sétif (160); CHU Annaba (152); CHU Oran (128); CHU Batna (114); CHU Tlemcen (93); HCA (77); SS Rouïba (52); CHU Sidi Belabbes (46); SS Saida (36); SS Mascara (30); HM Oran (28); HM Constantine (21); SS Bechar (15); SS Temouchent (13); EHS BlidaRadiothérapie (12); CHU Bejaia (2).

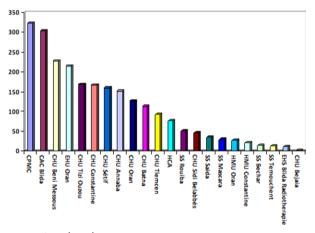


Figure 1 : Nombre de patients et répartition par service.

Nombre de cas et évolution de la fréquence annuelle : 2383 repartis respectivement en : 390, 463, 490, 500 et 540 cas de 2008 à 2012 (Figure 2).

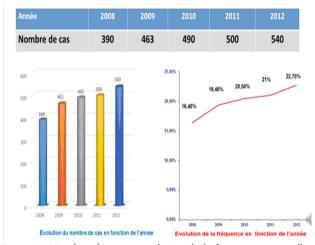


Figure 2 : Nombre de cas et évolution de la fréquence annuelle.

Distribution régionale des cas (Figure 3): 2236 cas, Centre (805), Est (678), Ouest (615), Sud (138). Prise en charge: 2383 cas, Région Centre: 1164 (48,85%), Région Est: 616 (25,85%), Région Ouest: 603 (25,30%).

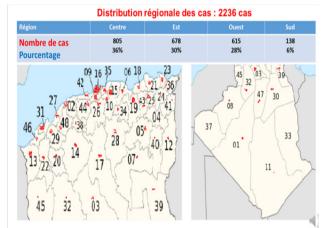


Figure 3 :Distribution régionale des cas : les numéros indiquent les Wilayas. Les points rouges indiquent les densités de fréquence. A gauche les wilayas du nord et du centre ; à droite les wilayas du sud.

- Répartition des cas selon le sexe : La MDH a été diagnostiquée dans 1183 cas chez l'homme et dans 1200 cas chez la femme, Sex Ratio = 0,99
- Age moyen au diagnostic : 31,7 ans (16-99) ; hommes
- = 33,2 (16-99); femmes = 30,2 (16-88).
- Délai diagnostique moyen : 7 mois (1-48)
- Incidence annuelle moyenne brute nationale (Figure 4): 1,8 cas pour 100 000 habitants. Incidence spécifique par rapport à l'âge: pic d'incidence entre 16 et 34 ans. Incidence standardisée/population mondiale = 1,2 cas pour 100 000 habitants.
- Profession et habitudes toxiques : 2025 cas
- Profession déclarée : 1042 ; Employés dans la chimie industrielle : 87 (8,4 %); Maçons : 65 (6,2%) ; Fellahs :

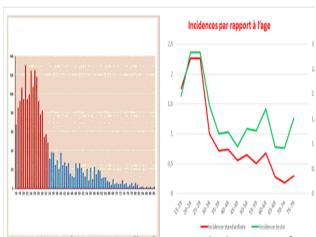


Figure 4 :Incidences annuelles brute, standardisée et spécifique.

- 60 (6%); Ouvriers divers: 54 (5,2%)
- Habitudes toxiques: Tabac: 320 / 1700 (19%); Alcool: 87/1800 (5%). Les points qui ressortent nettement concernent les ouvriers (fellahs, maçons, divers et les personnels exposés aux agents chimiques).
- Cancers familiaux : retrouvés dans 10,4 % des cas signalés ; les hémopathies malignes (HM) sont au premier plan avec 38,5% des cas et en tête de liste les lymphomes Hodgkiniens qui représentent 50 % de toutes les HM. Les cancers gynécologiques occupent la deuxième place avec 17,8% des cas, les néoplasies digestives la troisième place avec 16,3% des cas, les cancers broncho-pulmonaires avec 15,6% sont à la quatrième place et le reste représente 11,8% des cas.
- Vaccination BCG Tuberculose Traitement :
- Vaccination BCG: 1730 cas
- Tuberculose ganglionnaire : 1801 cas : Oui : 49 cas ;

Non: 1752 cas

- Traitement pour Tuberculose ganglionnaire : 33 cas.
- Niveau scolaire: 1026 cas : tableau I

Tableau I : niveau scolaire

Analphabètes	Primaire	Secondaire	Universitaire
90	153	488	295

- Sécurité sociale
- N = 1292 cas, Assurés : 696, Non assurés: 596
- Le premier symptôme est précisé dans 1839 cas :
- Adénopathie superficielle : 78,5%
- Toux: 8,6%
- Signes généraux : 5,7%
- Autres: 7,2%.
- Caractéristiques cliniques :
- Signes généraux : 1778/2338 (76%)
- Nombre de territoires ganglionnaires atteints :
- $\geq 3: 1438/2292 (62,7\%)$
- ≥ 5 : 528/2292 (23%)
- Atteinte ORL: 30 /1835 (1,7%)
- La localisation initiale des adénopathies a été précisée dans 1730 cas (71,6%): cervicale (71%), médiastinale (13,4%), axillaire (6,8%), inguinale (5,2%), abdominale (3,1%), splénomégalie (0,3 %), masse sternale (0,2%) (Figure 5).
- Données biologiques :
- Hémoglobine < 10,5 g / dl : 855 / 2130 (40%)
- Globules blancs ≥ 15000/µl : 599/2168 (27,6%)
- Lymphocytes < 600/µl ou < 8 % : 100/1832 (5,5%)
- VS ≥ 30 : 1612/2055 (78,4%)
- VS ≥ 50 : 1307/2055 (63,6%)

Tableau III : Répartition des cas selon les facteurs pronostiques

Groupes pronostiques	EORTC/GELA Europe [4]	GHSG Allemagne [7]	PSS GOELAMS [8]
Facteurs de risque	Gros médiastin Age ≥ 50 ans A + VS ≥ 50 B + VS ≥ 30 Aires Gg ≥ 4	Gros médiastin A + VS ≥ 50 B + VS ≥ 30 Aires Gg ≥ 3 Stade E	Age < 40 ans (valeur 0); > 40 ans (valeur 1) Nombre de territoires lymphoïdes: ≤ 2 (valeur 0) 3-4 (valeur 1) ≥ 5 (valeur 2) Viscères non contigus: aucun (valeur 0); ≥ 1 (valeur 1) Signes géneraux: Absents (valeur 0); Présents (valeur 1) Score = addition des valeurs attribuées à chaque variable. Soit 6 scores de 0 à 5 Score (0-1): Groupe favorable Score (2-3): Groupe intermédiaire Score (4-5): Groupe défavorable
Groupe 1 Stades localisés Favorables	528 (25,7%)	253 (10,9%)	746 (32,6%)
Groupe 2 Intermédiaire Stades localisés Défavorables	531 (25,8%)	544 (23,4%)	1193 (52,1%)
Groupe 3 Stades Etendus/Avancés	996 (48,5%)	1528 (65,7%)	349 (15,3%)

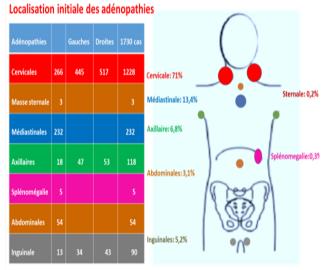


Figure 5 : Localisation initiale des adénopathies.

- Albumine < 40 g/l : 1090 : 1749 (62,3%)
- L'analyse immunohistochimique a été réalisée dans seulement 1185 cas.
- Type histologique : noté dans 2222 cas (93,8 %): type 1: 4,4%; type 2 : 75%; type 3: 19,4%; type 4 : 1,2%.
- Répartition selon le stade (Classification Ann Arbor): 2356 cas (98,9 %) : tableau II.
- Répartition des stades IV :

l'atteinte organique est : hépatique (37%) ; médullaire (21%) ; pulmonaire (44%) ; pleurale (10,5%) ; osseuse (15,5%) ; divers (3,3%).

Tableau II : Répartition selon le stade.

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
9,2%	37,8%	21,5%	31,5%.

- Répartition des cas selon les facteurs pronostiques d'après EORTC/GELA, GHCG et PSS /GOELAMS (Tableau III)
- Répartition des cas selon l'IPS (Hasenclever) (Tableau IV).

Tableau IV : Répartition des cas selon l'IPS.

Groupes pronostiques	IPS pour les stades III et IV [8] Hasenclever : données dispo- nible : 1215 cas
Facteurs de risque	Albumine < 40 g/dl , Hémoglobine < 10,5 g/dl Sexe masculin, Age ≥ 45 ans Stade IV (Ann Arbor), Globules blancs ≥ 15000/ μl Lymphocytes < 600/ μl ou < 8%
Groupe 1 Favorable < 2 facteurs de risque	513 (42,2%)
Groupe 2 Défavorable ≥ 3 facteurs de risques	702 (57,8%)

COMMENTAIRES

L'incidence nationale telle que rapportée est inférieure à celle observée dans le monde [1], elle se situe au même niveau que les incidences relevées en Afrique du nord (notamment en Tunisie [2], en Turquie et au Pakistan, les pays à forte incidence étant Israël, l'Italie, la Suisse, la Russie, les Etats-Unis d'Amérique ; En Algérie, elle a nettement progressé depuis la dernière enquête (2006) [3] de 0,7 pour 10⁵ hbts à 1,8 /10⁵ hbts. en effet, la tendance est depuis 5 ans à la progression annuelle lente mais significative. Un pic de fréquence est observé entre 16 et 34 ans, cette première tranche d'âge est retrouvée dans pratiquement toutes les études de la littérature; par contre nous ne notons pas de pic vers la 7ème décennie comme signalé dans les études internationales [1], cela est lié à la structure de notre population qui est encore jeune. La prédominance masculine n'est pas notée dans notre étude comme ce fut le cas en 2006 [3].

Les facteurs de risque environnementaux n'ont pas pu être clairement mis en avant, l'exposition en milieu agricole et aux agents chimiques mérite d'être précisée à l'avenir; parmi tous les cancers familiaux notés, le lymphome hodgkinien est l'antécédent carcinologique le plus retrouvé. Au plan histologique, alors qu'en 2006 une différence était observée par rapport aux données de la littérature, les données de l'enquête actuelle se superposent à celles de la littérature peut être en raison de l'amélioration du classement et probablement du mode de vie, les types scleronodulaires, rejoignant ceux que l'on relève dans la littérature occidentale. La répartition par stades montre toujours une nette prédominance des stades étendus (III-IV) dans notre population : cela est probablement lié au retard diagnostique tel qu'illustré par le délai moyen de 7 mois certes en net recul par rapport à celui de 2006 qui était de 11 mois.

Il existe une différence très significative dans la répartition de nos cas selon les facteurs pronostique par rapport à la littérature [4, 5, 6, 7, 8] et ce quelque soit le système de classement appliqué, EORTC, GHSG pour tous les cas ou IPS pour les stades étendus III et IV, l'explication est donnée par la nette prédominance au diagnostic des stades étendus de la maladie. En effet prés du tiers de nos patients sont au stade IV.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude objective une augmentation nette de l'incidence des Lymphomes Hodgkiniens sur la période 2008-2012 ; cette augmentation du nombre de nouveaux cas est révélatrice du poids que représente pour la population Algérienne cette maladie curable. Cette nouvelle situation épidémiologique devrait alerter les pouvoirs publics et les inciter à une prise de mesures avec notamment des offres de soins plus conséquentes en quantité et qualité.

RÉFÉRENCES

- 1. A. Mohnereau , X. Troussard, M. Maynadie. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1988 et 2012. Revue de l'Institut National du Cancer, Septembre 2013.
- 2. Chaker Bouguerra, Heger Ben Gobrane, Hajer Skhiri, Mohamed Hsairi. Epidemiologie des Lymphomes en Tunisie. IX éme Congrés Maghrébin d'Hématologie, Sousse, 25-26 Mai 2012.
- **3.** Abad M.T et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgk in en Algérie. Première journée d'hématologie de Blida, 2006.
- **4.** Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JMV, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk, EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, De Pauw B, Monconduit M, Cosset JM, Somers R. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 19641987. Blood 1989; 73: 47-56.
- **5.** Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998; 339:1506-14.
- **6.** Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 2000; 11 Suppl 1:81-5.
- 7. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 2000; 96:1280-1286.
- **8.** Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. Cancer 2007;

Summary

Hodgkin's disease epidemiology in Algeria

Introduction: The standard incidence rate of Hodgkin's disease (MDH) in Europe is estimated at 2-5 cases per 100 000 inhabitants in men and 1-2 cases in women. Male dominance is noted in all studies. A study in 2006 in Algeria did not reveal every aspect of the disease.

Methods: This study is an updated study on the incident cases in adults (16 and over).

Results: 2383 cases including 1183 men and 1200 women (sex ratio = 0.99). Mean age at diagnosis is 31.7 years (16-99). Average time to diagnosis is 7 months (1-48). The familial cancers were found in 10.4% of cases. National average gross annual incidence: 1.8 cases per 100 000 inhabitants. Specific incidence between 16 and 34 years. Standardized incidence / world population = 1.2 cases per 100 000 inhabitants. Histological type: type 1 (4.4%); Type 2 (75%); Type 3 (19.4%); Type 4 (1.2%). Repartition depending on the stage: in 2356 cases (98.9%): Stage II (9.2%); stage III (37.8%); Stage III (21.5%); Stage IV (31.5%). Repartition by the organ damage: liver (37%); Bone marrow (21%); Pulmonary (44%); Pleual (10.5%); Bone (15.5%); miscellaneous (3.3%).

The national incidence as reported is lower than that reported is lower than that observed in the world but it has increased significantly since the last survey (2006) of 0.7 to 1.8x105. A frequency peak is observed between 16 and 34 years, we do not include peak to the 7th decade as reported in international studies. Male dominance is not identified in our study as was the case in 2006. The MDH is a high risk fac tor since among all familial cancers noted, it is themost oncologic history found. Histologically, data overlap with those of the literature. The breakdown by stages always shows a clear predominance of extended stages (III-IV) in our population.

Conclusion: The increased number of new cases of Hodgkin lymphoma should alert the authorities and encourage them to take measures including more substantial care deals in quantity and quality.

Résultats thérapeutiques du protocole ABVD-Platine dans les stades localisés de la maladie de Hodgkin.

F.Tensaout, N. Ait Amer, F.Belhadri, N. Abdennebi, H.Moussaoui, F.Boukhamia, N. Idir, M. Merrouche, M. Benakli, R. Ahmed Nacer, RM. Hamladji.

Service Hématologie-Greffe de moelle osseuse. Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

RESUME

L'association d'une chimiothérapie (CT) type ABVD à une radiothérapie (RT) focalisée permet d'obtenir une rémission prolongée à 05 ans chez 80 à 95% des formes localisées de maladie de Hodgkin (MH).

Nous évaluons les résultats thérapeutiques des stades localisés de MH dans les deux groupes pronostiques selon les critères de l'EORTC chez 394 patients (pts) traités par ABVD-Platine associé ou non à une RT complémentaire.

De janvier 1998 à Décembre 2011, 394 pts sur un total de 896 (44%) ont été traités, dont l'âge médian est de 25 ans (13-63), 175 Hommes et 219 Femmes avec Sex-ratio de 0,80, la localisation médiastinale a été retrouvée chez 262/394 (66%), elle est massive chez 162/262 (62%), 252/394 (64%) ont le type histologique 2, le stade clinique (SC) I chez 68/394 (17%) et 326/394 (83%) ont un SC II, selon les critères de l'EORTC ,104/394 (26%) (SC I = 40 , SC II = 64) sont dans le groupe favorable et 290/394 (74%) (SCI = 28, SC II = 262) dans le groupe défavorable. Nos pts ont reçu 3 à 4 cures d'ABVD-Platine selon le protocole HD 95 associées à une RT chez 345/394 (87%) des pts.

En décembre 2013, le recul maximum est de 180 mois et le recul minimum est de 18 mois.

Dans le groupe favorable (n : 104), après CT ,91/104 (87%) sont en RC, 10/104 (10%) en RIC et 03/104 (3%) en échec. Parmi les 101 pts en réponse (91 RC +10RIC), 96/101 (95 %) ont reçu une RT complémentaire et sont en RC, dont 75/96 (78%) sont en RC persistante et les 05 pts en RC qui n'ont pas reçu de RT, 03 sont en RC persistante et 02 ont rechuté.

Dans le groupe défavorable (N : 290), après CT, 159/290 (55%) RC ont été obtenues, 115/290 (40%) RIC et 16/290 (5%) sont en échec. Parmi les 274/290 (95%) en réponse (159 RC+115 RIC), 249/274 (91%) ont reçu une RT complémentaire, dont 246/249 (99%) sont en RC et 03 (1%) RIC, 194/246 (79%) sont en RC persistante. Parmi les 25 pts en RC qui n'ont pas reçu la RT, 13/25 (52%) sont en RC persistante. Total des décès : Dans le groupe favorable, 04/104 (03%) ,1DCD en RC (encéphalite post rougeole), 01 DCD en échec et 02 DCD après rechute.

Dans le groupe défavorable 22/290 (07%) : 04 DCD en RC (01 néoplasie œsophagienne, 01 LAM ,01 infarctus du myocarde et 01 syndrome infectieux),10 DCD en échec et 08 DCD après rechute.

La survie globale(SG) et la survie sans évènement(SSE) sont respectivement : Chez tous les pts (91% et 83%), dans le groupe favorable après CT+RT (96% et 92%) et dans le groupe défavorable (92% et 80%) après CT+RT etchez 25 pts après CT seule (96% et 77%).

Les survies globales (SG) et les survies sans événement (ESS) dans le groupe favorable et le groupe défavorable de MH localisée après CT+RT sont respectivement (96% vs 92% P= 0, 50 NS) et (92% vs 80% P = 0.20 NS). En l'absence de radiothérapie complémentaire, si la SG n'est pas différente, la SSE est par contre inférieure.

INTRODUCTION

A MALADIE DE HODGKIN (MH) a été le premier syndrome lymphoprolifératif bien individualisé en raison de ses caractéristiques cliniques particulières : adénopathies le plus souvent susdiaphragmatiques, souvent associées à des signes généraux (dont la fièvre), ses modalités d'extension et ses aspects anatomopathologiques dont l'élément requis caractéristique est la présence de la cellule de Reed-Sternberg. Son incidence en Algérie est de 0,7 à 1,8/100.000 habitants par an [1] et 2,2 en Europe. Dans notre pays, elle est nettement plus fréquente chez le sujet jeune (16-30 ans), sa fréquence est bimodale en Europe avec un pic chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un autre dans la population plus âgée (entre 70 et 80 ans). L'évaluation préthérapeutique permet un classement en stades selon la classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds [2], qui a été utilisée seule pendant plusieurs décennies pour définir la stratégie thérapeutique. Actuellement cette classification en stades d'extension est désormais insuffisante pour établir le programme de traitement d'un patient. Elle doit être complétée par une classification pronostique [3].La prise en compte des facteurs pronostiques a permis de développer une stratégie thérapeutique adaptée à la gravité de la maladie, avec l'objectif de réduire l'incidence et la sévérité de la toxicité à long terme [4]. En l'absence d'évaluation par le PET-SCAN les critères de réponse utilisés sont ceux de l'IWC (International Workshop Criteria) [5].

Le protocole thérapeutique de référence dans les formes localisées de MH est l'association d'une chimiothérapie (CT) ABVD et d'une radiothérapie (RT) qui permet d'obtenir une rémission prolongée à 5 ans chez 80 à 95% des cas [6].

Notre étude rapporte les résultats du protocole ABVDplatine associé ou non à une radiothérapie dans les stades localisés I et II sus diaphragmatiques de la maladie de Hodgkin, afin depréciser l'impact de la radiothérapie en fonction de la classification pronostique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 394 patients atteints de MH localisée stades I et II sus-diaphragmatiques selon la classification de Ann Arbor recrutés de janvier 1998 à décembre 2011 au niveau de notre service dont 175 Hommes et 219 Femmes (sex-ratio de 0,80), avec un âge médian de 25 ans (13-63) dont 7 enfants. Les types histologiques retrouvés sont : le type 1 dans

dans 17 cas (4%), le 2 dans 252 cas (64%), le 3 dans 84 cas (21%), le 4 dans 22 cas (6%) et le type indéterminé dans 19 cas (5%). Le diagnostic a été porté sur la biopsie ganglionnaire avec une étude immunohistochimique, le plus souvent précédée ou associée à une ponction ganglionnaire. Les caractères cliniques recherchés au diagnostic ont été les signes généraux, la topographie des adénopathies superficielles et leur taille ont été reportées sur un schéma corporel, ainsi que la recherche d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie et d'une localisation extra ganglionnaire contigüe.

Le bilan radiologique a comporté les premières années un téléthorax, une échographie abdominopelvienne et une lymphographie pédieuse jusqu'en 2007, qui ont été ensuite remplacés par la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Un bilan biologique comportant l'hémogramme, la vitesse de sédimentation, une exploration fonctionnelle hépatique, un bilan rénal, protides totaux et albumine. Enfin une ponction biopsie osseuse systématique.

Les caractéristiques cliniques et radiologiques (Tableau I): Les symptômes B sont présents chez 221/394 pts (56%), les adénopathies superficielles chez tous les pts, elles mesurent plus de 10 cm chez 72/394 (18%) pts. La localisation médiatisnale est retrouvée chez 262/394 (66%), elle est massive chez 162/262 (62%). Soixantequinze localisations extra-ganglionnaires contigües sont retrouvées soit 19% (sternum: 34, poumon: 27, sein: 5, ORL: 4, peau: 3, et muscle pectoral: 2).

Tableau I : Caractéristiques cliniques et radiologiques des 394 pts étudiés atteints de MH stades localisés.

	N : 394	%
Signes Généraux	221	56
ADP superficielles < 10 cm ≥ 10 cm	322 72	82 18
Atteinte médiatisnale	262 Massif : 162/262 (62%)	66
≤ 3 Territoires ganglionnaires > 3 Territoires ganglionnaires	309 85	78 22
Territoires contigus	75	19

Classification clinique et pronostique :

La classification selon Ann Arbor retrouve un stade clinique (SC) I chez 68/394 (17%)(45 IA et 23 IB)et un stade II chez 326/394 (83%) dont 120 IIA (37%) et 206 IIB (63%).

Selon la classification pronostique de l'EORTC, 104/394 (26%) (SC I = 40, SC II = 64) sont dans le groupe favorable et 290/394 (74 %) (SCI = 28, SC II = 262) dans le groupe défavorable (Tableau II).

Tableau II: Groupes pronostiques selon l'OERTC.

	N	%
Favorable (SCI:40, SCII:64)	104	26
Défavorable (SCI:28, SCII:262)	290	74

Le traitement a comporté de la chimiothérapie type ABVD-Platine associant l'Adriamycine 25 mg/m², Bleomycine 10 mg/m², Vinblastine 6 mg/m², Deticene 375 mg/m², Solumedrol 200 mg/j en intraveineux (IV) au j1 et j15 et Cisplatine 30 mg/m² IV au j2-j3 et j16-j17, administrée en cures mensuelles au nombre de 3 chez l'adulte et de 4 chez les 7 enfants de moins de 16 ans (selon le protocole HD 95).

La chimiothérapie est associée à une radiothérapie focale élargie (FE) sur les territoires atteints et contigus, selon le protocole HD 95 chez 345/394 (87%) des pts.

En cas de RC post chimiothérapie 30 Gy chez l'adulte et 20 Gy chez l'enfant (âge < 15ans) sans prophylaxie lombo-splénique (LS).

En cas de RIC ou forme massive 40 Gy chez l'adulte avec prophylaxie LS et 20 Gy chez l'enfant plus un complément de 10 Gy sur les sites résiduels ou le site massif initial et une prophylaxie LS à 20 Gy.

Analyse statistique : la comparaison des pourcentages est effectuée par le test du Khi 2, les courbes de survie sont réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont comparées en utilisant le test de Log-Rank.

Les différences entre les groupes sont considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0.05.

RÉSULTATS

Selon les critères de réponse au traitement de l'IWC 1999 [5], nos résultats immédiats sont les suivants (Tableau III et IV).

Dans le groupe favorable (n : 104), après CT, une RC + RCu est obtenue chez91/104 pts (87%), une RIC chez 10/104 (10%) et échec chez 03/104 (3%) dont 01 pt décédé et 02 vivants en RC après TRT de rattrapage. Parmi les 101 pts en réponse (91 RC +10 RIC), 96/101 (95%) ont reçu une RT complémentaire avec obtention d'une

RC chez tous les pts et 05 pts en RC après CT n'ont pas reçu de RT.

Dans le groupe défavorable (n : 290), après CT, 159/290 (55%) RC + RCu ont été obtenues, 115/290 (40%) RIC et 16/290 (5%) sont en échec (10 DCD, 06 en RC après traitement de rattrapage dont 04 vivants en RC et 02 PDV en RC). Parmi les 274/290 (95%) en réponse (159 RC+115 RIC), 249/274 (91%) ont reçu une RT complémentaire, dont 246/249 (99%) sont mis en RC et 03 (1%) en RIC. Vingt-cinq pts en RC n'ont pas reçu de RT complémentaire.

Tableau III:Résultats après chimiothérapie chez les 394 pts atteints de MH stades localisés.

	RC+RCu	RIC	Échecs
Groupe favorable N=104 (SCI:40,SCII:64)	91/104 (87%)	10/104 (10%)	3/104 (3%)
Groupe défavorable N=290 (SCI:28,SCII:262)	159/290 (55%)	115/290 (40%)	16/394 (5%)
	p < 10 ⁻⁸ (S)	$p < 10^{-8}(S)$	NS
Total	250/394 (63%)	125/394 (32%)	19/394 (5%)

Tableau IV : Résultats après CT+ RT des 345 pts (atteints de MH stades localisés) qui ont recu la RT.

	RC	RIC	Échecs
Groupe favorable 96/101 (86 RC+10 RIC)	96/ (100%)	0	0
Groupe défavorable 249/274 (140 RC+109 RIC)	246/249 (99%)	3 (1%)	0

En décembre 2013, le recul maximum est de 180 mois et le recul minimum est de 18 mois le devenir de nos pts est comme suit :

Après CT+RT: (Tableau V)

Dans le groupe favorable, 75/96 (78%) sont en RC persistante, 15/96 (16%) sont perdus de vue (PDV) en RC, 5/96 (5%) ont rechuté et 01 pt décédé en RC.

Dans le groupe défavorable, 194/246 (79%) sont en RC persistante, 36/246 (15%) PDV en RC 03 pts (1%) DCD en RC, 13/246 (5%) et les 03 pts en RIC après RT ont rechuté.

Apres CT non suivie de RT : (Tableau VI)

Pour les 30 pts (groupe favorable : 5, groupe défavorable 25) n'ayant pas bénéficié de radiothérapie complémentaire :

- Parmi les 05 pts du groupe favorable 03 sont en RC persistante et 02 ont rechuté.
- Parmi les 25 pts du groupe défavorable, 13 (52%) sont en RC persistante, 07 (28%) ont été perdus de vue en RC, 04 (16%) ont rechuté et 01 (4%) est décédé en RC.

Tableau V : Devenir des patients atteints de MH stades localisés en RC après CT+RT.

	RC Persistante	PDV en RC	Rechute	DCD en RC
Groupe favorable 96 RC	75/96 (78%)	15/96 (16%)	05 (5%)	01
Groupe défavorable (246 RC)	194/246 (79%)	36/246 (15%)	13/246 (5%)	03
Total	269/345 (78%)	51/345 (15%)	18/345 (5%)	4/345 (1%)

Tableau VI: Devenir des 30 patients qui n'ont eu que la CT.

	RC Persistante	PDV en RC	Rechute	DCD en RC
Groupe favorable 05/101 (5%)	03	-	02	-
Groupe défavorable 25/275 (9%)	13	07	04	01
Total	16 (54%)	07 (23%)	06 (20%)	01 (3%)

Le nombre total de décès est de 26 pts/394 (6,6%)
Les causes de décès des 4 pts/104 (4%) dans legroupe
favorable sont : 01 décès en RC par encéphalite post
rougeole, 01 décès en échec et 02 DCD après rechute.
Dans le groupe défavorable 22/290 (08%) : 04 décès en
RC (01 néoplasie œsophagienne, 01 LAM,01 infarctus du
myocarde et 01 syndrome infectieux), 10 DCD en échec
et 08 DCD après rechute.

A quinze ans, la survie actuarielle globale (SG) et sans évènement (SSE) chez tous les ptssont respectivement à 91% et 83% (Figure 1). Dans les groupes favorable et défavorable après CT+RT : les SG et SSE sont respectivement à (96% vs 92% avec p : 0,5 NS) et (92% vs 80% avec p : 0,2 NS), sans différence statistique significative (Figures 2 et 3).

Dans le groupe défavorable, les SG et SSE après CT seule (25 pts) et après CT+RT (246 pts) sont respectivement à (96% vs 92% avec p= 0,90 NS) et (77% et 80% avec p < 0,001 S) (Figures 4 et 5).

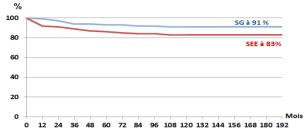


Figure 1: SG et SSE de l'ensemble des patients atteints de maladie de Hodgkin au stade localisé

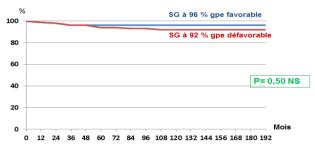


Figure 2: SG des groupes favorable et défavorable sous CT+RT



Figure 3: SSE des groupes favorable et défavorable sous CT+RT

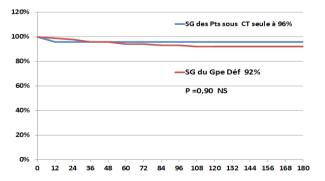


Figure 4: SG des patients du groupe défavorable sous CT seule (25 pts) versus CT+RT

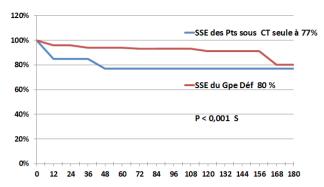


Figure 5: SSE des patients du groupe défavorable sous CT seule (25 pts) versus CT+RT

DISCUSSION

- La réponse à l'ABVD-Platine en termes de RC + RCu dans le groupe défavorable (74% des pts étudiés) est inférieure à celle obtenue dans le groupe favorable 55% vs 87% ce qui confirme la valeur pronostique péjorative des atteintes médiatisnales qui sont massives dans 62% des cas et des signes généraux observés dans 56% des cas dans le groupe défavorable.
- Cette réponse pourrait être améliorée en passant de 3 cures à 4 cures dans le groupe défavorable ou en adoptant une autre stratégie thérapeutique notamment le BEACOPP renforcé dans les formes graves localisées et individualiser à part les stades IIB en les incluant dans les protocoles des stades étendus avec intensification de consolidation.
- Les résultats à long terme de l'ABVD-Platine sans RT comparés à ceux obtenus avec la RT dans le groupe défavorable sont similaires en termes de SG (96% vs 92%) mais une SSE inferieure (77% vs 80%), ce qui plaide en faveur de la nécessité d'une RT complémentaire. Enfin nos résultats sont inférieurs à ceux de Mayer en termes de SSE (77% vs 88% à 5 ans), mais notre série est plus restreinte [7]. Actuellement une chimiothérapie exclusive dans les formes sus diaphragmatiques est déconseillée [8].
- Quant aux résultats au long terme de l'ABVD-Platine 3 cures associé à la radiothérapie focale élargie ils sont similaires dans les deux groupes pronostiques et ces derniers sont comparables à ceux de la littérature Engert [9], Pavone [10] et Borchmann [11] Tableau VII et VIII. A noter cependant, que l'effectif du groupe favorable est plus petit que ceux de la littérature cités.

Tableau VII: Résultats thérapeutiques comparatifs des stades localisés du groupe favorable (IFRT: involved-field radiotherapy.FE: Focale élargie).

(II KT .IIITOITEG IIGIG TGGIOIIIGIGPY.) 2 .I OCGIC CIGIGIC).					
	СТ	RTGy	Nbre Pts	SSE %5ans	SG %5ans
ENGERT 2010	4 ABVD	30 IFRT	298	93	97
//	4 ABVD	20 IFRT	299	93	97
//	2ABVD	30 IFRT	295	91	97
CPMC	3ABVD -P	30 (± 10) FE	96	94 (92/15ans)	96 (96 /15ans)

Tableau VIII : Résultats thérapeutiques comparatifs des stades localisés du groupe défavorable.

	СТ	RT Gy	Nbre Pts	SSE % 5ans	SG % 5ans
PAVONE 2010	4 ABVD	36 IFRT	92	95	95
BORCHMANN 2010	4 ABVD	30 IFRT	356	85	94
	4 ABVD	20 IFRT	347	81	94
CPMC	3 ABVD-P	30 (± 10) FE	249	94 (80 /15 ans)	94 (92/15 ans)

RÉFÉRENCES

- 1. Abad MT. Epidemiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie. Revue algérienne d'hématologie septembre 2009 ; 1 : 8-10.
- 2. Lister TA, Crowther D et al. Rapport of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. J Clinoncol 1989; 7: 1630-6
- **4.** Noordjik EM, Cadre P, Dupouy N et al. Combined-mortality thérapy for clinical stage I or II hodgkin's lymphoma: Long-term results of EORTC H7 randomized trial. J ClinOncol 2006; 24: 3128-35).
- **5.** Cheson BD, Pfistner B, Juwweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant Lymphoma. J ClinOncol 2007; 25: 579 86).

- **6.** Cosseet JM, Henry-Amar M, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. Eur J Cancer 1992; 11: 1847-50.
- **7.** Meyer RM, Gospodarowicz MK, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's disease. J ClinOncol 2005; 23: 4634-42.
- **8.** © Lymphome de Hodgkin- Questions d'actualités- Rapport intégral collection Avis et Recommandations, INCA, Boulogne-Bellancourt, juillet 2012.
- **9.** Engert A, Plutschow, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N engl J Med 2010; 363: 32-44.
- **10.** Pavone V, Ricardi U, Luminari S et al. ABVD plus radiotherapy versus EVE plus radiotherapy in unfavorable stage I A and IIA hodgkin's lymphoma: results from an intergruppoltalianoLimfomirandomised study. Ann Oncol 2008; 19: 763-8.
- 11. Borchmann P, Diehl V et al. Combined modality treatment with intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL): final analysis of the German Hodgkin study group (GHSG) HD11 trial. Blood 2009; 114: 2999. Abstract.

Summary

Therapeutic results of ABVD-Cisplatine regimen in early-stage hodgkin's lymphoma.

The combination of chemotherapy (CT) regimen (ABVD) with radiotherapy (RT) permit aprolonged remission at 05 years in 80-95% of patients treated in early-stage Hodgkin's lymphoma (HL). We evaluate therapeutic results in early-stages of HL in the two prognostic groups according to the EORTC criteria in 394 patients (pts) treated with ABVD-cisplatine associated or not with RT. From January 1998 to December 2011, 394 pts among 896 (44%) were treated, with a median age of 25 years (13-63), 175 men and 219 women with Sex ratio of 0.80, mediastinal disease was found in 262/394 (66%), bulky form in 162/262 (62%), nodular sclerosis histologic subtype in 252/394 (64%), clinical stage (CS) I in 68/394 (17%)

and 326/394 (83%) were in SC II, according to the EORTC criteria, 104/394 (26%) (I CS= 40, II CS = 64) are in the favorable group and 290/394 (74%) (I CS = 28, II CS = 262) in the unfavorable group. Our patients received 3-4ABVD-cisplatine regimen according to the HD 95 protocol associated to RT in 345/394 (87%) pts. At December 2013, the maximum follow-up was 180 months and the minimum 18 months. In the favorable group (n: 104) after CT, 91/104 (87%) are in complete remission (CR), 10/104 (10%) partiel remission (PR) and 03/104 (3%) in failure. Among the 101pts in response (91CR + 10 PR) 96/101 (95%) received a complementary RT and were in CR after RT of which 75/96 (78%) are in persistent CR. The 05 pts in CR who did not receive RT, 03 are in persistent CR and 02 relapsed. In the unfavorable group (n: 290) after CT, 159/290 (55%) CRwere obtained, 115/290 (40%) PR and 16/290 (5%) failure. Among 274/290 (95%) pts in response (159CR + 115 PR), 249/274 (91%) received a complementary RT, with 246/249 (99%) in CR and 03 (1%) PR after RT, of which 194/246 (79%) are in persistent CR. Among the 25 pts CR who did not receive RT, 13/25 (52%) are in persistent CR. Total deaths: In the favorable group, 04/104 (03%), 01 death in CR (post measles encephalitis), 01 in failure and 02 after relapse. In the unfavorable group 22/290 (07%): 04 deaths in CR (01 esophageal neoplasia, 01 AML, 01 myocardial infarction and 01 infectious syndrome), 10 failures and 08 after relapse. The overall survival (OS) and event-free survival (EFS) are respectively: In all pts (91% and 83%), in the favorable group after CT + RT (96% and 92%), in the unfavorable group (92% and 80%) after CT + RT and in 25 pts after CT alone (96% and 77%). In the groups who beneficed for CT+RT, no significant difference is observed when we compare the favorable group and unfavorable group for OS (96% vs 92%, p: 0, 5) and EFS (92% vs 80%, p: 0,20). For the unfavorable group, when we compare pts who treated with CT+RT and pts with CT alone we found no difference for OS (92% vs 96%, p: 0, 90) but EFS is lower group treated by CT alone (80% vs 77%, p: 0,001).

Résultats de l'ABVD dans les stades étendus de la maladie de Hodgkin

F. Talbi¹, K. Djouadi¹, SE. Belakehal¹, Y. Ghassoul¹, MR. Abbadi¹, S. Boudjalida¹, H. Mansour¹, MC. Benremougua², M. Kacimi², S. Mellouk³, FZ. Ardjoun¹.

¹Service d'Hématologie, ²Service d'Anatomopathologie, ³Service de Radiothérapie, ³Service de Radiologie. HCA.

RESUME

Les formes étendues de la maladie de Hodgkin (MDH) constituent un groupe hétérogène, elles représentent environ 50% des cas dans les pays développés, (51% chez nous) [1]. La RC (réponse complète) ne dépasse pas les 60 à 70% par les schémas classiques avec un risque de rechute non négligeable; le taux de guérison à 10 ans est de 50 à 60% seulement. Nous avons évalué le protocole ABVD (associé ou non à la radiothérapie) chez 27 patients (stades III et IV), parmi 80 nouveaux cas de maladie de Hodgkin colligés au service d'Hématologie de l'HCA sur une période de 5 ans (Janvier 2008-Décembre 2012). Le diagnostic est posé par l'examen histopathologique d'une biopsie ganglionnnaire (dans la majorité des cas), avec un complément d'immuno histochimie (IHC) utilisant les anticorps CD15, CD30 et CD20, dans 80% des cas. La classification utilisée est celle de l'OMS. Nos patients sontclassés selon la classification d'Ann Arbor et les critères pronostiques de l'IPS. Les stades étendus représentent 41% de notre série. Selon l'IPS: les groupes favorables ne représentent que 18% contre 82% pour les formes défavorables. Cinquante-deux pourcent de RC sont obtenues (77% de réponses globales), la survie globale (SG) à 5 ans est estimée à 71% avec une PFS à 65%.

Mots clés : maladie de Hodgkin stades avancés, formes étendues de la maladie de Hodgkin, chimiothérapie, radiothérapie.

INTRODUCTION

E LYMPHOME HODGKINIEN est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des syndromes lympho-prolifératifs chroniques, caractérisée par une infiltration ganglionnaire par de grandes cellules appelées cellules de Reed-Sternberg présentes au sein d'un tissu inflammatoire réactionnel, associée à la disparition de l'architecture ganglionnaire normale.

L'incidence de cette affection est variable d'un pays à un autre: en France elle est de 2,4 à 2,9 cas pour 100.000 habitants [9], elle est plus rare dans le pourtour méditerranéen avec une incidence brute à 0,40 cas pour 100.000 habitants au Maroc et en Tunisie et 1,8 pour 100.000 habitants en Algérie [1]. Le LH représente 10% des lymphomes et 1% de l'ensemble des cancers [1]. Les formes étendues de la maladie de Hodgkin constituent un groupe hétérogène, posant un véritable problème de

prise en charge. Elles représentent environ 50% des cas dans les pays développés, la même fréquence est retrouvée en Algérie 51% [1]. La RC ne dépasse pas les 60 à 70% par les schémas therapeutiques classiques avec un risque de rechute non négligeable; le taux de guérison à 10 ans est de 50 à 60% [14, 15].

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Évaluer le protocole ABVD dans les stades étendus de la maladie de Hodgkin sur une série de 27 patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

De janvier 2008 à décembre 2012, 27 patients présentant une MDH stade étendu sur 80 nouveaux cas sont diagnostiqués au service d'Hématologie de l'HCA, pour lesquels une poly-chimiothérapie de type ABVD est instaurée. Le diagnostic est posé chez ces patients sur l'analyse anatomopathologique d'une adénopathie périphérique dans 26 cas (92% des cas), une médiastinoscopie avec biopsie d'une ADP médiastinale dans 1 cas. L'IHC est réalisée dans 20 cas : 74 % des cas (CD15, CD30).

Nos patients ont bénéficié d'un bilan d'extension avec examen clinique (un examen ORL en cas d'atteinte cervicale haute), une radiographie du thorax (avec calcul de l'IMT), une TDM thoraco - abdomino-pelvienne, un examen histologique de la moelle osseuse (PBO), un bilan hépatique (à la recherche d'un syndrome de cholestase témoignant d'une atteinte hépatique avec dosage des PAL). Les patients sont classés selon la classification anatomoclinique de Ann Arbor (Symposium 1971) et la classification pronostique selon (International Prognostic Score) qui comporte 7 facteurs : le sexe masculin, l'âge ≥ 45 ans, le stade IV, un taux d'Hb <10.5 g/dl, une hyperleucocytose ≥ 15.000 elts/ mm³, une lymphopénie (Lymphocytes < 600 elts/mm³), une hypoalbuminémie < 40 g/l. il permet de définir 2 groupes pronostiques (12): 0 à 2 facteurs définissant un score favorable et 3 à 7 facteurs classant le patient dans le score défavorable. Le protocole ABVD est utilisé chez les 27 patients associant: Adriamycine: 25 mg/m² J1-J15, Bléomycine: 10 mg/m²J1-J15, Vinblastine: 6 mg/ m² J1-J15, Déticène : 375 mg/m² J1-J15. Six à 8 cycles sont administrés, à raison d'un cycle tous les 28 jours. Une radiothérapie (RT) complémentaire est utilisée dans 4 cas (à visée décompressive à 40 gy dans un cas) et en complément à la chimiothérapie (CT) dans 03 cas. Les protocoles de rattrapage utilisés dans notre série sont :

- ESHAP-Etoposide, Méthylprednisolone, Cytarabine,
 Cisplatine (1 cycle/21 jours).
- IGEV-Isofosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine.
- ICE- Isofosfamide, Carboplatine, Etoposide.
- BEACOPPesc -Bleomycine, Vincristine, Etoposide, Endoxan, Adriamycine, Procarazine.

Nous avons utilisé le logiciel SPSS (version 16) pour le calcul de la courbe survie selon la méthode de Kaplan Meier.

RÉSULTATS

Vingt-sept patients présentant une maladie de Hodgkin à un stade avancé, il s'agit de 25 hommes et de 02 femmes avec un sex-ratio=12,5. L'âge moyen de nos patients est de 35 ans (16-69) ans, le délai diagnostique est en moyenne de 7,8 mois (1-30). Les circonstances de découverte de la maladie sont : une adénopathie périphérique dans 12 cas (44% des cas),

des signes généraux dans 8 cas (29% des cas), une symptomatologie pulmonaire (toux sèche, dyspnée) dans 5 cas (18,5% des cas) et des douleurs osseuses dans 2 cas (7% des cas). Le type 2 histologique est retrouvé dans 17 cas (62,3 % des cas), suivi par le type 3 dans 7 cas (26% des cas), le type 1 dans 2 cas (7,5% des cas) et non précisé (NP) dans 1 cas (3,7% des cas). La répartition des patients selon la classification anatomo-clinique de Ann Arbor est comme suit: stade III dans 11 cas (IIIA 3 cas, stade IIIB 8 cas) et stade IV dans 16 cas (IVA: 1 cas et IVB: 15 cas). La répartition selon les facteurs pronostiques de l'IPS permet de classer 5 de nos patients dans le groupe favorable (18 %) contre 22 patients dans le groupe défavorable (82 %): les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau I. Sur le plan thérapeutique, le nombre de réponses globales (RG) est de 21 (77%), avec une réponse complète dans 16 cas soit 59% des cas (tableau 2). La comparaison des pourcentages de réponse en fonction du stade clinique et du groupe pronostique, ne retrouve pas de différence significative, en effet P=0,062 en considérant le stade III versus stade IV, et P=0,13 en considérant le groupe défavorable (18RG/22) versus le groupe favorable (3RG/5). Dans les stades IIIA (N=3), 2 patients sont classés groupe défavorable et un patient appartient au groupe favorable (IPS). On note un décès après un cycle d'ABVD suite à une pneumopathie sévère, une réponse complète (RC) est obtenue dans 2 cas après 6 et 8 cycles d'ABVD respectivement, avec un suivi médian de 23 mois. Dans les stades IIIB (N=8), 07 patients sont classés groupe défavorable selon l'IPS. Six patients ont été traités par une chimiothérapie exclusive, avec obtention d'une RC dans 5 cas (1 patient est PVD), une RP

Tableau I : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.

Age (Années)	35 (16-69)
Sex-ratio	12,5 (H : 25, F : 2)
Stade Ann Arbor III	11 (40%) 3 8 16 (60%) 1 15
IPS • RS • HR	5 (18 %) 22 (82 %)
Types histologiques 1 2 3 NP	2 (8%) 17 (62%) 7 (26%) 1 (4%)

Tableau II : Analyse des résultats thérapeutiques en fonction du stade clinique et de l'IPS RS : Risque standard, HR : Haut risque

RÉSULTATS	RG N (%)	RC N (%)	RP N (%)	ECHEC	DÉCÈS PRÉCOCE N (%)
Stades Ann Arbor • III (N : 11) • IV (N : 16)	10 (90) 11 (68)	8 (72) 8 (50)	2 (18) 3 (18)	5 (31)	1 (9)
IPS • RS (N : 5) • HR (N : 22)	3 (60) 18 (81)	2 (40) 14 (63)	1 (20) 4 (18)	2 (40) 5 (22)	- 1 (4)

dans 1 cas (patient décédé suite à un syndrome hémorragique sévère après 6 mois : association aplasie médullaire etmaladie de Hodgkin), le suivi médian dans ce groupe est de 28 mois. Deux patients ont recu une association ABVD + radiothérapie (RT) avec obtention d'une RC dans un cas et d'une RP dans le 2d cas, le suivi médian est de 26 mois. Dans les Stades IVA (N=1) avec un score défavorable: traité par 8 cycles d'ABVD avec obtention d'une RP, le suivi médian est de 50 mois (RCu). Enfin dans les Stades IVB (N=15), 02 patients ont un score défavorable, traités par 8 cycles d'ABVD + RT, avec obtention d'une RC le suivi médian est de 48 mois. Une RP > 75% dans un cas suivie d'une une rechute diagnostiquée sur PBF, après un délai de 31 mois, un protocole de 2ème ligne est administré de type ESHAP avec obtention d'une 2ème RC, suivie d'une rechute après 2 mois, le patient est toujours vivant, en échec avecune survie globale de 66 mois (il refuse toute chimiothérapie). Treize patients ont bénéficié d'une chimiothérapie exclusive, une RC est obtenue dans 5 cas, une rechute multiviscérale est observée après 4 mois dans 1 cas, plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été appliqués : IGEV, ESHAP, BEACOPP mais sans bénéfice, le patient décède après 42 mois suite à une défaillance multi viscérale. Une RP est obtenue dans 2 cas. Cinq patients sont réfractaires primaires, un protocole de rattrapage leur est instauré, de type ESHAP dans 4 cas, BEACOPP dans 3 cas, mais sans réponse, d'où la mise en route d'un protocole de 3ème ligne : IGEV puis de 4ème ligne de type ICE: avec échec à l'issue, 4 patients sont décédés, après une survie moyenne de 30 mois (9-42 mois), 1 patient est PDV. La RT est réalisée dans 4 cas, à visée décompressive dans un cas, chez un patient qui a présenté un tableau de compression médullaire inaugurale, et en complément à la CT dans 3 cas, devant la persistance d'un reliquat tumoral médiastinal dans 2 cas et cervical dans 1 cas. Dix patients ont présenté une complication liée au traitement: hématologique avec une leucopénie dans 5 cas (une agranulocytose dans 1 cas) et une thrombopénie sévère compliquée d'un syndrome hémorragique dans 1 cas (survenue chez un patient qui présente une association : maladie de Hodgkin et aplasie médullaire), une insuffisance cardiaque dans 2 cas, des complications respiratoires fonctionnelles (un syndrome restrictif modéré) dans 2 cas et insuffisance thyroïdienne, sous traitement substitutif dans 1 cas (après RT cervicale). – La survie globale (SG) à 5 ans selon la méthode de Kaplan Meier est estimée à 71%, la PFS à 5 ans est estimée à 65%. (fig 1)

- Le suivi médian est de 26 mois (1-60).

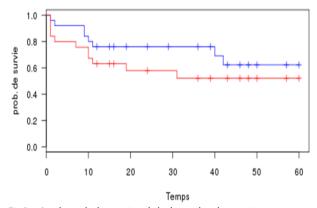


Fig1 : Analyse de la survie globale et de la survie sans évènements à 5 ans des stades étendus de la maladie de Hodgkin.

COMMENTAIRES

les stades étendus de la maladie de Hodgkin représentent 50% des cas dans les pays développés, 51% en Algérie (enquête Nationale) [1]. Dans notre étude, ce taux est plus faible : 41%; une analyse IHC a été pratiquée dans 80% des cas, ce qui représente un apport considérable, permettant de limiter les erreurs diagnostiques. Les caractéristiques de nos patients se rapprochent de celle décrites dans la littérature: pathologie du sujet jeune

avec un âge médian de 32 ans, une prédominance masculine est notée, cependant dans notre étude, le sexratio (H/F) est égal à 12.5, il est nettement supérieur à celui rapporté dans la littérature: série nationale: 1,1, marocaine: 1,39 et tunisienne: 1,45 [1], ce résultat s'explique très probablement par le biais de recrutement des patients s'agissant d'un hôpital militaire. On retrouve un retard diagnostique avec un délai moyen de 7,8 mois, qui rejoint celui rapporté dans la série nationale : 01 mois [1]. La maladie a été révélée par un syndrome tumoral périphérique dans 44% des cas (vs. 72%) [1]. Une prédominance nette du type 2 histologique est retrouvée: 62,3% (55%) [1]. Les signes généraux sont présents dans 85% des cas. Selon l'IPS, les groupes défavorables sont majoritaires (77% des cas). Sous protocole ABVD, une réponse globale (RG) est obtenue dans 77% des cas avec une RC dans 59% des cas. La survie globale (SG) à 5 ans est estimée à 71% avec une survie sans évènements (PFS) à 65%. Ces taux se rapprochent de ceux publiés par Canellos qui a rapporté une réponse globale dans 82% avec une SG à 5 ans à 73% [14] et par Duggan qui a retrouvé une RG dans 76% des cas, une SG à 5 ans à 82% et une PFS à 63%.[15]. Vingt à 25% des patients avec une atteinte disséminée sont réfractaires primaires à l'ABVD [8] (18,5% dans notre série), un score IPS ≥ à 4 est retrouvé dans 2 cas (7,4%), nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence significative entre le pourcentage de réponses chez les patients appartenant au groupe favorable par rapport au groupe défavorable, ceci pourrait être expliqué par la taille de notre échantillon. Avec les chimiothérapies plus agressives de type BEACOPP renforcé, le risque de rechute est nettement inférieur par rapport aux autres protocoles: COPP/ABVD et BEACOPP standard (P=5.10-5) [13] : estimé à 18% à 10 ans [2]. En France, en 2005, sur 1.544 nouveaux cas de Hodgkin, 228 (14%) décès sont imputés à la maladie [4] (18,5% dans notre série). Le schéma actuel de prise en charge de ces patients réfractaires ou en première rechute comporte une chimiothérapie de rattrapage, puis un conditionnement suivi d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) : 50% de RC en cas de maladie répondant à la chimiothérapie de rattrapage, mais seulement 20% en cas de maladie résistante.

CONCLUSION

Trente à quarante pourcent des patients présentant une MDH à un stade étendu, ne répondent pas à l'ABVD (ou rechutent après l'obtention d'une rémission complète)[3]. Dans le but d'améliorer ces résultats, différentes stratégies

ont été développées: chimiothérapie exclusive, association chimio-radiothérapie, intensification sous forme d'un renforcement de la chimiothérapie de première ligne suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques, après une chimiothérapie de première liane. Le protocole (BEACOPP) à doses renforcées permet une diminution significative du nombre d'échecs primaires et constitue la seule modalité d'intensification thérapeutique dont l'efficacité a été clairement démontrée. En effet, les résultats d'une méta-analyse ayant porté sur 77 publications concernant 14 essais évaluant 11 types de chimiothérapie : méta-analyse de 10.011 patients) [5, 6], avec 96% de RC et une survie globale à 52 mois à 91% [3]. Pour les formes réfractaires ou en rechute, l'espoir repose sur l'utilisation des anticorps monoclinaux (anti-CD30: Brentuxumab vedotin) associés à la CT: ABVD ou AVD avec des pourcentages de RC: 95% [7,13].

RÉFÉRENCES

- Abad MT. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie : Revue Algérienne d'Hématologie. XIème CONGRÉS NATIONAL 24 Avril 2014.
- 2. Michaela R. Hodgkin's Lymphoma in Adults: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Dtsch Arztebl Int. 20 March; 110(11): 177–183.
- **3.** Fermé C et al, Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: Evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte study, Cancer 1997; 80: 1124-1133.
- 4. Hasenclever D, Diehl V, A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease, N Engl J Med 1998; 339: 1506-14.
- 5. Kuruvilla J, Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma, ASH2009:497-506.
- Preethi R. Marri, Progress in the initial management of Hodgkin's Lymphoma; Transfusion and Apheresis Science 49 (2013)12-18
- 7. Anas Y. Brentuximab Vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet 2013
- 8. Teresa C; Maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute: Facteurs pronostiques; Approches thérapeutiques. HÉMATOLOGIE. 20 Mars 2009.
- 9. C. Fermé: Maladie de Hodgkin; EMC13-016-A-05; 1997.
- **10.** Franklin. Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? Ann Oncol 2000,11:617-623.
- 11. Gisselbrecht et al. Europ J Hematol 2005, 66 (Su pl):111-114.
- 12. Colonna P, Lymphome de Hodgkin (HL); Classement en groupes pronostiques, Lymphome de Hodgkin (Nov 2006).
- **13.** Bazarbachi A. Lymphome hodgkinien et Lymphome anaplasique: Vue d'ensemble du traitement Expérience locale du brentuximab vedotin au Liban.

- **14.** Hoskin PJ1 et al, Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5390-6.
- **15.** Duggan DB. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol. 2003 Feb 15;21(4):

Summary

Results of (ABVD) doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in advanced stages of Hodgkin's disease.

The extended-stages Hodgkin's lymphoma (MDH) are a heterogeneous group, they represent about 50% of cases in developed countries (51% at home) (1). The RC complete response) does not exceed 60-70% by conventional schemes with a significant risk of relapse;

the cure rate to 10 years is 50-60% only. We evaluated the ABVD protocol in 27 patients (stages III and IV), among 80 new cases of Hodgkin's disease collated Hematology service on the HCA a period of 5 years (January 2008 - December 2012). The diagnosis is made by histopathological examination of a lymph node biopsy (in most cases), immune histochemical analysis (IHC) using the CD15 antibody, CD30 and CD20 in 80% of cases. The classification used is that of the WHO. Our patients are classified according to the classification of Ann Arbor and prognostic criteria of IPS. Advanced stages represent 41% of our series. According to the IPS groups favor represent only 18 against 82% unfavorable forms. Fifty-two percent of CR (are obtained (77% of total responses), the overall 5-year survival (OS) is estimated at 71% with a progression free survival (PFS) at 65%.

Evaluation du protocole ABVD-Platine dans le traitement des stades étendus de la maladie de Hodgkin

N. Abdennebi, F. Tensaout, N. Ait-Amer, F. Belhadri, F. Boukhemia, H. Moussaoui, A. Talbi, S. Akhrouf, M. Benakli, R. Ahmed-Nacer, RM. Hamladji.

Service d'hématologie, CHU Mustapha. Alger

RESUME

La maladie de Hodgkin qui touche essentiellement le sujet jeune pose des problèmes thérapeutiques dans les stades étendus. De juin 1998 à décembre 2011, 492 cas de maladie de Hodgkin aux stades étendus (II sous diaphragmatiques (SD), III et IV) dont l'âge médian est de 25 ans (11-65) et le sexe ratio de 1,1 ont été traité par ABVD-Platine. La répartition selon Ann-Arbor : SC II SD : 25 (5%), SC III: 335 (68%) et SC IV: 132 (27%). Tous les pts ont reçu 3 à 4 cures de chimiothérapie selon le stade clinique, la tolérance et l'efficacité du traitement. Un complément de radiothérapie est fait chez 361/456 patients (79%) en rémission complète (RC) ou rémission incomplète (RIC) (SC II SD : 20, SC III: 288, SC IV: 53 patients) et une autogreffe de cellules souches post ABVD-Platine chez 36 patients (SC III : 3, SC IV : 33). L'évaluation est faite en décembre 2013 avec un recul maximal de 180 mois et minimal de 18 mois chez 475/492 (II SD : 24, III : 324, IV : 127). Après chimiothérapie, une réponse est obtenue chez 456 patients/475 (96%) avec une RC chez 284/475 (60%), une RIC chez 172/475 (36%) et un échec chez 19 patients/475 dont 3 sont en RC après chimiothérapie de rattrapage et 16 décédés. Un complément de radiothérapie est fait chez 361 patients/456 (79%), 357 patients (99 %) sont en RC post radiothérapie et 4 patients en RIC. Parmi les 95 autres patients, 59/456 (13 %) n'ont pas reçu de RT : 41 sont vivants en RC, 5 PDV en RC et 13/59 (22%) sont décédés de rechute et 36/456 (8%) ont été autogreffés. Soixante trois patients sont décédés/475 (13%). A 180 mois, les survies globale (SG) et sans événements (SSE) pour tous les patients sont respectivement de 83 et 79%; 64 et 65% pour les SC II SD; 86 et 82% pour les SC III et 77, 72% pour les SC IV. On note un bénéfice significatif en termes de survie globale (p < 0,05) et survie sans événement (p < 0,001) de la radiothérapie pour les stades III et de l'autogreffe pour les stades IV (p < 0,05 pour les SG et SSE).

INTRODUCTION

A MALADIE DE HODGKIN (MDH) est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg dont l'origine lymphoïde est démontrée [1] mais l'étiologie reste inconnue. En Algérie, l'incidence de cette affection est passée de 0,7 cas/ 100 000 habitants en 2006 à 1,8 cas/ 100 000 habitants en 2012, touche essentiellement le sujet jeune entre 16 et 34 ans et les stades étendus (SE) représentent près de la moitié des patients [stades cliniques (SC) III : 21,5%, stades IV = 31,5%] [2]. Les progrès thérapeutiques permettent de guérir environ 80% de MDH tous stades confondus et environ 60% des SE [3]. Le traitement de référence des SE de MDH est l'ABVD 6 à 8 cycles avec une

survie sans progression (SSP) à 5 ans de 68 à 75% [4] mais 10 à 20% des patients sont réfractaires. Nous rapportons les résultats thérapeutiques du protocole ABVD-Platine dans les SE de la MDH, SC II sous diaphragmatiques (SD), III et IV selon la classification EORTC [5] (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dont la majorité a bénéficié d'une radiothérapie (RT) post chimiothérapie (CT).

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique non randomisée portant sur 492 patients atteints d'une MDH de SE recrutés de janvier 1998 à décembre 2011 et qui sont âgés de moins de 65 ans (le platine n'est pas utilisé au delà de cet âge). L'âge médian est de 25 ans (11-65) avec un pic (196 patients) entre 20 et 29 ans et Le sex ratio est à 1,1 (hommes : 262, femmes : 230). Le délai moyen entre le 1er signe et le diagnostic est de 08 mois (1-72) et la principale circonstance de découverte est représentée par une adénopathie périphérique dans 75% (371 cas) suivi des signes généraux (SG): 14% (67 cas), des signes pulmonaires : 8% et autres signes : 6% (masses sternales; douleurs osseuses ou abdominales et prurit). Sur le plan clinique, les SG sont retrouvés dans 75% (367 cas) avec une atteinte ganglionnaire massive (≥ 10 cm) dans 12% (58 cas). L'atteinte médiastinale est retrouvée dans 64% (316 cas), massive chez 60% des patients. Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire avec étude histologique et immuno- histochimique avec prédominance du type 2 : 270 patients (55 %) selon la classification de Lukes. Selon la classification clinique d'Ann Arbor, 25 patients (5%) sont au SC II SD, 335 patients (68%) au SC III dont 12 % présentent une atteinte viscérale contigue (SC IIIE) et 132 patients (27%) au SC IV dont 40 patients (30,5%) avec 2 ou plusieurs atteintes viscérales (foie : 55 patients , moelle osseuse : 51 , poumon: 42 et os: 21 patients). Le traitement repose sur le protocole ABVD-Platine qui comporte : (Tableau I)

Tableau I: Protocole ABVD-Platine.

Drogues	Dose/ m2	Voie d'administration	Jours
Adiamycine	25	IV	J1 et J15
Bléomycine	10	IV	J1 et J15
Vimblastine	6	IV	J1 et J15
Déticène	375	IV	J1 et J15
Platine	30	IV	J2 et J3, J16 et J17
Solumedrol	200 (dose totale)	IV	J1 et J15

Un cycle tous les 28 jours, 3 cycles pour les SC II SD, 4 cycles pour les SC III et IV. Soixante dix huit patients ont bénéficié d'une CT seule dont 17 avec une CT incomplète. Une RT focale élargie à 30 grays dans les formes non massives et 40 grays en cas de formes massives ou masses résiduelles a été réalisée après un délai moyen entre la fin de la CT et le début de la RT de 1,8 mois (0,5-5) chez 361 patients (79%). Une autogreffe de cellules souches périphériques après intensification thérapeutique post ABVD-Platine est faite chez 36 patients (08%). La tolérance et l'efficacité

du traitement ont été appréciées sur les plans clinique, biologique et radiologique (téléthorax avant chaque cycle si pathologique au début), puis un bilan post CT [clinique, biologique, radiologique (téléthorax et scanner thoraco-abdomino-pelvien) et histologique si atteinte médullaire initiale] est réalisé pour définir les réponses au traitement selon l'IWC 1999 (International Workshop Criteria) [6]. L'évaluation est faite en décembre 2013 avec un recul maximal de 180 mois et minimal de 18 mois.

Analyse statistique : les courbes de survies sont réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les groupes pronostiques sont comparés en utilisant le test de LogRank, elles sont considérées comme significatives pour des valeurs P inférieures à 0.05.

RÉSULTATS

En décembre 2013, le suivi médian est de 89 mois (18-180). Dix sept patients (3%) ne sont pas évaluables [8 patients perdus de vue (PDV) pendant ou juste après le TRT, 5 patients décédés pendant le TRT de cause indéterminée et 4 patients ont présenté une complication iatrogène au platine à type de convulsions chez 2 patients et d'insuffisance rénale aigue chez les 2 autres]. Quatre cent soixante quinze patients (96,5%) sont évaluables (24 patients au SC II SD, 324 patients au SC III et 127 patients au SC IV). Après CT, la rémission complète (RC) (RC + RC unconfirmed) n'est obtenue que chez 60% des patients (284/475) avec respectivement dans les stades II SD, III et IV : 46%, 64% et 53% : (Tableau II).

Tableau II : Résultats immédiats post CT chez les 475 patients évaluables.

Réponses	Réponses globales (%)	RC (%) (RC+RCu)	RIC (%)	Echecs (%)
II S/D n : 24	23 (96)	11 (46)	12 (50)	1 (4)
III n : 324	315 (97)	206 (64)	109 (34)	9 (2,7)
IV n : 127	118 (93)	67 (53)	51 (40)	9 (7)
Total n : 475	456 (96)	284 (60)	172 (36)	19 (4)

Parmi les 456 patients ayant répondu au TRT, 361 (79 %) ont reçu une RT (220 RC et 141 RIC) : Quatre patients sont en échec après RT (trois sont décédés et un est en RC après CT de rattrapage suivie d'autogreffe) et 357

patients (99%) sont en RC post RT. Parmi les 95 patients n'ayant pas reçu de RT, 59/456 (13%) ont reçu de la CT seule [RC: 41 patients (69,5%), PDV: 5 patients, décès en rechute: 13 patients (22%)] et 36 patients /456 (8%) ont bénéficié d'une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques (3 au SC III et 33 au SC IV): (Tableau III).

Tableau III : Traitement post CT en fonction du stade et du statut de la maladie.

Traitment	II S/D	III	IV	Total	(%)
	N=23	N=315	N=118	N = 1	456
CT + RT	20	288	53	361	(73)
RC	08	180	32	220	(61)
RIC	12	108	21	141	(33)
CT seule	3	24	32	59	(13)
RC	3	24	26	53	(93)
RIC	-	-	6	6	(10)
CT + autogreffe RC RIC	- - -	3 2 1	33 09 24	36 11 25	(8) (30) (70)

Parmi les 36 patients autogreffés, 35 (97%) sont vivants bien portants et un patient au SC IV est décédé à 36 mois d'une néoplasie du cavum.

Au cours de l'évolution, 55 patients/ 452 (12%) ont rechuté. Il s'agit de 23 rechutes précoces et 32 tardives. Pour les SC III, on note un pourcentage significativement plus élevé de rechutes dans le groupe CT seule versus CT-RT (25 % versus 08%, p < 0,01). Cette différence n'existe pas pour les SC IV.

Soixante trois patients /475 (13%) sont décédés : d'échec 19 patients (30%) (16 en post CT et 3 en post RT), de rechute 37 patients (59%), de néoplasies secondaires 6 patients (9,5%) (cavum : 2, myélodysplasie : 2, leucémie aigue : 1 et néoplasie du colon : 1) et un patient est décédé d'une complication post radique à type d'insuffisance respiratoire.

Au total, à 15 ans (180 mois) la survie globale (SG) pour l'ensemble des patients est de 83% et respectivement pour les stades II SD, III et IV de 64, 86 et 77%. La survie sans événement (SSE) pour l'ensemble des patients est de 79% et respectivement pour les stades II SD, III et IV de 65, 82 et 72%. (Figures 1 et 2).

Il n'y a pas de différence significative en termes de SG et SSE des SC IISD par rapport aux SC III et IV (P compris entre 0.1 et 0.2). En fonction du SC III ou IV, nous avons comparé les SG et SSE entre les patients ayant reçu de la CT seule, ceux ayant reçu CT-RT et les SC IV qui ont eu CT puis autogreffe.

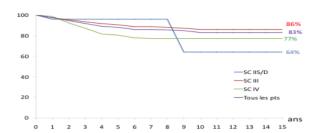


Figure 1 : SG de tous les patients et des patients aux stades II SD, III et IV.

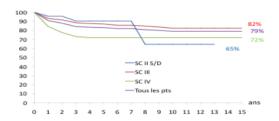


Figure 2 : SSE de tous les patients et des patients aux stades II SD, III et IV.

Pour les SC III, on note une amélioration significative de la SG chez les patients ayant reçu de la CT-RT par rapport au groupe CT seule (89% versus 69%, p < 0,05) (Figure 3). Il en est de même pour la SSE (83% versus 56%, p < 0,001) (Figure 3).

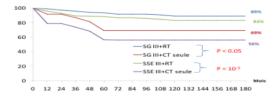


Figure 3 : Comparaison des SG et SSE dans les SC III : groupes CT seule et CT+RT.

Pour les SC IV, il n'y a pas de différence significative en termes de SG chez les patients ayant reçu de la CT seule versus CT+ RT (75 % versus 81%, p = 0,9) (Figure 4) ainsi que pour la SSE (CT seule 56% versus 73 % CT+RT, p = 0,10) (Figure 4). Pour les SC IV, la comparaison en termes de SG entre les 2 groupes : CT seule et CT + autogreffe a montré un bénéfice significatif de l'autogreffe (96% versus 75%, P < 0,05) (Figure 5). Il en de même pour la SSE (96% pour l'autogreffe versus 56%pour la CT seule, P < 0,05) (Figure 5).

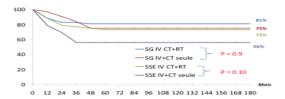


Figure 4 : Comparaison des SG et SSE dans les SC IV : groupes CT seule, CT + RT.

DISCUSSION

Les stades II SD sont rares et représentent 5% des cas de notre cohorte, ils sont considérés comme ayant un pronostic comparable à ceux des stades étendus. Dans notre série leur SG et leur SSE est de 64% et 65% par rapport aux stades III et IV. L'indication de la radiothérapie n'est pas actuellement recommandée dans les formes étendues en première réponse après chimiothérapie [7] cependant une irradiation localisée de 30 Gy sur les masses résiduelles s'est cependant révélée efficace pour prévenir la survenue de rechute [8]. Dans notre série les stades étendus III et IV ont été traités par un protocole de traitement basé sur une chimiothérapie comportant seulement 4 cures d'ABVD-Platine suivie en cas de RC ou de RIC d'une radiothérapie focale élargie chez 79% d'entre eux, un bénéfice réel a été observé dans les stades III (p < 0,05), la radiothérapie permettant vraisemblablement de compenser la chimiothérapie moins lourde (seulement 4 cures d'ABVD-Platine). En ce qui concerne les protocoles de chimiothérapie des formes étendues l'ABVD seul 6 à 8 cures permet d'obtenir une survie globale à 5 ans de 88% [9]. Par contre le BEACOPP comparé à l'ABVD ne permet pas d'améliorer la suivie globale avec une toxicité immédiate plus grande [10,11]. Une étude Algérienne [12] comparant les résultats de l'ABVD-Platine et de l'ABVD (en moyenne 4 cycles) n'a pas montré de supériorité de l'ABVD-Platine avec un taux de réponse globale de 92% et 9% et une survie globale à 5 ans à 77% et 70%. L'introduction du BEACOPP renforcé basé sur le concept de dose intensité a été développé par le groupe Allemand [13] permet d'améliorer le taux de survie globale lorsque 8 cures de BEACOPP sont comparées à 8 cures de COPP/ABVD. Cependant lorsque ce protocole est comparé à l'ABVD 6 à 8 cures

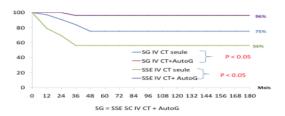


Figure 5 : Comparaison des SG et SSE dans les SC IV : groupes CT seule, CT + Autogreffe.

on ne retrouve pas cette amélioration, par ailleurs la toxicité hématologique immédiate est supérieure mais également tardive avec un risque élevé d'infertilité et un excès de leucémies aiguës et de myélodysplasies secondaires [11]. Nous avons comparé notre étude avec deux études (résultats à 5 ans) (Tableau IV):

Tableau IV : Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

Séries	Nombre pts	RC (%)	SSE (%)	SG (%)	RT (%)
Gobbi PG 2005	122	89	78	90	62
Frdrico M 2009	103	84	68	84	46
Notre série	475	60	79	83	79

La première étude est Italienne de Federico [14] (protocole utilisant 6 cycles d'ABVD suivis de RT 30 grays chez 46% des patients sur un total de 103 patients) qui montre un pourcentage de RC post CT à 84% versus 60% de notre série avec des SG équivalentes 84% versus 87,85% de notre série. Pour la SSE, il semble y avoir une différence difficile à vérifier (données insuffisantes du groupe Italien): SSE = 68% versus 83,13% de notre série. La 2ème étude [15] (protocole ABVD + RT chez 62% de patients sur un total de 122 patients) : On note un pourcentage de RC post CT supérieure dans cette étude : 89% versus 60% dans notre série avec des SG et SSE équivalentes et qui sont respectivement de 90% versus 83% et de 78% versus 79%. En ce qui concerne l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe si elle n'est plus indiquée en cas de RC après 6 à 8 cycles d'ABVD [16], dans notre série on note un bénéfice significatif de l'autogreffe en termes de SG et de SSE dans les formes étendues type IV en RC et en RIC après CT, ceci peut être du au fait que nos patients n'ont reçu que 4 cycles d'ABVD-Platine.

CONCLUSION:

Les résultats obtenus chez nos patients atteints de formes étendues de maladie de Hodgkin par le protocole ABVD-Platine 4 cycles montrent d'une part qu'une radiothérapie complémentaire focale élargie dans les forme étendues de type III en RC et en RIC et que d'autre part une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe dans les formes étendues de type IV en RC et en RIC ont permis d'améliorer significativement la SG et la SSE avec des résultats qui rejoignent ceux de la littérature.

RÉFÉRENCES

- 1. Kuppers R, Molecular biology of Hodgkin's Lymphoma. Ad Cancer Res 2002; 84: 277-312.
- 2. M.T. Abad. Etude épidémiologique de la maladie de Hodgkin en Algérie. XIème congrès national d'hématologie, Mai 2014 Alger.
- **3.** Fermé C, Reman O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte EMC 2011, 13-016-A-05.
- **4.** Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: repport an intergroup tria. J Clin Oncol 2003; 21: 607-14.
- **5.** Eghbali H, Raemaekers J, Carde P, EORTC lymphoma group. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol 2005; 66: 135 40.
- **6.** Cheson BD, Pfistner B, Juwweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 : 579 86.
- **7.** Fermé C, Meunier N, Casasnovas D et al. Long-term results and competing risk analysis of the H 89 trial in patients with advanced stage Hodgkin's Lymphome: a study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA). Blood 2.006; 107: 4636-42.
- **8.** Borchman P, Haverkamp H, Dichl V et al. Eight cycles of escalated dose BEACOPP compared with for cycles of baseline dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analyse of the HD 12 trial of the German Hodgkin Study Group. J.Clin Oncol 2.011; 29: 4234-42.
- **9.** Gordon LT, Hing F, Fisher R et al.Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford with or without radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin Lymphoma: an intergroup study coordinated by the Easterm cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol 2013; 31: 684-691.
- 10. Mahdad S, Bouchama S, Charef L et al. Comparaison des protocoles de reference ABVD versus BEACOPP dans les stades

- étendus chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin. Poster n° 10, XIème congrès national d'hématologie : 24-25-26 Avril 2014. Hôtel Sheraton, Alger.
- 11. Viviani S et al ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high dose salvage is planned. N. Engl J Med 2011; 363(3): 203-12.
- 12. Dali N, Aftisse H, Gherras S et al. Résultats du protocole ABVD-Platine versus ABVD dans le traitement du lymphome de Hodgkin des stades étendus (III-IV). Communication orale, XIème congrès national d'hématologie : 24-25-26 Avril 2014. Hôtel Sheraton, Alger.
- **13.** Engert A et al Escalated dose BEACOPP in the treatment of patients with avanced stage Hodgkin's Lymphoma: 10 years of follow up of the GHSG HD9 study. Journal of Clinical Oncology 2009; 27 (27): 4548-54.
- 14. Federico M et al ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma results from the HD 2000 (Gruppo Italiano per lo Studio dei linfomi Trial). Journal of Clinical Oncology 2009; 27(5): 805-11 Radiotherapy Oncology; Biology; Physics 2007; 67(1): 19 30.
- **15.** GOBBI PG et al ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced- stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the intergroup Italiano Linfomi. J. Clin Oncol 2005; 23: 9198- 9207.
- **16.** Moreau P, Fleury J, Brice P et al. Early intensive therapy with autologous stem cell transplantation in the Frensh registry. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 787-93.

Summary

Therapeutic results of ABVD-Cisplatine regimen in extensive stages of Hodgkin's Lymphoma.

Hodgkin's disease primarily affects young patients therapeutic poses problems in extensive stages. From June 1998 to December 2011, 492 cases of Hodgkin's disease with extensive stage [II sub diaphragmatic (SD), III and IV] whose median age is 25 years (11-65) and sex ratio of 1.1 were treated with ABVD-Platine. The distribution by Ann-Arbor clinical stage (CS) II SD: 25 (5%), III: 335 (68%) and IV: 132 (27%). All patients received 3-4 cycles of chemotherapy according CS, the safety and efficacy of treatment. An additional radiotherapy is made at 361/456 patients (79%) in complete remission (CR) or incomplete remission (IR) (II SD: 20, III: 288, IV: 53 patients) autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) after ABVD Platine in 36 patients (CS III: 3, CS IV: 33). The assessment is made at December 2013 with a follow up (maximum 180 months, minimum 18 months) in 475/492 (SD II: 24,

III: 324, IV: 127). After chemotherapy, a response was obtained from 456 patients / 475 (96%) with CR at 284/475 (60%) an ICR in 172/475 (36%) and failure in 19 patients / 475 (3 still on CR after salvage chemotherapy, and 16 died). An additional radio therapy is done in 361 patients / 456 (79%): 357 patients (99%) on CR and 4 patients on ICR. Among the 95 other patients, 59/456 (13%) did not receive radiotherapy: 41 are living in CR, 5 lost on CR and 13/59 (22%) died of

relapse; 36/456 (8%) of whom have ASCT. Sixty-three patients / 475 (13%) died.After a follow up of 180 months, overall survival (OS) and events free survival (EFS) for all patients were 83% and 79% respectively; 64% and 65% for CS II SD; 86% and 82% for CS III and 77%, 72% for CS IV respectively. There is a significant benefit in terms of OS (p < 0, 05) and EFS (p < 0.001) of radiotherapy for stage III. The same benefit shown in stage IV with ASCT (p < 0.05 for OS and EFS).

Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématologiques (CSH) dans la maladie de Hodgkin. A propos de 104 cas.

RM. Hamladji, A.Talbi, M. Benakli, S. Akhrouf, F. Harièche, F. Mehdid, R. Belhadj, M. Rahmoune, F. Zerhouni, R. Ahmed Nacer.

Centre Pierre et Marie Curie. Service Hématologie - Greffe de Moelle Osseuse.

Le traitement de la maladie de Hodgkin dans les stades I et II repose de manière consensuelle sur l'association chimiothérapie – radiothérapie ainsi que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH dans les formes réfractaires et en cas de rechute tardive. Cependant le traitement des stades étendus reste encore discuté.

Sur une période de 179 mois (juin 1998 – décembre 2.012) 104 patients (pts) ont bénéficié d'une intensification thérapeutique protocole BEAM (100 patients) et protocole Tutshka (04 patients), il s'agit de 53 hommes et 51 femmes (sex-ratio: 1,03), âge médian 26 ans (8 à 52). L'indication de l'intensification a concerné 68 formes réfractaires/rechutes qui comprennent 42 formes réfractaires au traitement d'induction et 11 rechutes précoces, ainsi que 26 rechutes tardives et 36 stades IV avancés (atteinte osseuse et/ou hépatique et/ou pulmonaire). L'état à la greffe après traitement de rattrapage est le suivant 49 pts/68 (72%) réfractaires/rechute sont en rémission complète (RC) ou en rémission incomplète (RIC) et 19 pts/68 (28%) sont en échec. Les 36 stades IV avancés sont tous en réponse après le 1er traitement d'induction. Les cellules souches périphériques (CSP) ont été recueillies après mobilisation par 5 jours de G-CSF seul, à la dose de 10 à 15 µg /kg/jour. Le taux médian de CD34 est de 4 x 106/kg (1,2 à 6,8) après 2 cytaphérèses.

En post greffe après une durée médiane d'aplasie de 13 jours (9 à 22) une RC a été obtenue chez 86 pts (83%), 14 patients (13%) sont en échec dont 13 pts réfractaires et 1 rechute tardive et 4 pts (4%) sont décédés du fait de la procédure (TRM).

Après un suivi médian de 48 mois (8-168), 68/100 patients (pts) évaluables (68%) sont en RC persistante dont 35 pts/64 (55%) formes réfractaires/rechutes et 33 pts/36 (92%) stades IV avancés (p:0,001). Trente et un pts (29%) sont décédés dont 4 de TRM, 23 en rechute, 4 en RC (infection 1, néoplasie 2d: 1, myélite post-radique: 1 cause indéterminée: 1).

Les survies actuarielles globale (OS) et sans événements (EFS) de tous les patients sont respectivement de 61% et 59% à 14 ans, celles des stades IV avancés sont de 84 et 88%. L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe apparait être le traitement de choix dans la maladie de Hodgkin en particulier dans les stades IV avancés en bonne réponse après le traitement d'induction.

INTRODUCTION

e traitement de la maladie de Hodgkin est encore en 2015 l'objet de nombreux débats et de nombreux essais thérapeutiques tant en première ligne dans les formes localisées et les formes disséminées qu'en cas de rechute ou de forme réfractaire [1] et la discussion de la place de l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe (ASCT) dans les formes en rechute réfractaire est toujours d'actualité [2]. Par ailleurs depuis l'étude randomisée publiée en 1992 par Canellos [3] le traitement de référence des patients présentant un lymphome de hodgkin avancé (stade IIB, III et IV) est l'ABVD 6 à 8 cycles associant Doxorubicine, Bléomycyne, Vinblastine et Dacarbazine. Cependant 15 à 20% des Patients (pts) ne répondent pas à ce traitement et 15 à 20% des pts mis en rémission complète développent une rechute dans les 5 ans [4, 5]. C'est ainsi que des études ont été réalisées pour évaluer la place de l'autogreffe dans les formes à haut risque [6, 7]. Notre étude rétrospective rapporte les résultats de l'autogreffe dans les formes en rechute et réfractaire et dans les stades IV avancés en réponse complète et en bonne réponse après une première ligne de traitement.

PATIENTS ET METHODES

Sur une période de 179 mois (juin1998 à décembre 2012)104 patients ont bénéficié d'une ASCT, ils représentent 20 % des autogreffes (104/500) réalisées durant cette période dans notre service.

- Caractéristiques des patients (Tableau I)
- L'âge médian des patients est de 26 ans (8 à 52 ans), 66 pts/104 (69%) ont moins de 30 ans avec un sex ratio de 1,03. En ce qui concerne le stade de Ann Arbor 25% sont au stade II B, 15 % stade III et 60% stade IV.
- Les indications à l'autogreffe concernent 68 formes réfractaires/rechute dont 42 formes réfractaires (40,5%) qui comprennent les pts mauvais répondeurs (réponse < 50%), les rechutes précoces (délai inférieur à une année après la fin du traitement) et 26 rechutes tardives (25%), tous ces patients ont bénéficié d'un traitement de rattrapage comprenant 1 ou plusieurs lignes de traitement et 36 stades IV avancés avec une atteinte hépatique et/ou osseuse et/ou pulmonaire (les formes avec atteinte médullaire isolée ont été exclues)en RC ou RIC après 4 cures d'ABVD avec ou sans platine.
- Le statut prégreffe des patients se répartit en rémission complète (RC) avec disparition complète des signes

cliniques et radiologiques ou RCµ avec persistance de signes radiologiques minimes non évolutifs et RIC (réponse supérieure ou égale à 50%) qui concerne 49 cas/68 (72%) de formes réfractaires/rechute et un échec (réponse inférieure à 50%) dans les19 autres cas (28%) après traitement de rattrapage. Les 36 cas de stade IV avancés sont en RC/RCµ ou RIC après une première ligne de traitement. Au total 85 pts /104 (81%) sont chimiosensibles.

Les modalités de la procédure

- Le greffon de CSH a concerné exclusivement les cellules souches périphériques (CSP) dont la mobilisation à été obtenue par du G-CSF uniquement, administré au patient à la dose de 15 microgrammes/kg/Jour par voie sous cutanée. Le prélèvement des CSP a été effectué à J5 et J6 à l' aide d'un appareil d'aphérèse (Cobe Spectra Gambro). Le comptage en valeur absolue des CD34+marquées par un anti CD34 conjugué à la fluorescéine a été effectué par cytométrie en flux (Facs Calibur Becton Dickinson)
- Les greffons ont été cryopréservés à -180°C dans un mélange de DMSO et albumine à 4 % à l'aide d'un congélateurprogrammable (NicoolAirLiquide) et conservés dans l'azote liquide dans un cryoconservateur (Air Liquide)

Tableau I : caractéristiques des patients

Nombre total de patients	104	%
Age (années)		
Médian	26	
• Ecart	8-52	
Sexe		
M/F	53/51	
Sex ratio	1,03	
Stade Ann Arbor au diagnostic		
• II B	25	25
• III	16	15
• IV	63	60
Indications		
Réfractaires / Rechute	68	65,5
— Stades IB, III	41	
– Stades IV	27	
Stades IV avancés en RC/RIC	36	34,5
Statut prégreffe		
F réfractaires/Rechutes	68	
(après trait rattrapage)		
– RC +RIC	49	72
- Echec	19	28
Stades IV avancés	36	
(après 1ère ligne traitement RC + RIC)		

Le conditionnement et le traitement de support

L'intensification thérapeutique est de type myéloablatif, deux protocoles ont été utilisés le protocole BEAM a concerné 100 patients et le protocole Tutshka 4 pts (Tableau II).

Tableau II: Protocoles d'intensification

Pro	Protocole BEAM: 46 patients			
•	BCNU	300mg/m	n² J-6	
•	VP16	200mg/n	n²/J J-5,	J-4, J-3, J-2
•	ARA-C	200/mg/	m²/J J-5,	J-4 J-3, J-2
•	MELPHALAN	140mg/m	n ² J-1	
Protocole TUTSHKA: 4 patients				
• BUSULFAN (per os) 4mg/kg/J J-8,J-7, J-6, J-5				
•	• ENDOXAN 60mg/kg/J J-4 J-3		J-4 J-3	

Les cellules du greffon autologue sont transfusées à JO dans un cathéter veineux central ou une chambre implantable après décongélation de la poche dans un bain marie à 37°C et prémédication du patient par une injection de dexchlorphéniramine ou de prométhazine. Les patients sont placés dans une chambre isolée préalablement stérilisée et bénéficient d'une alimentation stérile et d'un traitement prophylactique par Nifuroxazide (gélule 200mg) 4 gélules/Jour et bains de bouche avec Fungizone solution buvable. Une heparinothérapie est administrée à partir du début du conditionnement, jusqu'à J21. Tous les produits sanguins transfusés pendant la période post greffe sont irradiées à 25 Gy (irradiateur de cellule 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 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 l 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 des signes cliniques, la normalisation des examens radiologiques (téléthorax, échographie et /ou tomodensitométrie) la normalisation de la vitesse de sédimentation, la réponse incomplète par une diminution de 50% du syndrome tumoral. Les patients sont considérés en RC ou RCµ telles que déjà définies et en échec si RIC .

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 d'OS et d'EFS sont établies selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon le test de log rank.

RÉSULTATS

Résultats post greffe immédiats (tableau III).

Le taux médian de CD34 transfusées est de 4 x 106/kg (1,2 à 6,8) après 2 cytaphérèses.

• La sortie d'aplasie.

Le délai médian de sortie d'aplasie (taux de polynucléaires ≥500/µl pendant 3 jours consécutifs) est de 13 jours (9 à 22). Après la greffe, les patients ont reçu un taux moyen de 2 culots globulaires et de 1 CUP (concentré unitaire de plaquettes), les patients n'ont pas reçu de G-CSF.

• Toxicité du conditionnement.

Une mucite de grade III à IV nécessitant des analgésiques par voie parentérale a été observée chez 60% des patients. Des troubles digestifs à type de nausées et/ou 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. Quatre patients (3,8%) sont décédés de complications en rapport avec le greffe (TRM) dont 3 patients présentant une forme réfractaire et 1 patient un stade IV avancé.

Tableau III: Résultats post greffe immédiats

Tubledo III . Kesulidis posi gi	i circ illillicalais
Qualité du greffon • CD34 : taux médian (x 106/kg)	4 (1,2 - 6,8)
Délai médian sortie aplasie PN >500µl/ml (jours)	13 (9-22)
Besoins transfusionnels • CG (nombre moyen) • CUP (nombre moyen)	2
Réponse après la greffe RC/RCµ Echec	86 (83%) 14 (13% 13 réfractaires 01 rechute tardive
Décès • TRM (en rapport avec le greffe)	4 (3,8%) Réfractaire / rechute

Devenir des patients et leur survie (tableau IV).

Au 31 décembre 2013 après un suivi médian de 48 mois (8 à 168), 68 pts sur 100 pts évaluables (68%) sont en RC persistante dont 35/64 pts (55%) des formes réfractaires/rechutes et 33/36 (92%) des stades IV avancés (p: 0,001). Vingt cinq pts /100 (25%) ont rechuté. Trente et un pts /104(29%) sont décédés dont 4 de TRM, 23 en progression de leur maladie et 4 en RC (infection: 1, néoplasie 2d: 1, myélite post radique: 1 cause indéterminée : 1).

Tableau IV: Devenir des patients

	Nb pts évaluables	Nb pts %
Rechutes	100	25(25)
Décès TRM Progression RC	104 104 100 100	31 (29) 4 (3,8) 23 4
RC persistante • Réfractaires/ rechutes • Stade IV avancés	100 64 36	68 (68) 35 (55) 33(92) P: 0,001

La survie actuarielle globale (OS) et l'EFS de tous les patients sont respectivement de 61% et 59% à 14 ans (figure 1), en ce qui concerne l'OS des patients réfractaires et des stades IV avancés, elle est respectivement de 51% et 84% (figure 2) et celle de l'EFS de 44,5 et 88% (figure 3).

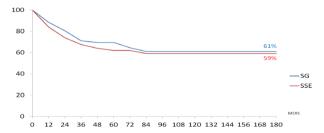


Figure 1 : Courbes de survie actuarielle globale (SG) et survie sans Evénements (SSE) des 104 patients atteints de maladie de Hodgkin ayant bénéficié d'une intensification suivie d'autogreffe de CSH de sauvetage.

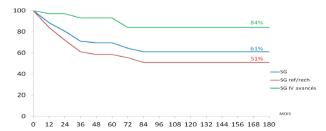


Figure 2 : Courbes de survie actuarielle globale (SG) des patients atteints de maladie de Hodgkin (réfractaires/rechutes : 68 pts et stades IV avancés: 36 pts) ayant bénéficié d'une intensification suivie d'autogreffe de CSH de sauvetage.

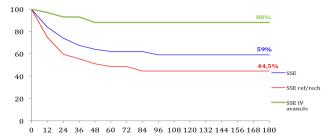


Figure 3 : Courbes de survie sans événements (SSE) des patients atteints de maladie de Hodgkin (réfractaires/rechutes : 68 pts et stades IV avancés : 36 pts) ayant bénéficié d'une intensification suivie d'autogreffe de CSH de sauvetage.

DISCUSSION

L'intensification thérapeutique par le protocole BEAM suivie d'autogreffe est une procédure peu toxique, 4 décès en rapport avec la TRM (3,8%), elle permet par ailleurs de conserver un espoir de fertilité chez la femme jeune, 7 grossesses chez 6 femmes ayant donné naissance à 7 enfants vivants. Si l'on considère le groupe des pts présentant une forme réfractaire / rechute, une RC persistante est observée chez 35 pts/64 (55%). L'OS et l'EFS dans ce groupe de pts sont respectivement de 51% et 44,5% à 14 ans, comparable à celle de l'équipe de Vancouver concernant 100 pts où elles sont respectivement de 54% et 51% à 15 ans. Les résultats les plus intéressants concernent le groupe de patients présentant un stade IV avancé (foie et/ou os et /ou pommons) autogreffés en première RC ou bonne réponse dans lequel une RC persistante est observée chez 33 pts/36 (97%) des cas avec une OS et une EFS de 84% et 88% à 14 ans. Nos résultats sont comparables à ceux de Arakelyan [6] qui traite 76 pts atteints de maladie de hodgkin à haut risque (stades IIB, III et IV) par 4 cycles d'ABVD suivi d'une intensification BEAM et autogreffe si RC ou RIC (réponse supérieure à (50%), chez lesquels l'OS et l'EFS à 5 ans sont de 86% et 75% Il compare par ailleurs ces pts à un groupe de 82 pts traités par une chimiothérapie intensive de type VABEM (Vindésine, BCNU, Etoposide, Doxorubicine) 3 cures suivie d'une radiothérapie à 20Gy sur les sites ganglionnaires atteints, les résultats sont comparables au groupe précédent avecun OS et une EFS à 5 ans respectivement de 87% et 79%. L'étude de Viviani [7] compare les résultats de l'ABVD 6 cures(si RC après 4 cures) et le BEACOPP 8 cures (4 cures avec BEACOPP renforcé suivi de 4 cures standard) le taux de RC est respectivement de 64% et 70%, une radiothérapie complémentaire permet de faire passer la RC à 76% et 81% respectivement. Les patients en RIC ou en rechute ont bénéficié d'un traitement de rattrapage suivi dans 2/3 des cas d'une intensification BEAM avec autogreffe. Au terme de cette étude l'EFS est de 88% dans le groupe BEA COPP compare à 82% dans le groupe ABVD (p:0,12) et la survie globale de 89% et 84% respectivement (p:0,39) avec une moindre toxicité pour le bras ABVD.

Ainsi il apparait de plus en plus qu'il faille considérer comme lymphome de Hodgkin à haut risque les stades IIB, III et IV et que dans ces cas le protocole ABVD 4 ou 6 cycles (à condition d'obtenir une RC ou une RIC) suivie d'intensification thérapeutique + autogreffe soit une option intéressante.

Cependant l'option thérapeutique incluant l'utilisation du BEACOPP renforcé 2 cycles suivie 2 cycles d'ABVD devrait permettre d'obtenir une amélioration des taux de RC et de RIC au prix d'une toxicité acceptable et d'envisager dans ces cas la possibilité d'une intensification suivie d'une autogreffe ou d'une radiothérapie complémentaire sur les sites initialement atteints à l'exclusion des atteintes extra ganglionnaires (foie – poumons) selon les possibilités de chaque centre.

CONCLUSION

Les indications de l'intensification type BEAM suivie d'autogreffe de CSH peuvent être les suivantes :

- Les formes réfractaires/rechute (précoce et tardive) sous réserve de chimio sensibilité c>est-à-dire l'obtention au moins d'une RIC avant d'envisager la procédure.
- Les formes à haut risque (stades IIB, III et IV) en RC ou en RIC après chimiothérapie dans ce cas l'intensification suivie d'autogreffe est alors un traitement de consolidation.

RÉFÉRENCES

- **1.** A.Grenier, E.Tchermonog, N.Lombion, Hodgkin Lymphoma Hématologie 2.015 ; 21 : 4-9
- **2.** J.C.Lavoie, J.M.Connorts, GL.Phillins. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. Blood 2.009; 106: 1473-1478
- **3.** G.P.Ganellos, JR.Andersson, KJ. Propert. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD ou MOPP alternating with ABVD. N.Engl J Med 1992; 327: 1478 1484
- 4. DB.Duggan, GR.Petroni, IL.Johnson, Randomized comparaison of ABVD and MOPP/ABV for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J. ClinOncol 2.003; 21:607-614.

- **5.** PG.Gobbi, A.Lewis, T.Chiesi. ABVD versus modified Standford V versus MOPPEBVCAD with optimal and limited radiotherapy in intermediate and advanced stage Hodgkin's lymphoma final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfem. J.ClinOncol 2.005; 23: 9198-9207.
- **6.** M.Arakelyan, C.Berthou, B.Desablins. Early versus late intensification for patients with high risk Hodgkin lymphoma. 3 cycles of intensive Chemotherapy plus low dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined Doxorubicin, Bléomycin, Vinblastine and Dacarbozine plus myéloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Cancer 2.008; 113: 3323-3330.
- **7.** S. Viviani, MD. Pier Luigi Zinzani, MD. Alessandro Rambaldi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma with high dose salvage is planned. N.Engl.J. Med 2.011; 365:203-212.

Summary

Intensification followed by autologous stem cell transplantation for Hodjkin lymphoma. Report of 104 patients

Introduction: Treatment of Hodgkin's disease in stages I and II is based by consensus on combination chemotherapy - radiotherapy followed by treatment intensification with ASCT in refractory forms and late relapse. However the treatment of extensive stage is still discussed.

Material and methods: Over a period of 179 months (June 1998 - December 2012), 104 patients (pts) underwent ASCT with an intensification protocols including BEAM (100 pts) and Tutshka (04 pts). The median age is 26 years (8-52) and sex ratio (Male/female) 1.03 (53/51). The indication of the intensification concerned 68 refractory/relapse cases which 42 to induction treatment, 11 early relapse, 26 late relapses and 36 advanced stage IV (bone disease and/or liver and/or lung). Status disease before ASCT after salvage treatment is as follows: 49 pts/68 (72%) refractory/relapsed are in CR or PR and 19 pts/68 (28%) are in treatment failure. The 36 advanced stage IV are all in response after first induction therapy. The peripheral blood stem cell (PBSC) were collected after mobilization after five days of G-CSF alone, at a dose of 10-15 µg/kg/day. The median CD34 cells collected is 4 x 106 / kg (1,2 to 6,8) after 2 leukapheresis.

Results: After a median duration of 13 days aplasia (9-22), 86 pts (83%) were in CR and 14 pts (13%) in treatment failure with 13 refractory pts and 1 late relapse

Four pts (4%) died because of the procedure (TRM). After a median follow up of 48 months (8-168), 68/100 evaluable pts (68%) are on persistent CR with 35 pts/64 (55%) in refractory/relapse and 33 pts/36 (92%) in advanced stage IV (p: 0.001). Thirty one pts (29%) died, including 4 TRM, 23 relapsed, 4 other causes in patients in CR (1 infection, 1 neoplasia, 1 post-radiation myelitis, 1 undetermined). The actuarial overall survival (OS)

and event-free survival (EFS) of all pts were respectively 61% and 59% at 14 years, and for the pts in advanced stage IV 84% and 88% respectively.

Conclusion: The therapeutic intensification followed by autologous transplantation appears to be the treatment of choice in the Hodgkin's disease particularly in advanced stage IV in good response after induction therapy.

Les stades étendus du lymphome de Hodgkin. Etude multicentrique de l'Ouest Algerien

Z.Zouaoui¹, A. Hadjeb¹, A. Arabi², R.Bouhass², H.Touhami³, F.Mekkouss³, N.Mesli⁴, N.Touil⁴, N.Mehalhal⁵, A. Bachiri⁶, T. Al Suliman², M.A. Bekadja².

¹Service d'hématologie-CHU de Sidi Bel Abbès, ²Service d'hématologie et de thérapie cellulaire-EHU 1er Novembre 1954 Oran, ³Service d'hématologie-CHU Oran, ⁴Service d'hématologie-CHU Tlemcen, ⁵Service d'hématologie-hôpital de Mascara, ⁶Service d'hématologie-HRMU Oran.

RESUME

L'objectif principal de cette étude est de présenter l'état des lieux réel de la maladie de Hodgkin dans l'ouest Algérien. Nous pensons également qu'il est un indicateur adéquat des caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de Lymphome Hodgkinien (HL) et aussi un aperçu de la prise en charge thérapeutique et de la survie de ces patients en Algérie.

De décembre 2007 au 1er janvier 2013, 668 patients âgés de plus de 15 ans, ont été inclus dans cette étude. 8 centres d'hématologie ont participé à cette étude, couvrant l'ouest de l'Algérie. Une fiche technique pré établie et comportant les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques du patient, a été adressée à tous les centres participant et les données ont été ensuite centralisées et traitées au niveau du Centre d'Hématologie de l'EHU d'Oran. La classification histologique de l'OMS et le système ECOG (performance statut), ont été utilisés.

Le traitement a comporté de la chimiothérapie combinée ou non à la radiothérapie selon le stade clinique suivie le cas échéant d'une intensification suivie d'une greffe autologue de cellules souches périphériques. Parmi les 668 patients, 53% étaient des hommes, 47% des femmes. L'âge global médian est de 36 ans (15-88). Le stade localisé a été noté chez 22% des patients alors que 78% des patients présentaient un stade avancé. Les masses bulky périphériques et bulkymédiastinale sont de 8 % et de 45% respectivement. 47% des patients ne présentaient de masse bulky. 9 % des patients avaient une atteinte médullaire, 18% avaient une atteinte splénique à l'imagerie, et 9% avaient une atteinte hépatique. 74% des patients avaient un ou plusieurs des symptômes B, 68% des hommes et 74% des femmes étaient anémiques, 28% des patients avaient une hyperleucocytose et 65% des patients avaient un sous-type sclérose nodulaire.

La survie globale (SG) a été estimée à 59% à 60 mois, 69% à 48 mois, chez 352 patients évaluables, tandis que 79% des patients étaient encore en vie après 5 ans de suivi.

La SG chez les hommes était de 64% à 48 mois, et celle des femmes de 75% à 48 mois (P< 0,05). Pour les patients âgés de plus ou de moins de 45 ans, la médiane de SG était de 43 et 49 mois, respectivement (p= 0,016).

Parmi les 352 patients évaluables, une RC a été obtenue chez 129 patients, parmi eux, 16% ont présenté une rechute. Le taux de rechute était de 16%. La survie sans maladie était de 69% à 48 mois et aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les patients âgés de plus ou de moins de 45 ans (p = 0,811).

Les différences dans les taux de survie entre cette étude et les publications internationales peuvent être expliquées en partie par la fréquence très élevée des facteurs pronostiques négatifs comme le type bulky et le stade avancé, les symptômes B, et le taux élevé des anémies. Le manque de PET-CT et des centres de radiothérapie a également affecté ces résultats.

INTRODUCTION

E LYMPHOME DE HODGKIN (LH) est une entité anatomo-clinique bien individualisée principalement les lymphocytes B. Son diagnostic repose sur la présence de cellules dystrophiques ou cellules de Reed Sternberg (HRS) La prise en charge de cette affection dans sa forme disséminée s'est modifiée durant cette dernière décade grâce à l'utilisation de nouveaux schémas thérapeutiques adaptés aux scores pronostiques notamment l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSP. L'objectif de ce travail est de faire une analyse du lymphome Hodgkinien dans sa forme étendue sur le plan diagnostique et thérapeutique d'une série de 390 patients de stades III et IV suivis dans l'Ouest Algérien sur une période de 5 ans.

METHODES ET PATIENTS

De janvier 2008 à décembre 2012, 390 patients atteints de LH de stades étendus ont été colligés à partir de 6 centres hospitaliers de l'ouest algérien. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique Le recueil des données s'est fait à partir de fiches type diffusées dans les différents services. Les paramètres suivants ont été étudiés : l'âge, le sexe, l'évolutivité clinique, le type histologique, la classification, les facteurs pronostiques ainsi que les résultats thérapeutiques. L'analyse des résultats et le calcul des courbes de survie ont été réalisés par un logiciel SPSS version 18.

RESULTAT

Trois cent quatre-vingt dix patients (390) suivis dans 6 centres hospitaliers de l'ouest du pays ont été colligés, la répartition selon les centres hospitaliers est détaillée dans la figure 1.

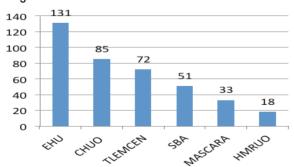


Figure 1 : Répartition des cas selon les centres.

219 patients (pts) (56%) sont de sexe masculin et 117 (44%) de sexe féminin. Le sex ratio est de 1.29. L'âge médian est de 29 ans (15-88) avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans (fig 2).

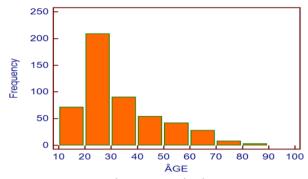
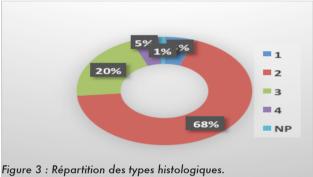


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge.

Le type histologique scléro-nodulaire est prédominant chez 200 pts (68%) (fig. 3). La majorité des malades 320 (82%) sont de stade B sur le plan évolutif, 70 (18%) sont de stade A.



La classification d'Ann Arbor a permis de montrer que 255 malades, soit 66% sont de stade IVB, 35 (9%) sont de stade IVA, 65 (16% de stade IIIB et 35 (9%) de stade IIIA (fig 4).

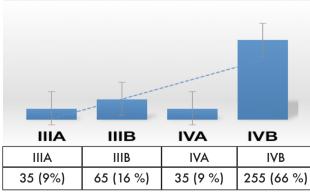


Figure 4 : Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann Arbor.

Les atteintes Bulky, définies par une masse tumorale volumineuse > 10 cm ou rapport IMT > 0,35, sont observées chez 193 malades (50%). Elles sont Bulky de type médiastinal chez 172 pts (44%) et de type périphérique chez 21 (6%). Les atteintes extra-ganglionnaires hépatique et pulmonaire sont les plus fréquemment retrouvées dans cette série (fig. 5). 20% des patients ont au moins deux atteintes extra-ganglionnaires.

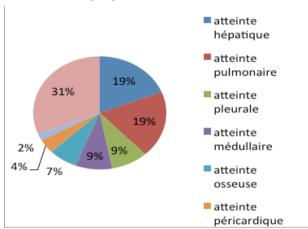


Figure 5 : Répartition des atteintes extra-ganglionnaires.

Sur le plan biologique, la moyenne du taux de globules blancs est de 11.500 elts/mm³ (1200-64.000), du taux d'Hb est de 10.2g/dl (5-16), du taux de lymphocytes 2000 elts/mm³ (200-11000), de l'albuminémie 34g/l (15-55) (tableau1).

Tableau 1: Facteurs pronostiques selon IPS.

	Nombre	%
Sexe M	218	56
Age ≥ 45 ans	81	21
Stade IV	292	75
HB < 10,5 g/dl	210	54
GB ≥ 15 G/L	148	38
Ly < 0,6 G/L	85	22
Albuminémie < 40g/L	222	57

L' IPS est > 2 chez 86% soit 335 malades.

Traitement initial

L'ABVD comprenant : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Déticène a été le traitement de première ligne chez 254 patients (78%). 48pts (12%) ont eu le BEACOPP standart ou BEACOPP renforcé comportant : Bléomycine, Epotoside, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone. Dix-sept pts (5%) ont reçu d'autres protocoles (MOP/ABV,EBVD). Le nombre moyen de cures reçues est de 6 [3-8] Le cycle de chimiothérapie est répété tous les 28 jours pendant 4 à 6 cycles. La radiothérapie complémentaire a été pratiquée chez 17 patients (1%) à raison de 32 Gy sur des masses initialement X. L'autogreffe de CSP a été pratiquée chez 23 malades (5%).

Réponse au traitement

L'évaluation du traitement s'est basée sur les critères essentiels de la rémission complète définie par la disparition de tous les signes cliniques, biologiques et radiologiques, RCU(U = unconfirmed) = réponse > 75% mais persistance de masse résiduelle. La rémission incomplète définie par une réponse > ou égale à 50% du volume tumoral initial, l'absence de rémission ou échec définie par l'absence ou réponse < 50%. Le pourcentage de réduction a été évalué à partir de la clinique et la TDM par mesure des diamètres des deux plus volumineuses lésions.

Au terme du traitement 195 malades (50 %) sont en rémission complète, 86 (22%) en rémission RCU, 29 (7%) en rémission incomplète et 80 (21%) en échec ou en progression, ces résultats sont résumés dans la figure 6.

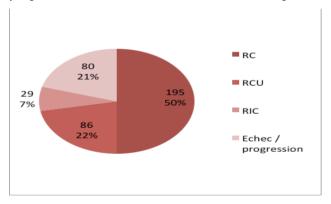


Figure 6 : Traitement de première ligne.

126 patients (32%) réfractaires primaires ou en rechute précoce ont été mis sous traitement de seconde ligne : 38 pts (30%) on reçu le DHAP, Dexaméthasone-Cisplatine-Cytarabine tous les 21 jours, 18 (15%) ESHAP, Etoposide-Methyl-Prednisolone-Aracytine-Cisplatine tous les 21 jours, 16 (13%) BEACOPP, 8 (6%) BEACOPP R, 9 (7%) GEMOX, 8 (6%) GDP, 9 (7%) ICE, Etoposide-Carbolatine-Ifosfamide tous les 14 jours, 20 (16%) ont reçu d'autres protocoles (MINE, COP, Cisplatine). Dans cette série, 20 malades dont 9 réfractaires, 11 en rechute tardive ont bénéficié d'une autogreffe de CSP.

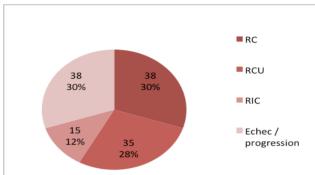


Figure 7 : Répartition des réponses au traitement de 2ème ligne.

Devenir des patients

Au terme de notre étude, 352 patients sont évaluables : 19% des patients sont en1ère RC persistante, 16 % sont perdus de vue. 31% des malades sont en rechute. 34% des patients sont décédés. La médiane de survie globale est de 36 mois. La survie globale à 5 ans est de 13% (Fig. 8) La survie sans rechute est inférieure à 10% (fig.9).

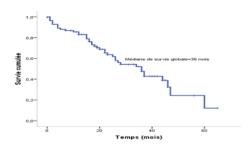


Figure 8: Survie globale (Kaplan-Meier).

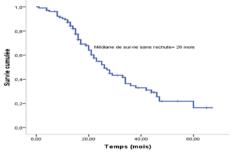


Figure 9 : Survie des patients, survie sans rechute.

DISCUSSION

Le lymphome hodgkinien(LH) occupe la 2ème place des cancers hématologiques dans notre pays après le lymphome malin non hodgkinien (LNH) [2-6]. Notre étude a montré la prédominance des formes avancées 2 fois plus fréquentes que les formes localisées, ce qui confirme les résultats de l'enquête nationale [2].

La prédominance masculine ainsi que la fréquence du type histologique scléro-nodulaire rejoignent les données de la littérature [1, 2].

Les stades IV et les formes évolutives représentent 82%, ces taux sont élevés par rapport aux séries publiées dans la littérature [5]. L'atteinte Bulky est présente chez la moitié des malades. 20% des patients ont au minimum 2 atteintes extra ganglionnaires. La quasi-totalité des malades (86%) sont de mauvais pronostic avec un score IPS supérieur à 2. Le retard accusé pour établir le diagnostic notamment la biopsie ganglionnaire et l'examen anatomo-pathologique faiblement développés dans les structures publiques explique la fréquence de ces formes étendues. D'autre part les délais d'obtention des rendez vous pour les bilans d'extension l'imagerie médicale en particulier sont souvent très longs. Sur le plan thérapeutique l'analyse des différents types de protocoles utilisés permet de noter que l' ABVD a été le plus largement utilisé dans 78% des cas [3, 4]. L'approvisionnement irrégulier en antimitotiques a rendu impossible l'uniformisation des protocoles thérapeutiques à l'échelle régionale. Ce qui explique la faible utilisation des chimiothérapies plus agressives adaptées à ces formes de LH graves [5, 7, 8]. L'absence d'utilisation de l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches hématopoïétiques (CSH) n'a été utilisée que chez 43 malades, celle ci aurait permis d'amplifier la réponse thérapeutique [10]. Tous ces facteurs expliquent les mauvais résultats obtenus La rémission complète a été obtenue dans 19% des cas 31% de rechute 34% de décès. Ces taux sont influencés obligatoirement par le type de protocole utilisé [9, 10]. Il convient également de relever le fort taux de patients perdus de vue (16%). La médiane de survie globale de nos malades de 36 mois et une survie globale à 5 ans de 13% demeurent nettement inférieures aux taux de survie rapportés par la littérature [9, 10].

CONCLUSION

La fréquence des stades étendus ainsi que la prédominance des facteurs de mauvais pronostic expliquent les résultats thérapeutiques insuffisants. Un diagnostic précoce et la recherche d'une stratégie de traitement adaptée permettront un meilleur contrôle de la maladie.

RÉFÉRENCE

- **1.** Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease Engl J Med. 1998 Nov19; 339(21):1506-14.
- 2. Abad M.T et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie: 2008-2012 Congrès national d'hématologie. 2014.
- **3.** Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP, Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease, Ann Intern Med, 1970; 73: 881-895.
- **4.** Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S et ALS. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP [archive], Cancer, 1975;36:252-259.
- **5.** Casanova R. O. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes Lymphome de Hodgkin : traitement de première ligne des stades avancés pp 31-41.

- 6. F. Talbi, SE. Belakehal, H. Mansour, MC. Rahali- L Sahraoui, K. Djouadi, F/Z. ARDJOUN .Résultats thérapeutiques des stades étendues la maladie de Hodgkin Congres National SAHTS 2014.
- 7. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol 2000; 11 Suppl 1:81-5.
- **8.** Chiesi T, Bellei M, Luminari S et al (2011) Long term follow up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma study from the intergruppo Italiano Linfomi:J.clin oncol:29(32): 4227-3.
- **9.** Simonetta Viviani, M.D ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned N Engl J Med 2011; 365:203-212July 21, 201
- **10.** Tereza Coman : Lymphome de Hodgkin réfractaire ou en rechute : quels traitements pour quels malades ? Revue Française d'hématologie Vol.16 n°3, Mai-Juin 2010.

Summary

Extensive stages of Hodgkin Lymphoma: multicenter study of west Algeria (2008-2012).

Introduction: Hodgkin Lymphoma (HL) is the first curable malignancy defined as a well individualized clinicopathological entity mainly affecting B lymphocytes. Its diagnosis relies on the presence of dystrophic cells: Reed-Sternberg (HRS) cells and Hodgkin cells. The management of this disease in its extensive form has changed during the last decade through the use of new regimens adapted to prognostic scores. We report in this paper, the results of a multicenter study of 390 patients, with an extensive stage, III and IV according to Ann Arbor classification.

Patients and methods: This is a multicenter retrospective study. From January 2008 to December 2012, 390 extensive stages of HL patients were treated respectively in five (5) hematology divisions of western Algeria: CHU and EHU of Oran, CHU of Sidi Bel Abbes, CHU of Tlemcen and EPH of Mascara.

The data collection was made from patient's records. Analysis of the results and the calculation of patients survival were performed by the SPSS software (version 18).

Results: Baseline characteristics of patients are: 220 male patients and 170 females, with a sex ratio of 1.29, a median age of 28 years [ranges: 15-88]. The histological subtypes were: 1 in 5%, 2 in 68%, 3 in 34%, 4 in 3%, and unknown in 1%. Immunohistochemistry was performed in 31% of cases. According to ANN ARBOR classification, the clinical stages are as follows: IIIA (8%), III B (11%), III BX (8%), IV B (38%), IV BX (35%). 87% of patients have B symptoms and 43% a bulky mediastinal disease. According to the International prognostic score (IPS), 14% of patients are favorable while 86% have a poor prognosis stage. Therapeutically, patients had chemotherapy alone: 55% received ABVDregimen, 8% had BEACOPP while 36% had other chemotherapy regimen (DHAP-ESAP-GEMOX)

The number of cures received initially varies between 6 and 8 cycles. 2 patients died before any treatment. At the end of treatment, 51% of patients had a complete remission, 24% a partial remission, 23% failed to initial treatment, and 2% patients lost to follow up. The overall median survival was 36 months and the median free survival 26 months.

Conclusion: The frequency of extensive stage of HL and the predominance of poor prognosis factors in our patients explained the poor therapeutic results. The search of a new treatment strategy involving autologous stem cells will allow better control of the disease.

L'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) non cryopréservées dans les lymphomes de Hodgkin (LH). Expérience de l'EHU 1^{er} novembre d'Oran.

MA. Bekadja, S.Omani, S. Talhi, M. Brahimi, N. Yafour, A. Arabi, R. Bouhass, T. Alsuliman. Service d'Hématologie et de Thérapie Céllulaire, EHU 1^{er} novembre. Oran

RESUME

L'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est actuellement le traitement de référence des stades avancés et/ou des rechutes et formes réfractaires du LH. Par ailleurs, les CSP sont habituellement cryopréservées dans de l'azote liquide à -180°C. Le but de ce travail est d'évaluer les résultats de l'autogreffe utilisant des CSP non cryopréservées au cours du LH au niveau de l'EHU1er Novembre d'Oran.Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une période de 48 mois (Mai 2009 à Juillet 2013). 45 patients adultes atteints d'un LH ont été colligés. L'âge médian est de 27 ans (16 - 53) et le sex ratio de 0, 95 (H/F 22/23). L'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de CSP a été indiquée pour un état réfractaire (n=11), rechutes tardives (n=9) et pour des stades avancés (n= 25). La mobilisation est réalisée avec du G-CSF seul, à la dose de 15µg/kg/j en s/c pendant 5 jours. Après cytaphérèse, le greffon est préservé au réfrigérateur a +4°C pendant une durée de 4 à 7 jours selon les protocoles d'intensification utilisés (CBV/EAM/BEAM). La phase d'aplasie post greffe a nécessité l'utilisation d'antibiotiques, d'antifonaigues et d'antiviraux à titre préventif de facon systématique. Les facteurs de croissance n'ont pas été utilisés de facon systématique. Les survies, globale (SG) et sans rechute SSR), ont été calculées à partir de la date de greffe jusqu'à la date de point au 31 Décembre 2013, à l'aide du logiciel SPSS version 20. De mai 2009 à Juillet 2013, 45 patients ont subi une autogreffe de CSP. Le taux médian de CD34+ est de 3, 73x10⁶/kg (1, 90 - 21, 05). La durée médiane d'aplasie est de 11, 5 jours (8-23). La prise de greffe a été obtenue chez tous les patients en dehors de deux décès liés à la procédure (TRM=4%). Parmi les 43 patients évaluables, les taux de réponse post-greffe sont: RC=38 (92%), RP=3 (réfractaires=2) et échecs=2 (réfractaire=2). Parmi les 38 RC, 14 patients ont rechuté (37%) (Réfractaires=4) dont 9 sont décédés par progression de la maladie. 24 patients (63%) sont vivants en RC continue. Avec une médiane de suivi de 14 mois (4-49), la SG et la SSR, est de 56% et 54% respectivement, à 49 mois. L'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe de CSP non cryopréservées a permis d'une part, une prise de greffe efficace et en toute sécurité pour le patient, et d'autre part, d'améliorer la survie alobale des patients de stades IV avancés ou en rechutes mais non des patients réfractaires pour lesquels une nouvelle stratégie thérapeutique devrait être redéfinie.

INTRODUCTION

E CONCEPT D'INTENSIFICATION avec de hautes doses de chimiothérapie permet une réduction profonde de la maladie résiduelle se traduisant par une augmentation de la survie, voire d'une guérison dans certains cas [1]. Au cours des lymphomes de Hodgkin (LH), Les traitements actuels permettent des tauxde guérisons variant entre 70 et 80%et seulement 20 à 30% sont des formes réfractaires ou des rechutes précoces [2]. Dans ces formes, l'intensification par des chimiothérapies administrées à hautes doses, suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP), représente le traitement standard

de rattrapage [3]. L'autogreffe de CSP nécessite plusieurs étapes, dont la mobilisation, le recueil, la conservation du greffon, l'intensification et dont la mobilisation, le recueil, la conservation du greffon, l'intensification et enfin la réinjection du greffon. Les recommandations actuelles portant sur la conservation du greffon, sont entre autres, la congélation des CSP, dans de l'azote liquide avec un conservateur (diméthyle sulfone oxyde; DMSO). Cependant, en l'absence d'équipement de congélation, l'autogreffe de CSP peut être réalisée, en conservant ces dernières au réfrigérateur à une température de +4°C sur des durées allant de 24h à plus de 6 jours. Dans ce contexte, nous rapportons notre expérience de l'utilisation des CSP non cryopréservées dans les autogreffes des LH

au niveau de l'EHU 1^{er} Novembre d'Oran. Les objectifs de ce travail sont, de montrer la faisabilité de la procédure (en termes de prise de greffe : durée de l'aplasie, durée de remontée des PNN et des plaquettes), la sécurité de la procédure (en termes de toxicité hématologique et extra hématologique), et l'efficacité de la procédure (en termes de réponse, de survie globale (SG) et sans progression (SSP) au cours des LH en rechute, réfractaires ou en consolidation des stades IV avancés).

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, portant sur une période de 48 mois (mai 2009 à juillet 2013) au cours de laquelle, 45 autogreffes ont été réalisées chez des patients adultes atteints de LH en rechute précoce ou réfractaire ou de stade avancé, âgés de moins de 60 ans, avec un PS 0-2, une FEVG > 50% et ne présentant aucun dysfonctionnement d'organe majeur. La mobilisation des CSP a été effectuée avec du G-CSF seul à la dose de 15µg/kg/j durant 5 jours, et le recueil par cytaphérèse après avoir calculé au préalable le taux de CD34+ circulants par cytométrie de flux (CMF). Après recueil, les CSP sont conservées au réfrigérateur à une température de +4°C pendant une durée allant de 4 à 7 jours. Le seuil minimum ciblé de CD34+est de 3x106 CD34+/kg. La viabilité des CD34+ a été quantifiée par CMF. Les protocoles de chimiothérapie d'intensification utilisés ont consisté en CBV; de 2009 à 2010 (cyclophosphamide, BCNU, Etoposide); EAM de 2011 à 2012 (Etoposide, Aracytine, Melphalan) ou BEAM à partir de fin 2012 (BCNU, Etoposide, Aracytine, Melphalan) (tableau I).

Tableau I : Protocole de chimiothérapies d'intensification utilisées.

PROTOCOLE	CBV (n=15)	EAM (n=15)	BEAM (n=15)
BCNU (mg/m²)	400 J-3	-	300 J-6
Etoposide (mg/m²)	800 J-3 à J-1	200 J-5 à J-2	200 J-5 à J-2
Aracytine (mg/m²)	-	1000 x 2/12H J-5 à J-2	400 J-5 à J-2
Melphalan (mg/m²)	-	140 J-1	140 J-1
Cyclophosphamide (mg/kg)	60 J-3 à J-2	-	-

infections bactériennes, virales ou fongiques par l'administration prévenues systématique d'antibiotiques, d'anti fongiques et d'antiviraux. Au cours de la phase d'aplasie post greffe, le G-CSF (5µg/kg/j) est administré de J+5 jusqu'à la sortie d'aplasie. La prise de greffe est attestée par la remontée du taux de PNN ≥ 500x109/L et des plaquettes ≥ 20.000x109/L. La toxicité hématologique est évaluée sur la durée de l'aplasie et le traitement de support comportant les transfusions de culots de globules rouges (CGR) et les concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) irradiés. La réponse post greffe est évaluée à J100, rémission complète (RC), rémission partielle (RP), échec. Les probabilités de durée de survie alobale (SG) et de survie sans rechute (SSR) sont calculées selon la méthode de Kaplan-Meier en utilisant un logiciel de type SPSS version 20, à partir de la date de greffe avec une date de point au 31/12/2013.

RÉSULTATS

De mai 2009 au 31 juillet 2013, 45 autogreffes ont été réalisées. L'âge médian à la greffe est de 27 ans (16-53) avec un sexe ratio de 0,95 (22H/23F). Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic ainsi que les évaluations des réponses après traitement de rattrapage et les indications pour autogreffe sont reportées au niveau du tableau II.

Tableau II : Caractéistiques des patients en pré autogreffe

	illisees.
Caractéristiques	N (%)
Stade Ann Arbor (II/III/IV)	8(18)/21(27)/16(55)
Type histologique 2	28(62)
Bulky B	32(71)
Bulkymédiastinal	12(27)
État réfractaire	11(24)
Rechute précoce	9(20)
Stade avancé (hépatique/pul- monaire/osseux/médullaire)	25(56)
Statut pré-greffe (RC/RP/Échec)	28(62)/11(24)/6(14)

Faisabilité de la procédure

Le nombre de cytaphérèse moyen est de 2 (2-3) et le taux de CD34+ médian recueilli est de 3,73×10⁶/kg (1,90-21,05). Après conservation à +4°C, entre 4 et 7 jours, le pourcentage moyen de viabilité des CD34+ est de 82% (73%-89%). La reconstitution hématologique, attestée par la remontée des PNN, montre une durée moyenne de

11,5 jours (8-23) et celle des plaquettes de 13 jours (10-24). La durée moyenne d'aplasie est de 11,5 jours (8-23). Aucun échec de prise de greffe n'a été noté.

Toxicité de la procédure

La toxicité évaluée selon les trois conditionnements n'a pas montré de différence significative. Dans l'ensemble, la toxicité hématologique, évaluée par la neutropénie fébrile, est retrouvée dans 61% des cas. La phase d'aplasie a nécessité un nombre moyen de CGR, de 2 unités (0-9) et celui des CPA, également de 2 unités (0-4). La toxicité extra hématologique de type mucite, nausées et vomissements, est retrouvée dans 58% des cas, de grade 2 et dans 9% des cas, de grade 3. La durée moyenne d'hospitalisation est de 20 j (15-26) en incluant la période de mobilisation de 5 jours, et le taux de décès lié à la procédure (TRM) est de 4 % (2 patients sont décédés de chocs septiques avec défaillance multi viscérale, l'un présentant un LH réfractaire et le second, un LH de stade IV avancé avec atteinte multi viscérale.

Efficacité de la procédure

Les taux de réponse post autogreffe (RC, RP, échec) sont reportés dans le tableau III et IV, avec 88% de RC, 3 RP (dont 2 formes réfractaires) et 2 échecs (dont une forme réfractaire).

Tableau III : Évaluation de la réponse post autogreffe

Tabicae III . Eva	rabicatini : Evaluation de la reponse post atrogrenie.						
Evaluable (n=43)	RC (n=38)	RP (n=3)	Echec (n=2)				
Réfractaire	7	2	1				
Rechute précoce	8	1	0				
Stade avancé	23	0	1				

Tableau IV : Évaluation de la réponse pré et post autogreffe.

Tableac II : Eyalo	rabicativi Evaluation de la reponse pre el post ablogrene.						
Pré autogreffe (n=45)	Réponse po (n=43			cès =2)			
	RC	RP	Echec	TRM			
RC 28 (62%)	28	-	-	-			
RP 11	7	3	-	1			
Echec 45	3	-	2	1			
Total 45	38 (88%)	3	2	2			

Quatorze patients (37%) ont rechuté avec une médiane de rechute de 7 mois (2-24). Après un suivi médian de 14 mois (4-49), 11 patients (24%) sont décédés dont 9 décès, liés à la progression de la maladie. 34 patients (76%) sont vivants à la date de point du 31 décembre 2013, dont 24 (63%) sont vivants en RC persistante. La probabilité de SSR et de SG à 4 ans est de 54% et 56%

respectivement (figures 1 et 2).

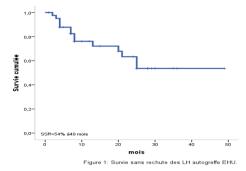


Figure 1 : Survie sans rechute des LH autogreffe EHU.

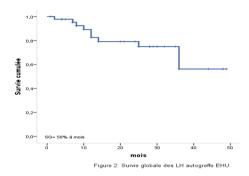


Figure 2 : Survie globale des LH autogreffe EHU.

L'analyse des LH de stade IV avec atteinte multi viscérale et traités par une autogreffe de consolidation (en première intention), montre des taux de SSP et de SG de 78% et de 90% respectivement (figures 3, 4).

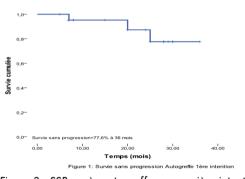


Figure 3 : SSP après autogreffe en première intention.

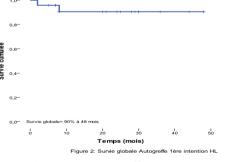


Figure 4 : SG après autogreffe en première intention

DISCUSSION

L'autogreffe de CSP non cryopréservées

L'autogreffe de CSP représente la condition nécessaire et indispensable à l'utilisation de chimiothérapies intensives au cours des hémopathies malignes et en particulier au cours des LH. Par ailleurs, l'autogreffe de CSP non cryopréservées est de pratique restreinte et seulement quelques centres la réalisent [4]. Il n'existe aucune méta analyse portant sur des études contrôlées, prospectives et randomisées comparant les deux types de procédures de conservation. La plupart des publications portent sur de petites séries de patients, en rétrospectif et en mono centrique [5]. La conservation des CSP à +4°C avec une viabilité de plus de 80% durant 24 heures à plus de 8 jours, a été mise en évidence par de nombreux travaux [6]. La comparaison des études de viabilité des CSP cryopréservées et non cryopréservées n'a pas montré de différence significative et l'ensemble des résultats rapportés en termes de prise de greffe et de toxicité, est similaire à celui des autogreffes avec des CSP cryopréservées [7]. Au niveau de notre centre, l'autogreffe de CSP a débuté en Mai 2009 avec la conservation des CSP à +4°C durant 24 heures au cours du myélome multiple, puis durant 4 jours et actuellement 7 jours, au cours des lymphomes. Dans notre pratique, l'évaluation de la viabilité des CSP, montre des taux similaires à ceux publiés [8,9]. Nos résultats de la reconstitution hématopoïétique, dans les LH, sont identiques à ceux rapportés par les autres centres utilisant les CSP non cryopréservées [10] ou bien congelées dans de l'azote liquide [11].

Toxicité de la procédure

L'évaluation de la toxicité de la procédure, basée sur la neutropénie fébrile, la durée de l'aplasie, les transfusions des produits sanguins labiles, la mucite et la TRM, montre des taux similaires à ceux publiés avec des CSP cryopréservées ou non [12].

Efficacité

La supériorité de l'autogreffe de CSP sur la chimiothérapie seule au cours des rechutes précoces ou des formes ré fractaires de LH est clairement établie aujourd'hui [13, 14]. Cette supériorité est retrouvée également dans notre travail, en termes de réponse, avec 62% et 88% de RC, respectivement avant et après autogreffe (tableau IV), et en termes de survie, avec 56% et 43% de probabilité de survie globale (p=0.023), chez les patients traités par autogreffe de CSP et ceux, traités par chimiothérapie seule (figure 5).

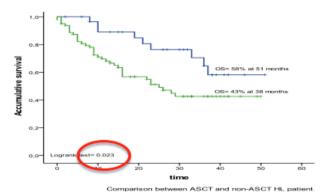


Figure 5 : SG entre groupe autogreffe et chimiothérapie seule. De même, nos résultats sont similaires à ceux publiés par

Ramzi et al, avec des CSP non cryopréservées [15]. Par ailleurs, il est admis aujourd'hui, que l'autogreffe en première intention n'est pas recommandée au cours des stades IV des LH, car n'ayant aucun impact sur la survie par rapport à la chimiothérapie d'induction [16, 17]. Cependant, ces résultats, ne semblent pas être confirmés dans notre série de patients de stade IV avancé et traités par une autogreffe de consolidation avec des résultats (SG=98 % et SSP=77,6 %; figure 4 et 5), supérieurs à la chimiothérapie seule, où les médianes de survie globale et sans rechute, sont de 36 mois et 26 mois, respectivement [18]. Des résultats similaires sont rapportés par l'équipe du CPMC d'Alger, avec des survies actuarielles globales (OS) et sans événements (EFS) de 84 et 88% respectivement, nettement supérieures au groupe de patients de stade IV avancé et n'ayant pas bénéficié d'une autogreffe de consolidation [19]. Ces résultats, peuvent être expliqués par la fréquence des stades IV (31,5%) et leurs types de présentation en Algérie, qui sont dans la majorité des cas, des formes de hautes masses tumorales, très étendues et associant plusieurs atteintes viscérales en même temps (hépatique : 37%; médullaire : 21%; pulmonaire: 44%; pleurale: 10,5%; osseuse: 15,5% [20], ce qui est très différent des LH de stade IV, publiés dans les séries étrangères dans le cadre des essais thérapeutiques contrôlés [21]. Il faut cependant des études prospectives, incluant un nombre suffisant de patients, pour confirmer

CONCLUSION

L'autogreffe de CSP est une indication recommandée au cours des LH en rechute et/ou réfractaire. Dans notre contexte, l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSP a montré son efficacité dans le LH et en particulier dans les stades IV avancés avec atteinte multi viscérale.

ces résultats.

Par ailleurs, l'utilisation des CSP non cryopréservées est efficace, en termes de faisabilité, de toxicité et d'efficacité avec des résultats très satisfaisants. L'extension de cette procédure dans le pays, au niveau des différents centres d'Hématologie ne pouvant pas pratiquer la congélation, en représente une alternative.

Remerciements

Remerciements aux patients, aux familles des patients, à toute l'équipe soignante et au secrétariat du Service.

RÉFÉRENCES

- **1.** Isidori, A., Piccaluga, P.P., Loscocco F., et al. High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin'slymphoma: past and future. (2013) Expert Rev Hematol 6(4): 451-464.
- 2. Van Den Neste, E., Casasnovas, O., Andre, M., et al. Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. (2013) Haematologica 98(8): 1185-1195.
- **3.** Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. (1995) N Engl J Med 333(23): 1540-1545.
- **4.** Wanesson, 4 Wannesson, L., Panzarella, T., Mikhael, J., et al. Feasibility and safety of auto transplants with non cryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. (2007) Ann Oncol 18(4): 623-632.).
- **5.** Bekadja MA, Bouhass R. Non-Cryopreserved Peripheral Stem Cell (PSCS) Autograft for Multiple Myeloma and Lymphoma in Developing Countries. (2015) Int J Hematol and Therap | vol (1):1-6.
- **6.** Ahmed, T., Wuest, D., Ciavarella, D., et al. Marrow storage techniques: a clinical comparison of refrigeration versus cryopreservation. (1991) Acta Haematologica 85(4): 173-178.
- **7.** Preti, R.A., Razis, E., Ciavarella, D., et al. Clinical and laboratory comparison study of refrigerated and cryopreserved bone marrow for transplant. (1994) Bone Marrow Transplant 13(3): 253-260.
- **8.** Brahimi M, Osmani S, Yafour N, Bekadja S, Bekadja MA. Viabilité et fonctionnalité des greffons de cellules souches périphériques non cryopréservées à une température de + 4°C. (2011) Revue Algérienne d'Hématologie 5: 46-48.
- **9.** Brahimi M, Bekadja MA, Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts. (2013) J Hematol Thromb Dis 1:1.
- 10. Mabed, M., Shamaa, S. High-dose chemotherapy plus non-cryopreserved autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue for patients with refractory or relapsed Hodgkin disease. (2006) Biology of Blood and Marrow Transplantation 12(9): 942-948.
- 11. Fermé C, Mounier N, Diviné M et al. Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD

- in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the GELA H89 trial. (2002) J Clin Oncol, 20:467-475).
- **12.** Sureda A, Arranz R, Iriondo E et al. ASCT for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the spanish cooperative group. (2001) J Clin Oncol 19:1395-1404.
- **13.** Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with ASCT for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. (2002), Lancet, 325:2065-2071.
- 14. Andre, M., Henry-Amar, M., Pico, J.L., et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Française de Greffe de Moelle. (1999) J Clin Oncol 17(1): 222-229.
- **15.** Ramzi, M., Mohamadian, M., Vojdani, R., et al. Autologous non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. (2012) Exp and Clin Transplant 10(2): 163-167.
- **16.** Federico M, Bellei M, Brice P, Brugiatelli M, Nagler A, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. EBMT/GISL/ANZLG/SFGM/GELA Intergroup HD01 Trial. (2003) J Clin Oncol; 21:2320-5.
- 17. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, de Guibert S, Delwail V, et al. (2008) Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma—3 Cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Cancer 113:3323
- **18.** Zouaoui Z et al. Les stades étendus du lymphome de Hodgkin : Étude multicentrique Ouest (2008-2012). Xlème Congrès National Hématologie, 24 25 26, Avril 2014, Sheraton, Alger (communication orale).
- 19. Hamladji RM et al. Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématologiques (csh) dans la maladie de Hodgkin.
 A propos de 104 cas. Xlème Congrès National Hématologie, 24 25 26, Avril 2014, Sheraton, Alger (communication orale).
- **20.** Abad MT et al. Épidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie : période 2008-2009. Xlème Congrès National Hématologie, 24 25 26 Avril 2014, Sheraton, Alger (communication orale).
- 21. Angelo Michele Carella,1 Monica Bellei,2 Pauline Brice,3 Christian Gisselbrecht,3 Giuseppe Visani,4 Philippe Colombat,5 Francesco Fabbiano,6 Amedea Donelli,7 Stefano Luminari,2 Pierre Feugier,8 Peter Browett,9 Hans Hagberg,10 and Massimo Federico2. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventionaltherapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. (2009) Haematologica; 94(1).

Summary

Autologus stem cell tansplant with non cryopreserved peripheral blood stem cell in Hodgkin lymphoma: Experience from EHU 1st november.

Introduction: The therapeutic intensification followed by autologous peripheral stem cell (PSC) is currently the standard treatment for advanced stages and / or relapses and refractory forms of Hodgkin's disease (HL). Furthermore, PSCs are typically cryopreserved in liquid nitrogen at 180 °C.

Aim of the study: The aim of this study was to evaluate the results of autograft using PSC non cryopreserved during HL at the EHU1er November Oran.

Patients and methods: This is a retrospective study over a period of 48 months (May 2009-July 2013). 45 adult patients with HL were collected. The median age was 27 years (16-53) and the sex ratio of 0, 95 (M / F 22/23). The therapeutic intensification followed by autologous PSC was indicated for refractory state (n = 11 patients), late relapses (n = 9 pts) and advanced stages (n = 25 pts). Mobilization is performed with G-CSF alone, at a dose of $15\mu g$ / kg / day in s / c for 5 days. After apheresis, the graft is preserved in the refrigerator to + 4° C for a period of 4 to 7 days depending on the intensification protocols (CBV / EAM / BEAM). Post

aplasia phase required the use of antibiotics, antifungals and antivirals preventively systematically. Growth factors were not routinely used. The overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS) were calculated using the SPSS Version 20 software, from the date of transplant to the date of death or the date of the end of study. The end point was 31 December 2013.

Results : From May 2009 to July 2013, 45 patients underwent autologous PSC. The median CD34+ was 3, 73×106 / kg (1, 90 - 21, 05). The median duration of aplasia was 11, 5 days (8-23). Engraftment was achieved in all patients. Two deaths related to the procedure (TRM = 4%). Of the 43 evaluable patients, post-transplant response rates were: CR = 38 (88%), RP = 3 (refractory = 2) and failures = 2 (refractory = 2). Of the 38 RC, 14 patients relapsed (37%) (Refractories = 4), 9 died from disease progression. 24 patients (63%) are alive in CR continues. With a median follow up of 14 months (4-49), the OS and the RFS was 56% and 54% respectively, at 49 months.

Conclusion: The therapeutic intensification followed by autologous non-cryopreserved PSC was an effective engraftment and safe for the patient, and secondly, to improve the overall survival of patients with stage IV advanced and no for relapsed or refractory patients and for those a new therapeutic strategy should be redefined.

Etude descriptive de 2915 cas de lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Période 2007 - 2012

N. Boudjerra¹, S.Oukid², MT.Abad², N.Ait Amer³, F.Tensaout³, RM.Hamladji³, L. Louanchi¹, C. Aboura¹, M.Ramaoun¹, M. Belhani¹, L. Zatla⁴, H.Touhami⁴, N.Sidi Mansour⁵, M. Allouda⁶, H. Ait Ali⁶, FZ. Touil⁷, S. Hamdi⁷, S. Bouchama⁸, L.Charaf⁸, MA.Bekadja⁸, H. Bezzou⁹, N.Mesli⁹, S. Boughrira¹⁰, F. Grifi¹⁰, M. Bittam¹¹, M. Saidi¹¹, SE. Belekhal¹², N. Ardjoun¹², N. Si Ali¹³, Z. Zouaoui¹³, M. Mehalhal¹⁴, K. Belkasmaoui^{14bis}, A. Bachiri^{14bis}, A.Belarbi¹⁵ A.Tidadini¹⁵ ZC.Amir¹⁵, Ch.Cherid¹⁵, N.Chaher¹⁵, N.Terki¹⁵, Kh. Mekelef¹⁵, K. Bendissari¹⁵, A.Henneb¹⁵, S.Benabidallah¹⁵, B.Latreche¹⁵, N.Djennane¹⁵, O.Tebakha¹⁵, R.Baba Ahmed¹⁵, Y. Ighil Agha¹⁵ W.Ouahioune¹⁵, Ch. Graradj¹⁵, A. Lamouti¹⁵, A.Abdennebi¹⁵, N.Benmebarek¹⁵, Kalem¹⁵, M.Benremouga¹⁵, A.Kacimi¹⁵, J.Audouin.

¹Hématologie CHU Beni Messous, ²Hématologie CHU Blida, ³hématogie CPMC, ⁴Hématologie CHU Oran, ⁵Hématologie CHU Constantine, ⁶Hématologie CHU Tizi Ouzou, ⁷Hématologie CHU Setif, ⁸Hématologie EHU Oran, ⁹Hématologie CHU Tlemcen, ¹⁰Hématologie CHU Annaba, ¹¹Hématologie CHU Batna, ¹²Hématologie Hôpital Central de l'Armée, ¹³Hématologie CHU Sidi Belabbes, ¹⁴Hôpital de Mascara Mehalhal, ^{14bis}Hôpital militaire régional d'Oran, ¹⁵Groupe de relecture des lames région Centre .

RESUME

En Algérie de grand progrès ont été effectués ces dernières années sur le plan du diagnostic et de la prise en charge des Lymphomes Malins Non Hodgikiniens (LMNH) et ce depuis la création du Groupe d'Etude Algérien des Lymphomes (GEAL) en 2006. l'étude a porté sur les dossiers des patients pris en charge au niveau des 15 services d'hématologie sur une période de 6 ans, 2007 à 2012. Ont été exclus de l'étude les enfants âgés de moins de 16 ans, les ymphomes digestifs suivis dans les services de Gastro-entérologie et les lymphomes cutanés. 2915 dossiers ont été répertoriés, l'analyse a mis en évidence un âge moyen de 52 ans, les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, le sex-ratio masculin/féminin est de 1.2. le taux d'incidence est passé de 1.72 en 2007 à 2.24 en 2012. Sur le plan diagnostic, 639 cas ont été revus par le comité de reléctue des lames de la région centre, la fréquence des lymphomes agressifs dans cette série (LDGCB, LPM, L de Burkitt, L Manteau) est de 67.5%, 23,9% sont représentés par des LMNH indolents et 8.6% de LMNH de type T. Les LDGCB représentent 61 % de l'ensemble des lymphomes. Sur le plan clinique, prédominance des stades disséminés (61%) par rapport aux stades localisés (39%). Ce travail coopératif réalisé au sein du groupe d'Etude Algérien des Lymphomes nous a permis d'établir l'incidence des LMNH de l'adulte en Algérie mais aussi de connaître la distribution des sous types de lymphomes.

Mots clés : Lymphomes non Hodgkiniens, Algérie, épidémiologie, lymphomes diffus à grandes cellules B.

INTRODUCTION

ES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH), désignent des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T à leurs différents stades de différenciation et d'activation. Ils sont responsables de développement de tumeurs au niveau des organes lymphoïdes, notamment ganglionnaires mais aussi de territoires non lymphoïdes. Le lymphome Hodakinien est exclue de cette étude, bien que les cellules de Reed Sternberg qui le caractérisent soient d'origine B. Les lymphomes se traduisent par une diversité clinique morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes. L'évolutivité clinique est variable, parfois modérée (lymphomes indolents), dans d'autres cas, élevée (lymphomes agressifs). L'intérêt particulier porté aux lymphomes, est du à l'augmentation de leur incidence, à une meilleur connaissance de leur développement et aux progrès thérapeutiques permettant une quérison dans un certain nombre de cas [1].

Incidence des LMNH.

Selon les registres généraux des cancers nous assistons depuis les années 1990 à une augmentation de l'incidence des lymphomes .

La fréquence relative est selon les registres de cancer mis en place dans les pays développés, de 12 à 15 cas pour 100.000 habitants avec une augmentation de 5 à 10 %/ an [2]. Actuellement le lymphome non hodgkinien est devenu l'hémopathie maligne la plus fréquente et se situe au 8ème rang des cancers dans l'union européenne [3]. La répartition est inégale à travers le monde, les taux les plus bas sont observés en Asie et en Amérique du Sud et les taux les plus élevés, sont rencontrés en Amérique du nord et en Australie[1, 3]. Les variations les plus fréquemment rencontrées, sont celles des lymphomes T et des lymphomes folliculaires retrouvés de façon fréquente au Japon et aux Caraïbes [1].

Etiologie des lymphomes.

L'étiologie n'est pas connue, mais certains facteurs sont incriminés expliquant l'augmentation constante des lymphomes [1], on citera :

- La diminution de la réponse immunitaire qui serait l'une des causes de l'augmentation de la fréquence des LMNH chez les personnes âgées.
- L'association fréquente à des infection virales comme le virus d'Epstein Barr, virus de l'hépatite C, virus HTLV1, VIH chez le sujet jeune.

- Environnementaux éventuellement toxiques tels que : herbicides, produits chimiques, teinture pour cheveux, essence du bois .

Age et sexe.

Les lymphomes malins non hodgkiniens se voient à tout âge, l'âge moyen selon la littérature se situe entre 50 et 60 ans avec une médiane de 60 ans. Le pic de fréquence est compris entre 65 et 85 ans [1]. En France, l'âge médian au diagnostic en 2000, était de 64 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme [5]. L'homme est plus fréquemment atteint que la femme, avec un sex ratio M/F de 1.5 [4].

CASUISTIQUE NATIONALE

PATIENTS ET MÉTHODES

Une étude descriptive et prospective a été sur 6 ans, 2007-2012, au niveau de 15 services d'hématologie représentant l'ensemble des centres de traitement des LMNH. La collecte des données s'est faite sur dossier médical. La population étudiée est représentée par les malades atteints de LMNH suivis dans les services d'hématologie, la grande majorité de ces lymphomes sont des lymphomes ganglionnaires. Les patients sont âgés de 16 ans et plus. Les 15 services d'hématologie qui traitent les lymphomes sont : CHU Oran, EHU Oran, EHS Pierre et Marie Curie, CHU Blida, CHU Sétif, CHU Annaba, CHU Constantine, CHU Béni-Messous, Hôpital Central de l'Armée (HCA), CHU Tiziouzou, CHU de Tlemcen, CHU Sidi Belabbés, CHU Batna, Hôpital Mascara, Hôpital militaire de Constantine. 2915 dossiers ont été étudiés, le nombre de malades par centre est illustré par le tableau I et la figure1.

Tableau I: Répartition des LMNH ganglionnaires de l'adulte par année et centre de traitement.

		nee er ce					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
СРМС	67	68	62	44	52	72	293
ВМ	26	41	38	34	63	68	202
HCA	22	16	15	37	14	45	104
Tizi Ouzou	25	24	37	46	47	56	179
СНИО	31	30	55	43	32	44	191
EHUO	9	28	40	45	27	39	149
TLM	21	24	32	35	35	20	147
SBA	9	15	12	11	9	9	56
Mascara	-	03	12	09	11	22	35
Constantine	37	33	34	35	45	37	184
Blida	67	55	73	62	90	72	347
SETIF	28	36	40	25	25	40	154
BATNA	7	16	26	29	37	37	115
ANNABA	39	36	19	29	-	34	123
HMRUC						11	11
Total	388	425	495	484	517	606	2915

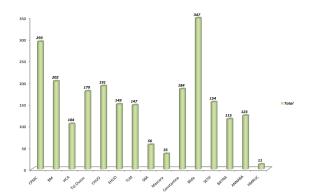


Figure 1 : Répartition des LMNH ganglionnaires par centre de traitement.

Etude de l'âge

L'âge médian des patients au diagnostic est de 52 ans avec des extrêmes : 16 - 95 ans. On notera un pic de fréquence pour la tranche de 50 à 70 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon les tranches d'âge en nombre et en pourcentage.

Age des patients	Nombre	%
20-16	111	4
2130-	325	12
31-40	339	12
41-50	403	14
51-60	523	19
61-70	509	18
71-80	425	15
81-90	135	4
>90	10	<1

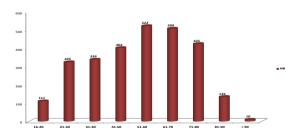


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge en nombre.

Répartition selon le sexe

le nombre de patients de sexe masculin est de 1619, celui

Tableau III : Répartition des LMNH ganglionnaires selon le sexe.

Sexe	Nombre	%
Masculin	1619	55,5
Féminin	1296	44,5
Total	2915	100

des femmes est de 1296 (tableau III), avec un sex ratio (M/F) de 1.2.

Incidence des lymphomes ganglionnaires

L'étude de l'incidence montre une augmentation entre les année 2007 et 2012 (tableau IV), le taux d'incidence en 2012 a triplé en comparaison à celui de 2003 [6].

Tableau IV: Etude de l'incidence des LMNH ganglionnaires.

	2003	2007	2011	2012
Nouveaux cas	170	388	517	606
Population générale	315×10⁵	339×10⁵	35988 ×10 ³	371×10⁵
Population adulte	21×10 ⁶	226×10 ⁵	24×10 ⁶	27×10 ⁶
Incidence	0.81	1.72	2.15	2.24

Etude Anatomo-pathologique

Le travail a concerné 639 cas de lymphomes soumis au comité clinique et dont les cas à problèmes ont été revus par les membres du comité de lecture de la région centre, la répartition des différents types histologiques de lymphomes (tableau V), est représentée par les lymphomes agressifs: lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), les lymphomes primitifs du médiastin (LPM) et le lymphome de Burkitt et le lymphome du Manteau, ces 4 variétés représentent 67.5% de l'ensemble des lymphomes, les lymphomes indolents de type B représentent 23.9% de l'ensemble des lymphomes, dans ce groupe on retrouvera, le lymphome folliculaire, le lymphome lymphocytique, le lymphome de la zone marginale, le lymphome de type Malt et les lymphomes indolents dits inclassables. les lymphomes de type T, représentés par le lymphome lymphoblastique de type T, le lymphome anaplasique, le lymphome de type nasal, les lymphomes de type T périphériques et les lymphomes angioimmunoblastiques représentent 8.6% de l'ensemble des lymphomes (tableau VI).

Tableau V : Répartition des 639 cas de LMNH Gangl revus par le comité de lecture selon les types histologiques.

Tableau VI : répartition des LMNH Ganglionnaires selon les catégories.

Type histologique	Nombre	%	Nombre par catégorie	% par catégorie	Туре LMNН	Nombre	Pourcentage
LDGCB	393	61			Lymphome B digestifs		
LPM	10	2	431	67.5	LPM	431	67.5
BURKITT	17	3			L Burkitt L du Manteau		
L MANTEAU	11	2			2 do Maniedo		
L Folliculaire	59	9			Lymphomes B indolents		
L Lymphocytique	19	3			L Folliculaire L Lymphocytique		
L du Malt	15	3	153	23.9	L Malt	153	23.9
LZM	11	2			LZM		
iLNHi inclassable	49	8			Lymphomes B inclassables		
Précurseurs T LB	10	2			Lymphomes T		
LT Anaplasique	22	3			Précurseurs T LB		
L NK / T nasal	12	2	55	8.6	L Anaplasiques L NK / L nasal	55	8.6
L T Périphérique	8	1			L T Périphériques		0.0
Total	639	100	639	100	LAI		

Tableau VII : Répartition des LMNH Ganglionnaires selon les stades cliniques.

ies siddes eninques.							
Stades	Nombre	Pourcentage	Stade I + II Vs III + IV				
Stade I	362	19	l + II 750 (39%)				
Stade II	388	20.3					
Stade III	441	23.2	III + IV 1154 (61%)				
Stade IV	<i>7</i> 13	37.4					
Total	1904	100	1904				

Répartition des lymphomes selon le stade clinique d'Ann Arbor

Le stade clinique a été noté sur 1904 dossiers (tableau VII), on notera une prédominance des stades cliniques avancés (III et IV), soit 61% par rapport aux stades cliniques localisés (I et II) qui sont de 39%.

COMMENTAIRES

Cette étude rétrospective et descriptive a concerné une population de patients adultes âgés de plus de 15 ans, pris en charge au niveau de l'ensemble des services d'hématologie (au nombre de 15), répartis sur l'ensemble du territoire national . 2915 patients ont été répertoriés sur une période de 6 ans : 2007-2012. Le nombre de patients

a considérablement aumentée par rapport à une étude épidimiologique précédente faite sur 10 ans, 1993-2002 et dans laquelle un nombre de 1723 dossiers ont été exploités [6]. L'âge médian au diagnostic est de 52 ans, la population des patients atteints de lymphomes est plus jeune en comparaison aux séries Européennes [1, 5]. Le sex ratio est de 1.2 plus faible que celui retrouvé en Europe 1.5 [4], on note une augmentation croissante de l'incidence de 2003 à 2012, les taux taux sont passés de 0.81 [6] à 2.24 en 2012. L'étude histologique montre une fréquence élevée ds lymphomes agressifs (67.5%), les LDGCB sont très largement représentés (61%), ces taux sont beaucoup plus élevés en comparaison avec les pays européens et les pays de l'Amérique du Nord, mais rejoignent les taux retrouvés au Moyen Orient et en Asie [7, 8].

CONCLUSION

Cette deuxième étude descriptive sur les lymphomes a été le résultat d'un travail continu des membres du Groupe d'Etude Algérien des lymphomes, ce travail coopératif a nécessité beaucoup d'efforts par l'ensemble des collègues qui ont participé à l'exploitation des dossiers. L'augmentation progressive de l'incidence des lymphomes serait probablement due à un diagnostic anatomopathologique plus fiable.

RÉFÉRENCES

- 1. Christian Gisselbrecht Les lymphomes non Hodgkiniens Hématologie collection FMC Y-L 2008.
- 2. ParKin DM, Whelau S, Ferlay Y and all Cancer Incidence in five continents Vol Viu; IARC 2002
- **3.** Ferlay Y, Antier P, Boniol M and all Estimates of the cancer incidence And mortality in Europe in 2006 Ana Oncol 2007, 18: 581-92.
- **4.** Monographie des lymphomes Revue du Praticien 2010; 60 : 29-79 .
- 5. Remontet L, Esteve Y, Buvier AM and all Incidence and mortlity

- in France over The period 1978-2000 Rev Epidemio L santé publique 2003; 51 : 3-30.
- **6.** Boudjerra N, pour le Groupe d' Etude Algérien desLymphomes GEAL, Épidémiologie des lymphomes, Fasci cule de la Santé 2005 ; 3 : 16-20
- **7.** Swerdlow SH, Campo E, Harris WL and all World Health organization, Classification of tumoures of Haematojoichic and lymphoides Tissues Lyon, IARC Press, 2008.
- **8.** Boudjerra N, Anamarija M, Perry, J.Andouin and all Classification of non Hogkin Lymphoma in Algeria according to the Health organization classification Leukemia Lymphoma, April 2015, 56 (h): 965 970

Summary

Etude descriptive de 2915 cas de lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Période 2007-2012.

Algeria strides were made in recent years in terms of diagnosis and support for Non Hodgkin's lymphomas (NHL), since the creation of the Study Algerian Lymphoma group(GEAL), in 2006. The cases where accrued from 2007 to 2012 in fifteen pathology departments in the country. Some patients are excluded in this study, children aged less than 16 years, digestive lymphomas followed in Gastroenterology services and cutaneous lymphomas. 2915 patients have been identified, the medium age lymphomas is 52 years, the sex distribution M / F rato is 1.2. The incidence rate is 1.72 in 2007 and 2.24 in 2012. The distribution of the NHL sub types based on the consensus diagnosis of the 639 cases 431(67.5%) were B agressives Lymphomas, 153(23.9%) were B indolents LNH and 55 (8.6%) T or Natural Killer cell lymphomas. The LDGCB account for 61% of all lymphomas. For clinically we find a predominance of disseminated stages (stages III + IV): 61% versus localized stages: 39%.

This cooperative work for the Algerian's lymphoma study group helped to unify the diagnosis all the national territory, identified the incidence of NHL and also to know the distribution of subtypes in lymphomas.

Keywords: Non Hodgkin Lymphoma, Algeria, Epidemiology, Diffuse large B cell lymphoma.

Identification des anomalies cytogénétiques par FISH dans le myélome multiple.

S. Taoussi, C. Guezlane, Y. Bouchakor, M.T. Abad Service Hematologie, EHS ELCC CAC, Faculté de Médecine, Université Blida I

RESUME

Le Myélome Multiple (MM) est une hémopathie maligne avec de fréquentes anomalies génétiques acquises d'importance clinique souvent non révélées par l'analyse cytogénétique classique. La FISH est l'outil de choix pour identifier la majorité de ces anomalies. Pour être informative une FISH doit être réalisée sur un prélèvement riche en plasmocytes; de nombreux procédés existent pour assurer une purification : séparation (tri) des plasmocytes en utilisant des billes aimantées marquées avec le CD138, marquage des plasmocytes grâce à une Cla fluorescente. Pour notre étude : une FISH systématique sans purification des plasmocytes avec des sondes ciblant chromosomes 4, 11, 13, 14 et 17 a été réalisée chez 60 patients. La FISH a révélé un taux important d'anomalies récurrentes parmi nos 40 cas (67%); Notre étude montre une fréquence élevée des anomalies du chromosome 13 : 20 cas (33%) à type de délétion ou monosomie, une fréquence inférieure des anomalies du chromosome 14 avec réarrangement de l'IgH (17 cas : 28%), y compris la t (4; 14) : 6 cas, la t (11; 14) : 6 cas, une monosomie (4 cas), une del P53 ou monosomie 17 (8 cas :13%), et des hyper diploïdies dans 11 cas (18%). La FISH est une méthode fiable et nécessaire pour l'évaluation des anomalies cytogénétiques dans le myélome. Elle exige pour sa réalisation une purification des plasmocytes et des temps courts de traitement des échantillons prélevés. Nos résultats, en dépit du nombre élevé d'anomalies observées, doivent être interprétés en tenant compte de ces exigences; lorsque des anomalies ont été retrouvées, elles sont indéniables; lorsque des anomalies sont introuvables par notre approche, une conclusion incontestable n'est pas possible. Notre expérience est une étape de la faisabilité de la FISH dans le myélome, qui sera perfectible lorsque les outils pour le tri des plasmocytes seront disponibles dans notre laboratoire.

INTRODUCTION

E MYÉLOME MULTIPLE (MM) est un désordre hématologique malin avec des anomalies génétiques acquises fréquentes souvent non précisées par l'analyse cytogénétique conventionnelle (caryotype). Il est important de les rechercher vu leur impact pronostique. L'hybridation In Situ Fluorescente (FISH) est l'outil de choix pour identifier la majorité de ces anomalies. Cependant, contrairement aux autres désordres hématologiques malins, où la FISH est standardisée, pour le myélome, cette technique doit être bien normalisée. Des recommandations strictes ont été proposées par le ré seau européen de myélome (EMN) pour assurer un taux

suffisant de détection des anomalies par FISH.

OBJECTIFS DE NOTRE ÉTUDE

En l'absence des techniques de tri cellulaire pour enrichissement plasmocytaire dans notre laboratoire, la recherche d'anomalie cytogénétiques par FISH conventionnelle devrait être considérée comme une option. Le but de notre étude est d'évaluer les limites de la FISH conventionnelle sans enrichissement plasmocytaire dans le myélome avec l'hypothèse que nos patients ont pour la majorité d'entre eux une maladie avancée au moment du diagnostic et une infiltration plasmocytaire médullaire souvent importante dépassant celle des patients européens.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les prélèvements à traiter en FISH proviennent de produits de ponctions médullaires de patients atteints de myélomes symptomatiques, nouvellement diagnostiqués. Les sucs médullaires sont aspirés dans une seringue héparinée, resuspendus dans un milieu de culture adéquat et mis en culture. Ainsi, 2 millions de cellules par ml pour un volume total de 10 ml sont incubés à 37°C sous 5% de CO2 pendant 72h sans facteurs mitogènes. Les cellules après sortie de culture sont ensuite fixées avec une solution de Carnoy (1 volume de méthanol + 3 volumes d'acide acétique glacial). Quatre lames de chaque échantillon sont ensuite préparées : dépôt de culots cellulaires, séchage à l'air et stockage à 37°C pendant 24 à 72 heures (vieillissement).

Pré-hybridation

- Traitement des lames dans : $2 \times SSC$, pepsine à $37^{\circ}C$. PBS, $mgcl^2$ à la température ambiante ; déshydratation progressive dans des bains d'éthanol (à 70%, 85%, 100%),
- Les sondes utilisées sont des sondes du commerce de chez Kreatech et Cytocell: 13q14-q34 (D13S319), 17p13 (P53)/ CEP17 or 19q13 /P53, t(4;14)(p16;q32),t(11;14) (q13;q32), IgH break,
- 10 µl de chaque sonde sont déposés sur les culots cellulaires étalés puis une lamelle est appliquée sur la lame.

Hybridation

- Mise en place des lames dans un incubateur de type Thermobrite (chambre humidifiée),
- Dénaturation à 75°C pendant 5 minutes (pour les sondes Kreatech) ou à 80°C pendant 2 minutes (pour les sondes Cytocell),
- Incubation à 37C toute la nuit pour hybridation.

Post-hybridation

- Retirer les lamelles couvre lame,
- Laver les lames dans Igepal 0,3%/0,4 SSC à 72°C pendant 2 minutes puis Igepal 0,1%/2 SSC pendant 1 minute à température ambiante,
- Déshydrater les lames en les passant successivement dans des bains d'Ethanol à 70%, 85% et 100% pendant une minute à chaque fois, à température ambiante,
- Sécher les lames à l'air puis appliquer sur chaque lame 10 µl de DAPI,

- Recouvrir d'une lamelle couvre lame,
- Lire au microscope à fluorescence : examiner au minimum 500 noyaux (FISH interphasique) et 20 mitoses (FISH métaphasique), les cellules se touchant ou se chevauchant sont exclues du décompte, Les noyaux sont ana lysées au regard de leur forme et taille, avec l'intention de cibler les plasmocytes. Les noyaux irréguliers tels que les granulocytes et les monocytes sont exclus du décompte, Les seuils de 10 % pour les sondes révélant une fusion et de 20 % pour les sondes révélant une délétion sont retenus pour notre étude.

RÉSULTATS

Soixante (60) patients ont été inclus dans cette étude. Homme = 30 ; femmes = 30 ; sex ratio = 1.

Age médian = 62 ans (27-79).

La richesse médullaire en plasmocytes est en moyenne de 42% (14% -100%).

Dans 36 cas (60%) l'infiltration plasmocytaire médullaire était supérieure à 30% et dans 24 cas (40%) inférieure à 30% (Fig.1).

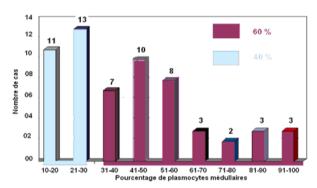


Figure 1 : Pourcentage de plasmocytes médullaires

- Le type immunochimique du composant monoclonal était :
- Ig G chez 41 patients (68,3%),
- Ig A chez 13 patients (21,6%),
- Ig D chez un patient (1,6%),
- A chaines légères chez 5 patients (8,3%).
- Classement selon Durie et Salmon : 55 patients sont au stade III (91,6%).

La FISH a révélé des anomalies cytogénétiques récurrentes dans 40 cas (67%):

• Anomalies du chromosome 13 : observées dans 20 cas (33%) (Figure 2) :

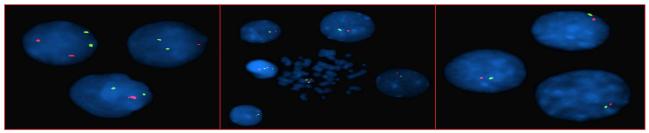


Figure 2 : délétions 13q14-q34 sur noyaux et mitose.

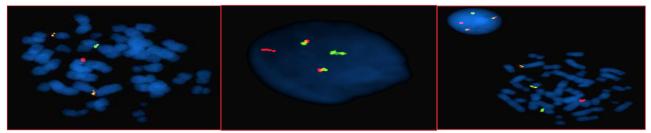


Figure 3: t(4;14) sur noyaux et mitoses

- » délétions du chromosome 13q14 : 07 cas (35%),
- » délétions du chromosome 13q14-q34 ou monosomies 13 = 13 cas (65%).
- Anomalies du chromosome 14 : observées dans 17 cas (28%) (Figure 3) :
- » Réarrangement lg H: 17 cas,
- » t(4;14)(p16.3,q32)(FGFR3,IgH): 6 cas (10),
- » La t(4;14) était associée à une monosomie 13 dans 4 cas sur 6,
- » t(11;14)(q13;q32)/(cycline D1; IgH): 6 cas (10%) (Figure 4) dans 2 cas sur 6 elle était associée à une délétion P 53,
- » Réarrangement avec d'autres partenaires dans 5 cas,
- » Monosomie 14 dans 3 cas.

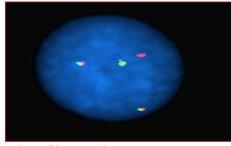


Figure 4: t(11;14)(q13;q32)

- Anomalies du chromosome 17 (Figure 5) Observées dans 8 cas (13%) :
- » Del P53 (17p13) dans 5 cas,
- » Monosomie 17 dans 3 cas.

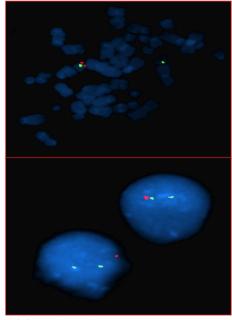
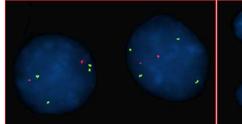
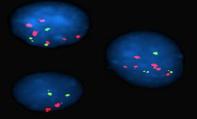


Figure 5 : del P53 (17p13) sur mitose et noyaux

- Hyperdiploidies (Figure 6) Observées dans 11 cas (18%) : duplication 3x , 4x et 6x du signal :
- » 11q13,
- » 14q34,
- » 19q13,
- » 13q14-q34,
- » 17p3,
- » 04p16.





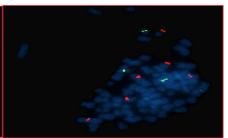


Figure 6 : Hyper diploïdies : duplication des signaux sur noyaux et mitose.

DISCUSSION

Classiquement, le matériel cellulaire médullaire doit être acheminé très rapidement au laboratoire de cytogénétique. Il est alors mis en culture pour une FISH métaphasique, ou traité comme tel après « enrichissement » pour une FISH interphasique. Pour être informative une FISH doit être réalisée sur des prélèvements riches en plasmocytes.

De nombreux procédés [4, 5] existent pour assurer une purification plasmocytaire : séparation (tri) des plasmocytes en utilisant des billes magnétisées identifiées par le CD138, repérage des plasmocytes grâce à un clg fluorescente.

Après cette étape, les techniques de révélation des anomalies par FISH sont identiques à celles décrites pour les autres désordres hématologiques malins.

Pour notre étude : Une FISH systématique sans purification des plasmocytes avec des sondes visant les chromosomes 4, 11, 13, 14 et 17 a été effectuée chez 60 patients.

En absence de procédé de séparation des plasmocytes dans notre laboratoire, nous avons misé sur la richesse en plasmocytes de nos prélèvements pour espérer des résultats par FISH à la hauteur de ce qui est actuellement vu dans la littérature, après séparation des plasmocytes, conscients que des anomalies cytogénétiques faiblement exprimées ne pourraient pas être détectés par notre approche. Dans notre étude, le taux moyen de plasmocytes médullaires était de 42% (14-100%) témoignant d'une infiltration plasmocytaire assez importante chez nos patients et ayant permis de révéler globalement 67% d'anomalies cytogénétiques par FISH par notre approche. Le taux d'anomalies cytogénétiques passe à 75% lorsque l'infiltration plasmocytaire médullaire est supérieure à 30%. Dans la littérature, les anomalies cytogénétiques récurrentes sont révélées dans 90% des cas de myélome après tri plasmocytaire quel que soit le procédé [3, 4, 5, 6, 7]. Dans une étude tunisienne récente [8], les anomalies révélées après tri plasmocytaire par c-lg FISH ne sont pas très différentes de ce que nous relevons dans notre étude (67% vs 70% d'anomalies) mais la distribution des anomalies est différente : ainsi pour le réarrangement lg H qui n'a pas été fait de manière systématique dans notre étude et pour la t(11;14) qui semble particulièrement élevée dans la série tunisienne y compris par rapport aux données de la littérature qui ne la relèvent que dans 15% de tous les myélomes [3, 5], Il en est de même pour la délétion du chromosome 13 dont la fréquence est sousestimée dans la série tunisienne (18,6%) alors qu'elle est de 33% dans notre étude vs 30% à 50% dans la littérature [1, 2] (Tableau I).

CONCLUSION

La FISH est une méthode fiable et nécessaire pour l'évaluation des anomalies cytogénétiques dans le myélome en particulier parce qu'elle révèle de nombreuses anomalies cryptiques telle la t(4;14). Elle exige pour sa réalisation une purification des plasmocytes et une rapidité du traitement des échantillons prélevés afin d'éviter des résultats faux-négatifs par suite de l'hémodilution des plasmocytes monoclonaux dans la moelle aspirée.

Idéalement, les plasmocytes doivent être triés en utilisant des billes marquées à l'anti-CD 138 ou être identifiés en utilisant la combinaison de la détection par immunofluorescence de la chaîne légère d'immunoglobuline cytoplasmique (c-Ig) et la FISH.

Dans notre étude, un taux élevé d'anomalies cytogénétiques a été révélé par notre approche; cependant, nos résultats malgré le nombre élevé d'anomalies observées, doivent être interprétés en tenant compte des conditions suivantes .

- Quand des anomalies ont été trouvées, elles sont indéniables.
- Quand des anomalies n'ont pas été trouvées par notre approche, la conclusion incontestable n'est pas possible.

Dans notre étude, un taux élevé d'anomalies cytogénétiques a été révélé par notre approche; cependant, nos résultats malgré le nombre élevé d'anomalies observées, doivent être interprétés en tenant compte des conditions suivantes:

- Quand des anomalies ont été trouvées, elles sont indéniables.
- Quand des anomalies n'ont pas été trouvées par notre approche, la conclusion incontestable n'est pas possible. De ce fait, il est nécessaire de pratiquer un tri plasmocytaire en cas d'infiltration plasmocytaire limitée, le seuil de 30% parait raisonnable lorsque tous les moyens ne sont pas disponibles. Notre expérience est seulement une étape de la praticabilité de la FISH dans le myélome, qui sera perfectible lorsque tous les outils pour le tri des plasmocytes seront disponibles dans notre laboratoire.

RÉFÉRENCES

- 1. Niklas Zojer, Robert Königsberg, Jutta Ackermann et al.Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization Blood. 2000; 95: 1925-1930
- **2.** John Shaughnessy Jr, Erming Tian, Jeffrey Sawyer et al.High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH Blood. 2000; 96: 1505-1511.
- **3.** Herve Avet-Loiseau, Michel Attal, Philippe Moreau et al.Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome Blood. 2007; 109: 3489-3495.
- **4.** H. Nahi, T.Sutlu, M. Jansson, E. Alici & G. Gahrton Clinical impact of chromosomal aberrations in multiple myeloma. Journal of Internal Medicine 2010; 269: 137-147.
- **5.** Luise Hartmann, MS, Julie Sanford Biggerstaff, PhD, FACMG, Douglas B. Chapman et al. Detection of Genomic Abnormalities in Multiple Myeloma: The Application of FISH Analysis in Combination With Various Plasma Cell Enrichment Techniques Am J Clin Pathol 2011; 136: 712-720.
- **6.** Priscilla Segges and Esteban Braggio Genetic Markers Used for Risk Stratification in Multiple Myeloma Genetics Research International Volume 2011, Article ID 798089.
- **7.** Fiona M. Ross, 1 Hervé Avet-Loiseau, 2 Geneviève Ameye et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Hematologica 2012; 97: 1272-77.
- 8. Gmidène A, Avet-Loiseau H, Sennana H et al Molecular

Cytogenetic Aberrations in Tunisian Patients with Multiple Myeloma Identified by clg-FISH in Fixed Bone Marrow Cells Cytogenet Genome Res 2012; 136: 44-49.

Summary

Identification of cytogenetics abnormalities by FISH in multiple myeloma.

Introduction: Multiple myéloma (MM) is a malignant hematologic disorder with frequent acquired genetic abnormalities of clinical importance often not revealed by the conventional cytogenetic analysis. The FISH is the tool of choice to identify the majority of these abnormalities.

Methods of studies: To be informative a FISH must be realized on a taking away rich in plasmocytes; many processes exist to ensure a purification: separation (sorting) of the plasmocytes using magnetized balls marked with the CD138, marking of the plasmocytes thanks to a fluorescent clg. For our study: A systematic FISH without purification of the plasmocytes with probes targeting chromosomes 4,11,13,14 and 17 was carried out on 60 patients.

Results: The FISH revealed an important rate of recurring abnormalities among our patients: 40 cases (67%). Our study shows a high frequency of the abnormalities of chromosome 13: 20 cases (33%) with type of délétion or monosomy, a less frequency of the abnormalities of the chromosome 14 with type of rearangment of IgH (17 cases: 28%) including t(4;14): 6 cases, t(11;14): 6 cases, of monosomy (4 cases), chromosome 17 with type of del P53 or monosomy (8 cases: 13%), and hyper diploïdies in 11 cases (18%).

Conclusion: The FISH is a method reliable and necessary for the evaluation of the cytogenetic abnormalities in myéloma. It requires for its realization a purification of the plasmocytes and short times of treatment of the taken samples. Our results in spite of the high number of abnormalities observed, are to be interpreted by taking account of these requirements; when abnormalities were found, they are undeniable; when abnormalities were not found by our approach, an unquestionable conclusion is not possible. Our experiment is only one step of feasibility of the FISH in the myélome, which will be perfectible when the tools for sorting of the plasmocytes will be available in our laboratory.

(8 cases: 13%), and hyper diploïdies in 11 cases (18%). **Condusion:** The FISH is a method reliable and necessary for the evaluation of the cytogenetic abnormalities in myéloma. It requires for its realization a purification of the plasmocytes and short times of treatment of the taken samples. Our results in spite of the high number of abnormalities observed, are to be interpreted by taking

account of these requirements; when abnormalities were found, they are undeniable; when abnormalities were not found by our approach, an unquestionable conclusion is not possible. Our experiment is only one step of feasibility of the FISH in the myélome, which will be perfectible when the tools for sorting of the plasmocytes will be available in our laboratory.

Myélome Multiple du sujet âgé. Étude multicentrique de l'ouest Algérien.

Z.Zouaoui¹, A.El Mestari¹, M.Taleb², H.Touhami³, R.Mrabet³, M A.Bekadja⁴, S.Talhi⁴, N. Mesli⁵, R.Khiat⁵, N.Mehalhal⁶

¹Service d'Hématologie CHU Sidi Bel Abbès, ²Service d'Epidémiologie CHU Sidi Bel Abbès, ³Service d'Hématologie CHU Oran , ⁴Service d'Hématologie EHU Oran, ⁵Service d'Hématologie CHU Tlemcen, ⁶Service d'Hématologie EPH Mascara.

RESUME

Le Myélome Multiple (MM) est une hémopathie maligne fréquente chez le sujet âgé. L' incidence annuelle est 0.98/100.000 habitants en Algérie (M.Saidi et col : 10ème congrès maghrébin d'hématologie mai 2013) avec un âge médian au diagnostic de 60 ans. Le traitement des sujets âgés (au-delà de 65 ans) a reposé pendant longtemps sur l'association Melphalan-Prednisone (MP) avec des taux de réponse partielle ne dépassant pas 50% et une survie médiane de 30 mois. L'apport de nouvelles molécules telles que les immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) a permis ces dix dernières années de prolonger la survie et draméliorer la qualité de vie. Le but de notre travail est drévaluer les moyens thérapeutiques et de présenter les résultats chez nos patients âgés de plus de 65 ans. Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective portant sur une période de 10 ans (octobre 2002-octobre 2012) avec un suivi médian de 10 mois. 281 patients originaires de l'Ouest Algérien ont été suivis parmi lesquels 137 femmes et 144 hommes (sex ratio 1,05). Le diagnostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique sont basés sur les critères de l'IWMM. Les protocoles de traitement utilisés sont de type Melphalan-Prednisone (MP), Vincristine-Melphalan-Cyclophosphamide-Prednisone (VMCP), Melphalan-Prednisone-Thalidomide(MPT), Vincristine-Adriamycine-Dexamethasone (VAD) ou Bortezomib-Dexaméthasone (VD). L'évaluation de la survie a été calculée selon la méthode de Kaplan et Meier (version 18.11PSS).

La symptomatologie au diagnostic est dominée par des douleurs osseuses chez 254 patients (90%) l'anémie chez 179 patients (63%), des images d'ostéolyse présentes chez 52% des patients, les tassements vertébraux chez 20% des patients. Le composant monoclonal est de type IgG dans 43% des cas; IgA dans 15% des cas et la présence de chaînes légères dans 7% des cas. Tous les patients sont de stade III selon la classification de Salmon et Durie. 28% d'entre eux présentent une insuffisance rénale. La classification ISS n'a pu être établie que dans 15% des cas. Le traitement a comporté une chimiothérapie classique de type MP chez 106 patients : (38%), VMCP 56 patients : (21%) MPT: 17 patients: (13%) VAD : 26 patients (9%) Endoxan-dexaméthasone : 15 patients (8%) et VD 10 patients (3,5%) La réponse globale est de 60,8% avec 10.6% de réponse complète, 23,7% des VGPR, 26,5%. de réponse partielle et 9,7 % de maladie stable.

La médiane de survie globale (OS) est de 30 mois pour le protocole MP et 37 mois pour protocole MPT. Les complications sont essentiellement iatrogènes marquées par une toxicité médullaire (anémie, leuconeutropénie, thrombopénie) de type 3 et 4 observée chez 12% des patients.

L'objectif du traitement des patients âgés atteints MM est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie. Dans notre étude, la contribution de la Thalidomide montre une amélioration des taux de réponse ainsi que la survie globale en dépit du faible nombre de patients traités par le schéma MPT.

INTRODUCTION

L S'AGIT D'UNE ÉTUDE rétrospective multicentrique portant sur une période de 10 ans, allant d'Octobre 2002 à Octobre 2012. 281 patients atteints de MM, âgés de plus de 65 ans et originaires de l'ouest Algérien ont été inclus dans cette étude. Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'enquête adressée aux différents services d'hématologie (3 CHU,1 EHU et1 EPH). Les critères diagnostiques ont été ceux de l'International Work Multiple Myéloma (IWMM). La classification des patients s'est basée sur celle de Salmon et Durie et sur l'International score staging (ISS).

Sur le plan thérapeutique, différents protocoles ont été utilisés : Melphalan Prednisone (MP), Vincristine-Melphalan-Cyclophosphamide-Prednisone (VMCP), Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT), Vincristine-Adriamycine-Dexamethasone(VAD). Les courbes de survie ont été calculées à l'aide des logiciels de type EPI-INFO et SPSS version 18.1.

RESULTATS

Sur une période de 10 ans allant de 2002 à 2012, 281 patients atteints de MM ont été colligés. La répartition annuelle des patients est résumée dans la figure 1.

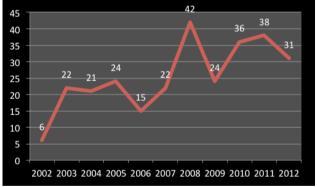


Figure 1 : Recrutement des patients

L'âge médian au diagnostic est de 72 ans avec un sex ratio de 1.05. Le performans statut (PS) est supérieur à 3 chez 38.5 % des patients. Le délai diagnostic est de 2 à 24 mois. Les caractéristiques clinico-biologiques sont résumées dans les tableaux I et II. Sur le plan thérapeutique et selon la symptomatologie, nous avons utilisé les antalgiques dans 86.5% des cas, les biphosphonates dans 49% des cas, les transfusions dans 30% des cas, l'érythropoiétine (EPO) dans 12 % des cas et la dialyse dans 5% des cas.

Tableau I : Caractéristiques cliniques

Caractéristiques	Nombre	%
Nombre • M/F • Sex/ratio	281 144/137 1.05	100 51/49
Circonstances de découverte • Douleurs osseuses • Anémie • Insuffisance rénale	252 177 78	90 63 28
Pathologies assocoées • HTA • Diabète • Cardipathie • Néoplasies • Autres	84 30 17 2 30	30 11 6 1
Lésions radiologiques Tassements vertebraux Fractures Ostéolyse	146 56 33	52 20 12

Tableau II: Caractéristiques biologiques

Caractéristiques	16Nombre22	%
Données immunologiques • IgG • IgA • Chaines légères • Non précisé	120 42 19 95	43 15 7 34
Données cyto-histologiques • Ponction de moelle • Biopsie osseeuse	270 11	96 4
Critères CRAB • Anémie • Calcémie > 120 mg/l • Créatinémie > 20 mg/l • Lésions osseuses > 3	177 28 78 154	63 10 28 55
Classification Salmon-Durie III A III B	202 78	72 28
Classification ISS I II III Non précisé	5 16 22 236	2 6 8 84

Dans aucun cas nous n'avons eu recours à la radiothérapie antalgique ni à la chirurgie décompressive. Les chimiothérapies utilisées ont été de type MP: 38%, VMCP: 21%, MPT:13%, VAD:9%, Endoxan-dexa:9%, Veldex: 8%. 2% des patients n'ont pas été traités dans notre série. Les résultats thérapeutiques des protocoles MP et MPT sont résumés dans le tableau III de façon comparative.

Tableau III : Résultats du traitement selon les protocoles utlisés.

Nombre		Tous tocoles	٨	ЛРТ		MP
%	N	%	N	%	Z	%
RC	28	10	6	16	6	5
VGPR	65	23	10	26	22	20
PR	83	30	8	24	36	34
SD	27	10	3	9	8	8
ECHEC	73	27	9	25	34	33
Total	27	76	36	5	1	06

Les complications iatrogènes sont dominées par la toxicité médullaire dans 11% des cas, les neuropathies : 6%, la toxicité digestive : 3%, les thromboses : 1%. En fin de traitement 110 patients (40%) sont décédés,27 patients uniquement sont encore vivants ; ces résultats sont résumés dans le tableau IV.

Tableau IV : Résultats à la fin du traitement.

Résultats	Nombre	%
Vivants	75	27
Décédés	110	40
Perdus de vue	91	33

Les causes de décès restent indeterminées dans 68% des cas, elles sont résumées dans le tableau V.

Tableau V : Causes de décès.

Causes de décès	Nombre	%
Insuffisance rénale	12	10
Progression	11	10
Insuffisance pulmonaire	11	10
Néoplasies	2	2
Cause indéterminée	74	68

On note une supériorité du protocole MPT par rapport au protocole MP en terme de survie et de maladie stable avec une médiane de survie globale de 43 mois +/- 3.85. La médiane de survie est de 39 mois dans la série MPT contre 30 mois dans la série MP (Fig. 2 et 3).

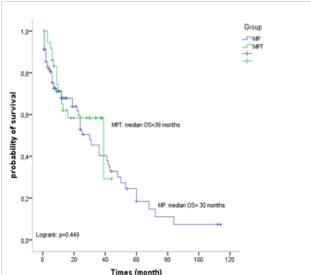


Figure 2 : Courbe de survie MP/MPT

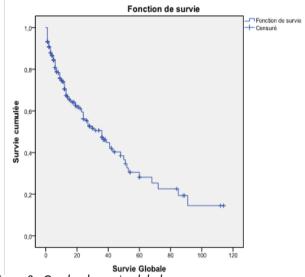


Figure 3 : Courbe de survie globale

DISCUSSION

Le myélome multiple, affection maligne due à une prolifération plasmocytaire monoclonale est une maladie du sujet âgé ; elle représente 10% des affections hématologiques. Un patient sur 3 a plus de 75 ans au moment du diagnostic. Pendant plusieurs décennies, le traitement du myélome multiple s'est basé sur l'association Melphalan -Prednisone (MP)[4] donnant des résultats modestes avec une réponse partielle n'excédant pas 50 % et une médiane de survie de 30 mois[1]. Depuis l'utilisation de nouvelles molécules telles que les imides et

les inhibiteurs du protéasome [9], la prise en charge et le pronostic du MM ont été nettement améliorés [5, 6, 7]. Le travail rétrospectif multicentrique que nous avons réalisé a concerné des patients âgés de plus de 65 ans atteints de MM tous originaires des wilayas de l'Ouest Algérien. Cinq services d'hématologie ont participé à cette étude ce qui nous a permis d'analyser les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette série de patients et de les comparer à ceux de la littérature. L'âge médian au diagnostic est avancé à 72 ans. Le sexe ratio est de 1.05 ce qui correspond aux résultats présentés lors des journées nationales d'hématologie de l'HCA en Avril 2006 [2, 3]. Sur le plan clinique, nous retrouvons la prédominance des douleurs osseuses (90%) et de l'anémie (63%) comme cela est rapporté dans les séries étrangères [8-10]. Par ailleurs nous avons noté la présence de comorbidités associées à la maladie chez la majorité des patients. Le délai diagnostic allant jusqu'à 24 mois dans certains cas explique la fréquence des stades IIIA et IIIB de notre série. L'absence de moyens diagnostiques tels que les dosages de la B2 microglobuline et de la C réactive protéine au début des années 2000, ne nous ont pas permis de scorer tous les patients selon l'ISS. L'analyse du composant monoclonal correspond aux données de la littérature en terme de fréquence de l'IgG (57%) et de l'IgA (25%). Sur le plan thérapeutique les protocoles utilisés sont très variés ceci s'explique surtout par la disponibilité des droques. Toutefois, l'analyse des résultats et l'établissement des courbes de survie nous ont permis de conclure à la supériorité du MPT par rapport au MP en terme de réponse et de survie globale de façon non significative compte tenu du faible nombre de patients.

CONCLUSION

Nous espérons à l'avenir standardiser la prise en charge des patients. Pour cela un bon archivage des dossiers avec des fiches cliniques bien établies et dûment remplies permettra de faciliter un travail prospectif. D'autre part, il est nécessaire d'avoir un bilan biologique complet en vue d'une classification ISS. Il faudra également s'atteler à uniformiser les protocoles au niveau des différents services dans le cadre d'un comité myélome avec présentation de dossiers lors de réunions périodiques. Ceci nous permettra d'améliorer la qualité de vie des patients ainsi que leur prise en charge.

RÉFÉRENCES

- 1. Kyle R, Rajkumar SV.: Drug therapy: multiple myeloma: New England Journal of Medecine oct 28 2004;351:1960-1973.
- 2. R.M.Hamladji et col : Résultats du traitement du myélome multiple par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) 3èmes journées d'hématologie HCA Alger 12-13 Avril 2006.
- 3. Bekadja M.Aet col :(rapporteur du groupe myélome) :3èmes journées d'hématologie HCA 12-13Avril2006 Alger.
- **4.** Palumbo.A, Bringhen .S, Caravita .T & al :oral melphalan and prednisone chemotherapy with thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma:randomized controlled trial.Lancet 2006;367:825-831.
- **5**. Peter M .Fayers ,Antonio Palumbo & al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 patients data from 6 randomised clinical trials.Blood 2011,118:1239-1247.
- **6**. Traitement de 1ère ligne du myélome multiple du sujet âgé : Congrès SFH 2013.
- **7**. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A & al: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.Blood 2008;111: 2516-2520.
- **8.**Greipp PR, San Miguel, Durie BGM et al: International staging system for multiple myeloma: J.Clinic Oncology 2005;23:3412-3420.
- **9.** Bataille R, Harousseau JL: Multiple myeloma Medical progress New England Journal of Medecine 1997;338:1867-1884.
- 10.San Miguel JF, Gutierrez NC, Mateo G, Orfao A:Conventional diagnosis in multiple myeloma; Euro.J.Cancer 2006;42:1510-1519.
- 11. M. Saidi et al: 10^{ème} congres Maghrébin d'Hématologie May 2013.

Summary

Multiple Myeloma in the elderly : Multicentric study in the West Algerian

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a common hematologic malignancy in the elderly. The annual incidence was 0.98 / 100,000 inhabitants in Algeria [11] with a median age at 60 years. The diagnostic treating the elderly (above 65 years) has long rested on the melphalan-prednisone (MP) with partial response rate not

exceeding 50 % and a median survival of 30 months. The contribution of new molecules such as immunomodulators (thalidomide, lenalidomide) or proteasome inhibitors (Bortezomib) allowed past decade prolong survival and improve quality of life. The aim of our work is to evaluate therapeutics and to present the results for our aged over 65 years patients. Patients and methods: This is a retrospective multicenter study of a 10-year period (October 2002-October 2012) with a median follow up of 10 months from, 281 western Algerian patients were followed including 137 women and 144 men (sex ratio 1.05) The diagnosis and assessment of therapeutic response are based on the criteria of IWMM The treatment protocols used are Melphalan Type-Prednisone (MP), Vincristine-Melphalan-Cyclophosphamide-Prednisone (VMCP), Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT), Vincristine-Adriamycine-Dexamethasone (VAD) or Bortezomib-Dexamethasone Evaluation of survival was calculated according to Kaplan and Meier (version18.1IPSS) **Results:** The symptoms to diagnosis is dominated by bone pain in 254 patients (90%) of anemia in 179 patients (63%), images of osteolysis present in 52% of patients, vertebral compression fractures in 20 % of patients. The monoclonal component is IgG in 43% of cases; IgA in 15% and the presence of light chain in 7% of cases. All patients with stage III according to Durie and Salmon classification. 28% of them with renal impairment. The ISS classification could be established that in 15% of cases. The treatment included an MP type of conventional chemotherapy in 38%, VMCP 21% MPT 13% VAD 9% Endoxan Dexamethasone 9% and Veldex 8%, 2% of patients were not treated in our series. The overall response was 60.8% with 10.6% complete response, 23.7% of VGPR, 26.5%, partial response and stable disease 9.7%. The median overall survival (OS) was 30 months for the MP protocol and 37 months for MPT protocol. latrogenic complications are primarily characterized bone marrow toxicity (anemia, leuco neutropenia, thrombocytopenia) type 3 and 4 seen in 12% of patients.

Conclusion: The goal of treatment of elderly patients with MM is to improve overall survival and quality of life. In our study, the contribution of Thalidomide showed an improvement in reponse rate and overal survival despite the small number of patients treated with MPT regimen.

Evaluation du protocole Rituximab Fludarabine + Cyclophosphamide (RFC) en première ligne dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Etude multicentrique nationale.

S.Taoussi¹, H. Brahimi¹, M.T Abad¹, F. Griffi², Belhadri³, R. Ahmed Nacer³, R.M Hamladji³, M.A Bekadja⁴, M. Saidi⁵, H. Touhami⁵, N. Dali⁶, H. Ait Ali⁶, A. Kechichi⁷, Z. Bouhadda⁷, S. Hamdi⁷, F.Ouaddah⁸, Z. Zouaoui⁸, C. Kerrar⁹, N. Boudjerra⁹, F.Z. Ardjoun¹⁰, N. Mesli¹¹, N. Sidi Mansour¹².

¹EHS CAC Blida, ²CHU Annaba, ³CPMC, ⁴EHU Oran, ⁵CHU Oran, ⁶CHU Tizi Ouzou, ⁷CHU Setif, ⁸CHU Sidi Bellabès, ⁹CHU Beni Messous, ¹⁰HCA, ¹¹CHU Tlemcen, ¹²CHU Constantine.

RESUME

Le RFC est actuellement le traitement le plus efficace dans le traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Nous rapportons les résultats d'une évaluation nationale de l'efficacité et la tolérance du RFC en traitement de première ligne de la LLC. Dans cette étude rétrospective, 188 patients ont été recrutés. Le RFC a été fait pour un total de 6 cures. L'évaluation est effectuée au 31.12.14. Résultats : Il s'agit de 156 hommes et 32 femmes, sex-ratio: 4,9 ; âge : < 60 ans : 93 cas (49,5%), 60-69 ans : 65 cas (34,5%), ≥ 70 ans : 30 (16%). 188 patients (pts) ont été inclus en intention de traitement, 23 pts ont reçu moins de 3 cures et ont été exclus, La réponse alobale (CR + PR + PNR) = 88%, échec = 12%. Nous notons une neutropénie G 3/4 dans 53% des cas, une anémie de G 3/4 anémie dans 33,6% des cas, une thrombopénie de grade 3 à 4 pts dans 3,3% des cas, une thrombopénie de grade 3 à 4 pts dans 3,3%. durée médiane d'aplasie de 17 jours (4-68) sans GCSF. 80 pts ont reçu du GCSF (moy = 9 inj), 31 pts ont été transfusés (moy = 4 CG); 37 pts ont été hospitalisés (moy = 9 j). 43 pts ont arrêtés précocement le traitement raison d'une infection grave dans 5 cas, une neutropénie prolongée: 23 cas, une toxicité rénale (2 cas), une toxicité cutanée (1 cas) et une toxicité hépatique (1 cas), une AHAI (3 cas), non spécifié dans 8 cas. On relève 35 décès (18,7%). La survie globale est de 63% à 4 ans. Une amélioration significative et une longue survie globale et sans progression ont été obtenues par le RFC en première ligne dans notre pratique en Algérie. La neutropénie est l'événement grave les plus courant, de grade 3/4, survenant chez 53% des patients induisant l'arrêt du traitement chez 20% d'entre eux.

INTRODUCTION

ES OBJECTIFS ACTUELS du traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) sont d'obtenir un taux de réponse complète élevé, une longue survie sans progression, un allongement de la survie globale. Le RFC est actuellement le protocole qui répond le mieux à ces objectifs. L'association RFC permet d'espérer des taux de réponses complètes importants, une meilleure survie sans progression ainsi qu'un allongement de la survie globale. Nous présentons les résultats d'une évaluation nationale de l'efficacité et de la tolérance du protocole RFC dans le traitement de première ligne de la LLC.

PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude rétrospective a concerné 188 patients recrutés entre Janvier 2009 à Décembre 2013. Tous les services d'hématologie ont participé à cette première étude nationale. Les données de patients ont été obtenues à partir d'une fiche technique détaillée renseignée plus ou moins complètement. Chez tous les patients nous avons évalué au moment du diagnostic, le délai diagnostique, l'existence d'un cancer familial, l'état général (ECOG), l'existence d'un syndrome tumoral, ganglionnaire, splénique et hépatique, une infection. Les explorations complémentaires ont comporté : Un hémogramme, un

frottis sanguin, un frottis médullaire, une Cytométrie en flux, une biopsie osseuse non systématique, un test de Coombs direct, une électrophorèse des protides, une étude cytogénétique à la recherche de la délétion P53 chez quelques patients. La classification des patients est faite selon le staging de Binet. Le traitement RFC a comporté : Rituximab IV : 375 mg/m² J0 C1/500 mg/m² J1 (C2-C6), Fludarabine IV: 25 mg/m² J1-J3, Cyclophosphamide IV: 250 mg/ m² J1-J3, à raison d'une cure tous les 28 jours pour un total de 6 cures. Une prophylaxie anti infectieuse est assurée pendant et 6 mois après fin du traitement par Bactrim forte 1 comprimé 3x par semaine, Aciclovir 200 mg: 2 comp/j. L'évaluation est faite au 31/12/14. Évaluation de la réponse globale selon NCI, de la survie globale et sans progression au 31-12-2014. La répartition des pts/service est établie ainsi (Figure 1): Annaba (38), Blida (30), CPMC (24), EHUO (23), Batna (18), Tizi Ouzou (12), Setif (11), SBA (10), Beni Messous (9), HCA (6), Tlemcen (4), Constantine (3).

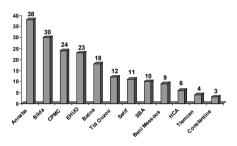


Figure 1 : Répartition des patients selon les services recruteurs. Le recrutement annuel est comme suit : tableau |

Tableau I : Progression du recrutement annuel

Recrutement annuel	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de cas	24	31	52	33	48

La répartition selon le sexe: Il s'agit de 156 H et 32 F, sex ratio : 4,9. La répartition selon l'âge est établie comme suit : patients < 60 ans : 93 cas (49,5%), de 60-69 ans : 65 cas (34,5%), ≥ 70 ans : 30 (16%). Nous relevons 21 cas (11%) de cancer familial. Le délai diagnostique moyen est de 5 mois (1-48). Sur le plan ECOG = 0: 47 pts, = 1:114 pts ; = 2 : 22 pts. Un syndrome tumorale : Bulky ganglionnaire a été noté dans 2,6% des cas, une splénomégalie dans 44% des cas et une hépatomégalie dans 10% des cas. Une infection au diagnostic a été relevée dans 23,4% des cas, de localisation pulmonaire dans 68% des cas et ORL dans 23% des cas. Le taux

moyen de GB est de 103 x 109/L (11,3 - 900), il est ≥ 150000/µl dans 42 cas (23%). Le taux moyen de lymphocytes est de 88 x109/L (7,7-855), le taux d'Hb est < 10 g/l dans 32,4% des cas. Le taux de plaquettes est < 100 x 109/L dans 32% des cas. Par cytometrie en flux: faite dans 156 cas (83%), 8 cas (05,1%) sont au score de Matutes 3, 65 cas (41,7%) au score 4 et 83 cas, (53,2%) au score 5. Le myélogramme a été réalisé dans 54,2% des cas, une PBO a été faite dans 33 cas : l'atteinte médullaire est diffuse dans 73% des cas, nodulaire dans 9% et interstitielle dans 18%. La classification en stades de Binet est ainsi : A = 10 (5,3%), B= 90 (47,9%), C= 88 (46,8%). Le test de Coombs direct est positif dans 3 cas. Nous avons noté une Hypogammaglobulinémie avec un taux d'immunoglobulines < 7g/l chez 36 pts (22%). La Beta 2 micro-globulinémie faite chez 33 pts est supérieure à 2 fois la normale chez 11 pts (33%). La recherche d'une del P53 dans 32 cas a été retrouvée positive dans 5 cas (15,6%).

RÉSULTATS

Evaluation du protocole RFC

188 pts ont été inclus en intention de traitement, 23 pts ont reçu moins de 3 cures et ont été exclus de l'étude (non évaluables). Sur les 165 pts restants, 163 ont été retenus pour l'évaluation du traitement. Une moyenne de 5,5 cures est reçue par patient. L'étalement moyen est de 6 mois (3-11). La réponse globale qui regroupe les RC + RPN + RP est de 88%, échec = 12%.

Evaluation de la toxicité du protocole RFC

Une neutropénie grade 3/4 est notée dans 53% des cas, une anémie grade 3/4 dans 33,6% des cas et une thrombopénie grade 3 chez 4 pts (3,3%). La durée moyenne d'aplasie est de 17 jours (4-68) sans GCSF. 80 patients (42,5%) ont recu du GCSF (moy = 9 amp). 31 pts ont été transfusés avec en moyenne 4 CG. 37 pts ont été hospitalisés avec une durée moyenne de séjour de 9 j. Un arrêt précoce du traitement est noté chez 43 pts en raison d'une infection grave dans 5 cas, d'une neutropénie prolongée dans 23 cas, d'une toxicité rénale dans 2 cas, d'une toxicité cutanée (1 cas) d'une toxicité hépatique (1cas) d'une AHAI (3 cas), d'une cause non précisée dans 8 cas. On relève 35 décès (18,7%) dont 9 toxiques (26%) et 6 en RC (17%). La survie globale est (Figure 2) de 88,9% à 2 ans, de 63% à 4 ans et en plateau de 54% après 4 ans, La médiane de survie n'est pas atteinte.

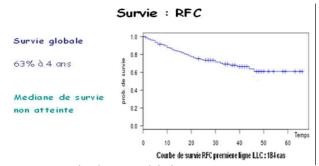


Figure 2 : Courbe de survie globale

La courbe de survie sans événements montre (Figure 3) :

- une médiane de survie non atteinte
- une survie de 55% à 4 ans
- un plateau après 4 ans

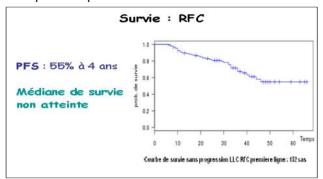


Figure 3 : Survie sans événements

Courbe de survie des stades B et C : Figure 4 La survie globale est significativement (p= 0,002) plus longue pour les stades B versus C.

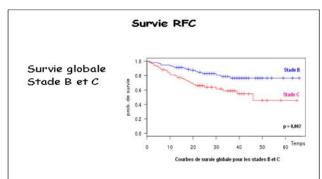


Figure 4 : Courbes de survies globales des stades B et C

COMMENTAIRES

L'apport de la Cytométrie en flux [2] a été déterminant pour la majorité de nos patients (83%) dans la certitude du diagnostic. La majorité de nos patients est âgée de moins de 70 ans et représente une population «FIT» donc éligible à un traitement agressif. Comparaison de nos résultats avec la littérature (Tableau II) [6] : taux de réponse globale et SSE.

Tableau II : Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature

	Hallek. M ; 2008 390 patients (Blood 2008 ASH)	Notre étude 163 patients
Age moyen	61 ans	59 ans
Stade A Stade B Stade C	5% 64% 32%	5,3% (p=0,91) 47,9% (p=0,001) 46,8% (p=0,0007)
Réponse globale%	95 p = 0,003	88
Nombre moyen de cures	5,2	5,5
OS SSE	87% à 3 ans 65% à 3 ans	68% à 3 ans (p < 0,001) SSE : 65% à 3 ans (p = 0,9)

Les taux de réponse globale et de survie globale de notre série sont différents de ceux de la littérature [5, 6, 7, 8]. Plusieurs explications peuvent être avancées en rapport avec des éléments prédictifs de mauvaise réponse [8]:

- Certains patients inclus dans l'étude (28 pts) étaient âgés de 70 ans ou plus.
- La fréquence particulière des stades C (46,8%) (p = 0,0007) [1].
- La fréquence particulière de la del P53 (15%).
- L'augmentation de la Beta 2 Globuline > 2 x N (33%).
- Une hyperleucocytose majeure: GB ≥ 150000/µl (22, 5%).

Tous nos patients n'ont pas été strictement évalués selon les critères du NCI [3] qui exigent au minimum l'étude d'une PBO à la fin du traitement ou au mieux une MRD pour attester d'une rémission complète. La moitié de nos patients est âgée de moins de 60 ans, et donc éligible à un traitement optimal. La re cherche de la del P53 doit être, chez ces patients, une nécessité pour détecter les formes réfractaires et leur proposer soit une allogreffe si éligibles à cette procédure, soit un traitement par des molécules innovantes en première ligne.

Dans une étude monocentrique Algérienne protocolaire prospective [4], réalisée selon les critères du NCIWG, le taux de réponse globale était de 92,8%, celui de RC = 64,3%, la survie globale de 76% à 4 ans ; il, n'existe aucune différence significative des données de cette série par rapport à la littérature [5, 6, 7].

La toxicité hématologique a été importante dans notre étude, elle a concerné plus de la moitié des patients comparativement à celle relevée dans la littérature [9]. Elle a été dominée par la neutropénie G3/4 qui a été à l'origine d'infections graves suivies de décès et d'arrêt précoce du traitement.

le taux de réponse globale était de 92,8%, celui de RC = 64,3 %, la survie globale de 76% à 4 ans, il, n'existe aucune différence significative des données de cette série par rapport à la littérature [5, 6, 7]. La toxicité hématologique a été importante dans notre étude, elle a concerné plus de la moitié des patients comparativement à celle relevée dans la littérature [9]. Elle a été dominée par la neutropénie G3/4 qui a été à l'origine d'infections graves suivies de décès et d'arrêt précoce du traitement.

CONCLUSION

Notre population d'étude est caractérisée par une prédominance de patients relativement jeunes et à haut risque. Le protocole RFC a amélioré significativement la survie globale et la survie sans évènement dans notre pratique en Algérie. La neutropénie de grade 3/4 est l'effet secondaire sérieux le plus fréquent (53%). Il a été à l'origine d'un arrêt de traitement chez 20% des patients. Des études prospectives protocolaires consensuelles doivent être menées pour améliorer ces résultats.

RÉFÉRENCES

- **1.** Binet JL., Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocyticleukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer.1981; 48: 198-206.
- **2.** Matutes E, Polliack A.Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. Rev Clin Exp Hematol 2000; 4: 22-47.
- **2.** Matutes E, Polliack A.Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. Rev Clin Exp Hematol 2000; 4: 22-47.
- **3.** 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: 4990-4997.
- **4.** S. Taoussi, H. Brahimi, Y. Bouchakor, N. Rekab, S. Oukid, M.T Abad. Results of Fludarabine + Cyclophosphamide and Rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia; A single center study in Algeria. Article soumis à EHA 5260, 2015 et Congrés Maghrebin 2015.
- **5.** Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, cyclophosphamide and Rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23:4079-88.

- 6. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A- M, et al. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 325.
- **7.** Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G 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.
- **8.** Tam C S , O'Brien SM , Wierda W, et alLong-term results of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood.2008; 112: 975-980.
- **9.** Vicki Morrison. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. Clinical Lymphoma and Myeloma 2009; 9: 365-370.

Summary

Evaluation of the protocol Rituximab + Fludarabine + Cyclophosphamide (FCR) in first line in chronic lymphocytic leukemia (CLL). A national multicentric study.

Introduction: FCR is actually the most effective regimen in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. We report the results of a national evaluation of the effectiveness and tolerance of FCR in first line treatment of LLC. Patients and methods: In this retrospective study .188 patients were enrolled. FCR was done for a total of 6 courses. The evaluation is made at the 12/31/14. Results: They are 156 M and 32 W, sex ratio: 4,9, age: < 60 years: 93 cases (49,5%), 60-69 years: 65 cases (34,5%), \geq 70 years: 30 (16%). Evaluation of protocol FCR: 188 pts were included in intention to treatment; 23 pts received less than 3 courses and were excluded; The overall response (CR + PNR + PR) = 88%; failure = 12%. A neutropenia grade 3/4 in 53% of cases; An anemia grade 3/4 was noted in 33,6% of cases; thrombocytopenia grade 3 in 4 pts (3,3%). median duration of aplasia 17 days (4-68) without GCSF. 80 pts received GCSF (moy = 9 inj), 31 pts were transfused (moy = 4 CG); 37 pts were hospitalized (moy = 9 d). 43 pts sooner stopped trt because of a serious infection in 5 cases, prolonged neutropenia: 23 cases, renal toxicity (2 cases), cutaneous toxicity (1 case) and liver toxicity (1 cas), an AIHA (3 cases), not specified in 8 cases. 35 deaths (18,7%) occured. OS is 63% at 4 years.

Conclusion: Significant improvement and highest OS and PFS have been obtained by FCR regimen in frontline in our practice in Algeria. Neutropenia is the most common serious event, with Grade 3/4, occuring in 53% of patients inducing treatment stopping in 20% of them.

Troubles métaboliques et syndrome de lyse tumorale au cours des leucémies aigues. Expérience du service d'hématologie du CHU Béni Messous

Z.Kaci, M.Belhani et N.Boudjerra Service d'Hématologie, CHU Beni Messous, Alger.

RÉSUMÉ

Les troubles métaboliques au cours des leucémies aigues peuvent apparaître spontanément ou être secondaires à la chimiothérapie. Ils peuvent réaliser un syndrome de lyse tumorale (SLT) qui est une complication rare mais grave. Les facteurs de risque sont associés à la pathologie, au traitement et au patient.

L'objectif de la présentation est de montrer la gravité des SLT et la nécessité de leur prise en charge en urgence.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une durée de 05 années (Novembre 2008 - Novembre 2013). Une fiche a été établie pour le recueil des données de l'étude à partir des dossiers d'hospitalisation. Durant une période de 05 ans (2008-2013), 202 patients ont été hospitalisés pour LA dont 112 LAM et 90 LAL. 99 patients ont présenté des troubles métaboliques. il s'agit de 48 LAL et 51 LAM. Les troubles sont isolés ou associés. On note 98 troubles métaboliques en phase de pré chimiothérapie et 30 en post chimiothérapie. Ils sont représentés par une élévation du taux des LDH, des CIVD, des insuffisances rénales aigues, des hyper uricémies, des hypokaliémies, des hyperkaliémies et des cytolyses hépatiques. Nous avons noté 16 syndromes de lyse tumorale (SLT) dont 14 SLT cliniques et 02 SLT biologiques. Parmi les SLT cliniques, 10 sont spontanés et 04 sont secondaires à la chimiothérapie. Le traitement en urgence a consisté en l'hyperhydratation, l'allopurinol et l'épuration extra rénale dans de rares cas. L'évolution a été défavorable dans 12 SLT/16 (75%) dans un délai de 03 jours. Les autres troubles métaboliques sont en général d'évolution favorable.

Le SLT est rare et peut être inaugural. C'est une urgence médicale dont le pronostic est mauvais à court terme. Dans notre série, les facteurs de risque des SLT sont représentés par l'hyperleucocytose franche et /ou le taux de LDH élevé. Les décès sont représentés essentiellement par les SLT cliniques dans un délai court malgré un traitement en urgence.

Mots clés : syndrome de lyse tumorale, leucémies aigues.

INTRODUCTION

ES TROUBLES MÉTABOLIQUES au cours des leucémies aigues sont spontanés ou secondaires à la chimiothérapie. Ils peuvent réaliser un syndrome de lyse tumorale (SLT) qui est un syndrome métabolique induit par la libération massive et brutale de composants cellulaires après lyse de cellules malignes [1]. C'est une Complication grave dont la fréquence de survenue est fonction du type d'hémopathies malignes [2, 3], elle est observée dans les hémopathies malignes associant un volume tumoral important et un temps de doublement rapide. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) de haut

grade de malignité (essentiellement les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques) sont les hémopathies où le risque de SLT est le plus élevé observé que dans de rares cas de tumeurs solides [6, 7]. Les facteurs de risque sont associés à la pathologie, au traitement et au patient [2, 8], il s'agit d'une masse tumorale importante, un taux de GB supérieur à 50 000/mm, des agents antinéoplasiques très actifs (Arac, VP16, MTX,Cisplat...), un taux de LDH supérieur à deux fois le taux normal avant le traitement. Le SLT trouve son origine dans la destruction massive de cellules, la libération des constituants intra cellulaires aboutit au tableau biologique du SLT, composé d'une hyperkaliémie, d'une hyperphosphatémie, d'une hypocalcémie et d'une

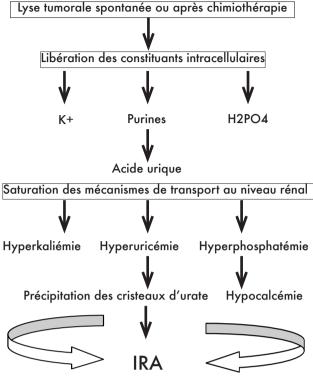


Figure 1 [9]: Physiologie du SLT.

hyperuricémie [9] (figure 1). Selon la Classification de Cairo-Bishop (10,11), on distingue deux types de SLT :

1. SLT biologique : (2-3j avant la chimiothérapie ou 7j après), il comporte 2 ou plusieurs des critères suivants :

- hyperuricémie ≥ 476 µmol/l ou augmentation du taux de 25%
- hyperkaliémie ≥ 6,0 mmol/l ou augmentation du taux de 25%
- hyperphosphorémie ≥ 2,1mmol/l (enfant), ≥ 1,45mmol/l (adulte) ou augmentation du taux de 25%.
- hypocalcémie ≤ 1,75 mmol/l ou diminution du taux de 25%
- 2. SLT clinique : SLT biologique associé à une ou plusieurs complications cliniques
- Créatinine ≥ 1,5N et/ou dialyse,
- Arythmie cardiaque ou mort subite,
- Crises convulsives.

Le traitement du SLT [7,12] repose sur :

- I'hydratation,
- la correction des anomalies métaboliques,
- la thérapie de soutien de l'insuffisance rénale,
- Hypouricémiant [1] (figure 2).

L'objectif de l'étude est de montrer la gravité des SLT et la nécessité de leur prise en charge en urgence.

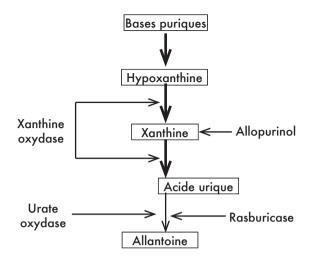


Figure 2 [1] : Mécanisme d'action de l'Allopurinol et de l'urate oxydase.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 05 ans (Novembre 2008 - Novembre 2013). Une fiche a été établie pour le recueil des données à partir des dossiers d'hospitalisation, elle comporte les éléments suivants : état civil, type de LA, Taux de GB, bilan métabolique avant après chimiothérapie, traitement et évolution.

Méthodes

Le diagnostic de leucémie aigue est posé sur la numération de la formule sanguine (NFS), l'étude cytologique du frottis sanguin (FS) et de la moelle osseuse (MO), les colorations cytochimiques (CCC) et la cytométrie de flux (CMF). Des examens complémentaires sont effectués dont un bilan métabolique. Tous les patients sont mis systématiquement sous traitement préventif du SLT: hyperhydratation à 31/m2 avec 1/4 G5% et 3/4 NaCl 0.9% et un hypouricémiant: Allopurinol (zyloric par voie orale à la dose de 10mg/kg/j). La surveillance est clinique et biologique. En cas d'hyperleucocytose (taux de GB supérieur à 50 000/mm3) ou des troubles métaboliques, la surveillance est rapprochée (2x/j) et la Chimiothérapie est alors progressive avec une préphase par des corticoïdes (7j) dans les LAL et de l'Hydréa (5-7J) dans les LAL.

RESULTATS

202 patients ont été colligés dont 112 LAnL et 90 LAL. 99 patients (50 %) ont présenté des troubles métaboliques. On note 1 à 3 troubles métaboliques par patient, il s'agit : d'hyper uricémies, d'hypo et/ou hyperkaliémies, d'hyperphosphatémies, d'hypocalcémies, de cytolyses hépatiques, de coagulations intra vasculaires dissiminées (CIVD), d'insuffisances rénales et de 16 (08%) de sydromes de lyse tumorale (SLT).

les SLT sont représentés par :

- 14 SLT spontanés (pré-chimiothérapie),
- 02 SLT secondaires (post-chimiothérapie).

Les patients se répartissent en 10 hommes et 06 femmes, le sex-ratio est de 1,7. La majorité des patients (69%) sont âgés de moins de 60 ans.

Le nombre de SLT varie selon le selon le type de LA, on note 12 SLT dans les LAL B et 04 dans les LAM (tableau I).

Tableau I: Nombre de SLT selon le type de LA.

	′'	
Type de LA (n=202)	Nombre de SLT 12 (13 %)	
LAL (n=90)	12 (13 %)	
• LAL B (n=63) • LAL T (n=27)	12 (19%) 00	
LAM (n=112)	04 (3,5%)	

Selon la classification de Cairo-Bishop, on note 14 SLT cliniques et 02 SLT biologiques (tableau II).

Tableau II: Classification des SLT.

SLT (n=16)	Signes	Nombre			
SLT	Hyperuricémie : + Hyperkaliémie	01			
biologique (n=02)	Hyperuricémie : + Hyperkaliémie + Hypocalcémie	01			
	Hyperuricémie : + Hyperkaliémie + insuffisance rénale (IR)	11			
SLT clinique (n=14)	Hyperuricémie : + Hyperkaliémie + tbles rythmes cardiaques	01			
	Hyperuricémie : + Hperphosphorémie + Hypocalcémie + IR	02			
Total		16			

Les facteurs de risque sont représentés par un syndrome tumoral (ADP et/ ou SPMG) dans 13 cas (81 %), une hyperleucocytose dans 12 cas(75 %) et le taux de LDH est élevé dans tous les cas. Chez 09 patients (56 %), on note l'association de deux ou trois facteurs (tableau III).

Tableau III : Facteurs de risque du SLT.

Facteurs de risque (n= 16)	Nombre
Syndrome tumoral (ADP et/ ou SPMG)	13 (81%)
Hyperleucocytose (GB /mm³) 50 000 à 100 000 sup. à 100 000	12 (75%) 05 07 (58%)
Taux de LDH élevé (U/L) 400 -1000 sup à 1000	16 (100%) 06 10 (62,5%)
Association de facteurs	09 (56%)

Le traitement a consisté en une hyperhydratation, l'administration d'Allopurinol (adaptés selon la fonction rénale) dans tous les cas, du kayexalate par voie orale avec de l'insuline en intra veineux chez 13 patients. Une épuration extra rénale (EER) a été effectuée chez 10 patients, l'indication est posée en collaboration avec les néphrologues. L'évolution a été défavorable dans 09 cas (56%) (tableau IV).

Tableau IV: Evolution.

Evolution (n= 16)	Nombre de patients (SLT)
Amélioration SLT cliniques (n=14) SLT biologiques (n=02)	7 (44%) 5 2
Décès SLT cliniques (n=14) SLT biologiques (n=02)	9 (56%) 9 0
Total	16 (100%)

Les causes de décès sont l'Insuffisance rénale, dans un délai moyen de 3 jours [1, 6].

DISCUSSION

Le SLT est rare, sa fréquence est de 8% dans notre série, il est plus fréquent dans les LAL (12/90:13%), et surtout dans les LAL B (12/63:19%). Dans la littérature, l'incidence du SLT reste sous-estimée en dehors des lymphomes de Burkitt et des leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3 où il est particulièrement fréquent et a été bien étudié [13, 14]. La majorité des SLT soit 87% (14/16) sont cliniques donc graves. Les facteurs de risque sont dominés par un taux de LDH très élevé chez tous les patients, il est supérieur à 1000 u/l dans 62,5% des cas. Une hyperleucocytose (GB sup 50 000/mm³) est notée dans 75% des cas, elle est franche (taux supérieur à 100 000/mm³) dans 58% des cas. Les facteurs de rique sont multiples dans 56% des

cas. L'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) au décours d'un SLT est un facteur de risque de mortalité [15], dans notre série, l'Insuffisance rénale aigue quasi constante (13/16 soit 81%) a compliqué la prise en charge thérapeutique et a aggravé le pronostic avec un taux de décès de 56%.

La mise en place des mesures visant la prévention du syndrome de lyse tumorale doit rester la règle, plutôt qu'une prise en charge tardive, une fois les désordres métaboliques déjà installés [17]. Dans notre série, les patients sont mis systématiquement sous traitement préventif associant l'hyperhydratation à l'allopurinol. Tous les patients ont présenté une hyperuricémie, l'hypouricémiant utilisé est l'Allopurinol qui est inefficace sur l'acide urique déjà formé, d'où l'intérêt de l'urate oxydase qui permet le catabolisme de l'acide urique [1, 16, 18]. Une stratégie globale de prise en charge du SLT, associant les manoeuvres de réanimation hydroélectrolytiques et une collaboration étroite entre les unités de soins intensifs et les services d'hématologie pourront permettre un meilleur contrôle de cette complication [1].

CONCLUSION

Le SLT est une situation d'urgence hémato-oncologique. Son évolution clinique peut être influencée positivement par la reconnaissance précoce des facteurs de risque et les mesures préventives entreprises (contrôle des paramètres de laboratoire, hydratation suffisante).

RÉFÉRENCES

- 1. E.Jabbour, V. Ribrag. Traitement actuel du syndrome de lyse tumoral. La revue de médecine interne 26(2005)27-32.
- **2.** Griffin TC, Bowman WP, Winick NJ, Buchanan GR. Treatment of advanced stage diffuse, small non-cleaved cell lymphoma inchildhood: further experience with total therapy B.Med Pediatr Oncol 1994;23:393–9.
- **3.** Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al.Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 1996; 14(4):1252–61.
- **4.** Dombert. Syndrome de lyse tumorale aiguë EB. Leclercq B, Sculier JP, editors. Ed Masson; 1993. p. 115–29.
- **5.** Chasty RC, Liu-Yin JA. Acute tumour lysis syndrome. Br J Hosp Med 1993;49(7):488–92.
- **6.** Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW.Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapyof metastatic melanoma: a case report and review of the literature. Cancer 1999;85:1055–9.

- **7.** Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 64:31-42.
- **8.** Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E et coll. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. Haematologica 2008; 93:1877-85.
- **9.** G. Friedlander. Syndrome de lyse tumorale : physiopathologie. Réanimation 14 (2005) \$221-\$223.
- **10.** Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11.
- 11. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and childrenwith malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010; 149:578-86.
- **12.** Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26:2767-78.
- **13.** Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma..Am J Med 1980;68:486–91.
- 14. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Urateoxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. Ann Oncol 2002; 13:789–95.
- 15. Gertz MA. Leuk Lymphoma. 2010.
- **16.** Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson, Kreissman S, Jeonard Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001;97:2998–3003.
- **17.** Moreau D. prise en charge des syndromes de lyse tumorale. Réanimation 14 (2005) \$224-\$228.
- **18.** Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M et coll. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone–Results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol 2010;28:4207-13.

Summary

The metabolic disorders and the tumor lysis syndrome during the acute leukaemia: Experience of the hematological department of the university and hospital of Beni Messous.

Introduction: The metabolic disorders during the acute leukaemia can occur spontaneously or to be secondary to chemotherapy. They can realize a tumor lysis syndrome, which is rare but cause grave complications.

The risk factors are associated to the pathology, to the treatment and to the patient.

Purpose of the study: The objective of the presentation is to show their gravity and the necessity of their coverage as a matter of urgency. Patients and methods: It is about a retrospective study on a duration of 05 years (November 2008-November 2013). A index card was established for the data collection of the study from the files of hospitalization. **Results:** During a period of 05 years (2008-2013), 202 patients were hospitalized for acute leukemia among which 112 myeloid acute leukemia and 90 lymphoblastic acute leukemia. 99 patients presented metabolic disorders; It is about 48 lymphoblastic acute leukemia and 51 myeloblastic acute leukemia The disorders are isolated or associated. We note 98 metabolic disorders before chemotherapy and 30 after chemotherapy. They are represented by a rise of the rate of the LDH, CIVD, acute renal insufficiencies, hyper uricemia, hypocalcemia and hypercalcemia and hepatic cytolyses. We noted 16 tumor syndrome lysis among whom 14 are clinical and 02 are biological. Among the clinical ones, 10 are spontaneous and 04 are secondary to chemotherapy. The treatment as a matter of urgency consisted of the hyperhydration, the allopurinol and the renal dialysis in rare cases. The evolution was unfavorable in 12 cases / 16 (75 %) with the deadline of 03 days, the other metabolic disorders are generally of favorable evolution. Conclusion: The tumor lysis syndrome is rare and can be inaugural. It is a medical urgency with bad prognosis for a short-term. In our serie, the risk factors are represented by the importante hyperleucocytosis and / or the rate of high LDH. The deaths are represented essentially by the clinical tumor lysis syndrome for the short deadline in spite of a treatment as a matter of urgency. Key words: tumor lysis syndrome, acute leukeamia

Evaluation de la fréquence et de la prise en charge du Syndrome de Lyse en hématologie

S.Akhrouf, A.Talbi, F.Belhadri, H.Moussaoui, RM.Hamladji Service Hématologie-Greffe de Moelle osseuse, CPMC. Alger

RESUME

Le Syndrome de Lyse Tumorale (SLT) est une complication métabolique classique observée lors du traitement de certaines hémopathies malignes associant un volume tumoral important à un temps de doublement rapide. Ce syndrome peut être observé avant tout traitement, il est dû a la mort cellulaire spontanée d'une partie des cellules malignes, comme il peut être déclenché voire majoré lors du de l'initiation de la chimiothérapie. Il s'agit d'une complication métabolique qui associe à des degrés variables : hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie et hyperuricémie. Il peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), de convulsions ou de troubles du rythme cardiaque. L'objectif de cette étude est de mesurer la fréquence de sa survenue au cours des hémopathies à haut risque ainsi que d'en évaluer les facteurs de risques, de même que la fréquence de la survenue de l'IRA qui peut en résulter et d'apprécier son impact sur le devenir des patients.

Quarante-quatre patients (pts) âgés de 32 ans (21-63) ans ont été inclus dans cette étude qui s'étend de Décembre 1998 à décembre 2013. Ils ont été colligés sur un ensemble de 1255 dossiers de pts atteints d'hémopathies malignes (LA, LNH de haut grade, LLC, LMC). Le syndrome de lyse biologique était défini selon la définition de Bishop et Cairo, comme l'association d'un syndrome de lyse biologique avec une manifestation clinique (IRA, convulsions, troubles du rythme cardiaque). La quasi-totalité des patients étaient à la phase inaugurale de la maladie sauf les LMC qui étaient en accélération. Il s'agissait principalement de patients de sexe masculin, le sex ratio est de 2, 46. L'ECOG varie entre 2 et 3. La maladie sous-jacente était une leucémie aigüe chez 22 patients (50%) dont (11 LAL, 2 Biphénotypiques, et 9 LAM, un lymphome lymphoblastique chez 10 patients (22,7%), un lymphome de Burkitt chez 7 pts, 3LLC type B mature et 2 LMC en acutisation. La quasi- totalité des patients avaient un taux de blanc supérieur à 50 000, le délai médian entre le diagnostic et l'admission est de 2 jours (0-6) jours.

Le syndrome de lyse tumorale était spontané dans la moitié des cas (22 patients), le diagnostic avait été posé avant la réanimation hématologique dans 21 cas (47, 7%). La chimiothérapie était un facteur déclenchant chez 22 patients (50%). Le taux de moyen de LDH, d'acide urique et calcémie a l'admission des patients étaient respectivement de 1400 UI/I (789-19345), 213 mg/I (99-787), 58 mg/I (101-201). Les complications graves rencontrées sont : l'insuffisance rénale aiguë chez 36 patients (81,8%), une détresse respiratoire aiguë avec ædème aigu du poumon chez 4 patients (9%), un état d'obnubilation avec convulsions chez 7 pts (15,9%), un syndrome hémorragique avec CIVD quand à lui était retrouvé chez 4 pts (9%). Au cours du séjour, 2 patients (4,5%) ont nécessité la ventilation mécanique du fait d'un état de mal convulsif et 6 pts (13,6%) une épuration extra-rénale. Aucun décès n'a été observé dans cette série.

Le syndrome de lyse tumorale est une complication sévère mais réversible à la phase inaugurale des hémopathies malignes. La mortalité hospitalière retrouvée est nulle soulignant le bénéfice de la prise en charge intensive dès l'admission des malades.

INTRODUCTION

E SYNDROME DE LYSE TUMORALE (SLT) traduit la libération par une cellule tumorale de ses constituants cellulaires. Cette libération peut provoquer de graves désordres métaboliques, touchant essentiellement le rein et le cœur et pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Son meilleur traitement est préventif. Il faut donc reconnaître les patients qui peuvent présenter une lyse tumorale importante et débuter chez eux un traitement prophylactique avant l'utilisation de la chimiothérapie. La lyse peut être spontanée ou provoquée et survenir de 48H à 05 jours après le début d'un traitement cytotoxique : chimiothérapie (orale ou injectable), thérapie ciblée ou lyse radio induite. Ainsi Le SLT trouve son origine dans la destruction cellulaire massive entrainant brutalement l'entrée dans le secteur extracellulaire de métabolites responsable de désordres cliniques et biologiques (hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie et hyperuricémie) [1]:

- L'hyperkaliémie apparaît généralement 6 à 72h après le début de la chimiothérapie, elle est liée à une libération d'une grande quantité de potassium dans le liquide extracellulaire. Elle est responsable d'un tableau neuromusculaire fait de faiblesse musculaire, de paresthésies et de crampes. Le risque majeur est la survenue de troubles du rythme cardiaque, dont le plus dangereux est l'arythmie ventriculaire.
- L'hyperphosphatémie est secondaire à la richesse du cytoplasme des cellules tumorales en phosphore nécessaire à leur prolifération et leur métabolisme. Elle fait également suite à la fragmentation de l'ADN consécutive à l'administration d'une chimiothérapie, aboutissant à la mort cellulaire et à la libération de matériel nucléaire riche en phosphore. L'hyperphosphatémie apparaît lorsque la capacité d'excrétion rénale du phosphore est dépassée, ce qui est très souvent le cas. L'hyperphosphatémie expose au risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium dans différents tissus, en particulier dans le rein, provoquant une néphrocalcinose. La conséquence métabolique secondaire de l'hyperphosphatémie est une hypocalcémie.
- L'hypocalcémie peut être symptomatique, se manifestant par des crampes, un syndrome tétanique, voire des troubles du rythme cardiaque ou des convulsions. Secondaire à l'hyperphosphatémie, elle ne nécessite pas

d'intervention thérapeutique en elle même. Elle peut potentialiser la toxicité cardiaque liée à l'hyperkaliémie.

• L'hyperuricémie est la conséquence de la libération de nucléotides des noyaux cellulaires des cellules tumorales. La voie des métabolismes des purines aboutit à la formation d'hypoxanthine, puis de xanthines et enfin d'acide urique grâce à des réactions métaboliques catalysées par l'enzyme xanthine oxydase. L'augmentation de l'uricémie est toxique pour l'organisme. Afin d'en limiter l'ampleur, deux modalités thérapeutiques sont possibles : diminuer sa synthèse en bloquant la xanthine oxydase (allopurinol) ou le transformer en allantoïne par l'apport d'urate oxydase (Rasburicase) [2].

L'insuffisance rénale est la conséquence organique majeure du SLT(3). Son origine est multifactorielle, la néphropathie uratique est la principale étiologie d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients porteurs d'hémopathies malignes, dans les pays n'utilisant pas une urate oxydase, les deux facteurs aggravants sont l'oligurie, qui augmente la concentration en acide urique des urines et l'acidité urinaire, qui abaisse son seuil de cristallisation. La seconde étiologie de l'IRA est l'hyperphosphorémie, qui peut aboutir à une néphrocalcinose aiguë par le biais de la précipitation tissulaire diffuse de complexes calciumphosphore.

Les facteurs prédictifs du SLT [4] sont :

- Taux des LDH > 600 UI/L (+/- corrélés à la masse tumorale),
- Faible diurèse pré-thérapeutique,
- Hypophosphatémie préexistante d'où la prudence à l'alcalinisation.

Le diagnostic d'un SLT repose sur un ensemble de signes survenant dans un contexte particulier. On distingue une définition clinique d'une part et biologique, du SLT, d'autre part :

• Le SLT clinique est défini par des signes neurologiques, rénaux et cardiaques à savoir : oligo-anurie, convulsion et troubles du rythme cardiaque.

La gravité du SLT clinique est fonction du degré de gravité de ces signes cliniques [5] (tableau I).

•Le SLT biologique (signes cardinaux) repose sur la tétrade suivante : Hyperkaliémie ≥ 6,0 mmol/l ou augmentation de 25%, Hyperphosphatémie ≥ 1,45mmol/l ou augmentation de 25%, Hypocalcémie ≤ 1,75 mmol/ou diminution de 25% et Hyperuricémie ≥ 476 µmol/l ou augmentation de 25%.

Tableau I : Grades de sévérité du Syndrome de lyse clinique selon Cairo et Bishop [5].

	0	1	2	3	4	5
Taux de créatinémie	≤ 1,5/N	1,5	>1,5-3/N	> 3-6/N	> 6/N	Décès
Trouble du rythme	0	Pas de traitement	Traitement différé	Traitement urgent	Choc	Décès
Convulsions	0	0	Rares, contrôlées	++, coma résistantes	Etat de mal convulsif	Décès

N : limite supérieure de la normale.

Nous présentons, dans ce travail, notre expérience dans le diagnostic et la prise en charge d'un SLT.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur une période de 15 ans allant de Décembre 1998 à Décembre 2013. Quarante quatre patients (pts) ont présenté un SLT(3,5%) sur un total de 1255 dossiers traités (LAM: 380, LAL: 265, LA Biphéno: 60, LLC: 90, LMC: 70, LHH de haut grade: 359, LNH de Burkitt: 31). Les patients ayant présenté un SLT ont un âge médian de 32 ans (21-63) et un Sex-ratio (M/F) de 2,46.

La prise en charge préventive s'est basée sur une diurèse forcée par une hyperhydratation à raison de 31/m². L'alcalinisation des urines non systématique car elle expose à un risque accru de néphrocalcinose aiguë, en favorisant la précipitation rénale de complexes phosphocalciques. L'administration systématique d'une urate oxydase (Allopurinol), hélas seul médicament disponible en Algérie. Il prévient la formation d'acide urique mais n'a aucun effet sur l'acide urique déjà formé. La prise en charge curative a consisté en la correction des désordres métaboliques, notamment l'hyperkaliémie (Kayexalate, furosémide, SG 10% + 10 ui d'insuline). Pour l'hyperphosphatémie, on a utilisé le Maalox (sel d'aluminium) et surtout pas d'apport de calcium pour ne pas aggraver la néphrocalcinose. Le recours à l'épuration extra-rénale s'est imposé lorsque les troubles métaboliques étaient menaçants.

RESULTATS

Parmi les quarante quatre pts qui ont fait un SLT, celuici était spontané dans 22 cas (50%) et provoqué dans l'autre moitié. Dans la majorité des cas, il s'agissait de leucémie aiguë (50%) et lymphome de haut grade de malignité (38,6%) (Tableau II).

Le taux médian des différentes perturbations métaboliques retrouvées: LDH à 1400 UI/I (789-19345), Acide urique

Tableau II: SLT en fonction de l'étiologie.

Pathologie	Patients	%
Leucémies aigues • LAL • LA Biphénotype • LAM	22 11 2 9	50
Lymphome de haut grade • Lymphome lymphoblastique • Lymphome de Burkitt	17 10 7	38,5
LLC B mature	3	6,8
LMC	2	3,5

à 213 mg/l (99-787), Calcémie à 58 mg/l (101-201) en dehors de toute hypo albuminémie, Kaliémie à 6,2meq/L (4,7-9), Créatinémie à 36 mg/l (21 - 170). Les complications graves rencontrées au cours du SLT sont : l'insuffisance rénale aiguë chez 36 pts (81,8%), dont 6pts (13,6%) ont eu une épuration extra rénale (EER), Œdème aigu du poumon : 4 pts (9%), État d'obnubilation avec convulsions chez 7 pts (15,9%) dont 2 patients (4.5%) ont nécessité la ventilation mécanique du fait d'un état de mal convulsif qui fut résolutif, Syndrome hémorragique avec CIVD : 4pts (LAL) (9%). Trente huit pts (86,3%) sont de grade 1 et 2 (Tableau III). Aucun décès lié au SLT n'a été observé dans cette série.

Tableau III: Grade de sévérité selon Cairo et Bishop.

	Patients	%
Grade 1	24	54,5
Grade 2	14	31,8
Grade 3	4	9
Grade 4	2	4,5

DISCUSSION

- Le SLT a été retrouvé dans 3,5% versus 6% dans la littérature [6].
- La mortalité hospitalière retrouvée chez nos malades est nulle en raison d'une part de la bénignité du SLT chez la majorité des pts (86,3% de grade 1 ou 2) et d'autre part

en raison du bénéfice de la prise en charge intensive dès l'admission des malades et ce même si les moyens disponibles sont assez limités pour le gérer, suggérant ainsi que l'essentiel est d'abord de l'anticiper pour savoir y répondre.

- Le SLT doit être systématiquement attendu et prévenu en cas d'hémopathie à temps de doublement élevé et de forte masse tumorale, en particulier les LA et les LNH à haut grade de malignité comme l'atteste notre série où sont représentés 88,6% de ces causes et surtout si le patient a une fonction rénale altérée et/ou un taux de LDH plasmatique élevé.
- L'alcalinisation systématique par du bicarbonate de sodium est maintenant discutable du fait du risque au premier plan de néphrocalcinose aiguë favorisée par l'alcalinisation urinaire.
- Parmi les mesures préventives, l'utilisation de chimiothérapies à doses progressives permettent de diminuer d'une façon significative le risque de survenue de SLT notamment dans le Burkitt, les LAL hyperleucocytaires, les LNH lymphoblastiques et parfois les LLC.

CONCLUSION

Les troubles métaboliques liés au SLT et leurs conséquences tissulaires sont aujourd'hui mieux connus et la plupart de ces conséquences sont l'objet d'interventions planifiées. L'essentiel est de repérer les malades à risque, qui doivent bénéficier des mesures préventives simples mais capitales dont l'utilisation de l'urate oxydase (Rasburicase) permettant un contrôle rapide en quelques heures d'une éventuelle hyperuricémie.

La mise en place des mesures visant à la prévention du SLT doit rester la règle, plutôt qu'une prise en charge tardive, une fois les désordres métaboliques déjà installées. En effet la survenue d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse lors de la phase initiale du traitement retentit sur la qualité de la prise en charge de ces patients à court et moyen terme. La perspective est la prise en charge préemptive (épuration extra rénale chez des pts présentant des stigmates d'insuffisance rénale mais sans critère métabolique imposant le recours immédiat à la dialyse, dans le cadre d'une hémopathie à très haut risque de SLT sévère.

RÉFÉRENCE

1. F. Dreyfus et al. Syndrome de lyse tumorale: épidémiologie et facteurs de risque. Réanimation 14 (2005), S217-S220.

- 2. Goldman SC, Holcenberg JS et al. Arandomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at hightrisk for tumorlysis. Blood 2001; 97: 2998-3003.
- **3.** G.Friedlander et al. Syndrome de lyse tumorale: physiopathologie. Réanimation 14 (2005), S221-S223.
- Dombret. Syndrome de lyse tumorale aiguë. Réanimation en cancérologie. Ed Masson 1993: 115-29.
- **5.** Cairo MS, Bishop M. tumorlysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004; 127: 3-11.
- **6.** Annemans.L et al, tumorlysis syndrome, LeukLymphoma, 2003: 44: 77-83.

Summary

Evaluation of the frequency and management of Tumor Lysis Syndrome in hematology.

Backround: Tumor Lysis Syndrome (TLS) is a common metabolic complication observed in the treatment of certain hematological malignancies involving a bulky disease and doubling time fast. This syndrome can be observed before any treatment, it is due to the spontaneous cell death of a portion of the malignant cells as it can be triggered in view of the increased initiation of chemotherapy. It is a metabolic complication that combines: hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperuric acid. It may be complicated by acute renal failure, seizures or cardiac arrhythmias. The objective is to assess the frequency of its occurrence in the high-risk hematological and assess the risk factors, as well as the frequency of occurrence of the acute renal failure that may result and assess its impact on patients' outcomes.

Materials and Methods: forty four patients (pts) with median age 32 years [21-63] were included in this study, which runs from Decembre 1998 to December 2013. They were collected on set of folders of 1255 pts with haematological malignancies (acute leukemia, high-grade NHL, CLL, CML). TLS was defined according to the definition of Bishop and Cairo, as the combination of a biological lysis syndrome with clinical manifestations malignancies (acute leukemia, high-grade NHL, CLL, CML). TLS was defined according to the definition of Bishop and Cairo, as the combination of a biological lysis syndrome with clinical manifestations (renal failure, seizures, heart beat disorders). Almost all of the pts were in the inaugural phase of the disease except CML who were accelerating. There

were mostly of male pts, the sex ratio is 2,46, ECOG between 2 and 3. The underlying disease was acute leukemia in 22 pts (50%)(of which 11 ALL, Biphénotypic 2 and 9 AML), lymphoblastic lymphoma in 10 pts (22,7%), a Burkitt lymphoma in 7 pts, 3 CLL and 2 acute CML. Almost all of the pts had a leukocytosis rate higher than 50 G/L, the median time between diagnosis and admission is 2 days (0-6).

Results: The SLT was spontaneous in half of cases

Results: The SLT was spontaneous in half of cases (22pts) and chemotherapy was a triggering factor in 22 pts (50%). The average of LDH, uric acid and serum calcium levels at patients admission were respectively 1400 UI/I (789-19345), 213 mg/I (99-787),

120 mg/l (101-201). The most common problems were : acute renal failure in 36 pts (81,8%), acute respiratory distress with acute pulmonary edema in 4 pts (9%), a state of clouding or confusion with seizures in 7 pts (15,9%), hemorrhagic syndrome with disseminated intravascular coagulation in 4 pts (9%). During the stay, 2 pts required mechanical ventilation due to a state epilepticus and 6 pts (13,6%) extra-renal replacement. No deaths were observed in this study. **Condusion**: SLT is a severe but reversible complication in the inaugural stage of hematological malignancies. The hospital mortality found is zero highlighting the benefits of intensive management of pts upon admission.