

SAHTS



Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

N°12, Décembre 2016

Revue Algérienne

d' **Hématologie**

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques hors LLC

Epidémiologie, diagnostic et traitement

Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte

Epidémiologie et résultats thérapeutiques

Leucémie à tricholeucocytes en Algérie

Macroglobulonémie de Waldenström

Lymphomes extra-ganglionnaires

N°12, Décembre 2016

Revue Algérienne d'Hématologie

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La revue algérienne d'hématologie, créée en 2009, constitue un espace d'échange scientifique permettant le partage de nos expériences et réflexions, grâce à une collaboration étroite entre les praticiens, cliniciens et biologistes. Dans un souci d'homogénéisation de notre revue, nous invitons les auteurs à respecter les instructions relatives à la rédaction et à la présentation des articles.

Sont acceptés dans cette revue :

- Les articles originaux.
- Une revue de la littérature sur un thème donné.
- Un cas clinique avec une revue de la littérature.
- Une note brève (clinique, biologique, éthique).

LES INSTRUCTIONS

1. Soumettre les articles en fichier Microsoft Word à l'adresse suivante :
rahematologie@gmail.com

2. Titre de l'article en français et en anglais.

3. Les auteurs :

- les noms des auteurs : commencer par l'initiale du prénom suivie d'un point et nom de famille : coordonnées complètes.
- Les auteurs affiliés à plusieurs services doivent fournir les adresses séparées pour chaque entité, repérées par des lettres en exposant après leurs noms.
- Pour l'auteur principal : téléphone et e-mail.

4. Le résumé :

Il ne doit pas être exhaustif (250 à 300 mots) et il doit être accompagné de mots clés (maximum 05) en français et en anglais.

5. L'article original :

- Il doit répondre aux normes internationales et respecter les différentes rubriques : Introduction, matériel et méthodes, Résultats, discussion et conclusion.
- Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
- Les abréviations seront explicitées lors de leur première apparition dans le texte et leur nombre sera réduit au minimum.
- Les figures et tableaux : leur nombre au total ne doit pas dépasser 06 par article. Il faut Privilégier la rédaction. Ils seront numérotés en chiffres arabes et indexées dans le texte par rappel de leur numéro.

6. Les références bibliographiques :

- Elles sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte, en chiffre arabe entre crochets.
- Elles sont rédigées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997;336:309-16

Exemple :

Barrier JH, Herbouiller M, Le Carrer D, Chaillé C, Raffi F, Billaud E, et al. Limites du profil protéique d'orientation diagnostique en consultation initiale de médecine interne. Étude prospective chez 76 malades. Rev Med Interne 1997;18:373–9.

Le Comité de Rédaction



Coordinatrice

Pr Djouadi Khédidja

Rédacteurs en chef

Pr Hamladji Rose Marie
Pr Belhani Meriem

Comité de rédaction

Pr Ardjoun Fatma-Zohra
Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ait Ali Hocine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Saidi Mahdia
Pr Djouadi-Lahlou Khédidja

Conseil scientifique de la SAHTS

Présidente

Pr Hamladji Rose Marie

Membres

Pr Belhani Meriem
Pr Ardjoun Fatma-Zohra
Pr Abad Mohand Tayeb
Pr Touhami Hadj
Pr Zouaoui Zahia
Pr Bekadja Mohamed Amine
Pr Ahmed Nacer Redhouane
Pr Boudjerra Nadia
Pr Sidi Mansour Nourredine
Pr Aïnas Lahlou
Pr Mesli Naima
Pr Hamdi Selma
Pr Saidi Mahdia
Pr Benakli Malek
Pr Grifi Fatiha
Pr Zatla Leila
Pr Nekkal Mohamed Salim
Pr Djouadi Khédidja
Pr Bradaï Mohamed
Pr Ramaoun Mohamed
Pr Lakhdari Noureddine
Pr Belakehal Salah Eddine
Dr Saidi Djamel
Dr Hamouda Hakim
Dr Mehdid Farih
Dr 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

Dans ce numéro sont exposés les résultats des études épidémiologiques nationales des syndromes lymphoprolifératifs chroniques (hors LLC) et Les lymphomes extra ganglionnaires. Ces études permettent de compléter l'épidémiologie des hémopathies malignes en Algérie.

D'autre part nous traitons les résultats des études multicentriques sur la prise en charge thérapeutique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), par les protocoles LINKER et GRAALL, en Algérie.

Les LAL constituent un centre d'intérêt et une préoccupation majeure des hématologistes en raison de la gravité de ces affections.

Je vous souhaite à tous une bonne lecture.

Pr K.Djouadi-Lahlou.

Coordinatrice de la revue

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- 2 Les pathologies lymphoïdes.
Objectifs et limites des études épidémiologiques nationales.
Pr M. Belhani.
Rédactrice en chef.

LES ARTICLES

- 5 Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL) : travail coopératif du groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 04 ans (jan2010- dec 2013).
Z.Zouaoui
- 10 Evaluation du protocole Linker dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Etude multicentrique.
M.Allouda
- 17 Résultats du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte par le protocole GRAALL 2005 : étude multicentrique nationale.
B.Benzineb
- 23 La Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'adulte jeune.
De l'expérience du Groupe Français GRAALL aux nouvelles approches d'Immunothérapie.
N.Boissel
- 30 Approche épidémiologique nationale des syndromes lymphoprolifératifs chroniques en conversion leucémique (hors LLC).
Travail coopératif et multicentrique à propos de 285 cas (2010-2013).
M.Ramaoun
- 34 Approche épidémiologique de la leucémie à Tricholeucocytes en Algérie.
Travail coopératif et multicentrique. A propos de 34 Cas. (2009 - 2013).
K.Djouadi-Lahlou
- 38 Approche épidémiologique de la maladie de Waldenström en Algérie. Etude Nationale, multicentrique à propos de 91 cas sur une période de 05 ans (2009 -2013).
K.Djouadi-Lahlou
- 42 Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques-B (SLPC-B).
X.Troussard
- 50 Approche épidémiologique des Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) extra-ganglionnaires en algérie (période 2009-2013).
S.Hamdi

Les pathologies lymphoïdes Objectifs et limites des études épidémiologiques nationales

Mériem Belhani

Rédactrice en chef
Revue Algérienne d'Hématologie

LA PLUPART DES AFFECTIONS hématologiques malignes en Algérie ont fait l'objet d'études épidémiologiques ou de traitement publiées dans la revue algérienne d'hématologie. Il n'y pas eu encore de données sur les rares néoplasies histiocytaires et dendritiques : ce sera une prochaine étape. Mais c'est la 1^{ère} fois qu'une étude consacrée aux lymphomes extraganglionnaires est publiée : les hématologistes certes ont traité et suivi longtemps ce type de lymphomes. Ils ont repris cette pathologie en associant les autres spécialistes en fonction de l'organe atteint grâce à un groupe de travail créé au sein de la SAHTS [2].

C'est aussi la 1^{ère} étude épidémiologique qui concerne la leucémie à tricholeucocytes. Les autres études dans ce numéro de la RAH complètent les données déjà publiées.

Les mises à jour par l'OMS des classifications des hémopathies malignes sont basées sur de nouvelles données qui résultent de la biologie et qui permettent de distinguer des groupes et des sous groupes, de préciser le pronostic et de guider le traitement grâce à l'avènement de la thérapeutique ciblée [1].

Les lymphomes extraganglionnaires

Les données sont recueillies auprès des services d'hématologie et d'autres services dont la gastroentérologie, l'ORL, l'oncologie, sur 5 ans de 2009 à 2013. L'incidence est de 0.52 pour 100.000 habitants plus faible que les LNH ganglionnaires. L'âge moyen est de 51ans comme les LNH ganglionnaires. Comparées à des séries étrangères, on retrouve la même prédominance des localisations digestives, suivie des atteintes ORL ; les mêmes stades localisés, la même répartition suivant les index pronostiques. Cependant les localisations cutanées sont rares dans cet article à cause de la non inclusion jusque là des services de dermatologie. Une prise en charge de ces LNH extraganglionnaire pluridisciplinaire doit être développée en Algérie ; elle fait intervenir outre les hématologistes, pivot de l'équipe les spécialistes de l'organe atteint, l'imagerie et l'anatomopathologie. Les missions de cette équipe sont : rapidité et fiabilité du diagnostic par la relecture des lames, obtention d'un bilan d'extension très précis, d'un consensus thérapeutique et de moyens d'évaluation. La 2^{ème} affection traitée pour la 1^{ère} fois est la leucémie à tricholeucocytes. Elle est rare, 34 cas ont été recensés sur 5 ans de 2009 à 2013. L'incidence globale estimée à 0,09 pour 100 000 habitants augmente chaque année, elle représente 0,04% de l'ensemble des hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 1,1% de l'ensemble des leucémies, taux bien plus faible qu'aux USA. En pratique le diagnostic est fait d'abord sur la mise en évidence des lymphocytes chevelus à l'examen du frottis de sang, non concluant dans cette série. La recherche de la mutation du gène BRAF V600E pour le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes a été soulignée par l'auteur. C'est une nouveauté puisqu'en 2008 dans la classification OMS des hémopathies malignes, les anomalies génétiques de la leucémie à tricholeucocytes n'existaient pas [1].

En 2016 dans la nouvelle classification, elle est retrouvée chez la plupart des patients, c'est un élément important du diagnostic, elle a un impact thérapeutique par l'utilisation d'un inhibiteur du BRAF, elle est aussi un élément dans l'évaluation de la maladie résiduelle [1, 3].

Dans la prochaine étude des améliorations doivent porter sur le diagnostic et le traitement. Les autres études épidémiologiques ne sont pas nouvelles elles complètent celles qui ont déjà été publiées.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques

Les données de 548 patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques ont été étudiées sur 4 ans de janvier 2010 à décembre 2013 : l'incidence est passée de 0.32 à 0.47 /100.000 habitants mais dans la précédente étude, les enfants avaient été inclus. Quatre vingt cinq pour cent sont de type B et 1.08% sont biphénotypiques. Les données cytogénétiques et de biologie moléculaire sont incomplètes. Les malades sont toujours pris en charge au nord du pays faute de difficultés d'accès aux soins ou de structures de prise en charge ailleurs. La LAL est l'apanage du sujet jeune : 65.5% ont moins de 30 ans. Cette catégorie d'âge, transition entre l'enfant et l'âge adulte, doit être prise en considération dans les choix thérapeutiques à l'instar de ce qui est fait ailleurs quelle que soit la pathologie.

Du point de vue du diagnostic, la plus grande avancée est la pratique de l'immunophénotypage partout : 82% contre 29% dans l'étude précédente. Cependant, il manque la cytogénétique et la biologie moléculaire pour appliquer un schéma thérapeutique adapté aux variantes de la LAL : dans la classification OMS 2016, 2 entités ont été individualisées, la LAL BCR ABL1-like qui répond aux antityrosines kinases et la LALB avec amplification intrachromosomique du chromosome 21 LAL B iAMP21.

Les syndromes lymphoprolifératifs en conversion leucémique hors LLC

C'est une étude de 4 ans de janvier 2010 à décembre 2013 : 285 cas ont été colligés. L'auteur ne rapporte pas de modifications importantes par rapport à celle qui a précédé : si l'incidence est sans changement on note plus de lymphomes du manteau et de la zone marginale. L'accent est mis sur l'insuffisance des moyens pour le diagnostic.

La maladie de Waldenström

Cette étude a inclus 91 patients de janvier 2009 à décembre 2013. L'incidence de la maladie de Waldenström est faible : 0.24 /100.000 habitants. Elle représente 1.8%

de l'ensemble des hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 0.7% des SLP. Cette fréquence est plus basse que celle rapportée dans la littérature : 1.2 % des hémopathies malignes et 6% des SLP peut être selon l'auteur en raison de critères diagnostiques non précisés La recherche de la mutation MYD88L265P combinée à la morphologie est devenue un critère diagnostique important bien que non spécifique pour les lymphomes lymphoplasmocytaires [1]. La notion de MGUS n'a pas été recherchée dans tous les cas : elle est pourtant un facteur de risque, elle doit être prise en compte dans les prochaines études.

Les études sur les traitements

Les résultats de deux protocoles thérapeutiques sont rapportés dans ce numéro de la RAH : le protocole Linker et le protocole Graall 2005. Dans le protocole Linker de 2009 à 2013, 251 patients sont recrutés au niveau de 10 services d'hématologie. L'auteur de l'étude rapporte que 50 malades sont décédés en induction, que la rémission complète n'a été obtenue que dans 63.3% des cas, qu'elle n'a duré que 20 mois et que 40% des malades ont rechuté au bout de 10 mois. Dans le protocole Graall appliqué à 110 patients dans 5 services, le taux de 75% de rémission complète est inférieur à celui rapporté dans les études européennes. Quarante-sept pour cent des malades sont décédés dans les 4 mois qui suivent le diagnostic. Dans l'un comme dans l'autre protocole, les seuls facteurs pronostiques cités sont utiles mais ne correspondent pas à ceux exigés pour l'interprétation des résultats [4]. Aucune entité pronostique n'est individualisée à cause du manque de caractérisation biologique.

Les études épidémiologiques sont une étape dans la caractérisation, le traitement, le suivi des affections hématologiques malignes. Mais elles doivent être le point de départ d'autres études : elles ne doivent pas être une simple constatation.

La nouvelle classification de l'OMS a montré que pour étudier les hémopathies malignes, il faut une batterie d'examen nombreux et complexes : l'immunophénotypage dans tous les cas ; les études cytogénétiques et moléculaires très souvent [1].

Dans les prochaines études épidémiologiques en Algérie, il est impératif d'inclure ce type d'exploration lors de la collecte des données : c'est presque fait pour l'immunophénotypage mais il faut généraliser la cytogénétique et aussi les études moléculaires. Les données de ces examens doivent permettre d'isoler des entités biologiques que l'on peut comparer aux données de la littérature quant aux résultats des traitements et au pronostic. ■

RÉFÉRENCES

1. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO, classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues M. Cazzola Blood 2016 127.
2. Epidemiology of Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphomas in Algeria: A Study of the Algerian Group of Extranodal Lymphomas (GALEG) S Hamdi Blood 2016 128 5403.
3. Syndromes lymphoprolifératifs chroniques-B (SLPC-B) X. Troussard, M. Benakli, RAH.
4. La Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte Jeune. De l'Expérience du Groupe Français GRAALL aux Nouvelles Approches d'Immunothérapie, N. Boissel, RAH.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE NATIONALE DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE (LAL)

TRAVAIL COOPERATIF DU GROUPE ALGERIEN D'ETUDE DES LAL SUR UNE PERIODE DE 04 ANS (JAN 2010 - DEC 2013)

Zouaoui Z¹, Benlazar M¹, Taleb M², Bentahar Z³, Hamdi S³, Benlabiod K M⁴, Abad MT⁴, Zouiten M⁵, Grifi F⁵, Akrouf S⁶, Ahmed Nacer R⁶, Hamladji RM⁶, Kaci Z⁷, Boudjerra N⁷, Belhani M⁷, Krim M⁸, Bekadja MA⁸, Allouda M⁹, Ait Ali H⁹, Aiche M¹⁰, Saidi M¹⁰, Bouabdallah S¹¹, Sidi Mansour N¹¹, Zouani S¹², Touhami H¹², Chalabi H¹³, Mehalhel N¹³, Talbi F¹⁴, Ardjoun FZ¹⁴, Benzineb B¹⁵, Mesli N¹⁵, Bachiri¹⁶.

¹CHU Sidi Bel Abbès, ²Epidémiologie, CHU Sidi Bel Abbès, ³CHU Sétif, ⁴EHS CAC Blida, ⁵CHU Annaba, ⁶CPMC, ⁷CHU Beni Messous, ⁸EHU Oran, ⁹CHU Tizi-Ouzou, ¹⁰CHU Batna, ¹¹CHU Constantine, ¹²CHU Oran, ¹³EPH Mascara, ¹⁴HCA, ¹⁵CHU Tlemcen, ¹⁶HMRU Oran.

RESUME

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) représente 20% des cas de LA de l'adulte avec une incidence restée stable à 0,32 et ce jusqu'aux derniers résultats de l'enquête nationale effectuée de 1994 à 2010. Le but de ce travail est d'analyser l'évolution des paramètres épidémiologiques des LAL en Algérie : la répartition géographique, l'âge au diagnostic, le sex ratio, l'incidence annuelle ainsi que l'utilisation des moyens diagnostiques dans les différents services d'hématologie du territoire national.

Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur une période de 04 ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2013. Tous les patients atteints de LAL âgés de 18 ans et plus ont été inclus dans cette étude. L'analyse statistique a été faite grâce à l'aide des logiciels EPI-INFO et S.P.S.S version 19.

Sur une période de 04 ans, 548 patients ont été colligés. Tous les malades ont été pris en charge dans les structures hospitalières du pays, avec une prédominance au niveau du centre (43,1%), suivie par les services de l'Est (33,1%), et de l'ouest (23,6%). L'âge médian au moment du diagnostic est de 31 ans [18-87 ans]. L'incidence de la maladie est de 0,47/100 000 habitants. La classification FAB montre une prédominance du type 2 cytologique. La cytochimie a été réalisée chez 54% des malades. L'immunophénotypage a été fait dans 82,5% des cas, avec 57% de type B, 38 % de type T, 1,8% des LAL sont biphénotypiques, et 2,7% inclassables. La cytogénétique faite chez 20% des malades retrouve la translocation (9,22) chez 26,3%. La biologie moléculaire faite chez 8%, met en évidence le transcrit Bcr-Abl chez 33% des malades testés. Au terme de ce travail, nous remarquons que l'incidence des LAL en Algérie a augmenté ces dernières années. La prise en charge diagnostique s'est améliorée grâce à la quasi systématique utilisation de l'immunophénotypage. Beaucoup d'efforts restent cependant à fournir en matière de cytogénétique et de biologie moléculaire.

INTRODUCTION

LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE (LAL) est une hémopathie maligne qui prend son origine à partir d'une cellule progénitrice lymphoïde de type B ou de type T. La prolifération et l'accumulation de cellules blastiques monoclonales dans la moelle ont pour conséquences une suppression de l'hématopoïèse polyclonale et puis l'installation de signes liés à cette insuffisance médullaire : anémie, thrombocytopénie et la neutropénie [1, 2]. Les lymphoblastes peuvent s'accumuler dans différents sites extra-médullaires, en particulier les méninges, les gonades, thymus, le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. La maladie est plus fréquente chez les enfants, mais peut être observée chez les personnes de tout âge [3]. La LAL a de nombreux sous-types et peuvent être classés par des méthodes génétiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires [4, 5, 6]. Ces méthodes peuvent identifier à partir d'entités cliniques, des sous-types biologiques, nécessitant des approches de traitement qui diffèrent dans l'utilisation de médicaments spécifiques ou des combinaisons de médicaments, leurs posologies ou la durée du traitement requis pour obtenir un résultat optimal. Par exemple, les cas de des LAL de l'adulte avec un caryotype hyperdiploïde répondent bien à un traitement prolongé utilisant le méthotrexate et la mercaptopurine, alors que chez les adultes dont les cellules leucémiques lymphoïdes contenant le chromosome Philadelphie, avec un réarrangement Bcr-Abl1, l'utilisation d'un traitement intensif qui comprend un inhibiteur de la tyrosine kinase, suivie de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, s'avère plus efficace [7, 8, 9]. Le manque relatif de succès thérapeutique dans les LAL de l'adulte est en partie lié à une fréquence élevée de cas ayant des anomalies génétiques défavorables, mais aussi à une mauvaise tolérance des traitements intensifs. Près de 40 pour cent des adultes atteints de LAL peuvent obtenir une rémission, et espérer donc à long terme une survie, et cela du fait probable de l'intensification des traitements contemporains [10,11]. Des approches immuno-thérapeutiques nouvelles sont en cours de développement [12]. À l'heure actuelle, l'accent est mis non seulement sur l'amélioration du taux de guérison, mais aussi sur l'amélioration de la qualité de vie par la prévention des complications aiguës et tardives liées au traitement, telles que les tumeurs malignes secondaires, la cardiotoxicité et les endocrinopathies [13,14,15]. En Algérie, La leucémie

aigue lymphoblastique (LAL) représente 20% des cas de LA de l'adulte avec une incidence restée stable à 0.32 et ce jusqu'aux derniers résultats de l'enquête nationale effectuée de 1994 à 2010 (Bekadja et coll, revue algérienne d'hématologie n°6-7 2012) [16].

Le but de ce travail est d'actualiser les données de l'enquête antérieure en analysant l'évolution des paramètres épidémiologiques, la répartition géographique, l'âge au diagnostic, le sex ratio, l'incidence annuelle ainsi que l'utilisation des moyens diagnostiques dans les différents services d'hématologie du territoire national.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit là d'un travail rétrospectif multicentrique portant sur une période de 04 ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2013. Tous les patients atteints de LAL âgés de 18 ans et plus ont été inclus dans cette étude. Le recueil des données a été réalisé grâce à une fiche diffusée aux différents services d'hématologie dont 13 CHU, un EPH et un hôpital militaire. Cette fiche technique a comporté les données géographiques du patient (date et lieu de naissance, résidence, lieu de prise en charge, date de diagnostic), les données anthropologiques (âge et sexe), les données cliniques et biologiques ainsi que les moyens de diagnostic utilisés : (cytologie-cytochimie-cytométrie et cytogénétique). Nous avons analysé la fréquence et l'incidence de la LAL à l'échelle nationale. Les fiches ont été traitées en collaboration avec le service d'épidémiologie et de biostatistiques à l'aide des logiciels de type EPI-INFO et SPSS version 19 (IBM statistics).

RESULTATS

Répartition géographique des patients recrutés

548 patients ont été colligés sur une période de 04 ans tous sont pris en charge dans les structures du nord du pays avec une répartition par région et par service (figures 1 et 2).

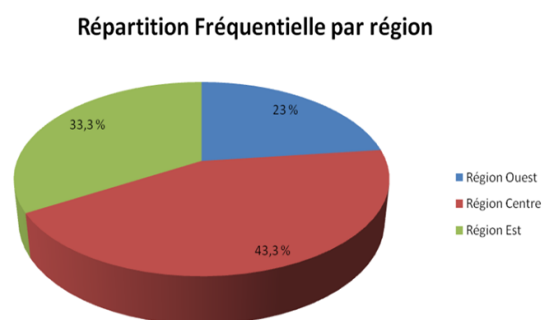


Figure 1. Répartition des malades par région.

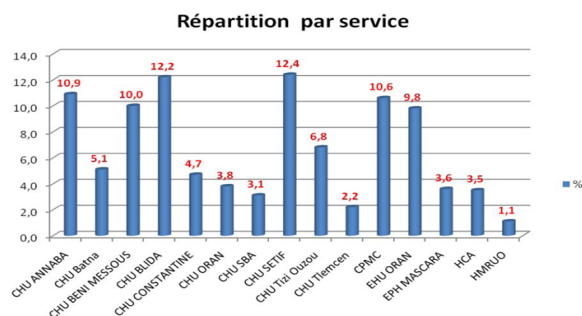


Figure 2. Répartition des malades par service.

Incidence de la LAL

L'incidence annuelle 2010-2013 passe de 0.37/100.000 habitants en 2010 à 0.47 /100.000 habitants (Fig.3).

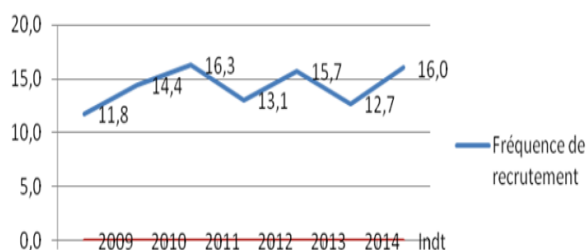


Figure 3. Répartition annuelle de recrutement LAL en Algérie.

Répartition des patients selon les caractéristiques âge et sexe.

L'âge médian au diagnostic est de 31ans avec des extrêmes (18-87). L'analyse de la dispersion d'âge montre que 50 % des malades ne dépasse pas 31ans. La tranche d'âge la plus touchée 20-29 ans (34%) suivie par celle de 30-39 ans (22%).

Une prédominance masculine est retrouvée avec un sex ratio de 1.6 (207 femmes et 341 hommes) (Fig. 4 et 5).

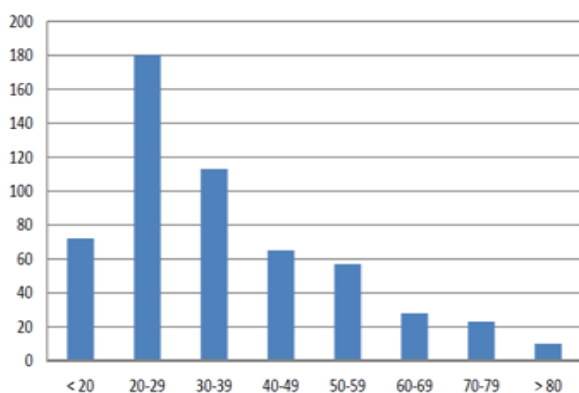


Figure 4. Histogramme des âges.

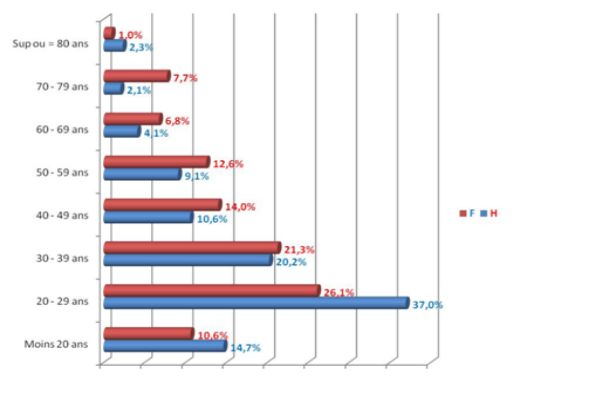


Figure 5. Répartition par tranche d'âge et selon le sexe.

Diagnostic et répartition selon le type biologique de la LAL

Le diagnostic des patients atteints de LAL recrutés dans nos service a été morphologique (frottis de moelle et de sang périphérique coloré au MGG), suivi d'une cytochimie, puis d'une cytométrie en flux, et enfin dans certains cas d'une étude cytogénétique et biologique moléculaire. Les résultats sont les suivants : la répartition de LAL selon la classification FAB montre une prédominance du type L2. La cytochimie est réalisée dans 54 % des cas. L'immunophénotypage fait dans 82.5 %, des cas est en faveur du type B dans 57% et T dans 38% des cas ; 1,8% des LAL sont biphénotypiques et 2,7% inclassables. La cytogénétique a été faite chez 20% des malades et retrouve la translocation (9,22) chez 26,3% La biologie moléculaire faite chez 8% met en évidence le transcrit Bcr-Abl chez 33% des malades testés.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude montrent que les données épidémiologiques sont restées les mêmes concernant la concentration des patients au nord du pays, ce qui pourrait être la conséquence d'un accès plus facile aux centres de soins, mais surtout par manque de structures et d'outils diagnostiques [16, 17].

Par contre, nous notons un âge plus jeune de nos malades 31 ans vs 35.7 ans par rapport à l'étude précédente. Le pic de fréquence se situe entre 18 et 30 ans, et 252 patients (44,9%) ont un âge égal ou inférieur à 30 ans. les LAL de l'adolescent et du jeune adulte (AYA) représentent à elles seules 65,5 % de la totalité des LAL recrutés, offrant ainsi la possibilité d'adapter sur le plan thérapeutique des protocoles pédiatriques [18,19], et sur le plan pronostique d'espérer un fort taux de guérison [20]. La fréquence des LAL de l'adulte décroît avec l'âge pour atteindre un taux

de 1,8 % à partir de 80 ans ce qui est rapporté dans l'étude antérieure [17]. Le sex ratio est en faveur d'une prédominance masculine et rejoint les données antérieures ainsi que celles de la littérature [3,16,17, 21]. Concernant l'incidence on retrouve une augmentation qui passe de 0.32/100.000Hab à 0.47/100.000Hab sur la période étudiée, très probablement avec l'amélioration des moyens diagnostiques mais surtout du typage des LA nouvellement diagnostiquées. Elle reste cependant inférieure à celle retrouvée en France qui est de 1.5/100.000 habitants [22]. Sur le plan diagnostique, l'analyse des moyens utilisés montre une amélioration dans la prise en charge par rapport à l'enquête nationale précédente avec l'utilisation de l'immunophénotypage dans 82.5 % des cas contre 29.8% la majorité des services étant dotés de cytomètre en flux, la biologie moléculaire 8% contre 3.9% la cytogénétique 20% contre 3.5% compte tenu du fait que seuls quelques services disposent de ces techniques. La recherche de la translocation (9,22) par étude cytogénétique, sinon du transcrit Bcr-Abl s'avère indispensable, car son incidence croît avec l'âge. Ce type de LAL nécessite des thérapeutiques ciblées associées à des chimiothérapies intensives. Le transcrit Abl-Bcr est retrouvé chez au moins 33% des patients testés [6,22].

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous remarquons que la LAL touche les sujets de plus en plus jeunes avec une discrète prédominance masculine. Son incidence a augmenté ces dernières années. La prise en charge diagnostique s'est améliorée grâce à la quasi systématisation de l'immunophénotypage. Beaucoup d'efforts restent cependant à fournir en matière de mise en place de la biologie moléculaire et de la cytogénétique afin de déterminer les groupes pronostiques. ■

RÉFÉRENCES

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350:1535, 2004.
2. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 371:1030, 2008.
3. Sandler DP, Ross JA: Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 24:3, 1997.
4. Mulligan CG: The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol*

Educ Program 2012:389, 2012.

5. Mullighan CG: Genomic characterization of childhood acutelymphoblasticleukemia. *Semin Hematol* 50:314, 2013.
6. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 381:1943, 2013.
7. Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29:532, 2011.
8. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment and future perspectives. *Cancer* 117:1583, 2011.
9. Fielding AK: How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 116:3409, 2010.
10. Larson RA: Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol* 43:126, 2006.
11. Gokbuget N: How I treat older patients with ALL. *Blood* 122:1366, 2013.
12. Advani AS: New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Antibodies and chimeric antigen receptors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:131, 2013.
13. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355:1572, 2006.
14. Pui CH, Cheng C, Leung W et al.: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349:640, 2003.
15. Lipshultz S, Lipsitz SR, Sallan SE et al.: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629, 2005.
16. MA. Bekadja et coll. Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoïdes en Algérie. Travail coopératif et multicentrique sur une période de 7ans (2004-2010). RAH, 2012.
17. N. Boudjerra et coll. Aspects épidémiologiques des leucémies aiguës lymphoblastiques en Algérie RAH, 2:9, 2009.
18. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Have an Excellent Outcome With Chemotherapy Alone and Benefit From Intensive Post-induction Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5189-94.
19. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25: 813-9.
20. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adoles

cents with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29: 386-91.

21. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia. Williams Hematology, 9 th edition.2016.

22. Info cancer: www.infocancer.org.

Summary

Acute lymphoblastic leukemia's epidemiology in Algeria

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 20% of cases of adult acute leukemias, with an incidence remained stable in our country at 0.32, until the final results of the national survey between 1994 and 2010. The purpose of this work is to analyze the evolution of the epidemiological parameters of ALL in Algeria: geographic distribution, age at diagnosis, sex ratio, the annual incidence and the use of diagnostics tools in all our hematology departments.

Patients and methods: This is a retrospective study, over a period of four years, from January 2010 to December 2013. All patients with ALL aged 18 and over were

included in this study. Statistical analysis was made by using the EPI-INFO software and S.P.S.S 19.

Results: 548 patients were collected. All patients were treated in the hospitals of the country, predominantly at the center (43.1%), followed by Eastern hematology units (33.1%), and finally the west (23.6%). The median age at diagnosis was 31 years [18-87]. The incidence was 0.47 / 100 000 habitants. The FAB classification shows a predominance of the type 2. Cytochemistry was performed in 54% of all patients. Flow cytometry was done in 82.5% cases, showing 57% ALL of type B, 38% of type T, 1.8% of ALL are biphenotypical, and 2.7% unclassifiable. Cytogenetics was performed in 20% of patients, and showed translocation (9.22) in 26.3% cases. Molecular biology by F.I.S.H made in 8% cases found ABCr-Abl transcript in 33% of tested patients.

Conclusion: In the end, we note that the incidence of ALL in Algeria has increased in recent years. The diagnostic management has improved in almost cases with a systematic use of immunophenotyping by flow cytometry. However, much remains to provide for cytogenetics and molecular biology.

EVALUATION DU PROTOCOLE LINKER DANS LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

ETUDE MULTICENTRIQUE

M. Allouda¹, S. Gherras¹, H. Ait Ali¹, S. Hamdi², R. Ahmed Nacer³, R.M. Hamladji³, Z. Kaci⁴, N. Boudjerra⁴, M. Belhani⁴, N. Sidi Mansour⁵, M. Saidi⁶, N. Mehalhal⁷, S. Taoussi⁸, M.T. Abad⁸, B. Bendjaballah⁹, N. Mesli¹⁰.

¹Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou ; ²service d'hématologie, CHU Sétif ; ³service d'hématologie et de greffe de moelle, CPMC, Alger ; ⁴service d'hématologie, CHU Béni Messous ; ⁵service d'hématologie, CHU Constantine ; ⁶Service d'hématologie CHU Batna ; ⁷Service d'hématologie, EPH Mascara ; ⁸service d'hématologie, CAC Blida ; ⁹service d'hématologie, HMRU Constantine ; ¹⁰service d'hématologie CHU Tlemcen.

RESUME

Actuellement le traitement des LAL de l'adulte est en grande partie basé sur l'adaptation des régimes pédiatriques. La chimiothérapie d'induction est basée sur l'association vincristine, corticoïde et anthracycline qui reste la base du traitement à laquelle peut s'associer la L-asparaginase, la cytarabine et/ou le cyclophosphamide. L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique est d'évaluer le protocole Linker dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Dix services d'hématologie ont participé à cette étude où 251 patients (pts) sont inclus entre janvier 2009 et décembre 2013. L'évaluation a été réalisée en mars 2015. L'âge médian est de 25 ans (15 – 61 ans). Le sex-ratio H/F est de 2.2. Le premier symptôme ayant révélé la maladie est le syndrome anémique (36% des cas), suivie du syndrome tumoral (17.5%). Quatre vingt cinq patients (34%) ont présenté des adénopathies périphériques, 38% une splénomégalie, 8% une hépatomégalie et 13.5% un élargissement médiastinal. Une infiltration méningée initiale est retrouvée chez 14 patients (5.6%). Le taux médian d'hémoglobine était de 7.5 g/dl (3.3 – 16g/dl), le taux de plaquette 44000 /mm³ (0 – 778000/ mm³) et le taux médian de leucocytes était de 17000/mm³ (330 – 480 000/mm³). Le type cytologique selon la classification FAB a été précisé chez 223 patients (90%), 76% sont des LAL2 et 24% sont des LAL1. L'immunophénotypage a été réalisé chez 120 pts (48%), 60% sont des LAL B, 38% sont des LAL T et 2% sont des LA indifférenciées.

La rémission complète (RC) a été obtenue chez 174 patients (63.3%), 27 pts (10.8%) étaient en échec du linker et 50 malades (20%) sont décédés en induction. Le délai médian d'obtention de la RC est de 29 jours (15 – 59 j). Le taux le plus élevé de RC a été obtenu chez les sujets jeunes de moins de 30 ans: 116 (66.6%), 41 (23.5%) entre 30 et 45 ans et 17 (9.7%) > 45 ans (P= 0.004). Soixante treize patients ont rechuté soit 40% des RC dans un délai médian de 10 mois (2 – 60 mois). 54% des décès en induction étaient liés à l'infection et 28% sont décédés d'hémorragie. La survie globale est de 34.4%, IC à 95% [27% - 41.5%] à 5 ans et la médiane de survie est de 17 mois [13m – 21mois]. La survie sans maladie est de 33.3% [17% – 50%] à 5 ans. Une différence significative a été retrouvée dans la SG à 5 ans selon l'âge < 30 ans (42% [33% – 51%]) ; entre 30 et 45 ans (25% [13% – 36%]) et > 45 ans (19.6% [6% – 33.5%]), P < 0.0001. Une différence significative dans la SG à 5 ans a été également retrouvée selon le taux de leucocyte < 30 000/ mm³ (43% [34 - 52]) ; entre 30 000 et 100000/mm³ (24.5%) [10 – 40] et > 100000/mm³ (16%), p = 0.014. Les taux de survies ont été également corrélés au délai d'obtention de la rémission complète (J14 (71.4%) ; J28 (45.3%) ; J42 (35%), p = 0.006).

INTRODUCTION

LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) représentent 20% des leucémies aiguës de l'adulte. Selon l'étude épidémiologique récente qui a été présentée en octobre 2015 au congrès national d'hématologie, l'incidence des LAL de l'adulte en Algérie est de 0.47/ 100.000 hab /an [1]. Les schémas thérapeutiques des LAL sont plus complexes et plus variés que ceux des LAM. Avec les protocoles récents, la rémission complète est obtenue dans 80 à 90% des cas chez les patients adultes de moins de 55 ans. Contrairement à la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant, les résultats du traitement des LAL de l'adulte restent non satisfaisants. Les taux de survie à long terme n'a pas changé de manière significative au cours des deux dernières décennies avec un taux de survie globale à 5 ans de seulement 30% à 40% pour les patients de moins de 60 ans, moins de 15% pour les patients âgés de 60 ans, et moins de 5% pour les patients âgés de plus de 70 ans [2]. En même temps beaucoup de progrès ont été récemment observés sur les facteurs pronostiques notamment cytogénétiques et la stratification des patients éligibles à une transplantation allogénique [3]. Actuellement le traitement des LAL de l'adulte est en grande partie basé sur l'adaptation des régimes pédiatriques. La chimiothérapie d'induction est basée sur l'administration de plusieurs produits de façon séquentielle sur 4 à 8 semaines. La triple association vincristine, corticoïdes et anthracycline reste la base du traitement à laquelle on associe la L-asparaginase, la cytarabine et/ou le cyclophosphamide. Le traitement de post-rémission comprend généralement trois phases: un traitement d'intensification ou de consolidation, une prophylaxie neuro-méningée, et un traitement d'entretien. L'objectif principal de cette étude clinique multicentrique rétrospective était d'évaluer la réponse au traitement du protocole Linker dans le traitement les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Les objectifs secondaires sont : la survie sans maladie et la survie globale.

PATIENTS ET METHODES

C'est une étude descriptive, rétrospective, multicentrique. Dix services d'hématologie ont participé à cette étude. Le recueil des données est réalisé sur une fiche détaillée adressée à tous les services d'hématologie au niveau national. Tous les patients adultes de 16 ans et plus présentant une LAL de novo diagnostiquée entre janvier 2009 et Décembre 2013, ayant reçu le protocole Linker en

en induction sont inclus. Le diagnostic est révélé par un syndrome d'insuffisance médullaire associé ou non à un syndrome tumoral. Dans tous les cas le diagnostic est confirmé par le myélogramme qui a montré une infiltration, par des cellules jeunes, en générale massive (80 à 100%). Il faut au moins 20% pour parler de LA. La cytochimie a confirmé l'origine non granuleuse des blastes : Noir Soudan et myéloperoxydase négatifs. L'immuophénotypage par cytométrie en flux a déterminé l'appartenance à une lignée B ou T des LAL et a permis d'apprécier le stade de différenciation.

Traitement

Le traitement d'induction comprend : daunorubicine, 3 jours consécutifs, vincristine hebdomadaire (4 injections), L-asparaginase bi-hebdomadaire et prednisone pendant 4 semaines. Ce schéma thérapeutique comporte également une prophylaxie neuroméningée. Le traitement de post rémission comporte :

- Une consolidation :

a) BFM : Purinethol - Endoxan- Aracytine [4].

b) Interval therapy : Méthotrexate 3g/m² J1 et J15, Aracytine 1g/m² J1 et J15

c) Alternance entre deux cycles A et B (8 cycles):

• Cycle **A** : Rubidomycine 3 injections consécutives Vincristine 2 injections hebdomadaires et 6 inj de L-asparaginase.

• Cycle **B** : Etoposide - Aracytine.

• Cycle **C** : 9ème cycle, Méthotrexate à dose intermédiaire : 690 mg/m² en perfusion continue de 24 heures.

- Une chimiothérapie d'entretien prolongée de 2 à 3 ans (méthotrexate et purinethol).

- L'évaluation a été réalisée en mars 2015.

Les critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal est la rémission complète (RC). Les critères d'évaluation secondaires sont : la survie sans maladie (SSM) qui est évaluée à partir de la date de la RC à la date de l'apparition de l'événement, qui est défini comme la rechute ou le décès quelle que soit sa cause et la survie globale (SG) qui est calculée de la date du traitement à la date du décès quelle que soit sa cause.

Analyses statistiques

Les logiciels utilisés : S PSS version 21. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont compa-

ées en utilisant le test de Log-Rank. La comparaison des pourcentages est effectuée par le test du Khi2. Les analyses multivariées qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un événement lié à un facteur de risque, ont été effectuées par l'utilisation du modèle de Cox. Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0,05.

RÉSULTATS

Entre janvier 2009 et décembre 2013, 251 patients ont été évalués. Soixante et un patients (24%) sont traités au CHU de Sétif ; 44 (17.5%) à Tizi-Ouzou ; 39 (15.5%) au CPMC ; 38 (15%) au CHU Beni Messous ; 22 (8.8%) à Constantine ; 15 (6%) à Batna ; 13 (5.2%) à Mascara ; 10 (4%) à Blida ; 6 (2.4%) à l'HMRU Constantine et 3 (1.2%) à Tlemcen (figure 1).

10 services d'hématologie ont participé

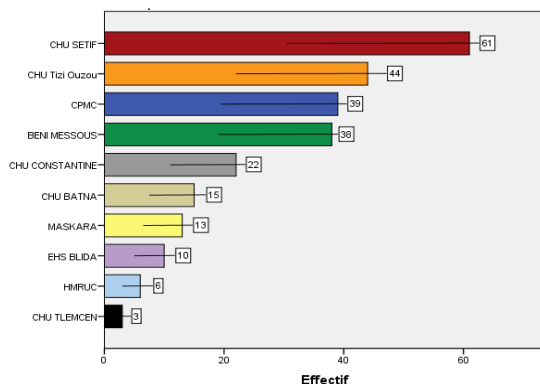


Figure 1 : Répartition des LAL de l'adulte traitées par Linker (2009-2013) selon les services.

Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients est de 25 ans (15 - 61 ans). Cent cinquante huit patients (63%) ont moins de 30 ans et 59 patients entre 30 et 45 ans. Cent soixante-douze (68.5%) sont de sexe masculin et 79 patients (31%) sont de sexe féminin. Le symptôme le plus fréquent ayant révélé la maladie est le syndrome anémique 90 patients (36%), suivi du syndrome tumoral (17.5%) et du syndrome hémorragique (14.7%). L'état général selon le score ECOG était de 0-1 dans 56.5% et 2-3 dans 43.5% des cas. Quatre vingt cinq patients (34%) ont présenté des adénopathies périphériques, 38% une splénomégalie, 8% une hépatomégalie et 13.5% un élargissement médiastinal. Une infiltration méningée initiale est retrouvée chez 14 patients (5.6%). Le taux médian d'hémoglobine était de 7.5 g/dl (3.3 - 16g/dl), le taux de plaquette 44 000 /mm³ (0 - 778000/ mm³)

et le taux médian de leucocytes était de 17000/mm³ (330 - 480 000/mm³). Une leucocytose inférieure à 30000/mm³ a été notée dans 62.7%, entre 30000 et 50000/mm³ dans 18.7% et une hyperleucocytose supérieure à 100000/mm³ dans 18.3% des cas. Le type cytologique selon la classification FAB a été précisé chez 223 patients (90%), 76% sont des LAL2 et 24% sont des LAL1. L'immunophénotypage a été réalisé chez 120 pts (48%), 60% sont des LAL B, 38% sont des LAL T et 2% sont des LA indifférenciées. Seuls 37 patients (14.8%) ont bénéficié d'une étude cytogénétique ou biologie moléculaire et parmi ces patients, 6 sont ph1 positif et un patient a présenté une hyperdiploïdie.

Réponse au traitement

La RC a été obtenue chez 174 patients (63.3%), 27 patients (10.8%) étaient en échec du linker et 50 malades (20%) sont décédés en induction (tableau 1).

Tableau 1 : Résultats du traitement Linker dans notre population (2009-2010)

	Nombre de pts	%
RC	174	69
Echec	27	11
Décès en induction	50	20
Total	251	100

Le délai médian d'obtention de la RC est de 29 jours (15 - 59 j). Chez 34 patients (19.5%) la RC a été obtenue précocement à 2 semaines du traitement. Chez 114 patients (65.5%) la RC a été obtenue à 4 semaines du traitement et chez 26 (15%) à 6 semaines du traitement. Le taux de RC était corrélé avec l'âge (tableau 2).

Tableau 2 : Réponses au traitement Linker chez les patients adultes atteints de LAL en fonction des tranches d'âge.

	< 30 ans (N=151)	30-45 ans (N=67)	≥ 45 ans (N=33)	P
RC	77%	61%	51.5%	0.004
Echec	10%	12%	12%	0.84
Décès en induction	13%	27%	36.5%	0.003

Le taux le plus élevé de RC a été obtenu chez les sujets jeunes de moins de 30 ans : 116 (77%), entre 30 et 45 ans 41(61%) et chez les plus de 45 ans 17 (51.5%), P= 0.004. Une différence significative a été également retrouvée dans le taux de décès en induction en

induction en fonction de l'âge : 13% inférieurs à 30 ans, 27% entre 30 et 45 ans et 36.5% supérieurs à 45 ans, $p=0.003$. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les taux de RC et le taux de leucocytes ni entre les taux de RC et le phénotype B et T des LAL. La durée médiane de la RC est de 20 mois [1 – 72 mois]. Parmi les 27 patients en échec au Linker, 11 patients (41%) ont obtenu une RC, 7 (26%) sont restés résistants au traitement de relais et 9 patients (33%) sont décédés. Soixante treize patients ont rechuté soit 40% des RC dans un délai médian de 10 mois (2–60 mois). Cinquante neuf pour cent sont des rechutes précoces ≤ 12 mois et 41% sont des rechutes tardives supérieures à 12 mois, 64% sont des rechutes médullaires, 19% sont des rechutes neuro-méningées et 14% des rechutes sont médullaires et neuro-méningées (tableau 3).

Tableau 3 : Les délais et les sites des rechutes des LAL de l'adulte traitées par Linker (2009-2013).

Délais rechute	Nombre de patients	%
≤ 12 mois	43	59
12-24 mois	23	31
≥ 24 mois	7	10
Sites des rechutes	Nombre de patients	%
MO	47	64
NM	14	19
MO+NM	10	14
Autres	2	3

54% des décès en induction étaient liés à l'infection et 28% sont décédés d'hémorragie (figure 2).

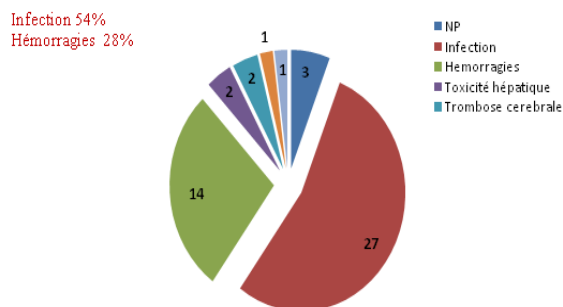


Figure 2 : Causes de décès en induction des patients traités par Linker (2009-2013).

Après un suivi médian de 15 mois [1-73], la survie globale est de 34.4% [27-41.5] à 5 ans et la médiane de survie est de 17 mois [13–21] (figure 3). La survie sans maladie à 5 ans est de 33.3%, IC à 95% [17–50] et la médiane de SSM est de 37 mois [19–54] (figure 4).

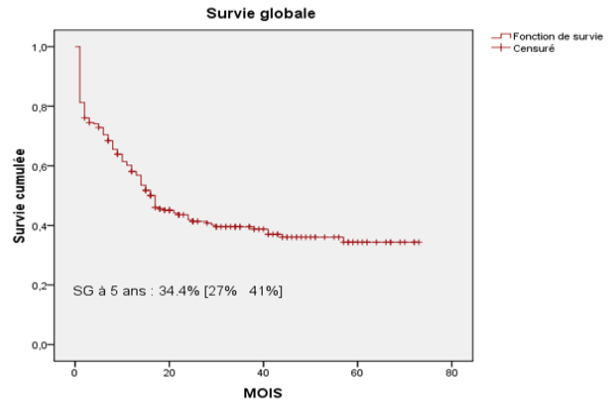


Figure 3 : Survie globale des LAL de l'adulte traitées par Linker (2009-2013).

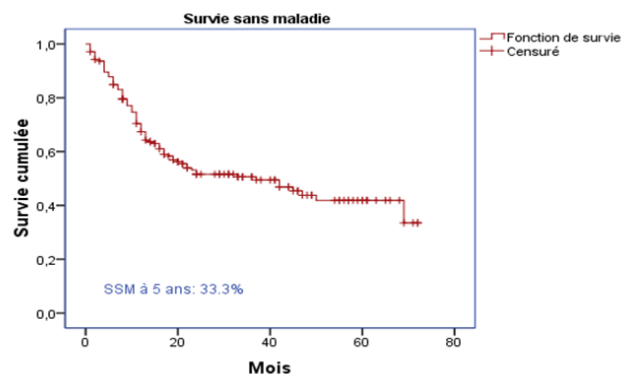


Figure 4 : SSM à 5 ans des patients adultes atteints de LAL et traités par Linker (2009-2013).

Nous avons analysé la survie selon certains facteurs pronostiques qui ont été historiquement reconnus. Une différence significative a été retrouvée dans la SG à 5 ans selon l'âge < 30 ans (42% [33% – 51%]) ; entre 30 et 45 ans (25% [13 – 36]) et > 45 ans (19.6% [6–33.5]), $P < 0.0001$ (figure 5). Une différence significative a été également retrouvée dans la SSM à 5 ans selon l'âge (figure 6).

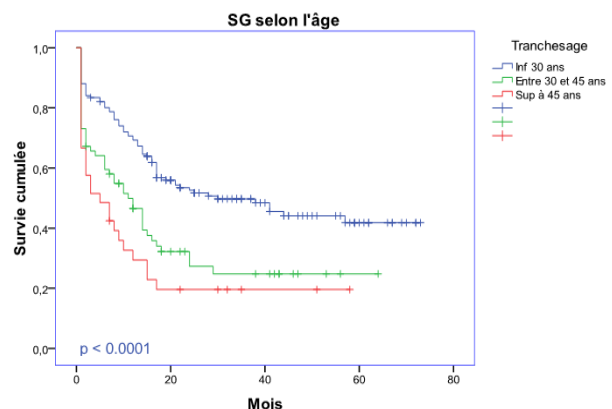


Figure 5 : SG selon l'âge des patients atteints de LAL et traités par Linker (2009-2013).

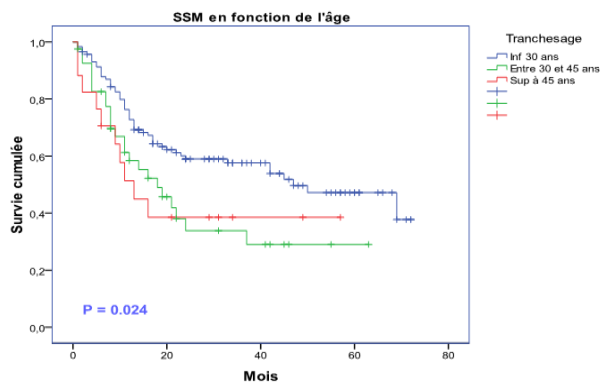


Figure 6 : SSM selon l'âge des patients adultes atteints de LAL et traités par Linker (2009-2013).

— <30 ans : 38% ; — 30 à 45 ans : 29% ; — ≥ 45 ans : 38,5% .

Une différence significative dans la SG à 5 ans a été également retrouvée selon le taux de leucocytes inférieurs à 30 000/ mm³ (43% [34 - 52%]) ; entre 30 000 et 100 000/mm³ (24.5% [10 - 40%]) et supérieurs à 100 000/mm³ (16%), $p = 0.014$ (figure 7).

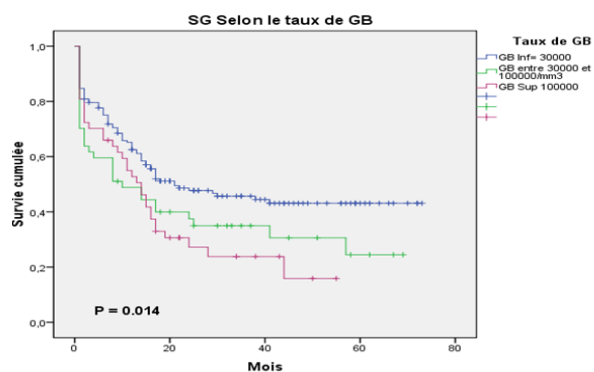


Figure 7 : SG selon le taux de GB des LAL de l'adulte traités par Linker (2009-2013).

Une différence significative a été retrouvée dans la SSM selon le taux de leucocyte (figure 8).

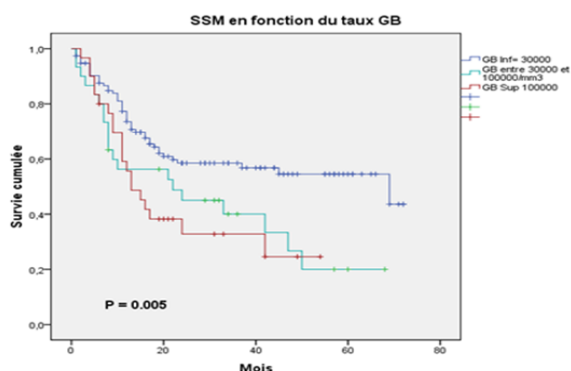


Figure 8 : SSM selon le taux de GB des LAL de l'adulte traités par Linker (2009-2013).

Les taux de survies ont été également corrélés au délai de l'obtention de la rémission complète (fig 9) (J14 (71.4%) ; J28 (45.3%) ; J42 (35%), $p = 0.006$ pour la SG à 5 ans). (J14 (59%) ; J28 (20%) ; J42 (31%) $p=0.010$ pour la SSM à 5 ans).

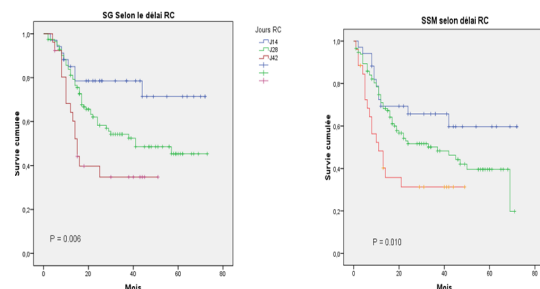


Figure 9 : SG et SSM selon le délai de l'obtention de la RC des patients adultes atteints de LAL et traités par Linker (2009-2013).

Les survies globales ont été analysées selon les phénotypes B et T, nous ne retrouvons pas de différence (figure 10).

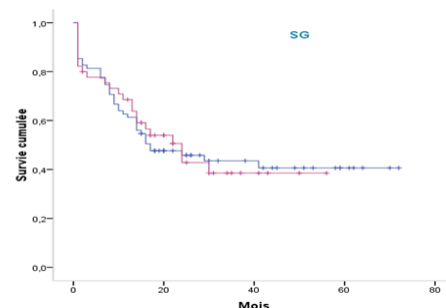


Figure 10 : SG selon le phénotype de la LAL.

Le traitement de relais le plus utilisé au cours des rechutes est l'aracytine à haute dose associée ou non à la radiothérapie (37%), le second traitement est l'hyper - CVAD (19%). La médiane de survie globale était de 3 mois (figure 11).

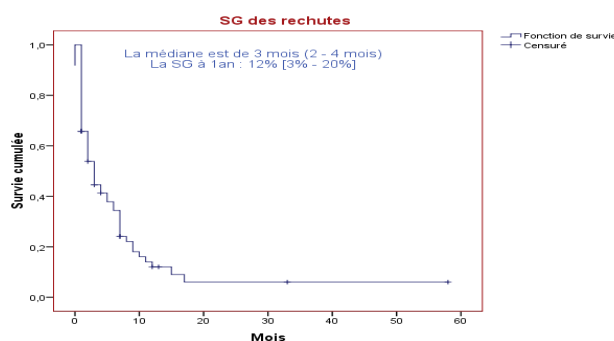


Figure 11 : SG des rechutes des patients adultes atteints de LAL et traités par Linker (2009-2013).

Les facteurs significatifs prédictifs de la SG et la SSM mis en évidence par l'analyse multivariée sont : l'âge, le taux de GB et le délai de la RC pour la SG, le taux de GB et le délai de RC pour la SSM (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse multivariée de la SG et la SSM.

	HR	IC 95%	P
Survie globale			
Age	1.405	1.018 - 1.939	0.038
Taux de GB	1.401	1.068 - 1.839	0.015
Délai RC	1.760	1.170 - 2.649	0.007
Survie sans maladie			
Taux de GB	1.513	1.176 - 1.946	0.001
Délai RC	1.817	1.238 - 2.667	0.002

DISCUSSION

Dans notre étude, l'âge médian est de 25 ans avec un pic de fréquence inférieur à 30 ans. L'immunophénotypage n'a pas été réalisé chez plus de la moitié des patients et seuls 15 % ont bénéficié d'une étude cytogénétique. Nos patients n'ont pas été stratifiés en groupes pronostiques selon la classification OMS. Seuls 10 patients ont reçu une greffe allogénique en 1^{ère} RC. Les facteurs qui ont indiqué la greffe de CSH est l'échec au linker ou le délai de l'obtention de la RC. Le taux de RC est de 69%, il est moins important que la majorité des études réalisées [5, 6, 7]. Le taux de décès est plus élevé dans notre série 20% alors qu'il varie entre 4 et 7% dans la majorité des études internationales [6, 8,9]. La cause la plus fréquente des décès en induction a été l'infection (54%) puis l'hémorragie (28%). Nos résultats en terme de RC pourraient être améliorés en utilisant une chimiothérapie d'induction plus intensive mais avec un support symptomatique adapté. L'utilisation

de facteurs de croissance du type G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) pendant la période d'aplasie permettrait la diminution du pourcentage de décès en induction en diminuant les risques infectieux. Nos taux de survie sans maladie et survie globale rejoignent ceux de l'essai randomisé LALA-94 [8]. Les taux de survie sont plus élevés dans l'essai Graall-2003 [10] (Tableau 5). Comme dans la littérature nous avons trouvé une corrélation significative entre les taux de survies selon l'âge, le taux de GB et le délai de RC.

CONCLUSION

Dans cette étude nous avons noté un taux élevé de décès en induction ce qui est au-delà des taux retrouvés dans la littérature (4 à 7%). Ces décès sont liés dans la majorité des cas à l'infection. L'identification des facteurs pronostiques au diagnostic, notamment pour le ph1, n'a pas été réalisée dans la plupart des centres. Une stratification des facteurs de risque devrait orienter vers la stratégie thérapeutique la plus adaptée, notamment pour l'association des ITK à la chimiothérapie dans les LAL ph1 + et les indications de la greffe allogénique de CSH en 1^{ère} RC dans les LAL de mauvais pronostic.■

RÉFÉRENCE

1. Z. Zouaoui et col. Etude épidémiologique nationale multicentrique des Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte :Travail Coopératif du Groupe Algérien d'étude de 548 cas de LAL suivis sur une période

Tableau 5 : Comparaison de nos résultats à ceux des études internationales.

		Pts	Période	Age médian	RC	Echec	DECES induction	SSM	SG
GIME-MA-0288 [6]	Annino Blood 02	769	1988-1994	27 ans	82%	11%	7%	29% (9 ans)	27% (9 ans)
LALA-94 [8]	Thomas JCO 04	992	1994-2002	33 ans	72%	24%	4%	30% (5 ans)	33% (5 ans)
HKALL-XII ECOG-E 2993 [7]	Goldstone Blood 08	1913	1993-2006	NP	90%	NP		NF	39% (5 ans)
Hyper C-VAD [9]	Kantarjan cancer 04	288	1992-2000	40 ans	92%	3%	5%	NF	38% (5 ans)
GRAALL-2003 [10]	Huguet JCO 09	225	2003-2005	31 ans	94%	1%	6%	57% (5 ans)	59% (5 ans)
Notre série		251	2009-2013	25 ans	69%	11%	20%	33% (5 ans)	34% (5 ans)

NF : Non fait ; NP : Non précisé, pts : patients

de 04 ans: JANVIER 2010-DECEMBRE 2013. XII^{ème} Congrès National d'hématologie, 01 - 03 Octobre 2015.

2. N Gôkbuget, D. Hoelzer. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (1): 64 - 75.

3. Vinod Pullarkat, Marilyn L. Slovak, Kenneth J. Kopecky, Stephen J. Forman, and Frederick R. Appelbaum. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008 ; 111(5): 2563-2572.

4. A Reiter, M Schrappe, WD Ludwig et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994 84:3122-3133.

5. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005 ;106(12):3760-7.

6. Luciana Annino, Maria Luce Vegna, Andrea Camera et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study *Blood* 2002; 99:3.

7. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional. Consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008; 111 (4):1827-33.

8. Xavier Thomas, Jean-Michel Boiron, Françoise Huguet et al: Outcome of Treatment in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial *Journal of clinical oncology* 2004; 22: 4075-4086.

9. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al: Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101:2788-2801.

10. Françoise Huguet, Thibaut Leguay, Emmanuel Raffoux, Xavier Thomas et al: Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. The GRAALL-2003 Study, *Journal of clinical oncology* 2009; 27: 911 - 918.

Summary

Evaluation of the Linker protocol in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia.

Currently the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) is largely based on the adaptation of pediatric regimen. Induction chemotherapy is based on the combination of vincristine, corticosteroid and anthracycline, which remains the basis of treatment. We can add to this association: L-asparaginase, cytarabine and/or cyclophosphamide. The objective of this retrospective multicentre study is to evaluate the Linker protocol in the treatment of adult ALL. Ten Hematology services participated in this study and 251 patients (pts) are included between January 2009 and December 2013. The evaluation was performed in March 2015. The median age is 25 years (15 - 61 years). The sex ratio M / F is 2.2. The first symptom that revealed the disease was the anemic syndrome (36%), followed by the tumor syndrome (17.5%). Eighty-five patients (34%) had peripheral adenopathy, 38% had splenomegaly, 8% had hepatomegaly, and 13.5% had mediastinal enlargement. Initial meningeal infiltration was found in 14 patients (5.6%). The median hemoglobin level was 7.5 g/dl (3.3 - 16 g /dl), the platelet count 44000 /mm³ (0 - 778000 /mm³) and the median leukocyte count was 17000 /mm³. The cytological type according to the FAB classification was specified in 223 patients (90%), 76% were ALL2 and 24% were ALL1. Immunophenotyping was performed in 120 pts (48%), 60% were ALLB, 38% were ALLT, and 2% were undifferentiated ALL. Complete remission (RC) was obtained in 174 patients (63.3%), 27 pts (10.8%) were in failure of the linker and 50 patients (20%) died in induction. The median time to obtain the CR is 29 days (15 - 59 days). The highest rate of CR was achieved in subjects younger than 30 years: 116 (66.6%), 41 (23.5%) between 30 and 45 years and 17 (9.7%) > 45 years (P = 0.004). Seventy three patients relapsed within a median timeframe of 10 months (2 - 60 months). 54% of induction deaths were related to infection and 28% died of bleeding. 5 years Overall survival was 34.4%, 95% CI [27% - 41.5%] and median survival was 17 months [13m - 21 months]. 5 years Disease-free survival is 33.3% [17% - 50%]. A significant difference was found in 5 years OS by age <30 years (42% [33% - 51%]) ; Between 30 and 45 years (25% [13% - 36%]) and > 45 years (19.6% [6% - 33.5%]), P < 0.0001. A significant difference in the 5-year OS was also found according to the leukocyte count < 30 000 /mm³ (43% [34-52]); between 30 000 and 100 000 /mm³ (24.5% [10%-40%]) and > 100 000 /mm³ (16%), p = 0.014. The survival rates were correlated with the time for achieving complete remission (d 14 (71.4%), d 28 (45.3%), d 42 (35%), p = 0.006).

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) DE L'ADULTE PAR LE PROTOCOLE GRAALL 2005. ÉTUDE MULTICENTRIQUE NATIONALE

B.Benzineb¹, B.Bouayed¹, N.Mesli¹, S.Taoussi², F.Lamraoui², MT. Abad², A. Krim³, M. Brahimi³, MA Bekadja³,
M. Allouda⁴, S. Gherras⁴, H. Ait Ali⁴, M. Aberkane⁵, A. Bachiri⁵.

¹CHU de Tlemcen, ²CAC de Blida, ³EHU 1er Novembre Oran, ⁴CHU Tizi-Ouzou, ⁵HMRU Oran.

RESUME

Les hémopathies malignes représentent environ 10 % de l'ensemble des cancers en Algérie¹. Parmi elles, les leucémies aiguës représentent 18 %. Les LAL de l'adulte ont une incidence de 0,35/100 000 habitants/an [2], cette incidence est nettement inférieure à celle des leucémies aiguës myéloblastiques, dont l'incidence est 0,91/100 000 habitants/an[3]. Les données actualisées, montrent une incidence des LAL de l'adulte à 0,47/100 000 habitants/an [4].

Du point de vue thérapeutique, les protocoles actuellement utilisés sont en majorité d'inspiration pédiatrique dont le protocole du Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia 2005 (GRAALL 2005) [5].

Le but de notre travail est d'évaluer les résultats thérapeutiques du protocole GRAALL 2005 dans les LAL de l'adulte en termes de RC, de survie globale (SG), de survie sans rechute (SSR) et de survie sans événement (SSE), et de rechercher les facteurs pronostics influençant la RC, la SG, la SSR et la SSE.

C'est une Étude, nationale, descriptive, multicentrique, rétrospective (01/01/2009-31/12/2014), portant sur des patients adultes jeunes, présentant une LAL et traités par le GRAALL 05.

Au total, 110 patients ont été colligés avec une moyenne de suivi 15,3 mois. La RC a été obtenue dans 75 % des cas, on a eu 19,4 % de décès en induction et 5,6 % d'échec. L'âge ≥ 35 ans ($P : 0,04$) a influé négativement sur la RC. La médiane de la survie globale a été de 17,9 mois et la survie globale a été de 32,4 %. La médiane de la SSE a été 15,5 mois et la survie médiane a été de 29,2%. Un taux de globules blancs $> 30\,000/\text{dl}$ avec ou non un âge ≥ 35 ans et la non obtention de la RC diminue significativement la SG et la SSE. La médiane de SSR a été 25, 97 mois et la SSR a été de 37,6 %. L'achèvement d'une RC après 4 semaines de l'induction a une valeur pronostique sur la SSR.

Sous GRAALL 05, nous avons obtenu des résultats satisfaisants qui peuvent être améliorés si on arrive à diminuer le taux de décès en induction par des mesures de réanimation hématologique adéquate et par l'adaptation du traitement en fonction des facteurs pronostics retrouvés.

Mots clés : leucémie aiguë lymphoblastique, facteurs pronostics de la leucémie aiguë lymphoblastique, protocole GRAALL 05.

INTRODUCTION

DES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES SIGNIFICATIFS ont été accomplis dans le traitement des LAL de l'enfant avec un taux de rémission complète (RC) à 98 % et une survie sans événement (SSE) à 5 ans à de 70 % à 80%[1, 2]. Par contre chez l'adulte les résultats restent décevants. Afin d'améliorer la prise en charge de ces derniers, une large utilisation des traitements inspirés des protocoles pédiatriques dont le protocole du Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia 2005 (GRAALL 2005)[3] fût une alternative.

OBJECTIFS

Le but de notre travail est d'évaluer les résultats thérapeutiques du protocole GRAALL 2005[3] dans les LAL de l'adulte en termes de RC, de survie globale (SG), de survie sans rechute (SSR) et de survie sans événement (SSE), et de rechercher les facteurs pronostiques influençant la RC, la SG, la SSR et la SSE.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude, nationale, descriptive, multicentrique, rétrospective (01/01/2009 - 31/12/2014) incluant des patients adultes, présentant une LAL et traités par le GRAALL 05. Nous avons inclus les patients ayant un âge entre 16-60 ans, dont le diagnostic a été confirmé par la cytométrie de flux ; les patients ayant reçu le protocole GRAALL 05 en deuxième ligne ou ayant une LAL B BCR-Abl positif (Si biologiémoléculaire, caryotype ou FISH faite) ont été exclus. Le protocole GRAALL 05 comporte les médicaments suivants : Prednisone (PDN), Dexaméthasone (DXM) Daunorubicine (DNR), Vincristine (VCR), Cyclophosphamide (CPM), L Asparaginase (L ASP), Méthotrexate à haute dose (MTX), 6 Mercaptopurine (6 MP), Etoposide (VP 16), Aracytine (ARC). Le schéma thérapeutique est constitué de 4 phases : une phase d'induction, des blocs de consolidation, une phase d'intensification et un traitement d'entretien (Figure 1). La fiche de recueil des données comporte trois volets : les données démographiques, les données cliniques et para cliniques, le volet traitement et les résultats thérapeutiques. La fiche a été adressée à l'ensemble des services d'hématologie au niveau national. La saisie a été faite sur Excel 2010 et l'analyse par le logiciel SPSS 20

(Tests statistiques, tests de comparaison, les courbes de survie). Les perdus de vue sont considérés comme décédés à la date des dernières nouvelles.

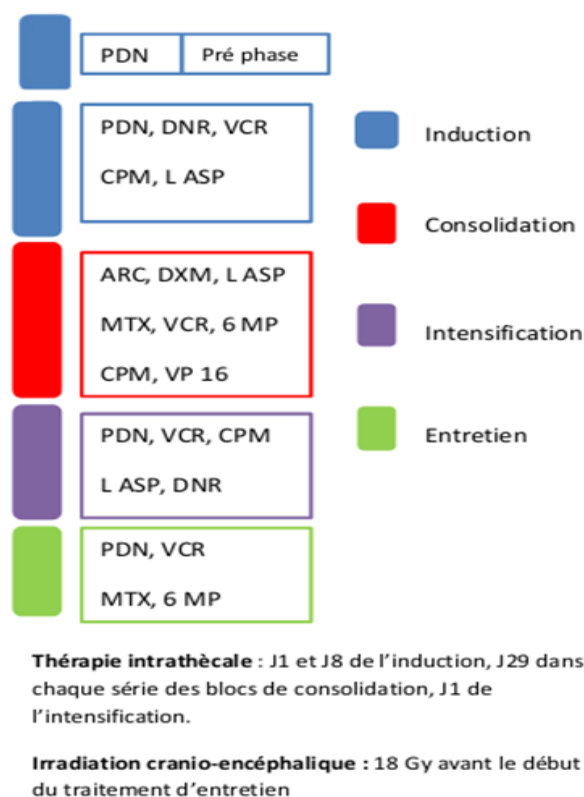


Figure 1 : les principales phases du protocole GRAALL 05.

RÉSULTATS

Présentation de la cohorte

Cinq services ont participé à cette étude, CAC de Blida (n : 70), EHU Oran (n : 40), CHU de Tlemcen (n : 14), HMRU Oran (n : 8) et CHU de Tizi-Ouzou (n : 6). Au total, 28 patients ont été exclus de l'étude en raison de l'absence de cytométrie de flux, d'une leucémie aiguë biphénotypique, d'un traitement reçu en 2ème ligne ou de la présence d'un transcrit BCR-Abl positif. Au total 110 pts ont été retenus avec un suivi médian de 15,3 mois.

Caractéristiques des patients au diagnostic

L'âge médian au diagnostic a été de 23 ans (16-56 ans), 81,5 % (88 patients) avaient un âge > 35 ans. Soixante-quatre pour cents (70 patients) étaient de sexe masculin. Le syndrome anémique et le syndrome tumoral ont été les motifs de consultation les plus fréquents et ont représenté respectivement 41% et 21% des cas (Tableau 1).

Tableau 1 : Les motifs de consultation des patients

Motif	N (%)
Syndrome anémique	44 (40)
Syndrome infectieux	9 (8)
Syndrome hémorragique	3 (2,7)
Signes d'insuffisance médullaires	8 (7,2)
Syndrome tumoral	29 (26,3)
Syndrome tumoral avec des signes d'insuffisance médullaire	7 (6,5)
Signes neurologiques	1 (1)
Douleurs osseuses	7 (6,5)
Hyperleucocytose	2 (1,8)

Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

Deux tiers de nos patients avaient un bon état général ; performance status (PS) selon ECOG < 2, le syndrome anémique a été quasi constant (84 % des patients), les adénopathies étaient présentes dans 68 % des cas, la splénomégalie dans 39 % des cas. Le syndrome hémorragique a été retrouvé chez 36 % des patients au diagnostic (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic. PS : performance status. SNC : système nerveux central.

Signes cliniques	N	%
PS < 2	71	66
≥ 2	37	34
Syndrome anémique	91	84
Syndrome infectieux	16	15
Syndrome hémorragique	39	36
Adénopathie	73	68
Splénomégalie	42	39
Hépatomégalie	8	7,5
Atteinte du SNC	5	5
Douleurs osseuses	17	16

Sur le plan biologique, le taux d'hémoglobine moyen a été de 8,9 g/dl (3,5-15,5) avec 13 % de cas d'anémie sévère ≤ 5 g/dl, le taux des globules blancs moyen de 45 000/dl (900-290 000) avec 36 % de formes hyperleucocytaires, la thrombopénie sévère est présente dans 18 % des cas. Les patients ayant une forme hyperleucocytaire et un âge > 35 ans ont représenté 47 % des cas (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic.

Biologie	Moyenne (Max-Min)	N(%)
Hémoglobine (g/dl)	8,9 (3,5-15,5)	
≤ 5		14(13)
5- 10		63(57)
>10		33 (30)
Globule blanc (µl/dl)	45,000 (900-290 000)	
≤10 000		46(42)
10 000- 30 000		25(22)
30 000- 100 000		19(17,5)
≥100 000		20(18,5)
Globule blanc >30 000, Age > 35 ans		52 (47)
Plaquette (µl/l)	85 000 (0-900 000)	
≤20 000		20(18)
20 000- 50 000		34(31)
50 000- 150 000		36(32)
> 150 000		20(18)
Blastes médullaires (%)	86 (25-100)	

On relève 54,5 % de LAL B et 45,5 % de LAL T (Tableau 4).

Tableau 4 : Profil immunophénotypique des patients, LAL B : Leucémie aigue lymphoblastique B, LAL T : Leucémie aigue Lymphoblastique T.

Immunophénotypage	N	%
LALB	60	54,5
LAL T	50	45,5

Évaluation thérapeutique

La RC a été achevée dans 75 % des cas ; le taux de décès en induction a été de 19,4 % (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponse à la chimiothérapie d'induction du protocole GRAALL 05.

Évaluation	N(110)	%
Rémission complète (RC)	83	75
Echec au traitement	6	5,6
Décès	21	19,4

La SG à 5 ans a été de 32,4 % et la médiane de SG de 17,9 mois ; 47 % des patients sont décédés dans les 4 premiers mois suivant le diagnostic (Figure 2). La SSR à 5 ans a été de 37,6 % et la médiane de la SSR de 26 mois (Figure 3), 38,5 % des patients ont rechuté dans les 6 mois après l'obtention de la RC. La SSE à 5 ans a été de 30 % et la médiane de la SSE de 15,5 mois (Figure 4).

Tableau 7 : Résultats de l'analyse multi-variée des facteurs influençant la survie globale, survie sans rechute et survie sans évènement des patients sous protocole GRAALL 05.

PS : Performance status selon ECOG. GB : Globules blancs. LAL B : leucémie aiguë lymphoblastique B. RC : Rémission complète. SG : Survie globale. SSR : Survie sans rechute. SSE : Survie sans évènement. HR : Hasard risque. IC : Intervalle confiance.

	SG			SSR			SSE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age >35 ans	0.82	0.4-1.6	0.55	1.07	0.45-2.55	0.88	0.87	0.6-1.2	0.50
PS=2	0.839	0.5-1.4	0.52	1.47	0.77-2.8	0.24	1.66	0.9-2.8	0.68
GB>30 000/dl	1.187	1.08-1.4	<0.001	1.58	0.82-3	0.17	4.07	1.9-8.8	<0.001
GB>30 000/dl+ âge > 35 ans	2.88	1.3-6.4	0.01	1.44	0.76-2.7	0.26	1.42	1.2-5	0.025
LAL B	0.68	0.4-1.1	0.15	0.77	0.41-1.5	0.43	1.54	0.9-2.7	0.14
RC	22.65	10.9-47.3	<0.0001				11.29	11.2-20.5	<0.001
RC > 4 semaines	1.52	0.9-2.54	0.1	2.68	1.41-5.07	0.002	1.66	0.97-2.8	0.28

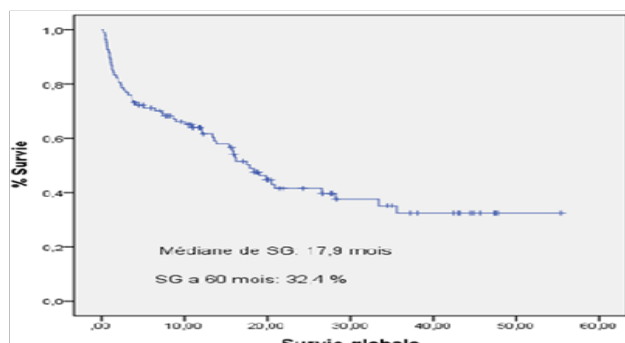


Figure 2: Survie globale des patients sous protocole GRAALL 05.

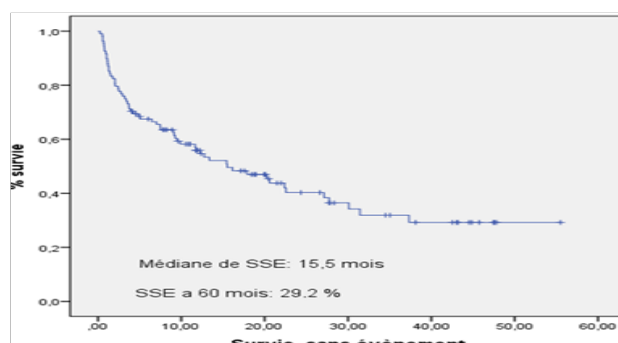


Figure 4 : Survie sans évènement des patients sous protocole GRAALL 05.

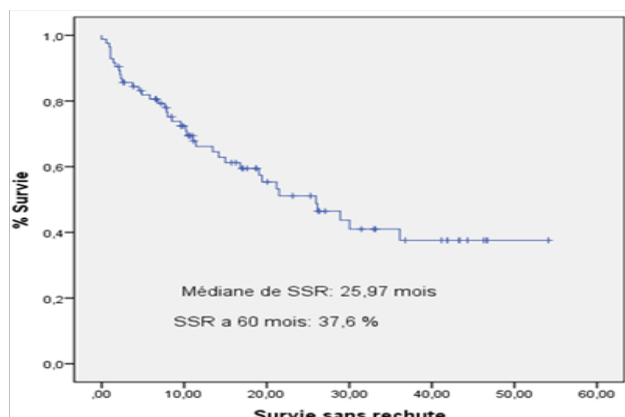


Figure 3 : Survie sans rechute des patients sous protocole GRAALL 05.

Facteurs influençant la RC

par une analyse bi-variée suivie d'une analyse multi-variée, seul l'âge > 35 ans a eu une valeur pronostique négative sur l'obtention de la RC (p:0.04)(Tableau 6).

Facteurs influençant les survies

La forme hyperleucocytaire (p< 0,0001) et /ou l'âge> 35 ans (p : 0,01) et la non obtention de la RC (p< 0,0001) ont influencé négativement la SG (Tableau 7).

Ces trois facteurs ont aussi diminué significativement la SSE. L'obtention d'une RC au-delà de 4 semaines du début du traitement a constitué un facteur pronostique péjoratif sur la SSR (p : 0,002) (Tableau 7).

Tableau 6 : Résultats de l'analyse multi-variée des facteurs influençant la RC. IC :Intervalle de confiance.

	Odds ratio	IC 95%	P
Age > 35 ans	1,3120	1,1- 1,95	0,04
Masculin	0,85	0,4- 2,12	0,72
PS >2	0,4252	0,15-1,16	0,097
SNC	0,1676	0,02- 1,34	0,093
Syndrome hémorragique	3,7552	0,97- 14,4	0,0544
GB> 30 000/dl	0,7684	0,31- 1,87	0,56
GB> 30 000/dl + Age> 35 ans	1,9	0,79- 4,63	0,14
LAL B	1,2493	0,4- 4	0,7055

Tableau VIII : Comparaison des résultats thérapeutiques par rapport à la littérature.
RC : Rémission complète. SSR : Survie sans rechute. SG : Survie globale.

	Année	N patients	Age	RC %	SSR % (année)	SG (année)
Etude nationale GRAAL 05	2015	110	23 (16-56)	75	37,6 (5)	32,1 (5)
LAL 91¹¹	2001	922	33 (15-55)	81	30 (5)	33 (5)
PETHEMA AII 93¹²	2005	222	27 (15-50)	82	35 (5)	31 (5)
GRAALL 203¹⁰	2009	225 (Ph-)	31 (15-60)	93,5	57 (3.5)	60 (3.5)
MRC-ECOG¹³	2008	1616 (Ph-)	NR 515-61)	90	NR	39 (5)
Linker renforcé⁸	2005	114	27 (15-58)	76	65 (3.25)	39 (3.25)

DISCUSSION

La description de notre population rejoint ce qui a été publié dans la littérature, sauf que dans notre travail, nous notons plus d'adénopathies 68% VS 40-57% et moins d'hépatomégalies (7,5% VS 24-47%) [4, 7] (Tableau VIII).

Décès en induction

Dans notre étude, le taux de décès en induction (19,4 %) est similaire aux autres études algériennes, LINKER renforcé (18 %)[8], LINKER dans l'étude nationale 2015 (20 %) [9], ce qui s'explique par la présence des mêmes moyens de gestion de l'aplasie post chimiothérapie avec un taux élevé de décès suite aux complications infectieuses. Ce taux de décès en induction reste très élevé par rapport à celui estimé à 6,5 % rapporté par Françoise Huguet et al, suite à son étude sur le protocole GRAALL 03[10].

RC, SG et SSR

Nous avons constaté un taux de RC (75 %) semblable aux études nationales, LINKER renforcé (76 %) [11], LINKER dans l'étude nationale 2015 (69%) [9], mais il reste inférieur aux taux des séries européennes, où la RC est obtenue dans 82 à 93,5 % des cas [10, 13] et cela est certainement en rapport avec le taux de décès en induction très élevé dans notre étude. Dans le travail de Françoise Huguet sur le protocole GRAALL 03 sur le traitement des LAL de l'adulte à chromosome Philadelphie (Ph 1) négatif [10], la RC a été obtenue dans 93,5 % des cas. Ce taux est nettement supérieur au nôtre et cela est probablement dû en plus du taux de décès en induction élevé, à la non possibilité de réaliser les analyses cytogénétiques et moléculaires chez la plupart de nos patients (Tableau IX). Les SG et SSR obtenues chez nos patients sont appréciables et comparables à ce qui a été publié dans la littérature [10, 11] (Tableau IX). A noter le taux de décès très élevé (47 % des patients dans les 4 mois suivant le diagnostic).

Tableau IX : Comparaison de la description de notre population par rapport à la littérature.

	%	%[6, 9]
Masculin	64	59-63
Syndrome infectieux	15	3-56
Syndrome hémorragique	36	33
Adénopathie	68	40-57
Splénomégalie	39	31-56
Hépatomégalie	7,5	24-47
Atteinte du SNC	5	1-7

Les facteurs pronostiques

L'âge avancé a une influence négative sur la RC dans notre étude et cela est en rapport avec la biologie de l'âge et la biologie de la maladie. La forme hyperleucocytaire et /ou un âge > 35 ans et la non obtention de la RC diminuent significativement la SG et la SSE. Une RC précoce (<4 semaines) a une influence positive sur la SSR des patients.

CONCLUSION

Sous GRAALL 05, nous avons obtenu des résultats satisfaisants qui peuvent être améliorés si on arrive à diminuer le taux de décès en induction par des mesures de réanimation hématologique adéquate et par l'adaptation du traitement en fonction des facteurs pronostiques retrouvés. ■

RÉFÉRENCES

1. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
2. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663-1669.

3. Amélie Trinquand, Aline Tanguy-Schmidt, Raouf Ben Abdelali et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-Based Oncogenetic Risk Classification of Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *J Clin Oncol* 2013;43:33-4342. Data Supplement.
4. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995; 85:2025-2037.
5. Chessells JM, Hall E, Prentice HG, et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998; 12:463-473.
6. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871.
7. Hoelzer D, Gokbuget N. Diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, et al., eds. *Neoplastic diseases of the blood*, 4th ed. Cambridge University Press, 2003:273-305.
8. M. Saidi, A. Trabzi et al. Résultats à long terme du traitement des LAL de l'adulte Protocole Linker Renforcé. Congrès Maghrébin d'hématologie. Fès. Mai 2005.
9. Allouda M et al. Evaluation du protocole LINKER dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte : étude multicentrique. 12ème congrès national d'hématologie transfusion sanguine 2015. *Revue Algérienne d'hématologie* numéro spécial. (Abstract SAHTS 2015).
10. F. Huguet, T. Leguay et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol* 2009. 27:911-918.
11. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:4075-4086.
12. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2002;87:154-166.
13. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111:1827-1833.

Summary

Treatment results of adults acute lymphoblastic (ALL) by the GRAALL 2005 regime. National multicenter study

Introduction: Hematological malignancies represent about 10% of all cancers in Algeria. Among them 18% is acute leukemia. The adult ALL have an incidence 0.35/100,000 habitants/year, this incidence is much lower than acute myeloid leukemia, which the incidence is 0.91/100,000 habitants/year. The incidence updated data show of adult ALL is 0.47/100,000 habitants/year. However, the treatments of adult ALL are predominantly pediatric inspiration like the regime of Research Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia 2005 (GRAALL 2005).

Purpose: The aim of our study is to evaluate the benefit of the GRAALL 05 regime in adult ALL in terms of complete remission (CR), overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and event-free survival (EFS), and research for prognostic factors influencing the CR, OS, DFS and SSE.

Patients and methods: A national, descriptive, multicenter, retrospective study (01/01/2009 -31/12/2014) for young adult's patients, present an ALL treated by the GRAALL 05.

Results: A total, 110 patients were enrolled with a mean follow-up 15.3 months at 5 years. CR rate was 75%; we had 19.4% of deaths and 5.6% induction failure. The age ≥ 35 years (P0.04) has a bad influence on the RC. The median OS was 17.9 months and OS was 32.4%. The median SSE was 15.5 months and the median survival was 29.2%. A white blood count $> 30,000/\text{dl}$ with or without an age ≥ 35 years and not getting the RC decrease significantly the SG and SSE. Median DFS was 25, 97 months and FS was 37.6%. The completion of a CR after 4 weeks of induction has a negative prognostic value on DFS.

Conclusion: With GRAALL05 regime, we obtained satisfactory results, which can be improved if we can reduce the rate of death induction by adequate hematologic supportive cares and adaptation of treatment based on prognostic factors found.

Key points: Acute lymphoblastic leukemia, prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia, GRAALL 05 regime.

LA LEUCÉMIE AIGÜE LYMPHOBLASTIQUE DE L'ADULTE JEUNE DE L'EXPÉRIENCE DU GROUPE FRANÇAIS GRAALL AUX NOUVELLES APPROCHES D'IMMUNOTHÉRAPIE

Nicolas Boissel

Service d'Hématologie Adolescents et Jeunes Adultes
Hôpital Saint-Louis, Paris

RESUME

LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) sont des proliférations clonales de précurseurs lymphoïdes B ou T dont le diagnostic est principalement porté sur des signes d'insuffisance médullaire. Il s'agit d'un groupe très hétérogène d'hémopathies dont les phénomènes d'oncogénèse sont de mieux en mieux compris.

Les principaux progrès réalisés ces dernières années ont d'abord reposé sur l'intensification des approches thérapeutiques qui se s'est inspirée des traitements pédiatriques notamment chez les adultes les plus jeunes.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont pris une place prépondérante dans le traitement des LAL-B à chromosome Philadelphie, permettant une désescalade de la chimiothérapie tout en augmentant les taux de guérison.

L'actualité dans la LAL repose sur l'identification grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire de formes pouvant bénéficier de thérapeutiques ciblées mais également sur les nouvelles approches d'immunothérapie à partir d'anticorps bispécifiques ou de lymphocytes T exprimant un récepteur chimère à l'antigène (CAR-T).

INTRODUCTION

LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) sont des proliférations clonales de précurseurs lymphoïdes B ou T dont le diagnostic est principalement porté sur des signes d'insuffisance médullaire. Il s'agit d'un groupe très hétérogène d'hémopathies dont les phénomènes d'oncogénèse sont de mieux en mieux compris. Les principaux progrès réalisés ces dernières années ont d'abord reposé sur l'intensification des approches thérapeutiques qui se s'est inspirée des traitements pédiatriques notamment chez les adultes les plus jeunes. Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont pris une place prépondérante dans le traitement des LAL-B à chromosome Philadelphie, permettant une désescalade de la chimiothérapie tout en augmentant les taux de guérison. L'actualité dans la LAL repose sur l'identification grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire de formes pouvant bénéficier de thérapies ciblées mais également sur les nouvelles approches d'immunothérapie à partir d'anticorps bispécifiques ou de lymphocytes T exprimant un récepteur chimère à l'antigène (CAR-T).

Biologie des LAL de l'adulte

En une quinzaine d'années, la classification cytogénétique des LAL s'est enrichie des apports de la biologie moléculaire [1,2]. Les LAL-B de l'adulte sont marquées par la fréquence croissante avec l'âge de la présence d'un chromosome Philadelphie, retrouvé dans près de 50% des LAL-B de plus de 50 ans, alors qu'il est diagnostiqué chez moins de 5% des LAL-B de l'enfant. Les formes réputées chimiosensibles de l'enfant avec hyperdiploïdie ou t(12;21)/ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) sont respectivement rares et exceptionnelles chez l'adulte, ce qui explique en partie les disparités en terme de pronostic entre ces deux groupes de patients [3]. Deux études pédiatriques de profil d'expression génique, visant notamment à comprendre le pronostic défavorable des adolescents au sein des cohortes pédiatriques a mis en évidence une nouvelle entité hétérogène dont le profil est proche des LAL Ph-positives [4,5]. Pour cette raison, elles ont été nommées « BCR-ABL-like » ou « Ph-like ». Cette entité est notamment caractérisée par des anomalies de la voie de signalisation CRLF2/IL7R-JAK-STAT incluant ses mutations des gènes IL7R, JAK1, JAK2, EPOR, FLT3 ainsi que de nouveaux transcrits de fusion impliquant les gènes ABL1 et ABL2, JAK2, PDGFR et CSF1R [6,7]. Quelques premières études précliniques ainsi que des observations chez les patients suggèrent que

l'association des chimiothérapies à des inhibiteurs de tyrosine kinase ou des inhibiteurs de la voie JAK2 pourrait avoir une place dans la prise en charge de ces patients [6,9]. Parmi les événements oncogéniques secondaires mise en évidence dans les LAL-B, les délétions intragéniques du gène IKZF1 codant pour le facteur de transcription IKAROS ont un impact pronostique important. Ces délétions sont retrouvées dans environ 25 à 30% des LAL-B de l'adulte, mais de façon beaucoup plus fréquente dans les LAL-B à chromosome Philadelphie (70%) ou dans les LAL-B BCR-ABL-like (40%) [4,10]. Ces délétions sont associées à des formes plus hyperleucocytaires et plus résistantes aux traitements. Dans le groupe GRAALL, il s'agit d'un facteur pronostic défavorable majeur dont l'impact est conservé en analyse multivariée (Figure 1A) [11].

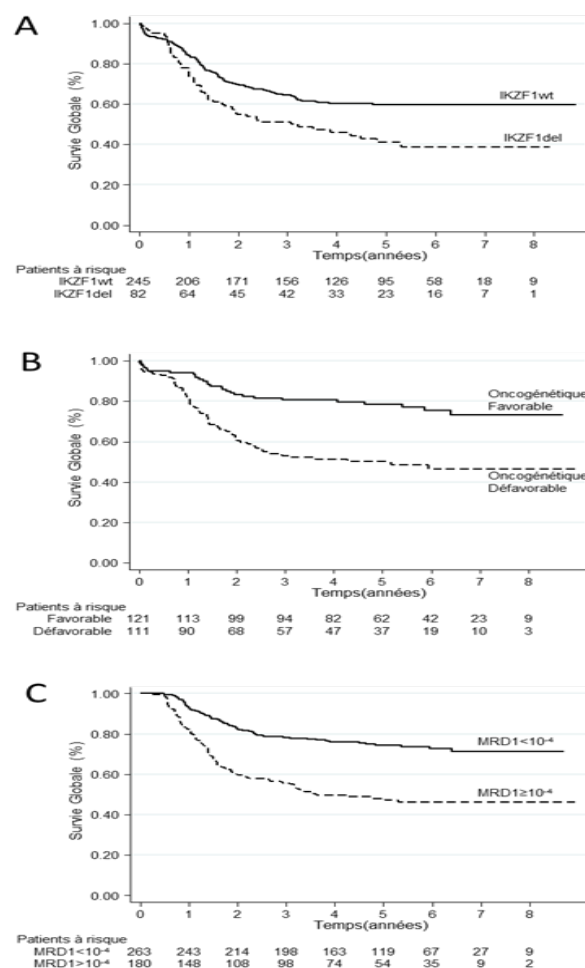


Figure 1. Impact sur la survie globale des principaux facteurs pronostiques dans le GRAALL-2005. A) Impact de la présence de délétion intragénique d'IKZF1 dans les LAL-B (N=327). B) Impact de l'oncogénétique (NOTCH1, FBXW7, RAS, PTEN) dans les LAL-T (N=132). C) Impact de la MRD post-induction à un seuil de 10⁻⁴ dans les LAL-B et -T (N=423).

Dans les LAL-T, de nombreuses anomalies ont d'abord été identifiées par le biais de la cytogénétique conventionnelle. Pour beaucoup, il s'agit de translocations impliquant les locus codants pour les chaînes du TCR et impliquant des facteurs de transcription (TAL1/2, LMO1/2/3, TLX1/3, HOXA). Contrairement à ce qui a été observé dans les LAL-B, peu de ces anomalies ont d'impact pronostic ayant abouti à une stratification du risque. Plus récemment ont été mises en évidence des mutations activant la voie de signalisation du récepteur NOTCH1. Ces mutations aboutissant à l'activation du récepteur NOTCH1 lui-même ou des mutations inactivatrices du gène FBXW7, impliqué dans la régulation de la dégradation de NOTCH1 par le protéasome. Ces mutations, en partie exclusives sont associées à un pronostic favorable dans les LAL-T de l'adulte [12]. Au contraire, les mutations de RAS et les altérations de PTEN sont associées à un risque supérieur de rechute. La combinaison de ces quatre mutations a abouti à la proposition par le groupe GRAALL d'un «classifier» à 4 gènes (NOTCH1, FBXW7, RAS, PTEN), permettant de distinguer un sous-groupe de bon pronostic (55% des LAL-T) avec mutation de la voie NOTCH1 sans mutation de RAS ou altération de PTEN, les autres profils étant associés à une moins bonne survie (Figure 1B) [13]. L'impact pronostique de ce classifier à 4 gènes a été retrouvé dans les lymphomes lymphoblastiques de l'adulte [14].

Une place prépondérante de la maladie résiduelle

Depuis la publication par les équipes pédiatriques de l'impact de la maladie minimale résiduelle (MRD) dans la LAL, les groupes coopérateurs adultes ont progressivement validé et intégré ce facteur pronostic dans leur pratique [15]. Cette maladie résiduelle peut être quantifiée en cytométrie de flux ou en biologie moléculaire par amplification clonospécifique des réarrangements IG et/ou TCR. Une étude nationale française a montré une excellente corrélation entre les deux techniques avec un taux de concordance de 96% au seuil de 10^{-4} [16]. L'approche par PCR était plus sensible que le flux en 4/5 couleurs avec un taux d'échantillon positif en PCR mais négatif en flux de 14%. Le cas inverse était retrouvé dans 2% des échantillons de suivi. Dans ses protocoles 2003 et 2005, le GRAALL a mis en place un suivi centralisé de la MRD dans 4 laboratoires de biologie moléculaire. Cette MRD était évaluée en post-induction à 6 semaines du diagnostic (MRD1) et entre les 2 consolidations à 12 semaines (MRD2). Un taux de MRD1 supérieure ou égale

à 10^{-4} était retrouvé chez 37,4% des patients, un peu moins fréquemment dans les LAL-T (22,8%) que dans les LAL-B (42,7%). Un taux de MRD1 supérieur au seuil de 10^{-4} est associé à un risque plus élevé de rechute et à une moins bonne survie dans les LAL-B comme dans les LAL-T (Figure 1C). En analyse multivariée, les facteurs pronostics défavorables prépondérant dans les LAL-B étaient :

- 1) un réarrangement du gène KMT2A (MLL, comprenant la t(4;11)),
- 2) Une délétion intra-génique du gène IKZF1,
- 3) Une $MRD1 \geq 10^{-4}$ [11].

Dans les LAL-T ont été retrouvés :

- 1) Un classifier à 4 gènes défavorable,
- 2) Une $MRD1 \geq 10^{-4}$ [11].

Approches thérapeutiques dans la lal ph-négative

Dans les LAL Ph-négatives, les progrès réalisés ces dernières années chez les adultes jeunes ont essentiellement reposés sur l'intensification des approches thérapeutiques [17]. De nombreuses études menées par les groupes coopérateurs pédiatriques et adultes ont comparé, en Europe et aux Etats-Unis, le devenir des adolescents âgés de 15-20 ans traités par dans des essais pédiatriques ou adultes [18,22] Ces études ont quasiment toutes montré un avantage de survie des adolescents traités dans les protocoles pédiatriques. En France, cette comparaison a été en partie à l'origine du protocole GRAALL-2003 puis 2005, qualifié d'« inspiration pédiatrique » [23]. Ainsi, ont été intégrés au protocole adulte une préphase de corticoïdes, de l'asparaginase native en induction, une consolidation à base d'aracytine et de méthotrexate à forte dose, une intensification retardée similaire à l'induction, et un traitement d'entretien comportant douze réinductions mensuelles lors la première année. Dans les protocoles 2003/2005 ont été conservés des indications assez large d'allogreffe tenant compte de caractéristiques de la maladie (leucocytes ≥ 30 G/L dans les LAL-B, une absence de CD10 dans les LAL-B, une atteinte du système nerveux central au diagnostic, une cytogénétique défavorable (MLL réarrangé, t(1;19), hypodiploïdie, near-triploïdie, caryotype complexe > 5 anomalies)) ainsi que des éléments de réponse au traitement (absence de RC en une cure, corticorésistance, chimiorésistance). Tous les patients recevaient une irradiation du système nerveux central en prophylaxie ou de manière curative. Cette approche plus intensive a permis d'obtenir une augmentation des taux de survie à 3 ans ½ de 41% dans le protocole précédent LALA-94 à 61% dans le GRAALL-2003, amélioration confirmée par

l'étude GRAALL-2005 [23]. Suite à l'amélioration globale de la survie, la question du bénéfice de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH), dont les indications sont moins fréquentes en pédiatrie, s'est posée. Une analyse de sous-groupes reprenant les indications citées plus haut a montré que le bénéfice de la greffe était principalement observé chez les patients en mauvaise réponse de la chimiothérapie (absence de RC en 1 cure, chimiorésistance) [24]. Dans ce contexte, la MRD s'avère un excellent marqueur prédictif du bénéfice de l'allogreffe, le bénéfice le plus important étant observé chez les patients en mauvaise réponse moléculaire ($MRD1 < 10^{-3}$, $MRD2 < 10^{-4}$). Ces seuils sont retenus comme seuls critères d'ACSH dans l'actuel protocole GRAALL-2014 (Table 1).

Approches thérapeutiques dans la LAL ph-positive

Dans les LAL Ph-positive, l'essentiel des progrès réalisés durant la dernière décennie a consisté en l'adjonction à la chimiothérapie des inhibiteurs de tyrosine-kinase. Dans l'essai GRAAPH-2005, le groupe GRAALL a posé de façon randomisée la question de la désescalade de la chimiothérapie en association à l'imatinib (bras A : vincristine/déxaméthasone hebdomadaire/ bras B : hyper-CVAD) [25]. En raison de la diminution du taux de décès toxique en induction, le taux de RC était supérieur dans le bras A (98% vs 91%). Les patients bénéficiaient globalement d'un traitement complémentaire par ACSH de cellules souches hématopoïétiques, le seul facteur prédictif de ce bénéfice étant la leucocytose initiale mais pas la MRD évaluée par quantification du transcrit BCR-ABL. Les patients à qui une autogreffe était proposée en réponse moléculaire majeure ($MRD < 0.1\%$) avait un devenir similaire à ceux qui recevaient une allogreffe. Le protocole GRAAPH-2014 évalue la poursuite de la désescalade de la chimiothérapie en association à un inhibiteur de 2^{ème} génération, le nilotinib.

Nouvelles approches d'immunothérapie

Plusieurs approches d'immunothérapie ont été évaluées dans la LAL, essentiellement de la lignée B [26]. Le GRAALL-2005 a posé la question dans une étude randomisée de la place du rituximab dans les LAL-B CD20-positives (ASH2015) [26]. Ces dernières ne représentent environ qu'un tiers de l'ensemble des LAL-B. Un bénéfice de survie sans événement a été retrouvé chez les patients exposés au rituximab en combinaison à la chimiothérapie. De nouvelles immunothérapies à base d'anticorps monoclonaux nus, d'anticorps monoclonaux couplés à des toxines ou de la chimiothérapie, d'anticorps bispécifique, et plus récemment de CAR-T sont en cours d'évaluation. Parmi les antigènes contre lesquels des anticorps nus ont été développés dans la LAL, on peut citer le CD20 (rituximab, ofatumumab), le CD22 (epratuzumab) [27], le CD52 (alemtuzumab), ou le CD38, ces deux dernières cibles étant également exprimées sur les LAL-T. Des anticorps couplés (ADC, antibody-drug conjugate) ont également été testés, notamment un anti-CD22 conjugué à la calichéamycine (inotuzumab) ou un anti-CD19 couplé à l'auristatine, un agent bloquant la polymérisation de la tubuline (denintuzumab). Les résultats de la phase 3 randomisant l'administration d'inotuzumab contre une chimiothérapie standard dans les LAL-B en rechute ou réfractaires a montré une nette différence en terme d'obtention de rémission complète avec ou sans récupération hématologique (RC/RCh, 80.7% vs 29.4% respectivement) [28]. Le taux de rémission moléculaire complète dans le bras inotuzumab était également plus important (78.4% vs. 28.1% respectivement). Cette étude montre également un avantage de l'inotuzumab en terme de survie sans progression et de survie globale, même si le pronostic de ces patients reste préoccupant (médiane de survie, 7.7 vs 6.7 mois respectivement). En termes de tolérance, cette étude

Table 1. Stratification du risque dans le protocole GRAALL-2014.

	LAL-B	LAL-T
Risque standard (SR)	Aucun critère HR/VHR	
Risque élevé (HR)	$MRD1 \geq 10^{-4}$ et/ou réarrangement de MLL[incluant la $t(4;11)$] et/ou délétion intragénique d'IKZF1	$MRD1 \geq 10^{-4}$ et/ou absence de mutation de NOTCH1 et de FBXW7 et/ou altération de RAS ou de PTEN
Risque très élevé (VHR)*	Absence de RC en 1 et/ou $MRD1 \geq 10^{-3}$ ou $MRD2 \geq 10^{-4}$	

*Critère d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

est surtout marquée par un excès de syndrome d'obstruction sinusoidale dans le bras inotuzumab (11% vs 1% respectivement).

Parmi les anticorps bispécifiques, le blinatumomab anti-CD3 et anti-CD19 est celui dont le développement est le plus avancé dans les LAL-B. Il induit une reconnaissance des cellules blastiques CD19+ par les lymphocytes T CD3+ et une cytotoxicité redirigée vers les cellules tumorales. Développé initialement dans les situations de rémission complète avec maladie résiduelle positive, il induit environ 80% de réponse moléculaire complète [29]. Dans les situations de rechute réfractaire, le taux de RC/RCh est de 43% avec une médiane de survie à 6,1 mois [30]. Dans ce contexte, le principal facteur associé à l'obtention de la RC est la charge tumorale (% de blastes médullaires), suggérant que ce traitement pourrait rapidement trouver une place chez les patients en MRD élevée, soit en «bridge-to-transplant», soit en traitement d'entretien.

La cytotoxicité redirigée vers les cellules tumorales. Développé initialement dans les situations de rémission complète avec maladie résiduelle positive, il induit environ 80% de réponse moléculaire complète [29]. Dans les situations de rechute réfractaire, le taux de RC/RCh est de 43% avec une médiane de survie à 6,1 mois [30]. Dans ce contexte, le principal facteur associé à l'obtention de la RC est la charge tumorale (% de blastes médullaires), suggérant que ce traitement pourrait rapidement trouver une place chez les patients en MRD élevée, soit en «bridge-to-transplant», soit en traitement d'entretien.

Les récepteurs chimériques à l'antigène (CAR) permettent aux lymphocytes T une reconnaissance de l'antigène non médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité [31].

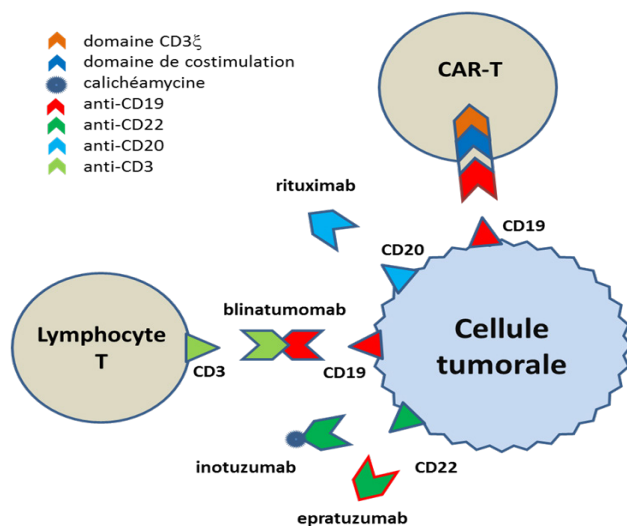


Figure 2. Principales voies d'immunothérapie dans les LAL-B.

L'utilisation des cellules CAR-T, initiée dans des centres universitaires américains, fait actuellement l'objet de phases 2 internationales. Après recueil des cellules mononuclées circulantes, les lymphocytes T sont cultivés in vitro et transduits pour exprimer un récepteur membranaire chimère comprenant un domaine variable d'immunoglobuline, un domaine transmembranaire, un domaine de transduction du signal (CD3ξ), et un domaine de costimulation (CD27, CD28, CD134 (OX40) ou CD137 (4-1BB)). Les cellules ainsi obtenues sont réinjectées au patient après administration d'un conditionnement lymphodépresseur associant souvent de la fludarabine et du cyclophosphamide. Les études de phase 1 réalisées chez des patients en rechute réfractaire montrent des taux de rémission complète de 70 à 90%, la majorité des patients étant en réponse moléculaire complète [32,34]. Les CAR-T ont la propriété de passer la barrière hémato-méningée et semblent contrôler les localisations du système nerveux central. Certains CAR-T semblent persister chez les patients plusieurs années en maintenant la réponse anti-leucémique. Plusieurs effets secondaires communs au blinatumomab et aux CAR-T ont été décrits [30,33,34]. Mis à part le syndrome de lyse tumorale observé dans les rechutes, on peut noter le syndrome de relargage de cytokines (CRS) dont le facteur de risque principal est la masse tumorale au moment de l'administration du traitement [35]. Cette complication peut être prise en charge par l'administration précoce d'anti-IL6R, le tocilizumab. Le deuxième effet secondaire commun est neurologique, la présentation clinique étant extrêmement variable allant d'une simple torpeur, à une aphasie, une encéphalopathie ou une crise d'épilepsie. Ces effets secondaires sont quasiment intégralement réversibles, notamment à l'arrêt du blinatumomab. Le dernier effet secondaire à signaler est une hypoplasie B responsable d'une hypogammaglobulinémie prolongée pouvant nécessiter une substitution en immunoglobulines polyvalentes.

CONCLUSION

L'intensification des protocoles de chimiothérapie dans la prise en charge de l'adulte jeune atteint de LAL Ph-négative a permis d'améliorer nettement les taux de survie, qui restent cependant bien en deçà de ceux observés chez l'enfant. Ces disparités en termes de survie s'expliquent par des différences de caractéristiques de la LAL mais également sur une toxicité plus importante des approches intensives chez l'adulte plus âgé. Les inhibiteurs de tyrosi-

ne kinase ont permis de développer de nouvelles approches combinées dans la LAL Ph-positive ou la chimiothérapie a pu être allégée mais ou l'allogreffe garde une place prépondérante. Les nouvelles approches d'immunothérapie permettront probablement d'améliorer encore ces résultats. Avec elles se posent de nouvelles questions à la fois d'association des thérapeutiques existantes, de gestion de nouveaux effets secondaires mais également d'évolution prévisible du coût global de la prise en charge de cette pathologie. ■

RÉFÉRENCES

1. Moorman, A. V. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 101, 407–416 (2016).
2. Yokota, T. & Kanakura, Y. Genetic abnormalities associated with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* 107, 721–725 (2016).
3. Moorman, A. V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev.* 26, 123–135 (2012).
4. Boer, M. L. Den et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 10, 125–134 (2009).
5. Harvey, R. C. et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood* 116, 4874–4884 (2010).
6. Roberts, K. G. et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 22, 153–166 (2012).
7. Roberts, K. G. et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371, 1005–1015 (2014).
8. Maude, S. L. et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 120, 3510–3518 (2012).
9. Lengline, E. et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 98, e146–148 (2013).
10. Mullighan, C. G. et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 360, 470–480 (2009).
11. Beldjord, K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* (2014). doi:10.1182/blood-2014-01-547695
12. Ben Abdelali, R. et al. Pediatric-inspired intensified therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression: a GRAALL study. *Blood* 118, 5099–5107 (2011).
13. Trinquand, A. et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 4333–4342 (2013).
14. Lepretre, S. et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 34, 572–580 (2016).
15. Brüggemann, M., Gökbüget, N. & Kneba, M. Acute Lymphoblastic Leukemia: Monitoring Minimal Residual Disease as a Therapeutic Principle. *Semin. Oncol.* 39, 47–57 (2012).
16. Garand, R. et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. *Leukemia* 27, 370–376 (2013).
17. Dombret, H., Cluzeau, T., Huguet, F. & Boissel, N. Pediatric-Like Therapy for Adults with ALL. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* (2014). doi:10.1007/s11899-014-0210-9
18. Boissel, N. et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21, 774–780 (2003).
19. de Bont, J. M. et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 18, 2032–2035 (2004).
20. Hallböök, H. et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 107, 1551–1561 (2006).
21. Ramanujachar, R. et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr. Blood Cancer* 48, 254–261 (2007).
22. Stock, W. et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 112, 1646–1654 (2008).
23. Huguet, F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J. Clin. Oncol. Off. J.*

J. Am. Soc. Clin. Oncol.27, 911–918 (2009).

24.Dhedin, N. et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Adults With Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From The Group For Research On Adult ALL (GRAALL). Blood122, 552–552 (2013).

25.Chalandon, Y. et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood125, 3711–3719 (2015).

26.Maury, S. et al. Addition of Rituximab Improves the Outcome of Adult Patients with CD20-Positive, Ph-Negative, B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Results of the Randomized Graall-R 2005 Study. Blood126, 1–1 (2015).

27.Chevallier, P. et al. Vincristine, dexamethasone and epratuzumab for older relapsed/refractory CD22+ B-acute lymphoblastic leukemia patients: a phase II study. Haematologica100, e128–131 (2015).

28.Kantarjian, H. M. et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia N. Engl. J. Med. (2016). doi:10.1056/NEJMoa1509277 BAALC expression: a GRAALL study. Blood118, 5099–5107 (2011).

29.Topp, M. S. et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood120, 5185–5187 (2012).

30.Topp, M. S. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor-acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol.16, 57–66 (2015).

31.Jackson, H. J., Rafiq, S. & Brentjens, R. J. Driving CAR T-cells forward. Nat. Rev. Clin. Oncol.13, 370–383 (2016).

32.Davila, M. L. et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Sci. Transl. Med.6, 224ra25–224ra25 (2014).

33.Maude, S. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N. Engl. J. Med.371, 1507–1517 (2014).

34.Lee, D. W. et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet385, 517–528 (2015).

35.Lee, D. W. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood124, 188–195 (2014).

Summary

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) of the young adult. From the experience of the GRAALL French Groupe to the new immunotherapy approaches

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is considered as a heterogeneous group of disease with increasing number of oncogenic events identified. In the last decades, the major progresses accomplished in the treatment of adult Ph-negative ALL rely on more intensive pediatric-inspired approaches. In Philadelphia-positive ALL, the use of tyrosine kinase inhibitor led to improved outcome and allowed a decrease exposure to chemotherapy. More recently, Philadelphia-like entities were identified that also may be targeted by TKI or anti-JAK2 therapy. In B-cell ALL, new immunotherapies based on bispecific antibodies or chimeric antigen receptor (CAR) T-cells are promising therapeutic approaches.

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE NATIONALE DES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES EN CONVERSION LEUCÉMIQUE (HORS LLC). TRAVAIL COOPÉRATIF ET MULTICENTRIQUE À PROPOS DE 285 CAS (2010-2013)

M.Ramaoun², S.Oukid¹, S.Taoussi¹, MT. Abad¹, H. Ahmidatou², L. Louanchi², C. Kerrar², M. Belhani², N. Boudjerra², F. Belhadri³, R. Ahmed Nacer³, RM. Hamladi³, H. Mehannaoui⁴, R. Lamri⁴, Z. Grimed⁴, F. Grifi⁴, S. Hamdi⁵, H. Hamouda⁵, S. Kermiche⁵, N. Hadjadj⁵, Z. Zouaoui⁶, L. Charef⁷, A. Bekadja⁷, Y. Touileb⁸, H. Bezzou⁸, L. Moualek⁸, B. Bouayad⁸, N. Houti⁸, N. Mesli⁸, SE. Belakehal⁹, L. Sahraoui⁹, A. Kezzou⁹, Y. Ghassoul⁹, N. Ardjoun⁹, A. Cherif Hosni¹⁰, H. Touhami¹⁰, Y.Ouarlent¹¹, M. Saidi¹¹, M. Allaoua¹², H. Ait Ali¹², N. Sidi Mansour¹³.

¹CAC Blida, ²CHU Béni Messous, ³CPMC, ⁴CHU Annaba, ⁵CHU Setif, ⁶Sidi Belabbes, ⁷EHU Oran, ⁸CHU Tlemcen, ⁹HCA, ¹⁰CHU Oran, ¹¹CHU Batna, ¹²CHU Tizi Ouzou, ¹³CHU Constantine.

RESUME

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC) en conversion leucémique (hors LLC) regroupent un ensemble de lymphomes matures avec de nombreuses similitudes.

C'est une étude coopérative descriptive rétrospective nationale regroupant tous les services d'hématologie entre Janvier 2010-Décembre 2013 (4 ans) sur une population adulte intéressant l'ensemble des caractéristiques des patients, âge, sexe, profession, les antécédents, le tableau clinique ainsi que les différents examens para-cliniques.

Au total 285 patients ont été recensés répartis en 179 hommes et 106 femmes avec un sex-ratio de 1,6; l'âge moyen est de 63 ans, l'incidence moyenne est de 0,35 nouveaux cas / 105 habitants. Le tableau clinique est dominé par un syndrome tumoral avec une hépatosplénomégalie chez 169 patients (59%), des adénopathies superficielles (55%) et adénopathies profondes (20%).

A l'hémogramme on relève : une hyperleucocytose chez 72% des patients, une anémie chez 30%, une thrombopénie chez 55%. L'étude cytologique a été faite chez tous les patients, par contre l'immunophénotypage sanguin a été réalisé chez 166 patients (58,2%). L'étude du type B ou T de lymphome a été faite par l'immunophénotypage sanguin et par l'IHC qui a retrouvé chez 94% patients (238 cas) le lymphome est de type B, chez 6% des patients (15cas) de type T sur la totalité des patients typés (253 patients), chez 11% des patients (32 cas) le type de lymphome n'a pas été précisé par rapport à la totalité des 285 patients. Chez 100 patients, le diagnostic de variété cyto-histologique n'a pas été détaillé, par contre chez les patients où le diagnostic a été précisé, il s'agit d'un LNH du Manteau dans 17,5% (32 cas), de la zone marginale dans 14,7% (27cas), folliculaire dans 9,4% (18 cas), une leucémie à tricholeucocytes dans 5,9% (11cas). Les autres diagnostics sont représentés en faibles proportions.

Un retard au diagnostic est noté, on relève également une légère augmentation de l'incidence par rapport à l'étude précédente (Pr Abad) entre 2007 et 2009 sur un total de 168 patients avec une incidence passant de 0.24 à 0.35/100000 habitants dans notre série.

Cette étude nous a permis de noter les insuffisances au niveau du diagnostic, elle implique la mise en place de groupes de travail et de comité d'experts.

Mots clés : syndromes lymphoprolifératifs chroniques, immunophénotypage, lymphomes, incidence.

INTRODUCTION

LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES (SLPC) en conversion leucémique hors leucémie lymphoïde chronique (LLC) regroupent un ensemble de lymphomes matures présentant de nombreuses similitudes cliniques, cytologiques et évolutives. Les SLPC sont définis par leurs aspects cytologique, histologique, immunohistochimique (IHC), immunophénotypique et cytogénétique. Cette étude nationale coopérative descriptive rétrospective faite en 2015 sur une période de 4 ans (2010 – 2013) nous a permis une approche épidémiologique complète.

OBJECTIFS

Les principaux objectifs de notre étude sont :

- Rappporter l'incidence des SLPC en conversion leucémique (hors LLC) en Algérie,
- Etablir la répartition des patients (pts) selon leurs caractéristiques (âge, sexe, profession, région d'origine)
- Préciser l'approche diagnostique cytologique avec étude immunophénotypique du sang et de l'histologie+IHC.

PATIENTS ET MÉTHODES

Les informations ont été recueillies à partir d'une fiche de renseignements incluant l'ensemble des caractéristiques des patients, les antécédents personnels et familiaux, le tableau clinique représenté essentiellement par le syndrome tumoral superficiel et profond à la radiologie (radiologie conventionnelle, tomodensitométrie) les différents examens biologiques, cytologiques, histologiques + IHC complétés par l'étude de l'immunophénotypage sanguin.

RÉSULTATS

Deux cent quatre vingt cinq (285) patients ont été colligés dans cette étude sur une période de 4 ans (2010 – 2013) au niveau des 13 services d'hématologie (Blida : 79, Béni Messous : 35, CPMC : 33, Annaba : 30, Sétif : 26, Sidi Belabes : 21, EHU Oran : 15, Tlemcen : 12, HCA : 10,

Tableau 1: Répartition des patients selon les services.

13 services d'hématologie			
Blida	79	Tlemcen	12
Béni Messous	35	HCA	10
CPMC	33	CHU Oran	9
Annaba	30	Batna	6
EHU Oran	15	Constantine	4
Sétif	26	Tizi Ouzou	5
Sidi Belabes	21		

CHU Oran : 9, Batna : 6, Tizi Ouzou : 5, Constantine : 4). (Tableau 1)

L'âge moyen des patients est de 63 ans (23 – 94 ans) avec une prédominance des tranches d'âge entre 60 et

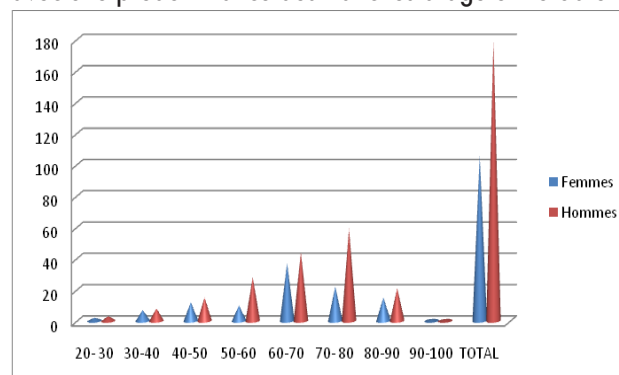


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge.

Le recrutement annuel moyen est de 71 patients, avec un taux d'incidence moyen de 0,35 nouveaux cas / 105 habitants calculé selon les données de l'ONS (office national des statistiques). La répartition des patients en fonction du lieu d'habitation : région centre 99 patients (35%), région Ouest 97 patients (34%), région est 69 patients (24%), région Sud 20 patients (7%). Les fonctions des patients se répartissent en : fonctionnaires et agents = 18,5%, Fellahs = 10%, travailleurs manuels = 10%, chauffeurs = 3,8%, commerçants = 2,8% sur l'ensemble des patients ou la fonction a été précisée, par contre chez 55% (156 patients) la fonction n'a pas été donnée. Sur le plan clinique on a noté : une hépatosplénomégalie chez 169 patients (59%), des adénopathies superficielles chez 157 patients (55%), des adénopathies profondes chez 59 patients (20%), une atteinte ORL chez 09 patients (3,1%), des localisations cutanées chez 4 patients (1,4%), des signes généraux chez 4 patients (1,4%). La numération formule sanguine faite chez tous les patients a retrouvé une hyperleucocytose atteignant le chiffre le plus haut de 744 000 globules blancs en rapport avec une hyperlymphocytose sanguine chez 206 patients (72%), une leucopénie chez 19 patients (6,6%) atteignant le chiffre le plus bas de 1900 globules blancs, une anémie chez 85 patients (30%) atteignant le chiffre le plus bas de 5,4g/dl et une thrombopénie chez 157 patients (55%) avec le chiffre le plus bas de 22000 plaquettes. Le diagnostic a été établi par la cytologie faite chez tous les patients. L'étude immunophénotypique sur sang et ou une histologie couplée à l'immunohistochimie a été faite chez 242 patients (85%) avec un score simple (CD5, CD20) chez 91 patients et un score de Matutes complet chez 151 patients.

L'étude cytologique avec immunophénotypage sanguin et l'examen histologique avec immunohistochimie (IHC) a permis de préciser le type de lymphome (B ou T) chez 239 lymphomes B (94%) et 14 lymphomes T (6%) sur la totalité des lymphomes typés (253 patients) ; par contre chez 32 patients (11%), cela n'a pas été fait. Le diagnostic cytologique ou histologique exact de variété de SLPC n'a pas été précisé chez 100 patients, le reste est représenté par le LNH du Manteau chez 50 patients (17,5%), le LNH de la zone marginale chez 42 patients (14,7%), le LNH folliculaire chez 27 patients (9,4%), la leucémie à tricholeucocytes chez 17 patients (5,9%), la leucémie à prolymphocytes chez 11 patients (3,8%), le lymphome splénique à lymphocytes villeux chez 11 patients (3,8%), le LNH lymphoplasmocytaire chez 6 patients, le LNH centrocytique dans 3 cas, un syndrome de Sezary dans 2 cas, les autres types de LNH en faible proportion 16 cas (5,6%) (Figure 2).

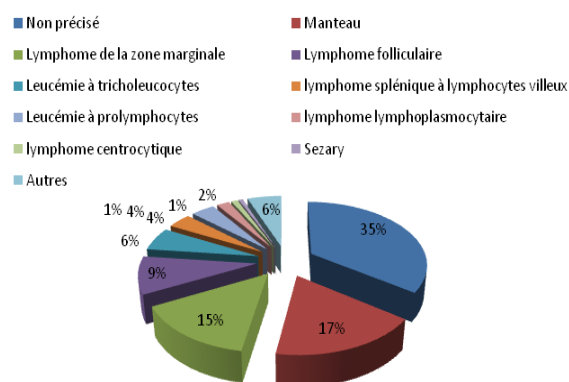


Figure 2 : Répartition des différents types de SLPC en conversion leucémique (hors LLC).

L'approche cytologique a été réalisée chez tous les patients avec étude immunophénotypique chez la majorité des patients (85%).

DISCUSSION

On note une nette prédominance masculine ce qui rejoint les autres séries [1, 2]. Le délai diagnostique est souvent trop long en moyenne 5 mois (retard au diagnostic) lié essentiellement au retard des différentes explorations pour le diagnostic et les explorations du bilan d'extension [1, 2, 3, 4]. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans équivalent à celui relevé dans la LLC [4]. Si on compare notre étude à celle du Pr MT Abad (2007 à 2009) rapportée sur les (SLPC+LLC) : 644 dont 476 LLC (74%) sur une période de 3 ans, soit 168 SLPC hors LLC, on note une légère augmentation de l'incidence moyenne

annuelle passant de 0,24 à 0,35 cas/ 100 000 habitants [1]. On ne note pas de différence significative entre les différentes proportions de SLPC entre la série du Pr Abad (2007- 2009) et notre série de 2010 – 2013 (tableau 2) [1], sauf pour les LNH de la zone marginale (14 cas vs 42 cas ; $p=0,055$) et les LNH du manteau (42 cas vs 50 cas ; $p=0,057$).

Tableau 2 : Tableau comparatif entre les différents types de SLPC (hors LLC).

Type de LNH	Série du Pr Abad 168 cas (2007-2009)	Notre série 285 cas (2010-2013)	Valeur p
Manteau	42 cas (25%)	50 cas (17,5%)	0,057
Zone marginale	14 cas (8,3%)	42 cas (14,7%)	0,055
Folliculaire	11 cas (6,5%)	27 cas (9,4%)	0,278
HCL	13 cas (7,7%)	17 cas (5,9%)	0,464
Prolymphocytaire	07 cas (4,1%)	11 cas (3,8%)	0,872

Le diagnostic cyto-histologique n'est pas précis dans 35% des cas ; 94% des SLPC étudiés sont de type B et 6% de lymphome T ce qui rejoint les séries étrangères avec moins de 15% de lymphome T [2, 8].

CONCLUSION

Cette étude nous a permis une meilleure approche épidémiologique nationale et de noter les insuffisances actuelles sur le plan de l'approche du diagnostic qui n'est pas précis et détaillé pour tous les patients ; ce constat implique de renforcer les méthodes diagnostiques en incluant la cytogénétique et la biologie moléculaire et en créant des comités de concertation et de relecture des données cytologiques et histologiques. ■

RÉFÉRENCES

1. Abad MT. Epidémiologie des syndromes lymphoprolifératifs chroniques en Algérie. 2ème journée d'hématologie, 14 Février 2010.CAC BLIDA.
2. Boudjerra N. Approche épidémiologique des lymphomes malins non Hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte portant sur 1723 cas (1993 – 2002). Revue d'hématologie 2009, N°00 : 4-7.

3. Hamladji RM. Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie en 2013. Revue Algérienne d'hématologie 2013 – 2014 ; N° 8 – 9 : 4 – 5.
4. Ait Ali H. Approche épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique en Algérie. Revue Algérienne d'hématologie 2013 – 2014; N° 8 – 9: 6-8.
5. Sreedharanunni S. Role of blood and bone marrow examination in the diagnosis of mature lymphoid neoplasia in patients presenting with isolated splenomegaly. Hematology, Volume 20, Issue 9 (October, 2015): 530-537
6. Kent SA. Comparative study of marginal zone lymphoma involving bone marrow. Am J chirpathol 2002, May 117 (5): 698 – 708.
7. Boveri E. Bone marrow histology in marginal zone B cell lymphomas: correlation with clinical parameters and flow cytometry in 120 patients. Ann oncol 2009 Jan; 20 (1): 129-36.
8. BouzidBendisariKhet col. Incidence annuelle et caractéristiques des lymphomes malins non Hodgkiniens diagnostiqués dans les centres d'anatomopathologie en Algérie. Lefascicule delasanté N° 20, Septembre 2015: 7-14.

Summary

Epidemiological National Approach to the Chronic Lymphoproliferative Syndromes in Leukemic Conversion (not including CLL). Cooperative Multicentric Study about 285 Cases (2010-2013).

Introduction: Chronic lymphoproliferative syndromes (CLPS) in leukemic conversion (other than CLL) regroup an ensemble of mature lymphomas with multiple similarities.

Patients and methods: It is a descriptive cooperative national retrospective study including all the hematology departments, performed between January 2010 and December 2013 (4 years) involving adult population and concerning patients characteristics, age, sex, profession,

medical history, clinical features as well as the different paraclinical examinations.

Results: In total, 285 patients were colligated with 179 males and 106 females giving a sex-ratio of 1,6; an average age of 63 years old and the average incidence was 0.35 new cases / 105 inhabitants. The clinical presentation was dominated by a tumor syndrome with hepatosplenomegaly in 169 patients (59%), superficial adenopathies (55%) and profound adenopathies (20%). Blood cell count has showed hyperleukocytosis in 72% of patients, anemia in 30%, and thrombocytopenia in 55%. Cytological examination was performed in all patients but the blood immunophenotype was performed only in 166 patients (58,2%). Type B or T lymphoma study was performed by blood immunophenotype and by immunohistochemistry (IHC) which found in 94% of patients (238 cases) type B lymphoma, and in 6% of the patients (15 cases) type T lymphoma on the total patients explored (253 patients), in 11% of the patients (32 cases), the type of lymphoma has not been defined compared to the totality of 285 patients.

In 100 patients, the diagnosis of the cyto-histological variety was not specified, however in the patients where the diagnosis was clarified, we had mantle cell lymphoma in 17,5% (32 cases), marginal zone lymphoma in 14,7% (27 cases), follicular lymphoma in 9,4% (18 cases) and hairy cell leukemia in 5,9% (11 cases). The rest of diagnoses was represented by a small proportion. A delay in the diagnosis was noticed, we noted also a slight increase in the incidence comparing to the one found in the previous study (Pr Abad) between 2007 and 2009 in a total of 168 patients, with an incidence increasing from 0.24 to 0.35 / 100 000 inhabitants in our series.

Conclusion: This study has showed us the insufficiencies in the diagnosis; it requires the installation of working groups and committee of experts.

Key words: chronic lymphoproliferative syndromes, immunophenotype, lymphomas, incidence.

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES EN ALGÉRIE. TRAVAIL COOPÉRATIF ET MULTICENTRIQUE. A PROPOS DE 34 CAS (2009 – 2013).

K.Djouadi-Lahlou¹, F.Belhadri², R.M.Hamladji², R.Ahmed-Nacer², S.Oukid³, M.T.Abad³, S.Gherras⁴, H.Ait Ali⁴, S.Bougouffa⁵, W.Tibermachine⁵, F.Soltani⁵, M.Saidi⁵, H.Hamouda⁶, A.Merzougui⁶, S.Hamdi⁶, H.Ahmidatou⁷, L.Louanchi⁷, M.Ramaoun⁷, M.Belhani⁷, N.Boudjerra⁷, M.Djillali¹, F.Z.Ardjoun¹, A.cherif hosni⁸, H.Touhami⁸, N.Siali⁹, Z.Zouaoui⁹, L.Charef¹⁰, M.A.Bekadja¹⁰, S.Boughrira¹¹, F.Griffi¹¹, Houti¹², N.Mesli¹².

¹Hopital Mohammed Seghir Nekkache Alger, ²EHU CPMC, ³CAC Blida, ⁴CHU Tizi Ouzou, ⁵CAC Batna, ⁶CHU Sétif, ⁷CHU Béni-Messous, ⁸CHU Oran, ⁹CHU Sidi bellabes, ¹⁰EHU Oran, ¹¹CHU Annaba, ¹²CHU Tlemcen.

RESUME

La Leucémie à tricholeucocytes (LAT) est une hémopathie maligne rare, entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules B matures de morphologie très particulière appelées : Tricholeucocytes ou cellules chevelues. Cette affection représente moins de 2 % de l'ensemble des leucémies avec une incidence inférieure à 1 pour 100 000 habitants dans le monde.

Nous essayons, à travers cette étude d'établir une approche épidémiologique de cette affection en Algérie et de la situer par rapport à l'ensemble des hémopathies malignes rencontrées en Algérie. Il s'agit d'une étude épidémiologique, nationale, coopérative, multicentrique, descriptive et rétrospective réalisée sur une période de 05 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013. L'incidence globale de cette affection est estimée à 0,09 pour 100 000 habitants, elle représente 0,04% de l'ensemble des hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 1,1% de l'ensemble des leucémies. L'âge médian des patients est de 58 ans avec des extrêmes allant de 28 à 83 ans. On constate un pic de fréquence dans la tranche d'âge allant de 56 à 65 ans. On note une nette prédominance masculine, 28 hommes et 06 femmes avec un sex-ratio H /F de 4,66. Les signes généraux sont retrouvés dans 44 % des cas (27%). L'asthénie est retrouvée dans 61,7% et représente une circonstance de découverte de la maladie dans 90 % des cas. La splénomégalie est presque constante, elle est retrouvée chez 32 patients sur 34 (94 %). Une pancytopenie est retrouvée dans 13 cas (38%), une monocytopenie est notée dans 12 cas (35%). On a identifié des tricholeucocytes sur frottis sanguin que dans 02 cas. Le médullogramme est pratiqué dans 30 cas, il n'est contributif que dans 11 cas montrant une infiltration par des lymphocytes avec identification de tricholeucocytes. L'identification des tricholeucocytes représente théoriquement la première étape du diagnostic, et nos résultats pourraient s'expliquer par le manque d'entraînement en raison de la rareté de cette affection. La PBO est pratiquée dans 24 cas retrouvant une fibrose réticulinique et une infiltration lymphoïde, la présence de tricholeucocytes est précisée et retrouvée dans 09 cas. Le traitement de nos patients est très hétérogène selon les possibilités offertes dans les différentes régions du pays. Malgré sa rareté, cette affection doit absolument être reconnue au sein des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, ce qui permet d'assigner les patients à un traitement approprié. Seule une étude prospective et multicentrique permettrait de mieux connaître ses caractéristiques épidémiologiques descriptives et analytiques en Algérie.

INTRODUCTION

LA LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES (LAT) est une hémopathie maligne rare entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules B matures de morphologie très particulière appelées : Tricholeucocytes ou cellules chevelues. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de ces cellules dans le sang et/ou dans la moelle osseuse par une étude morphologique complétée d'une cytochimie, phosphatases acides positives non inhibées par l'acide tartrique et un immunophénotype caractéristique : CD11c+, CD25+ CD103+ CD 123+/- . Cette affection représente moins de 2 % de l'ensemble des leucémies [1] avec une incidence inférieure à 1 pour 100 000 habitants dans le monde. Nous essayons, à travers cette étude d'établir une approche épidémiologique de cette affection en Algérie et de la situer par rapport à l'ensemble des hémopathies malignes rencontrées en Algérie. Il s'agit d'une étude épidémiologique, nationale, coopérative, multicentrique, descriptive et rétrospective réalisée sur une période de 05 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013.

OBJECTIFS

- Connaître l'incidence de la LAT en Algérie.
- Etablir la répartition des patients selon les caractéristiques cliniques.
- Etablir la répartition des patients selon les caractéristiques biologiques.
- Etablir la répartition des patients, selon les protocoles thérapeutiques utilisés en Algérie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude a inclus 34 patients suivis dans 12 services d'hématologie d'Algérie, la source d'information est représentée par les dossiers médicaux et les fiches de consultation des patients. Une fiche technique Excel est réalisée et diffusée aux différents services d'hématologie pour la collecte d'informations. Les services ayant participé sont : le centre Pierre et Marie curie d'Alger, le centre hospitalo-universitaire (CHU) Béni-Messous, Hôpital central de l'armée Mohamed Seghir-Nekkache , le centre anticancéreux de Blida, le CHU Tizi Ouzou, le CHU Sétif, CHU de Annaba, le CHU Batna, le CHU Oran, l'EHU Oran, le CHU Sidi Belabbes et le CHU Tlemcen.

Les tests bio-statistiques : Nous avons procédé au calcul

du taux d'incidence rapportée à 1 00 000 habitants et au calcul des moyennes pour les caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

RÉSULTATS

Incidence

Entre janvier 2009 et décembre 2014 nous avons colligé 34 cas de LAT .L'incidence globale de cette affection est estimée à 0,09 pour 100 000 habitants, elle représente 0,04% de l'ensemble des hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 1 ,1% de l'ensemble des leucémies [2] (Fig 1).

fig 1 Evaluation des fréquences des hémopathies malignes en Algérie

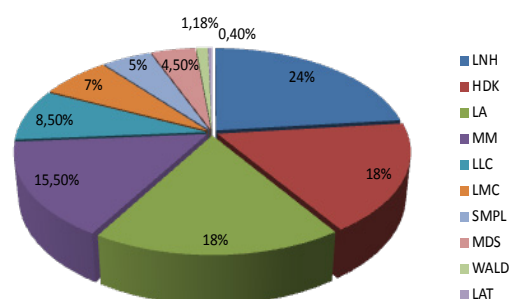


Figure1. La répartition des nouveaux cas de LAT par année sur la période allant de 2009 à 2013 est de 01 cas en 2009, 02 en 2010 , 05 cas en 2011, 09 en 2012 et 17 cas en 2013.

Age/Sexe

L'âge médian des patients est de 58 ans avec des extrêmes allant de 28 à 83 ans. On constate un pic de fréquence dans la tranche d'âge allant de 56 à 65 ans. On note une nette prédominance masculine, 28 hommes et 06 femmes avec un sex-ratio H/F de 4,66 (Fig 2).

Fig 2 :Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

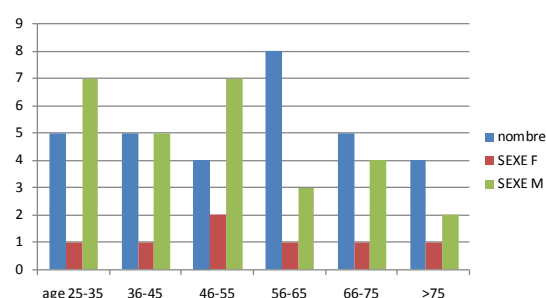


Figure 2. La répartition des patients selon les tranches d'âge et de sexe.

Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Les signes généraux sont retrouvés dans 44 % des cas (27%). L'asthénie est retrouvée dans 61,7% et représente une circonstance de découverte de la maladie dans 90 % des cas. La splénomégalie est presque constante, elle est retrouvée chez 32 patients sur 34 (94 %) , une hépatomégalie est retrouvée dans 02 cas (5,8%) et des adénopathies superficielles dans 05 cas (14,7%). Le syndrome infectieux est retrouvé dans 08 cas (23,5%) et le syndrome hémorragique dans 04 cas (11%). L'hémogramme retrouve une leuco-neutropénie dans 08 cas (23,5%). Une hyperleucocytose est notée dans 06 cas (17%) associée à une splénomégalie volumineuse. une anémie dans 27 cas (79,4%), elle est normocytaire dans la majorité des cas (85%), macrocytaire dans 02 cas et microcytaire dans 04 %. La thrombopénie est retrouvée dans 32 cas (94%). Une pancytopenie est retrouvée dans 13 cas (38%), une mono-cytopenie est notée dans 12 cas ((35%). On n'a identifié des tricholeucocytes sur frottis sanguin que dans 02 cas. Le médullogramme est pratiqué dans 30 cas, il n'est contributif que dans 11 cas montrant une infiltration par des lymphocytes avec identification de tricholeucocytes. Dans les autres cas, l'aspiration est difficile : le frottis est pauvre ou dilué. La PBO est pratiquée dans 24 cas retrouvant une fibrose réticulinique et une infiltration lymphoïde, la présence de tricholeucocytes est précisée et retrouvée dans 09 cas. L'immuno-marquage est pratiqué dans 26 cas ce qui a permis d'asseoir le diagnostic de LAT en montrant la positivité des marqueurs CD11c+, CD25+, CD103+. La cytochimie au PAS n'est pratiquée que chez 02 patients.

Le traitement de nos patients est très hétérogène selon les possibilités offertes dans les différentes régions du pays. Une splénectomie est pratiquée dans 03 cas, L'interféron alpha est utilisé dans 10 cas, une poly-chimiothérapie de type COP associant cyclophosphamide, Vincristine et prednisolone est appliquée dans 02 cas, Mabthera dans 1 cas, Cladribine : 13, Pentostatine : 02 cas et non précisé dans 03 cas.

DISCUSSION

La leucémie à tricholeucocytes, décrite la première fois en 1958 [1], reste une hémopathie lymphoïde très rare dans le monde. En Algérie son incidence globale est 0,09 pour 100000 habitants ce qui reste en deçà des données de la littérature puisque son incidence dans le monde est inférieure à 1, mais elle reste trois fois plus grande puisqu'elle est estimée à 0,3 pour 100 000 habitants [3,9]. Elle représente 0,4% de l'ensemble de toutes les hémopathies

malignes répertoriées en Algérie et 1,1% des leucémies, ce qui représente la moitié des fréquences des séries publiées dans la littérature. En effet, la LAT représente 2% de toutes les leucémies [4]. Cette incidence est très probablement sous estimée en Algérie en raison des difficultés diagnostiques posées par l'analyse cytologique qui doit être pratiquée par des cytologistes expérimentés. On note une progression de l'incidence annuelle de 2009 à 2013 puisque l'incidence passe de 0,002 en 2009 à 0,04 en 2013, pouvant s'expliquer par l'acquisition des techniques d'immuno-phénotypage à l'échelle nationale, facilitant ainsi le diagnostic de cette affection durant ces dernières années. Sachant que dans notre série le diagnostic positif est posé dans 26 cas (76%) par l'étude immuno-histochimique pratiquée sur biopsie osseo-médullaire. L'âge médian dans notre série est de 58 ans ce qui concorde avec celui de la littérature qui est de 55 ans. On note une prédominance masculine avec une sex-ratio H /F de 4,66, ce qui rejoint les séries publiées dans la littérature. En effet, cette affection touche principalement les hommes avec un sex-ratio entre 3 et 4 hommes pour 1 femme. L'asthénie représente une circonstance de découverte dans 94% des cas et la splénomégalie dans 61,7%. La splénomégalie est retrouvée à l'examen clinique dans 80% ce qui concorde avec les résultats de la littérature [5]. Les adénopathies sont habituellement absentes, elles sont retrouvées dans certaines séries dans 11% des cas [1, 2, 5]. Dans notre série elles sont retrouvées dans 14% des cas. L'hémogramme a permis la mise en évidence d'une anémie dans 74% des cas, une thrombopénie dans 94% des cas et une pancytopenie dans 60 % des cas. Cette dernière est asymptomatique dans 70% des cas et 30% des patients présentent des signes d'insuffisance médullaire, à type d'infections dans 23% des cas et de syndrome hémorragique dans 11% des cas. Ces résultats se rapprochent de ceux rapportés dans certaines séries [1, 7, 6, 3]. Une mono-cytopenie est retrouvée dans 35%. Cette mono-cytopenie peut être ignorée par les automates qui peuvent compter les tricholeucocytes comme des monocytes [3]. L'analyse du frottis sanguin apporte des éléments d'orientation importants, notamment en montrant des cellules tumorales circulantes dont l'aspect chevelu caractéristique permet en général de porter le diagnostic. Dans cette étude, l'identification des tricholeucocytes qui représente théoriquement la première étape du diagnostic, n'est faite que dans 02 cas sur le frottis sanguin et 11 cas sur les frottis médullaires, ce qui pourrait s'expliquer par le manque d'entraînement en raison de la rareté de cette affection. Le diagnostic est actuellement aisé grâce à l'immuno-phénotypage

par cytométrie en flux, qui montre au niveau des cellules tumorales l'expression des marqueurs CD11c, CD25, CD103, CD123 et l'annexine 1 et la négativité des marqueurs CD5, CD10 et CD23. L'étude histologique associée à l'analyse immuno-histochimique de la biopsie ostéo-médullaire a permis de poser le diagnostic de LAT dans 76% des cas en montrant un infiltrat interstitiel composé de cellules lymphoïdes B de petite taille au noyau arrondi ou réniforme, exprimant fortement le CD20, le CD25, le CD 103 et associé une fibrose réticulinique. Le traitement de la LAT en Algérie reste très hétérogène selon les moyens disponibles dans chaque centre, les analogues des purines sont utilisés dans 44%. Ces derniers restent le traitement de choix de 1^{ère} intention puisque la RC est estimée à plus de 75% et la survie globale est supérieure à 95% à 15 ans [8]. L'interféron est utilisé dans 30%, il reste également une alternative très intéressante en absence des analogues des purines. ■

CONCLUSION

Cette étude nous permet d'avoir une approche épidémiologique de La LAT en Algérie. Il s'agit d'une hémopathielymphoïde très rare, son incidence globale est de 0,09 pour 100 000 habitants. Elle représente 0,4% de l'ensemble de toutes les hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 1,1% des leucémies. Malgré sa rareté, cette affection doit absolument être reconnue au sein des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, ce qui permet d'assigner les patients à un traitement approprié. Seule une étude prospective et multicentrique permettra de mieux connaître ses caractéristiques épidémiologiques descriptives et analytiques en Algérie.

RÉFÉRENCES

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609e30.
2. R .M.Hamladji. Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie* N° 8 /9 Septembre 2013 -2014.
3. B. Bertram, K. Schulte, S. Wolf, and W. M. Glöckner, "A visual disorder as the initial symptom of hairy cell leukemia," *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 116, no. 4, p. 157, 1991.
4. L. Bernstein, P. Newton, and R. K. Ross, "Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County," *Cancer Research*, vol. 50, no. 12, pp. 3605-3609, 1990.
5. G. Jones, N. Parry-Jones, B. Wilkins, M. Else, and D. Catovsky, "Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant," *British Journal of Haematology*, vol. 156, no. 2, pp. 186-195, 2012.
6. P. Sujobert, O. Wagner-Ballon, P. Gaulard. Leucémie à tricholeucocytes : une hémopathie particulière associée à des

mutations récurrentes de BRAF BRAF mutation in hairy cell leukemia Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. I - n° 2 - avril-mai-juin 2012. Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK Long-term follow-up after purine analogotherapy in hairy cell leukaemia *Best Practice & Research Clinical Haematology* 28 (2015) 217e229.

7. J. R. Quesada, M. J. Keating, H. I. Libshitz, and L. Llamas, "Bone involvement in hairy cell leukemia," *The American Journal of Medicine*, vol. 74, no. 2, pp.228-231, 1983.

8. Monica Else^a, Claire E. Dearden^b, Daniel Catovsky^a, ^aDivision of Molecular Pathology, The Institute of Cancer Research, London, UK, ^bDepartment of Haemato-Oncology,

9. Troussard X. Leucémie à tricholeucocytes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-014-H-10,2007.

Summary

Epidemiological approach of tricholeukocytic leukemia in Algeria. Cooperative and multicentric work. About 34 cases (2009-2013).

Hairy cell leukemia (HCL) is an uncommon hematological malignancy occurring within the framework of lymphoproliferative syndromes. It is characterized by an accumulation of very mature B cells with a very particular morphology called Tricholeukocytes or hairy cells. Hairy cell leukemia makes up approximately 2% of all leukemias. The worldwide incidence is less than 1 per 100 000 inhabitants. We try, through this study, to establish an epidemiological approach of the disease in Algeria and to situate it in relation to overall malignant haemopathies encountered in Algeria. It is an epidemiological, national, cooperative, multicentric, descriptive and retrospective study carried out over a five-year period from January 2009 to December 2013. The overall incidence of the disease is estimated to 0.09 per 100 000 inhabitants, it represents 0.04% of all malignant haemopathies recorded in Algeria and 1.1% of all leukemias. The median age of patients is 58 years with extremes ranging from 28 to 83 years. There is a peak in the age range of 56 to 65 years. A clear male predominance is noted, 28 men and 06 women with a sex ratio M / F of 4.66. General signs are found in 44% of the cases (27%). Asthenia is found in 61.7% and represents the disease discovery circumstance in 90% of the cases. Splenomegaly is almost constant, 32 of 34 patients (94%). Pancytopenia is found in 13 cases (38%), monocytopenia in 12 cases (35%). Tricholeucocytes are identified on blood smears only in 02 cases. The medullogram is performed in 30 cases; it was only contributory in 11 cases showing infiltration by lymphocytes with identification of tricholeucocytes.

The identification of hairy cells is theoretically the first step in the diagnosis, and our results could be explained by the lack of training due to the rarity of the pathology. PBB is performed in 24 cases of reticulín fibrosis and lymphoid infiltration, the presence of hairy cells is specified and found in 09 cases. The treatment of our patients is very heterogeneous according to the possibilities offered in the different regions of the country. Although rare, this disease must absolutely be recognized as a chronic lymphoproliferative disorder, which allows doctors to assign patients to the appropriate treatment. Only a prospective multicenter study would permit better know of its descriptive and analytical epidemiology in Algeria.

APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM EN ALGÉRIE. ETUDE NATIONALE, MULTICENTRIQUE A PROPOS DE 91 CAS SUR UNE PÉRIODE DE 05 ANS (2009 -2013).

K.Djouadi-Lahlou¹, F.Belhadri², R.Ahmed-Nacer², R.M.Hamladi², M.C.Rahali¹, F.Z.Ardjoun¹, C.Ghrzlanem³, T.Abad³,
h.ammouda⁴, A.Merzougui⁴, S.Hamdi⁴, A.Charif Hosni⁵, H.Touhami⁵, A.Ahmidatoum⁶, L.Louanchi⁶, M.Belhani⁶,
N.Boudjerra⁶, L.Charef⁷, M.A.Bekadja⁷, N.Siali⁸, Z.Zouaoui⁸, S.Gherras⁹, H.Ait Ali⁹, S.Boughrira¹⁰, F.Griffi¹⁰, Houti¹⁰,
N.Mesli¹¹, S.Bougouffa¹², W.Tibermachine¹², F.Soltani¹², N.Zeroual¹², Saidi¹².

¹Hématologie HCA. ²Hématologie CPMC. ³Hématologie CAC Blida. ⁴Hématologie CHU Sétif. ⁵Hématologie CHU Oran. ⁶Hématologie CHU Beni Messous. ⁷Hématologie EHU Oran. ⁸Hématologie Sidi Belabes. ⁹Hématologie CHU Tizi ozou. ¹⁰Hématologie CHU Annaba. ¹¹Hématologie CHU Tlemcen. ¹²Hématologie CHU Batna.

RESUME

La maladie de Waldenström est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type (Ig) M. Elle représente 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6% des syndromes lymphoprolifératifs B. c'est une affection du sujet âgé, l'âge médian est de 72ans. Cette étude représente une approche épidémiologique de cette affection en Algérie. Il s'agit d'une étude nationale, coopérative, multicentrique, descriptive et rétrospective réalisée sur une période de 05 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013, ayant inclus 91 patients suivis dans 12 services d'hématologie d'Algérie. L'incidence globale est estimée à 0,24 par 100000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge, en effet, le taux d'incidence spécifique chez les sujets de plus de 60ans est de 2,19 /100000 habitants. L'âge médian des patients est de 62 ans avec des extrêmes allant de 39 à 95 ans. Il s'agit de 64 hommes et 27 femmes avec un sex-ratio H /F de 2 ,3. La notion d'une MGUS dans les antécédents est retrouvée dans 22% .les signes généraux sont retrouvés dans 83 % des cas. L'asthénie est retrouvée dans 64cas (70%). Le syndrome tumoral est retrouvé dans 83 % des cas. Un syndrome infectieux 13 cas (14%), syndrome hémorragique 12 cas. Le syndrome d' hyperviscosité est retrouvé dans 34 cas (34 %). Le Médullogramme est pratiqué dans 36 cas (39,4%) retrouvant une infiltration lymphoïde polymorphe moyenne de (53%) avec des extrêmes allant de 12 à 93%. Une myélodysplasie est retrouvée dans 26 cas (72%). L'électrophorèse des protéines retrouve une protéinémie moyenne à 102 ,5 g/l, un taux moyen de l'IgM à 45g/l, avec des extrêmes allant de 4 ,01 à 77 g/l. La prise en charge de cette affection reste très hétérogène à l'échelle nationale tant au niveau diagnostique que thérapeutique.

INTRODUCTION

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, elle fut décrite la première fois en 1944 par Jean Waldenström. Elle représente un sous type de Lymphome non Hodgkinien indolent. Elle est caractérisée par une infiltration lympho-plasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM. Elle représente aux USA 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6% des syndromes lymphoprolifératifs B. c'est une affection du sujet âgé, l'âge médian aux USA est de 72 ans. Nous essayons à travers cette étude d'établir une approche épidémiologique de cette affection en Algérie. Il s'agit d'une étude nationale, coopérative, multicentrique, descriptive et rétrospective réalisée sur une période de 05 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013.

OBJECTIFS

- Connaître l'incidence de la maladie de Waldenström en Algérie.
- Etablir la répartition selon les caractéristiques cliniques des patients.
- Etablir la répartition selon les caractéristiques biologiques des patients.
- Etablir la répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude a inclus 91 patients suivis dans 12 services d'hématologie d'Algérie, la source d'information est représentée essentiellement par les dossiers médicaux et les fiches de consultation des patients. Une fiche technique Excel est réalisée et diffusée aux différents services d'hématologie pour la collecte d'informations. Les paramètres recueillis dans ces fiches sont : l'âge, le sexe, la date de diagnostic, les données cliniques et biologiques et le traitement institué. Les services d'hématologie ayant participé sont : le centre Pierre et Marie Curie d'Alger, le centre hospitalo-universitaire (CHU) Béni Messous, Hôpital central de L'Armée, centre anti-cancéreux de Blida, CHU Tizi Ouzou, CHU Sétif, CHU de Annaba, CHU Batna, CHU Oran, EHU ORAN, CHU Sidi Bélabbès et le CHU Tlemcen.

Tests bio statistiques : nous avons calculé l'incidence et l'incidence spécifique (âge >60 ans) rapportées à

1 00 000 habitants. Nous avons calculé les médianes et les moyennes pour évaluer les caractéristiques cliniques et biologiques.

RÉSULTATS

Entre janvier 2009 et décembre 2013 nous avons colligé 91 cas de maladie de Waldenström.

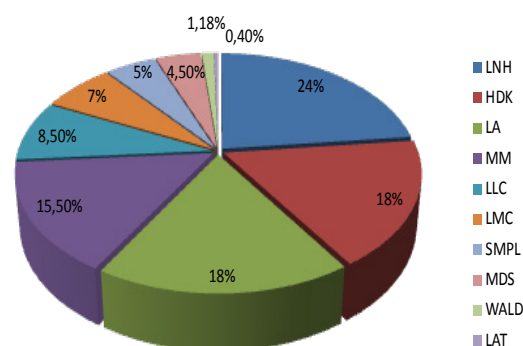
Incidence

L'incidence globale est estimée à 0,24 par 100 000 habitants. Le taux d'incidence spécifique chez les sujets de plus de 60ans est de 2,19 /100000 habitants. La répartition des taux d'incidences sur les cinq ans est comme suit : 0,028 /100 000 habitants en 2009, 0,043 en 2010, 0,044 en 2011, 0,053 en 2012 et de 0,071 / 100 000 habitants en 2013 (tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des nouveaux cas sur la période allant de 2009 à 2013.

Année	Nombre de cas	Population en million	Taux d'incidence par 100 000 habitants
2009	10	35,1	0,028
2010	16	37,063	0,043
2011	17	37,8	0,044
2012	20	37,9	0,053
2013	28	39,21	0,071
Total	91	37,41	0,248

fig1 Evaluation des fréquences des hémopathies malignes en Algérie



Caractéristiques cliniques des patients

L'âge médian des patients est de 62 ans avec des extrêmes allant de 39 à 95 ans. Il s'agit de 64 hommes et 27 femmes avec un Sex-ratio H /F de 2,3. La notion d'une MGUS dans les antécédents est précisée dans 36 cas, cette dernière est retrouvée dans 8 cas (22 %). Les signes généraux sont retrouvés dans 83 % des cas, il s'agit d'un amaigrissement dans 23 cas (30%), de fièvre

dans 22 cas (29%) et de sueurs profuses dans 21 cas (27%). L'asthénie est retrouvée dans 64 cas (70%). Le syndrome tumoral est retrouvé dans 83 % des cas, il s'agit d'une hépato-splénomégalie dans 48 cas (63%), d'adénopathies dans 57 cas (75%). On retrouve un syndrome infectieux chez 13 patients (14%) et un syndrome hémorragique dans 12 cas, il est cutané dans 7 cas, muqueux dans 5 cas, et rétinien dans 05 cas. Le syndrome d'hyperviscosité est retrouvé dans 34 cas (34 %), il s'agit de céphalées dans 100% des cas, de vertiges dans 91% des cas, de bourdonnement d'oreille dans 70% des cas et d'obnubilation dans 6%. Le fond d'œil est pratiqué dans 31 cas (34%), un œdème papillaire est retrouvé dans 03 cas (9,6%), une neuropathie périphérique est recherchée dans 89 cas, elle est retrouvée dans 03 cas (3,37%).

Caractéristiques biologiques des patients

L'hémogramme est pratiqué dans 100 % des cas chez nos patients retrouvant un taux moyen de globules blancs à 1400 élément (elts) par mm^3 , un taux moyen d'hémoglobine à 8g/dl et un taux moyen de plaquettes 176 000 elts / mm^3 et un taux moyen de réticulocytes à 66 700 elts / mm^3 . Le taux moyen de lymphocytes circulants est de 8389,4 elts / mm^3 , avec des extrêmes allant de 600 à 94500 elts / mm^3 . Les cytopénies inhérentes à l'infiltration médullaire représentent 60%. Le frottis sanguin retrouve des globules rouges en rouleaux dans 46 cas (50%). Le Médullogramme est pratiqué dans 36 cas (39,4%) retrouvant une infiltration lymphoïde polymorphe moyenne de (53%) avec des extrêmes allant de 12 à 93%. Une myélodysplasie est retrouvée dans 26 cas (72%). La biopsie ostéo-médullaire est pratiquée dans 46 cas (50%) retrouvant une infiltration lymphoïde diffuse polymorphe. Une myélofibrose est associée dans 24 cas (52%). L'immunophénotypage sur sang périphérique est pratiqué dans 14 cas (15%), il s'agit de formes hyperleucocytaires avec une hyperlymphocytose retrouvant le profil suivant : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD5- /+. L'électrophorèse des protéides est pratiquée chez tous les patients, retrouvant une protéidémie moyenne à 102,5 g/l avec des extrêmes allant de 60 à 147 g /l. Un pic monoclonal migrant en position gamma dans 69 cas et en position bêta dans 23 cas et un bloc beta gamma dans 08 cas, l'immunofixation retrouve une IgM monoclonale avec un taux moyen de l'IgM à 45g/l, avec des extrêmes allant de 4,01 à 77 g /l. Il s'agit d'une IgM d'isotype kappa dans 64 cas (74%), de type lambda dans 18 cas (20%) et non précisé dans 10 cas (09,2%).

la protéinurie de Bence Jones est recherchée dans 21 cas, elle est présente dans 08 cas (38%). Une anémie hémolytique auto immune est retrouvée dans 08 cas avec un test de Coombs positif de type IgG dans 03 cas, de type IgM dans 03 cas et de type mixte IgG + Complément dans 02 cas. Une agglutinine froide est retrouvée dans 02 cas. Une cryoglobulinémie est recherchée dans 16 cas mais non retrouvée. Le bilan d'hémostase est pratiqué dans tous les cas, on retrouve un temps de Quick allongé dans 02 cas et un TCK allongé dans 06 cas, la recherche d'un inhibiteur de la coagulation n'est pratiquée que dans un seul cas retrouvant un anticoagulant anti facteur VIII. La sérologie virale de l'hépatite C est pratiquée dans 86 cas (94,5%), elle est positive dans 33 cas (38%). La beta2microglobuline est pratiquée dans 82 cas (48 %), elle est supérieure à 3mg/l dans 05 cas (10,6%).

La prise en charge thérapeutique est comme suit : Une abstention thérapeutique est préconisée chez 22 patients asymptomatiques (24%). Un traitement est institué chez 69 patients symptomatiques, il s'agit d'une mono ou poly-chimiothérapie seule, (de type CHOP : 11 cas, COP : 12 cas, Endoxan et corticoides : 6 cas, Fludarabine : 2 cas, chloraminophène 10 cas), ou d'association chimiothérapie au Rituximab : R-COP : 2 cas, R-CHOP : 16 cas, R-Endoxan : 8 cas, , R-Fludarabine : 01 cas, FCR : 01 cas. La médiane de survie est de 26 mois.

DISCUSSION

La maladie de Waldenström est une affection rare. En Algérie son incidence est de 0,24 par 100 000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge, en effet, le taux d'incidence spécifique chez les sujets de plus de 60 ans est de 2,19 / 100 000 habitants. On note une progression de l'incidence qui passe de 0,028 / 100 000 habitants en 2009 à 0,071 / 100 000 habitants en 2013. Ce taux d'incidence reste bas malgré cette progression, comparé aux données de la littérature, en effet la MW représente en Europe 0,34 par 100 000 d'habitants chez l'homme et de 0,17 chez la femme. Cette incidence augmente avec l'âge puisqu'elle passe à 3,64 chez l'homme et à 1,64 chez la femme après 75 ans [1]. La MW représente 1,18 % de l'ensemble des hémopathies malignes répertoriées en Algérie et 0,7% des syndromes lymphoprolifératifs, ce qui reste également en deçà des résultats de la littérature : 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6% des syndromes lymphoprolifératifs B [1]. Cette incidence est très probablement sous estimée en raison de la fréquence des formes asymptomatiques d'une part et les critères diagnostiques

restés longtemps mal définis d'autre part, classant de nombreux cas de MW comme des lymphomes lymphoplasmocytaires [1]. La MW est une affection du sujet âgé, en Algérie on constate que l'âge médian est de 62 ans, beaucoup plus jeune par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature, en effet l'âge médian est de 72ans [2]. Ce constat est rapporté dans la plupart des études épidémiologiques, des hémopathies malignes, effectuées en Algérie. On note une prédominance masculine avec un sex-ratio H / F de 2,3 ce qui rejoint les séries publiées [1]. Une notion de MGUS est retrouvée dans 22% des cas, mais comme il s'agit d'une étude rétrospective, et que ce critère n'est recherché que chez le tiers des patients, cette fréquence pourrait être sous estimée, Mais la notion de MGUS dans les antécédents représente un facteur de risque de développer une hémopathie lymphoïde, en effet les patients ayant une gammopathie IgM ont un risque multiplié par 46 de développer une MW [1, 3].

Sur le plan clinique l'asthénie reste un symptôme très fréquent (70%) dans notre série et dans les séries publiées (3,4). On retrouve un syndrome tumoral chez 80% de nos patients, alors qu'il représente 20% dans la littérature. Les cytopénies inhérentes à l'infiltration médullaire représentent 60%. Le syndrome d'hyperviscosité est retrouvé dans 34 cas (34 %), alors qu'il n'est que de 15% dans les séries publiées. Il est dominé par les céphalées, les vertiges et les bourdonnements d'oreilles (70 à 100%). Cependant les neuropathies périphériques ne représentent que 3,37% alors qu'on les retrouve dans 20% des cas dans les séries de la littérature [1, 4], ce taux est très probablement sous-estimé en Algérie faute d'exploration électrophysiologique.

Sur le plan biologique, les cytopénies liées à l'infiltration médullaire représentent 60%. Le taux d'IgM varie de 4,01 à 77 g /l. L'infiltration médullaire lymphoïde est de 53% ce qui rejoint les données de la littérature avec un taux entre 20 et 100% [1, 4]. Une myélodysplasie est retrouvée dans 26 cas (28,5%), s'expliquant très probablement par l'âge des patients. Le traitement des formes symptomatiques est très hétérogène selon la disponibilité des drogues dans les différents centres du pays. ■

CONCLUSION

L'incidence de la maladie de Waldenström reste faible en Algérie : 0,24 par 100000 habitants. Elle représente 0,84%, des hémopathies malignes, si on tient compte de l'évaluation de leur fréquence réalisée en Algérie sur trois

années (2011-2012 et 2013) [2]. Sa fréquence pourrait être sous estimée en raison des formes asymptomatiques d'une part et des formes classées souvent comme des lymphomes lympho-plasmocytaires d'autre part. L'âge de survenue est relativement jeune puisque l'âge moyen est de 66 ans, la prise en charge de cette affection reste très hétérogène à l'échelle nationale, d'où l'intérêt d'homogénéiser la prise en charge de cette affection à l'échelle nationale.

RÉFÉRENCES

1. V. Leblond. « Maladie de Waldenström ou Macroglobulinémie » EMC Février 2014.
2. R .M.Hamladji. Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie N° 8 /9 Septembre 2013 -2014.
3. Mailankody S, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and Waldenström'smacroglobulinemia. Best Pract Res ClinHaematol. 2016 Jun;29(2):187-193.
4. García-Sanz R1, et al Spanish Group for the Study of WaldenströmMacroglobulinaemia and PETHEMA (Programme for the Study and Treatment of Haematological Malignancies) Review. Br J Haematol. 2001 Dec;115(3):575-82.

Summary

Epidemiological approach of Waldenström disease in Algeria. National and multicenter study. About 91 cases over a period of 5 years (2009 -2013).

Waldenström disease is a malignant hemopathy occurring within the framework of chronic lymphoproliferative syndromes characterized by lymphoplasmocytic infiltration of the bone marrow and an IgM monoclonal immunoglobulin serum. It represents 1 to 2% of the malignant haemopathies and 6% of B lymphoproliferative syndromes. It is pathology of the elderly; the median age is 72 years. This study represents an epidemiological approach to the disease in Algeria. It is a national, cooperative, multicenter, descriptive and retrospective study carried out over a period of 5 years from January 2009 to December 2013, including 91 patients followed in 12 hematology departments in Algeria. The overall incidence is estimated at 0.24 per 100,000 inhabitants. This incidence increases with age; indeed, the specific incidence rate in patients over 60 years is 2.19 / 100,000 inhabitants. The median age of patients is 62 years with extremes ranging from 39 to 95 years. These are 64 men and 27 women with a sex ratio of 2, 3. The antecedent of an MGUS is found in 22%. General signs are found in 83%. Asthenia is found in 64 cases (70%), tumor syndrome in 83%, an infectious syndrome in 13 cases (14%), haemorrhagic syndrome 12 cases and a syndrome of hyperviscosity in 34 cases (34%). The Medullogram, performed in 36 cases (39.4%), reveals a mid polymorphic lymphoid infiltration (53%) with extremes ranging from 12 to 93%. Myelodysplasia is found in 26 cases (72%). Proteins electrophoresis reveals an average protidemia at 102.5 g / l, an average level of IgM at 45 g/l, with extremes ranging from 4.01 to 77 g/l. The management of this disease remains very heterogeneous at the national level, both at diagnosis and therapeutic levels.

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES-B (SLPC-B)

Xavier Troussard¹, Malek Benakli²

¹Laboratoire Hématologie .CHU Caen, ²Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse. Centre Pierre et Marie Curie Alger

RESUME

Parmi les syndromes lymphoprolifératifs chroniques B, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est l'hémopathie maligne la plus fréquente en France. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, la définition des critères du diagnostic (> 5 G/L de lymphocytes B clonaux), l'identification des critères pronostiques susceptibles de modifier les traitements en incluant une meilleure appréhension des patients fragiles et en recherchant une inactivation de TP53 avant chaque ligne thérapeutique, et enfin l'arrivée de nouvelles drogues très efficaces. Parmi ces drogues, nous citerons la génération des nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20, de type I (ofatumumab) ou de type II (obinutuzumab) et les inhibiteurs du BCR incluant les inhibiteurs de Bruton tyrosine kinase (BTK) et de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Nous n'envisagerons pas ici les inhibiteurs de Bcl-2 (GDC-0199/ABT-199), qui à ce jour n'ont pas leur autorisation de mise sur le marché.

Nous ferons aussi un focus sur la leucémie à tricholeucocytes (HCL), caractérisée par la présence d'un nouveau marqueur moléculaire la mutation BRAF V600E. Les inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) associés ou non aux inhibiteurs de MEK (trametinib) trouvent leur place chez les patients réfractaires au traitement de première ligne par les analogues des purines (PNA).

Afin de distinguer, ces deux entités parmi les autres SLPC-B, la prise en charge optimale des patients nécessite aujourd'hui plus qu'hier une complémentarité entre les cliniciens et les biologistes.

INTRODUCTION

LA PRÉSENCE D'UNE LYMPHOCYTOSE (supérieure à 4 G/L) transitoire peut être observée après un traumatisme, une intervention chirurgicale ou toute autre condition de «stress». Elle peut être aussi la traduction d'une infection virale (cytomégalo virus, Epstein Barr virus,...). Une lymphocytose polyclonale et transitoire est décrite aussi dans les hyposplénismes, la maladie de Gaucher, la polyarthrite rhumatoïde et le lymphome de Hodgkin. Elle peut aussi être le témoin d'une lymphocytose polyclonale avec lymphocytes binucléés [1]. Si la lymphocytose est d'une durée supérieure à 6 mois, un syndrome lymphoprolifératif chronique (SLPC) de type B (SLPC-B) ou plus rarement T (SLPC-T) doit être évoqué chez l'adulte. Les SLPC-B sont des entités hétérogènes : il convient, compte tenu des prises en charge différentes, de distinguer la leucémie lymphoïde chronique (LLC), les phases leucémiques de lymphome à cellules du manteau (LCM), le lymphome splénique de la zone marginale (SMZL) avec ou sans cellules villeuses circulantes, la leucémie à tricholeucocytes (HCL) et sa forme variante (HCL-v), la leucémie prolymphocytaire (LPL), les phases leucémiques de lymphome folliculaire (LF) et les SLPC inclassables. L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin constituent la première étape du diagnostic. Cet examen, simple, rapide et peu coûteux est souvent très informatif (Figure 1). Les normes de l'hémogramme ont été récemment établies en France [2], de même que les règles de réalisation du frottis sanguin, qui ont été standardisées [3]. L'expression des molécules membranaires de surface des cellules lymphoïdes sanguines tumorales par cytofluorométrie (CMF) permet de distinguer les SLPC-B et les SLPC-T et en cas de SLPC-B de démontrer la restriction isotypique par la mise en évidence d'une expression d'un seul type de chaînes légères, soit kappa, soit lambda. Dans les cas de diagnostic difficile, les études histologiques, cytogénétiques et/ou moléculaires peuvent être nécessaires et contribuer à un diagnostic plus précis.

Dans cette revue, nous envisagerons les principales caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des différents SLPC-B, en portant une attention toute particulière à la LLC et à la HCL, deux entités dont les aspects, notamment thérapeutiques, ont considérablement évolué ces dernières années.

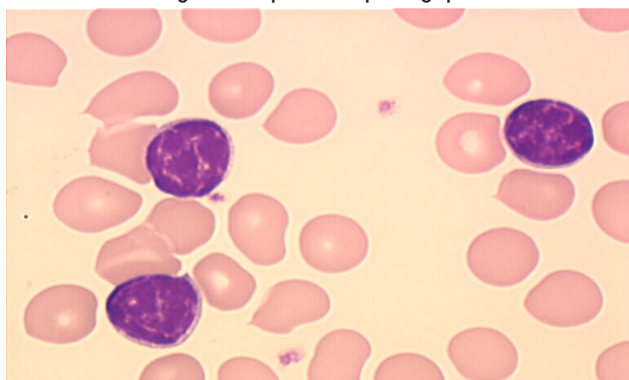
Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

SLPC-B le plus fréquent (4500 nouveaux cas incidents en France), la médiane d'âge des patients avec une LLC

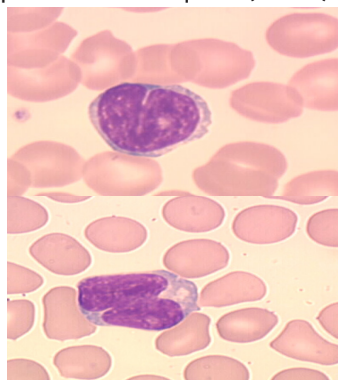
est de 74 ans. La LLC touche préférentiellement l'homme et son incidence augmente avec l'âge [4].

En Algérie, le taux d'incidence moyen annuel est de 0,66 pour 100 000 habitants (environ 300 nouveaux cas annuels) et la médiane d'âge est de 67 ans [5]. Le diagnostic repose sur l'hémogramme et l'examen du frottis sanguin, qui identifie la présence des lymphocytes de petite taille à chromatine dense. La CMF est un examen obligatoire, la LLC étant définie par la présence de plus de 5 G/L de lymphocytes B clonaux. Les cellules expriment CD19, CD5, CD23, CD22 et les immunoglobulines de surface avec une faible intensité. Elles n'expriment pas habituellement le FMC7. La positivité ou la négativité de ces cinq derniers marqueurs permet d'établir un score immunologique appelé score de Matutes [6]. Un score à 4 ou 5 est en faveur du diagnostic de LLC, alors qu'un score inférieur à 3 écarte ce diagnostic. La classification de Binet identifie trois stades d'évolution différente ; les stades A (63%) sont caractérisés par une atteinte de moins de trois aires ganglionnaires sans anémie ni thrombopénie (survie supérieure à 10 ans), les stades B (28%) par une atteinte de plus de trois aires ganglionnaires sans anémie ni thrombopénie (survie à 81 mois) et les stades C (9%) par une anémie (hémoglobine inférieure à 10g/dl ou une thrombopénie (plaquettes inférieures à 100 x 10⁹/l (survie à 60 mois) [7]. Certaines anomalies cytogénétiques ont un impact sur le pronostic : les patients avec une délétion en 17p13.1 et/ou des mutations de TP53 (7%) présentent, même avec les meilleurs traitements par immunochimiothérapie, un mauvais pronostic. Un traitement en première ligne par les inhibiteurs du BCR doit être entrepris chez ces patients. Avant chaque ligne thérapeutique, l'inactivation de TP53 doit être recherchée. Les délétions du chromosome 13, les plus fréquentes (55% des cas), sont associées à une survie prolongée (médiane de 133 mois quand elles sont isolées). Les délétions du chromosome 11 (18% des cas) sont associées à une médiane de survie de 79 mois et sont observées de façon préférentielle chez les patients jeunes avec des adénopathies souvent volumineuses. Les trisomies 12 (16%) sont de bon pronostic (médiane 114 mois). Si aucune anomalie n'est observée, le pronostic est intermédiaire, contrairement aux patients avec un caryotype complexe qui ont un mauvais pronostic. Les patients avec un profil muté des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGHV) ont une survie prolongée (293 mois), contrairement aux patients dont le profil IGHV est non muté (95 mois). La connaissance du profil

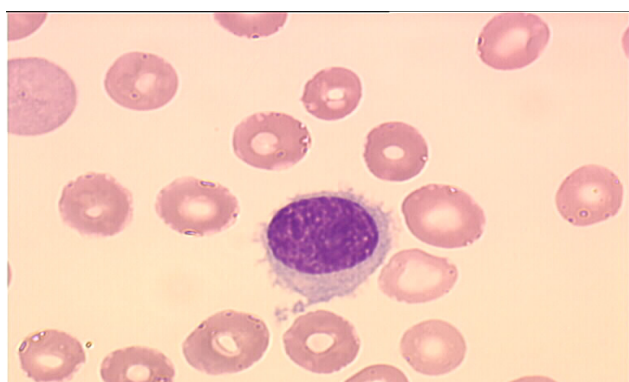
Figure I. Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (SLPC-B).



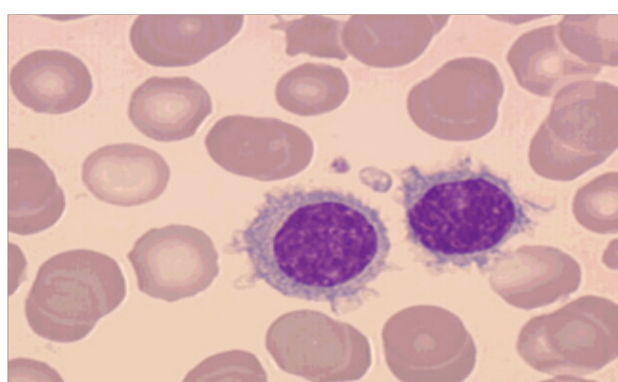
Leucémie Lymphoïde Chronique LLC.



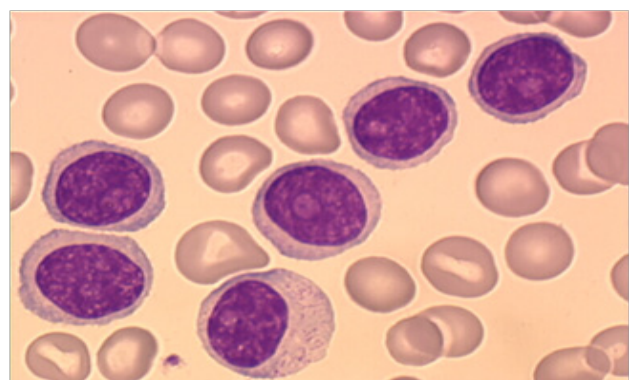
Leucémie Lymphoïde Chronique Atypique LLC Atyp.



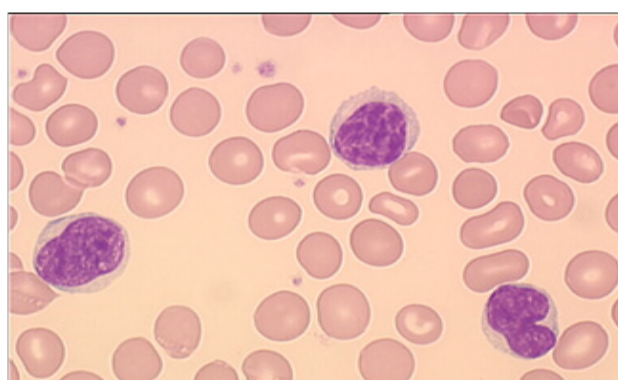
Leucémie à tricholeucocytes (forme classique) HCL-C.



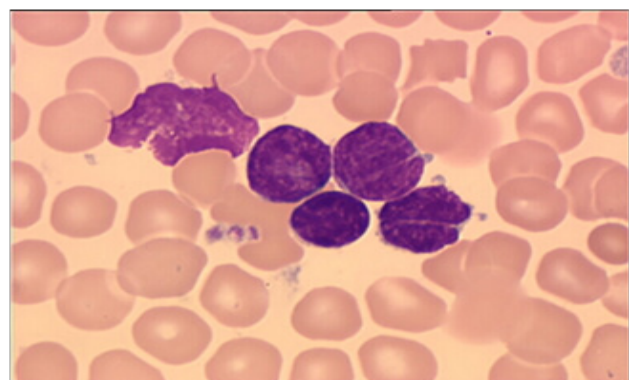
Lymphome splénique de la zone marginale SMZL.



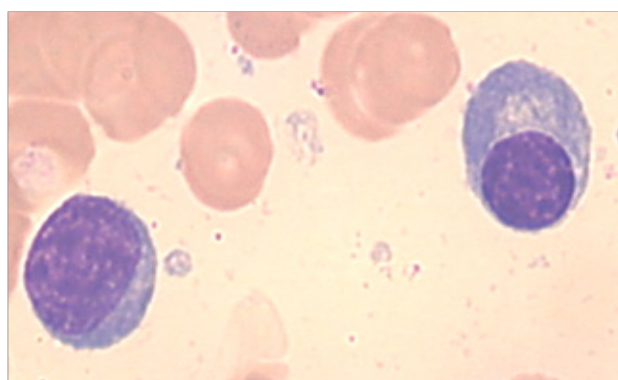
Leucémie à prolymphocytes LPL-B.



Lymphome à cellules du manteau LCM.



Lymphome folliculaire LF.



Lymphome lymphoplasmocytaire LP.

IGHV muté ou non reste néanmoins peu accessible aux laboratoires de routine.

En cas de maladie active : stade A et B progressifs ou stade C, la LLC doit être traitée. La maladie active est définie par :

- a)** une atteinte médullaire progressive avec développement ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie,
- b)** une splénomégalie massive de 6 cm au-dessous de la marge costale ou augmentant de taille progressivement ou alors symptomatique,
- c)** des adénopathies de grande taille d'au moins 10 cm dans le plus long diamètre ou augmentant progressivement ou alors symptomatiques,
- d)** une lymphocytose progressive avec augmentation de plus 50 % sur une période de deux mois ou un temps de doublement des lymphocytes (TDL) < 6 mois. Chez les patients dont la lymphocytose est < 30 × 10⁹/L (30 000/ml), le TDL ne peut pas être utilisé seul comme critère de traitement,
- e)** une anémie et/ou une thrombopénie immune répondant insuffisamment aux corticostéroïdes ou autres traitements,
- f)** des signes généraux en rapport avec la maladie : perte de poids de 10 % ou plus non volontaire dans les six mois précédents, asthénie significative, ECOG à 2 ou plus ; incapacité à travailler ou effectuer les activités usuelles, fièvre de plus de 38 °C durant deux semaines ou plus sans signe d'infection, sueurs nocturnes d'une durée de plus d'un mois sans signe d'infection [8].

L'introduction des inhibiteurs du BCR a profondément modifié la prise en charge des patients avec une LLC. Chez les patients sans inactivation de TP53, trois stratégies de traitement de première ligne avec une activité et une toxicité décroissante peuvent être proposées : Le traitement FCR associant fludarabine (F) cyclophosphamide (C) et rituximab (R) reste le traitement de référence chez les patients jeunes [9,10]. Il peut être remplacé par l'association Bendamustine (B) et Rituximab (R) moins efficace que le précédent mais mieux toléré [11]. Chez les patients avec des comorbidités sévères, le chloraminophène (Chl) en monothérapie n'a plus sa place et il doit être associé à des anticorps monoclonaux anti-CD20 de nouvelle génération (ofatumumab, obinutuzumab) [12,13,14]. Chez les patients avec une inactivation de TP53, les inhibiteurs du BCR soit de Bruton tyrosine kinase (BTK), soit de la phosphoinositide 3-kinase (PI3-K) sont les traitements de choix en première ligne. L'ibrutinib (Ib) est l'inhibiteur de BTK à ce jour le plus abouti, même si d'autres molécules sont en cours de développement. Dans la LLC en rechute/réfractaire (R/R), Ib en monothérapie a

montré chez 85 pts à risque élevé (33% des pts avec une délétion 17p13.1, 81% avec un profil IGHV non muté) un taux de réponse globale (ORR) de 71% et d'une rémission partielle (RP) avec persistance de la lymphocytose (RP-L) dans 20% des cas [15]. Des réponses de 68% sont obtenues chez les patients avec une délétion 17p. Ib est utilisé en monothérapie à la dose de 420 mg/jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable chez les adultes ayant reçu au moins une ligne de traitement et en 1^{ère} ligne chez les patients avec inactivation de TP53 pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée. L'idelalisib (Id) est un inhibiteur sélectif de la phosphoinositide 3-kinase α (PI3K α). Il existe trois classes (I, II, III) de PI3Ks, qui varient en fonction de leur structure et de leur fonction. La sous unité catalytique de la PI3K permet la phosphorylation de PIP2 formant ainsi PIP3. L'étude pivotale randomisée de phase 3 réalisée chez 220 patients (âge médian de 71 ans) avec une LLC antérieurement traitée (médiane de traitement antérieur : 3), chez des patients unfit (CIRS médian de 8) et de haut risque (profil non muté : 80%) a montré dès l'analyse intérimaire planifiée la supériorité de l'association idelalisib (Id) plus rituximab comparé au bras placebo plus R (16). Id a été donné à la dose de 150 mg deux fois par jour jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. La survie sans progression (PFS), critère de jugement principal, est non atteinte dans le bras Id plus R comparé à une PFS de 5,8 mois dans le bras placebo plus R. La PFS à 24 mois est de 93% dans le bras Id plus R et de 46% dans le bras placebo plus R. La survie globale (OS) à 12 mois est de 92% dans le bras Id plus R et de 80% dans le bras placebo plus R. Les effets bénéfiques de l'association sont aussi observés chez les patients présentant une délétion 17p ou des anomalies de TP53. Le choix entre Ib et Id dépend du profil patient. Les effets secondaires sous Ib sont les accidents hémorragiques et les ACFA et pour Id, les diarrhées/colites, les pneumopathies et l'augmentation des transaminases. La RP-L n'est pas un marqueur de progression et le traitement doit être poursuivi.

Phase leucémique de lymphome à cellules du manteau (MCL)

Le diagnostic de lymphome à cellules du manteau (MCL) impose un diagnostic histologique. Des localisations digestives, sous la forme d'une polypose colique, peuvent être présentes. Les phases leucémiques peuvent révéler la maladie ou apparaître en cours d'évolution. Dans ces

formes leucémiques, l'examen du frottis sanguin montre des cellules lymphoïdes polymorphes dans leur taille et la structure de la chromatine. De nombreuses formes ont été décrites, dont les formes blastiques parfois difficiles à distinguer des leucémies aiguës lymphoblastiques, les phases leucémiques à grandes cellules centroblastiques, ou les formes prolymphocytaires [17]. Les cellules tumorales expriment, comme dans la LLC, le CD5 mais n'expriment pas le CD23. Le score de Matutes est souvent inférieur ou égal à 3. Dans les formes difficiles à distinguer de la LLC, l'expression du CD20 est faible ou négative, contrairement à la LLC où elle est forte. L'examen cytogénétique montre la présence d'une t(11;14)(q13;q32) isolée ou associée à d'autres anomalies cytogénétiques. La présence d'anomalies en 8p21-23 pourrait être associée à la survenue d'une phase leucémique. La surexpression de la cycline D1, au mieux détectée par RT-PCR compétitive, est un critère décisif. Elle n'est cependant pas spécifique et observée dans la leucémie à tricholeucocytes, le myélome multiple des os et certaines formes rares de leucémie à prolymphocytes ou de SMZL. Reconnaître le MCL est indispensable : le potentiel souvent agressif de l'hémopathie exige en première ligne des traitements intensifs incluant les autogreffes de moelle osseuse, en particulier chez les patients jeunes [18].

Lymphome splénique de la zone marginale (SMZL)

Les lymphomes spléniques de la zone marginale (SMZL) peuvent être avec ou sans cellules villeuses. Identifié par Mélo en 1987, le SMZL avec cellules villeuses se caractérise par la présence d'au moins 30% de cellules lymphoïdes présentant des villosités bipolaires [19]. Ces villosités sont parfois difficiles à distinguer des artéfacts : avant de retenir ce diagnostic, un contrôle répété de l'examen du frottis sanguin est nécessaire. La reconnaissance des cellules villeuses peut être aussi difficile dans les formes sans lymphocytose. L'étude par CMF affirme le caractère clonal de la prolifération habituellement mais pas toujours CD5 négative. Les anomalies cytogénétiques observées sont les trisomies 3 et les délétions en 7q. D'autres anomalies ont été détectées t(2;7)(p11;q22), t(6;14)(p12;q32), t(11;14)(p11;q32), +12, et les anomalies en 14q32. En dehors des formes agressives avec splénomégalie volumineuse ou forte hyperleucocytose, l'abstention thérapeutique doit être préconisée. Des associations au virus de l'hépatite C ont été décrites avec dans ces cas, une sensibilité de l'hépatite mais aussi des cellules villeuses au traitement par IFN [20]. Le SLVL est aussi à rapprocher des lymphomes

de la zone marginale, extra-nodaux de type MALT ou nodaux.

Leucémie à tricholeucocytes

Identifiée par Bouroncle en 1958, le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes (HCL) est évoqué chez un homme de 50 ans environ qui présente habituellement une splénomégalie, une neutropénie modérée et/ou une thrombopénie. L'examen du frottis sanguin confirme la présence de tricholeucocytes, cellules facilement reconnaissables par l'aspect de leur chromatine et leur aspect chevelu. Si un myélogramme est réalisé, l'aspiration est souvent difficile en raison d'une fibrose associée. L'immunophénotypage montre la présence de cellules lymphoïdes B clonales CD19+, CD20+ n'exprimant ni le CD5 ni le CD23, ni le CD27 (marqueur des cellules B mémoire), ni le CD38 mais exprimant le CD103, le CD123, le CD11c et le CD25. L'expression de l'annexine A1 (ANXA1) est très spécifique de la HCL. Un score immunologique a été établi ; il est basé sur l'expression de quatre marqueurs (CD103, CD11c, CD25 et CD123) avec un point attribué en cas d'expression positive et 0 point en cas d'expression négative. 98% des HCL ont un score à 3 ou 4, contrairement à la forme variante de HCL (HCL-v) ou au LSZM où le score est habituellement de 0 ou 1 [21]. La mutation BRAFV600E (remplacement de la valine (V) par l'acide glutamique (E) en position 600) est le marqueur moléculaire de la HCL. Le gène B-raf proto-oncogène (BRAF), localisé en 7q34, est constitué de 18 exons. Identifiée en 2011, la mutation BRAFV600E est localisée dans l'exon 15 [22] ; des mutations alternatives ont été aussi décrites au niveau de l'exon 11. La mutation BRAFV600E est absente dans environ 20% des cas de HCL, notamment chez les patients qui utilisent VH4-34 mais aussi dans la HCL-v. Elle peut être recherchée par méthode moléculaire ou par immunohistochimie (IHC), notamment en utilisant le clone E1. Elle n'est pas spécifique de la HCL ; elle est présente dans les mélanomes (80%), les cancers papillaires de la thyroïde (40%), certains cancers du colon/rectum (5%), du poumon (1-3%), les glioblastomes, la maladie de Chester Erdheim (50%) et dans certaines hémopathies malignes, notamment le MM (5%) et la LLC (2%). D'autres mutations, notamment celles de CDKN1B (p27) ont été identifiées chez plus de 15% des patients avec une HCL [23]. Un profil IGHV non muté et l'utilisation du VH4-34 identifient un sous-groupe de patients avec un mauvais pronostic. Les patients avec un profil non muté ont une survie globale (OS) plus courte

que les patients avec un profil muté. Ceux qui en plus utilisent VH4-34 ont un mauvais pronostic, une masse tumorale plus élevée au diagnostic, une réponse insuffisante au traitement par les analogues des purines (PNA), une survie globale plus courte et une absence de mutation BRAFV600E [24].

Les analogues des purines (PNA), désoxycytosine (DCF) ou 2-chlorodésoxyadénosine (2-CdA) constituent le traitement standard de première ligne [25]. Des recommandations françaises ont été publiées récemment [26]. En absence d'étude comparative, le choix entre DCF ou 2-CdA reste débattu ; il doit tenir compte de l'état de la fonction rénale. Les rechutes après traitement par les PNA sont observées dans 20% des cas. En cas de rechute, l'association PNA et rituximab est habituelle : l'intérêt du switch entre les deux PNA n'est pas démontré [27]. Le traitement des rechutes ultérieures fait appel à plusieurs stratégies : inhibiteurs de BRAF, immunotoxines, inhibiteurs du BCR voir anticorps monoclonaux anti-CD328. a) Le vemurafenib (Zelboraf), inhibiteur de BRAF, est utilisé à une dose de 960 mg deux fois par jour. Il permet l'obtention d'un taux élevé de réponse, même si les réponses complètes moléculaires sont rarement obtenues. Des tumeurs cutanées peuvent se développer sous traitement, notamment des carcinomes cutanés à petites cellules et des mélanomes [28]. La progression d'une hémopathie maligne, leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) par émergence de mutations RAS [29] ou d'une LLC par des mécanismes RAS indépendants [30] ont été décrits. Un autre inhibiteur de BRAF, le dabrafenib (150 mg deux fois par jour) associé à un inhibiteur de MEK, le tramétinib (2 mg une fois par jour) pourrait réduire le risque de cancers cutanés, l'hyperkératose palmo-plantaire, la photosensibilité et les kérato-acanthomes. A noter comme effets secondaires, la toxicité oculaire (rétinopathie grave centrale, occlusion veineuse rétinienne), la toxicité cardiaque (allongement QTc) et l'élévation des transaminases, b) Les immunotoxines, nouvelle option chez les patients avec ou sans mutation BRAF V600E et chez les patients avec une HCL-v, donnent avec le Moxetumomab pasudotox (HA22, CAT-8015) des résultats prometteurs, avec un taux de réponse global de 91%, dont 59% de réponse complète. Des risques de fuite capillaire et de microangiopathie thrombotique exigent une surveillance attentive, c) Les Inhibiteurs de BTK ont fait aussi leur apparition : chez 13 patients (médiane de 4 lignes de traitement) Ib à la dose de 420 mg par jour permet d'obtenir une réponse chez 5 patients.

Le traitement est bien toléré ; à noter une absence d'effets indésirables de grade 3 ou plus, d) Nous avons montré sur une cohorte récente de 51 patients que 18 de ces patients étaient CD38+ et que les patients CD38+ avaient un temps moyen jusqu'au traitement de rattrapage de 78 mois plus court que les patients CD38 négatifs. Les études in vivo et in vitro confirment la possibilité d'utiliser ces anticorps monoclonaux chez les patients CD38+.

Forme variante de la leucémie à tricholeucocytes RT lymphome diffus de la pulpe rouge de la rate

L'appellation de forme variante de HCL est probablement peu approprié car cette entité ne ressemble pas à la HCL [31] et se confond par certains aspects avec le lymphome diffus de la pulpe rouge de la rate (SRPL) [32]. Contrairement à la HCL la forme variante se caractérise par une hyperleucocytose, l'absence de monocytopenie, l'existence de cellules de grande taille souvent nucléolées, une expression du CD103 et une expression négative du CD25, l'absence de mutations BRAF V600E mais une prévalence de mutations activatrices du gène mitogen-activated protein kinase 1 (MAP2K1) gène (15q22.1-q22.3) [33].

Leucémie à polymphocytes

Identifiée en 1974 par Galton, la leucémie à polymphocytes est observée chez des patients âgés comme dans la LLC, avec une splénomégalie volumineuse, une hyperleucocytose marquée avec plus de 55% de cellules polymphocytaires. Ces cellules, de grande taille avec un cytoplasme discrètement basophile présentent un nucléole central et souvent volumineux. L'expression de la molécule CD5 est inconstante. Des anomalies cytogénétiques souvent complexes sont présentes et un traitement par chimiothérapie est habituellement nécessaire. Reste à déterminer si cette entité existe bien.

Phase leucémique de lymphome folliculaire

La survenue d'une phase leucémique de lymphome folliculaire n'est pas rare. Elle est parfois révélatrice ou survient chez des patients avec une phase avancée de la maladie résistante aux traitements. La présence de cellules lymphoïdes de petite taille typiquement en grains de café est très évocatrice. Les cellules tumorales sont B et expriment la molécule CD10. Néanmoins, l'expression de cette molécule est inconstante. La présence d'une t(14;18) (q32;q21) est habituelle aboutissant à la formation d'un transcrit de fusion de type bcl2-IgH. La transformation histologique en un lymphome de haut grade de malignité est

possible : elle s'accompagne d'anomalies cytogénétiques additionnelles dont la t(1;22)(q22;q11), les anomalies de p53, les délétions en 9p21 touchant les gènes p15 et p16

Syndromes lymphoprolifératifs inclassables

Malgré des examens répétés et exhaustifs, le SLPC-B reste inclassable. L'analyse histologique doit être réalisée si possible et doit aussi s'accompagner obligatoirement de la congélation systématique des cellules tumorales afin de mieux caractériser ultérieurement ces entités.

CONCLUSION

L'exploration d'un SLPC-B repose sur des arguments cliniques associés à une analyse du frottis sanguin qui permet dans la plus part des cas d'orienter le diagnostic. L'examen CMF reste néanmoins essentiel pour préciser le type exact du SLPC. La coopération entre cliniciens et biologistes est le gage indispensable à une prise en charge optimale de nos patients. ■

REFERENCES

1. Lesesve JF, Gressot AL, Troussard X, Mossafa H, Cornet E. Morphologic features of binucleated lymphocytes to assess the diagnosis of persistent B-cell polyclonal lymphocytosis or other mature B-cell neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jul; 55(7):1551-6
2. Troussard X, Vol S, Cornet E, et al. Full blood count normal reference values for adults in France. *J Clin Pathol*. 2014 Apr;67(4):341-4
3. Geneviève F, Galois AC, Mercier-Bataille D, et al. Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Feuilles de Biologie*, Vol LVI n°317 - mars 2014.
4. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladieschroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>.
5. Dali N, Ait Ali H, Tibiche A. Epidemiology and Clinical Features of Chronic Lymphoid Leukemia. Review of the Algerian Chronic Lymphoid Leukemia Study Group. *Blood* 2015; 126 (23).
6. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994; 8: 1640-5
7. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-56.
9. 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 Oct 2; 376(9747):1164-74.
10. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15.
11. Eichhorst B et al. Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study).
12. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20; 370(12):1101-10.
13. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015 Jul; 29(7):1602-4.
14. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1873-83.
15. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17; 371(3):213-23.
16. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007.
17. Skarbnik AP, Goy AH. Mantle cell lymphoma: state of the art. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015 Jan; 13(1):44-55.
18. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):48-55.
19. Troussard X, Mauvieux L, Radford-Weiss I, et al. Genetic analysis of splenic lymphoma with villous lymphocytes: a Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC) study. *Br J Haematol*. 1998 Jun; 101(4):712-21.

- 20.** Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):89-94
- 21.** Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, et al. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994; 14 (Suppl 1):57-61.
- 22.** Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 2011 Jun 16;364(24):2305-15
- 23.** Dietrich S, Hüllein J, Lee SC, et al. Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia. *Blood.* 2015 Aug 20;126(8):1005-8.
- 24.** Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood.* 2009 Nov 19;114(21):4687-95.
- 25.** Cornet E, Damaj G, Troussard X. New insights in the management of patients with hairy cell leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2015 Sep; 27(5):371-6.
- 26.** Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, et al. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol.* 2014 Aug; 166(3):390-400.
- 27.** Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014; 27. Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014; 93:1977-1983.
- 28.** Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29; 373(18):1733-47.
- 29.** Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367(24):2316-21.
- 30.** Yaktapour N, Meiss F, Mastroianni J, et al. BRAF inhibitor-associated ERK activation drives development of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Invest.* 2014 Nov; 124(11):5074-84.
- 31.** Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Mar; 16(1):41-56.
- 32.** Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, et al. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med* 2012; 13:253-265.
- 33.** Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet* 2014; 46:8-10.

APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH) EXTRAGANGLIONNAIRES EN ALGERIE (Période 2009-2013)

*S.Hamdi¹, T.Filali², N.Sidi Mansour², F.Smaili³, F.Grifi⁴, Mesli⁵, H.Ait Ali⁶, K.Bouazid⁷, RM.Hamladji⁸, R.Ahmed Nacer⁸, A.Bekadja⁹, H.Touhami¹⁰, M.Belhani¹¹, N.Boudjerra¹¹, S.Nekkal¹¹, M. Saidi¹², N.Mehalhal¹³, Z.Zouaoui¹⁴, A.Bachiri¹⁵, FZ. Ardjoun¹⁶, M.Abad¹⁷, B.Bendjaballah¹⁸, N.Lakhdari¹⁹, S.Bouaoud²⁰, I.Bentahar¹, S.Bougherira⁴, B.Berber⁵, M.Allouda⁶, R.Sai⁷, N.Ait Ameer⁸, F.Belhadri⁸, L.Charef⁹, L.Zatla¹⁰, L.Louanchi¹¹, M.Bitam¹², N.SiAli¹⁴, N.Belkacemaoui¹⁵, SE.Belakehel¹⁶, L.Sahraoui¹⁶, S.Oukid¹⁷, D.Lamara¹⁸, L.Touati¹⁹, L.Kara²⁰.

¹Coordinatrice nationale du groupe*, ¹service d'hématologie-CHU de Sétif, ²service d'oncologie et d'hématologie-CHU de Constantine, ³Service d'oncologie-centre anticancéreux de Blida, ⁴service d'hématologie-CHU d'Annaba, ⁵service d'hématologie-CHU de Tlemcen, ⁶service d'hématologie-CHU de Tizi Ouzou, ⁷service d'oncologie -CPMC Alger, ⁸service d'hématologie-CPMC Alger, ⁹service d'hématologie-EHU d'Oran, ¹¹service d'hématologie-CHU d'Oran, ¹¹service d'hématologie-CHU Béni Messous, ¹²service d'hématologie-CHU de Batna, ¹³service d'hématologie-CHU de Mascara, ¹⁴service d'hématologie-CHU de Sidi Belabbes, ¹⁵service d'hématologie -Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, ¹⁶service d'hématologie -Hôpital Central de l'Armée Alger, ¹⁷service d'hématologie centre anticancéreux de Blida, ¹⁸service d'hématologie -Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, ¹⁹service d'hématologie-CHU de Bougie, ²⁰service d'épidémiologie-CHU de Sétif.

RESUME

Cette étude multicentrique et rétrospective est faite sur une période de 05 ans entre 2009-2013 au niveau de 17 services d'hématologie et 3 centres anticancéreux ; elle a concerné 966 patients atteints de lymphomes extraganglionnaires âgés de 16 à 89 ans ayant une moyenne d'âge à 51ans (16-89ans). La série est composée de 579 hommes et 381 femmes (sex-ratio H/F:1,51). La répartition selon le lieu de prise en charge et de résidence objective 234 cas à l'Ouest, 300 cas au Centre, 334 cas à l'Est et 45 cas au Sud. Le recrutement annuel moyen est de 193 cas/an. Le taux d'incidence calculé en fonction des données de l'office national des statistiques en Algérie (ONS) est de 0,52 cas /100000 habitants /an pour l'incidence globale et de 0,73 cas /100000 habitants /an pour l'incidence spécifique. Le diagnostic anatomopathologique porté sur biopsie de l'organe atteint, retrouve un taux de lymphome diffus à grandes cellules (LDGC) à 59%, de lymphomes du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses) à 16%, de lymphomes à petites cellules (LPC) à 7%, d'autres entités hétérogènes et plus rares entre 1-3% de cas. Le phénotype B est retrouvé dans 92% et T dans 8%. Les lymphomes extraganglionnaires touchent plus fréquemment l'appareil digestif (44%), l'appareil ORL (oto-rhino-laryngologique) est atteint dans 21% des cas, les localisations cutanées sont retrouvées dans 6% des cas, l'Os dans 5%, le SNC dans 4% des cas, le médiastin, la rate/moelle osseuse et le poumon/plèvre dans 3% des cas chacun, les autres localisations sont hétérogènes et plus rares. La répartition des stades cliniques confirme la fréquence plus élevée des formes localisées dans les LNH extraganglionnaires. De même la répartition selon les index pronostique internationaux révèle des taux plus élevés lorsque les facteurs de risque ne dépassent pas 1.

INTRODUCTION

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS EXTRAGANGLIONNAIRES sont des proliférations malignes développées à partir des lymphocytes B ou T/NK au niveau du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) présent dans un organe (intestin, poumon et peau) ou acquis au cours de stimulations antigénique répétées (estomac, thyroïde, glandes salivaires ou lacrymales et autres organes) [1, 2]. Les facteurs favorisant l'apparition de ces lymphomes peuvent être des bactéries (*helicobacter pylori* au niveau de l'estomac, *Campylobacter jejuni* au niveau de l'intestin, *Borrelia burgdorferi* au niveau de la peau, *Chlamydia psittaci* au niveau des annexes de l'œil)- des virus (EBV, HIV, VHC)- des déficits ou troubles immunitaires et l'environnement [2]. L'incidence des lymphomes croît dans monde, elle atteint 16,8/105habitants [1]. Cette incidence croît avec l'âge. Les lymphomes sont fréquents en Amérique et faible en Asie [1]. En Algérie en 2012, l'incidence des lymphomes ganglionnaire de l'adulte était de 2,24/100000 habitants [3]. Parmi les LNH, la fréquence des LNH extraganglionnaires est estimée entre 24-48% et ils sont aussi en augmentation [1]. Le diagnostic est posé à l'examen histologique d'une biopsie au niveau de l'organe atteint. Selon la classification histologique de l'OMS, chaque entité est basée sur des données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques [1, 2, 4]. Le bilan d'extension comprend l'examen clinique, les examens écho-endoscopique, la tomодensitométrie et la biologie. Ces moyens permettent de faire les classifications à visée thérapeutique et pronostique comme celles d'Ann Arbor révisée par Musshoff et des index pronostiques internationaux (IPI, FLIPI) prenant en compte l'âge (≤ 60 ans vs > 60 ans), l'état général selon l'ECOG (0-1 vs ≥ 2), le stade clinique (I-II vs III-IV), le taux des LDH (normal vs élevé) et de l'hémoglobine (> 10 g/l versus ≤ 10 g/l) [1, 2, 5]. Les LNH extraganglionnaires répondent à des particularités thérapeutiques aux stades localisés comme la chirurgie, l'antibiothérapie, les antiviraux ou la radiothérapie. Quant aux stades étendus, les options thérapeutiques rejoignent celles des lymphomes ganglionnaires.

Objectifs de l'étude

- 1/ Analyser les caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge, répartition géographique, incidence annuelle).
- 2/ Etudier le diagnostic anatomopathologique.
- 3/ Identifier les localisations anatomiques

4/ Préciser les caractéristiques cliniques et pronostiques

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude multicentrique et rétrospective faite sur une période de 05 ans entre 2009-2013 au niveau de 17 services d'hématologie et 3 centres anticancéreux. La source d'information est basée sur les dossiers médicaux et fiches de consultation. Les données ont été recueillies sur des fiches techniques diffusées aux différents services concernés par l'étude. La population étudiée inclut tous les patients âgés de plus de 15 ans et présentant un LNH extraganglionnaire. Les paramètres étudiés sont représentés par l'âge, le sexe, l'adresse, le lieu de prise en charge, la profession, l'année du diagnostic, le diagnostic anatomopathologique, l'identification des localisations anatomiques et leurs manifestations cliniques, biologiques et radiologiques permettant de classer et d'identifier les facteurs pronostiques des patients. L'exploitation et l'analyse des données a été faite par le logiciel SPSS version 19.

RESULTATS

Sur une période de 5 ans, 966 cas de LNH extraganglionnaires ont été répertoriés dans 17 services d'hématologie et 3 services d'oncologie (Oncologie Constantine : 113, hématologie Sétif : 111, Oncologie Blida : 106, hématologie Annaba : 103, hématologie Tlemcen : 68, hématologie Tizi Ouzou : 64, Oncologie CPMC : 63, hématologie CPMC: 49, hématologie EHOU: 46, hématologie CHUO : 41, hématologie BM : 36, hématologie Batna : 34, EPH Mascara : 26, hématologie SBA : 25, HMRUO : 23, HCA : 22, hématologie Blida : 17, HMUR Constantine : 16, hématologie Béjaia : 3).

1. Caractéristiques épidémiologiques

1.1 Répartition selon le sexe

Parmi 960 cas, composés de 579 hommes et 381 femmes, on retrouve une prédominance masculine, le sex-ratio est de 1,51 (figure 1).

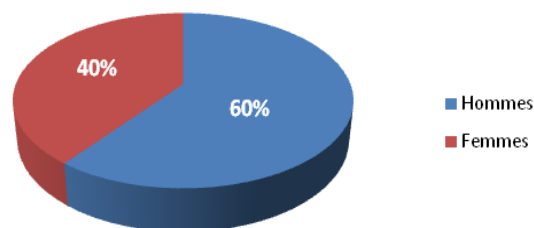


Figure1 : Répartition selon le sexe.

1.2 Répartition par tranches d'âge

L'âge indiqué dans 954 fiches révèle une moyenne d'âge à 51 ans (extrêmes 16-89 ans). La répartition par tranche d'âge retrouve un pic de fréquence dans la tranche d'âge 50 – 59 ans.

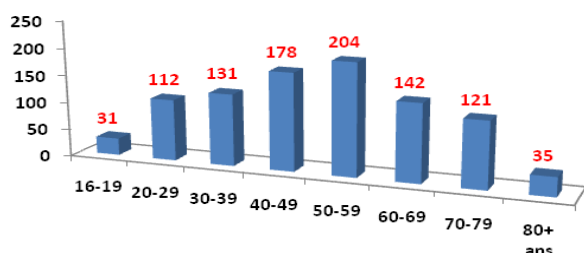


Figure 2 : Répartition selon les tranches d'âge.

1.3 Répartition selon le lieu de prise en charge

La répartition des cas selon les services est variable. Région Est : 377 (39%), région Centre : 360 (37%) et région Ouest : 229 (24%). En plus des services d'hématologie, on note une prise charge des LNH extraganglionnaires dans les CAC au niveau du CHU de Constantine (11%), Blida (11%) et du CPMC (6%) (Figure 3).

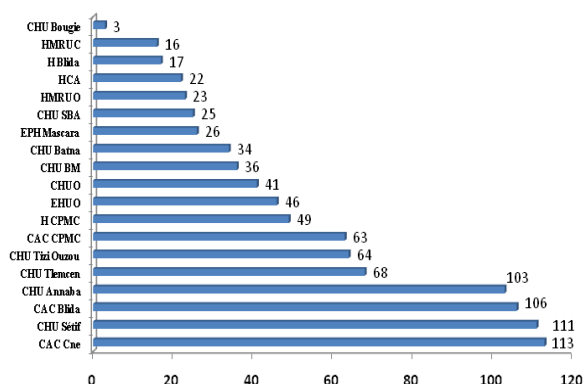


Figure 3 : Répartition selon le lieu de prise en charge.

1.4 Répartition selon le lieu de résidence

L'origine géographique des patients est précisée 913 cas, le taux est plus élevé à l'Est (36%) et au Centre (33%) à l'Ouest, il est de 26% et beaucoup plus faible au Sud du pays (5%) (tableau 1).

Tableau 1 : Répartitions selon le lieu de résidence.

Ouest : 234	Tlemcen : 56, Oran : 51, Mascara : 39, Tiaret : 22, Chlef : 19, SBA : 18, Rélizane : 12, divers : 17.
Centre : 300	Alger : 82, TO : 46, Blida : 42, Bejaia : 22, BBA : 22, Ain Defla : 18, Médéa : 17, Tipaza : 16, Boumerdes : 16, Djelfa : 12, autres : 7 cas.
Est : 334	Sétif : 80, Constantine : 42, Annaba : 38, Mila : 23, Skikda : 23, OEB : 22, Taref : 18, M'sila : 17, Batna : 16, Guelma : 15, autres : 40 cas.
Sud : 45	Biskra : 15, El Oued : 9, divers : 21 cas.

1.5 Etude de l'incidence

- Le recrutement annuel moyen est de 193 cas/an.
- Le taux d'incidence calculé en fonction des données de l'office national des statistiques en Algérie (ONS) est de 0,52 cas /100000 habitants /an pour l'incidence globale et de 0,73 cas /100000 habitants /an pour l'incidence spécifique (tableau 2).

1.6 Etude de la profession (tableau 3).

Elle est mentionnée dans 809 fiches, 16% sont des ouvriers et 7% des fellahs cependant 52% sont sans profession.

Tableau 3 : Répartition selon la profession.

Profession	Nombre	Taux (%)
Ouvrier	127	16
Fellah	53	7
Commerçant	28	4
Employé	82	10
Cadre	65	8
Etudiant	27	3
Sans profession	421	52

Tableau 2 : Incidence annuelle.

Années	Nombre	Population en million (ONS)	Taux d'Incidence globale /10 ⁵ hab	Population en million > 14 ans (ONS)	Taux d'incidence spécifique /10 ⁵ hab
2009	205	35.268	0.58	25.40	0.80
2010	174	35.978	0.48	25.90	0.67
2011	174	36.717	0.47	26.44	0.65
2012	209	37.495	0.56	27.00	0.77
2013	204	38.297	0.53	27.57	0.74
Total	966		0.52		0.73

2. Diagnostic anatomopathologique (Figure 4)

–Les lymphomes diffus à grandes cellules représentent 59% de cas, le lymphome du MALT est précisé de bas grade dans 9% des cas mais non précisé dans 7%. Les lymphomes à petites cellules (LPC), les lymphomes diffus à petites cellules (LDPC) et lymphomes mixtes (L mixtes) respectivement de 3, 4 et 2%.

–L'étude immunophénotypique réalisée dans 837 cas objective un phénotype B dans 772 cas (92%) et un phénotype T dans 65 cas (8%).

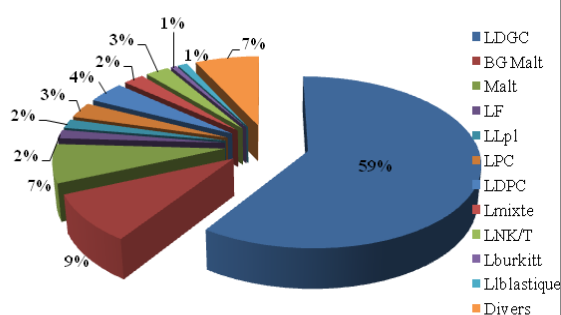


Figure 4 : Répartition anatomopathologique.

LDGC : lymphome diffus à grandes cellules, BG : bas grade, LF : lymphome folliculaire, LLpl : lymphome lymphocytaire et lymphoplasmocytaire, LPC : lymphome à petites cellules, LDPC : lymphomes diffus à petites cellules.

3. Identification des localisations anatomiques

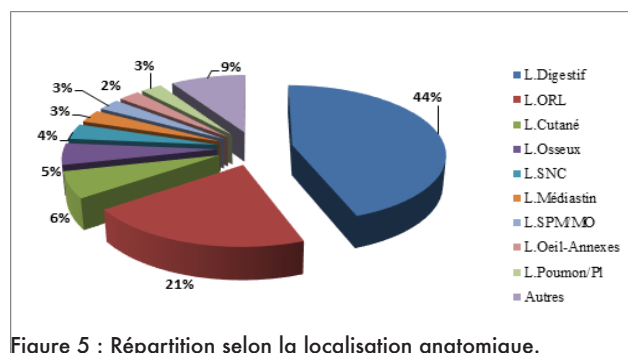


Figure 5 : Répartition selon la localisation anatomique.

Les lymphomes digestifs sont les plus fréquents avec 44% de cas puis viennent les lymphomes ORL avec 21% et en 3^{ème} position les lymphomes cutanés (6%), les autres sont moins fréquents et varient entre 2-5%. Neuf pour cent des cas sont hétérogènes et beaucoup plus rares.

4. Principales caractéristiques cliniques

4.1. Le délai diagnostique

Il est noté dans 815 fiches, le délai diagnostique moyen est de 8 mois (1-84 mois). Chez 89% des patients le diagnostic est posé avant 12 mois.

4.2. L'état général des patients évalué selon l'échelle de l'EGOC chez 920 patients retrouve un PS (performans status) à 0-1 dans 63% des cas.

4.3. Les Lymphomes digestifs : 429 cas

4.3.1. L'atteinte gastrique est retrouvée dans 327 cas (76% des lymphomes digestifs), la symptomatologie est à type d'épigastrie et de douleurs abdominales dans 90% des cas, de vomissements dans 30% des cas, des hémorragies digestives surviennent dans 6% de cas. Une masse abdominale est palpée dans 7% des cas.

4.3.2. Les localisations de l'intestin (71 cas soit 17%) et du colon (29 cas soit 7%) et le mésentère (2cas) ont à peu près les mêmes symptômes, à savoir : douleurs abdominales (60%), occlusion intestinale aiguë (20%), trouble du transit (30%) et méléna (5%).

4.4. Les lymphomes ORL : 202 cas

4.4.1. Le lymphome amygdalien est retrouvé dans 79 cas. Les manifestations sont à type de dysphagie dans 20% des cas, de dysphonie dans 4% des cas, une hypertrophie amygdalienne est retrouvée dans 60% des cas et une angine nécrotique dans 10% des cas.

4.4.2. Les lymphomes: du Cavum(54 cas), des fosses nasales et des sinus (50 cas) et d'autres plus rares (19 cas), se sont manifestés par une obstruction nasale (30%), une dysphonie (12%), une dysphagie (8%), une hypoacousie (6%) des épistaxis, des rhinorrhées ou anosmie (3%). La mise en évidence d'une masse est retrouvée dans 27% des cas.

4.5. Les lymphomes cutanés : 60 cas (6%).

Les lésions sont érythémateuses (35%), squameuses (3%), on note des ulcérations dans 6%, un prurit dans 30%, des nodules dans 21% et des tuméfactions (11%). Le siège de ces localisations est précisé au niveau du cuir chevelu (4cas), du dos (5cas), des jambes (2cas) et des bras (1cas).

4.6. Les lymphomes osseux : 49 cas (5%).

Dans cette localisation, on note des douleurs osseuses dans 60% des cas, des paresthésies dans 5%, des paralysies dans 30% et des fractures dans 15%. Le siège est indiqué au niveau des os longs (26%), des os plats (16%), des vertèbres (19%) ou des articulations (4%).

4.7. Les lymphomes du système nerveux central : 35 cas (4%).

Les manifestations cliniques sont représentées par des céphalées (40%), des vertiges (9%), une hypertension intracrânienne (12%), des paralysies (15%), une diminution de l'acuité visuelle (10%) et des convulsions (9%).

4.8. Les lymphomes médiastinaux (29 cas) et pleuro-pulmonaires (23 cas)

Dans les lymphomes médiastinaux, la toux (30%), la dyspnée (30%), les douleurs thoraciques (27%) et le syndrome cave supérieur (20%) sont les principaux signes cliniques, ils s'accompagnent de nodules ou d'atteinte pulmonaire (30%) et pleurale (36%) lorsque le poumon et / ou la plèvre sont touchés.

4.9. Les lymphomes de la rate : 26 cas.

Ils sont représentés par une splénomégalie dans 99% des cas, une pancytopénie dans 30% des cas, la moelle osseuse est infiltrée par des éléments lymphoïdes dans 55% des cas.

4.10. Les lymphomes de l'œil et des annexes : 25 cas.

Ces atteintes se sont manifestées par une masse palpébrale (28%), une exophtalmie (20%), une hémorragie conjonctivale (16%), une Conjonctivite (12%) et une diminution de l'acuité visuelle (12%).

4.11. Les lymphomes des autres viscères : 88 cas

Ces localisations sont hétérogènes, la symptomatologie exprimée est en rapport avec l'organe atteint. On distingue les localisations au niveau de la Thyroïde (15cas), des glandes salivaires (10 cas), du sein (10 cas), des parties molles (11cas), du foie (11 cas), des testicules (9 cas), des reins (5 cas), des surrénales (5cas), des ovaires (3 cas), du pancréas (2 cas), du cœur (1cas), de la vessie (1 cas) et multiviscérales (5 cas).

5. Répartition selon les stades cliniques d'Ann Arbor, révisée par Musshoff.

Les stades localisés selon Ann Arbor sont retrouvés dans 78% des cas et les stades étendus dans 22% des cas. Selon la modification apportée par Musshoff dans les stades II, les stades localisés sont retrouvés dans 63% des cas et les stades étendus dans 35% des cas (les stades cliniques II2E étant considérés étendus). Les viscères atteints sont le foie (22%), la Moelle osseuse (22%), le poumon (8%), l'os (7%), d'autres sont plus rares tels que le cavum, le pancréas ou le rein (tableau 4).

Tableau 4 : répartition selon les stades cliniques (SC).

	SC IE	SC II1E	SC IIE	SC II2E	SC IIE	SC IV	Total
Nbre	467	124	19	123	59	147	939
Taux (%)	50	13	2	13	6	16	100

6. Répartition selon l'IPIaa dans les LDGC.

Dans les lymphomes extraganglionnaires, le faible risque et le risque intermédiaire faible sont retrouvés dans 67% et 64% pour respectivement les sujets ≤ 60 ans et > 60ans.

7. Répartition selon le FLIPI dans les lymphomes à faible grade: Selon le FLIPI, le faible risque (FR) avec un seul facteur de mauvais pronostic est retrouvé dans 63% des cas

Tableau 5 : répartition selon l'IPIaa.

	F (0F)	IF (1F)	IE (2F)	E (3F)	Total
≤ 60 ans	70 (25%)	116 (42%)	63 (23%)	29 (10%)	278
> 60 ans	34 (26%)	49 (38%)	33 (26%)	13 (10%)	129

IPIaa : Index pronostique international ajusté à l'âge,

F: faible risque 0 facteurs, IF: intermédiaire faible 1facteur,

IE : intermédiaire élevé 2 facteurs, E : élevé. (0F) : 0 facteur de risque, (1F) : 1facteur, (2F) : 2facteurs, (3F) : 3facteurs.

Tableau 6 : répartition selon le FLIPI (folliculaire IPI).

	FR (0-1F)	RI (2F)	RE (≥3F)	Total
Nombre	105	37	25	167
Taux	63	22	15	100

COMMENTAIRES

Au plan national et parmi les hémopathies malignes, les LNH occupent la première place [6]. L'incidence globale des lymphomes extraganglionnaires dans cette étude de 0,52 /100000 habitants et spécifique de 0,73/100000 habitants est plus faible que celle observée dans les LNH ganglionnaires [3]. Il est classiquement admis que les LNH ganglionnaires sont plus fréquents. En effet sur une série de 318 cas, la fréquence des LNH ganglionnaires est de 65% et celle des LNH extraganglionnaire de 35% [7]. La fréquence masculine à 60% (sex-ratio:1,51) rejoint ce qui est décrit dans la littérature et dans les études Algériennes [1, 2, 3,7]. La moyenne d'âge à 51ans (pic dans la tranche d'âge 50-59 ans) est similaire à celle rapportée dans les LNH ganglionnaires [1, 2, 3]. Les taux plus élevés à l'Est et au Centre s'expliqueraient par la densité de la population plus élevée dans ces régions. Le taux des LDGC à 59% est dans l'intervalle des séries qui est entre 40-60% [2, 3, 4, 5]. Dans cette étude, le type MALT bas grade est précisé dans 9% des cas mais ne l'est pas 7% des cas, néanmoins, le type Malt sans autre précision, désigne en général pour les anatomopathologistes le faible grade et les taux retrouvés sont dans l'intervalle des séries. Quant aux lymphomes folliculaires, il est classiquement reconnu que cette entité est rare dans les lymphomes extraganglionnaires. Les lymphomes à petites cellules, diffus à petites cellules et mixtes de notre série devraient être plus précisés car ces variétés incluent les lymphomes de bas grade et les lymphomes du manteau [8,9]. Les types Burkitt et lymphoblastique sont rares. Le phénotype B à 92% et T à 8% est dans l'intervalle des séries [2, 5, 9]. L'hétérogénéité des lymphomes extraganglionnaires

est marquée aussi par la diversité de leur localisation. On distingue les lymphomes primitifs digestifs dont la fréquence est la plus élevée (36-50% des LNH extraganglionnaires) selon la littérature [2,5,9,10], dans notre étude, ils viennent en première position (44% de cas). Parallèlement, l'atteinte gastrique est plus élevée que l'atteinte intestinale et colique [5,9]. Les lymphomes primitifs ORL (21%) en deuxième position avec l'atteinte des amygdales plus fréquente rejoint ce qui est décrit [11]. Le taux des lymphomes cutanés à 6% ne reflète probablement pas l'estimation réelle [12], cela pourrait s'expliquer par la non inclusion des cas pris en charge par les dermatologues dans la région Centre du pays. Les autres localisations sont hétérogènes et reconnues rares, leurs taux oscillent entre 1-5% [1, 2, 13, 14, 15]. La recherche des facteurs favorisants n'a pas été exhaustive, particulièrement concernant l'infection par l'helicobacter pylori dans les lymphomes digestifs, cela nécessite une voie de recherche pour le futur. Les caractéristiques cliniques sont aussi hétérogènes et répondent à la spécificité de la localisation. La répartition selon les stades cliniques d'Ann Arbor révisée par Musshoff retrouve, comme cela est attendu, un taux plus élevé des stades localisés (63%) à la différence des LNH ganglionnaires où le taux des formes étendues est le plus fréquent (en moyenne 60% des cas). De même la répartition selon les index pronostiques (IPIaa ou FLIPI) met en évidence un taux plus élevé (63%) lorsque les patients n'ont pas plus d'un facteur de risque. ■

CONCLUSION

Cette étude confirme l'hétérogénéité et la rareté anatomo-clinique des lymphomes extraganglionnaires. En effet la présentation clinique est très polymorphe en fonction de la localisation et du type histologique. Cela nous interpelle à une réflexion sur une homogénéisation de la prise en charge au niveau multidisciplinaire et à l'échelle nationale.

RÉFÉRENCES

1. Gisselbrecht. Les lymphomes non hodgkiniens. Hématologie 2008. Edition John Libbey Eurotex .
2. Thieblemont C, Leblond V. Lymphomes de la zone marginale. EMC.Hématologie, 13-016-A-31, 2008.
3. Boudjerra N. Caractéristiques des lymphomes de l'adulte en Algérie sur une période de 6ans (2007-2012). Etude sur 2915 cas. 5èmes journées du groupe GEAL 2013.

4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, World Health Organization. Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.

5. Ruskoné-Fourmestiaux A, Lavergne-Slove A, Delmer A. Lymphomes primitifs du tube digestif. EMC.Hématologie, 13-018-A-10, 2005.

6. Hamladji RM. Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie en 2013. RAH N°8/9 2013-2014. 4-5 (éditorial).

7. Hamdi S. Etude des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte au CHU de Sétif : aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs (Thèse de Doctorat en médecine). Juin 2005.

8. Camara-Clayette A, Hermine O, Ribrag V. Lymphome du manteau : un modèle biologique et clinique. EMC.Hématologie, 13-016-A-40, 2011.

9. Ruskone-Fourmestiaux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut (2011). 60 :747-758.

10. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. (Eds). IARC, Lyon, France, 214 - 217(2008) .

11. A. Picard, C. Cardine, Y. Denoux et coll. Lymphomes extra-ganglionnaires de la tête et du cou : à propos de 67 cas. Annales françaises d'ORL. 2015. Volume 32 (2). 69-73.

12. Bachelez H. Lymphomes cutanés. Rev Prat 2007 ; 57 : 469-75.

13. Wislez M, J. Cadranet JF, Cordier : lymphome pulmonaire primitif. Groupe d'études et de recherche sur les maladies orphelines pulmonaires 2002.

14. Bourcheri, Donadieu, Garrido et col. Lymphomes cérébral primitifs. Référentiel régional onco LR. Comité onco-hématologie 2013.

15. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol 1996; 20: 877-888.

Summary

Epidemiological approach of Extranodal Non-Hodgkin lymphoma in Algeria (2009-2013)

This multicenter and retrospective study is done over a period of 05 years from 2009 to 2013 at 17 clinic of hematology and 3 cancer centers; it involved 966

patients with extra nodal lymphoma with an average age of 51 years (16-89 years). The series is composed of 579 men and 381 women (sex ratio: 1.51). The distribution by place of care and residence shows 234 cases in the West, 300 cases in the center, 334 cases in the East and 45 cases in the South. The average annual recruitment is to 193 cases/ year. The incidence rate calculated according to statistics of the "national statistics office" in Algeria (ONS) is 0, 52 cases/100000 inhabitants / year for the overall incidence and 0.73 cases /100000 inhabitants /year for the specific effect. The pathologic diagnosis made on biopsy of the affected organ found a rate of 59% of lymphoma diffuse large cell rate (LDGC), 16% of MALT lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue), 7% of small cell lymphomas (LPC) and 1-3% for

other heterogeneous and rarer entities. The B phenotype is found in 92% and T phenotype in 8%. Extranodal lymphoma most commonly affects the digestive system (44%), ENT unit is affected in 21% of cases, skin locations are found in 6% of cases, the bone in 5%, the SNC in 4% of cases, the mediastinum, the spleen/bone marrow and lung/pleural in 3% of cases each one, other locations are heterogeneous and rarer. The distribution of clinical stages confirms the higher of localized forms in extra nodal NHL. Similarly the distribution according to international prognostic index reveals higher rates when risk factors do not exceed 1.

Keywords: extranodal lymphoma, incidence, epidemiology, digestives, ENT, skin and others localizations.