



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D ' ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

L'allogreffe dans le myélome :

étude rétrospective multicentrique sur les 10 dernières années.

Présentée et soutenue publiquement le 13 septembre 2012

Par Bénédicte Hivert

Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre Jouet

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Thierry Facon
Monsieur le Docteur Xavier Leleu
Monsieur le Docteur Pierre Morel**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Ibrahim Yakoub-Agha

PLAN :

REMERCIEMENTS :	3
PLAN :	10
INTRODUCTION	11
1) Généralités et historique	11
2) Thérapeutiques du myélome multiple.	12
3) Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	13
a. Allogreffes à conditionnement myéloablatif	13
b. L'allogreffe à conditionnement réduit.	14
c. L'allogreffe dans le cadre de patients à haut risque.	16
d. La place des nouveaux agents thérapeutiques dans l'allogreffe.	17
4) Objectifs de cette étude.	17
MATERIEL ET METHODES :	19
1) Cohorte	19
2) Caractéristiques des patients inclus (Tableau 1)	19
3) Caractéristiques de la greffe (Tableau 2)	21
4) Caractéristiques des donneurs (Tableau 3)	21
5) Outils statistiques	22
RESULTATS	24
1) Analyse univariée des données de survie et de rechute.	24
a) Influence des caractéristiques des patients.	25
b) Influence des caractéristiques des donneurs et du greffon	28
c) Influence des modalités de l'allogreffe.	29
2) Analyse multivariée des données de survie et de rechute	30
3) Analyse univariée des facteurs de risque de GvH aiguë et chronique.	32
a) Influence des caractéristiques des patients.	32
b) Influence des caractéristiques des donneurs et du greffon	34
c) Influence des modalités de l'allogreffe.	37
d) Influence des données en post-greffe	38
4) Analyse multivariée des facteurs de risque de GvH aiguë et chronique.	39
5) Analyse de l'influence de l'introduction des nouveaux agents thérapeutiques.	40
DISCUSSION-CONCLUSION	42
1) Etat actuel de l'allogreffe dans le myélome : revue de l'expérience sur les 10 dernières années sur 3 centres.	42
2) Quelle influence des nouveaux agents thérapeutiques sur l'allogreffe ?	45
3) Reste-t-il une place pour l'allogreffe dans le myélome ?	47
4) Perspectives/ Conclusion.	51
BIBLIOGRAPHIE	54

INTRODUCTION

1) Généralités et historique

Bien que la plus ancienne preuve de myélome multiple date des momies égyptiennes, le premier cas décrit remonte très probablement à 1844, où une patiente dénommée Sarah Newbury décéda à Londres suite à de multiples fractures et tassements. L'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et une abondance de cellules claires, aux contours distincts enveloppant un noyau central brillant. Le premier cas avéré de myélome multiple fut cependant un autre patient, dont les urines furent examinées par le Dr Bence-Jones. Le Dr Otto Kähler, quant à lui, publiera en 1889 à Prague une description clinique détaillée du myélome multiple ou « maladie de Kähler »¹.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne appartenant aux dyscrasies plasmocytaires. La prolifération néoplasique d'un clone plasmocytaire induit un envahissement de la moelle hématopoïétique, engendrant ainsi différentes manifestations cliniques et biologiques comme l'anémie, l'hypercalcémie, les lésions ostéolytiques et l'insuffisance rénale. Le plasmocyte malin sécrète une immunoglobuline (ou une chaîne légère) complète ou non, détectée à l'électrophorèse des protéines. Le pic ainsi détecté caractérise la monoclonalité de cette hémopathie, l'isotype en est identifié par immunofixation.

Le myélome est la deuxième hémopathie maligne après les lymphomes en termes de fréquence. Il représente 1% des cancers et 10% des hémopathies malignes. On recense environ 3 à 4 cas pour 100 000 habitants par an. Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes. L'âge médian au diagnostic est de 69 ans².

2) Thérapeutiques du myélome multiple.

L'historique des traitements dans le myélome multiple voit apparaître dans les années 1960 le premier traitement efficace, représenté par le melphalan. Son association avec des corticoïdes restera un standard jusque dans les années 1990 où l'intensification thérapeutique par melphalan hautes doses suivie par une réinjection de cellules souches autologues supplantera cette approche^{3,4}.

Par la suite, l'arrivée dans les années 2000 de ce que l'on dénomme encore aujourd'hui les « nouveaux agents thérapeutiques » va bousculer l'approche thérapeutique du myélome multiple. L'utilisation en première ligne de combinaisons des immunomodulateurs, tels que le thalidomide ou le lénalidomide, et de l'inhibiteur du protéasome, le bortézomib, permet d'atteindre des taux élevés de réponse complète, rivalisant avec ceux atteints lors de la réalisation d'une chimiothérapie conventionnelle suivies d'une autogreffe. De fait, ces molécules sont maintenant intégrées aux traitements intensifs en pré, per ou post-autogreffe avec l'objectif d'augmenter les taux de réponse complète et d'allonger la durée de première réponse, selon les recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)⁵.

Actuellement, nous sommes à l'ère de la « nouvelle génération » des nouveaux agents thérapeutiques⁶, représentés par les inhibiteurs du protéasome de seconde génération, les immunomodulateurs dérivés du thalidomide, les nouvelles classes thérapeutiques (HDAC inhibiteurs, inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs des Heat Shock Protein, anticorps monoclonaux). L'augmentation du nombre des thérapeutiques ciblées, ainsi que l'identification de plus en plus précise de sous-groupes de patients présentant une hétérogénéité au niveau moléculaire de la pathologie permet

d'envisager à plus long terme une approche thérapeutique de plus en plus personnalisée.

3) Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Toutefois, le suivi à long terme des patients ayant fait l'objet d'une autogreffe montre un risque continu de rechute de la maladie pendant de nombreuses années suivant l'autogreffe, et les patients sont rarement guéris. A contrario, les études sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec un suivi à long terme ont montré dans certains cas des rémissions durables et un plus faible taux de rechute. Les avantages d'une allogreffe incluent l'utilisation d'un greffon libre de toute cellule myélomateuse et l'effet du greffon contre le myélome, ou GvM, à médiation immune.

L'allogreffe avec un donneur compatible, apparenté ou non, reste donc le seul traitement potentiellement curateur dans le cadre du myélome.

a. L'allogreffe à conditionnement myéloablatif.

Les premières allogreffes ont été réalisées suite à des conditionnements myéloablatifs, proposées aux patients jeunes en bon état général avec une maladie réfractaire. Les datas restent trop précoces et hétérogènes, notamment en ce qui concerne le nombre de lignes antérieures, le type de conditionnement et la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH). Cependant, les résultats sont constants en termes de mortalité liée au traitement, ou TRM, bien que les conditionnements myéloablatifs montrent des rémissions durables et un potentiel curatif.

De fait, les premières études d'allogreffes à conditionnement myéloablatif dans les années 1980 ont montré une TRM précoce très élevée, de l'ordre de 40 à 50% (études menées par l'EBMT⁷, le Centre Hutchinson de Seattle⁸, et l'US Intergroup S9321⁹), dues aux complications infectieuses, à la toxicité du traitement ou à une GvH, surtout chez des patients antérieurement traités par des chimiothérapies lourdes et dans le cadre de maladies résistantes. Une diminution de la TRM aux alentours de 30% était constatée pour les allogreffes réalisées dans les années 1990 à partir de greffons T-déplétés¹⁰, mais ce taux était considéré comme encore trop élevé.

Plusieurs études ont été menées afin de comparer les avantages en termes de survie globale et de survie sans progression de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif avec l'autogreffe en première ligne. Il est apparu que le groupe de patients ayant fait l'objet d'une autogreffe présentait un risque de rechute continu, alors qu'un plateau dans les courbes de survie sans progression (PFS) apparaissait pour le groupe ayant fait l'objet d'une allogreffe. Toutefois, les taux de survie globale (OS) n'étaient significativement pas différents dans les deux groupes, avec un suivi à plus de dix ans⁹.

Actuellement, selon les recommandations de l'IMWG, il est préconisé une évaluation de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif dans le cadre d'essais cliniques, des études récentes de phase II montrant une amélioration de la TRM.

b. L'allogreffe à conditionnement réduit.

Depuis les années 2000, les indications d'allogreffe se sont beaucoup étendues du fait de l'apparition de conditionnements atténués, étudiés afin d'amplifier l'effet immunosuppresseur plutôt que l'effet cytoréducteur, dans le but d'établir une prise de

greffe correcte du greffon, tout en minimisant la toxicité et les dommages tissulaires chez le receveur.

Le premier conditionnement à intensité réduite a été mis au point à Seattle sur des chiens. Il consistait en l'administration d'une irradiation corporelle totale à faibles doses (2 Gy) et d'une combinaison de cyclosporine et de mycophénolate mofetil¹¹. Par la suite, l'équipe de Seattle a transposé cette procédure à la clinique, avec 18 patients présentant un myélome réfractaire ou en échec après autogreffe. Aucune réponse durable n'avait été observée, ceci ayant conduit à la nécessité d'augmenter l'immunosuppression¹².

Les études menées sur l'allogreffe à conditionnement réduit montrent tout de même des résultats assez pauvres en règle générale, notamment pour les patients avec une maladie réfractaire ou en échec. En effet, la survie globale à 2 ans est de 26 à 50%^{13, 14}.

Une analyse rétrospective, de 1998 à 2002, a été menée par l'EBMT, comparant des allogreffes à conditionnement myéloablatif et réduit. Cette analyse retrouve une TRM significativement réduite dans les allogreffes à conditionnement réduit, mais avec une survie globale équivalente en raison de taux de rechute et de progression importants dans ce même groupe¹⁵. Cette étude est cependant limitée par les différences importantes dans les variables pronostiques et les modalités de traitement antérieures entre les 2 groupes. Une autre étude de l'EBMT a comparé, pour la rechute après une autogreffe, une seconde autogreffe avec une allogreffe à conditionnement réduit et ne trouvait pas de différence sur la PFS et l'OS¹⁶.

Les études prospectives comparant l'autogreffe et l'allogreffe en première ligne, randomisées sur l'existence ou non d'un donneur apparenté, n'ont pas démontré

fermement l'induction de rémissions persistantes par l'allogreffe à conditionnement atténué en comparaison avec des doubles autogreffes, et ceci d'autant plus que l'introduction des nouveaux agents thérapeutiques en post-autogreffe ont démontré des taux plus élevés et durables de rémission complète que précédemment.

La dernière en date, l'étude récente du HOVON-50¹⁷, randomisait, après la réalisation d'une autogreffe, les patients éligibles à une allogreffe à conditionnement réduit, sur l'existence ou non d'un donneur compatible. Les patients faisaient alors l'objet soit d'une allogreffe à conditionnement réduit, soit d'un traitement de maintenance consistant en l'administration de thalidomide ou d'interféron α . En raison de taux de rémission complète, de survie globale et de PFS comparables, cette dernière étude signe pour certains auteurs la « mort de l'allogreffe dans le myélome en première ligne »¹⁸, puisque parmi les études de donneur versus non donneur maintenant valides, les études^{17,19,20,21} s'opposant à l'approche séquentielle d'une autogreffe suivie par une allogreffe à conditionnement atténué sont plus nombreuses que celles l'approuvant^{22,23,24}.

c. L'allogreffe dans le cadre de patients à haut risque.

La question s'est ensuite posée de savoir si l'allogreffe pouvait bénéficier à certains sous-groupes de patients, notamment les patients à haut risque, présentant une anomalie cytogénétique telle que une translocation (4 ;14) ou une délétion (17p), ou n'achevant pas au moins un très bonne réponse partielle après l'autogreffe. Cependant, le nombre de ces patients est trop peu nombreux dans les études réalisées pour pouvoir conclure à un effet bénéfique de l'allogreffe à conditionnement réduit. Toutefois, il reste acceptable de proposer l'allogreffe à des patients jeunes,

conscients de leur pronostic défavorable et acceptant les risques de l'allogreffe, au vu du plateau de survie démontré par l'essai de l'US Intergroup⁹.

d. La place des nouveaux agents thérapeutiques dans l'allogreffe.

La place des nouveaux agents dans l'allogreffe se situe probablement de la façon la plus pertinente dans la période de post-allogreffe. Il a en effet ainsi été démontré que le thalidomide améliorait la réponse aux injections de lymphocytes du donneur (DLI) sans augmenter la GvH²⁵, que le lénalidomide montrait de bons résultats en traitement de rattrapage en rechute post-allogreffe²⁶ et que le bortézomib montrait également une efficacité chez les patients en rechute en post-allogreffe²⁷, sans majorer la GvH.

4) Objectifs de cette étude.

L'indication d'allogreffe dans le myélome multiple a donc toujours été controversée et a considérablement varié au fil du temps, mais elle-ci a toujours eu une place dans les stratégies thérapeutiques du myélome. Les modalités de réalisation de celles-ci ont également toujours été très variables dans le temps, décidées selon la discrétion des cliniciens, sans qu'il n'y ait jamais eu de ligne directrice clairement établie.

Au vu de l'ensemble de ces données, nous nous sommes proposés ici d'étudier, de façon rétrospective et multicentrique, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients présentant un myélome multiple, afin de déterminer les facteurs prédictifs de survie, rechute ou GvH.

Nous nous sommes pour cela intéressés à l'ensemble des patients allogreffés pour cette pathologie, de 2001 à 2011, sur trois centres : Lille, Lyon et l'hôpital Saint Antoine à Paris.

MATERIEL ET METHODES :

1) Cohorte

Parmi les 125 patients allogreffés dans le cadre d'un myélome multiple sur ces 3 centres entre janvier 2001 et novembre 2011, selon les données fournies par la Société Française de Greffe de Moelle (SFGM-TC), 19 patients ont été exclus afin de réduire les biais pouvant altérer les résultats. En effet, les indications et les attitudes thérapeutiques ayant montré de grandes variations au cours du temps, nous avons voulu homogénéiser la cohorte de patients autant que possible.

Ces patients ont été exclus en raison de : 2 cas de mismatch HLA, 4 allogreffes de sang de cordon, 3 patients allogreffés dans le cadre d'une 2^{ème} allogreffe, 9 conditionnements atypiques et une allogreffe syngénique.

En conséquence, nous avons étudié une cohorte de 106 patients, allogreffés dans le cadre d'un myélome multiple pour la 1^{ère} fois, avec un donneur apparenté ou non présentant une histocompatibilité à 10/10, de janvier 2001 à novembre 2011, sur les centres de Lille, Lyon et Saint Antoine, pour lesquels le suivi médian est de 28 mois.

2) Caractéristiques des patients inclus (Tableau 1)

L'âge médian des patients à l'allogreffe était de 49,4 ans (28.6-66.6 ans). Le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes. Le diagnostic porté est de 3,8% de myélome non sécrétant, 26,4% de myélomes à chaînes légères, et 74% de myélomes classiques.

Les classifications pronostiques au diagnostic, c'est à dire la classification de Salmon et Durie ou le score ISS au diagnostic étaient globalement peu renseignés.

Les traitements antérieurs ont été étudiés de façon détaillée, par le nombre de lignes antérieures, l'administration ou non de thalidomide, bortézomib ou lénalinomide avant l'allogreffe, et le nombre d'autogreffes antérieures à l'allogreffe.

Enfin, environ 30% des patients ont été allogreffés dans une situation de réponse complète ou de très bonne réponse partielle de la maladie avant l'allogreffe, et 13,3% des patients présentaient une maladie évolutive.

		total	n	%
Centre	Lille	106	37	34,9
	Lyon		59	55,7
	St Antoine		10	9,4
Age médian des patients	49.4 ans			
Sexe ratio	masculin	106	64	60,4
	féminin		42	39,6
Type de myélome	Chaines légères	106	28	26,4
	Non sécrétant		4	3,8
	Chaines lourdes et légères		74	69,8
Isotype des chaines lourdes	IgG	74	54	73,0
	IgA		13	17,6
	IgD		7	9,5
Isotype des chaines légères	Kappa	99	58	58,6
	Lambda		41	41,4
Salmon et Durie	I	98	7	7,1
	II		5	5,1
	III		86	87,8
Salmon et Durie	A	84	67	79,8
	B		16	19,0
ISS	1	32	8	25,0
	2		8	25,0
	3		8	25,0
Nombre de lignes antérieures	1	104	26	25,0
	2		30	28,8
	3		18	17,3
	4 ou plus		30	28,8
Thalidomide avant greffe	Non	96	68	70,8
	oui		28	29,2
Lénalinomide avant greffe	non	96	52	54,2
	oui		44	45,8
Bortézomib avant greffe	non	101	58	57,4
	oui		43	42,6
Nombre d'autogreffes antérieures	0	106	7	6,6
	1		65	61,3
	2		33	31,1
	3		1	0,9
Statut de la maladie à la greffe	RC	105	11	10,5
	VGPR		20	19,0
	PR		52	49,5
	stable		8	7,6
	Progression		14	13,3
Statut CMV du receveur	négatif	105	46	43,8
	positif		59	56,2

Tableau 1 : caractéristiques des patients à la date de l'allogreffe.

3) Caractéristiques de la greffe (Tableau 2)

Parmi ces patients, 79% ont fait l'objet d'un conditionnement réduit, dont les différentes modalités sont décrites dans le tableau ci-dessous, et 21% d'un conditionnement myéloablatif.

Sur l'ensemble de ces patients, 44% ont reçu du sérum anti-lymphocytaire (SAL) avant la réinjection du greffon, et 48% ont reçu une irradiation corporelle totale (ICT).

		total	n	%
Conditionnement	Réduit	106	84	79,2
	Myéloablatif		22	20,8
Détails des conditionnements	Fluda-Melphalan-ICT	106	21	19,8
	Fludarabine-ICT		19	17,9
	Fluda-Busulphan-SAL		33	31,1
	Fluda-Melphalan-Bortézomib		7	6,6
	Fluda-Treosulfan-SAL		4	3,8
	Cyclophosphamide-Busulphan		10	9,4
	Cyclophosphamide-ICT		12	11,3
Administration de SAL	non	106	59	55,7
	oui		47	44,3
Irradiation corporelle totale	non	106	58	54,7
	oui		48	45,3

Tableau 2 : Caractéristiques des modalités de conditionnement de l'allogreffe.

4) Caractéristiques des donneurs (Tableau 3)

L'âge médian des donneurs est de 43,8 ans (20.6-73.4 ans), le sexe ratio est également d'environ 3 hommes pour 2 femmes. Un sex mismatch (présence d'un donneur féminin pour un receveur masculin) est présent dans 25% des cas.

Le donneur est apparenté dans 68% des cas, et le greffon est issu du recueil des cellules souches périphériques dans 61% des cas.

Le greffon est composé, en médiane, de $6,38 \cdot 10^8$ cellules nucléées (0.59-28.8) et de $4,27 \cdot 10^6$ cellules CD34+ (0.70-64) par kg de poids du receveur.

		total	n	%
Donneur	Familial	106	72	67,9
	Fichier		34	32,1
Origine du greffon	CSP	106	65	61,3
	Moëlle		41	38,7
Sexe ratio donneur	masculin	106	62	58,5
	féminin		44	41,5
Présence d'un sex mismatch	Non	106	79	74,5
	oui		27	25,5
Age du donneur	< 43,8 ans	103	51	49,5
	> 43,8 ans		52	50,5
Statut CMV donneur	négatif	106	60	56,6
	positif		46	43,4
Statut CMV receveur	négatif	105	46	43,8
	positif		59	56,2
Risque CMV	non	105	94	89,5
	oui		11	10,5
Nombre cellules nucléées (10⁸/kg)	<6.38	88	44	50,0
	>6.38		44	50,0
Nombre cellules CD34+ (10⁶/kg)	<4.27	94	47	50,0
	>4.27		47	50,0

Tableau 3 : caractéristiques du donneur de cellules souches hématopoïétiques et du greffon.

5) Outils statistiques

Les statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS Statistics, version 20.0.0.

En analyse univariée, la méthode de Kaplan Meier a été utilisée. La différence entre les courbes de survie était mesurée par le test de Log-Rank.

Les analyses multivariées ont été réalisées selon le modèle de Cox, sur la base de la sélection des données présentant un $p < 0.1$ en analyse univariée.

La survie globale, ou OS, était mesurée de la réinjection des cellules souches hématopoïétiques jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause.

La survie sans progression, ou PFS, était définie de la réinjection des cellules jusqu'à la rechute, la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause.

L'incidence du taux de rechute est définie de la date de la greffe jusqu'à la rechute ou la progression.

La mortalité non liée à la rechute, ou NRM, est mesurée de la greffe au décès, quelle qu'en soit la cause à l'exception des rechutes ou progressions de la maladie.

Les données de survie ont été étudiées jusqu'à 3 ans, en raison d'un nombre d'évènement faible après 3 ans.

La survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4 et de grade 3 à 4 était mesurée entre le jour de la réinjection de cellules souches jusqu'au J120 post-greffe.

La survenue de GvH chronique ou de GvH chronique extensive était mesurée entre le jour de la réinjection de cellules souches et jusqu'à 3 ans après la greffe.

Les différences avec un $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Les courbes de survie sont représentées en jours pour l'échelle des temps.

RESULTATS

1) Analyse univariée des données de survie et de rechute.

L'ensemble des données ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le point d'arrêt était de 3 ans.

Sur l'ensemble de notre cohorte, la survie globale (OS) à 3 ans est de 50,9%, la survie sans progression (PFS) à 3 ans est de 32,1%, l'incidence des rechutes est de 46,2%, et la mortalité non liée à la rechute (NRM) est de 21,7% (cf figure 1).

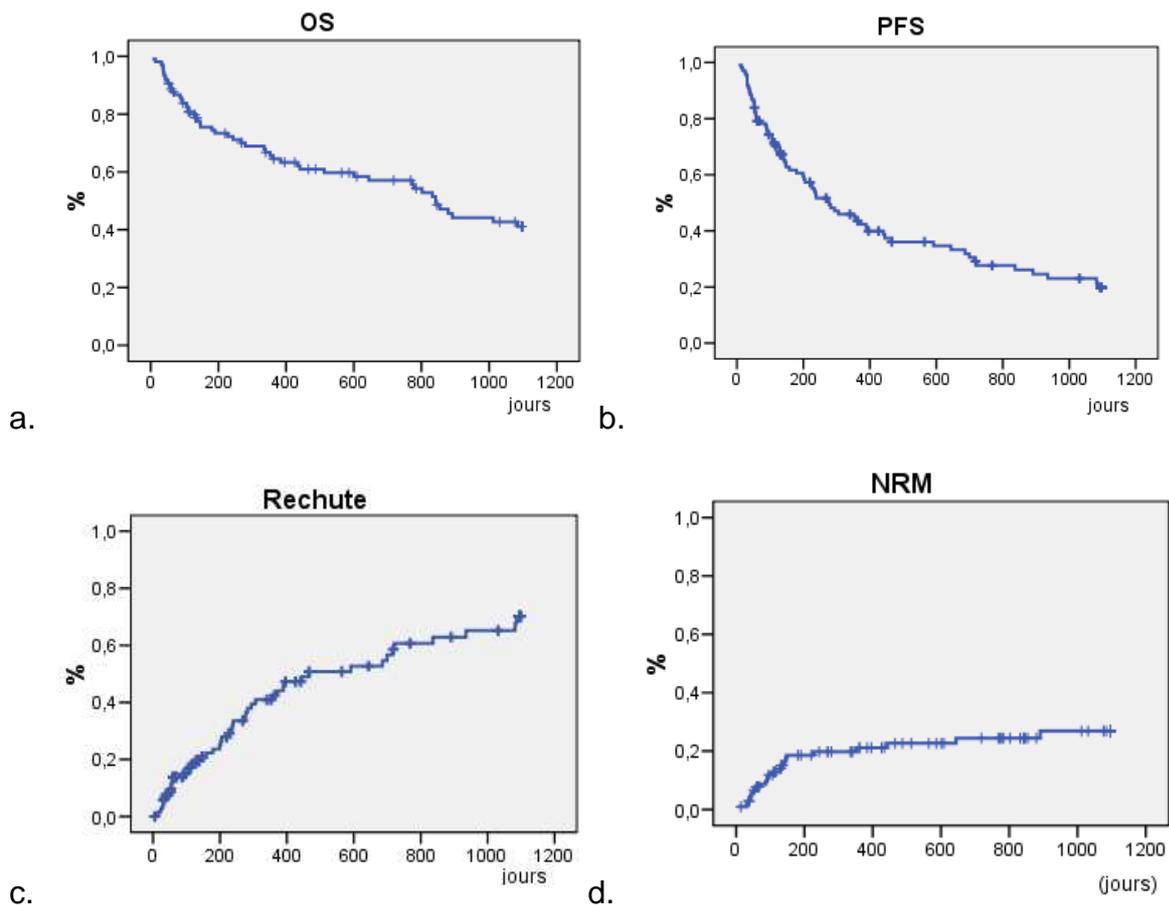


Figure 1 : Représentations des courbes de survie, en jours, pour la survie globale (a), la survie sans progression (b), la survenue des rechutes (c) et la NRM (d) pour l'ensemble de la cohorte étudiée.

a) Influence des caractéristiques des patients

- Données significatives

La présence d'un isotype IgG par rapport aux autres isotypes ou aux myélomes à chaînes légères et non sécrétant est significativement de meilleur pronostic en terme de survie globale (63% vs 38%), de PFS (37% vs 27%) et de NRM (15% vs 29%).

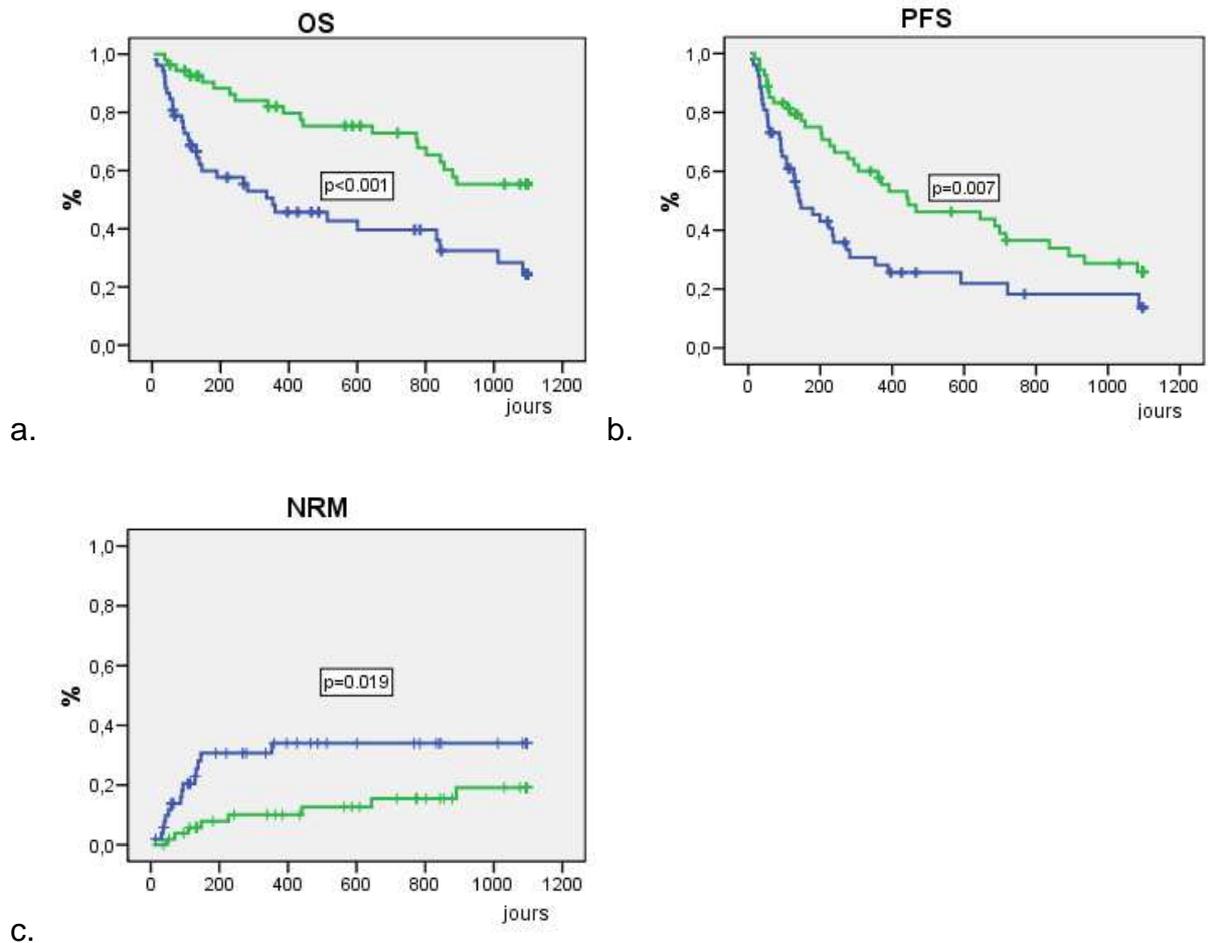


Figure 2 : courbes de survie globale (a), PFS (b) et NRM (c). En vert : présence d'un isotype IgG, en bleu : absence d'un isotype IgG

L'incidence des rechutes est significativement plus élevée en cas de présence d'un isotype IgD (57.1% vs 49.3%, $p=0.008$).

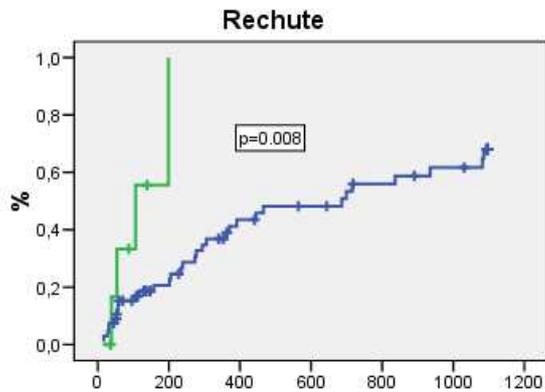
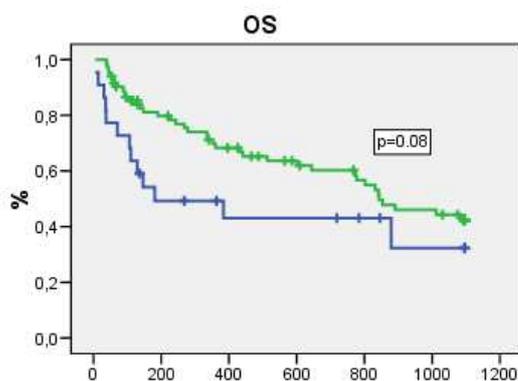
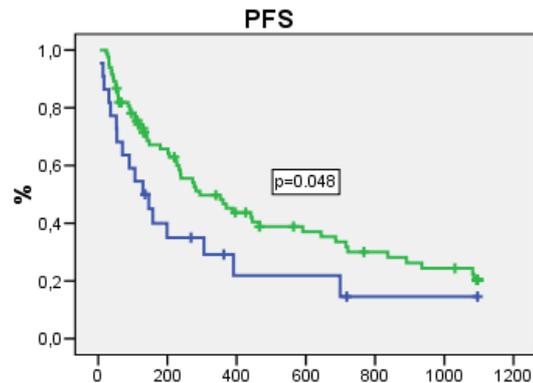


Figure 3 : incidence de rechute selon la présence (vert) ou non (bleu) d'un isotype IgD.

Le statut répondeur de la maladie à l'allogreffe est de meilleur pronostic pour la PFS (34.5% vs 23%), et a tendance à être significatif pour la survie globale (53.6% vs 41%).



a.



b.

Figure 4 : OS (a) et PFS (b) en fonction du statut répondeur (vert) ou non répondeur (bleu) de la maladie avant l'allogreffe.

Il existe une tendance à la significativité pour le sexe masculin du receveur, avec une influence péjorative sur la survie globale.

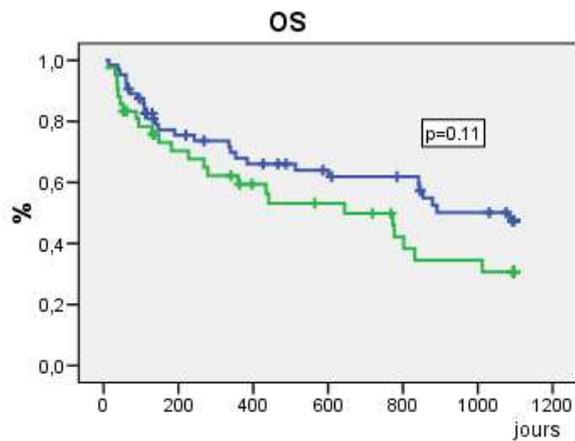


Figure 5 : survie globale selon le sexe masculin (vert) ou féminin (bleu) du receveur.

- Données non significatives.

L'âge et le sexe du patient, ainsi que les classifications pronostiques au diagnostic ne sont pas significatifs pour les données de survie et de rechute.

De même, les données concernant les traitements antérieurs, comme le nombre de lignes de traitement, le nombre d'autogreffes préalables à l'allogreffe, l'administration de bortézomid, thalidomide ou lénalidomide avant l'allogreffe ne sont pas significatives sur ces données de survie.

		OS (50,9%)		PFS (32,1%)		Rechute (46,2%)		NRM (21,7%)	
		n	%	p	%	p	%	p	%
Centre	1 Lille	37	54	NS	37,8	NS	48,6	NS	13,5
	2 Lyon	59	49		30,5		42,4		27,1
	3 St Antoine	10	50		20,0		60,0		20,0
âge du patient	< 49.4 ans	54	46	NS	33,3	NS	48,1	NS	18,5
	> 49.4 ans	52	56		30,8		44,2		25,0
Date de la greffe	Avant 01/01/2005	37	38	NS	21,6	NS	59,5	NS	18,9
	Après 01/01/2005	69	58		37,7		39,1		23,2
Sexe ratio patient	masculin	64	56	0,108	31,2	NS	53,1	NS	15,6
	féminin	42	43		33,3		35,7		31,0
Délai entre le diagnostic et la greffe	< 870j	53	45	NS	26,4	NS	56,6	NS	17,0
	> 870j	53	57		37,7		35,8		26,4
Type de myélome multiple	Chaines légères	28	50	NS	35,7	NS	42,9	NS	21,4
	Non sécrétant	4	50		50,0		0,0		50,0
	Chaines lourdes et	74	47		29,7		50,0		20,3
Isotype chaînes lourdes	IgG	54	63	< 0,001	37,0	< 0,001	48,1	0,013	14,8
	IgA	13	23		15,4		53,8		30,8
	IgD	7	14		0,0		57,1		42,9
Isotype chaînes légères	Kappa	58	55	NS	29,3	NS	51,7	NS	19,0
	Lambda	41	49		36,6		43,9		19,5
IgG	Non	52	39	< 0,001	26,9	0,007	44,2	NS	28,8
	oui	54	63		37,0		48,1		14,8
Salmon et durie	I	7	71	NS	57,1	NS	14,3	NS	28,6
	II	5	60		40,0		40,0		20,0
	III	86	50		29,1		51,2		19,8
Salmon et Durie	A	67	48	NS	28,4	NS	43,3	0,090	28,4
	B	16	63		31,2		68,8		0,0
ISS	1	8	63	NS	37,5	NS	37,5	0,059	25,0
	2	8	50		0,0		87,5		12,5
	3	8	38		25,0		75,0		0,0
Nombre de lignes antérieures	1	26	50	NS	34,6	NS	42,3	NS	23,1
	2	30	57		33,3		50,0		16,7
	3	18	39		16,7		50,0		33,3
	4 ou plus	30	53		36,7		46,7		16,7
Thalidomide avant greffe	Non	68	46	NS	32,4	NS	42,6	NS	25,0
	oui	28	57		28,6		60,7		10,7
Lénalidomide avant greffe	non	52	40	NS	21,2	NS	55,8	NS	23,1
	oui	44	57		40,9		36,4		22,7
Bortézomib avant greffe	non	58	48	NS	24,1	NS	55,2	NS	20,7
	oui	43	56		44,2		34,9		20,9
Nb de nouveaux agents avant greffe	0	36	39	NS	25,0	NS	47,2	NS	27,8
	1	22	55		22,7		68,2		9,1
	2	26	54		38,5		34,6		26,9
	3	9	56		44,4		44,4		11,1
Nombre d'autogreffes	0-1	72	51	NS	33,3	NS	47,2	NS	23,5
	>= 2	34	50		29,4		44,1		14,3
Statut de la maladie	Non répondeur	83	41	0,080	22,7	0,048	45,8	NS	27,3
	répondeur	22	54		34,5		50,0		20,5

Tableau 4 : Analyse univariée des caractéristiques des patients pour les données d'OS, PFS, rechute et NRM.

b) Influence des caractéristiques des donneurs et du greffon

- Données non significatives.

Aucune donnée concernant les caractéristiques du donneur, la richesse du greffon ou l'existence d'un risque CMV n'est significative pour les données de survie et de rechute.

		OS (50,9%)		PFS (32,1%)		Rechute (46,2%)		NRM (21,7%)	
		n	%	p	%	p	%	p	%
Donneur	Familial	72	50	NS	30,6	NS	50,0	NS	19,4
	Fichier	34	53		35,3		38,2		26,5
Origine du greffon	CSP	65	49	NS	23,1	NS	52,3	NS	24,6
	Moëlle	41	54		46,3		36,6		17,1
Sexe ratio donneur	masculin	62	55	NS	37,1	NS	40,3	NS	22,6
	féminin	44	46		25,0		54,5		20,5
Présence d'un sexe mismatch	Non	79	49	NS	34,2	NS	43,0	NS	22,8
	oui	27	56		25,9		55,6		18,5
Age du donneur	< 43,8 ans	51	53	NS	35,0	NS	43,1	NS	21,6
	> 43,8 ans	52	48		31,0		48,1		21,2
Statut CMV donneur	négatif	60	45	NS	26,7	NS	46,7	NS	26,7
	positif	46	59		39,1		45,7		15,2
Statut CMV receveur	négatif	46	57	NS	30,4	NS	52,2	NS	17,4
	positif	59	46		32,0		42,4		25,4
Risque CMV	non	94	48	NS	30,5	NS	46,8	NS	23,4
	oui	11	73		45,5		45,5		9,1
Nombre cellules nucléées (10⁸/kg)	< 6.38	44	48	NS	38,6	NS	43,2	NS	18,2
	> 6.38	44	52		22,7		54,5		22,7
Nombre cellules CD34+ (10⁶/kg)	< 4.27	47	55	NS	40,4	NS	40,4	NS	19,1
	> 4.27	47	49		25,5		53,2		21,3

Tableau 5 : Analyse univariée des caractéristiques des donneurs et du greffon pour les données d'OS, PFS, rechute et NRM

c) Influence des modalités de l'allogreffe.

- Données significatives :

Le conditionnement myéloablatif a une influence délétère sur la survie globale (45,5% vs 52,4%, p=0,035).

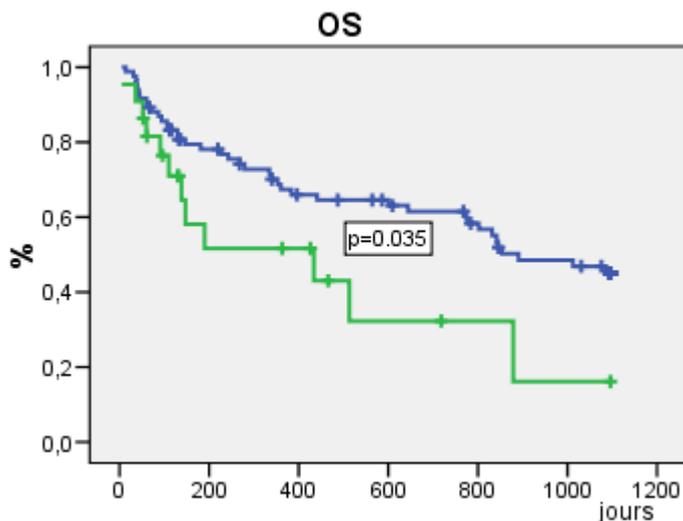


Figure 6: survie globale en fonction du conditionnement reçu : myéloablatif (vert) ou réduit (bleu).

Parmi les conditionnements réduits, on note de mauvais résultats pour le conditionnement par Fludarabine, Treosulfan et SAL en terme de PFS (0% vs 15 à 71%) cependant ce sous-groupe de patients ne comporte que 5 patients

- Données non significatives.

L'administration de sérum anti-lymphocytaire ou la réalisation d'une irradiation corporelle totale avant la réinjection du greffon ne modifient pas les données de survie et de rechute.

		OS (50,9%)		PFS (32,1%)		Rechute (46,2%)		NRM (21,7%)	
		n	%	p	%	p	%	p	%
Conditionnement	Réduit	84	52,4	0,035	28,6	NS	51,2	NS	20,2
	myéloablatif	22	45,5		45,5		27,3		27,3
Détail du conditionnement	Fludarabine-Melphalan-ICT	21	52,4	NS	33,3	0,068	47,6	NS	19,0
	Fludarabine-ICT	19	57,9		36,8		47,4		15,8
	Fludarabine-Busulfan-SAL	33	48,5		15,2		63,6		21,2
	Fludarabine-Melphalan-	7	71,4		71,4		14,3		14,3
	Fluda-Treosulfan-SAL	4	25		0,0		50,0		50,0
	Cyclophosphamide-Busulfan	10	40		40,0		30,0		30,0
Conditionnement réduit	Cyclophosmaide-ICT	12	50	NS	50,0	0,019	25,0	NS	25,0
	Fludarabine-Melphalan-ICT	21	52,4		33,3		47,6		19,0
	Fludarabine-ICT	19	57,9		36,8		47,4		15,8
	Fludarabine-Busulfan-SAL	33	48,5		15,2		63,6		21,2
	Fludarabine-Melphalan-	7	71,4		71,4		14,3		14,3
	Fluda-Treosulfan-SAL	4	25		0,0		50,0		50,0
ICT	non	58	48,3	NS	25,9	NS	50,0	NS	24,1
	oui	48	54,2		39,6		41,7		18,8
Administration de SAL	non	59	52,5	NS	39,0	NS	42,4	NS	18,6
	oui	47	48,9		23,4		51,1		25,5
Nombre de jours de SAL	0	59	52,5	NS	39,0	NS	42,4	NS	18,6
	1	5	60		0,0		60,0		40,0
	2	16	50		6,2		68,8		25,0
	3	23	43		39,1		39,1		21,7
	5	1	100		0,0		100,0		0,0
Nombre de jours de SAL	0	59	52,5	NS	39	NS	42,4	NS	18,6
	< = 2	21	52,4		4,8		66,7		28,6
	> = 3	24	45,8		37,5		41,7		20,8
Délai entre la fin du SAL et la greffe	1	16	68,8	NS	25,0	NS	62,5	NS	12,5
	2	12	41,7		25,0		41,7		33,3
	3	2	50		50,0		50,0		0,0
	4	10	30		0,0		60,0		40,0
	5	5	40		40,0		40,0		20,0

Tableau 6 : Analyse univariée des modalités de l'allogreffe pour les données d'OS, PFS, rechute et NRM

2) Analyse multivariée des données de survie et de rechute

En ce qui concerne la survie globale :

Le statut répondeur de la maladie à l'allogreffe, la présence d'un isotype IgG par rapport aux autres isotypes, et le sexe masculin du patient sont significatifs de façon favorable. Le conditionnement myéloablatif est très proche de la significativité, avec un effet délétère sur la survie globale.

Survie globale			
Données	p	HR	HR (IC 95%)
Isotype IgG	<0,001	0,30	0,16-0,54
Statut de la maladie répondeur	0,038	0,51	0,27-0,96
Sexe patient masculin	0,015	2,10	1,15-3,6
<i>Conditionnement myéloablatif</i>	<i>0,053</i>	<i>1,92</i>	<i>0,98-3,76</i>

Pour la survie sans progression, la présence d'un isotype IgG et le statut répondeur sont de bon pronostic pour la PFS.

PFS			
Données	p	HR	HR (IC 95%)
Isotype IgG	0,006	0,51	0,32-0,82
Statut de la maladie répondeur	0,019	0,51	0,29-0,90

La présence d'un isotype IgD est significativement associée à un risque plus élevé de rechute. La classification A ou B de Salmon et Durie au diagnostic n'a pas été prise en compte pour l'analyse multivariée devant un trop grand nombre d'observations avec valeurs manquantes (de l'ordre de 45%).

A noter, il existe une incidence de survenue de rechute moindre chez les patients ayant présenté une GvH chronique ($p=0.039$).

Rechute			
Données	p	HR	HR (IC 95%)
Isotype IgD	0,016	4,05	1,30-12,6
<i>Statut de la maladie répondeur</i>	<i>0,2</i>	<i>0,60</i>	<i>0,30-1,31</i>

La mortalité liée à la greffe (NRM) est significativement diminuée en présence d'un isotype IgG uniquement.

Données	NRM		
	p	HR	HR (IC 95%)
Isotype IgG	0,029	0,36	0,14-0,90
Sexe patient masculin	0,087	1,90	0,77-4,7
Thalidomide avant greffe	0,126	0,45	0,13-1,57

3) Analyse univariée des facteurs de risque de GvH aiguë et chronique.

a) Influence des caractéristiques des patients

- Données significatives

La survenue de GvH aiguë grade 2-4 et 3-4 est significativement associée à la présence d'un isotype IgD (85.7% vs 29.7%, 85.7% vs 14.1% , $p < 0.001$ dans les 2 cas), et la présence d'un isotype IgG reste protecteur pour la survenue de GvH aiguë de grade 2-4 et 3-4 (27,5% et 11,8% vs 43,1% et 27,5%, $p = 0.041$ et $p = 0.022$ respectivement).

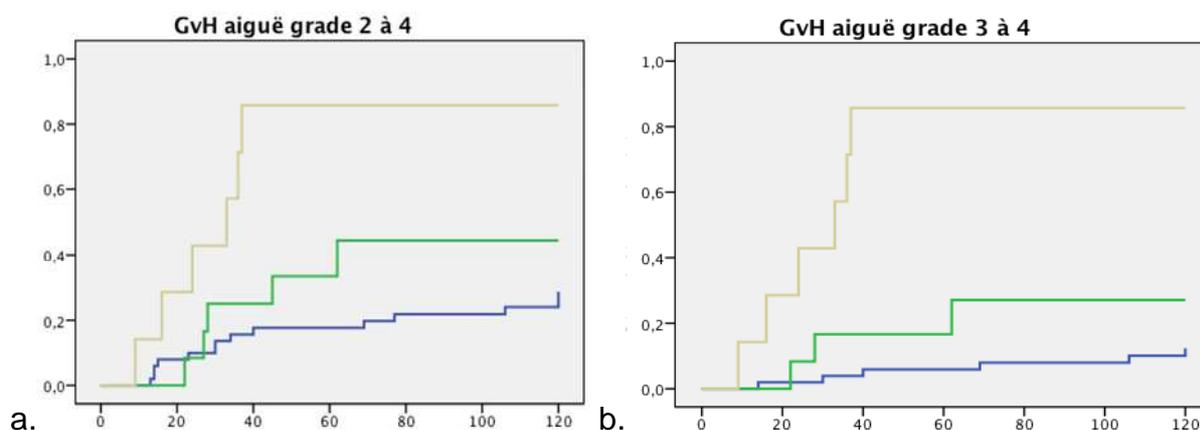


Figure 7: survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4 (a) et 3 à 4 (b) selon l'isotype : IgG (bleu), IgA (vert) et IgD (beige)

Les patients non répondeurs à la greffe présentent un risque plus élevé de GvH aiguë de grade 3 à 4 (31,8% vs 16,5%).

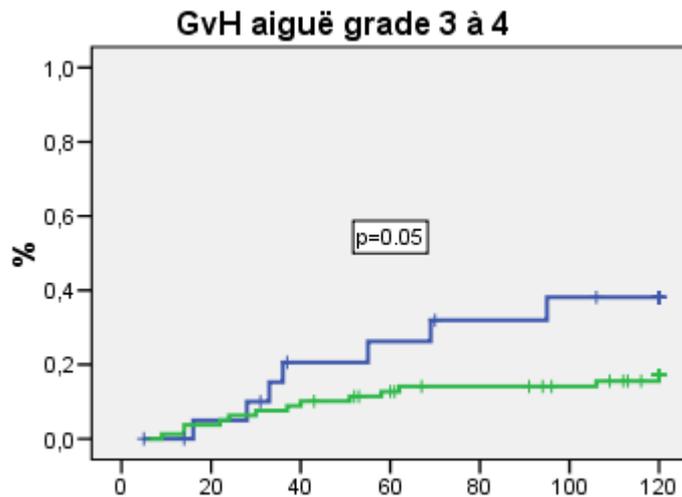


Figure 8 : survenue de GvH aiguë grade 3 à 4 selon le statut répondeur (vert) ou non répondeur (bleu) de la maladie à la greffe.

- Données non significatives.

L'âge du patient, le sexe, le type de myélome, les classifications pronostiques au diagnostic, le nombre d'autogreffes antérieures, ou l'administration de thalidomide ou de bortézomib avant greffe n'ont pas d'influence sur la survenue de GvH aiguë, de GvH chronique et de GvH chronique extensive.

		GvHaiguë 24 (n=102, 35,3%)			GvH aiguë 34 (n= 102, 19,6%)			GvH chronique (n=106, 41,5%)			GvHc extensive (n=43, 62,8%)		
		n	%	p	%	p	n	%	p	n	%	p	
Centre	1 Lille	37	41		27		37	51,4		19	57,9		
	2 Lyon	58	29	NS	13,8	NS	59	35,6	NS	20	65,0	NS	
	3 St Antoine	7	57		28,6		10	40		4	75,0		
âge du patient	< 49.4 ans	53	30		17		54	44,4		24	58,3		
	> 49.4 ans	49	41	NS	22,4	NS	52	38,5	NS	19	68,4	NS	
Date de la greffe	Avant 01/01/2005	37	38		18,9		37	51,4		19	63,2		
	Après 01/01/2005	65	34	NS	20	NS	69	36,2	NS	24	62,5	NS	
Sexe ratio patient	masculin	62	37		19,4		64	42,2		26	73,1		
	féminin	40	33	NS	20	NS	42	40,5	NS	17	47,1	NS	
Délai entre le diagnostic et la greffe	< 870j	52	37		17,3		53	50,9		27	63,0		
	> 870j	50	34	NS	22	NS	53	32,1	0,096	16	62,5	NS	
Type de myélome multiple	Chaines légères	28	36		14,3		28	28,6		8	50,0		
	Non sécrétant	3	33	NS	33,3	NS	4	25	NS	1	0,0	NS	
	Chaines lourdes et légères	71	35		21,1		74	47,3		34	67,6		
Isotype chaînes lourdes	IgG	51	28		11,8		54	53,7		29	72,4		
	IgA	13	39	<0,001	23,1	<0,001	13	46,2	NS	5	40,0	NS	
	IgD	7	86		85,7		7	0		0			
Isotype chaînes légères	Kappa	57	32		17,5		58	39,7		22	68,2		
	Lambda	39	36	NS	15,4	NS	41	48,8	NS	20	60,0	NS	
IgG	Non	51	43		27,5		52	28,8		14	42,9		
	oui	51	28	0,041	11,8	0,022	54	53,7	NS	29	72,4	NS	
Salmon et durie	I	7	43		28,6		7	28,6		2	0,0		
	II	5	40	NS	0	NS	5	40	NS	2	100,0	NS	
	III	82	44		17,1		86	41,9		35	62,9		
Salmon et Durie	A	64	39		21,9		67	44,8		30	63,3		
	B	16	19	0,122	18,8	NS	16	31,2	0,13	5	60,0	NS	
ISS	1	5	38		37,5		8	62,5		5	40,0		
	2	7	13	NS	0	0,15	8	62,5	NS	5	100,0	NS	
	3	4	50		25		8	50		4	75,0		
Nombre de lignes antérieures	1	18	28		16		26	61,5		16	62,5		
	2	17	39		21,4		30	33,3		10	60,0		
	3	11	39	NS	16,7	NS	18	38,9	0,067	7	71,4	NS	
	4 ou plus	19	35		24,1		30	36,7		10	60,0		
Nombre de lignes antérieures	< = 2	53	34		18,9		56	46,4		26	61,5		
	> = 3	47	36	NS	21,3	NS	48	37,5	0,087	17	64,7	NS	
Nombre d'autogreffes antérieures	0-1	70	40		21,4		72	45,8		33	63,6		
	> = 2	32	25	NS	15,6	NS	34	32,4	NS	10	60,0	NS	
Thalidomide avant greffe	Non	67	40		22,4		68	38,2		26	57,7		
	oui	25	36	NS	20	NS	28	53,6	NS	14	78,6	NS	
Lénalidomide avant greffe	non	50	34		18		52	51,9		26	73,1		
	oui	42	43	NS	26,2	NS	44	31,8	0,073	14	50,0	NS	
Bortézomib avant greffe	non	54	37		20,4		58	48,3		28	71,4		
	oui	43	37	NS	20,9	NS	43	34,9	NS	14	50,0	NS	
Nombre de nouveaux agents avant greffe	0	35	40		17,1		36	47,2		17	64,7		
	1	21	24		23,8		22	50		11	72,7		
	2	24	50	NS	29,2	NS	26	30,8	NS	7	71,4	NS	
	3	9	44		22,2		9	55,6		5	40,0		
Statut de la maladie	Non répondeur	79	41		31,8		22	36,4		8	37,5		
	répondeur	22	34	NS	16,5	0,05	83	42,2	NS	34	67,6	NS	

Tableau 7 : Analyse univariée des caractéristiques des patients sur la survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4, de grade 3 à 4, de GvH chronique et de GvH chronique extensive.

b) Influence des caractéristiques des donneurs et du greffon

- Données significatives

Le sexe féminin du donneur s'avère de pronostic défavorable pour la survenue de GvH aiguë, GvH chronique et de GvH chronique extensive, et ceci très probablement par le pronostic défavorable important lors de l'existence d'un sex mismatch (57,7% vs 27,6% pour une GvH aiguë de grade 2 à 4, 34,6% vs 14,5% pour une GvH aiguë de grade 3 à 4, 63% vs 34% pour une GvH chronique et 70,6% vs 57,7% pour une GvH chronique extensive) .

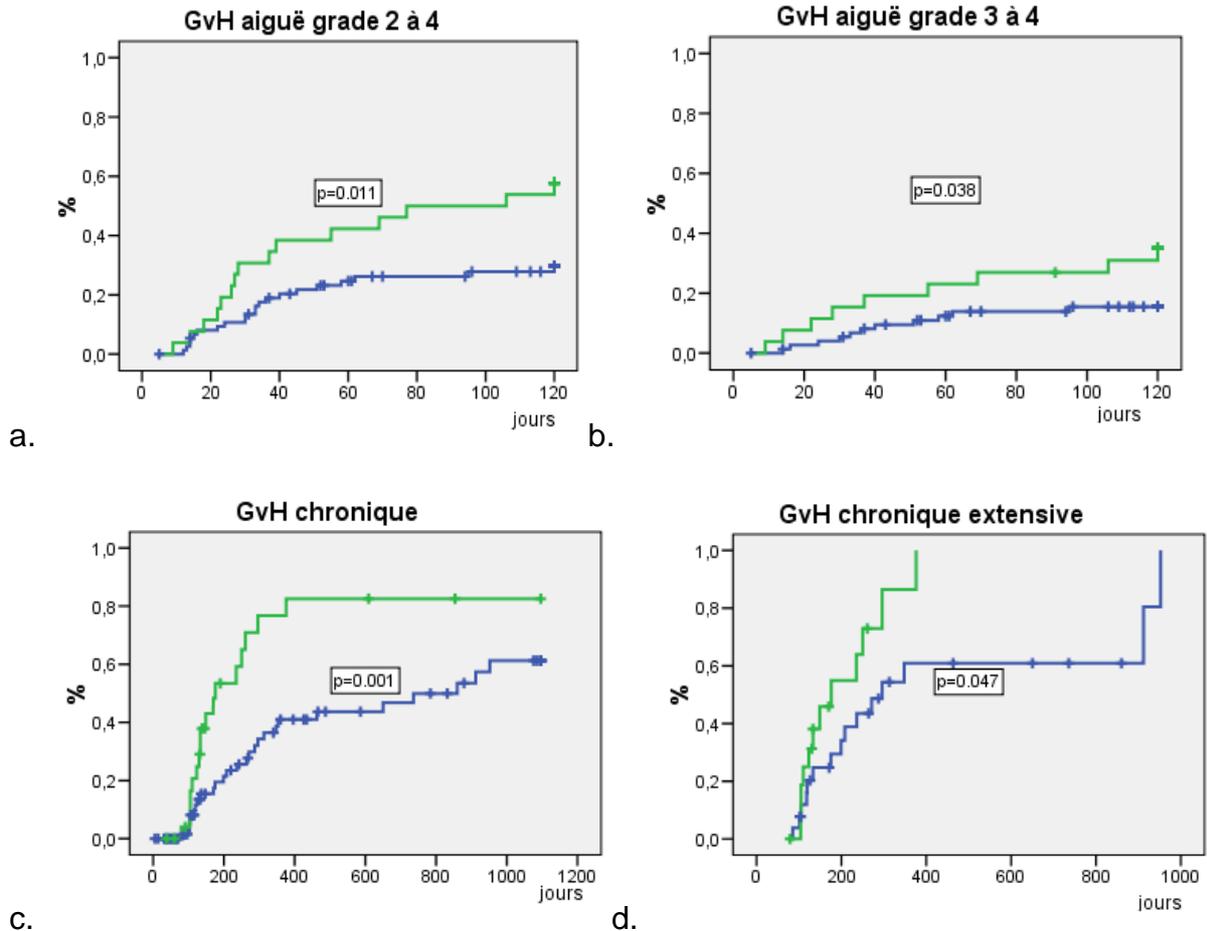


Figure 9 : survenue de GvH aiguë grade 2 à 4 (a), grade 3 à 4 (b), chronique (c), et chronique extensive (d) selon l'existence (vert) ou non (bleu) d'un sex mismatch.

L'âge du donneur élevé est significativement associé à la survenue de GvH chronique (48% vs 35%, $p=0.033$).

Un nombre de cellules nucléées élevé est également significativement associé à la survenue de GvH chronique (59% vs 23%).

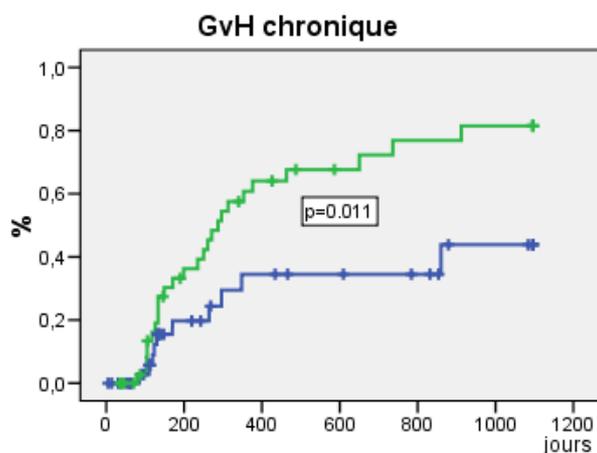


Figure 10 : survenue de GvH chronique selon un nombre de cellules nucléées supérieur (vert) ou inférieur (bleu) à $6,38 \cdot 10^8$ cellules/kg.

Il existe une tendance à la significativité pour un âge du donneur élevé et la survenue de GvH aiguë grade 2 à 4 (43% 27,5%, $p=0,09$).

- Données non significatives.

La présence d'un risque CMV comme les statuts sérologiques des donneurs et receveurs ne sont pas significativement associés à la survenue de GvH.

		GvHaiguë 24 (n=102, 35,3%)		GvH aiguë 34 (n= 102, 19,6%)		GvH chronique (n=106, 41,5%)		GvHc extensive (n=43, 62,8%)				
		n	%	p	%	p	n	%	p	n	%	p
Sexe ratio donneur	masculin	60	27	0,067	13,3	0,075	62	32,3	0,02	19	57,9	0,035
	féminin	42	48		28,6		44	54,5		24	66,7	
Présence d'un sexe mismatch	Non	76	28	0,011	14,5	0,038	79	34,2	0,001	26	57,7	0,047
	oui	26	58		34,6		27	63		17	70,6	
Age du donneur	<43,8 ans	51	28	0,092	15,7	NS	51	35,3	0,033	17	64,7	NS
	> 43,8 ans	51	43		23,5		52	48,1		25	60,0	
Statut CMV donneur	négatif	58	38	NS	22,4	NS	60	36,7	NS	21	61,9	NS
	positif	44	32		15,9		46	47,8		22	63,6	
Statut CMV receveur	négatif	43	37	NS	18,6	NS	46	37	0,068	17	64,7	NS
	positif	58	35		20,7		59	44,1		25	60,0	
Risque CMV	non	91	36	NS	19,8	NS	94	40,4	NS	37	62,2	NS
	oui	10	30		20		11	45,5		5	60,0	
Nombre cellules nucléées (10^8/kg)	<6.38	44	36	NS	20,5	NS	44	22,7	0,011	10	60,0	NS
	>6.38	40	38		20		44	59,1		25	52,0	
Nombre cellules CD34+ (10^6/kg)	<4.27	47	36	NS	19,1	NS	47	34	0,104	16	50,0	NS
	>4.27	43	37		18,6		47	53,2		24	66,7	

Tableau 8 : Analyse univariée des caractéristiques des donneurs et des greffons sur la survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4, de grade 3 à 4, de GvH chronique et de GvH chronique extensive.

c) Influence des modalités de l'allogreffe.

- Données significatives

Parmi les conditionnements réduits, le conditionnement par fludarabine et ICT est protecteur de la GvH aiguë (5,3% vs 25 à 58%, $p=0.009$), mais le groupe de patients concernés est restreint ($n=19$).

La survenue de GvH chronique est significativement associée à l'administration de CSP :

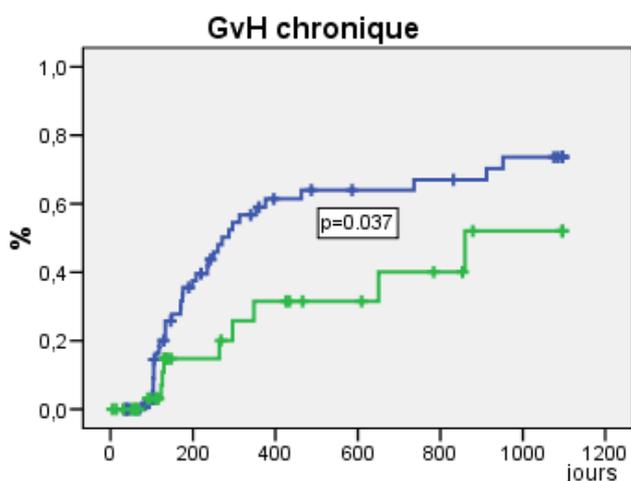


Figure 11 : survenue de GvH chronique selon l'origine du greffon : moelle (vert) ou CSP (bleu)

- Données non significatives.

La réalisation d'un conditionnement réduit ou myéloablatif, d'une irradiation corporelle totale ou l'administration de SAL n'ont pas d'influence sur la survenue de GvH.

		GvHaiguë 24 (n=102, 35,3%)			GvH aiguë 34 (n= 102, 19,6%)			GvH chronique (n=106, 41,5%)			GvHc extensive (n=43, 62,8%)		
		n	%	p	%	p	n	%	p	n	%	p	
Donneur	Familial	71	37	NS	19,7	NS	72	45,8	NS	33	60,6	NS	
	Fichier	31	32		19,4		34	32,4		10	70,0		
Origine du greffon	CSP	61	39	NS	23	NS	65	53,8	0,037	34	67,6	NS	
	Moëlle	41	29		14,6		41	22		9	44,4		
Détail du conditionnement	Fludarabine-Melphalan-ICT	19	58	0,02 (2 ≠ autres)	26,3	NS	21	28,6	NS	6	50,0	NS	
	Fludarabine-ICT	19	5,3		5,3		19	57,9		11	72,7		
	Fludarabine-Busulfan-SAL	31	42		22,6		33	60,6		20	70,0		
	Fludarabine-Melphalan-	7	57		42,9		7	28,6		2	50,0		
	Fluda-Treosulfan-SAL	4	25		25		4	25					
	Cyclophosphamide-Busulfan	10	20		20		10	40		4	25,0		
	Cyclophosmaïde-ICT	12	33		8,3		12	0					
Conditionnement	Réduit	62	21	NS	21,2	NS	84	47,6	NS	39	66,7	NS	
	myéloablatif	73	14		13,6		22	18,2		4	25,0		
Conditionnement réduit	Fludarabine-Melphalan-ICT	19	26	NS	57,9	0,009 (2 ≠ 1,3,4)	21	28,6	NS	6	50,0	NS	
	Fludarabine-ICT	19	5,3		5,3		19	57,9		11	72,7		
	Fludarabine-Busulfan-SAL	31	23		41,9		33	60,6		20	70,0		
	Fludarabine-Melphalan-	7	43		57,1		7	28,6		2	50,0		
	Fluda-Treosulfan-SAL	4	25		25		4	25					
Administration de SAL	non	57	32	NS	17,5	NS	59	37,3	NS	22	59,1	NS	
	oui	45	40		22,2		47	46,8		21	66,7		
Nombre de jours de SAL	0	57	32	NS	17,5	NS	59	37,3	NS	22	59,1	NS	
	1	4	25		0		5	80		4	100,0		
	2	15	47		33,3		16	43,8		6	66,7		
	3	23	39		17,4		23	39,1		9	55,6		
	5	1	0		0		1	100		1	100,0		
Délai entre la fin du SAL et la greffe	1	15	27	NS	13,3	NS	16	43,8	NS	7	85,7	0,08 (3 ≠ 1,4)	
	2	12	42		8,3		12	50		5	40,0		
	3	2	50		50		2	50		1	100,0		
	4	9	56		33,3		10	60		6	66,7		
	5	5	40		40		5	20		1	100,0		
Nombre de jours de SAL	0	57	32	NS	17,5	NS	59	37,3	NS	22	59,1	NS	
	≤ 2	19	42		26,3		21	52,4		10	80,0		
	≥ 3	24	38	16,7	24	41,7	10	60,0					
ICT	non	54	41	NS	24,1	NS	58	50	NS	28	60,7	NS	
	oui	48	29		14,6		48	31,2		15	66,7		

Tableau 9 : Analyse univariée des modalités de l'allogreffe sur la survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4, de grade 3 à 4, de GvH chronique et de GvH chronique extensive.

d) Influence des données en post-greffe

- Données significatives

La survenue d'une GvH aiguë est significativement associée à l'existence de complications infectieuses, (44% vs 21%), comme l'absence de récupération des plaquettes (37,5% vs 18,5%). Cependant, ces résultats ne sont pas prédictifs de GvH. En effet, la majoration du traitement immunosuppresseur en cas de GvH entraîne une augmentation du risque de complications infectieuses, et la survenue d'une GvH entraîne également un retard à la sortie d'aplasie.

Il existe par ailleurs une tendance à la significativité pour la survenue de GvH chronique chez un patient ayant déjà présenté une GvH aiguë de grade 3 à 4 (42% vs 39%, p= 0,076).

- Données non significatives.

Un chimérisme 100% donneur à J100 n'influence pas la survenue de GvH.

		GvHaiguë 24 (n=102, 35,3%)		GvH aiguë 34 (n= 102, 19,6%)		GvH chronique (n=106, 41,5%)			GvHc extensive (n=43, 62,8%)			
		n	%	p	%	p	n	%	p	n	%	p
Temps de récupération PNN > 500	< 18j	49	37	NS	20,4	NS	53	45,3	NS	23	52,2	0,033
	> 18j	47	36		19,1		47	40,4		19	73,7	
Récupération plaq > 50 000	non	8	38	NS	37,5	0,03	8	25	NS	2	50,0	NS
	oui	81	37		18,5		82	47,6		38	63,2	
Temps de récupération plaq > 50 000	< 14j	39	31	0,174	15,4	NS	39	61,5	0,07	23	56,5	NS
	> 14j	37	46		92,6		37	35,1		13	61,5	
chimérisme J100	100%	68	40	NS	22,1	NS	70	40	NS	27	59,3	NS
	partiel	25	32		16		25	56		14	64,3	
Infections	non	33	21	0,036	9,1	0,069	33	45,5	NS	15	73,3	NS
	oui	59	44		25,4		60	43,3		25	60,0	
GvH aiguë	non						50	38	NS	19	52,6	NS
	oui						55	45,5		24	70,8	
GvH aiguë 24	non						66	42,4	NS	27	63,0	NS
	oui						40	40		16	62,5	
GvH aiguë 34	non						83	42,2	0,076	34	61,8	NS
	oui						23	39,1		9	66,7	

Tableau 10 : Analyse univariée des données post-greffe sur la survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4, de grade 3 à 4, de GvH chronique et de GvH chronique extensive.

4) Analyse multivariée des facteurs de risque de GvH aiguë et chronique.

La survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4 est associée, en analyse multivariée, uniquement à la survenue de complications infectieuses en post-greffe. La présence d'un isotype IgG, d'un sex mismatch, d'un âge élevé chez le donneur, et le nombre d'autogreffe antérieurs ne sont pas significatifs.

GvH aiguë grade 2 à 4			
Données	p	HR	IC 95%
Présence d'un sex mismatch	0,014	2,30	1,19-4,47
Isotype IgG	0,067	0,54	0,27-1,06

La survenue d'une GvH aiguë de grade 3 à 4 est associée à la présence d'un sex mismatch et à l'absence de récupération plaquettaire. L'isotype IgG, le statut répondeur de la maladie et la survenue de complications infectieuses ne sont plus significatives.

GvH aiguë grade 3 à 4			
Données	p	HR	IC 95%
Présence d'un sex mismatch	0,032	4,20	1,14-15,6
Isotype IgG	0,026	0,32	0,12-0,87
Statut de la maladie répondeur	0,039	0,37	0,15-0,95
<i>sexe receveur masculin</i>	<i>0,12</i>	<i>2,88</i>	<i>0,75-11,1</i>

La survenue de GvH chronique est associée à la présence d'un sex mismatch, et à l'utilisation de CSP comme greffon. Un délai court entre le diagnostic et la greffe, le nombre de lignes antérieures, le statut de la maladie, et l'administration de lénalinomide ne sont plus significatifs. (observations enlevées 20%, donc lenalidomide et nombre de cellules nucléées exclues)

GvH chronique			
Données	p	HR	IC 95%
Présence d'un sex mismatch	0,006	2,49	1,29-4,80
Greffon: moelle	0,041	0,77	0,6-0,98
<i>âge donneur < 43,8 ans</i>	<i>0,24</i>	<i>1,47</i>	<i>0,75-2,89</i>
<i>Statut CMV positif patient</i>	<i>0,13</i>	<i>1,53</i>	<i>0,65-2,57</i>
<i>Lignes antérieures ≤ 2</i>	<i>0,23</i>	<i>0,80</i>	<i>0,39-1,69</i>
<i>Délai diagnostic-greffe < 870j</i>	<i>0,4</i>	<i>0,86</i>	<i>0,42-1,77</i>

La survenue de GvH chronique extensive est associée à la présence d'un sex mismatch, un temps de récupération de la numération des neutrophiles supérieur à la médiane. La réalisation d'un conditionnement réduit, la survenue d'une GvH aiguë et le sexe du receveur ne sont plus associés à un risque significatif.

GvH chronique extensive			
Données	p	HR	IC 95%
Présence d'un sex mismatch	0,054	2,21	0,99-4,95
<i>Sexe du receveur masculin</i>	<i>0,68</i>	<i>0,80</i>	<i>0,28-2,3</i>

5) Analyse de l'influence de l'introduction des nouveaux agents thérapeutiques.

Lors de l'étude de l'ensemble de notre cohorte, l'administration de lenalidomide, thalidomide, ou bortézomib avant la greffe n'ont pas d'influence en analyse

multivariée sur les données de survie globale, survie sans progression, incidence des rechutes, mortalité non liée à la rechute, survenue de GvH aiguë ou chronique.

De même, le fait que les patients aient reçu ou non un de ces nouveaux agents n'influence pas les données de survie ou de survenue de GvH.

Afin de pouvoir comparer les patients sur une période où ceux-ci ont pu bénéficier des mêmes avancées thérapeutiques avant la greffe, nous nous sommes focalisés sur les allogreffes ayant eu lieu après 2005 et les patients pour lesquels nous disposions de l'ensemble des données concernant l'administration de bortézomib, thalidomide ou lénalidomide avant la greffe.

Cette cohorte comporte 57 patients, pour lesquels les données de survie globale sont à 56.1%, PFS à 35.1%, rechute à 42.1%, TRM à 22.8%,

Il s'avère que l'administration de bortézomib avant la greffe influence de façon péjorative la survie globale (48.6% vs 68.2%, $p=0.02$) en analyse univariée. Ceci n'est cependant pas retrouvé lors de l'analyse multivariée. L'administration de lénalidomide ou de thalidomide n'a pas d'influence sur la survie globale, la PFS, la rechute ou la TRM. L'administration de ces 3 molécules n'a pas d'influence sur la survenue de GvH aiguë de grade 2 à 4, 3 à 4, chronique ou chronique extensive.

DISCUSSION-CONCLUSION

1) Etat actuel de l'allogreffe dans le myélome : revue de l'expérience sur les 10 dernières années sur 3 centres

L'objectif principal de cette étude était donc de réaliser un état des lieux actuel de l'allogreffe dans le myélome, la place de cette dernière étant à l'heure actuelle encore le sujet de nombreuses controverses. Pour ce faire, nous avons donc réalisé une étude rétrospective, multicentrique, comportant 106 patients allogreffés pour la 1^{ère} fois dans le cadre d'un myélome multiple, de janvier 2001 à novembre 2011, avec un donneur présentant une histocompatibilité à 10/10, le greffon étant issu de moelle ou de CSP.

Les résultats retrouvés dans cette étude rétrospective sont globalement en relative adéquation avec les revues de littérature antérieures réalisées chez les patients allogreffés dans le cadre d'un myélome multiple, bien que ceux-ci soient très variables.

En effet, dans notre étude, les taux à 3 ans de survie globale, survie sans progression, rechute, et mortalité non liée à la rechute sont respectivement de 50,9%, 32,1%, 46,2% et 21,7%.

Une étude récente, réalisée par Lokhorst, permettait un récapitulatif des données antérieures²⁸ (cf tableau 11), où seule la dernière étude de l'HOVON 50 manquait (OS à 3 ans 76%, PFS à 3 ans : 45%)

Table 1. Phase II Trials of Reduced Intensity Allogeneic Transplantation From Related and Unrelated Donors With or Without a Planned Prior Autologous Transplant for the Treatment of Multiple Myeloma											
Reference	No.		Regimen	No. Planned Prior Autologous Transplant	GVHD Prophylaxis	%					
	Total Patients	From Matched Unrelated Donors				Graft Chim	AGVHD, 2-4	CGVH	TRM	CR	Survival at (year)
Rotta ²⁶	102	0	Total-body irradiation 12 Gy, ± fludarabine	102	Cyclosporine Tacrolimus Mycophenolic acid	100	42	74	18	62	64 (5)
Bruno ²⁷	100	0	Total-body irradiation 2 Gy	96	Cyclosporine Mycophenolic acid	97	38	50	11	53	65 (5)
Lee ²⁸	45*	12	High-dose melphalan 100 (total-body irradiation 2 Gy, fludarabine)	12	Cyclosporine	89	58	13	38	64	36 (3) 86†
Gerull ²⁹	52	20	Total-body irradiation 2 Gy, fludarabine	0	Cyclosporine Mycophenolic acid	90	37	70	17	27	41 (1,5)
Mohity ³⁰	41		Busulfan, fludarabine, antithymocyte globulin	0	Cyclosporine Methotrexate (13)	98	36	41	17	24	62 (2)
Kroger ³¹	49	49	High-dose melphalan 140, fludarabine, antithymocyte globulin	NR	Cyclosporine Methotrexate	NR	25	35	25	49	26 (5)
Majolino ³²	53	0	Thiotepa, fludarabine, melphalan	NR	Cyclosporine Methotrexate	80	45	64	13	62	45 (3)
Van Dorp ³³	59	16	Total-body irradiation 2 Gy, ± fludarabine, ± antithymocyte globulin	36	Cyclosporine Mycophenolic acid	95	44	54	9	32	82 (2)
Vesole ³⁴	23	0	Fludarabine Cyclophosphamide	23	Cyclosporine Steroid		17 (> 3)	39	9	33	78 (2)
Einsele ³⁵	22	15	Total-body irradiation 2 Gy, fludarabine, cyclophosphamide	0	Antithymocyte globulin Cyclosporine Mycophenolic acid	NR	38	32	23	27	26 (2)

Abbreviations: GVHD, graft-versus-host-disease; AGVHD, acute graft-versus-host disease; CGVH, chronic graft-versus-host-disease; TRM, transplant-related mortality rate; CR, complete response rate; NR, not reported.
*Fourteen patients given donor lymphocyte infusion.

Tableau 11: Lokhorst, Henk, Hermann Einsele, et al. « International Myeloma Working Group Consensus Statement Regarding the Current Status of Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma ». *Journal of Clinical Oncology* 28, n°. 29 : 4521-4530.

L'ensemble de ces études retrouve des résultats très hétérogènes de prime abord. Cependant, les stratégies thérapeutiques, les objectifs d'étude choisis et les données statistiques le sont dès le design de ces études. Il n'existe donc pas de comparaison objective et reproductible possible de l'ensemble de ces résultats.

Concernant notre étude, il apparaît que les éléments prédictifs d'une meilleure survie globale sont très restreints, ne comprenant que la présence d'un isotype IgG, le statut répondeur de la maladie avant la greffe, et le sexe féminin du patient. De façon très proche de la significativité, la réalisation d'un conditionnement myéloablatif s'avère délétère, avec une moins bonne survie globale

La PFS est, de façon assez semblable à la survie globale, significativement meilleure pour les patients présentant un isotype IgG et un statut répondeur de la maladie avant greffe.

Dans ce cas, l'allogreffe ne paraît pas être une bonne alternative thérapeutique pour les patients réfractaires ou en échec. Il est en effet nécessaire d'adopter les stratégies thérapeutiques les plus appropriées pour amener les patients à la greffe en meilleure réponse possible, attitude thérapeutique pour laquelle la place des nouveaux agents thérapeutiques est à définir.

La survenue de rechute est majorée en cas d'isotype IgD. La NRM est associée de façon favorable à la présence d'un isotype IgG chez le patient.

Au final, le nombre restreint de données significatives en termes de survie peut être expliqué par différents biais, comme l'hétérogénéité de prise en charge du myélome dans le cadre de l'allogreffe entre les différents centres, probablement secondaire à l'absence de données significatives dans les études antérieures. Il existait en effet dans l'étude rétrospective de l'EBMT 26 conditionnements différents¹⁵ pour un total de 430 patients allogreffés. De même, sur notre étude d'une centaine de patients issus de 3 centres différents, nous trouvons déjà 7 types de conditionnements différents, et ce malgré une volonté d'homogénéisation de la cohorte.

Un autre biais réside en l'hétérogénéité des patients en terme de critères pronostiques, mais trop peu nombreux pour que les sous-groupes de patients concernés puissent posséder un poids statistique suffisant.

Notre étude des facteurs pronostiques de GvH confirme l'existence de données prédictives pour la plupart déjà antérieurement décrites.

Le risque de GvH aiguë est associé à la présence d'un sex mismatch. Les patients présentant un isotype IgG et un statut répondeur de la maladie avant la greffe ont un risque diminué de survenue de GvH aiguë.

De plus, les patients greffés avec des cellules souches issues de CSP présente en effet un risque accru de GvH chronique en comparaison avec les patients greffés à partir de moelle osseuse. Il est également décrit un risque significativement plus élevé de GvH chronique en présence d'un sex mismatch.

En ce qui concerne l'influence de l'administration des nouveaux agents thérapeutiques avant la greffe, aucune des 3 molécules étudiées ici n'influence le risque de survenue de GvH. L'immunomodulation induite par ces agents n'a donc pas d'influence sur la survenue de GvH en post-greffe lorsque ceux-ci sont administrés lors des lignes antérieures.

2) Quelle influence des nouveaux agents thérapeutiques sur l'allogreffe ?

Les données antérieures présentes dans la littérature concernent essentiellement l'étude de ces nouveaux agents lorsqu'ils sont administrés en post-greffe dans le cadre de lignes de rattrapage^{29 26 27}. Il s'avère que ces molécules restent tout aussi efficaces dans l'ensemble, sans pour autant majorer le risque de GvH dans la plupart des cas.

Il existe cependant très peu de données sur l'étude de l'influence de l'administration lors des lignes antérieures à la greffe de ces molécules, probablement du fait de cohortes de patients concernés trop récentes pour pouvoir étudier des données de survie à long terme.

Notre étude ne retrouve pas d'influence statistiquement significative de l'administration de ces nouveaux agents thérapeutiques avant la greffe sur les données de survie comme sur la survenue de GvH aiguë et chronique. Néanmoins, la cohorte de patients ayant pu bénéficier de ces avancées thérapeutiques avant la greffe est extrêmement limitée, puisqu'elle comprend principalement les patients allogreffés après 2005, réduisant de moitié la cohorte étudiée ici. Il serait donc intéressant de poursuivre dans le temps, et sur une cohorte élargie, l'étude de l'influence de ces nouvelles molécules.

Un autre angle d'étude serait également perspicace au vu des avancées récentes parallèles à l'arrivée de ces nouvelles molécules. Les techniques d'étude de la maladie résiduelle dans le myélome se sont en effet considérablement développées ces dernières années, bien que celles-ci soient appliquées dans le cadre d'études protocolaires et non en routine clinique.

En effet, la définition de la rémission complète repose actuellement sur des techniques de détection du pic monoclonal (électrophorèse, immunofixation), de dosage des chaînes légères libres, et de cytologie (plasmocytose médullaire), ne permettant pas un seuil de détection de la maladie résiduelle très sensible. D'autres méthodes ont donc été développées, avec l'idée d'augmenter la sensibilité de ces examens et d'abaisser le seuil de détection de la maladie résiduelle. Les méthodes de PCR, comprenant la PCR-ASO (Polymerase Chain Reaction Allele-Specific

Oligonucleotides), la PCR semi-quantitative fluorescente et quantitative en temps réel (RQ-PCR)³⁰, permettent des détections extrêmement sensibles de la maladie résiduelle, avec un seuil de l'ordre de 10^{-6} . Toutefois, ces procédures sont longues et coûteuses, donc peu applicables, même lors d'essais cliniques. Elles nécessitent en effet de définir la séquence d'intérêt des sondes d'hybridation patient par patient. Une autre alternative étudiée récemment consiste en l'analyse de la maladie résiduelle par cytométrie en flux. Le seuil de détection est de 0.01%. Cette technique présente de bons résultats en termes de sensibilité, spécificité, reproductibilité et faisabilité à large échelle, avec des informations pronostiques similaires. L'intérêt principal de ces nouvelles techniques de mesure de la maladie résiduelle dans notre cas réside dans la démonstration récente de rémissions complètes moléculaires persistantes avec un impact pronostique positif sur la survie globale³¹ chez des patients traités par bortézomib, thalidomide et dexaméthasone.

Au vu de nos résultats retrouvant un impact très important du statut de la maladie avant la greffe, la possibilité de pouvoir affiner le statut du patient serait un outil utile prédictif avant la réalisation d'une allogreffe. De plus, les patients présentant une rémission moléculaire persistante bénéficieraient-ils encore de l'allogreffe en termes de survie ?

3) Reste-t-il une place pour l'allogreffe dans le myélome ?

L'allogreffe dans le myélome est une thérapeutique envisageable pour des patients jeunes, d'âge inférieur à 65 ans et ayant un donneur HLA identique. L'âge médian au diagnostic étant de 69 ans, la population des patients concernés par cette question est déjà d'elle-même considérablement réduite.

Cependant, au sein de cette population de patients éligibles à l'allogreffe, la place de celle-ci est sujette à de nombreuses controverses.

En effet, l'arrivée depuis les 10 dernières années de nouvelles cibles thérapeutiques tels que les immunomodulateurs et les inhibiteurs du protéasome, associé aux schémas maintenant bien établis d'intensification thérapeutique par autogreffe, a permis une augmentation considérable des taux de réponse et de survie globale, et demeure un standard dans la prise en charge des patients jeunes nouvellement diagnostiqués³. Toutefois, le risque de rechute persiste de façon continue. Dans ce cadre, l'allogreffe reste actuellement la seule thérapeutique ayant fait preuve de l'obtention d'un plateau dans les courbes de survie globale, donc d'un potentiel curateur⁹. Sa place reste largement débattue en raison d'une NRM élevée, entraînant une surmortalité précoce, bien que celle-ci tende à diminuer ces dernières années devant l'amélioration des modalités de conditionnement (fractionnement de l'irradiation corporelle totale, doses ajustées de Busulfan) et de soins de support en post-greffe (thérapeutiques anti-infectieuses, prise en charge de la GvH et de la maladie veino-occlusive du foie). Cependant, du fait de cette mortalité précoce, plusieurs études ont confirmé le fait qu'il n'existe pas d'avantage, en terme de survie globale et de PFS, pour l'allogreffe à conditionnement réduit en comparaison avec une intensification par autogreffe en première ligne de traitement¹⁷. De plus, l'essor relativement récent des nouveaux agents thérapeutiques ne permet que trop peu de recul pour pouvoir évaluer et comparer les courbes de survie globale et de survie sans progression entre allogreffe et traitement d'induction comprenant ces nouveaux agents.

En effet, la place des nouveaux agents thérapeutiques a été beaucoup plus largement étudiée en combinaison avec les chimiothérapies conventionnelles dans le

cadre d'intensifications thérapeutiques par autogreffe chez les patients jeunes, ou chez les patients plus âgés, et montrent un intérêt en comparaison avec ces molécules conventionnelles seules, quelque soit le stade du traitement (induction, maintenance, rattrapage).

Pour les phases d'induction, l'essai du HOVON 50³² retrouve pour l'association thalidomide avec adriamycine et dexaméthasone et suivi d'une autogreffe pour les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible une PFS médiane à 34 mois et une survie médiane de 73 mois. Le bortézomib, étudié en induction dans le cadre du protocole IFM 2005-01³³, en association avec la dexaméthasone et suivi d'une autogreffe retrouve une PFS médiane à 36 mois, et une OS à 3 ans de 81.4%. Enfin, le lénalidomide, quoique non recommandé en induction à l'heure actuelle, a été étudié par le groupe ECOG³⁴, qui retrouvait pour le bras lenalidomide et dexaméthasone à faibles doses une OS à 1 an de 96%, et de 87% dans le bras lenalidomide et dexaméthasone à fortes doses.

En traitement de maintenance, le thalidomide a été étudié par Attal et al.³⁵, après une induction par VAD plus autogreffe, et en association avec du pamidronate. L'OS à 4 ans était de 87%. Spencer et al.³⁶ retrouvaient une OS à 3 ans de 86% pour les patients recevant du thalidomide en maintenance pendant 12 mois, après une simple autogreffe. Le bortézomib a été étudié dans l'essai du HOVON 65³⁷, pour des patients présentant un myélome nouvellement diagnostiqué, après une induction par l'association de bortézomib, doxorubicine et dexaméthasone suivie d'une autogreffe, et une maintenance comprenant les mêmes molécules, des taux médians de PFS de 35 mois, et une OS à 5 ans de 61%. Le lenalidomide a été étudié en maintenance par l'IFM 2005-02³⁸, chez des patients de moins de 65 ans, non progressifs après une 1^{ère} ligne d'induction. La PFS médiane était de 41 mois, et l'OS à 4 ans

supérieure à 70%.

L'étude de ces molécules dans le cadre de traitements de rattrapage est beaucoup plus délicate, les attitudes thérapeutiques avant la rechute étant extrêmement variables, ainsi que celles adoptées pour le traitement de rattrapage en lui-même. Cependant, chez des patients présentant un MM réfractaire ou en rechute, un traitement de rattrapage associant bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone et thalidomide montrait une PFS médiane à 14 mois, et une OS médiane à 26 mois³⁹. Un essai de phase 1/2⁴⁰ associait bortezomib avec melphalan hautes doses suivi d'une autogreffe en tandem chez des patients réfractaires primaires. La PFS médiane était de 15 mois, l'OS de 35 mois. Enfin, en ce qui concerne le lenalidomide, une étude rétrospective, multicentrique, pour les patients avec un MM réfractaire ou en rechute et ayant bénéficié du lenalidomide⁴¹, montrait une OS médiane à 17.4 mois.

Ces différents résultats démontrent la complexité actuelle existant dans la comparaison de l'efficacité de ces différentes stratégies thérapeutiques. En effet, les études prospectives randomisant les patients éligibles à l'allogreffe selon l'existence d'un donneur ou non HLA-compatible, ne comportent pas pour la majeure partie d'entre elles de stratégies thérapeutiques incluant ces nouvelles molécules dans le bras des patients non allogreffés. L'allogreffe et ces nouvelles molécules ne sont cependant pas mutuellement exclusives.

En outre, il reste légitime de se poser la question de la place de l'allogreffe chez certaines catégories, réduites, de patients éligibles à l'allogreffe présentant des facteurs de mauvais pronostic, comme l'absence de réponse optimale après le traitement d'induction (comme une rémission complète ou une très bonne réponse

partielle), la présence de critères cytogénétiques, et les scores pronostiques au diagnostic.

Les données concernant les patients présentant des anomalies cytogénétiques et un score pronostic initial de mauvais pronostic sont trop peu nombreuses pour étayer une conclusion à l'heure actuelle. Nous pouvons néanmoins conclure, au vu des résultats de cette étude, que les patients en maladie stable ou progressive avant l'allogreffe ne retirent que très peu de bénéfices de celle-ci, puisqu'ils présentent une OS de l'ordre de 41% et une PFS à 23% à 3 ans.

Les recommandations récentes de l'association de l'IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) et de la SFGM-TC (Société Française de Greffe de Moelle) confirment l'indication d'allogreffe pour certains patients avec un myélome multiple, qui sont les patients qui pourraient retirer un bénéfice à long terme de l'allogreffe, lorsque celle-ci est proposée à un stade encore peu avancé dans l'historique des lignes thérapeutiques. L'allogreffe en 1^{ère} ligne thérapeutique est encore à débattre pour certains cas, comme les myélomes avec del(17p) et les leucémies à plasmocytes, qui présentent un pronostic extrêmement défavorable, puisqu'il n'existe pas de rémission à long terme, et ce principalement lors des rechutes.

4) Perspectives/ Conclusion.

Nous avons été confrontés à plusieurs biais qu'il conviendrait d'éliminer afin de mieux cerner la situation actuelle de l'allogreffe dans le myélome.

L'uniformisation des conditionnements serait indispensable à la comparaison de cohortes de patients dans le cadre d'études multicentriques, bien que ceci soit très difficilement applicable en pratique clinique. Cependant, la multitude d'attitudes thérapeutiques adoptées dans les différents centres découle du fait même que les études ne retrouvent pas de conditionnements significativement supérieurs, du fait même d'effectifs trop petits pour être significatifs...

L'étude de l'influence des nouveaux agents thérapeutiques administrés avant greffe requiert un élargissement des cohortes des patients dans le temps et sur d'autres centres afin d'obtenir des données plus significatives.

D'autres facteurs pronostiques sont également à prendre en compte et à évaluer en terme d'influence sur les données de survie, comme les facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic, les classifications pronostiques au diagnostic initial, comme l'IPSS, ou l'étude de la maladie résiduelle par les nouvelles techniques afin d'affiner le statut pré-greffe du patient.

L'indication d'allogreffe dans le myélome est une question qui a été amplement débattue dans le passé et continue à l'être à l'heure actuelle. Certaines réponses ont d'ailleurs pu être apportées, comme le peu de bénéfices de cette procédure en première ligne thérapeutique, l'amélioration de la survie précoce non liée à la rechute avec la mise en place des conditionnements réduits, l'amélioration des modalités d'administration des conditionnements et des soins de support en post-greffe.

Notre travail, bien que rétrospectif, nous a permis d'étudier une cohorte de 106 patients, avec des conditions d'allogreffe relativement homogènes, celles-ci ayant eu lieu récemment, sur les 10 dernières années.

Certains critères, comme l'isotype IgG de meilleur pronostic tant sur les données de survie que de survenue de GvH, et le sexe masculin du receveur, de pronostic défavorable sur la survie globale, ne peuvent être modifiés.

Cependant, d'autres critères seraient à prendre en compte dans les stratégies actuelles d'indication de l'allogreffe, comme le statut du patient à la greffe et le type de conditionnement réalisé. Il apparaît en effet très important dans notre étude que les patients soient répondeurs avant la greffe. La réalisation d'un conditionnement myéloablatif influence négativement la survie globale, par le biais d'une toxicité du traitement majorée. Nous observons cependant une diminution de l'incidence des rechutes chez les patients ayant fait l'objet de ce type de conditionnement, bien que cette différence ne soit pas significative. Il existe donc un réel besoin actuel dans l'amélioration de la toxicité des conditionnements. Le choix du greffon influence également le risque de survenue de GvH. De façon optimale, il est souhaitable d'éviter les greffons issus de cellules souches périphériques et présentant un sex mismatch avec le receveur.

En conclusion, l'allogreffe dans le cadre du myélome a toujours une place à l'heure actuelle, mais pour des patients précis, éligibles à cette procédure, en réponse avant la greffe, à un temps précis de la stratégie de prise en charge de cette pathologie, qui ne doit être ni trop précoce ni trop tardif, selon des modalités de réalisation de l'allogreffe qui tendent à se préciser, et avec un choix optimal du greffon.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kyle, R. A. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British Journal of Haematology* **111**, 1035–1044 (2000).
2. Siegel, R. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **62**, 220–241 (2012).
3. Attal, M. *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N. Engl. J. Med.* **335**, 91–97 (1996).
4. Koreth, J. *et al.* High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 183–196 (2007).
5. Cavo, M. *et al.* International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* **117**, 6063–6073 (2011).
6. Mitsiades, N. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* **99**, 4524–4530 (2002).
7. Gahrton, G. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1267–1273 (1991).
8. Bensinger, W. I. *et al.* Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* **88**, 2787–2793 (1996).
9. Barlogie, B. *et al.* Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J. Clin. Oncol.* **24**, 929–936 (2006).
10. Lokhorst, H. M. *et al.* Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1728–1733 (2003).
11. Storb, R. *et al.* Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* **89**, 3048–3054 (1997).
12. McSweeney, P. A. *et al.* Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* **97**, 3390–3400 (2001).
13. Giralt, S. *et al.* Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* **30**, 367–373 (2002).
14. Einsele, H. *et al.* Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br. J. Haematol.* **121**, 411–418 (2003).

15. Crawley, C. *et al.* Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* **109**, 3588–3594 (2007).
16. Qazilbash, M. H. *et al.* Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer* **106**, 1084–1089 (2006).
17. Lokhorst, H. M. *et al.* Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood* **119**, 6219–6225 (2012).
18. Moreau, P. Death of frontline allo-SCT in myeloma. *Blood* **119**, 6178–6179 (2012).
19. Garban, F. *et al.* Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* **107**, 3474–3480 (2006).
20. Krishnan, A. *et al.* Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* **12**, 1195–1203 (2011).
21. Rosiñol, L. *et al.* A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* **112**, 3591–3593 (2008).
22. Bruno, B. *et al.* A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1110–1120 (2007).
23. Björkstrand, B. *et al.* Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3016–3022 (2011).
24. Giaccone, L. *et al.* Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* **117**, 6721–6727 (2011).
25. Kröger, N. *et al.* Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* **104**, 3361–3363 (2004).
26. Minnema, M. C. *et al.* Lenalidomide alone or in combination with dexamethasone is highly effective in patients with relapsed multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation and increases the frequency of CD4+Foxp3+ T cells. *Leukemia* **23**, 605–607 (2009).
27. Kröger, N. *et al.* Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp. Hematol.* **34**, 770–775 (2006).
28. Lokhorst, H. *et al.* International Myeloma Working Group Consensus Statement Regarding the Current Status of Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *JCO* **28**, 4521–4530 (2010).
29. Kröger, N. *et al.* Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* **104**, 3361–3363 (2004).

30. Hart, A. J. *et al.* Minimal Residual Disease in Myeloma: Are We There Yet? *Biology of Blood and Marrow Transplantation* doi:10.1016/j.bbmt.2012.05.009
31. Ladetto, M. *et al.* Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2077–2084 (2010).
32. Lokhorst, H. M. *et al.* A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* **115**, 1113–1120 (2010).
33. Harousseau, J.-L. *et al.* Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4621–4629 (2010).
34. Rajkumar, S. V. *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **11**, 29–37 (2010).
35. Attal, M. *et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* **108**, 3289–3294 (2006).
36. Spencer, A. *et al.* Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J. Clin. Oncol.* **27**, 1788–1793 (2009).
37. Sonneveld, P. *et al.* Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *JCO* (2012).doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
38. Attal, M. *et al.* Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1782–1791 (2012).
39. Ahn, J.-S. *et al.* A comparison of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (Vel-CD) chemotherapy without and with thalidomide (Vel-CTD) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann. Hematol.* **91**, 1023–1030 (2012).
40. Nishihori, T. *et al.* Bortezomib salvage followed by a Phase I/II study of bortezomib plus high-dose melphalan and tandem autologous transplantation for patients with primary resistant myeloma. *Br. J. Haematol.* **157**, 553–563 (2012).
41. Alegre, A. *et al.* Lenalidomide is effective as salvage therapy in refractory or relapsed multiple myeloma: analysis of the Spanish Compassionate Use Registry in advanced patients. *Int. J. Hematol.* **93**, 351–360 (2011).

Auteur : Hivert Bénédicte

Date de soutenance : 13 Septembre 2012

Titre de la thèse : L'allogreffe dans le myélome : étude rétrospective multicentrique sur les 10 dernières années

Thèse, Médecine, Lille

Cadre de classement : DES d'Hématologie, option Maladies du Sang

Mots-clés : myélome, allogreffe

Résumé :

L'indication d'allogreffe dans le cadre de la prise en charge du myélome a toujours été longuement débattue et le reste encore, à l'heure de l'arrivée de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est en effet la seule thérapeutique qui a démontré l'obtention de rémissions durables, et donc un potentiel curateur. Cependant l'allogreffe pâtit encore d'une mortalité précoce élevée, de par la toxicité de cette procédure.

Nous nous sommes donc attachés à décrire une cohorte 106 patients, allogreffés dans le cadre d'un myélome multiple pour la 1^{ère} fois, avec un donneur apparenté ou non présentant une histocompatibilité à 10/10, de janvier 2001 à novembre 2011, sur les centres de Lille, Lyon et Saint Antoine.

Nos résultats retrouvent des taux à 3 ans de survie globale (OS), survie sans progression (PFS), rechute, et mortalité non liée à la rechute (NRM) respectivement de 50,9%, 32,1%, 46,2% et 21,7%. Les éléments prédictifs d'une moins bonne OS sont l'absence d'un isotype IgG (39 vs 63%), le statut non répondeur de la maladie avant la greffe (41 vs 54%), le sexe féminin du patient (43 vs 56%) et la réalisation d'un conditionnement myéloablatif (46 vs 52%). La PFS est significativement meilleure pour les patients présentant un isotype IgG (37 vs 27%) et un statut répondeur de la maladie (35 vs 23%). La survenue de rechute est majorée en cas d'isotype IgD (57 vs 48%). La NRM est associée de façon favorable à la présence d'un isotype IgG (15 vs 29%). Par ailleurs, le risque de GvH aiguë est associé à la présence d'un sex mismatch (58 vs 28%), et significativement diminué en cas d'isotype IgG (28 vs 43%) et de statut répondeur de la maladie (17 vs 32%). De plus, il existe un risque accru de GvH chronique chez les patients greffés avec des cellules souches issues de CSP (54 vs 22%) et en présence d'un sex mismatch (63 vs 34%). En ce qui concerne l'influence de l'administration des nouveaux agents thérapeutiques avant la greffe, aucune des 3 molécules étudiées ici n'influence les données de survie ou de rechute et le risque de survenue de GvH.

En conclusion, l'allogreffe dans le cadre du myélome a toujours une place à l'heure actuelle, mais pour des patients précis, éligibles à cette procédure, en réponse avant la greffe, à un temps précis de la stratégie de prise en charge de cette pathologie qui ne doit être ni trop précoce ni trop tardif, selon des modalités de réalisation de l'allogreffe qui tendent à se préciser, et avec un choix optimal du greffon.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Jouet

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thierry Facon

Monsieur le Docteur Xavier Leleu

Monsieur le Docteur Pierre Morel

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Ibrahim Yakoub-Agha

