



Université Lille 2  
Droit et Santé

UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport de la nouvelle classification cytogénétique du R-IPSS dans  
l'évaluation du pronostic des syndromes myélodysplasiques après  
allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2014 à 18h  
au Pôle formation

**Par Jordan Gauthier**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry FACON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL**

**Monsieur le Professeur Gandhi DAMAJ**

**Madame le Docteur Catherine ROCHE-LESTIENNE**

**Madame le Docteur Valérie COITEUX**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

**Travail réalisé sous le patronage de la Société Française de Greffe de  
Moelle et des Thérapies Cellulaires (SFGM-TC)**

---



« *What men want is not knowledge, but certainty.* »

Bertrand Russell

## Liste des abréviations

**AH** : Agent Hypométhylant

**AR** : Anémie Réfractaire

**AREB** : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes

**AREB-t** : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes en transformation

**ARSC** : Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en Couronne

**CM** : Caryotype Monosomal

**CI** : Chimiothérapie Intensive

**CRDM** : Cytopénies Réfractaires avec Dysplasie Multilignée

**CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques

**EBMT** : « *European society for Blood and Marrow Transplantation* » ou société européenne de greffe de sang et de moelle

**FAB** : « *French American British* » ou franco-américano-britannique

**GVH** : « *Graft Versus Host* » ou greffon contre l'hôte

**HLA** : « *Human Leukocyte Antigene* » ou antigène des leucocytes humains

**IC** : Intervalle de Confiance

**IPSS** : « *International Prognostic Scoring System* » ou score pronostique international

**IWG** : « *International Working Group* »

**LAM** : Leucémie Aiguë Myéloïde

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**R-IPSS** : « *Revised International Prognostic Scoring System* » ou score pronostique international révisé

**RR** : Risque Relatif

**SMD** : Syndrome MyéloDysplasique

**SFGM-TC** : Société Française de Greffe de Moelle et des Thérapies Cellulaires

**WPSS** : « *WHO classification-based prognostic scoring system* » ou score pronostique basé sur la classification OMS

## Table des matières

<b>Remerciements (1)</b> .....	<b>4</b>
<b>Remerciements (2)</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>7</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>13</b>
I. Caractéristiques des patients.....	13
II. Modalités concernant la procédure d'allogreffe et le suivi des patients .....	14
III. Données cytogénétiques .....	14
IV. Analyses statistiques .....	15
<b>Résultats</b> .....	<b>17</b>
I. Caractéristiques des patients.....	17
A. Au diagnostic (tableau 1).....	17
B. Au moment de l'allogreffe (tableau 2).....	17
II. Suivi post-allogreffe .....	18
III. Risque cytogénétique (tableau 1) .....	18
IV. Analyses univariées (tableau 3).....	19
A. Survie globale (figure 1) .....	19
B. Incidence cumulative de rechute (figure 2).....	20
C. Mortalité non liée à la rechute (figure 3) .....	20
D. Analyse en sous-groupes (figures 4 et 5).....	20
V. Analyses multivariées .....	21
A. Risque selon la C-R-IPSS (tableau 4) .....	21
B. Risque cytogénétique selon l'IPSS (annexe 9) .....	21
C. Caryotypes monosomaux (annexe 9).....	21
<b>Discussion</b> .....	<b>30</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>35</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>36</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>42</b>
Annexe 1 : Classification FAB (1982).....	42
Annexe 2 : Classification WHO (2008) .....	43
Annexe 3 : Classifications cytogénétiques .....	44
Annexe 4 : Pronostic selon la C-R-IPSS adapté de Schanz <i>et al</i> (15) .....	44
Annexe 5 : Calcul du score R-IPSS (16).....	45
Annexe 6 : Calcul du score IPSS (10).....	45
Annexe 7 : Catégories pronostiques du R-IPSS (16) et de l'IPSS (10) .....	45
Annexe 8 : Critères de réponse selon l'IWG 2006 (37) .....	46
Annexe 9 : Analyse multivariée après 4 ans de suivi médian.....	47

## Résumé

**Contexte :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste en 2014 la seule option thérapeutique des syndromes myélodysplasiques (SMD) potentiellement curative. Une nouvelle classification cytogénétique, récemment intégrée dans le score R-IPSS, permet de prédire avec précision le pronostic des patients atteints de SMD n'ayant pas reçu de traitement. Dans cette étude rétrospective, multicentrique, réalisée sous la tutelle de la SFGM-TC, nous avons étudié l'apport de cette classification cytogénétique à l'évaluation du pronostic des patients atteints de SMD recevant une allogreffe de CSH.

**Méthode :** Nous avons appliqué la classification cytogénétique du R-IPSS (C-R-IPSS) à 367 patients ayant reçu entre 1999 et 2009 une allogreffe familiale ou non-apparentée HLA-compatible. La survie globale, l'incidence cumulative de rechute ainsi que la mortalité non liée à la rechute ont été étudiées avec un suivi médian de 4 ans et comparées selon les différents groupes pronostiques de la C-R-IPSS.

**Résultats :** Cent soixante-dix-huit patients (48%) étaient considérés à faible risque, 102 (28%) de risque intermédiaire, 77 (21%) à haut risque et 10 (3%) à très haut risque selon la C-R-IPSS. En analyse multivariée, nous avons observé un impact péjoratif sur le pronostic des anomalies cytogénétiques à haut et très haut risque, ces patients présentant une survie globale plus courte (RR = 1.59,  $p = 0.009$  et RR = 3.18,  $p = 0.002$ , respectivement) et une incidence cumulative de rechute plus élevée (RR = 1.82,  $p = 0.004$ , HR = 2.44,  $p = 0.060$ , respectivement). Par rapport à l'ancienne classification cytogénétique du score IPSS, le risque cytogénétique était modifié dans 8% des cas.

**Conclusion:** La C-R-IPSS permet de préciser la valeur pronostique du caryotype des patients allogreffés pour un SMD par rapport à l'IPSS. En outre, la C-R-IPSS isole un groupe de pronostic particulièrement défavorable (risque très élevé) qui pourrait bénéficier d'un traitement d'entretien post-allogreffe dans le but de prévenir la rechute.

## Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) forment un groupe hétérogène d'hémopathies malignes myéloïdes, le plus souvent révélées à l'hémogramme par des cytopénies et au myélogramme par des atypies cytologiques, fréquemment associées à un excès de cellules blastiques. Ces hémopathies touchent principalement les sujets âgés, dont l'âge médian au diagnostic est de 70 ans (1), avec une nette prédominance masculine (ratio homme/femme : 2). L'incidence, faible avant 60 ans (4 à 5 cas par 100 000 habitants et par année), augmente sensiblement avec l'âge (50 pour 100 000 habitants par an à partir de 80 ans) (2). Si l'étiologie est le plus souvent inconnue (SMD dits « *de novo* »), des formes secondaires sont décrites dans 10 à 15% des cas, consécutives à des thérapeutiques anti-cancéreuses (3) (agents alkylants, inhibiteurs des topoisomérases), des facteurs professionnels ou environnementaux (4) (irradiations, exposition à des agents chimiques) ou bien plus rarement à un terrain génétique prédisposant (affections génétiques constitutionnelles comme entre autres le syndrome de Fanconi (5) ou la trisomie 21 (6)). La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) publiée en 2008 définit actuellement le cadre nosologique des SMD (annexe 2), s'appuyant d'une part sur la nature et le nombre de cytopénies, d'autre part sur la présence ou l'absence d'un excès de blastes au myélogramme. Une entité à part, le syndrome 5q- y est également décrite.

Dans la majorité des cas, les SMD évoluent de manière lente et relativement indolente. Cependant, environ 30% des patients évolueront rapidement vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM), de très mauvais pronostic. Les SMD sont ainsi souvent qualifiés d'états « pré-leucémiques ». Jusqu'à la fin des années 90, les cliniciens avaient à leur disposition un nombre important de scores pronostiques, élaborés de manière indépendante par différents auteurs et nous citerons, entre autres, le score de Lille, élaboré par Morel *et al.* (7), ainsi que les scores de Sanz (8) et Bornemouth (9). Ces scores étaient peu discriminants et, en dehors du score de Lille, ne prenaient pas en compte les anomalies cytogénétiques. Un atelier

international d'harmonisation eut lieu en 1997, qui permit de colliger les différentes bases de données et d'aboutir à un consensus : l'IPSS (« *International Prognostic Scoring System* », cf. annexe 6) (10). Les anomalies cytogénétiques, la blastose médullaire et le nombre de cytopénies étaient les variables retenues au diagnostic comme déterminant le pronostic dans cette cohorte composée de 816 patients non traités. L'analyse du caryotype de ces patients permettait également de confirmer la valeur pronostique de certaines anomalies cytogénétiques spécifiques en distinguant trois groupes pronostiques (risques faible, intermédiaire et élevé). Les caryotypes complexes ( $\geq 3$  anomalies), auparavant déjà identifiés comme facteurs de mauvais pronostic indépendant (7), mais également les anomalies du chromosome 7 (monosomie 7 et del(7q)), étaient associés à un risque élevé. À l'inverse, la perte du chromosome Y, la del(20q), la del(5q) ainsi que la normalité du caryotype étaient de bon pronostic (risque faible), confirmant plusieurs publications antérieures (11-13). Les autres anomalies cytogénétiques étaient considérées de risque intermédiaire. L'IPSS reste en 2014 quotidiennement utilisé par la plupart des cliniciens pour évaluer au moment du diagnostic le pronostic d'un patient atteint d'un SMD.

L'IPSS, bien que simple d'utilisation et consensuel, n'est pas sans limites. Son défaut majeur est de fortement sous-estimer l'influence des anomalies cytogénétiques sur le pronostic. Selon Schanz *et al.* (14), la présence d'un caryotype de mauvais pronostic selon l'IPSS serait associé à un pronostic aussi défavorable qu'une blastose médullaire  $> 20\%$ . Il était également nécessaire que cette classification cytogénétique en trois groupes soit affinée pour prendre en compte l'hétérogénéité des anomalies parmi les caryotypes complexes (anomalies spécifiques associées et nombre d'anomalies) et les anomalies rares, dont la valeur pronostique restait incertaine. C'est ainsi qu'une nouvelle classification était proposée en 2012 par la même équipe (15) (annexe 3). Après analyse de 2902 patients, Schanz *et al.* identifiaient les 5 groupes pronostiques suivants : risque très faible (survie médiane : 61 mois, RR = 0.5, n = 81), risque faible (survie médiane : 49 mois, RR = 1.0, n = 1809), risque intermédiaire (survie médiane : 26 mois, RR = 1.6, n = 529), risque élevé (survie médiane : 16 mois, RR = 2.6, n = 148) et risque très élevé (survie médiane : 6 mois, RR = 4.2, n = 187). Trois modifications importantes étaient remarquables par rapport à la classification cytogénétique de l'IPSS. Premièrement, la présence d'une del(7q) n'était plus considérée comme de risque élevé mais de risque intermédiaire. Deuxièmement, les anomalies du chromosome 3

étaient placées dans le groupe de risque élevé. Enfin, les caryotypes complexes se divisaient en deux groupes : d'une part les caryotypes à 3 anomalies, considérés de risque élevé, d'autre part les caryotypes avec plus de 3 anomalies, de risque très élevé. Ces résultats étaient validés après application de cette nouvelle classification à une cohorte indépendante. La valeur pronostique des autres anomalies cytogénétiques spécifiques est détaillée dans l'annexe 3. Cette nouvelle classification a été d'un apport majeur à l'élaboration en 2012 de la version révisée de l'IPSS (« *Revised-International Prognostic Scoring System* » ou R-IPSS (16)). Portant sur 7012 patients atteints d'un SMD et non traités, l'analyse a permis de définir également 5 groupes pronostiques (risque très faible, faible, intermédiaire, élevé, très élevé). Le risque cytogénétique, désormais défini selon Schanz *et al.* (15), est devenu le paramètre affectant le plus le pronostic dans le calcul du score, alors que c'était auparavant la blastose médullaire pour l'IPSS (annexes 5 et 6). Plus de points étaient ainsi attribués aux caryotypes de risque élevé et très élevé, comparés à la blastose médullaire. Le R-IPSS devrait progressivement remplacer l'IPSS en pratique clinique et dans les prochains protocoles thérapeutiques.

Par volonté de clarté et de simplicité nous attribuerons à la nouvelle classification cytogénétique des SMD l'acronyme « C-R-IPSS » (annexes 3 et 4). On se référera au score global de la version révisée de l'IPSS, incluant la C-R-IPSS, simplement par l'acronyme « R-IPSS » (annexes 5-6-7).

Les options thérapeutiques pour prendre en charge un SMD de haut risque sont globalement restreintes et peu satisfaisantes. Chez les patients de risque élevé ou intermédiaire-2 selon l'IPSS et non éligibles pour une allogreffe de CSH, l'administration d'un agent hypométhylant (AH) est recommandée, en particulier l'azacytidine qui a prouvé sa supériorité par rapport aux soins de soutien seuls dans plusieurs essais prospectifs randomisés (17, 18). Dans l'étude AZA-001 (19), l'azacytidine permettait l'obtention d'une réponse dans 60% des cas et prolongeait la survie globale médiane d'environ 9 mois. Une chimiothérapie intensive (CI), de type chimiothérapie d'induction, est encore fréquemment proposée à certains patients d'âge inférieur à 50 ans, principalement dans la situation où la blastose médullaire est élevée (20). La CI ne permet pas cependant l'obtention de résultats satisfaisants à long terme, avec une survie globale à 3-5 ans entre 5 et 15% selon les études (21-23). Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, reste à ce jour la seule thérapeutique potentiellement curative chez 25 à 75% des patients (24-27). On

retiendra son indication chez tout patient de mauvais pronostic selon le R-IPSS ou l'IPSS, dont l'âge et les comorbidités permettent la procédure.

Cependant, l'espoir de guérison apporté par l'allogreffe reste entaché par les anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic. En effet, plusieurs études rétrospectives (28-30) ont rapporté la persistance de taux de rechute élevés après allogreffe chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques de risque élevé selon le score IPSS. Plus récemment, une étude rétrospective de grande envergure incluant une population hétérogène (SMD *de novo* et secondaires, greffons familiaux, non apparentés compatibles et HLA-incompatibles, sang placentaire) de 1007 patients était menée par l'équipe de Seattle (31). Ce travail a permis d'affirmer le caractère très discriminant de la classification cytogénétique du R-IPSS (C-R-IPSS) pour prédire le pronostic post-allogreffe. La C-R-IPSS permettait notamment d'isoler un groupe de patients de « risque très élevé » dont la probabilité de rechute était estimée à 50% et la survie globale à 8% à 5 ans. Ces auteurs mettaient également l'accent sur le mauvais pronostic des patients porteurs d'un caryotype monosomal. Chez les patients de risque élevé selon cette nouvelle classification, la présence d'un caryotype monosomal était en effet associée à une mortalité plus élevée (RR = 2.02 ; IC: 1.34-3.04 ;  $p = 0.0007$ ). L'influence néfaste des caryotypes monosomaux sur le pronostic post-allogreffe a été également rapportée depuis dans deux autres publications (32, 33). Cependant, leur apport en tant que facteur de mauvais pronostic reste discuté et les conclusions tirées par les différents auteurs parfois contradictoires (34-36).

Dans cette étude rétrospective, multicentrique, nous avons sélectionné une population homogène constituée de patients atteints d'un SMD et recevant une allogreffe à partir d'un donneur familial ou non-apparenté HLA-compatible. Nous avons analysé l'influence de la C-R-IPSS sur la survie globale et le risque de rechute après l'allogreffe. Nous avons ensuite étudié l'apport de cette nouvelle classification en tant que facteur pronostique en comparaison aux groupes cytogénétiques de l'IPSS et aux caryotypes monosomaux.

## Matériels et méthodes

Cette étude a été approuvée par la société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et menée dans le respect de la déclaration d'Helsinki. Chaque centre a procédé à la vérification des données recueillies dans le registre français de transplantation de moelle osseuse et tout particulièrement à celles concernant la compatibilité donneur-receveur selon le système HLA. Les données obtenues ont été rigoureusement contrôlées sur place dossier par dossier. L'analyse de la qualité de la base de données a été réalisée de manière informatisée par les gestionnaires de données de la SFGM-TC.

### I. Caractéristiques des patients

Nous avons inclus de manière systématique 419 patients atteints de SMD et allogreffés entre janvier 1999 et décembre 2009. Chaque patient avait été pris en charge au sein d'un des 23 centres partenaires situés en France ou en Belgique. Le SMD était caractérisé au diagnostic puis au moment de l'allogreffe selon les classifications FAB (annexe 1) et OMS (annexe 2). Les patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique n'ont pas été inclus dans notre étude. La progression antérieure était définie, indépendamment de tout traitement éventuel, par un changement de catégorie FAB et OMS entre le diagnostic et la transplantation. Deux groupes, "maladie active" et "répondeurs", ont été formés afin de définir le statut de la maladie au moment de l'allogreffe. Chez les patients préalablement traités, nous avons attribué le groupe "maladie active" dans les cas suivant: maladie stable, rechute après rémission complète ou partielle, échec de réponse ou maladie progressive selon les critères de réponse de l'IWG 2006(37) (annexe 8). Les patients qui avaient uniquement reçu avant allogreffe des soins de soutien optimaux (transfusions, agents stimulateurs de l'érythropoïèse, prise en charge symptomatique des infections) ont été également inclus dans le groupe "maladie active". En cas de rémission complète ou partielle selon l'IWG 2006 après un traitement pré-allogreffe nous avons placé les patients dans le groupe "répondeurs". Les caractéristiques des patients au diagnostic et à l'allogreffe sont détaillées dans les tableaux 1 et 2,

respectivement. L'IPSS et le R-IPSS ont pu être calculés au moment du diagnostic pour 256 patients (70%).

## **II. Modalités concernant la procédure d'allogreffe et le suivi des patients**

Les modalités concernant la procédure d'allogreffe ont été rendues aussi homogènes que possible à l'aide des critères d'inclusion et d'exclusion suivant: (i) âge supérieur à 18 ans, (ii) première allogreffe. (iii) greffon soit médullaire, soit constitué de cellules souches périphériques, provenant d'un donneur familial ou d'un donneur non apparenté compatible 10/10 au niveau allélique dans le système HLA (antigène HLA-A, -B, Cw, -DR et -DQ). Les patients ayant reçu un greffon comportant une incompatibilité HLA, un greffon provenant de sang de cordon placentaire ou un greffon déplété en lymphocytes T, ont été exclus de notre étude. Les bilans pré-transplantation des donneurs (38) ainsi que le suivi des receveurs après transplantation ont été conduits selon les recommandations des ateliers de la SFGM-TC (39-41). L'intensité du conditionnement avant l'allogreffe était défini comme myéloablatif ou d'intensité réduite/non myéloablatif, comme précédemment décrit dans la littérature par Bacigalupo *et al.* (42).

## **III. Données cytogénétiques**

La recherche d'anomalies cytogénétiques au diagnostic a été effectuée dans chaque centre selon les techniques conventionnelles par marquage en bandes avant d'être décrites selon le système international de nomenclature de la cytogénétique humaine (43). Une anomalie était considérée comme clonale si elle était observée dans au moins deux métaphases pour une anomalie structurale ou de nombre, au sein d'au minimum trois métaphases pour permettre d'affirmer une monosomie. Les anomalies suivantes ont été recherchées pour chaque chromosome : perte d'un chromosome (monosomie), chromosome en excès (trisomie ou tétrasomie), aberrations chromosomiques structurales (délétion d'une partie du chromosome, inversion au sein d'un même chromosome, translocation entre chromosomes, présence d'un chromosome marqueur, présence d'un chromosome en anneau). L'association de deux monosomies ou l'association d'une monosomie à au moins une autre anomalie chromosomique permettait de définir le caractère "monosomal" d'un caryotype, comme décrit par Breems *et al.* (44).

Après avoir procédé au classement des caryotypes selon la présence ou l'absence d'un caryotype monosomal et appliqué la classification cytogénétique de l'IPSS, nous avons dans un deuxième temps réparti les patients selon les groupes pronostiques de la C-R-IPSS. Devant la petitesse de l'effectif des patients porteurs d'un risque cytogénétique très faible selon la C-R-IPSS ( $n = 3$ ), ces patients ont été exclus de l'étude. Nous avons exclu de la présente étude 49 patients dont les données cytogénétiques étaient manquantes ou incomplètes. Au total, les données cytogénétiques complètes de 367 patients étaient analysables.

#### **IV. Analyses statistiques**

Les données concernant la survie globale, la rechute et la mortalité non liée à la rechute ont été recueillies jusqu'au 1er avril 2011, soit après un suivi médian de 4 ans (intervalle: 3-142 mois). La survie globale était définie par le délai entre l'allogreffe et le décès, sans prendre en compte la cause de décès. La rechute était définie par la présence de plus de 5% de blastes au myélogramme et/ou la réapparition de signes cytologiques de myélodysplasie associés à des cytopénies et la preuve d'une reconstitution autologue quand les données du chimérisme étaient disponibles. La mortalité non liée à la rechute était définie par un décès lié à la procédure d'allogreffe sans argument pour une rechute. Le délai de survenue d'un évènement était calculé par rapport à la date de l'allogreffe.

Toutes les variables continues, en dehors de la blastose médullaire, ont été catégorisées en deux groupes par rapport à leur valeur médiane. Ces valeurs ont été comparées entre les différents groupes de la C-R-IPSS à l'aide du test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher.

La probabilité de survie en fonction du temps a été évaluée par la technique de Kaplan et Meier. L'impact sur la survie globale des différents groupes cytogénétiques et des caractéristiques des patients présentes au moment de l'allogreffe (Tableau 3) a été évalué en analyse univariée par le test du log-rank. Une méthodologie prenant en compte les risques compétitifs a été utilisée afin de déterminer l'incidence cumulative de la rechute et la mortalité non liée à la rechute (méthode de Kalbfleish et Prentice). Pour la rechute, la mortalité non liée à la rechute était considérée comme le risque compétitif. Pour la mortalité non liée à la rechute, l'évènement en compétition considéré était la survenue d'une rechute. L'influence des différentes variables sur la rechute et la mortalité non liée à la rechute a été déterminée en

analyse univariée par le test de Gray. Les variables pour lesquelles un seuil de significativité suffisant était retenu ( $p < 0.15$ ) en analyse univariée étaient prises en compte dans les analyses multivariées. Nous avons utilisé le modèle de Cox pour la survie globale et le modèle de Fine et Gray pour la rechute et la mortalité non liée à la rechute. Ces modèles ont été optimisés par une méthode de sélection arrière (sélection “*backward*”) des co-variables et comparés entre eux selon les critères d’information d’Akaike et de Schwartz. Les risques relatifs et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés avec un seuil de significativité statistique à 0.05%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l’aide des logiciels SAS, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, Etats Unis d’Amérique) et R, version 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche, <http://www.R-project.org>).

## Résultats

### I. Caractéristiques des patients

#### A. Au diagnostic (tableau 1)

La population étudiée (367 patients) comportait 230 hommes (63%) et 137 femmes (37%). Cent quatorze (31%) présentaient au diagnostic un SMD sans excès de blastes (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée, syndrome 5q-). Une anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 (AREB-1) était diagnostiquée chez 102 patients (28%), une AREB-2 chez 134 patients (36%) et une AREB en transformation (AREB-T/LAM, avec une blastose médullaire entre 20 et 30%) chez 17 patients (5%). Les catégories risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé selon l'IPSS ont été attribuées à 14 (4%), 119 (33%), 92 (25%) et 31 patients (8%), respectivement. Selon le R-IPSS, 6 patients (2%) étaient considérés à risque très faible, 47 (13%) de risque faible, 88 (24%) de risque intermédiaire, 77 (21%) de risque élevé et 40 (11%) de risque très élevé. Les données nécessaires au calcul de l'IPSS et du R-IPSS au moment du diagnostic (cytopénies et/ou blastose médullaire) étaient manquantes dans 30% des cas et n'ont donc pas été incluses dans les analyses uni et multivariées.

#### B. Au moment de l'allogreffe (tableau 2)

L'âge médian à l'allogreffe était de 54 ans (intervalle : 20-70 ans) et 118 patients (32%) avaient présenté une progression antérieure à la transplantation. Une stratégie de type "soins de soutien optimaux" (« *best supportive care* ») avaient été adoptée pour 146 patients (40%), tandis que 207 patients (56%) avaient reçu un agent déméthylant et/ou une chimiothérapie intensive avant l'allogreffe. Les données concernant le traitement antérieur étaient manquantes chez 14 patients (4%). La valeur médiane du taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes était de 9.7 g/dL, 73 G/L et 2,9 G/L, respectivement (données manquantes chez 10 patients). Le délai médian entre le diagnostic et l'allogreffe était de 10 mois (intervalle : 1.2-259 mois). Une blastose médullaire  $\geq 5\%$  était observée chez 159 patients (43%). Cent

cinquante-huit patients (43%) ont été considérés comme répondeurs alors que 209 (57%) patients présentaient une maladie active. Une incompatibilité de sexe (donneur de sexe féminin et receveur de sexe masculin) a été observée dans 23% des cas (84 patients). Le donneur était familial et HLA-compatible pour 229 patients (62%), non apparenté et HLA-compatible dans 138 cas (38%). Des greffons médullaires ont été utilisés dans 32% des cas, tandis que 68% de nos patients ont reçu des cellules souches périphériques. Cent quarante et un patients (38%) ont reçu un conditionnement myéloablatif, 226 (62%) un conditionnement d'intensité réduite/non-myéloablatif. Cent soixante patients (44%) ont reçu du sérum anti-lymphocytaire et 131 (36%) une irradiation corporelle totale.

## II. Suivi post-allogreffe

Le suivi médian global après allogreffe a été de 4 ans (intervalle : 3-142 mois), 69 mois (18-124 mois) dans le sous-groupe incluant les patients de risque cytogénétique élevé selon l'IPSS et de 53 mois (3-134) pour les patients de risque cytogénétique intermédiaire selon le R-IPSS. La survie globale pour toute la population étudiée était estimée à 45%, l'incidence cumulative de rechute à 37% et la mortalité non liée à la rechute à 24%. Le délai médian avant la récupération des neutrophiles était de 17 jours (intervalle : 0-100). Nous avons observé la survenue d'une réaction de GVH ("*Graft Versus Host*") aiguë de grade 2 à 4 chez 142 patients (39%) et de grade 3 à 4 chez 66 patients (18%). Parmi les 322 patients toujours vivants 100 jours après l'allogreffe, une réaction de GVH chronique était diagnostiquée chez 176 patients (55%) et qualifiée d'extensive chez 67 patients (33%).

## III. Risque cytogénétique (tableau 1)

La C-R-IPSS utilisée au diagnostic a permis d'attribuer un risque faible, intermédiaire, élevé ou très élevé à 178 (48%), 102 (28%), 77 (21%) et 10 patients (3%), respectivement. Les patients de faible risque cytogénétique selon l'IPSS gardaient le même pronostic selon le R-IPSS (n = 176). Deux patients de risque cytogénétique intermédiaire selon l'IPSS, reclassés dans la catégorie "risque faible" selon la C-R-IPSS, étaient porteurs des caryotypes suivants: del(12p), del(5q) avec monosomie 11. Quatre patients, tous porteurs d'anomalies du chromosome 3, sont passés d'un risque intermédiaire selon l'IPSS à un risque élevé après reclassement

selon la C-R-IPSS. La C-R-IPSS a permis de reclasser en trois groupes les patients précédemment considérés à risque cytogénétique élevé selon l'IPSS. Parmi ces patients, 12 sont devenus de risque intermédiaire (patients tous porteurs d'une del(7q)), 73 de risque élevé et 10 de risque très élevé (dans cette dernière catégorie les patients présentaient un caryotype complexe avec plus de 3 anomalies) selon la C-R-IPSS. Au total, le risque cytogénétique après application de la C-R-IPSS a été modifié par rapport à l'IPSS chez 28 patients (8%).

Au total, 63 patients (17%) étaient porteurs d'un caryotype monosomal. Dans les groupes de risque faible, intermédiaire, élevé et très élevé, un caryotype monosomal était observé chez 1, 8, 46, et 8 patients, respectivement. Nous avons identifié 8 caryotypes monosomaux parmi les patients de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS : monosomie 5 et trisomie 21, del(11q) et monosomie 20, monosomie 5 et t(X;1), monosomie 5 et trisomie 8 (deux patients), monosomie 9 et monosomie 11, monosomie 2 et trisomie 17, monosomie 5 et monosomie 11. Un patient de risque faible selon la C-R-IPSS était porteur d'un caryotype monosomal (del(5q) associé à une monosomie 11).

#### **IV. Analyses univariées (tableau 3)**

Nous avons observé un impact significatif sur la survie globale et l'incidence cumulative de rechute post-allogreffe des différentes classifications cytogénétiques (C-R-IPSS, risque cytogénétique de l'IPSS et caryotype monosomaux). La survie globale, l'incidence cumulative de rechute et la mortalité non liée à la rechute en fonction des différentes catégories de la C-R-IPSS sont représentées par les figures 1, 2 et 3, respectivement.

##### **A. Survie globale (figure 1)**

La survie globale des patients était affectée de manière significative par les catégories de la C-R-IPSS ( $p = 0.004$ ), la classification cytogénétique de l'IPSS ( $p = 0.015$ ) et en présence d'un caryotype monosomal ( $p = 0.006$ ). Une progression antérieure de la maladie, une blastose médullaire  $\geq 5\%$  ( $p = 0.012$ ), une irradiation corporelle totale ( $p = 0.006$ ), un taux de plaquettes inférieur à 73 G/L ( $p = 0.002$ ) influençaient également négativement la survie.

## B. Incidence cumulative de rechute (figure 2)

L'âge supérieur ou égal à 54 ans ( $p = 0.019$ ), les catégories les plus à risque selon la C-R-IPSS ( $p = 0.001$ ), les caryotypes de risque élevé selon l'IPSS ( $p = 0.004$ ), une blastose médullaire supérieure ou égale à 5% ( $p = 0.013$ ), un conditionnement atténué/non myéloablatif ( $p = 0.006$ ) étaient associés à une incidence cumulative de rechute après allogreffe plus élevée.

## C. Mortalité non liée à la rechute (figure 3)

Nous avons noté une toxicité plus importante de l'allogreffe en cas de maladie active au moment de la procédure ( $p = 0.040$ ), d'un donneur non apparenté ( $p = 0.046$ ), de l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif ( $p < 0.001$ ) et de l'administration de sérum antilymphocytaire ( $p = 0.005$ ). Il n'était pas observé de différence significative entre les différentes catégories de la C-R-IPSS ( $p = 0.163$ ).

## D. Analyse en sous-groupes (figures 4 et 5)

La C-R-IPSS nous a permis de distinguer deux groupes de pronostic distinct parmi les patients porteurs d'un caryotype de risque élevé selon l'IPSS (figure 4). Dans ce sous-groupe de 95 patients, les patients de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS (12 patients) avaient une incidence cumulative de rechute significativement plus faible que ceux de risque élevé ou très élevé (17% et 55%, respectivement,  $p = 0.025$ ). La différence observée concernant la survie globale n'était par contre pas significative (46% *versus* 28%,  $p = 0.516$ ).

Comme illustrée par la figure 5, la présence d'un caryotype monosomal ( $n = 8$ ) au sein des patients de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS ( $n = 102$ ) était associée à une incidence cumulative de rechute plus élevée (63% *versus* 28%,  $p = 0.006$ ) sans retentissement sur la survie globale (29% *versus* 45%,  $p = 0.282$ ). Une tendance similaire était observée parmi les patients de risque élevé selon la C-R-IPSS ( $n = 77$ ) chez qui les caryotypes monosomaux étaient associés à des taux plus élevés de rechute, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique (61% *versus* 39%,  $p = 0.091$ ).

## V. Analyses multivariées

### A. Risque selon la C-R-IPSS (tableau 4)

Les anomalies cytogénétiques de risque élevé et très élevé selon la C-R-IPSS étaient des facteurs de mauvais pronostic indépendants, associés à une survie globale plus courte (RR = 1.56, IC = 1.10-2.20,  $p = 0.012$ , et RR = 3.18, IC = 1.33-5.35,  $p = 0.006$ , respectivement) et une incidence cumulative de rechute plus élevée (RR = 1.82, IC = 1.20-2.72,  $p = 0.004$  et RR = 2.44, IC = 0.93-5.27,  $p = 0.060$ , respectivement). Une blastose médullaire  $\geq 5\%$  (RR = 1.33, IC = 1.00-1.75,  $p = 0.081$ ) et l'irradiation corporelle totale (RR = 1.38, IC = 1.09-1.92,  $p = 0.028$ ) influençaient également la survie globale de manière péjorative. La progression de la maladie antérieure à l'allogreffe influençait également la survie globale mais pas de manière significative sur le plan statistique (RR = 1.30, IC = 0.97-1.74,  $p = 0.081$ ). Une blastose médullaire  $\geq 5\%$  ou l'utilisation d'un conditionnement atténué/non myéloablatif étaient associés à une incidence cumulative de rechute plus élevée (RR = 1.46, RR = 1.70, respectivement), sans affecter la survie globale. Deux variables étaient corrélées à une mortalité non liée à la rechute plus importante : les greffons provenant de donneurs non apparentés (RR = 1.57,  $p = 0.035$ ) et les conditionnements myéloablatifs (RR = 2.17,  $p < 0.001$ ).

### B. Risque cytogénétique selon l'IPSS (annexe 9)

Selon la classification cytogénétique de l'IPSS, un risque élevé était associé de manière indépendante à une survie globale plus courte (RR = 1.61, IC = 1.17-2.34,  $p = 0.004$ ) et une incidence cumulative de rechute plus élevée (RR = 1.79, IC = 1.20-2.65),  $p = 0.004$ ).

### C. Caryotypes monosomaux (annexe 9)

La présence d'un caryotype monosomal était un facteur de mauvais pronostic indépendant, affectant la survie globale (RR = 1.58, 1.13-2.21,  $p = 0.008$ ) de même que l'incidence cumulative de rechute (RR = 2.14, IC = 1.43-3.19,  $p < 0.001$ ).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic**

	Risque selon la C-R-IPSS										p
	Total n = 367	%	Faible n = 178 (48%)		Intermédiaire n = 102 (28%)		Elevé n = 77 (21%)		Très élevé n = 10 (3%)		
			n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexe</b>											
Masculin	230	63	122	68	54	53	50	65	4	40	0.028
Féminin	137	37	56	32	48	47	27	35	6	60	
<b>FAB/OMS 2008</b>											
AR/ARSC/CRDM	114	31	50	28	41	40	22	29	1	10	0.165
AREB-1	102	28	49	28	32	31	18	23	3	30	
AREB-2	134	36	70	39	27	27	32	42	5	50	
AREB-t/LAM	17	5	9	5	2	2	5	6	1	10	
<b>Risque cytogénétique selon l'IPSS</b>											
Faible	176	48	176	98	0	0	0	0	0	0	<0.001
Intermédiaire	96	26	2	2	90	88	4	5	0	0	
Elevé	95	26	0	0	12	12	73	95	10	100	
<b>Caryotype monosomal</b>											
Absent	304	83	177	99	94	92	31	40	2	20	<0.001
Présent	63	17	1	1	8	8	46	60	8	80	
<b>Risque selon l'IPSS</b>											
Faible	14	4	14	8	0	0	0	0	0	0	<0.001
Intermédiaire-1	119	33	82	46	31	30	6	8	0	0	
Intermédiaire-2	92	25	51	29	17	17	23	30	1	10	
Elevé	31	8	2	1	9	9	15	19	5	50	
Données manquantes	111	30	29	16	45	44	33	43	4	40	
<b>Risque selon le R-IPSS</b>											
Très faible	6	2	6	3	0	0	0	0	0	0	<0.001
Faible	47	13	33	19	12	12	2	3	0	0	
Intermédiaire	88	24	63	35	17	17	7	9	0	0	
Elevé	77	21	44	25	20	20	12	15	0	0	
Très élevé	40	11	3	2	8	8	23	30	6	60	
Données manquantes	111	29	29	16	43	43	34	43	4	40	

**Tableau 2 : Caractéristiques au moment de l'allogreffe**

	Total n=367		Risque selon la C-R-IPSS								p
			Faible n = 178 (48%)		Intermédiaire n = 102 (28%)		Élevé n = 77 (21%)		Très Élevé n = 10 (3%)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Age du receveur</b>											
< 54 ans	184	50	85	48	49	48	44	57	6	60	0.47
≥ 54 ans	183	50	93	52	53	52	33	43	4	40	
<b>Progression antérieure</b>											
Non	249	68	120	67	70	69	53	69	6	60	0.94
Oui	118	32	58	33	32	31	24	31	4	40	
<b>Traitement antérieur</b>											
Soins de soutien optimaux	146	40	66	37	40	39	37	48	3	30	0.46
AH	42	11	19	11	9	9	12	16	2	20	
CI	151	41	81	45	40	39	25	32	5	50	
AH + CI	14	4	8	5	5	5	1	1	0	0	
Données manquantes	14	4	4	2	8	8	2	3	0	0	
<b>Hémoglobine</b>											
≥ 9.7 g/dL	180	49	83	47	48	47	44	57	5	50	0.50
< 9.7 g/dL	177	48	91	51	50	49	32	42	4	40	
Données manquantes	10	3	4	2	4	4	1	1	1	10	
<b>Plaquettes</b>											
≥ 73 G/L	179	49	89	50	51	50	33	43	6	60	0.48
< 73 G/L	178	48	85	48	47	46	43	56	3	30	
Données manquantes	10	3	4	2	4	4	1	1	1	10	
<b>Leucocytes</b>											
≥ 2.9 G/L	182	50	86	48	59	58	34	45	3	30	0.12
< 2.9 G/L	175	48	88	50	39	38	42	54	6	60	
Données manquantes	10	2	4	2	4	4	1	1	1	10	
<b>Délai avant l'allogreffe</b>											
< 10 mois	184	50	76	43	53	52	45	58	10	100	0.001
≥ 10 mois	183	50	102	57	49	48	32	42	0	0	
<b>Blastose médullaire</b>											
< 5%	208	57	103	58	61	60	40	52	4	40	0.50
≥ 5%	159	43	75	42	41	40	37	48	6	60	
<b>Statut de la maladie</b>											
Répondeurs	158	43	87	49	39	38	27	35	5	50	0.13
Maladie active	209	57	91	51	63	62	50	65	5	50	
<b>Incompatibilité de sexe</b>											
Présente	84	23	54	30	14	14	15	19	1	10	0.008
Absente	283	77	124	70	88	86	62	81	9	90	
<b>Donneur</b>											
Familial	229	62	105	59	69	68	48	62	7	70	0.52
Non apparenté HLA-compatible	138	38	73	41	33	32	29	38	3	30	
<b>Greffon</b>											
Moelle osseuse	117	32	58	33	29	28	28	36	2	20	0.62
CSP	250	68	120	67	73	72	49	64	8	80	
<b>Conditionnement</b>											
Myéloablatif	141	38	63	35	42	41	32	42	4	40	0.72
Atténué/Non myéloablatif	226	62	115	65	60	59	45	58	6	60	
<b>Sérum antilymphocytaire</b>											
Non	207	56	98	55	60	59	41	53	8	80	0.42
Oui	160	44	80	45	42	41	36	47	2	20	
<b>Irradiation corporelle totale</b>											
Non	236	64	111	62	67	66	53	69	5	50	0.57
Oui	131	36	67	38	35	34	24	31	5	50	

C-R-IPSS ; Classification cytogénétique du R-IPSS AH ; Agents Hypométhylants, CI : Chimiothérapie Intensive

**Tableau 3 : Analyse univariée après un suivi médian de 4 ans**

	Nombre de patients	Survie globale		Incidence cumulative de rechute		Mortalité non liée à la rechute	
		%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
	367						
<b>Age du receveur à l'allogreffe</b>							
< 54	184	47	0.345	31	0.019	26	0.431
≥ 54	183	43		41		22	
<b>Sexe du receveur</b>							
Masculin	230	43	0.294	36	0.923	26	0.270
Féminin	137	48		37		20	
<b>Classification FAB/OMS†</b>							
AR/ARSC/CRDM/5q-	114	50		33		24	
AREB-1	102	41	0.54	33	0.287	29	0.518
AREB-2	134	44		42		19	
AREB-t/LAM	17	41		35		24	
<b>Risque selon la C-R- IPSS†</b>							
Faible	178	53		32		21	
Intermédiaire	102	44	0.004	30	0.001	31	0.163
Elevé	77	32		52		19	
Très Elevé	10	10		60		30	
<b>Risque cytogénétique selon l'IPSS†</b>							
Faible	176	52		32		21	
Intermédiaire	96	45	0.015	31	0.004	31	0.139
Elevé	95	32		50		21	
<b>Caryotype monosomal †</b>							
Absence	304	48	0.006	32	<0.001	25	0.235
Présence	63	29		60		17	
<b>Progression antérieure</b>							
Non	249	47	0.037	35	0.229	22	0.316
Oui	118	40		40		26	
<b>Traitement antérieur</b>							
Soins de support optimaux	146	46		36		12	
AH	42	57	0.297	41	0.206	22	0.058
CI	151	42		36		29	
DA + IC	14	43		34		26	
Données manquantes	14						
<b>Blastose médullaire‡</b>							
< 5%	208	50	0.012	31	0.013	24	0.834
≥ 5%	159	38		44		24	

C-R-IPSS ; Classification cytogénétique du R-IPSS, AH ; Agents Hypométhylants, CI : Chimiothérapie Intensive, † : Variable déterminée au diagnostic ‡ : Variables déterminées au moment de l'allogreffe

**Tableau 3 (suite) : Analyse univariée après un suivi médian de 4 ans**

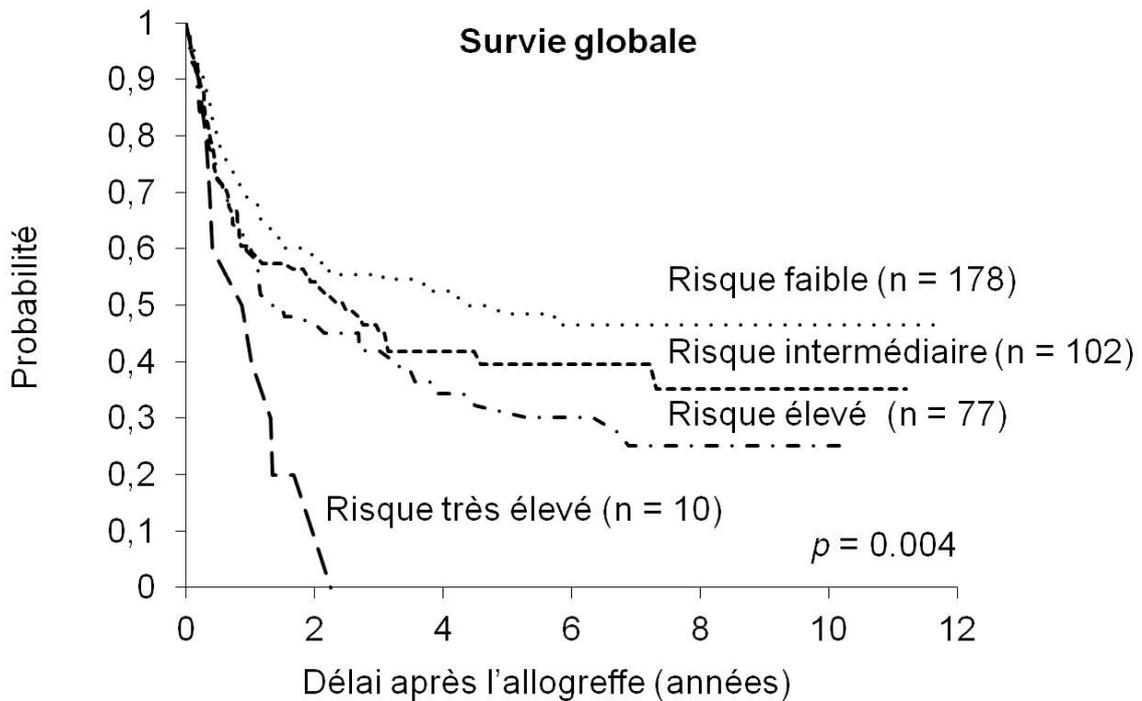
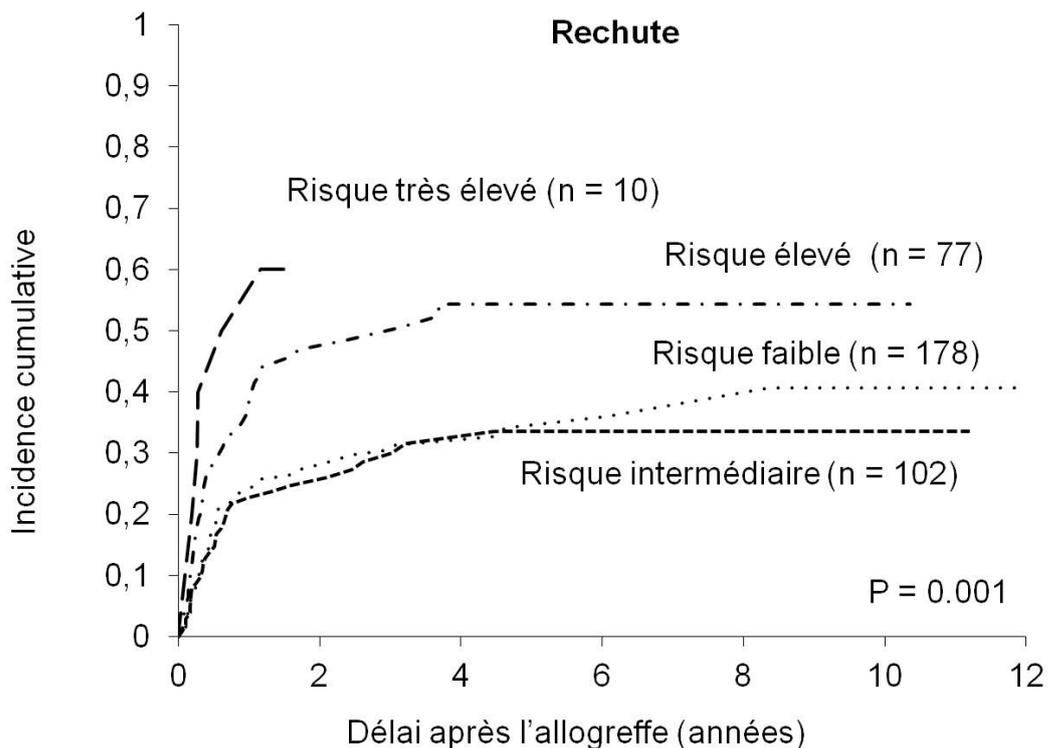
	Nombre de patients	Survie globale		Incidence cumulative de rechute		Mortalité non liée à la rechute	
		%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
<b>Statut de la maladie†</b>	367						
Répondeurs	158	51	0.093	36	0.859	18	0.040
Maladie active	209	40		37		28	
<b>Incompatibilité de sexe</b>							
Oui	84	46	0.835	33	0.467	26	0.616
Non	283	44		37		23	
<b>Donneur</b>							
Familial	229	47	0.075	39	0.371	21	0.046
Non-apparenté HLA-compatible	138	41		33		29	
<b>Greffon</b>							
Moelle osseuse	117	38	0.219	37	0.531	30	0.060
CSP	250	48		36		21	
<b>Conditionnement</b>							
Myéloablatif	141	42	0.413	30	0.006	33	<0,001
Atténué/Non myéloablatif	226	47		41		18	
<b>Sérum anti-lymphocytaire</b>							
Non	207	39	0.088	35	0.158	29	0.005
Oui	160	52		39		16	
<b>Irradiation corporelle totale</b>							
Non	236	51	0.006	35	0.505	20	0.066
Oui	131	34		40		30	
<b>Hémoglobine†</b>							
≥ 9.7 g/dL	180	49	0.125	37	0.781	27	0.166
< 9.7 g/dL	177	41		35		19	
Données manquantes	10						
<b>Plaquettes†</b>							
≥ 73 G/L	179	52	0.002	37	0.635	28	0.072
< 73 G/L	178	39		35		19	
Données manquantes	10						
<b>Leucocytes†</b>							
≥ 2.9 G/L	182	49	0.111	35	0.810	26	0.303
< 2.9 G/L	175	42		37		21	
Données manquantes	10						

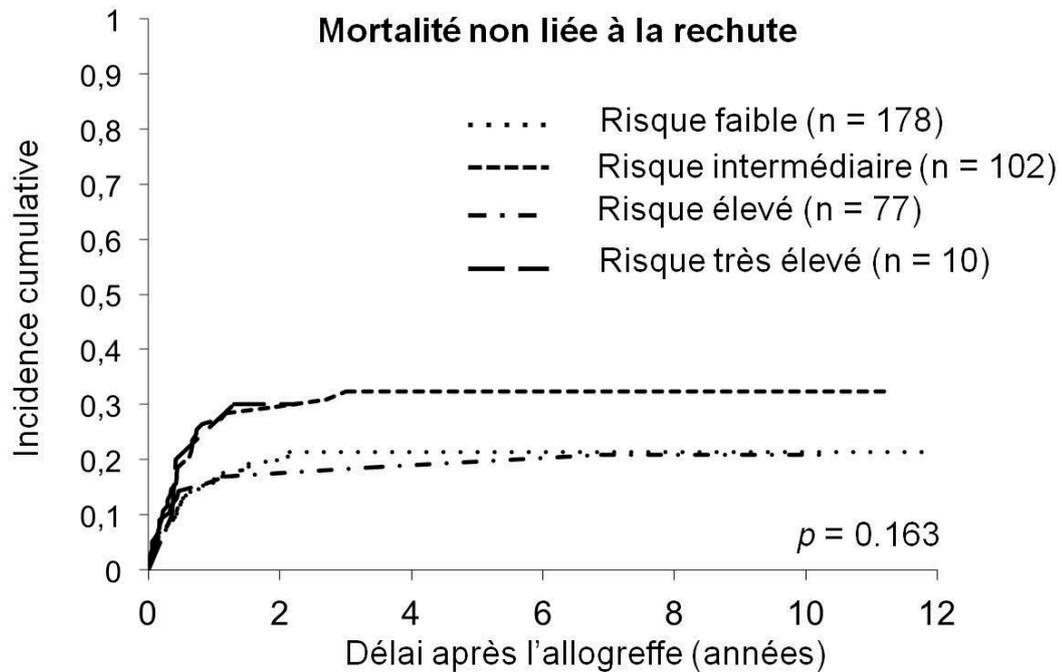
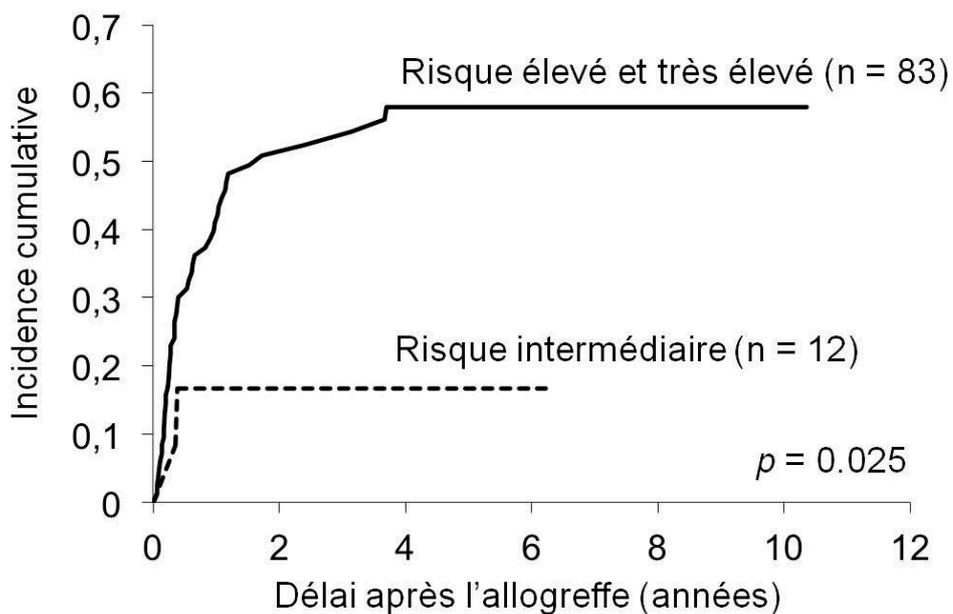
† : Variables déterminées au moment de l'allogreffe.

**Tableau 4 : Analyse multivariée après 4 ans de suivi médian**

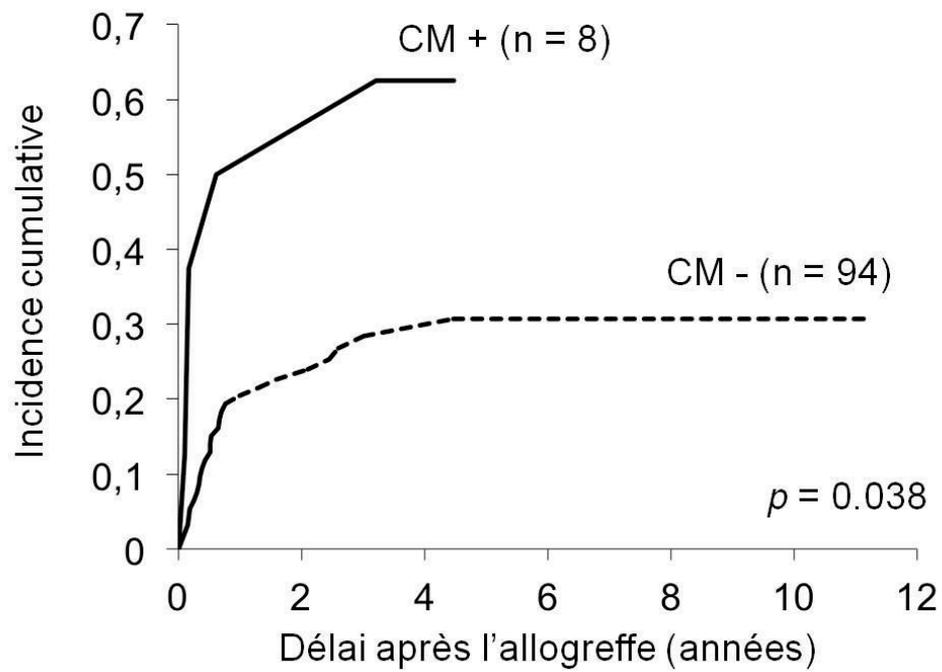
	Survie globale			Incidence cumulative de rechute			Mortalité non liée à la rechute		
	RR	IC à 95%	p	RR	IC à 95%	p	RR	IC à 95%	p
<b>Risque selon le C-R-IPSS†</b>									
Faible	1			1					
Intermédiaire	1.34	0.95-1.87	0.091	0.96	0.61-1.47	0.85			
Elevé	1.56	1.10-2.20	0.012	1.82	1.20-2.72	0.004			
Très Elevé	2.67	1.33-5.35	0.006	2.44	0.93-5.27	0.060			
<b>Progression antérieure‡</b>									
Non	1								
Oui	1.30	0.97-1.74	0.081						
<b>Blastose médullaire‡</b>									
<5%	1			1					
≥5%	1.33	1.00-1.75	0.049	1.46	1.04-2.07	0.034			
<b>Irradiation corporelle totale</b>									
Non	1								
Oui	1.45	1.09-1.92	0.010						
<b>Donneur</b>									
Familial							1		
Non-apparenté HLA compatible							1.57	1.03-2.40	0.035
<b>Conditionnement</b>									
Atténué/Non-myéloablatif				1			1		
Myéloablatif				0.59	0.40-0.85	0.004	2.17	1.40-3.33	<0.001

C-R-IPSS : classification cytogénétique du R-IPSS ; † : Variable déterminée au diagnostic ‡ : Variables déterminées au moment de l'allogreffe

**Figure 1** : Survie globale selon le risque défini par la C-R-IPSS**Figure 2** : Rechute selon le risque défini par la C-R-IPSS

**Figure 3** : Mortalité non liée à la rechute selon le risque défini par la C-R-IPSS**Figure 4** : Rechute chez les patients de risque élevé selon la classification cytogénétique de l'IPSS reclassés selon la C-R-IPSS

**Figure 5** : Rechute chez les patients de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS reclassés selon la présence ou l'absence d'un caryotype monosomal (CM)



## Discussion

L'allogreffe de CSH reste en 2014 la seule option thérapeutique permettant l'obtention d'une rémission prolongée voire même d'une guérison chez les patients atteints d'un SMD (26, 27, 45). Trois principaux facteurs de risque d'échec de l'allogreffe ont été décrits: la blastose médullaire au moment de l'allogreffe (27, 46) (facteur de mauvais pronostic indépendant également dans notre étude), le haut risque cytogénétique défini selon l'IPSS (29, 30) et enfin la présence d'un caryotype monosomal (31, 32, 47), l'apport de ce dernier restant encore débattu dans la littérature. Au sein d'une cohorte homogène de patients allogreffés à partir de donneurs familiaux ou non-apparentés HLA-compatibles, nous avons voulu dans cette étude préciser l'apport de la C-R-IPSS par rapport aux facteurs de risque déjà établis. Certains auteurs (47) ont choisi de ne pas considérer la blastose médullaire et la C-R-IPSS séparément mais combinées au sein du score IPSS-R, calculé non pas au diagnostic mais au moment de l'allogreffe. Nous rappelons que ce score a été originellement défini après analyse de patients non traités et à partir de variables définies au moment du diagnostic (16). Le R-IPSS n'est donc pas validé pour estimer le pronostic des patients recevant un traitement et ne prend pas compte l'évolution potentielle de la maladie. Dans la population étudiée, 207 patients (56%) avaient reçu un traitement avant l'allogreffe et 118 (32%) avaient progressé avant l'allogreffe. Nous avons donc considéré qu'il était difficile d'interpréter la valeur de l'IPSS-R calculée à l'allogreffe. En outre, la valeur de la blastose médullaire et des cytopénies, deux paramètres déterminant le R-IPSS, sont modifiées par les traitements administrés antérieurement. Ces paramètres ne reflètent donc pas uniquement la maladie mais peuvent être aussi le reflet de la chimiosensibilité ou de la toxicité hématologique des traitements. Il nous a semblé ainsi préférable d'étudier séparément la blastose médullaire et les anomalies cytogénétiques, et de ne pas calculer le score R-IPSS global avec les paramètres observables à l'allogreffe.

À l'aide d'une analyse multivariée nous avons objectivé la valeur pronostique défavorable des groupes de risque élevé et très élevé de la C-R-IPSS sur la survie globale et la rechute, confirmant deux autres publications (31, 47).

Comme précédemment rapporté dans la littérature, le risque cytogénétique élevé selon l'IPSS (29, 30) et les caryotypes monosomaux (32, 33) étaient également des facteurs de risque indépendants (annexe 8).

Nous avons ensuite étudié les cas pour lesquels la C-R-IPSS modifiait la catégorie pronostique préalablement établie par la classification cytogénétique de l'IPSS. Au total, une nouvelle catégorie selon la C-R-IPSS était attribuée dans seulement 8% des cas. Ce pourcentage était toutefois retrouvé plus élevé dans la littérature, s'élevant à 17% dans l'étude de Deeg *et al.* (31), à 18% dans celle de Della Porta *et al.* (47). Ceci s'explique par la proportion plus grande des caryotypes de risque très défavorable dans ces deux études (10%) et par l'inclusion des patients à risque très favorable dans l'équipe du groupe de Seattle. Malheureusement le nombre précis d'anomalies présentées par les patients porteurs de caryotype complexe n'a pas toujours pu être déterminé dans notre cohorte. Au total quatre patients avaient dû être exclus de notre étude, les données cytogénétiques ne permettant pas de faire la distinction entre un caryotype de risque élevé (trois anomalies) ou très élevé (plus de trois anomalies). Le fait que tous les caryotypes aient été évalués au diagnostic peut également expliquer le faible effectif du groupe très haut risque dans notre étude. Il est en effet probable que certains caryotypes complexes à trois anomalies aient acquis entre le diagnostic et l'allogreffe des anomalies additionnelles aggravant leur pronostic, devenant de risque très élevé selon la C-R-IPSS. Ainsi, la proportion de patients dont la catégorie pronostique aurait été modifiée par la C-R-IPSS, évaluée au moment de l'allogreffe, est vraisemblablement sous-estimée dans notre étude. Malgré ces différences avec les données de la littérature, nous sommes en mesure d'affirmer que la C-R-IPSS modifie le pronostic globalement dans un faible nombre de cas par rapport aux catégories cytogénétiques de l'IPSS. Nous avons ensuite étudié les anomalies cytogénétiques spécifiques présentées par les patients reclassés vers une nouvelle catégorie pronostique. Ainsi, treize patients de risque intermédiaire selon la C-IPSS et auparavant considérés de risque élevé selon la cytogénétique de l'IPSS présentaient bien un risque plus faible de rechute (figure 4). La survie globale était plus élevée chez les patients de risque intermédiaire mais sans atteindre le seuil de significativité statistique, probablement en raison d'effectifs trop réduits (46% *versus* 26%,  $p = 0.516$ ). En effet, l'anomalie del(7q), présente chez ces treize patients, est désormais considérée de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS. À l'inverse, quatre

patients passaient d'un risque intermédiaire à élevé après application de la C-R-IPSS. Tous ces patients étaient porteurs d'une anomalie du chromosome 3. Au total, bien que reclassant une faible proportion de patients (8% dans notre étude), la C-R-IPSS est plus discriminante que l'IPSS dans l'évaluation du pronostic post-allogreffe. De plus, elle permet d'isoler un groupe de pronostic particulièrement défavorable, la catégorie "risque très élevé", avec à 4 ans une incidence cumulative de rechute de 60% et une probabilité de survie de 10%.

La présence d'un caryotype monosomal était dans notre étude de mauvais pronostic (annexe 8), en accord avec des données déjà publiées. Sa valeur pronostique a cependant été remise en question par trois études indépendantes (34-36). Ces différents travaux ont abouti à la conclusion que seuls les caryotypes complexes, très fréquemment également porteurs d'une monosomie (87 à 100% des cas selon les études), sont en réalité responsables de l'influence péjorative des caryotypes monosomaux sur le pronostic. Parmi ces études, seule celle de Kelaidi *et al.* s'était intéressée à des patients allogreffés, et cela dans une cohorte d'effectif relativement réduit (98 patients). Après avoir pris en compte le degré de complexité du caryotype, équivalent au nombre d'anomalies chromosomiques, ces différents auteurs ont conclu que le caractère monosomal d'un caryotype n'était pas en soit un facteur de mauvais pronostic indépendant. Corroborant ces observations, 86% des caryotypes monosomaux étaient observés dans notre étude chez des patients déjà considérés à risque élevé ou très élevé selon la C-R-IPSS. Dans un faible nombre de cas (8 patients), certains caryotypes monosomaux étaient considérés de risque intermédiaire selon la C-R-IPSS. Cependant, les patients porteurs d'un caryotype monosomal dans la catégorie "risque intermédiaire" selon la C-R-IPSS (8 patients, soit 12,7% des caryotypes monosomaux) étaient significativement plus à risque de rechute ( $p = 0.038$ ) et avaient une survie globale plus faible (29% *versus* 45%,  $p = 0.282$ , différence non significative). Valcarcel *et al.* ont également observé une survie globale plus courte chez les patients porteurs d'un caryotype monosomal à deux anomalies, mais ces caryotypes incluaient également des monosomies 7, rendant l'interprétation difficile. Nous pouvons ainsi conclure que si les caryotypes monosomaux ne précisent pas l'évaluation pronostique de la C-R-IPSS pour la plupart des patients, il serait intéressant d'explorer sur une plus grande population leur influence quand ils sont retrouvés chez des patients de risque cytogénétique intermédiaire.

Près de la moitié des patients inclus dans notre étude (n = 178, 48.5%) était considérée à faible risque cytogénétique selon la C-R-IPSS. Il est vraisemblable qu'une nouvelle étude du caryotype médullaire au moment de l'allogreffe eût permis l'identification chez certains patients d'anomalies cytogénétiques additionnelles non présentes au diagnostic. En d'autres termes, le risque cytogénétique à l'allogreffe est certainement sous-estimé dans notre étude. Cependant, une proportion similaire de caryotypes normaux (respectivement 43 et 53%) était observée dans les travaux de Deeg *et al.* (31) et Della Porta *et al.* (47). Parmi les patients porteurs d'un caryotype de risque faible dans notre étude (n = 178), 96 patients (54%, soit 26% de la cohorte complète) étaient au diagnostic de risque faible ou intermédiaire-1 selon l'IPSS et 102 (57%, soit 28% de la cohorte complète) de risque très faible, faible ou intermédiaire selon le R-IPSS. Si les données manquantes ne permettaient pas de calculer l'IPSS et le R-IPSS dans un nombre important de cas (30% des patients), il est intéressant de noter qu'au moins un quart des patients allogreffés dans notre étude avait été considéré de risque faible ou intermédiaire au diagnostic. Ces observations nous indiquent que la gravité de certains patients est sous-estimée par les outils actuels d'évaluation du pronostic. En accord avec ces observations, 58 patients sur les 178 (33%) considérés de risque faible selon la C-R-IPSS avaient progressé entre le moment du diagnostic et l'allogreffe. C'est vraisemblablement dans ces situations que la biologie moléculaire peut être utile, en précisant le pronostic de ces patients considérés à faible risque de manière erronée. Dans un modèle multivarié rapporté par Bejar *et al.* prenant en compte l'IPSS (risque faible versus intermédiaire-1) et l'âge, les mutations des gènes *EZH2*, *NRAS* et *ASXL1* étaient toutes les trois associées à une survie globale plus courte (48). Dans une autre publication (49), la présence d'une mutation d'un des cinq gènes étudiés (*TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1*) était corrélée à un mauvais pronostic après ajustement à l'âge et l'IPSS, mais sans prendre en compte la C-R-IPSS. Enfin, les mêmes auteurs rapportaient récemment un pronostic post-allogreffe défavorable des patients porteurs d'une mutation de *TP53*, *TET2* ou *DNMT3*, après analyse multivariée prenant en compte la blastose médullaire, l'intensité du conditionnement, le caractère complexe ou non du caryotype et le type de donneur (50). Au total, si ces observations sont encourageantes, le rôle pronostique des mutations géniques doit toutefois être précisé sur de plus grandes cohortes et reste à confronter aux scores pronostiques les plus récents, comme le R-IPSS.

Malgré le rôle déterminant joué par les anomalies cytogénétiques, une blastose médullaire  $\geq 5\%$  restait dans notre étude un facteur favorisant la rechute et influençant péjorativement la survie. Des observations similaires ont été rapportées à maintes reprises dans la littérature (24, 27, 31, 51, 52). La nature rétrospective de ces études, incluant la nôtre, rend toutefois l'interprétation délicate d'un excès de blastes au moment de l'allogreffe. En effet chez un patient indemne de tout traitement, il sera un reflet de la masse tumorale. Chez un patient préalablement traité, il sera également le reflet d'une chimio-résistance. *A contrario*, le meilleur pronostic apparent des patients atteignant l'allogreffe sans excès de blastes au myélogramme pourrait encourager l'administration d'un traitement cytoréducteur avant la transplantation, dans le but de réduire la masse tumorale. Ce raisonnement occulte cependant un important biais de sélection des patients « bons répondeurs ». Ce n'est peut-être pas tant la valeur de la blastose médullaire que le caractère chimiosensible du SMD qui possède une valeur pronostique. Malgré l'absence de données prospectives, la pratique actuelle est fréquemment de proposer en pré-allogreffe une thérapeutique cytoréductrice (chimiothérapie intensive ou agents hypométhylants) aux patients atteints d'un SMD avec excès de blastes.

Enfin, un pronostic péjoratif, concernant la survie globale, était observé dans notre étude chez les patients ayant reçu une irradiation corporelle totale (RR = 1.45, IC 1.09-1.92,  $p = 0.010$ ). Cette observation s'explique très certainement par une mortalité liée au traitement plus élevée consécutive aux conditionnements myéloablatifs (RR = 2.17, 1.40-3.33,  $p < 0.001$ ) qui comportaient fréquemment une irradiation corporelle totale (73 cas sur 141 conditionnement myéloablatifs soit 52%). Une observation similaire était rapportée par l'équipe de Seattle (31). Dans cette étude les conditionnements comportant à une irradiation corporelle totale étaient également associés à une surmortalité en analyse multivariée.

## Conclusion

En conclusion, notre étude confirme le rôle pronostique de la C-R-IPSS chez les patients allogreffés pour un SMD. Elle est plus discriminante que la classification cytogénétique de l'IPSS, tout particulièrement chez les patients auparavant considérés à haut risque. Dans ce sous-groupe, elle distingue une population au pronostic particulièrement sombre, représentée par la catégorie "risque très élevé". Quelle prise en charge pouvons-nous proposer à ces patients? Deux récents travaux rétrospectifs réalisés par la SFGM-TC ont suggéré la non-infériorité de l'allogreffe réalisée en 1ère ligne pour les patients atteints de SMD (53, 54), c'est à dire en l'absence de toute thérapeutique cytoréductrice antérieure (chimiothérapie intensive ou agent hypométhylant). Chez les patients porteurs d'un caryotype complexe et recevant de l'azacytidine, Itzykson *et al.* rapportaient des résultats extrêmement médiocres : une durée médiane de réponse de 4,6 mois et une survie globale médiane de 8,8 mois (55). A la lumière de ces constatations, nous encourageons chez ces patients la réalisation d'une allogreffe en 1ère ligne suivie d'un traitement préventif ou de maintenance, idéalement dans le cadre d'un protocole thérapeutique. Nous citerons, entre autres, les agents hypométhylants seuls (56, 57) ou associés aux transfusions de lymphocytes du donneur (58), qui peuvent être administrés après l'allogreffe dans le but de prévenir la rechute. Ces thérapeutiques préventives font actuellement l'objet d'un protocole prospectif de phase II coordonné par la SFGM-TC (protocole VIDAZA-DLI).

## Références bibliographiques

1. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leukemia & lymphoma*. 1995;16(3-4):247-62.
2. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 1994;87(4):743-5.
3. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2527-34.
4. Nisse C, Lorthois C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia*. 1995;9(4):693-9.
5. Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:492-7.
6. Bruwier A, Chantrain CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *European journal of pediatrics*. 2012;171(9):1301-7.
7. Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia*. 1993;7(9):1315-23. Epub 1993/09/01.
8. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989;74(1):395-408. Epub 1989/07/01.
9. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *British journal of haematology*. 1985;59(3):425-33. Epub 1985/03/01.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Epub 1997/03/15.
11. Sokal G, Michaux JL, Van Den Berghe H, Cordier A, Rodhain J, Ferrant A, et al. A new hematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5 q--chromosome. *Blood*. 1975;46(4):519-33. Epub 1975/10/01.

12. Wattel E, Lai JL, Hebbar M, Preudhomme C, Grahek D, Morel P, et al. De novo myelodysplastic syndrome (MDS) with deletion of the long arm of chromosome 20: a subtype of MDS with distinct hematological and prognostic features? *Leukemia research*. 1993;17(11):921-6. Epub 1993/11/01.
13. Campbell LJ, Garson OM. The prognostic significance of deletion of the long arm of chromosome 20 in myeloid disorders. *Leukemia*. 1994;8(1):67-71. Epub 1994/01/01.
14. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(15):1963-70. Epub 2011/04/27.
15. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):820-9. Epub 2012/02/15.
16. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65. Epub 2012/06/29.
17. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*. 2009;10(3):223-32. Epub 2009/02/24.
18. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2429-40.
19. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*. 2009;10(3):223-32.
20. Fenaux P, Morel P, Rose C, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. *Br J Haematol*. 1991;77(4):497-501. Epub 1991/04/01.
21. Oosterveld M, Muus P, Suci S, Koller C, Verhoef G, Labar B, et al. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia*. 2002;16(9):1615-21.

22. Fenaux P, Preudhomme C, Helene Estienne M, Morel P, Lai JL, Gardin C, et al. de novo myelodysplastic syndromes in adults aged 50 or less. A report on 37 cases. *Leukemia research*. 1990;14(11-12):1053-9.
23. Beran M. Intensive chemotherapy for patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *International journal of hematology*. 2000;72(2):139-50.
24. Yakoub-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(5):963-71. Epub 2000/03/01.
25. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010;95(10):1754-61. Epub 2010/05/25.
26. Nachtkamp K, Kundgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, et al. Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia research*. 2009;33(8):1024-8.
27. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100(6):1997-2004. Epub 2002/08/30.
28. Armand P, Deeg HJ, Kim HT, Lee H, Armistead P, de Lima M, et al. Multicenter validation study of a transplantation-specific cytogenetics grouping scheme for patients with myelodysplastic syndromes. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(5):877-85.
29. Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, Horsman DE, Nantel SH, Klingemann HG, et al. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1998;92(6):1910-7. Epub 1998/09/10.
30. Onida F, Brand R, van Biezen A, Schaap M, Borne PA, Maertens J, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from Human Leukocyte Antigen-identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Chronic Malignancies Working Party. *Haematologica*. 2014.
31. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, Myerson D, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120(7):1398-408. Epub 2012/07/07.
32. Wudhikarn K, Van Rheeden R, Leopold C, Rattanaumpawan P, Gingrich R, de Magalhaes Silverman M. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in

myelodysplastic syndrome patients: prognostic implication of monosomal karyotype. *European journal of haematology*. 2012;89(4):294-301. Epub 2012/07/06.

33. van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, van Biezen A, Volin L, Maertens J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):879-88.

34. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. Monosomal karyotype in MDS: explaining the poor prognosis? *Leukemia*. 2013;27(10):1988-95.

35. Valcarcel D, Adema V, Sole F, Ortega M, Nomdedeu B, Sanz G, et al. Complex, not monosomal, karyotype is the cytogenetic marker of poorest prognosis in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(7):916-22. Epub 2013/01/16.

36. Kelaidi C, Tzannou I, Baltadakis I, Batsis I, Mallouri D, Spyridonidis A, et al. Specific abnormalities versus number of abnormalities and cytogenetic scoring systems for outcome prediction after allogeneic hematopoietic SCT for myelodysplastic syndromes. *Bone marrow transplantation*. 2014.

37. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25. Epub 2006/04/13.

38. Dulery R, Giraud C, Beaumont JL, Bilger K, Borel C, Dhedin N, et al. [How to handle unexpected biological abnormalities observed in the pre-donation workup for hematopoietic stem cell transplantation: an SFGM-TC report on pre-transplant cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Toxoplasma gondii, or syphilis IgM positive serology test]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(4):155-7. Conduite a tenir devant une anomalie biologique decouverte lors du bilan pre-don cellules souches hematopoietiques: serologie IgM positive pour le cytomegalovirus, le virus d'Epstein-Barr, la toxoplasmose, ou la syphilis.

39. Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, et al. [Diagnosis and treatment of CMV and EBV Reactivation as well as Post-transplant Lymphoproliferative Disorders following Allogeneic Stem Cell Transplantation: An SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(4):152-4. Prise en charge d'une reactivation/infection a CMV chez l'allogreffe et prise en charge de la reactivation EBV/syndrome lymphoproliferatif a EBV chez l'allogreffe de cellules souches hematopoietiques.

40. Deconinck E, Dalle JH, Berceanu A, Chevallier P, Dulery R, Garnier A, et al. [How I manage respiratory syncytial virus, human herpesvirus 6 and adenovirus reactivation or infection after allogeneic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(4):149-51. Conduite a tenir devant une reactivation ou une infection a virus respiratoire syncytial, herpesvirus 6 et adenovirus apres allogreffe de cellules souches hematopoietiques.

41. Yakoub-Agha I. [Fourth annual series of workshops of the SFGM-TC to harmonize practices in allogeneic stem cell transplantation.]. *Pathol Biol (Paris)*.

2014. Quatrieme ateliers de la SFGM-TC pour l'harmonisation des pratiques en allogreffe.

42. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1628-33.

43. Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. *Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition*. Cytogenetic and genome research. 2013.

44. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4791-7.

45. de Witte T, Hagemeijer A, Suciú S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2001;95(10):1754-61.

46. Warlick ED, Cioc A, DeFor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(1):30-8. Epub 2009/01/13.

47. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123(15):2333-42.

48. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3376-82. Epub 2012/08/08.

49. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2496-506. Epub 2011/07/01.

50. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2691-8. Epub 2014/08/06.

51. Oran B, Kongtim P, Popat U, de Lima M, Jabbour E, Lu X, et al. Cytogenetics, donor type, and use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome with allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation :*

journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20(10):1618-25. Epub 2014/06/24.

52. Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Fukuda T, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study. *British journal of haematology*. 2014. Epub 2014/09/18.

53. Damaj G, Duhamel A, Robin M, Beguin Y, Michallet M, Mohty M, et al. Impact of Azacitidine Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: A Study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012. Epub 2012/10/31.

54. Damaj G, Mohty M, Robin M, Michallet M, Chevallier P, Beguin Y, et al. Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the societe francaise de greffe de moelle et de therapie cellulaire. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(9):1349-55.

55. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403-11.

56. de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*. 2010;116(23):5420-31. Epub 2010/07/31.

57. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119(14):3361-9. Epub 2012/01/12.

58. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27(6):1229-35.

## Annexes

### Annexe 1 : Classification FAB

<b>Classification</b>	<b>Sang</b>	<b>Moelle</b>
Anémie Réfractaire (AR)	Blastes < 1%	Blastes < 5 %
Anémie Réfractaire Sidéroblastique Idiopathique (ARSI)	Blastes < 1%	Blastes < 5 % Sidéroblastes en couronnes > 15 %
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos (AREB)	Blastes < 5%	Blastes 5-20%
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos en transformation (AREB-t)	Blastes > 5%	Blastes 21-30%
Leucémie Myélomonocytaire Chronique (LMMC)	Blastes <5 %	Blastes 5-20%

## Annexe 2 : Classification OMS 2008

Classification OMS (2008)	Sang		Moelle	
		Blastes		
<b>Cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU)</b> Anémie réfractaire Neutropénie réfractaire Thrombopénie réfractaire	Cytopénie sur une lignée	Absents ou < 1%	Dysplasie sur une lignée et > 10% des cellules de cette lignée	< 5% de blastes < 15% de sidéroblastes en couronne
<b>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)</b>	Anémie isolée	Absents	Dysplasie isolée sur les érythroblastes	< 5% blastes > 15% sidéroblastes en couronne
<b>Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)</b>	Cytopénie(s) Monocytes <1 G/L	Absents ou < 1 %	Dysplasie sur ≥ 2 lignées	< 5% de blastes <15 % de sidéroblastes en couronne
<b>Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos type I (AREB-I)</b>	Cytopénie(s) Monocytes <1 G/L	< 5% Pas de corps d'Auer	Dysplasie sur ≥ 1 lignée	5-9 % blastes Pas de corps d'Auer
<b>Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos type II (AREB-II)</b>	Cytopénie(s) Monocytes <1 G/L	5-19% +/- corps d'Auer	Dysplasie sur ≥ 1 lignée	10-19 % blastes +/- corps d'Auer
<b>SMD avec del(5q) isolée</b>	Anémie Souvent thrombocytose	≤ 1 %	Augmentation du nombre de mégacaryocytes non lobés	<5% blastes Del(5q) isolée Pas de corps d'Auer
<b>SMD inclassable</b>	Cytopénie(s)	≤ 1%	Dysplasie ou non	< 5% blastes Présence d'une anomalie cytogénétique évocatrice de myélodysplasie

### Annexe 3 : Classifications cytogénétiques

Risque cytogénétique	Selon le R-IPSS(15)	Selon l'IPSS(10)
<b>Très faible</b>	Perte du chromosome Y del(11q)	-
<b>Faible</b>	Normalité du caryotype del(5q) del(12p) del(20q) deux anomalies dont une del(5q)	Normalité du caryotype Perte du chromosome Y del(5q) del(12p)
<b>Intermédiaire</b>	del(7q) Trisomie 8 Trisomie 19 iso(17q) Autres anomalies isolées ou deux anomalies clonales distinctes	Autres anomalies
<b>Elevé</b>	Monosomie 7 inv(3)/t(3q)/del(3q) Deux anomalies dont monosomie 7 ou del(7q) Caryotype complexe comportant 3 anomalies	Monosomie 7 ou del(7q) Caryotype complexe avec $\geq 3$ anomalies
<b>Très élevé</b>	Caryotype complexe comportant plus de 3 anomalies	-

### Annexe 4 : Pronostic selon la C-R-IPSS (15)

Risque selon la C-R-IPSS	Survie globale médiane (mois)	Délai médian avant transformation aiguë en LAM (mois)
<b>Très faible</b>	60.8	Non atteint
<b>Faible</b>	48.6	Non atteint
<b>Intermédiaire</b>	26.0	78
<b>Elevé</b>	15.8	21.0
<b>Très élevé</b>	5.9	8.2

**Annexe 5 : Calcul du score R-IPSS (16)**

	0	0.5	1	1.5	2	3	4
<b>Risque cytogénétique</b>	Très faible		Faible		Intermédiaire	Elevé	Très élevé
<b>Blastose médullaire (%)</b>	≤2		3 - 4		5 - 10	>10	
<b>Hémoglobine</b>	≥10		8 - <10	<8			
<b>Plaquettes</b>	≥100	50 - < 100	<50				
<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	≥0.8	<0.8					

**Annexe 6 : Calcul du score IPSS (10)**

	0	0.5	1	1.5	2
<b>Risque cytogénétique</b>	Faible	Intermédiaire	Elevé		
<b>Blastose médullaire (%)</b>	<5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
<b>Nombre de cytopénies*</b>	0/1	2/3			

\*Hb < 10g/dL, Polynucléaires neutrophiles < 1.5G/L, Plaquettes < 100G/L

**Annexe 7 : Catégories pronostiques du R-IPSS (16) et de l'IPSS (10)**

Catégorie	Score R-IPSS	Score IPSS	
<b>Très faible</b>	≤1.5	-	
<b>Faible</b>	>1.5 - 3	0	
<b>Intermédiaire</b>	>3 - 4.5	Intermédiaire-1	0.5 - 1
		Intermédiaire-2	1.5 - 2
<b>Elevé</b>	>4.5 - 6	≥2.5	
<b>Très élevé</b>	>6	-	

## Annexe 8 : Critères de réponse selon l'IWG 2006 (37)

Catégorie	Critères de réponse (persistant au moins 4 semaines)		
	Sang	Moelle	Autres
<b>Rémission complète</b>	Hb≥11g/dL Plaquettes ≥100G/L Polynucléaires neutrophiles≥1G/L Blastes 0%	≤5% de blastes Maturation normale des 3 lignées Persistance de signes dysmyélopoïèse	
<b>Rémission partielle</b>	Hb≥11g/dL Plaquettes ≥100G/L PNN≥1G/L Blastes 0%	Diminution des blastes ≥50% mais blastes >5%	
<b>Rémission complète médullaire</b>		≤5% de blastes et diminution ≥50%	
<b>Maladie stable</b>			Critères insuffisants pour la rémission partielle mais absence de progression après 8 semaines
<b>Echec</b>			Décès pendant le traitement ou progression définie par une aggravation des cytopénies, une augmentation de la blastose médullaire ou une progression vers une catégorie FAB plus avancée
<b>Rechute après réponse complète ou partielle</b>	Diminution ≥50% des plaquettes ou PNN par rapport à la valeur maximale obtenue Ou diminution de l'hémoglobine ≥1.5g/dL ou dépendance transfusionnelle	Ou restitution du pourcentage de blastes observé avant traitement	
<b>Réponse cytogénétique</b>	<b>Complète</b>		Disparition de l'anomalie chromosomique sans apparition de nouvelles anomalies
	<b>Partielle</b>		Diminution ≥50% de l'anomalie cytogénétique
<b>Maladie progressive</b>	Diminution ≥50% des plaquettes ou PNN par rapport à la valeur maximale obtenue Ou diminution de l'hémoglobine ≥2g/dL Ou dépendance transfusionnelle	Blastes <5% : augmentation ≥5% aboutissant à blastes >5% Si blastes 5-10% : augmentation ≥50% aboutissant à blastes >10% Si blastes 10-20% : augmentation ≥50% aboutissant à blastes >20% Si blastes 20-30% : augmentation ≥50% aboutissant à blastes >30%	

## Annexe 9 : Analyse multivariée après 4 ans de suivi médian

	Survie globale			Incidence cumulative de rechute		
	RR	CI à 95%	P	RR	CI à 95%	P
<b>Classification</b>						
<b>cytogénétique de l'IPSS†</b>						
Faible	1			1		
Intermédiaire	1.24	0.88-1.75	0.218	0.98	0.63-1.52	0.94
Elevé	1.61	1.17-2.34	0.004	1.79	1.20-2.65	0.004
<b>Progression antérieure‡</b>						
Non	1					
Oui	1.32	0.98-1.76	0.066			
<b>Blastose médullaire‡</b>						
<5%	1			1		
≥5%	1.32	1.00-1.75	0.050	1.48	1.045-2.10	0.027
<b>Irradiation corporelle totale</b>						
Non	1					
Oui	1.45	1.09-1.92	0.010			
<b>Conditionnement</b>						
Atténué/Non-myéloablatif				1,71	1.18-2.46	0.004
Myéloablatif				1		
<b>Caryotype monosoma†</b>						
Absence	1			1		
Présence	1.58	1.13-2.21	0.008	2.14	1.43-3.19	<0.001
<b>Progression antérieure‡</b>						
Non	1					
Oui	1.31	0.98-1.76	0.068			
<b>Blastose médullaire‡</b>						
<5%	1			1		
≥5%	1.30	0.98-1.73	0.064	1.39	0.97-1.99	0.073
<b>Irradiation corporelle totale</b>						
Non	1					
Oui	1.10	1.10-1.94	0.008			
<b>Conditionnement</b>						
Atténué/Non-myéloablatif				1.62	1.13-2.33	0.009
Myéloablatif				1		

† : Variables déterminées au diagnostic ‡ : Variables déterminées au moment de l'allogreffe.

**AUTEUR : Nom : GAUTHIER**

**Prénom : Jordan**

**Date de Soutenance : 14 octobre 2014**

**Titre de la Thèse : Apport de la classification cytogénétique du R-IPSS dans l'évaluation du pronostic des syndromes myélodysplasiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Hématologie**

**DES + spécialité : Hématologie – Maladies du Sang**

**Mots-clés : syndrome myélodysplasique, cytogénétique, allogreffe, pronostic**

**Résumé :**

**Contexte** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste en 2014 le seul traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) potentiellement curatif. Une nouvelle classification cytogénétique, récemment intégrée dans le score R-IPSS, permet de prédire avec précision le pronostic des patients atteints de SMD n'ayant pas reçu de traitement. Dans cette étude rétrospective, multicentrique, réalisée sous la tutelle de la SFGM-TC, nous avons étudié l'apport de cette classification cytogénétique dans l'évaluation du pronostic des patients atteints de SMD et recevant une allogreffe de CSH.

**Méthode** : Nous avons appliqué la classification cytogénétique du R-IPSS (C-R-IPSS) à 367 patients ayant reçu entre 1999 et 2009 une allogreffe familiale ou non-apparentée HLA-compatible. La survie globale, l'incidence cumulative de rechute ainsi que la mortalité non liée à la rechute de 367 patients ont été étudiées avec un suivi médian de 4 ans et comparées selon les différents groupes pronostiques de la C-R-IPSS.

**Résultats** : Cent soixante-dix-huit patients (48%) étaient considérés à faible risque, 102 (28%) de risque intermédiaire, 77 (21%) à haut risque et 10 (3%) à très haut risque selon la C-R-IPSS. En analyse multivariée, nous avons observé un impact péjoratif sur le pronostic des anomalies cytogénétiques à haut et très haut risque, ces patients présentant une survie globale plus courte (RR = 1.59,  $p = 0.009$  et RR = 3.18,  $p = 0.002$ , respectivement) et une incidence cumulative de rechute plus élevée (RR = 1.82,  $p = 0.004$  et RR = 2.44,  $p = 0.060$ , respectivement).

**Conclusion**: La C-R-IPSS permet de préciser la valeur pronostique du caryotype des patients allogreffés pour un SMD par rapport à l'IPSS. En outre, la C-R-IPSS isole un groupe de pronostic particulièrement défavorable (risque très élevé) qui pourrait bénéficier d'un traitement d'entretien post-allogreffe.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry Facon

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Bruno Quesnel

Monsieur le Professeur Gandhi Damaj

Madame le Docteur Catherine Roche-Lestienne

Madame le Docteur Valérie Coiteux

Monsieur le Professeur Yakoub-Agha (Maître de thèse)