

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2022

2022 TOU3 1020

**THESE**

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

**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Steeven SIMON**

Le 14/03/2022

**Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients traités par  
AZACITIDINE pour un syndrome myélodysplasique de haut risque**

---

**Directrice de thèse : Pr RAUZY Odile**

**JURY**

Madame la Professeure Marie Eve ROUGE BUGAT

Président

Madame la Professeure Odile RAUZY

Assesseur

Monsieur le Professeur Jacques AMAR

Assesseur

Monsieur le Docteur Thibault COMONT

Assesseur





FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Hépatogastro-Entérologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. DE GUINE Olivier (C.E)	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DUCOMMUN Bernard	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Cancérologie		
M. FOURCADE Olivier	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURNIÉ Pierre	Anesthésiologie	P.U. Médecine générale	
M. GAME Xavier	Ophtalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GEERAERTS Thomas	Urologie		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Anesthésiologie et réanimation		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Nutrition	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LAUWERS Frédéric	Médecine d'Urgence		
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie maxillo-faciale	Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme MALVAUD Sandra	
M. MALVAUD Bernard	Immunologie		
M. MANSAT Pierre	Urologie		
M. MARCHOU Bruno	Chirurgie Orthopédique		
M. MAS Emmanuel	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pédiatrie		
M. MOLINIER Laurent	Pneumologie		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Pharmacologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Cancérologie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Gériatrie		
M. PARANT Olivier	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Gynécologie Obstétrique		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Neurologie		
M. PAUL Carle (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAYOUX Pierre	Dermatologie		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Biophysique		
M. PERON Jean-Marie	Hématologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Biochimie		
M. RECHER Christian(C.E)	Pharmacologie		
M. RONCALLI Jérôme	Hématologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Cardiologie		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SANS Nicolas	Pédiatrie		
Mme SELVES Janick	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SOL Jean-Christophe	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Neurochirurgie		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Médecine Légale		
	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			
Professeur Associé de Médecine Générale			
Mme IRI-DELAHAYE Motoko			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
Professeur Associé de Médecine Générale			
M. STILLMUNKES André			

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN  
37, allées Jules Guesde - 31062 Toulouse Cedex  
M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry	
Mme DUPOUY Julie	
M.C.A. Médecine Générale	
Mme FREYENS Anne	
M. CHICOULAA Bruno	
Mme PUECH Marielle	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL  
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex  
M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes
M.C.U. Médecine générale	
M. BISMUTH Michel	
M. ESCOURROU Emile	
M.C.A. Médecine Générale	
M. BIREBENT Jordan	
Mme BOURGEOIS Odile	
Mme BOUSSIER Nathalie	
Mme LATROUS Leïla	

# REMERCIEMENTS

**A ma présidente de jury**

**Madame la Professeure Marie Eve ROUGE BUGAT,**

*Professeure des universités,*

*Médecine générale*

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, étant ainsi la représentante de la médecine générale devant ce sujet très orienté hématologie.

**A ma directrice de thèse,**

**Madame la Professeure RAUZY Odile,**

*Professeure des universités,*

*Médecine Interne*

Pour m'avoir proposé ce travail étudiant à l'époque puis ce sujet de thèse, être venue me rendre visite lors de mon accident et m'avoir soutenu tout le long de mes études. Tu es probablement la personne pour qui j'ai le plus d'estime dans le monde médical, une femme brillante et très investie dotée d'une bienveillance extraordinaire.

**A mon jury de Thèse ,**

**Monsieur le Professeur AMAR Jacques,**

*Professeur des universités,*

*Cardiologie*

Pour votre sympathie et toutes ces choses que vous m'avez apprises, j'ai beaucoup apprécié le stage à vos côtés. J'ai été marqué par votre écoute et votre sens clinique qui aujourd'hui encore impactent ma pratique médicale. Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury.

**Monsieur le Docteur Thibault COMONT,**

*Praticien Hospitalier,*

*Médecine interne*

Pour ton investissement dans mon travail que tu as commencé avec Iffad, il était logique que tu en vois les résultats.

**A ma famille**, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

A Maman, pour t'être si bien occupé de nous pendant toutes ces années, nous avoir consolés, protégés quand il le fallait. Pour m'avoir fait réciter mes leçons à pas d'heure, pour m'avoir amené à l'école tous les jours, pour m'avoir lu ce livre parce que je m'y étais pris trop tard et que j'avais une interrogation le lendemain, pour ces heures à jouer à pyramide, merci d'avoir été une vraie Maman... Sous ton air chétif tu es une femme forte, n'en doute pas.

A Papa, pour avoir passé tes weekends à réparer nos jouets, nos vélos, puis nos motos et nos voitures... Pour ces loooooongs voyages en camion durant lesquels le temps s'arrêtait, mes yeux s'émerveillaient et mon estomac débordait ! Pour ces longues discussions et ces statistiques impromptues, Je t'aime même si tu es parfois (un peu) bourru.

A Cédric, le grand frère idolâtré qui a bien su en profiter, cette soirée dans la forêt aurait pourtant dû me mettre la puce à l'oreille. Pour notre complicité et ces moments passés, pour avoir su me rassurer quand il le fallait...

A Yoann, le grand frère mal-aimé, pourtant celui qui m'a le plus protégé. Pour le tour en poubelle, les papiers d'adoption et les manettes cassés, mais aussi pour ton aide et ton canapé. Tu as parcouru un chemin incroyable ces dernières années, tu peux être fier de toi. A mes belles-sœurs, ma préférée et l'autre. Merci de rendre mes frères heureux et de nous réunir. Agnès, désolé pour toute ces bévues et merci d'avoir été là quand il le fallait, tu es décidément la belle-sœur idéale pour Yoann. Elo, merci d'apporter un peu de folie, on a tous besoin d'une tatie gitane.

A Marc et Françoise, pour votre impartialité et votre disponibilité. A Mamie pour tous les mercredis, les kango, la floraline, les gateaux à rien et l'amour donné, tu nous manque.

A tous les autres membres de ma famille que je n'ai pas cité, merci d'être là.

**A ma belle-famille,**

A Georges et Gigi, merci de me faire me sentir si bien à vos côtés, avec vous je sais que je ne manquerai jamais de petits Princes.

A Joris et Céline, mes remerciements auront un peu de retard, je m'excuse pour la gêne occasionnée.

A Cindy et Joris, pour les nuisances sonores et les microbes.

A Zaza pour ton coup de pédale exceptionnel.

**A ma famille Castraise,**

A Marion, pour ta constance et ta bienveillance cachant une manipulatrice démoniaque, NON on ne se dit pas que ça en valait la peine quand on vomit partout !!! Et à Jo qui la supporte, pour ton calme et ton granit.

A Axelle, compagnon des premiers hivers rudes, pour ta fraîcheur et nos discussions sur le toit, et à Sandy pour son humour venu d'ailleurs.

A Laura, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne, tu as su être rassurante et à Guigui, merci pour la pizza.

A Elo, pour tes râles et tes petits pieds, et Gustav pour ta casquette.

A Julie, une femme comme on en fait peu.

A Brice, l'entrepreneur philanthrope, pour ton accueil et ton amitié.

Et à tous les autres que je ne cite pas, merci pour ces moments.

**A Ouafaa, Ben et Davit,** merci d'avoir soutenu Chloé tout ce temps et de me tolérer dans votre vie.

**Aux KEYWESOUNOURS,**

A Mélanie pour ton écoute et ton investissement et Laurent pour ta joie de vivre.

A Camille pour ton univers enrichissant et Mathieu pour ton hédonisme.

A Marion pour tous ces saucissons et à Momo pour ta nonchalance bienfaisante.

**A mes amis de l'externat,** Simon, Aleyya, Johanna, Karine, vous me manquez.

**Aux anciens,** Arnaud, Steph, et Mélissa qui tient une place toute particulière dans mon cœur, pour m'avoir supporté toutes ces années.

A Romain et Marie, pour le lit et le Benco, merci d'avoir été là pour moi.

A Fanny, pour tes petits plats avec supplément truffe, merci d'être restée dans ma vie.

**A mes maîtres,** et plus particulièrement à Papa Pages, et Monsieur le Professeur Pietraval, merci pour votre bienveillance et vos enseignements. A Francis pour m'avoir poussé dans cette voie, à Jean Marc pour ta confiance.

**A tout le personnel médical** et notamment les infirmières qui m'ont appris ce qu'on n'apprend pas dans les livres.

A Magali et Laurent pour cette année passée ensemble, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

**A mes amoureux,**

Gigi et Alexis, #Bromance. Merci pour votre soutien sans faille et pour m'avoir aidé à rester productif à coup de pintes et de Klank. Je vous aime les copaings.

**A Chloé,** pour ta patience et ton amour, merci d'avoir toujours été à mes côtés dans les moments de doute et d'égayer ma vie au quotidien. Merci d'avoir assuré le support logistique, notamment le réapprovisionnement de burgers et autres mets gastronomiques me servant de carburant. Peut être que j'ai un peu laissé trainé pour en profiter... enfin je sais pas, peut-être...

Petits doigts pour la vie.

**A Jeanne,** je ne te connais pas encore beaucoup mais tu me combles déjà de bonheur. Je suis comme un enfant à l'idée de t'accompagner dans l'apprentissage de la vie et de voir la femme que tu deviendras. Merci d'avoir pointé le bout de ton nez en avance et de m'avoir donné la motivation nécessaire pour finir ce travail.

## Table des matières

1	INTRODUCTION .....	1
2	PATIENTS ET METHODE.....	3
2.1	PATIENTS.....	3
2.2	TRAITEMENT .....	4
2.3	EVALUATION DE LA REPONSE ET DE LA SURVIE .....	4
2.4	ANALYSE STATISTIQUE.....	5
3	RESULTATS.....	7
3.1	Caractéristiques globales de la population de l'étude .....	7
3.2	Traitement reçu et réponse au traitement.....	8
3.3	Survie globale.....	10
3.4	Analyse univariée .....	11
3.5	Analyse multivariée.....	13
3.6	Modèle logistique .....	13
3.7	Association entre réponse au traitement et survie globale .....	14
3.8	Facteurs prédictifs longs survivants.....	15
4	DISCUSSION .....	20
5	CONCLUSION .....	23
6	BIBLIOGRAPHIE.....	24
7	ANNEXES.....	27

# 1 INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales de la moelle osseuse qui touchent les cellules souches myéloïdes, entraînant une dysfonction de l'hématopoïèse avec pour conséquence l'installation de cytopénies périphériques.

L'incidence des SMD augmente avec l'âge, elle est d'environ 5 cas pour 100000 personnes par an dans la population générale mais s'élève à plus de 75 cas pour 100000 par an chez les plus de 65 ans(1).

Les SMD constituent un groupe hétérogène dont le pronostic et le risque évolutif en leucémie aigüe myéloblastique (LAM) diffèrent selon certains paramètres (cytologiques, cytogénétiques, moléculaires...). La sévérité des SMD est évaluée par l'International Prognostic Scoring System (IPSS)(2) et sa forme révisée Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)(3)(Annexe 1). Ces scores tiennent compte des caractéristiques cytologiques sanguines (profondeur des cytopénies), médullaires (excès de blastes) et cytogénétiques (anomalies caryotypiques). Ils permettent de classer les SMD en groupes homogènes selon le pronostic auxquels vont correspondre des approches thérapeutiques différentes. Les SMD de haut risque et très haut risque (groupe appelé SMD-HR) selon le score IPSS-R ont un pronostic sombre avec une médiane de survie de l'ordre d'une année.

La prise en charge thérapeutique des SMD-HR chez le sujet âgé (> 65 ans) est actuellement basée sur l'utilisation de l'Azacitidine (AZA), agent hypométhylant, qui a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les patients de moins de 65 ans peuvent bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'ils y sont éligibles, seul traitement potentiellement curatif de cette maladie. L'AZA permet une amélioration significative de la survie des patients(4–6) et il est poursuivi pour un minimum de 6 cycles tant qu'il est efficace et bien toléré. Dans l'essai AZA 001(5), la survie médiane globale chez les patients traités par AZA était de 24,5 mois et la survie médiane sans progression de 17,8 mois versus respectivement 15 mois et 11,5 mois dans le groupe contrôle. La durée de réponse hématologique moyenne à l'AZA est évaluée à 13,6 mois(5). Certains facteurs prédictifs de survie ont été identifiés liés à la maladie (blastes circulants, caryotype défavorable, score IPSS, dépendance transfusionnelle)(7,8) ou au patient (performance

status, âge)(7–9). Des études en « vraie vie » incluant des patients non sélectionnés ont complété les résultats des essais cliniques en montrant des survies médianes plus faibles de l'ordre de 12 à 17 mois(7,8,10,11).

Plus récemment a émergé un concept de patients longs survivants sous traitement par AZA caractérisés par une survie prolongée (11,12) pour lesquels les facteurs de cette longue réponse sont mal connus.

Notre étude recherche les facteurs prédictifs de longue survie en vraie vie en évaluant les facteurs liés au patient et les facteurs liés à la maladie.

## 2 PATIENTS ET METHODE

### 2.1 PATIENTS

Les patients consécutifs traités par Azacitidine à l'IUCT-Oncopole selon l'AMM pour un syndrome myélodysplasique de haut risque (défini par un IPSS supérieur ou égal à 1,5 ou un IPSS-R supérieur à 4,5) entre janvier 2008 et novembre 2017 ont été inclus dans l'étude. La période de suivi s'achève en juillet 2021.

Nous avons exclu les patients traités pour une leucémie aigüe myéloblastique, ceux qui ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les patients ayant reçu tout autre traitement médical pour leur SMD-HR (autre agent hypométhylant ou chimiothérapie), les patients traités pour une Leucémie Myélomonocytaire Chronique (LMMC) ayant une numération leucocytaire supérieure à 13 G/l.

Aucune intervention en dehors de la prise en charge habituelle n'a été réalisée pour l'étude. Une information des patients stipulant leur droit d'opposition à l'utilisation de leurs données a été délivrée à travers le livret d'accueil des patients hospitalisés et une note informative a été adressée aux patients vivants à l'issue de l'étude.

Il a été noté pour chaque patient le mode de vie (seul, en couple, en EHPAD, aidant autre), les comorbidités selon les scores de comorbidité HCTCI(13) et MDSCI(14)(Annexe 2), la présence d'un syndrome tumoral au diagnostic, d'une insuffisance rénale ou hépatique, le taux d'albumine, le caractère secondaire de la myélodysplasie et si c'était le cas le type de traitement utilisé (chimiothérapie, radiothérapie, les 2) et pour quelle indication, s'il existait une myélodysplasie de faible risque préalable et son type, la présence d'une dépendance transfusionnelle et le type de traitement reçu.

Les données concernant la maladie ont été relevées au diagnostic et au début du traitement, et suivant les cas au moment de la perte de réponse, lors de l'évolution en LAM ou à l'arrêt du traitement quelle que soit la raison. Certaines valeurs supplémentaires ont été recueillies au début du traitement : performance status selon le score OMS, LDH, CRP et ferritine.

## 2.2 TRAITEMENT

L'administration de l'Azacitidine a été faite dans le cadre de l'ATU ou de l'AMM, par voie sous-cutanée avec une posologie initiale de 75 mg/m<sup>2</sup>/j, 7 jours tous les 28 jours. Les concessions posologiques avec la possibilité de traitement réduit à 5 jours tous les 28 jours ou temporelles avec une augmentation de la durée des cycles ont été relevées. Tous les patients ont reçu au moins un cycle de traitement.

## 2.3 EVALUATION DE LA REPONSE ET DE LA SURVIE

La dépendance transfusionnelle a été définie comme la transfusion d'un minimum de 4 culots dans les 8 semaines précédant l'évaluation ou le recours à au moins une transfusion toutes les 8 semaines depuis les 4 mois précédents le traitement (15).

La réponse au traitement a été recueillie et caractérisée selon les critères IWG 2006 (16)(Annexe 3) après 6 cycles de traitement par AZA au niveau sanguin et médullaire, si disponible. Grâce au suivi biologique sanguin régulier en cours de traitement, la date de la première réponse a été définie en prenant les valeurs sanguines correspondant à la première date où l'amélioration hématologique (HI) est observée selon les mêmes critères IWG 2006 et maintenue pendant 4 semaines ou la date de la réponse médullaire. La date de la meilleure réponse hématologique obtenue au cours des différentes évaluations a été relevée.

La réponse au traitement est répartie en 8 catégories : rémission complète (RC), rémission partielle (RP), réponse complète médullaire (mRC), amélioration hématologique (HI), réponse complète médullaire avec amélioration hématologique (mRC-HI), stable avec amélioration hématologique (stable-HI) ou sans HI (stable), et progression. La majoration des cytopénies était également relevée sous traitement afin de pouvoir repérer une éventuelle toxicité.

Les patients stables n'ont pas été considérés comme répondeurs, de même les patients ayant reçu moins de 6 cycles d'AZA pour lesquels il n'y avait pas de données sur la réponse ou la progression ont été considérées comme en échec de traitement, quelle que soit la cause d'arrêt du traitement.

La durée de réponse a été mesurée entre la date de la première réponse jusqu'à la date de perte de réponse définie comme la date de perte de la réponse hématologique, la date de progression ou de décès. Pour les patients répondeurs dont le traitement a été arrêté pour une autre raison la durée de réponse a été censurée à la date d'arrêt du traitement.

Les causes de décès ont été recensées et classées en différentes catégories : infection, hémorragie, transformation avec infection et transformation avec hémorragie si elles étaient concomitantes, transformation hyperleucocytaire et comorbidité si le patient décédait d'une comorbidité préexistante au diagnostic.

La survie globale est définie comme la durée entre le début du traitement par AZA et le décès quelle que soit la cause.

## 2.4 ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques de la population ont été décrites par les statistiques usuelles. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité.

Nous avons divisé les patients en groupes en se basant sur leur survie après l'initiation du traitement et avons établi des groupes de longs survivants, au-delà de 24 mois (correspondant à la médiane de survie dans l'essai AZA001) et de 36 mois (correspondant au double de notre médiane de survie) que nous avons comparé aux patients restants. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

La survie globale (OS) est définie par le délai entre la date de début de traitement et la date de décès toutes causes confondues. Les patients en vie sont censurés à la date de dernières nouvelles.

Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées

à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox. Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Une analyse Landmark à 3 et 6 mois a été utilisée pour réduire le biais lié au délai entre le début du traitement et l'apparition de la réponse, afin d'évaluer son effet sur la survie globale.

Une modélisation par régression logistique a été réalisée afin d'identifier les facteurs associés au fait d'être en vie à 24 mois. Les Odds Ratios (OR) ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Tous les tests utilisés sont bilatéraux avec un seuil de significativité à 5% et toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATA 16.

## 3 RESULTATS

### 3.1 Caractéristiques globales de la population de l'étude

110 patients ont été inclus dans l'étude, 68 hommes et 42 femmes, d'âge médian au diagnostic de SMD-HR 75 ans (53-90). Un seul patient vivait en institution, 19 patients vivaient seuls à domicile et 83 patients vivaient en couple ou avec un aidant. 26,4% des patients n'avaient pas de comorbidités selon le score HCT-CI et 44,5% selon le score MDS-CI.

Le SMD-HR était secondaire chez 31 patients (28,2%) : après la prise en charge d'une hémopathie chez 14 patients, d'une tumeur solide chez 13 patients, d'une maladie inflammatoire ou greffe d'organe 4 cas. Le SMD-HR fait suite à l'évolution d'un syndrome myélodysplasique de faible risque (SMD-FR) chez 36 patients (32,7%) parmi lesquels 27 ont reçu un traitement (22 patients un agent stimulant l'érythropoïèse, 4 patients du Lenalidomide et 1 patient du Danazol) et 11 étaient dépendants des transfusions sanguines. Le délai médian de survenue du SMD-HR par rapport au SMD-FR était de 19,5 mois (1-173). Le délai médian entre le diagnostic SMD-HR et le début du traitement est de 1,4 mois (0-35,4 mois).

Les caractéristiques des SMD-HR au début du traitement sont les suivants : SMD avec blastes <5% (6 patients (5,5%)), SMD-EB1 (27 patients (24,8%)), SMD-EB2 (73 patients (67%)), LMMC (2 patients (1,8%)) et SMD inclassé (1 patient (0,9%)). Le caryotype est normal chez 24 patients (22%), complexe comportant plus de 3 anomalies chez 34 patients (33%) et monosomique chez 19 d'entre eux. Le score IPSS-R est élevé ou très élevé chez 85 patients, intermédiaire chez 14 patients et faible chez 1 patient.

54,5% des patients sont dépendants des transfusions sanguines au début du traitement et 17,3% reçoivent des transfusions plaquettaires. Le nombre médian de transfusions sanguines reçues est de 6 dans les 8 dernières semaines.

## 3.2 Traitement reçu et réponse au traitement

Le nombre de cycles reçus médian était de 9 (1-117). 77 patients (70%) ont reçu plus de 6 cycles de traitement. 54,5% des patients ont eu une concession (Tableau 1), pour 76% d'entre eux l'AZA a été effectué sur 5 jours au lieu de 7 jours (équivalent à 28% de concession posologique), et une concession temporelle dans 63% des cas, avec une médiane de mise en place à 6 mois. Le motif le plus fréquent de concession était la présence de cytopénies (51,7% des concessions).

**Tableau 1 : Description des concessions**

<b>Présence d'une concession (n=110)</b>	
Non	50 (45,5%)
Oui	60 (54,5%)
<b>Si oui,</b>	
<b>Réduction du nombre d'injection (5 jours) (n=60)</b>	
Non	14 (23,3%)
Oui	46 (76,7%)
<b>Augmentation durée cycle (n=60)</b>	
Non	22 (36,7%)
Oui	38 (63,3%)
<b>Diminution de dose quotidienne (n=59)</b>	
Non	57 (96,6%)
Oui	2 (3,4%)
<b>Numéro cycle ou la concession a été mise en place (n=56)</b>	
Median	6,0
(Range)	(1,0;31,0)
<b>Motif de la concession (n=58)</b>	
Cytopénie	30 (51,7%)
Insuffisance rénale	9 (15,5%)
Entretien	9 (15,5%)
Motif clinique (fragilité, asthénie, syndrome confusionnel)	8 (13,8%)
Désir patient	2 (3,5%)

Les principales causes d'arrêt de l'Azacitidine (Tableau 2) ont été la progression de la maladie pour 38,5% des patients, une toxicité pour 23,8% des patients ou le décès du patient dans 17,4% des cas.

**Tableau 2 : Motif de fin de traitement (n=109)**

Infection	12 (11%)
Toxicité	26 (23,8%)
Progression	42 (38,5%)
Comorbidité	7 (6,7%)
Souhait patient	3 (2,7%)
Décès	19 (17,4%)

Les toxicités principales retrouvées sont les cytopénies (18 patients), des allergies (3 patients) et une altération de l'état général ou toxicité digestive (5 patients).

Le délai médian entre le début de traitement et la première réponse était de 3,6 mois (0,9-23,4), celui de l'obtention de la meilleure réponse était à 6 mois (2,7-40,4). Le délai pour obtenir l'indépendance transfusionnelle sanguine était de 1,5 mois (0-10,1), et celui de l'indépendance transfusionnelle plaquettaire de 1,4 mois (0-9,2). La durée de réponse médiane était de 12,65 mois (10,35-17,15).

Les réponses après 6 cycles de traitement reçus sont décrites dans le tableau 3. Le taux de réponse globale est de 45%.

**Tableau 3 : Evaluation de la réponse après 6 cycles (n=70)**

RC	16 (22,9%)
RP	2 (2,9%)
MRC	10 (14,3%)
MRC-HI	9 (12,9%)
Stable-HI	8 (11,4%)
HI	2 (2,9%)
STABLE	17 (24,3%)
ECHEC	6 (8,6%)
Donnée manquante	2

### 3.3 Survie globale

Le suivi médian était de 97,1 mois, 5 patients étaient encore en vie à la fin de la période d'observation. La survie médiane était de 17,2 mois (Figure 1). 32 patients étaient encore en vie à 24 mois et 20 patients à 36 mois. 46,4% des patients ont évolué en LAM.

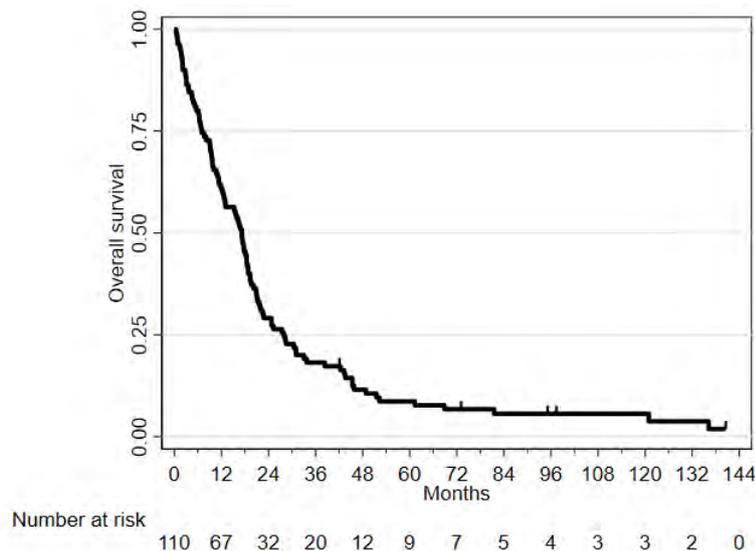
Parmi les causes de décès (Tableau 4), les infections sont les plus fréquentes (57,6%), puis viennent les hémorragies (16,3%). Dans 30% des cas le décès survient lors de la transformation.

**Tableau 4 : Décès et causes**

<b>Etat du patient à la date de dernières nouvelles (n=110)</b>	
Vivant	5 (4.5%)
Décédé	105 (95.5%)
<b>Si décédé, cause (n=92)</b>	
Infection	39 (42.4%)
Hémorragie	12 (13.0%)
Transformation	29 (31,5%)
avec infection	14 (15,2%)
avec hémorragie	3 (3,3%)
hyperleucocytaire	11 (12,0%)
Comorbidités	6 (6,5%)
Autres*	6 (6,5%)

\* Coagulopathie avec infarctus cérébraux multiples, inhalation, insuffisance respiratoire sur cancer pulmonaire, accident de la voie publique, épanchement pleuro-péricardique, syndrome de glissement.

**Figure 1 : Survie globale**



### 3.4 Analyse univariée

En analyse univariée avec variables continues (Tableau 5), les facteurs influençant la survie de manière positive retrouvés sont un meilleur taux d'albumine (HR 0,93 [0,90; 0,97]  $p < 0,001$ ) et un meilleur taux d'hémoglobine (HR 0,81 [0,73; 0,91]  $p < 0,001$ ).

Les facteurs influençant la survie de manière péjorative sont une majoration de la CRP (HR 1,02 [1,01; 1,03]  $p < 0,001$ ), une majoration du score HCTCI (HR 1,14 [1,02; 1,28]  $p = 0,019$ ), une majoration des blastes périphériques (HR 1,07 [1,03; 1,11]  $p = 0,001$ ). Il n'est pas retrouvé d'impact significatif du taux de leucocytes, de plaquettes, de polynucléaires neutrophiles, de blastes médullaires, de LDH ni de la ferritine sur la survie.

**Tableau 5 : Analyse Univariée OS – Variables Continues (Modèle de Cox)**

	N	HR [95%CI]	p-value
Au diagnostic :			
Score total de HCTCI au diagnostic	110	1.14 [1.02; 1.28]	<b>0.019</b>
Albumine au diagnostic (g/l)	104	.93 [ .90; .97]	<b>&lt;0.001</b>
Au début du traitement :			
Age	110	1.00 [ .98; 1.03]	0.845
LDH (UI/l)	99	1.00 [1.00; 1.00]	0.939
CRP (mg/l)	96	1.02 [1.01; 1.03]	<b>&lt;0.001</b>
Ferritine (µg/l)	83	1.00 [1.00; 1.00]	<b>0.021</b>
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	108	1.00 [1.00; 1.00]	<b>0.047</b>
PNN (/mm <sup>3</sup> )	106	1.00 [1.00; 1.00]	0.951
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	104	1.00 [1.00; 1.00]	0.755
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	104	1.00 [1.00; 1.00]	0.266
Hémoglobine (g/dl)	110	.81 [ .73; .91]	<b>&lt;0.001</b>
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	110	1.00 [1.00; 1.00]	<b>0.035</b>
Pourcentage blastes dans le sang	105	1.07 [1.03; 1.11]	<b>0.001</b>
Pourcentage blastes moelle	109	1.03 [ .98; 1.09]	0.208

Concernant les variables qualitatives selon le test de Logrank à 24 mois (tableau 6), les facteurs influençant de manière significative la survie sont : un score OMS > 1 qui augmente de 70% le risque de décès (HR 1,70 [1,08 ;2,66]  $p = 0,0202$ ) ; la catégorie de caryotype selon IPSSR, un caryotype très mauvais augmentant le risque de décès (HR 2,45 [1,47;4,08]  $p = 0,0054$ ). La classification de la maladie selon IPSSR avec pour un IPSSR élevé (HR 2,35 [1,20;4,58]  $p < 0,001$ ) et pour un IPSSR très élevé (HR 4,07 [2,11;7,87]  $p < 0,001$ ), et la dépendance transfusionnelle plaquettaire (HR 2,96 [1,76;4,99]  $p < 0,0001$ ).

**Tableau 6 : Analyse Univariable OS – Variables Qualitatives (Test du Logrank)**

	Evt / N	S(t=24) [95%CI]	HR [95%CI]	p-value
<b>Sexe :</b>				<b>p = 0.4772</b>
Homme	65 / 68	23.5% [14.3;34.1]	1.00	
Femme	40 / 42	38.1% [23.7;52.3]	0.87 [0.58;1.29]	
<b>Age au C1-J1 :</b>				<b>p = 0.2330</b>
<75 ans	50 / 53	32.1% [20.1;44.7]	1.00	
>=75 ans	55 / 57	26.3% [15.7;38.1]	1.27 [0.86;1.88]	
<b>Score total de HCTCI au diagnostic :</b>				<b>p = 0.2638</b>
0	26 / 29	44.8% [26.5;61.6]	1.00	
1 - 2	37 / 38	23.7% [11.8;37.9]	1.47 [0.88;2.45]	
>=3	42 / 43	23.3% [12.0;36.6]	1.44 [0.87;2.37]	
<b>SMD secondaire :</b>				<b>p = 0.1936</b>
Non	75 / 79	34.2% [24.0;44.6]	1.00	
Oui	30 / 31	16.1% [ 5.9;30.9]	1.33 [0.86;2.04]	
<b>SMD de faible risque préalable :</b>				<b>p = 0.3091</b>
Non	70 / 74	23.0% [14.2;33.0]	1.00	
Oui	35 / 36	41.7% [25.6;57.0]	0.81 [0.54;1.22]	
<b>OMS au J1 :</b>				<b>p = 0.0202</b>
0-1	77 / 81	29.6% [20.1;39.7]	1.00	
>1	26 / 26	23.1% [ 9.4;40.3]	1.70 [1.08;2.66]	
<b>Catégorie de caryotype selon IPSSR au J1 :</b>				<b>p = 0.0054</b>
Bon	30 / 32	53.1% [34.7;68.5]	1.00	
Intermédiaire	17 / 18	27.8% [10.1;48.9]	1.66 [0.91;3.04]	
Mauvais	18 / 18	22.2% [ 6.9;42.9]	1.77 [0.98;3.21]	
Très mauvais	32 / 33	9.1% [ 2.3;21.7]	2.45 [1.47;4.08]	
<b>Classification de la maladie selon IPSSR au J1 :</b>				<b>p &lt; 0.0001</b>
Intermédiaire	12 / 15	66.7% [37.5;84.6]	1.00	
Élevé	35 / 35	34.3% [19.3;49.8]	2.35 [1.20;4.58]	
Très élevé	49 / 50	12.0% [ 4.9;22.6]	4.07 [2.11;7.87]	
<b>Dépendance transfusionnelle plaquettaire au J1 :</b>				<b>p &lt; 0.0001</b>
Non	86 / 91	34.1% [24.6;43.8]	1.00	
Oui	19 / 19	5.3% [ 0.4;21.4]	2.96 [1.76;4.99]	
<b>Caryotype Normal au J1 :</b>				<b>p = 0.0020</b>
Non	76 / 78	20.5% [12.4;30.0]	1.00	
Oui	22 / 24	54.2% [32.7;71.4]	0.48 [0.29;0.77]	

### 3.5 Analyse multivariée

En analyse multivariée (Tableau 7) il n'est pas retrouvé d'impact significatif de l'âge, du score OMS, de l'albumine ni du score HCTCI sur la survie. Le score IPSSR majore le risque de décès (HR 2,38 [1,15; 4,94] p=0,020 pour IPSSR élevé et HR 4,22 [1,98; 9,00] p<0,001 pour IPSSR très élevé) ainsi que la dépendance transfusionnelle plaquettaire au J1 (HR 2,11 [1,09; 4,09] p=0,026) et le pourcentage de blastes périphériques au J1 (HR 1,05 [1,00; 1,10] p=0,033).

**Tableau 7 : Analyse Multivariable OS**

	HR [95%CI]	p-value
<b>Age au C1-J1 (cl) :</b>		
<75 ans	1.00	
>=75 ans	1.38 [0.86 ; 2.20]	0.184
<b>Albumine au diagnostic (g/l) :</b>		
	1.00 [0.95 ; 1.05]	0.877
<b>Score total de HCTCI au diagnostic (cl):</b>		
0	1.00	
1-2	1.77 [0.94; 3.34]	<b>0.077</b>
>=3	1.38 [0.76; 2.49]	0.289
<b>OMS au J1 (cl) :</b>		
0-1	1.00	
>1	1.19 [0.71; 2.01]	0.503
<b>Score IPSSR au J1 (cl) :</b>		
Intermédiaire	1.00	
Elevé	2.38 [1.15; 4.94]	<b>0.020</b>
Très élevé	4.22 [1.98; 9.00]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dépendance transfusionnelle plaquettaire au J1</b>		
non	1.00	
oui	2.11 [1.09; 4.09]	<b>0.026</b>
<b>Pourcentage blastes périphériques au J1 :</b>		
	1.05 [1.00; 1.10]	<b>0.033</b>

### 3.6 Modèle logistique

Dans le modèle de régression logistique (Tableau 8) un score HCTCI intermédiaire est corrélé à une survie plus courte (OR 0,15 [0,04 ; 0,64] p= 0,0101), de même qu'un score IPSSR élevé ou très élevé (OR 0,20 [0,04 ; 0,96] p=0,0439 et OR 0,04 [0,01 ; 0,22] p<0,001 respectivement) et un taux de blastes périphérique plus élevé (OR 0,82 [0,69 ; 0,98] p=0,0249).

**Tableau 8 : Modèle de régression logistique**

	Odds Ratio [IC95%]	pval
<b>Score total de HCTCI au diagnostic (c1) :</b>		
0	1.00	
1-2	0.15 [0.04 ; 0.64]	<b>0.0101</b>
>=3	0.29 [0.07 ; 1.14]	0.0757
<b>Score IPSSR au J1 (c1) :</b>		
Intermédiaire	1.00	
Elevé	0.20 [0.04 ; 0.96]	<b>0.0439</b>
Très élevé	0.04 [0.01 ; 0.22]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dépendance transfusionnelle plaquettaire au J1 :</b>		
Non	1.00	
Oui	0.43 [0.04 ; 4.29]	0.4689
<b>Pourcentage blastes périphériques au J1 :</b>		
	0.82 [0.69 ; 0.98]	<b>0.0249</b>

### 3.7 Association entre réponse au traitement et survie globale

Lorsqu'on étudie la survie en fonction de la réponse toutes réponses confondues (Tableau 9) il n'y a pas de différence significative pour une réponse à 3 mois mais une réponse à 6 mois est corrélée avec une survie plus longue avec une médiane à 22 mois [17,2 ; 30,5] chez les répondeurs contre 17,3 mois [12,2 ; 20,8] chez les non répondeurs à 6 mois ( $p=0,0012$ ).

**Tableau 9 : Analyse univariable OS - approche Landmark**

	Evt / N	Median [95%CI]	HR [95%CI]
<b>Landmark à 3 mois (n=97) :</b>			
Réponse au traitement dans les 3 mois après début du traitement:			$p = 0.0773$
Non	73 / 76	17.3 [12.2;20.8]	1.00
Oui	19 / 21	20.2 [17.2;30.5]	0.64 [0.38;1.06]
<b>Landmark à 6 mois (n=88) :</b>			
Réponse au traitement dans les 6 mois après début du traitement:			$p = 0.0012$
Non	50 / 50	17.3 [12.7;20.8]	1.00
Oui	33 / 38	22.0 [18.4;30.5]	0.47 [0.30;0.75]

### 3.8 Facteurs prédictifs longs survivants

Tableau 10 : Comparaison longs survivants (24 et 36 mois)

	24 mois			36 mois		
	non (n=78)	oui (n=32)	p-value	non (n=90)	oui (n=20)	p-value
<b>Sexe (n=110)</b>			0.1022			0.0870
Homme	52 (66.7%)	16 (50.0%)		59 (65.6%)	9 (45.0%)	
Femme	26 (33.3%)	16 (50.0%)		31 (34.4%)	11 (55.0%)	
<b>Age au C1-J1 (n=110)</b>			0.9633			0.8072
Median	75.0	73.5		75.0	74.5	
(Range)	(53.0;88.0)	(61.0;90.0)		(53.0;89.0)	(61.0;90.0)	
<b>Score total de HCTCI au diagnostic (n=110)</b>			<b>0.0157</b>			0.7743
Median	2.0	1.0		2.0	2.0	
(Range)	(0.0;9.0)	(0.0;5.0)		(0.0;9.0)	(0.0;5.0)	
<b>Score total de HCTCI au diagnostic (n=110)</b>			0.0940			0.1263
0	16 (20.5%)	13 (40.6%)		22 (24.4%)	7 (35.0%)	
1 - 2	29 (37.2%)	9 (28.1%)		35 (38.9%)	3 (15.0%)	
>=3	33 (42.3%)	10 (31.3%)		33 (36.7%)	10 (50.0%)	
<b>SMD secondaire (n=110)</b>			0.0608			0.3686
Non	52 (66.7%)	27 (84.4%)		63 (70.0%)	16 (80.0%)	
Oui	26 (33.3%)	5 (15.6%)		27 (30.0%)	4 (20.0%)	

<b>SMD de faible risque préalable (n=110)</b>			<b>0.0428</b>			0.1960
Non	57 (73.1%)	17 (53.1%)		63 (70.0%)	11 (55.0%)	
Oui	21 (26.9%)	15 (46.9%)		27 (30.0%)	9 (45.0%)	
<b>Albumine au diagnostic (g/l) (n=104)</b>			<b>0.0018</b>			<b>0.0019</b>
Median	38.0	41.0		38.6	42.0	
(Range)	(22.0;48.0)	(29.0;49.3)		(22.0;48.0)	(33.0;49.3)	
<b>OMS au J1 (cl) (n=107)</b>			0.5175			0.5554
0-1	57 (74.0%)	24 (80.0%)		65 (73.9%)	16 (84.2%)	
>1	20 (26.0%)	6 (20.0%)		23 (26.1%)	3 (15.8%)	
<b>LDH au J1 du traitement (UI/l) (n=99)</b>			0.7857			0.4247
Median	384.0	381.0		379.0	445.5	
(Range)	(104;1291)	(168;702)		(104;1291)	(222;702)	
<b>CRP au J1 du traitement (mg/l) (n=96)</b>			<b>&lt;0.0001</b>			<b>0.0013</b>
Median	14.0	3.5		13.3	4.2	
(Range)	(0;165)	(0.7;29.5)		(0;165)	(1.6;29.5)	
<b>Ferritine au J1 du traitement (µg/l) (n=83)</b>			<b>0.0218</b>			0.1254
Median	771.0	518.0		734.5	390.8	
(Range)	(24;6069)	(26;2828)		(24;6069)	(26;2828)	
<b>Monocytes (/mm<sup>3</sup>) au J1 (n=104)</b>			0.3904			0.1372
Median	200.0	200.0		177.0	214.5	
(Range)	(0;1900)	(0;1400)		(0;1900)	(41;1400)	

<b>Lymphocytes (/mm3) au J1 (n=104)</b>			0.7580		0.6396
Median	900.0	1000.0		900.0	914.0
(Range)	(132;3204)	(200;2100)		(132;3204)	(440;2100)
<b>Hémoglobine (g/dl) au J1 (n=110)</b>			<b>0.0055</b>		<b>0.0002</b>
Median	9.1	10.1		9.1	10.2
(Range)	(5.2;12.5)	(6.2;13.3)		(5.2;13.3)	(8.4;13.3)
<b>Plaquettes (/mm3) au J1 (n=110)</b>			<b>0.0319</b>		<b>0.0136</b>
Median	47000	69000		47000	85000
(Range)	(3000;498000)	(15000;374000)		(3000;498000)	(19000;374000)
<b>PNN (/mm3) au J1 (n=106)</b>			0.4467		0.0656
Median	772	1000		769	1326
(Range)	(100;8300)	(100;4513)		(100;8300)	(100;4513)
<b>Pourcentage blastes moelle au J1 (n=109)</b>			0.3202		0.5925
Median	11.0	11.0		11.0	11.0
(Range)	(1.0;19.0)	(1.0;17.0)		(1.0;19.0)	(2.0;17.0)
<b>Pourcentage blastes périphériques au J1 (n=105)</b>			<b>0.0020</b>		<b>0.0087</b>
Median	1.0	0.0		0.7	0.0
(Range)	(0.0;20.0)	(0.0;12.4)		(0.0;20.0)	(0.0;12.4)
<b>Leucocytes (/mm3) au J1 (n=108)</b>			0.8531		0.3902
Median	2035	2305		2040	2600
(Range)	(540;20700)	(950;6020)		(540;20700)	(950;6020)

<b>Catégorie de caryotype selon IPSSR au J1 (n=101)</b>			<b>0.0011</b>		<b>0.0399</b>
Très bon	0 (0.0%)	1 (3.4%)		1 (1.2%)	0 (0.0%)
Bon	15 (20.8%)	16 (55.2%)		20 (24.1%)	11 (61.1%)
Intermédiaire	13 (18.1%)	5 (17.2%)		17 (20.5%)	1 (5.6%)
Mauvais	14 (19.4%)	4 (13.8%)		15 (18.1%)	3 (16.7%)
Très mauvais	30 (41.7%)	3 (10.3%)		30 (36.1%)	3 (16.7%)
<b>Score IPSSR au J1 (n=101)</b>			<b>&lt;0.0001</b>		<b>&lt;0.0001</b>
Faible	1 (1.4%)	0 (0.0%)		1 (1.2%)	0 (0.0%)
Intermédiaire	4 (5.5%)	10 (35.7%)		6 (7.1%)	8 (47.1%)
Elevé	20 (27.4%)	12 (42.9%)		25 (29.8%)	7 (41.2%)
Très élevé	48 (65.8%)	6 (21.4%)		52 (61.9%)	2 (11.8%)
<b>Dépendance transfusionnelle plaquettaire au J1 (n=110)</b>			<b>0.0119</b>		<b>0.1879</b>
Non	60 (76.9%)	31 (96.9%)		72 (80.0%)	19 (95.0%)
Oui	18 (23.1%)	1 (3.1%)		18 (20.0%)	1 (5.0%)
<b>Caryotype Normal au J1 (n=102)</b>			<b>0.0014</b>		<b>0.0111</b>
Non	62 (84.9%)	16 (55.2%)		69 (82.1%)	9 (50.0%)
Oui	11 (15.1%)	13 (44.8%)		15 (17.9%)	9 (50.0%)

Dans l'analyse comparative entre les groupes (Tableau 10), les longs survivants à 24 mois ont un score HCTCI plus faible en variable continue ( $p=0,0157$ ) mais de valeur non significative selon les groupes pronostiques et un score OMS plus faible mais de manière non significative ( $p=0,5175$ ). Ces différences ne sont pas retrouvées chez les longs survivants à plus de 36 mois.

L'albumine est plus élevée chez les longs survivants à 24 mois et à 36 mois ( $p=0,0018$  et  $0,0019$ ), la CRP et la ferritine sont plus élevées chez les non longs survivants (respectivement  $p<0,001$  et  $p=0,0218$ ) en comparaison au groupe de plus de 24 mois, il n'y a plus de différence significative sur la ferritine lorsqu'on compare à 36 mois.

Concernant le profil de SMD il y avait plus de faible risque préalable chez les longs survivants ( $p=0,0428$ ), ce qui n'était plus retrouvé à 36 mois. L'hémoglobine, les plaquettes étaient plus élevées chez les longs survivants et les blastes périphériques et l'IPSSR plus faible avec des caryotypes plus favorables selon IPSSR, que ce soit à 24 ou à 36 mois.

Il n'y a pas de différence significative au niveau de l'âge, du sexe, des LDH, des polynucléaires neutrophiles, ni des blastes médullaires.

On retrouvait une différence sur la dépendance transfusionnelle plaquettaire à 24 mois mais non significative à 36 mois.

## 4 DISCUSSION

La médiane de survie dans notre étude était de 17,2 mois soit dans la moyenne haute des médianes retrouvées dans les autres études en vie réelle (12 à 17 mois) (7,8,10,11) malgré une population âgée avec des comorbidités et une proportion importante d'IPSSR très élevé et de caryotypes de mauvais pronostic. Cela pourrait s'expliquer par une exclusion dans notre étude des LAM pauci-blastiques /AREB-t (blastes 20-30%). Par ailleurs une forte proportion de nos patients ont eu une concession (54,5%) mais cela ne semble pas affecter la survie selon une étude récente de Diamantopoulos *et al.* (17). De plus, certains patients ont pu recevoir des traitements concomitant (G-csf) ou un traitement après l'arrêt de l'AZA ayant pu impacter la survie.

Le score IPSSR est le facteur qui impacte le plus la survie globale que cela soit en analyse univariée, multivariée, dans le modèle de régression logistique et lorsque l'on regarde nos groupes de longs survivants, avec un impact du caryotype et de l'hémoglobine, sans retrouver de lien entre le taux de PNN à l'initiation du traitement et la survie ni entre le taux de blastes médullaires et la survie. Par contre nous retrouvons un impact du taux de blastes périphériques sur la survie comme Itzykson *et al.* (7) précédemment.

De plus, en analyse univariée nous avons aussi mis en évidence que la dépendance transfusionnelle plaquettaire était associée à une moins bonne survie sans pour autant que le taux de plaquette ne modifie la survie de manière significative. Par contre, lorsque l'on compare les groupes, les longs survivants ont un taux de plaquettes plus élevé et moins de dépendance transfusionnelle.

Ensuite dans notre étude un taux d'albumine plus élevé était corrélé à une meilleure survie en analyse univariée et les longs survivants avaient un taux d'albumine au premier jour de traitement plus élevé que les non long survivants, tant dans le groupe de plus de 24 mois que dans le groupe de plus de 36 mois, résultat allant dans le même sens que l'étude de Madry *et al.* (18) qui ont montré récemment qu'un taux d'albumine plus faible altérait le pronostic des patients traités pour une SMD-HR. Cette association n'est néanmoins pas retrouvée en analyse multivariée, le taux d'albumine étant possiblement en lien avec l'âge ou le statut OMS.

De même la CRP est retrouvée plus élevée chez les non longs survivants comparés aux longs survivants à 24 mois et à 36 mois mais aussi comme facteur influençant la survie de manière péjorative en analyse univariée. Si l'on fait un parallèle avec les LAM il est connu qu'un contingent inflammatoire de la maladie soit à l'origine d'une chimiorésistance(19) et il a été montré qu'une corticothérapie associée au traitement diminuait le risque de rechute et augmentait la survie globale(20). Une étude a récemment montré *in vitro* qu'une légère inflammation pourrait être un facteur conférant un avantage compétitif aux cellules souches et aux progéniteurs des myélodysplasies, qui présenteraient une meilleure adaptation via leurs mutations, face aux cellules « normales »(21). De nombreuses études se sont penchées sur le mécanisme inflammatoire des SMD et il semblerait que la pathologie soit liée à un micro-environnement pro inflammatoire avec une majoration de nombreuses cytokines, ce qui, ajouté à l'association de maladies auto immunes fréquentes dans les SMD, évoque un rôle de dérégulation du système immunitaire dans la physiopathologie des SMD(22,23).

Ensuite nous avons pu mettre en évidence une différence entre les 2 groupes concernant le score HCTCI à 24 mois mais non à 36 mois, retrouvé aussi comme facteur de risque dans le modèle de Cox mais non dans le logRank. Comme dans les études de Itzykson *et al.*(7) et Papageorgiou *et al.* (9) nous avons trouvé un lien significatif entre le score OMS et la survie mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative lors de la comparaison entre les groupes. Malgré un pourcentage similaire d'OMS>1, la différence avec ces deux études peut s'expliquer par un plus faible nombre de patients et l'exclusion des LAM dans notre étude.

Malgré ces liens entre scores de comorbidité et survie, le nombre de décès directement liés aux comorbidités préexistantes sont faibles, seulement 6,5%. Les comorbidités sont davantage un marqueur de fragilité de ces patients, de même que l'OMS, ce qui augmente le risque de décès de complications infectieuses ou hémorragiques.

En effet lorsque l'on regarde les causes de décès on peut observer que 42,4% des patients décèdent d'infection et 15,2% d'une infection lors de la transformation en LAM, soit 57,6% des décès par infection. Scalzulli *et al.* (24) ont montré qu'un événement infectieux au cours des 4 premiers cycles d'Azacitidine était prédictif d'une moins bonne survie à 2 ans. Dans cette logique, une étude Polonaise (25) a établi une stratification du risque infectieux en 2 groupes se basant sur la dépendance transfusionnelle, le taux d'albumine, de plaquettes, de

polynucléaires neutrophiles et le score OMS à l'initiation du traitement. Dans leur modèle la survie des groupes établis est corrélée à la survie avec ou sans infections.

Parmi les autres facteurs d'intérêt potentiel les LDH ne sont pas associées à la survie et nous n'avons pas observé de différence entre les groupes. Bernal *et al.*(8) avaient retrouvé les LDH comme facteurs prédictif péjoratif mais leur étude incluait des LAM. De même nous avons retrouvé une ferritine plus élevée chez les non long survivants en comparaison aux longs survivants à 24 mois de manière significative mais cette différence n'est plus significative en comparaison aux longs survivant à 36 mois, peut-être à cause d'un échantillon trop faible de valeurs, sans retrouver d'impact significatif de la ferritine sur la survie dans le modèle de Cox.

## 5 CONCLUSION

Notre étude menée sur 110 patients atteints de myélodysplasies de haut risque traités par Azacitidine en vie réelle confirme l'impact important sur la survie des facteurs intrinsèques de la maladie connus tel que le Revised International Prognostic Scoring System (IPSSR), dont le caryotype semble être le plus fort déterminant. Les blastes périphériques et la dépendance transfusionnelle plaquettaire seraient de plus, plus prédictifs d'une moins bonne survie que les blastes médullaires pourtant inclus dans ce score.

D'autres facteurs intéressants ont été mis en évidence dans notre travail comme la CRP, l'albumine et les comorbidités. La CRP, marqueur sérologique simple, et par extension l'inflammation est en effet corrélée à une moins bonne survie. Elle semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des SMD. Une corticothérapie associée au traitement initial pourrait être une piste pour améliorer la prise en charge. Elle nécessiterait une attention particulière au risque infectieux avec l'introduction concomitante potentielle d'une prophylaxie anti-infectieuse pour les groupes les plus à risque. Un taux d'albumine élevé est quant à lui prédictif de longue survie. Un renforcement de la surveillance du statut nutritionnel des patients en début de traitement pourrait être bénéfique sur la survie. Un score OMS supérieur à 1 ainsi qu'un score HCTCI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index) supérieur ou égal à 1 semblent associés à une moins bonne survie sans pour autant avoir pu le montrer de manière significative dans cette étude.

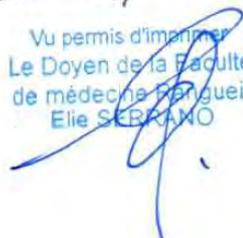
L'importance de ces facteurs rappelle l'indispensable prise en charge globale intégrant le statut du patient (comorbidités, fragilité) au-delà de l'aspect purement hématologique.

Lu et approuvé  
Toulouse le 01/03/2022  
Professeur Marie-Eve Rougé Bugat



Toulouse, le 3 mars 2022

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de médecine Périgueil  
Elie SERRANO



## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* juill 2012;125(7 Suppl):S2-5.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 15 mars 1997;89(6):2079-88.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 20 sept 2012;120(12):2454-65.
4. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* déc 2010;76(3):218-27.
5. 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. *Lancet Oncol.* mars 2009;10(3):223-32.
6. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 mai 2002;20(10):2429-40.
7. Itzykson R, Thépot 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.* 13 janv 2011;117(2):403-11.
8. Bernal T, Martínez-Cambor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia.* sept 2015;29(9):1875-81.
9. Papageorgiou SG, Kotsianidis I, Bouchla A, Symeonidis A, Galanopoulos A, Viniou N-A, et al. Serum ferritin and ECOG performance status predict the response and improve the prognostic value of IPSS or IPSS-R in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and oligoblastic acute myeloid leukemia treated with 5-azacytidine: a retrospective analysis of the Hellenic national registry of myelodysplastic and hypoplastic syndromes. *Ther Adv Hematol.* 8 déc 2020;11:2040620720966121.
10. Dinmohamed AG, van Norden Y, Visser O, Posthuma EFM, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry. *Leukemia.* déc 2015;29(12):2449-51.

11. Zeidan AM, Stahl M, Hu X, Wang R, Huntington SF, Podoltsev NA, et al. Long-term survival of older patients with MDS treated with HMA therapy without subsequent stem cell transplantation. *Blood*. 15 févr 2018;131(7):818-21.
12. Diamantopoulos PT, Pappa V, Symeonidis A, Kotsianidis I, Galanopoulos A, Papadaki H, et al. Characteristics of Long-Term Survival in Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated With 5-Azacytidine: Results From the Hellenic 5-Azacytidine Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. févr 2020;20(2):114-21.
13. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
14. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. mars 2011;96(3):441-9.
15. Gale RP, Barosi G, Barbui T, Cervantes F, Dohner K, Dupriez B, et al. What are RBC-transfusion-dependence and -independence? *Leuk Res*. 1 janv 2011;35(1):8-11.
16. 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*. 15 juill 2006;108(2):419-25.
17. Diamantopoulos PT, Symeonidis A, Pappa V, Kotsianidis I, Galanopoulos A, Pontikoglou C, et al. The effect of 5-azacytidine treatment delays and dose reductions on the prognosis of patients with myelodysplastic syndrome: how to optimize treatment results and outcomes. *Br J Haematol*. mars 2021;192(6):978-87.
18. Mądry K, Lis K, Tukiendorf A, Szwedek P, Kapelko-Słowik K, Subocz E, et al. Low serum albumin level deteriorates prognosis in azacitidine-treated myelodysplastic syndromes patients – results of the PALG study ‘PolAZA’. *Hematology*. 1 janv 2021;26(1):556-64.
19. Récher C. Clinical Implications of Inflammation in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2021;11:623952.
20. Bertoli S, Picard M, Bérard E, Griessinger E, Larrue C, Mouchel PL, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica*. juin 2018;103(6):988-98.
21. Muto T, Walker CS, Choi K, Hueneman K, Smith MA, Gul Z, et al. Adaptive response to inflammation contributes to sustained myelopoiesis and confers a competitive advantage in myelodysplastic syndrome HSCs. *Nat Immunol*. mai 2020;21(5):535-45.
22. Sallman DA, List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1039-48.
23. BarreYRO L, Chlon TM, Starczynowski DT. Chronic immune response dysregulation in MDS pathogenesis. *Blood*. 11 oct 2018;132(15):1553-60.
24. Scalzulli E, Molica M, Alunni Fegatelli D, Colafigli G, Rizzo L, Mancini M, et al. Identification of predictive factors for overall survival at baseline and during azacitidine treatment in high-risk myelodysplastic syndrome patients treated in the clinical practice. *Ann Hematol*. 1 août 2019;98(8):1919-25.

25. Mądry K, Lis K, Biecek P, Młynarczyk M, Rytel J, Górka M, et al. Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* mai 2019;19(5):264-274.e4.

## 7 ANNEXES

### Annexe 1 : Score IPSS et IPSS-R

#### Score IPSS

	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5	05-10	-	11-20	21-30
Caryotype	<b>Favorable</b> : normal, perte isolée de l'Y, délétion 5q ou 20q isolée	<b>Intermédiaire</b> : autres anomalies	<b>Défavorable</b> : complexe (3 anomalies ou plus), anomalies du chromosome 7		
Cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3			

\*Cytopénies définies par : polynucléaires neutrophiles < 1800/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine <10 g/dl.

#### Score IPSS-R

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 < 5 %	5-10 %	5-10%	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 < 100	< 50				
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

	Proportion de patients (%)	Caryotype	Survie médiane (années)	Délai jusqu'à 25% de LAM (années)
Très favorable	4 %	-Y, del (11q)	5,4	NA
Favorable	72 %	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,7
Intermédiaire	13 %	Del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	2,5
Défavorable	4 %	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q) ; complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très défavorable	7 %	Complexe > 3 anomalies	0,7	0,7

NA : non atteint

GROUPE	SCORE
Très faible	≤ 1.5
Faible	> 1.5-3
Intermédiaire	> 3-4.5
Elevé	> 4.5-6

## Annexe 2 : Scores HCTCI et MDSCI

### Score HCTCI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index)

Comorbidities	Definitions	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease,* congestive heart failure, myocardial infarction, or EF of ≤50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic, but not controlled with diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression/anxiety requiring psychiatric consult and/or treatment at the time of HCT	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin >ULN to 1.5× ULN, or AST/ALT >ULN to 2.5× ULN	1
Obesity	Patients with a BMI of >35 for adults or with BMI-for-age percentile of ≥ 95th percentile for children	1
Infection	Documented infection or fever of unknown etiology requiring antimicrobial treatment before, during, and after the start of conditioning regimen	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, and polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine >2 mg/dL†, on dialysis, or prior to renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid malignancy	Treated at any time point in the patient's history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except asymptomatic mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> ≤65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin >1.5× ULN, or AST/ALT >2.5× ULN	3

EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide; and FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second.

Score MDSCI	Cotation
Atteinte cardiaque	2 points
Maladie hépatique modérée à sévère : cirrhose ou bilirubinémie >1,5N ou TGO/TGP >2,5N	1 point
Atteinte rénale créat >2mg/dl ou dialyse ou transplant rénal antérieur	1 point
Antécédent de néoplasie solide quelle que soit l'ancienneté en excluant les tumeurs cutanées sauf mélanome	1 point
Atteinte pulmonaire sévère : DLCO et/ou VEMS <65% ou dyspnée de repos, ou nécessité d'une oxygénothérapie.	1 point

Faible risque	Score total à 0
Risque intermédiaire	Score total à 1 ou 2
Risque élevé	Score total >2

### Annexe 3 : Réponse selon IWG 2006

IWG Criteria for Response		
Category	Original (sustained $\geq$ weeks)	Modified (sustained $\geq$ 4 weeks)
CR: Marrow	< 5% blasts; no dysplasia; normal maturation of all cell lines	$\leq$ 5% blasts; normal maturation of all cells lines
CR: Peripheral blood	Hgb $\geq$ 11 g/dL; ANC $\geq$ 1,500/mL; platelets $\geq$ 100,000/mL; 0% blasts; no dysplasia	Hgb $\geq$ 11 g/dL; ANC $\geq$ 1000/mL; platelets $\geq$ 100,000/mL; 0% blasts; hematologic improvement responses noted in addition to marrow CR
PR	Same as CR, except blasts $\downarrow$ by $\geq$ 50% or lower FAB	Same as CR, except blasts $\downarrow$ by $\geq$ 50%, still greater than 5% in marrow
IWG Criteria for Hematological Improvement		
Category	Pretreatment	Modified IWG Response Criteria* ( $\geq$ 8 weeks)
Erythroid (HI-E)	Hgb < 11 g/dL	Hgb $\uparrow$ of $\geq$ 1.5 g/dL
		$\downarrow$ of $\geq$ 4 RBC transfusions/8 weeks versus pretreatment requirement in previous 8 weeks; only RBC transfusions given for a pretreatment Hgb of $\leq$ 9.0 g/dL count
Platelet (HI-P)	< 100,000/mL	$\uparrow$ of $\geq$ 30,000/mL (starting with > 20,000/mL)
		$\uparrow$ from < 20,000/mL to > 20,000/mL by $\geq$ 100%
Neutrophil (HI-N)	< 1,000/mL	$\uparrow$ of $\geq$ 100% and > 500/ $\mu$ L
Progression/Relapse after hematological improvement		$\geq$ 1 of the following: $\geq$ 50% decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets; $\downarrow$ in Hgb by $\geq$ 1.5 g/dL; transfusion dependence

Cheson et al. *Blood*. 2000;96:3671-3674.

Cheson et al. *Blood*. 2006;108:419-425.

## **Facteurs prédictifs de longue survie chez les patients traités par Azacitidine pour un syndrome myélodysplasique de haut risque.**

**Introduction :** Les syndromes myélodysplasiques de haut risque (SMD-HR) sont des hémopathies du sujet âgé qui ont un pronostic sombre. Leur prise en charge thérapeutique repose sur l'Azacitidine qui améliore la survie et la qualité de vie des patients. Les facteurs de longue survie chez les patients traités par Azacitidine sont mal connus.

**Patients et méthode :** Les SMD-HR traités par Azacitidine sur l'IUCT-Oncopole entre janvier 2008 et novembre 2017 ont été inclus dans l'étude. Les données sur le patient, la maladie et le traitement ont été recueillies. Les groupes de longs survivants à 24 mois et à 36 mois ont été comparés pour l'analyse des facteurs prédictifs d'une meilleure survie. Les comparaisons ont été réalisées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier, les analyses univariées et multivariées ont été réalisées par le test du Logrank et le modèle de Cox. Une analyse Landmark à 3 et 6 mois a été utilisée afin d'évaluer l'effet de la réponse sur la survie globale. Une modélisation par régression logistique a été réalisée afin d'identifier les facteurs associés au fait d'être en vie à 24 mois.

**Résultats :** 110 patients ont été inclus dans l'étude, 68 hommes et 42 femmes d'âge médian au diagnostic de SMD-HR 75 ans. 26,4% n'avaient pas de comorbidité. Le nombre médian de cycles reçus était de 9 (1-117) et 70% des patients ont reçu plus de 6 cycles, avec dans 54,5% une concession réalisée principalement pour la survenue de cytopénies. Le taux de réponse globale à 6 cycles est de 43% et la durée médiane de réponse de 12,65 mois, la survie médiane est de 17,2 mois. Les infections représentent la principale cause de décès, 57,6% des cas. En analyse multivariée un score OMS >1, le score IPSSR et la dépendance transfusionnelle plaquettaire influencent négativement la survie à 24 mois. Le score HCT-CI, une albumine plus basse, une CRP plus haute, l'IPSSR, la présence d'une thrombopénie sont associés aux groupes de non longs survivants.

**Discussion :** L'IPSSR reste le principal score qui reflète le pronostic des SMD-HR. En dehors des facteurs habituels qui le constituent, nous avons mis en évidence un élément supplémentaire à travers l'impact négatif de la dépendance transfusionnelle plaquettaire. Notre étude a identifié d'autres facteurs associés à une moins bonne survie : une albumine plus basse et une CRP plus haute au diagnostic ainsi qu'un score HCT-CI plus élevé.

**Conclusion :** Les facteurs pronostiques connus des SMD-HR demeurent significatifs pour déterminer la survie prolongée des patients traités par Azacitidine. D'autres facteurs intéressants ont été mis en évidence comme l'albumine et la CRP ainsi que les comorbidités. L'importance de ces facteurs rappelle l'intérêt d'une prise en charge globale intégrant le statut du patient (comorbidités, fragilité) au-delà de l'aspect purement hématologique.

---

## **Long survival factors in high-risk myelodysplastic syndromes treated with Azacitine.**

**Introduction:** high-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS) affect old patients and have a poor prognosis. Azacitidine (AZA) improves survival and patients' quality of life but predictive factors of long survival remains unclear.

**Patients and method:** HR-MDS treated with AZA in IUCT-Oncopole between January 2008 and November 2017 were included. Data about patients, disease, and treatment were noted. Long survival groups were defined by a 24 months or a 36 months-survival and compared using Chi2 test, Fisher exact test, Kruskal-Wallis test as appropriate. Kaplan-Meier method was used for survival estimation, as well as Logrank and Cox model for uni- or multivariate analysis. Logistic regression was performed to identify 24 months-survival factors.

**Results:** 110 patients were included, 68 men and 42 women, median age at diagnosis was 75yrs. No comorbidity was found in 26.4%. Median number of AZA cycles was 9 (1-117). Overall response rate at 6 cycles was 43% and median duration of response was 12.65 months, median overall survival was 17.2 months. Infections represented the first cause of death, 57.6%. Multivariate analysis showed a negative impact of PS>1, IPSSR and platelet transfusions dependency on 24 months-survival as HCT-CI score, low albumin, high PCR, IPSSR and low platelet count were associated to a reduced survival.

**Discussion:** IPSSR remains the strongest predictive survival score but some other factors will be of interest as platelet transfusion, comorbidities score, PCR and albumin.

**Conclusion:** the impact on survival of some interesting factors were found in our study as albumin and PCR which could reflect patients frailty but may be accessible to preventing therapy.

**Mots- clés :** syndromes myélodysplasiques – Azacitidine – Longue survie

**Keywords:** myelodysplastic syndromes – Azacitidine – Long survival