



HAL
open science

Comparaison de trois types de conditionnement avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des syndromes myélodysplasiques de haut risque

Arnaud Campidelli

► **To cite this version:**

Arnaud Campidelli. Comparaison de trois types de conditionnement avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des syndromes myélodysplasiques de haut risque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931931

HAL Id: hal-01931931

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931931v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

le 24 octobre 2016

par

Arnaud CAMPIDELLI

**Comparaison de trois types de conditionnement avant allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques pour le traitement des syndromes
myélodysplasiques de haut risque.**

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Pierre FEUGIER	Président
Mme le Professeur Marie-Thérèse RUBIO	Juge-directrice de thèse
Mme le Professeur Stéphanie NGUYEN QUOC	Juge
Mme le Docteur Agnès GUERCI-BRESLER	Juge
Mme le Docteur Maud D'AVENI-PINEY	Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

le 24 octobre 2016

par

Arnaud CAMPIDELLI

**Comparaison de trois types de conditionnement avant allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques pour le traitement des syndromes
myélodysplasiques de haut risque.**

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Pierre FEUGIER	Président
Mme le Professeur Marie-Thérèse RUBIO	Juge-directrice de thèse
Mme le Professeur Stéphanie NGUYEN QUOC	Juge
Mme le Docteur Agnès GUERCI-BRESLER	Juge
Mme le Docteur Maud D'AVENI-PINEY	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Faculaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (stagiaire)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Dédicaces

Remerciements :

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER

Professeur d'Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)

Pour avoir accepté de présider cette thèse ;

Pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de notre internat, votre enseignement permanent de l'hématologie et de la médecine en général, ainsi que de l'histoire et la géographie de notre belle Grande Région ;

Pour la confiance que vous nous témoignez.

Que ce travail soit pour vous la marque de notre profond respect, l'expression de nos plus sincères remerciements et de notre volonté de poursuivre l'aventure dans votre service.

A notre Maître, Juge et directrice de thèse

Madame le Professeur Marie-Thérèse RUBIO

Professeur d'Immunologie

Pour avoir accepté de juger ce travail que vous avez initié ;
Pour votre soutien dans ce travail, les nombreux conseils et la relecture ;
Pour votre connaissance et votre enseignement permanent de l'allogreffe.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde estime et de notre vive gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Stéphanie NGUYEN QUOC

Professeur d'Hématologie ; transfusion : option hématologie (type clinique)

Pour avoir accepté de juger ce travail ;

Pour votre disponibilité et la qualité de votre enseignement de l'hématologie.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A notre Juge,

Madame le Docteur Agnès GUERCI-BRESLER
Médecin Praticien Hospitalier

Pour avoir accepté de juger ce travail ;
Pour votre éternelle bonne humeur, communicative, votre classe qui a fait tourner la tête de plusieurs co-interne.

Que ce travail soit pour vous la marque de notre profond respect et de notre admiration.

A notre Juge,

Madame le Docteur Maud D'AVENI-PINEY

Médecin Chef de Clinique Universitaire – Assistante Hospitalier

Pour m'avoir accompagné au cours de ce travail que tu m'as spontanément proposé ;
Pour ta gentillesse et ton soutien, pour l'admiration que tu suscites ;
Pour ce semestre que nous avons passé comme co-internes et pour le plaisir de travailler à nouveau avec toi.

Que ce travail soit l'occasion de te remercier sincèrement et de te témoigner ma profonde admiration ainsi que toute mon amitié.

A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur Pierre BORDIGONI, *Professeur Honoraire*

Pour votre dynamisme et votre passion pour votre travail et vos patients. Pour nous avoir fait découvrir l'hématologie bien avant de faire médecine. Pour vos conseils et vos explications alors que nous n'étions pas votre étudiant.

Soyez sûr de notre profonde admiration, de notre respect et de l'empreinte que vous laissez dans la discipline, à Nancy et ailleurs ainsi que du regret de ne plus vous côtoyer.

Madame le Professeur Danièle BENSOUSSAN, *Professeur de Pharmacie*

Pour votre gentillesse et votre accompagnement depuis plus de 10 ans, la confiance que vous nous avez témoigné et les travaux que vous nous avez proposé.

Pour nous avoir fait goûter à l'hématologie.

Soyez sure de toute notre reconnaissance et notre amitié. Au plaisir de travailler à nouveau à vos côtés.

Monsieur le Professeur Pierre LEDERLIN, *Professeur Honoraire*

Pour la qualité de votre enseignement de l'hématologie, pour votre franc parler, merci pour ce que vous nous avez apporté au cours de notre externat.

A tous ceux qui ont participé à mon enseignement durant l'internat :

A Monsieur le Docteur Serge BOLOGNA, Monsieur le Docteur Cyrille HULIN, Madame le Docteur Dana RANTA, Madame le Docteur Caroline BONMATI, Madame le Docteur Oana BALASANU, Madame le Docteur Aurore PERROT, Madame le Docteur Gabrielle ROTH-GUEPIN, pour la qualité de vos enseignements en staff et au lit du patient ainsi que pour votre patience ;

A Madame le Docteur Alexandra SALMON, Madame le Docteur Laurence CLEMENT, Madame le Docteur Marie DETRAIT Madame le Docteur Cécile POCHON, pour votre expertise d'allogreffeurs et vos explications ;
Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

A l'équipe de Metz : Monsieur le Docteur Bernard CHRISTIAN, Madame le Docteur Véronique DORVAUX, Monsieur le Docteur Sorin VISANICA, Madame le Docteur Isabelle GUIBAUD pour le semestre passé à Metz, votre sympathie, et pour m'avoir supporté et soutenu pour la naissance de Noé ;
Que vous trouviez dans ce travail le témoignage de toute ma sympathie et de ma sincère reconnaissance.

A l'équipe du service d'Hématologie Biologique : Monsieur le Docteur Jean DEVIGNES, Monsieur le Docteur Jean-François LESESVE, Monsieur le Docteur Sylvain SALIGNAC, Monsieur le Docteur Julien PERRIN, Madame le Docteur Marie TOUSSAINT-HACQUARD, Madame le Docteur Marie-Elisabeth BRIQUEL, Madame le Docteur Birgit FROTSCHER, Madame le Docteur Valérie ESCHEWEGE, Madame le Docteur Michèle MARTIN, pour votre enseignement de la cytologie et de l'hémostase, pour votre disponibilité ;
A Monsieur le Docteur Julien BROSEUS, pour tes explications sur l'hématologie biologique et pour ton soutien pendant l'année de Master ;
Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes 'amis' réanimateurs : Monsieur le Docteur Emmanuel NOVY, Monsieur le Docteur Pierre PEREZ, Monsieur le Docteur Julien DARMIAN, Monsieur le Docteur Simon LEMOINE, et Madame le Docteur Karine THIVILLIER, Monsieur le Docteur Antoine KIMMOUN, Monsieur le Docteur Nicolas DUCROCQ, Monsieur le Professeur Bruno LEVY et Monsieur le Professeur Alain GERARD, pour la formation et les explications de la réanimation ainsi que la prise en charge des patients d'hématologie même si nos avis divergent parfois...
Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

A l'équipe de Maladies Infectieuses et Tropicales : Monsieur le Professeur Thierry MAY, Monsieur le Professeur Christian RABAUD, Madame le Docteur Sibylle BEVILACQUA, Madame le Docteur Emilia FRENTIU, Madame le Docteur Sandrine HENARD, Monsieur le Docteur François GOEHRINGER, Madame le Docteur Eliette JEANMAIRE, Madame le Docteur Marie ANDRE, pour le semestre passé en MIT, pour votre enseignement permanent de l'infectiologie et les visites interminables, mes premiers gestes de réanimation, pour votre bonne humeur.
Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon admiration profonde.

A Shirine MOHAMED et Thomas CUNY pour votre gentillesse, votre précision et votre rigueur. Pour la qualité de votre enseignement au lit du malade pendant mon externat. Vous m'avez permis de réussir les ECN. Je vous témoigne par ce travail, toute ma reconnaissance et mon admiration. Vous avez été des modèles.

A toutes les équipes paramédicales que j'ai côtoyées, surtout les équipes d'Hématologie – Médecine Interne et de Maladies Infectieuses et Tropicales, aux infirmiers et infirmières, aide-soignants, ARC et secrétaires, pour votre disponibilité à chaque niveau, pour vos conseils avisés surtout en début d'internat. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon amitié.

A toute l'équipe de l'UTCT : Monsieur le Professeur Jean-François STOLTZ, Madame le Docteur Véronique DECOT, Monsieur le Docteur Loïc REPPPEL, Chongsheng QIAN (Alain), Olivia RIGOT, Catherine LENOIR ; aux techniciens et techniciennes : Brigitte SERRURIER et Brigitte FRANTZEN, Vanessa JEANTY, Virginie MASSON, Kévin BURTON, Coralie BRASSART, Laureline LALLEMENT ; aux secrétaires : Estelle PETRI et Isabelle BEIER, pour votre gentillesse, la confiance que vous m'accorder. Pour me suivre depuis tant d'années pour certains. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon amitié.

Merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années. J'ai appris de nombreuses choses professionnellement et personnellement auprès de chacun de vous.

A mes co-internes hématologues et non hématologues : Lauriane, Samantha, Marion, Anne-Bé, Adèle, Stéphanie, et Julien, Caroline, Mohamed, Rémy, Kévin, Claire ; et à mes amis pharmaciens : Julie, Caroline et Florence ;

A mes co-internes de MIT : Fatima, Clément, Olivia, Roxana, Camelia ;

A mes co-internes de réanimation : Charly, Pierre, Sylvain, Ombeline, Julie, Chloé. Merci pour les semestres que nous avons partagés. Toujours de très bonnes équipes et de bons moments.

A mes amis, les nouveaux : Charline et Thomas ; et les anciens : Jennifer, Aurélie, Ben, Annelore et Cédric, avec qui j'ai tant partagé, au lycée, à l'IUT, et autour.

A toutes mes personnes que j'ai croisé pendant ma scolarité, pendant ma formation, à ceux qui m'ont donné l'envie de poursuivre toujours plus loin les études, notamment Monsieur Frédéric HERMANT et Madame Nadine PAVLOV.

Soyez tous assurés de mon amitié et de ma reconnaissance.

A ma famille :

A Joan, entre les prises de tête et l'amour fraternel. Aux 6 ans de collocation.

A Stéphane, Alice, Camille et Romain pour avoir été là toutes ces années et particulièrement pendant l'année de Master. Stéph pour ton soutien et ton aide de grand frère.

A Ségolène, mon amour, mon soutien permanent. Merci d'être à mes côtés, de m'accompagner. Merci pour ton amour et pour les beaux enfants que tu m'as donné. Je t'aime.

A Théo, mon grand garçon. Merci pour ton amour. Compte sur mon soutien en toute occasion. Je t'aime.

A Noé, mon bébé bonheur. Un rayon de soleil dans ma vie. Mon ange et mon petit démon à la fois. Je t'aime.

A Léandre, mon petit bébé patience. Beaucoup de stress avant ta naissance et un immense bonheur depuis que tu es là. Ne grandis pas trop vite. Je t'aime.

Enfin à tous ceux qui m'ont soutenu, famille et belle-famille : un grand merci.

Serment

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

I. Présentation du sujet.....	20
A.Les syndromes myélodysplasiques.....	20
1. Epidémiologie	20
2. Description historique.....	20
3. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques	21
4. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques.....	24
5. Classification des syndromes myélodysplasiques	26
6. Traitement des syndromes myélodysplasiques	29
B.L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	30
1. Principe de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	30
2. Evolution des conditionnements pré-allogreffe dans la LAM	30
3. Place de l'allogreffe dans les syndromes myélodysplasiques	32
C.Problématique	34
II. Article.....	35
III. Discussion et conclusion.....	62

Table des illustrations

Tableau 1: Analyses biologiques sanguins recommandées pour le diagnostic des syndromes myélodysplasiques d'après Malcovati <i>et al.</i> (52).....	26
Tableau 2: Classification OMS 2008 revisitée des syndromes myélodysplasiques et caractéristiques périphériques et médullaires d'après Vardiman <i>et al.</i> (59).	28
Tableau 3: Score pronostic IPSS des syndromes myélodysplasiques d'après Greenberg <i>et al.</i> (29).....	28
Tableau 4: Groupes pronostiques du score IPSS d'après Greenberg <i>et al.</i> (29).....	29
Tableau 5: Score IPSS-R des syndromes myélodysplasiques d'après Greenberg <i>et al.</i> (30).	29
Tableau 6: Principales études évaluant les allogreffes préparées par RIC dans les LAM, d'après Blaise <i>et al.</i> (71).....	31
Tableau 7: Principales études portant sur les conditionnements séquentiels (74).	32

I. Présentation du sujet

A. Les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales de la cellule souche hématopoïétique (CSH). Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace avec des anomalies de maturation et une apoptose excessive responsable de cytopénies périphériques et de dysplasies des précurseurs médullaires. Les SMD évoluent pour 30 % d'entre eux en leucémie aiguë myéloïde (LAM) (1).

1. Epidémiologie

Les SMD représentent la 4^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente en France, avec plus de 4000 nouveaux cas en 2012 selon le rapport de l'INCa. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de 70 ans. L'incidence dans la population générale est estimée à 4 /100 000 habitants /an en Europe mais explose après 75 ans à 40-50 /100 000 habitants (2). Alors que la majorité des SMD se développent *de novo*, on objective des facteurs de risque de développement d'un SMD dans environ 20 % des cas. Parmi ces facteurs de risque, on retient :

-Les antécédents familiaux d'hémopathies malignes et notamment de SMD/LAM.

-Les mutations constitutionnelles de gènes impliqués dans le contrôle de l'hématopoïèse (*CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2*) et le maintien des télomères (*TERT* et *TERC*)

-Certaines pathologies : l'hémoglobininurie paroxystique nocturne, l'anémie de Fanconi, la trisomie 21, la neurofibromatose.

-L'exposition à certains agents toxiques : l'intoxication tabagique, l'exposition professionnelle au benzène et autres solvants organiques, les radiations ionisantes accidentelles ou thérapeutiques, ainsi que l'exposition à des agents cytotoxiques pour le traitement de diverses pathologies, essentiellement malignes (3). Le traitement des lymphomes hodgkinien et non hodgkinien est particulièrement reconnu comme responsable de développement secondaire d'un SMD/LAM, surtout suite au traitement intensif avec autogreffe de CSH. Les agents majoritairement responsables sont les alkylants, les analogues nucléosidiques et les inhibiteurs des topoisomérases. L'incidence des SMD/LAM secondaires à la chimiothérapie conventionnelle pour le traitement d'un lymphome (hodgkinien et non-hodgkinien) est de 0,8 à 6,3 % à 20 ans, avec un âge médian de survenue de 3 à 5 ans. Suite à une intensification thérapeutique et autogreffe, l'incidence de SMD/LAM est de 1,1 à 24,3 % à 5 ans avec un délai médian de survenue post autogreffe de 12 à 24 mois (4,5).

2. Description historique

La première description clinique de SMD semble dater de 1900, avec la description par von Leube d'un cas d'anémie évoluant vers une leucémie aiguë. En 1926, di Guglielmo publie une série de patients présentant une anémie avec érythromyélocytose, et décrit le syndrome di Guglielmo qui contient des cas d'érythroleucémies avec état pré-leucémique (6). En 1938, Rhoads et Barker publient le suivi d'une cohorte de 100 patients présentant une anémie réfractaire (7), par opposition aux anémies pernicieuses répondant à un régime à base d'extraits de foie. Parmi cette cohorte d'anémies réfractaires, 60 % présentaient une anémie

réfractaire primaire, parmi lesquelles on pourrait identifier des myélofibroses, des leucémies aiguës, des aplasies médullaires et des cas d'anémie réfractaire avec une moelle osseuse riche. Par la suite, de nombreuses descriptions d'anémie réfractaire ont été publiées, avec ou sans sidéroblastes au myélogramme ou excès de blastes. Les nombreuses publications décrivent des entités différentes mais présentant des similitudes, notamment sur la présence de cytopénies avec des signes dysplasiques au myélogramme et l'évolution vers une leucémie aiguë (8).

L'utilisation du terme syndrome myélodysplasique ou syndrome dysmyélopoïétique date de 1976 avec l'établissement de la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) des leucémies aiguës (9).

3. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques

La physiopathologie des syndromes myélodysplasiques est complexe. Elle implique des perturbations de la niche hématopoïétique avec une composante immunologique ainsi que des anomalies génétiques et épigénétiques de la cellule souche hématopoïétique. La Figure 1 résume la physiopathologie des SMD.

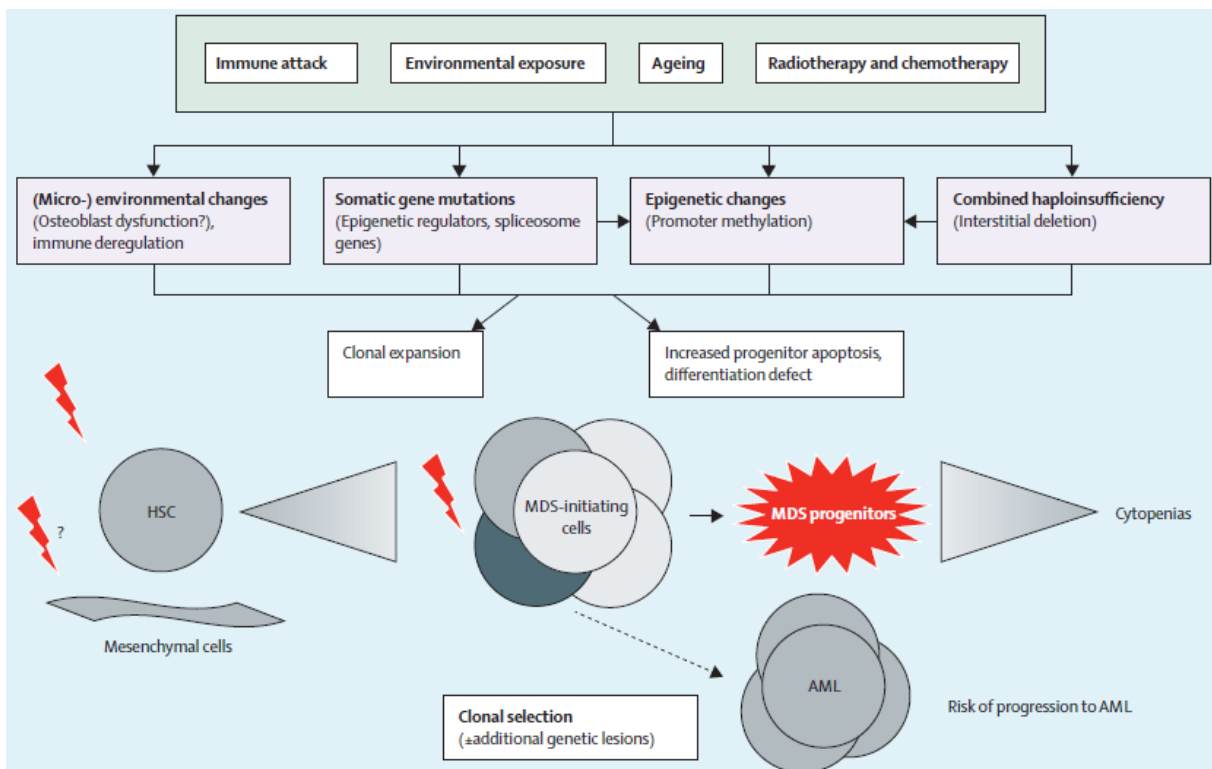


Figure 1: Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (3).

Modifications génétiques et épigénétiques liées à l'âge, dans la cellule souche hématopoïétique (HSC) responsable d'une prolifération oligoclonale avec défaut de différenciation. Excès d'apoptose des progéniteurs myéloïdes. Modifications du microenvironnement et immunitaires contribuant au défaut de différenciation. MDS=syndrome myélodysplasique ; AML=leucémie aiguë myéloblastique.

Le microenvironnement médullaire est impliqué dans le développement des SMD. On retiendra le rôle des cellules souches mésenchymateuses (10) qui forment le stroma médullaire et la niche hématopoïétique et confère aux cellules souches (CSH ou cellules tumorales) leurs propriétés de quiescence et d'auto-renouvellement (11) ainsi que l'acquisition d'anomalies cytogénétiques (11,12).

Les MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*), cellules myéloïdes immatures décrites surtout dans le microenvironnement tumoral, sont aussi décrites dans les SMD. Elles ont des propriétés immunosuppressives des lymphocytes T (LT) (10) et des cellules NK, ce qui diminue la surveillance immunitaire anti tumorale. Elles ont aussi un effet pro-apoptotiques sur les progéniteurs myéloïdes par l'intermédiaire de la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) (13,14) et peuvent induire une instabilité chromosomique par la production de radicaux libres oxygénés (15).

Les SMD sont associés à une dysimmunité (16). Des études décrivent une lymphopénie T CD4⁺ et des anomalies fonctionnelles des cellules NK (32,33). Parmi les LT CD4⁺, il est constaté une diminution des lymphocytes T-régulateurs (T-rég) CD4⁺CD25^{fort} FoxP3⁺ et une augmentation des LT CD4⁺ de profile Th17 (18) dans les SMD de faible risque. Cette répartition serait responsable des manifestations auto-immunes (19–22). Une augmentation des T-rég par rapport aux Th17 dans les SMD de haut risque, est responsable d'une tolérance immunitaire des cellules hématopoïétiques en transformation (23). Ainsi, les SMD sont fréquemment associés à certaines maladies systémiques, comme la polychondrite atrophique secondaire ou non à un auto-anticorps anti-collagène, les arthrites séronégatives et les vascularites cutanées (19,24). De plus, les SMD semblent associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) (25). La composante immunologique est particulièrement vraie dans les SMD associés à un clone HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne) et les SMD à forme hypoplasique associée au HLA-DR15 et à une trisomie 8, sont généralement réfractaires à un traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), mais répondent à un traitement immunosuppresseur actif sur les LT. Les cytopénies sont dans ces cas liées à une inhibition du GM-CSF médiée par les LT (26). Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval permet une correction des cytopénies dans ces cas de SMD (19) en modifiant le répertoire de LT à la faveur d'une expansion polyclonale des LT à la place du clone auto-réactif (27). Le sérotype HLA-DR15 est fréquemment associé à l'AR et est un facteur prédictif de bonne réponse au traitement immunosuppresseur (28).

Les SMD ont des anomalies caryotypiques connues depuis des décennies et plus récemment des anomalies moléculaires de gènes intéressant de nombreuses voies cellulaires, non visibles à l'examen cytogénétique classique, ainsi que des anomalies de la régulation épigénétique de l'expression de certains gènes.

Tout d'abord, les anomalies cytogénétiques ont un impact pronostic majeur. Elles permettent de classer les SMD, de prédire l'évolution vers une LAM ainsi que la survie globale (29,30). L'analyse cytogénétique permet d'identifier des anomalies caryotypiques dans 40 à 50 % des SMD. Contrairement aux LAM, où les translocations équilibrées sont fréquentes, les anomalies caryotypiques des SMD sont plutôt des gains ou des pertes de matériel (3). Les plus fréquentes sont les délétions du bras long du chromosome 5 (del(5q)). Lorsqu'elle est isolée, la del(5q) est associée à un bon pronostic, de même que la del(20q) objectivée dans 1 à 2 % des SMD (31). Les autres anomalies fréquentes sont la monosomie 7 et la del(7q), le gain de chromosome 8 (trisomie 8) et la del(17p) (délétion du bras court du chromosome 17). Les caryotypes complexes sont de mauvais pronostic, ils sont caractérisés par la présence d'au moins 3 anomalies cytogénétiques et sont fréquemment associés aux SMD secondaires à un traitement cytotoxique ou à un excès de blaste médullaire (32). Les SMD sont caractérisés par des anomalies moléculaires impliquées dans la signalisation cellulaire et la régulation de l'expression génique (33).

L'explosion des techniques de biologie moléculaire a permis de mettre en évidence de nombreuses mutations récurrentes dans les SMD. Ces mutations interviennent sur différents gènes.

1/ Les gènes codant pour des facteurs de transcription (*TP53*, *ETV6* ou *RUNX1*). Le gène suppresseur de tumeur *TP53* est muté dans environ 10 % des SMD et plus fréquemment dans les SMD secondaires et confère un mauvais pronostic à la maladie (33–35). Le gène *ETV6* (ou *TEL*), facteur transcriptionnel, anti-oncogène, est délété dans environ 10 % des LAM et des SMD (36)(37). On observe des mutations du facteur de transcription *RUNX1* dans environ 20 % des SMD (33).

2/ Les gènes de régulation épigénétique. On retiendra la régulation de la méthylation (*DNMT3A*), l'hydroxy-méthylation (*TET2*, *IDH1*, *IDH2*) ou des modifications des histones (*EZH2*, *UTX*, *ASXL1*). Ces mutations peuvent provoquer un gain de fonction (*IDH1*, *IDH2*) ou bien une perte de fonction (*TET2*, *ASXL1*). Il en résulte une modification globale de l'expression génomique et une augmentation de l'instabilité génomique à l'origine de l'évolution des SMD vers une LAM. L'hyper-méthylation de certains gènes est considérée comme un élément fondamental expliquant la physiopathologie de la maladie. Ces mutations ne sont pas spécifiques des SMD et peuvent se rencontrer dans d'autres néoplasies myéloïdes. Le gène *ASXL1* code pour un régulateur épigénétique activateur et inhibiteur. Il est muté dans 10 à 20 % des SMD et jusqu'à près de 50 % dans les SMD évoluées, type AREB2 (33,38,39). Les autres gènes de régulation épigénétiques impliqués dans le développement et la progression des SMD sont les gènes *TET2*, 15 à 25 % des mutations somatiques impliquées dans les SMD (33,40) et dont la mutation un facteur prédictif de bonne réponse au traitement par agents hypométhylants (41,42) ; le gène *DNMT3A*, muté dans 5 à 10 % des SMD et responsable d'une surméthylation des gènes suppresseurs de tumeur (40) ; les gènes *IDH1/2* (isocitrate déshydrogénase), mutés dans 1 à 12 % des SMD (39,40) ; les gènes *BCOR* et *BCORL1*, corépresseurs de *BCL6* et des corépresseurs transcriptionnels, sont retrouvés mutés respectivement dans environ 4 % et 1 % des SMD et sont impliquées dans la progression de la maladie mais ne constituent pas des mutations initiatrices des SMD (43) ;

3/ Les gènes de l'épissage. Les techniques de NGS (*new generation sequencing*) ont permis de mettre en évidence les mutations des gènes de l'épissage dans les SMD avec une spécificité importante dans les SMD par rapport aux autres hémopathies et notamment les LAM *de novo* et avec une représentation de ces mutations dans près de 50 % des SMD (et de 85 % dans les ARS) (44). Les gènes les plus fréquemment mutés sont *SF3B1* (environ 15 %), *SRSF2* (10 %), *ZRSR2* (10 %), *U2AF35* (5 %) et dans une moindre mesure, les gènes *SF3A1*, *PRPF40B*, *U2AF65*, *SF1* (entre 0,5 et 2 %) (44,45). Tous ces gènes participent à la maturation des ARNm en réalisant l'épissage du transcrit primaire, ce sont des composants du spliceosome. Contrairement aux autres mutations, celles impliquant la machinerie du spliceosome sont hautement caractéristiques des pathologies avec une composante myélodysplasique.

4/ Enfin, on observe parfois une surexpression du gène *EVII*, impliqué dans la différenciation myéloïde (33), dans près de 30 % des SMD (46), anomalie de pronostic défavorable.

Les mutations des gènes de la voie MAPK, principalement des mutations de *RAS*, dans environ 15 % des SMD, mais également des autres acteurs de la voie MAPK comme *BRAF* (33,47). Bien que la mutation V167F de *JAK2* soit caractéristique des syndromes myéloprolifératifs non *BCR-ABL*, des mutations de *JAK2* sont retrouvées dans environ 5 % des SMD (33). Les mutations inactivatrices du gène *CBL* sont objectivées dans 1 % des SMD et sont responsables d'une hypersensibilité aux cytokines comme SCF, IL-3, TPO, FLT3-ligand (33,39).

4. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques

Le diagnostic de SMD est évoqué devant des signes cliniques liés aux cytopénies (3) : dans 90 % des cas un syndrome anémique, le syndrome hémorragique, et la majoration du risque infectieux plus particulièrement bactérien, du fait d'une neutropathie (diminution des capacités de phagocytose, de la bactéricidie par une diminution de production d'ion superoxyde et des granules cytotoxiques (diminution d'élastase, de métalloprotéinases, de myéloperoxydase), mais également du chimiotactisme par diminution des récepteurs membranaires et des molécules d'adhésion) (20). Ces manifestations cliniques sont d'autant plus évocatrices qu'elles sont chroniques et d'installation progressive. Le diagnostic positif repose sur la biologie avec en première ligne la cytologie sanguine et médullaire et l'étude cytogénétique et de biologie moléculaire. Les examens considérés comme obligatoires par le groupe francophone des myélodysplasies (GFM) pour le diagnostic positif, diagnostic différentiel et bilan initial, sont l'hémogramme avec réticulocytes et frottis sanguin, le myélogramme avec étude cytologique et cytochimique et le caryotype médullaire, ainsi que d'autres paramètres sanguins comme le dosage de la ferritine, la recherche de diagnostic différentiel, le phénotypage érythrocytaire et le typage HLA pour les sujets jeunes (48).

L'hémogramme avec le taux de réticulocytes et l'analyse du frottis sanguin permet une évaluation quantitative et qualitative des différentes lignées. Ces examens permettent une détermination du nombre de cytopénies et la caractérisation de l'anémie, ils permettent de rechercher également la présence de blastes, les signes dysplasiques sur les différentes lignées et de déterminer le nombre de monocytes circulants. Le myélogramme par aspiration médullaire permet d'évaluer la richesse médullaire, le pourcentage de blastes et de sidéroblastes en couronne grâce à la coloration de Perls, et d'apprécier les dysplasies après coloration du frottis médullaire au May-Grunwald Giemsa (au moins 10 % de dysplasie pour affirmer un SMD). La Figure 2 résume les principales anomalies cytologiques des SMD observées sur l'examen du myélogramme. Contrairement à de nombreux pays, où le recours à la biopsie ostéo-médullaire (BOM) est recommandé et nécessaire au diagnostic de SMD, en France, la BOM n'est recommandée qu'en cas de diagnostic difficile avec une moelle pauvre à l'aspiration, en cas de doute diagnostique avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose. L'aspiration médullaire permet d'étudier le caryotype en analysant au moins 20 mitoses. En cas d'échec, le recours à la FISH (*fluorescent in situ hybridization*) permet de rechercher les anomalies cytogénétiques récurrentes dans les SMD avec une implication pronostic, notamment des monosomies 5q isolées, inversion 3q, monosomie 7 et trisomie 8 et les caryotypes complexes présentant plus de 3 anomalies.

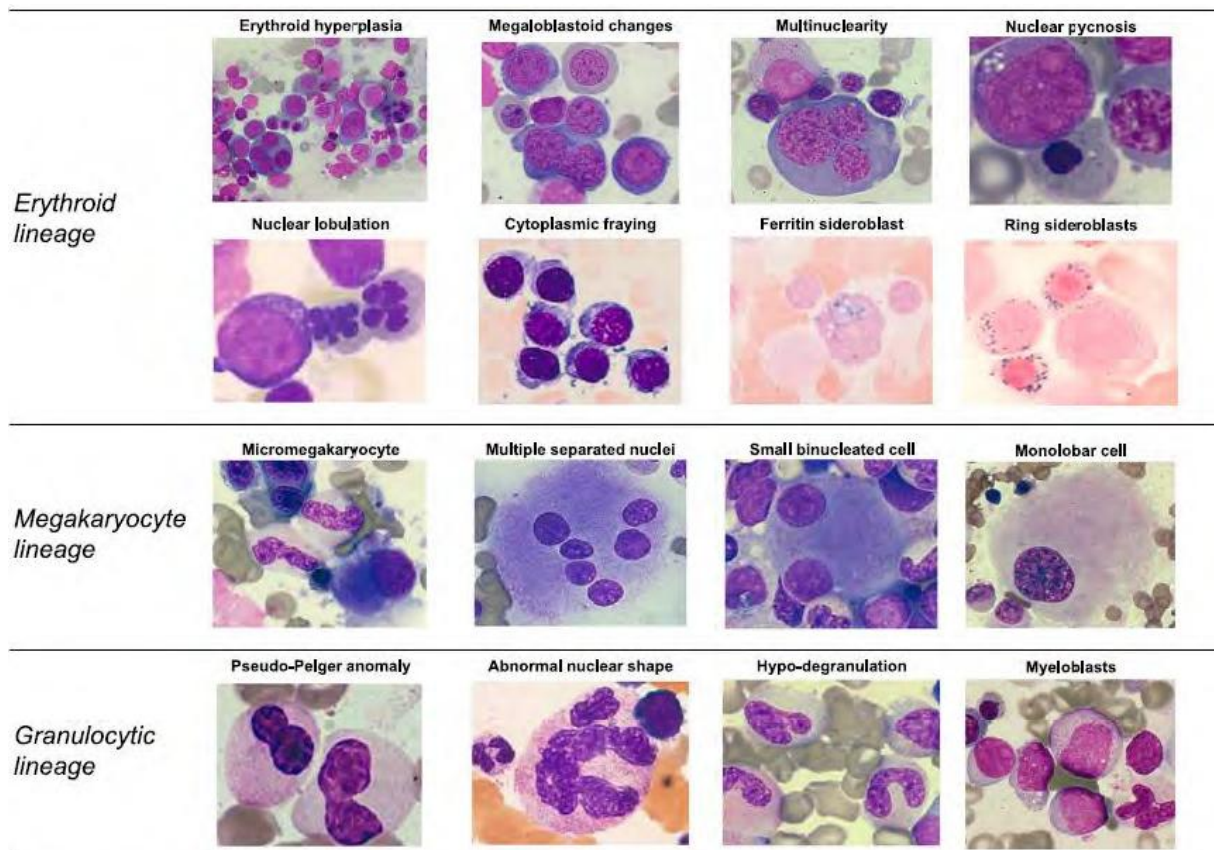


Figure 2: Anomalies morphologiques observées à l'examen cytologique du myélogramme au cours des syndromes myélodysplasiques (49).

En haut, dysplasies observées sur la lignée érythroïde avec une hyperplasie, une polynucléation, une pycnose nucléaire, une lobulation nucléaire, un feuilletage cytoplasmique, un aspect de sidéroblaste. Au milieu, dysplasies de la lignée mégacaryocytaire avec des micromégacaryocytes, des anomalies nucléaires. En bas, dysplasies de la lignée granuleuse avec un aspect pseudo-Pelger des précurseurs neutrophiles, des noyaux rubanés, une hypogranulation et la présence de myéloblastes.

D'autres explorations sanguines sont nécessaires au diagnostic de SMD, afin d'écartier un diagnostic différentiel et afin d'optimiser la prise en charge des patients. Ces explorations sont résumées dans le Tableau 1. Il est recommandé d'inclure les données clinico-biologiques des patients dans le registre national des SMD, avec le consentement écrit des patients (50).

Tableau 1: Analyses biologiques sanguines recommandées pour le diagnostic des syndromes myélodysplasiques d'après Malcovati *et al.* (52).

Catégorie	Test spécifique
Hématologie	Numération formule sanguine avec examen du frottis sanguin Réticulocytes
Biochimie	Bilan vitaminique (B9/B12) Bilan ferrique LDH Bilirubine Haptoglobine CRP Transaminase PAL Albumine Acide urique Créatinine Electrophorèse des protéines sériques β2-microglobuline Bilan thyroïdien Electrophorèse de l'hémoglobine
Virologie	Sérologie HIV, B19 et CMV AgHbs et sérologie Hépatite C chez patient avec soutien transfusionnel
Autres	Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Dans le cas de critères insuffisants pour le diagnostic de SMD : caryotype normal, dysplasie médullaire inférieure à 10 % des cellules d'une lignée, cytopénies à la limite supérieure des seuils et en dehors de toute autre cause de cytopénie ; on définit les ICUS (*Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance*) ou en dehors de toute autre cause de dysplasie, les IDUS (*Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance*) (53).

Le diagnostic de myélodysplasie selon les critères cytologiques est opérateur dépendant, tant au niveau des signes dysplasiques que de la quantification du pourcentage de cellules dysplasiques dans chaque lignée et la quantification du pourcentage de blastes médullaires. Ainsi, l'immunophénotypage des cellules médullaires a été étudié pour contribuer au diagnostic de SMD (54). L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) est intéressant pour la standardisation du diagnostic de SMD mais sa mise en œuvre est encore difficile du fait de l'absence de panel d'anticorps validé et standardisé. Cependant, des scores diagnostiques ont été décrits tel que le score d'Ogata (55) revisité (56) ; le RED-score pour l'étude de la dysérythropoïèse par CMF (57) ; le score pronostic FCSS de l'équipe de Wells *et al.* permettant de caractériser les anomalies cytomorphologiques et phénotypiques rencontrés dans les SMD afin d'aider au diagnostic et de classer les myélodysplasies dans 3 groupes à risques différents (58).

5. Classification des syndromes myélodysplasiques

La classification des SMD repose sur la classification OMS 2008 revisitée (59) et récemment revisitée avec la classification OMS 2016 (60).

En 1976, la classification FAB des leucémies aiguës décrit les syndromes myélodysplasiques comme étant des pathologies pré-leucémiques. Cette première classification différencie

l'AREB (anémie réfractaire avec excès de blaste) et la LMMC (leucémie myéломonocytaire chronique) (9). En 1982, la première classification FAB dédiée à la myélodysplasie décrit de nouvelles entités: anémie réfractaire (AR), AR avec sidéroblastes en couronne (RARS = *refractory anemia with ring sideroblast*) et AREB en transformation (AREB-t) avec 20 à 30 % de blastes médullaires (61). En 2001, la première classification OMS 2001 redéfinit les AREB et AREB-t en AREB-1 (avec 5 à 9 % de blastes médullaires) en AREB-2 (avec 10 à 19 % de blastes médullaire), la LAM étant défini par la présence d'au moins 20 % de blastes médullaires. Apparaissent également dans cette classification : les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) et temporairement l'entité CRDM avec sidéroblastes en couronne (CRDM-SC) qui disparaît de la classification suivante, les SMD inclassables et les SMD associées à une délétion 5q isolée (62). La classification OMS 2008 revisitée est actuellement la plus couramment utilisée. Elle inclue l'AR dans l'entité cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU) avec la thrombopénie réfractaire et la neutropénie réfractaire (TR et NR). Le Tableau 2 décrit la classification OMS 2008 et les caractéristiques médullaires et sanguines des différentes entités. La nouvelle classification OMS 2016 reclasse les SMD en SMD avec dysplasie d'une seule lignée, SMD avec dysplasie multilignée, SMD avec sidéroblastes en couronne avec dysplasie d'une seule lignée ou avec dysplasie multilignée, SMD avec délétion 5q isolée, SMD avec excès de blaste 1 et 2 selon la blastose médullaire, SMD inclassables (avec 1 % de blastes périphériques ; avec dysplasie d'une seule lignée et pancytopénie ; défini par les anomalies cytogénétiques) et l'entité provisoire cytopénie réfractaire de l'enfant (60).

Les SMD sont caractérisées par le risque évolutif en LAM. En 1997, Greenberg propose le score pronostic IPSS pour classer les SMD selon leur niveau de risque. On distingue ainsi les SMD de faibles risques (IPSS faible et intermédiaire-1) des SMD de haut risque (IPSS intermédiaire-2 et élevé) à partir de la blastose médullaire, du nombre de cytopénies et du caryotype (caryotype de bon pronostic, pronostic intermédiaire, mauvais pronostic). Alors que la survie médiane des patients avec une SMD de faible risque est de 3,5 à 5,7 ans et le délai médian de transformation aiguë de 3,3 à 9,4 ans, pour les SMD de haut risque, la survie médiane et le délai médian de transformation aiguë est respectivement de 0,4 à 1,2 ans et de 0,2 à 1,1 ans (29). En 2012, le score pronostic est revisité en IPSS-R en distinguant les anomalies cytogénétiques en 5 sous-groupes de pronostic différents, la blastose médullaire avec 3 seuils différents (2, 5 et 10 % de blastes) et les données de l'hémogramme. Le score IPSS-R classe les patients en 5 sous-groupes de risques différents (30). Actuellement, le score IPSS reste le plus couramment utilisé, notamment dans les protocoles cliniques. Les Tableau 3 et Tableau 4 décrivent le score IPSS et le pronostic selon le score IPSS et le Tableau 5, le score IPSS-R.

Tableau 2: Classification OMS 2008 revisitée des syndromes myélodysplasiques et caractéristiques périphériques et médullaires d'après Vardiman *et al.* (59).

Catégories	Caractéristiques sanguines	Caractéristiques médullaires
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU)	Cytopénie unique ou bicytopénie. Absence ou rares blastes (<1 %)¹	Dysplasie unilignée : ≥ 10 % des cellules d'une lignée myéloïde < 5 % de blastes < 15 % de sidéroblastes en couronne ≥ 15 % de sidéroblastes en couronne Dysplasie de la lignée érythroblastique uniquement < 5 % de blastes
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)	Anémie Absence de blastes	
Cytopénie réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénie(s) Absence ou rares blastes (<1 %)² Absence de corps d'Auer Monocytes < 1G/L	Dysplasie ≥ 10 % sur ≥ 2 lignées (neutrophile et/ou érythroblastique et/ou mégacaryocytaire) <5% de blastes Absence de corps d'Auer +/- 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 (AREB-1)	Cytopénie(s) < 5 % de blastes² Absence de corps d'Auer Monocytes < 1G/L	Dysplasie uni- ou multilignée 5 à 9% de blastes² Absence de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 (AREB-2)	Cytopénie(s) 5-19 % de blastes Corps d'Auer+/-³ Monocytes < 1G/L	Dysplasie uni- ou multilignée 10 à 19% de blastes Corps d'Auer +/-
Syndrome myélodysplasique inclassable (SMD-I)	Cytopénies ≤ 1 % de blastes²	Dysplasie marquée mais <10% sur une ou plusieurs lignées Présence d'une anomalie cytogénétique considérée comme présomptive du diagnostic d'un SMD <5% blastes
Syndrome myélodysplasique associé à une délétion 5q isolée (syndrome 5q-)	Anémie Taux de plaquettes normal ou augmenté Absence ou rares blastes (<1 %)	Nombre de mégacaryocytes normal ou augmenté avec noyau hypolobé <5% de blastes Anomalie cytogénétique isolée : del(5q) Absence de corps d'Auer

¹ Une bicytopénie peut occasionnellement être observée. Les cas pancytopéniques doivent être classés en SMD-I

² Si le pourcentage de myéloblastes est inférieur à 5%, mais que 2 à 4% de myéloblastes sont retrouvés dans le sang, la pathologie est alors classée en AREB-I. Les cas de CRDU et CRDM avec 1% de myéloblastes dans le sang doivent être classés comme SMD-I

³ Les cas avec corps d'Auer, <5% de myéloblastes dans le sang et <10% de myéloblastes dans la moelle doivent être classés en AREB-2

Tableau 3: Score pronostic IPSS des syndromes myélodysplasiques d'après Greenberg *et al.* (29).

Critères pronostiques	Valeurs du score pronostic IPSS				
	0	0,5	1	1,5	2
Cytogénétique	Bon	intermédiaire	Mauvais	-	-
Blastes (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Cytopénies	0/1	2/3	-	-	-
Groupe cytogénétique:				Catégories	Score
Bon	normal, -Y, del(5q), del(20q)			Bas	0
Intermédiaire	autres			Intermédiaire-1	0,5-1
Mauvais	caryotype complexe, anomalies du 7			Intermédiaire-2	1,5-2
Cytopénies	Hb<10g/dL	Neutrophiles<1.8G/L	Plaquettes<100G/L	Haut	≥ 2,5

Tableau 4: Groupes pronostiques du score IPSS d'après Greenberg *et al.* (29).

Groupes pronostiques	Bas	Intermédiaire-1	Intermédiaire-2	Haut
Survie (années)	5,7	3,5	1,2	0,4
Délai médian de transformation en LAM (années)	9,4	3,3	1,1	0,2

Tableau 5: Score IPSS-R des syndromes myélodysplasiques d'après Greenberg *et al.* (30).

Critères pronostiques	Valeurs du score pronostic IPSS-R						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes (%)	≤ 2	-	> 2 à < 5	-	5-10	> 10	-
Hb (g/dL)	≥ 10	-	8 à < 10	< 8	-	-	-
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 à < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
Groupe cytogénétique:						Catégories	Score
Très bon	-Y, del(11q)					Très bas	≤ 1,5
Bon	normal, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) + 1 autre anomalie					Bas	> 1,5 à 3
Intermédiaire	del(7q), +8, +19, i(17q), autres anomalies non citées simples ou doubles clones					Intermédiaire-1	> 3 à 4,5
Mauvais	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doubles anomalies incluant -7/del(7q), complexes (3 anomalies)					Haut	> 4,5 à 6
Très mauvais	complexes (> 3 anomalies)					Très haut	> 6

6. Traitement des syndromes myélodysplasiques

La prise en charge thérapeutique d'un SMD dépend du risque évolutif et donc du score pronostique. Alors que les SMD de faible risque (IPSS faible et intermédiaire-1) tirent bénéfice d'un traitement symptomatique par support transfusionnel et chélation du fer, associé à une supplémentation en érythropoïétine (EPO), dont le but est l'amélioration de la qualité de vie ; les SMD de haut risque (IPSS intermédiaire-2 et élevé) nécessitent un traitement plus agressif. Les sujets âgés atteints de SMD de haut risque, non éligibles à la greffe, peuvent bénéficier d'un traitement par agent hypométhylant, comme la 5-azacytidine (ou VIDAZA®), ayant l'AMM dans cette indication (63). Les sujets jeunes présentant un SMD de haut risque doivent se voir proposer une allogreffe de CSH, seul traitement curatif des SMD à l'heure actuelle. Le cas particulier du syndrome 5q- peut bénéficier d'un traitement par lénalidomide.

B. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Principe de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques consiste en une chimiothérapie dite de conditionnement suivi de la réinjection de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur compatible. Depuis les premières descriptions par ED Thomas en 1957 (64) et G Mathé en 1959 (65), et la découverte du système HLA par J Dausset (66), l'évolution technique a permis d'étendre l'indication de l'allogreffe aux hémopathies malignes et d'élargir cette technique à une population plus âgée. Le conditionnement de l'allogreffe comprend généralement une association chimiothérapie et irradiation corporelle totale mais qui tend à être remplacée par les nouvelles drogues de chimiothérapie. Ce conditionnement présente un effet anti-tumoral, pour les conditionnements de forte intensité, dit myéloablatifs ou MAC (*myeloablative conditioning*), associé à un effet immunosuppresseur favorisant la prise de la greffe. L'allogreffe de CSH permet une reconstitution hématologique permettant d'effectuer chez le receveur un lourd traitement anti tumoral (MAC) mais son efficacité thérapeutique repose également sur l'effet allogénique du greffon contre l'hémopathie maligne, c'est l'effet GvL (greffon contre la leucémie ou *graft-versus leukemia*). L'effet GvL est particulièrement recherché dans les greffes à conditionnement atténué, ou RIC (*reduced-intensity conditioning*). Si l'allogreffe de CSH permet d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie hématologique grâce à l'effet GvL, cet effet est associé à une toxicité du greffon dirigée contre le receveur, c'est l'effet GvH (*graft-versus host disease*) (67). Ces 2 effets, médiés par les lymphocytes T du greffon a permis de développer une immunothérapie adoptive anti-leucémique par la réinjection de lymphocytes du donneur ou DLI (*donor lymphocyte infusion*) (68). L'allogreffe de CSH fait appel à un donneur apparenté, de la fratrie dont la probabilité de compatibilité HLA pour les allèles principaux (HLA-A, -B, -C, DQ, -DR) avec le patient, dit géno-identique, est de 1/4. L'utilisation de donneurs non apparentés, phéno-identiques pour les 5 allèles HLA (A, B, C, DR, DQ), recrutés sur fichiers permet l'accessibilité à l'allogreffe à une plus large population de patients.

L'allogreffe de CSH permet d'obtenir une plus forte probabilité de guérison dans certaines hémopathies malignes, comme les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM), et est actuellement le seul traitement potentiellement curatif des syndromes myélodysplasiques. Cependant, ce traitement s'accompagne d'un morbi-mortalité nécessitant une sélection des patients capables de supporter une telle technique. En effet l'allogreffe de CSH peut engendrer des complications soit liées au conditionnement, soit lié à l'effet immunologique du greffon. La mortalité toxique, non liée à la rechute ou NRM (*non-relapse mortality*), comprend le décès lié à une GvH non contrôlée, à une toxicité directe des drogues de conditionnement (surtout dans les greffes préparées par un MAC), ainsi qu'aux complications secondaires comme la maladie veino-occlusive et les complications infectieuses. Celles-ci sont liées au déficit immunitaire post-greffe, majoré par les traitements immunosuppresseurs en cas de GvH.

2. Evolution des conditionnements pré-allogreffe dans la LAM

Du fait de la toxicité liée à la procédure, les conditionnements myéloablatifs ne peuvent être proposés au-delà de 50-55 ans. Or, l'âge médian au diagnostic de LAM est de 67 ans. Une grande partie des patients est donc inéligible à une allogreffe après MAC. En 1997, l'équipe du MD Anderson publie une série de 15 patients d'âge médian 59 ans, atteints de LAM et de SMD, traité par allogreffe de CSH après conditionnement non-myéloablatif à base de

Fludarabine. Ce traitement a fait la preuve de sa tolérance avec un seul décès toxique, et de son efficacité avec l'obtention d'une rémission complète (RC) chez 8 patients (69). En 1998, Slavin *et al.* publie une série de 26 patients dont 5 patients âgés d'au moins 50 ans, allogreffés pour divers hémopathies après un conditionnement d'intensité réduite associant fludarabine, faible dose de busulfan et sérum anti-lymphocytaire (SAL). Ce type de greffe a permis d'obtenir, avec un suivi médian de 8 mois, une survie globale de 85 % et une survie sans progression de 81 % (70).

Plusieurs études ont été publiées depuis les premières descriptions d'allogreffe préparées par RIC. Même si les patients inclus dans ces différentes études sont difficilement comparables, la survie globale est comparable et varie entre 30 et 50 % à 2 et 3 ans avec un taux de rechute entre 30 et 50 % et surtout un taux de décès toxique inférieur au MAC entre 30 et 50 % (Tableau 6).

Tableau 6: Principales études évaluant les allogreffes préparées par RIC dans les LAM, d'après Blaise *et al.* (71).

Auteur	Diagnostic	Age	Donneur intrafamiliale HLA identique (%)	Conditionnement	GvH aiguë II-IV / GvH chronique	TRM	Rechute	Survie globale
<i>Hegenbart</i>	LAM	58 (17-74)	48%	ICT-2Gy (16) / Flu-ICT-2Gy (84)	40% / 36% extensive	16%	39%	48%
<i>Blaise</i>	LAM	52 (26-60)	100%	FluBu-SAL	24% / 64%	9%	18%	79%
<i>De Lima</i>	68 LAM / 26 SMD	58 (22-75)	54%	FluMel / Flu-AraC-Ida	36% / 34%	30%	40%	34%
<i>Tauro</i>	56 LAM / 20 SMD	52 (18-71)	46%	FluMel-Alem	28% / 11%	19%	36%	41%
<i>Sayer</i>	LAM	51 (16-76)	44%	82 FluBu-SAL / 1 FluBuCy / 17 Flu-ICT	42% / 33%	53%	NA	32%
<i>Van Besien</i>	41 LAM / 11 SMD	52 (17-71)	44%	FluMel-Alem	33% / 18%	33%	32%	48%
<i>Schmid</i>	65 LAM / 10 SMD	52 (18-66)	41%	Flu-Amsa-AraC-ICT-SAL-Cy-DLI	49% / 35%	23%	NA	42%
<i>Shimoni</i>	95 LAM / 17 SMD	50 (17-70)	53%	40 BuCy / 23 FluBu4 / 37 FluBu2	36% / 47%	22%	43%	49%

Devant la bonne tolérance et les résultats obtenus grâce à ce type de conditionnement, le RIC est devenu un conditionnement classique avant allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes chez les sujets inéligibles à un conditionnement intensif mais avec une incidence cumulée de rechute supérieure au MAC (72) et dont le facteur influençant majeur influençant la survie globale et la survie sans progression est la blastose à la greffe.

En 2005, l'équipe de Kolb décrit un nouveau conditionnement permettant d'améliorer le contrôle de la maladie dans les LAM et les SMD de haut risque. Ce conditionnement, dit séquentiel, associe une chimiothérapie cytoréductrice initiale composée d'amsacrine, fludarabine et aracytine, qui permet de diminuer la masse tumorale. Ce traitement est ensuite suivi (après 3 jours) par un conditionnement d'intensité réduite dont le but est de permettre la prise de greffe. Ce type de conditionnement associé à une immunothérapie post greffe par des injections préemptives de lymphocytes T du donneur (DLI) permet d'obtenir un taux de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) à 2 ans de 42 % et 40 % respectivement, dans les LAM *de novo* et les LAM secondaires à un SMD et jusqu'à 92 % de survie sans progression à 3 ans chez les patients ayant reçu des DLI prophylactiques (73). Plusieurs études ont ensuite rapporté les résultats de différents conditionnements séquentiels

dans les LAM et les SMD de haut risque et rapportent des taux de survie globale de 30 à 60 %, de survie sans progression de 25 à 52 % et un taux de décès toxique de 13 à 35 % (74) (Tableau 7).

Tableau 7: Principales études portant sur les conditionnements séquentiels (74).

Auteurs	Indication	N	Age médian (année)	NRM	PFS	Rechute	OS	GvHaII-IV	GvHc ext	pDLI
<i>Schmid</i>	LAM réfractaire	103	51,8	22%	37%	39%	40%	38%	7%	23%
<i>Krejci</i>	LAM réfractaire	60	52	15%	33%	38%	42%	18%	16%	18%
<i>Holtick</i>	LAM réfractaire	130	50,9	18%	27%	50%	55%	-	-	-
<i>Pfreppe</i>	LAM réfractaire	44	52	29%	12%	70%	15%	55%	26%	-
<i>Kröger</i>	LAM/SMD réfractaire ou haut risque	49	61	22%	49%	18%	54%	39%	32%	-
<i>Detrait</i>	LAM/SMD réfractaire ou haut risque	40	52	35%	29%	25%	30%	-	-	-
<i>Buchholz</i>	LAM/SMD réfractaire ou haut risque	27	58	13%	52%	-	56%	0%	-	40%
<i>Mohty</i>	LAM/SMD réfractaire ou haut risque	24	47	20%	28%	59%	37%	-	-	-

3. Place de l'allogreffe dans les syndromes myélodysplasiques

L'allogreffe de CSH reste à l'heure actuelle le seul traitement curatif des SMD et doit être proposé aux patients présentant une maladie de risque élevé. Ce traitement a prouvé sa supériorité par rapport au traitement par 5-azacytidine (75,76) bien que la survie globale et la survie sans progression à 2 ans restent inférieurs à 40 %. Les modalités de l'allogreffe de CSH chez ces patients à haut risque de rechute ne sont encore pas clairement codifiées. Chez les patients éligibles à l'allogreffe, ce traitement devrait être proposé en première intention. Un traitement par 5-azacytidine en pré allogreffe ne semble pas améliorer la survie de ces patients mais peut être un traitement d'attente pendant le recrutement d'un donneur phéno-identique ou peut permettre une cytoréduction pré-greffe chez les patients présentant une blastose médullaire importante (77,78). L'utilisation d'un donneur géno-identique ou d'un donneur phéno-identique n'entraîne pas de différences en termes de survie globale, de rechute et de GvH après un conditionnement d'intensité réduite (79). Le choix du conditionnement pré allogreffe est important afin de minimiser le risque de rechute mais également de limiter la toxicité liée à la procédure. Alors que les conditionnements de forte intensité, dits myéloablatifs, permettent un meilleur contrôle de la maladie hématologique avec un gain en terme de rechute, ce type de conditionnement ne peut pas être proposé aux sujets les plus âgés présentant des comorbidités (80). Bien que le conditionnement myéloablatif donne de meilleurs résultats en termes de contrôle de la maladie, et le conditionnement d'intensité réduite soit mieux tolérée avec un taux de décès toxique (NRM) et de GvH inférieur, ces 2 types de conditionnement donnent des résultats semblables sur la survie globale qui est de l'ordre de 40 à 45 % à 3 ans (80).

Actuellement, les conditionnements d'intensité ou toxicité réduites comprennent deux drogues principales dans les hémopathies myéloïdes : la fludarabine, analogue des purines, à des doses de 120mg/m² ; et le busulfan, agent alkylant, utilisé à la dose de 6,4mg/Kg (FB2), de 9,6mg/Kg (FB3) et 12,8mg/Kg (FB4).

Alors que le conditionnement séquentiel est en passe de devenir un traitement de référence dans LAM de haut risque, sur la base d'études menées par plusieurs équipes montrant un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans progression par comparaison aux conditionnements classiques (81,82) ; les données de ce type de conditionnement dans les SMD sont encore insuffisantes. En 2012, Saure *et al.* publie une étude prospective sur 30 patients atteints de SMD de haut risque (20 patients) et de LAM secondaire à un SMD (10 patients) traités par une allogreffe de CSH après un conditionnement séquentiel de type FLAMSA comprenant une chimiothérapie cytoréductrice par Fludarabine 120mg/m², Amsacrine 400mg/m², Aracytine 8g/m², associé à une chimiothérapie de conditionnement à haute dose par Melphalan 100 à 200mg/m² selon l'âge potentiellement associée au Thiotepa 10mg/kg pour les patients les plus jeunes. Grâce à ce type de conditionnement, les auteurs décrivent une OS de 70 %, une PFS de 63 % et une NRM de 30 % à 2 ans (83).

C. Problématique

Nous nous sommes intéressés aux syndromes myélodysplasiques de haut risque pour lesquels l'indication d'allogreffe est retenue. L'utilisation des conditionnements séquentiels de type FLAMSA-RIC, efficaces dans les LAM de haut risque, pourrait permettre un meilleur contrôle du syndrome myélodysplasique chez les patients éligibles à une allogreffe de CSH mais inéligible à un conditionnement myéloablatif du fait de l'âge souvent avancé dans cette pathologie.

Dans cette étude rétrospective de fichier, à partir des données de la base *Promise* de la Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), nous avons comparé les caractéristiques et les données de survie et de GvH des patients adultes traités par allogreffe de CSH pour le traitement d'un syndrome myélodysplasique de haut risque, selon le type de conditionnement d'allogreffe utilisé. Nous avons comparé le conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC, aux conditionnements classiques d'intensité réduite (RIC) FB2 et à toxicité réduite (RTC) FB3/FB4.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la SFGM-TC, est conforme aux exigences réglementaires françaises, à la Déclaration d'Helsinki et aux bonnes pratiques cliniques. Tous les patients ont fourni un consentement écrit éclairé autorisant l'utilisation de leurs renseignements personnels à des fins de recherche.

II. Article

Ce travail fait l'objet d'un article original en cours de finalisation avant soumission, sous le titre :

« Comparison of a sequential conditioning regimen, FLAMSA-RIC, to classic conditioning regimens with Fludarabin-Busulfan IV, for high-risk myelodysplastic syndrome treated with allogeneic stem-cell transplantation. A French multicenter retrospective study of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC). »

Comparison of a sequential conditioning regimen, FLAMSA-RIC, to classic conditioning regimens with Fludarabin-Busulfan IV, for high-risk myelodysplastic syndrome treated with allogeneic stem-cell transplantation. A French multicenter retrospective study of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC).

Authors: A. Campidelli(1), M. D'Aveni-Piney(1), A. Luc(2), A. Guerci-Bresler(1), P. Feugier(1), M. Michallet(3), S. Nguyen(4), R. Peffault de la Tour(5), I. Yakoub-Agha(6), MT. Rubio(1).

(1) Service d'Hématologie, CHRU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France;

(2) Unité de soutien méthodologique ESPRI-BioBase-PARC, CHRU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France;

(3) Service d'Hématologie, CHU Lyon, France;

(4) Service d'Hématologie Greffe de Moelle, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

(5) Service d'Hématologie Greffe de Moelle, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France;

(6) Service de Maladies du Sang, CHRU Lille, Lille, France.

Corresponding author: M.RUBIO@chru-nancy.fr

Acknowledgments: We thank the SFGM-TC, Nicole Raus and Mathilde Cuvelier for clinical data from PROMISE.

Running title: FLAMSA-RIC in allogeneic stem-cell transplantation for high-risk myelodysplastic syndrome.

Words abstract: 319

Words article: 3954

Tables: Table 1. Patient and allogeneic stem cell transplantation characteristics (N=431).

Table 2. Engraftment and GVHD, relapse, survival incidence (N=431).

Table 3. Comparison of 1-year outcomes according to conditioning regimen (N=431).

Table 4. Multivariate analysis (N=431).

Figures: Figure 1: Transplant outcomes according to conditioning regimen. 1.a: Overall survival. 1.b: Progression-free survival. 1.c: Cumulative incidence of non-relapse mortality. 1.d: Cumulative incidence of relapse.

Figure 2: Chronic GVHD according to conditioning regimen. 2.a: Cumulative incidence of chronic GVHD. 2.b: Cumulative incidence of chronic extensive GVHD.

Abstract

Background: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a frequent clonal heterogeneous disease of the elderly, characterized by a high-risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Allogeneic stem-cell transplantation (alloSCT) remains the best curative option for patients with high-risk MDS. While reduce-intensity conditioning (RIC) is well tolerated, this conditioning regimen is associated with a high relapse incidence or progression to AML. We propose to compare the outcome of patients with high-risk MDS according to 3 different reduced conditioning regimens: the sequential FLAMSA-RIC, the FluBu2 (named RIC) and the FluBu3/FluBu4 named reduce-toxicity myeloablative conditioning (RTC) in a multicentre retrospective study.

Results: We included 431 patients with a high-risk MDS, 270 received a RIC, 76 a FLAMSA-RIC and 85 a RTC. Patients in the FLAMSA-RIC group have a higher disease-risk at transplant because 50 % were considered evolutive disease compared to 20 % in RIC and RTC groups ($p < 0.0001$). In univariate analysis: PFS, OS, incidences of acute GVHD and chronic GVHD were similar between the 3 groups (higher incidence of extensive chronic GVHD in the FLAMSA-RIC group, $p = 0.006$). There was only a trend to a higher NRM ($p = 0.06$) and lower relapse incidence ($p = 0.08$) in the RTC group. In multivariate analysis, characteristics influencing outcomes were disease status at transplant, cytogenetic risk and percentage of marrow blast at transplant. Despite higher disease risk in the FLAMSA-RIC group, the outcome (OS, PFS) was, comparable to RIC and RTC groups, suggesting a better disease control with the sequential approach.

Conclusion: FluBu2, FluBu3, FluBu4 and FLAMSA-RIC are effective conditioning regimens in the treatment of MDS with comparable outcomes in our study. However, our patient cohort is heterogeneous by disease stage and treatment modalities before transplant, which complicates interpretation of the results. RIC seems to be a good strategy for unfit patients with controlled MDS (remission or stable disease) and FLAMSA-RIC could be proposed to higher-risk MDS patients (evolutive disease) especially in patients ineligible to an intensive myeloablative conditioning.

Key words: High-risk myelodysplastic syndrome – allogeneic stem-cell transplantation – sequential conditioning regimen.

Introduction

The myelodysplastic syndromes (MDS) constitute a group of heterogeneous clonal haematopoietic stem cell (HSC) disorders, characterized by peripheral cytopenias due to an ineffective and dysplastic hematopoietic stem cell/progenitor cell differentiation.¹ Using the International Prognostic Scoring System (IPSS), MDS are classified into low, intermediate-1, intermediate-2 and high-risk for progression towards acute myeloid leukaemia (AML).^{2,3} The IPSS describes two groups: low-risk (IPSS low and intermediate-1) with transformation rate under 30 % of patients and a median overall survival of 3.5 to 5.7 years; and high-risk (IPSS intermediate-2 and high) with transformation rate to AML over 30 % of patients and a median overall survival of 0.4 to 1.2 years without treatment⁴⁻⁷. Whereas low-risk MDS benefit of a “wait and see” approach^{8,9} high-risk MDS need a more aggressive treatment. Cutler *et al.* showed that patients belonging to the high-risk group have the longest overall life expectancy if transplanted at diagnosis.¹⁰ Indeed, if allogeneic stem-cell transplantation (alloSCT) is the only curative treatment of MDS,^{11,12} a better outcome is observed when patients had a low blast medullar infiltration at transplantation.¹³ Stem-cell source and donor type (sibling donor or matched-unrelated donor) lead to same results.^{14,15} Therefore, the intensity of conditioning regimen in alloSCT and the role of Hypomethylating Agent (HMA) before alloSCT, both reducing the bone marrow blast percentage at the time of transplantation are still debated.¹⁶⁻¹⁸ In fact, patients with high-risk MDS have a high risk of relapse as well as increased risk of treatment-related mortality (TRM), resulting in an inferior long-term survival.¹⁹⁻²¹ Upfront alloSCT with myeloablative conditioning which promotes cytoreduction in the preparative regimen seems to be the best strategy in younger patients.²²⁻²⁴ But, MDS often affect elderly patients or patients with comorbidities, where Reduced-Intensity Conditioning (RIC) could provide satisfying results. RIC prevents disease progression in patients through a Graft-versus Malignancy (GVM) effect²⁵ and is associated with reduced non-relapse-mortality (NRM), even if relapse rate is increased.^{14,26-28} Reducing toxicity without increasing relapse rate is debated in the Reduced-Toxicity Conditioning (RTC) regimens and the sequential conditioning regimens developed by Kolb and coworkers.²⁹ These encouraging alternative treatments of high-risk diseases, such as relapsed or refractory AML^{29,30} are developed for the upfront treatment of high-risk MDS.³¹

We conducted a retrospective multicenter study to compare the sequential FLAMSA-RIC to conventional FluBu2 (Fludarabin – Busulfan 2 days at 6.4mg/kg) RIC and myeloablative restricted-toxicity conditioning (RTC) FluBu3 (Fludarabin – Busulfan 3 days at 9.6mg/kg)

and FluBu4 (Fludarabin – Busulfan 4 days at 12.8mg/kg), in the treatment of high-risk MDS whereas randomized studies addressing this question had not been performed.

Primary objective was to compare the sequential FLAMSA-RIC, to FluBu2 RIC and FluBu3/FluBu4 RTC, in term of progression-free survival (PFS). Secondary objectives were the comparison of overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM), incidences of acute and chronic GVHD and incidence of relapse, according to the conditioning regimen.

Material & Methods

Study design and data collection:

This is a retrospective multicenter analysis using the data set of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) registry. The SFGM-TC is a voluntary working group including more than 80 transplant centers that are required to report all consecutive stem-cell transplantations and follow-ups once a year. Audits are routinely performed to determine the accuracy of the data. This study was planned and approved by the SFGM-TC. In addition, the study protocol was approved by the institutional review board and complied with French regulatory requirements. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. All patients provided written informed consent authorizing the use of their personal information for research purposes.

We include patients treated with alloSCT for high-risk myelodysplastic syndrome after sequential FLAMSA-RIC or FluBu2 RIC or FluBu3/FluBu4 RTC during the period 2005 to 2015. Inclusion criteria were: patients older than 18 year old, treated with a first alloSCT for high-risk myelodysplastic syndrome (IPSS ≥ 1.5), source was indifferently peripheral blood stem-cells or bone marrow, from a sibling donor or a matched-unrelated donor. Patients who received alloSCT from an HLA-mismatched donor, haplo-identical donor or umbilical cord blood were excluded. Thirty centers accepted to participate to this study. Patients and alloSCT characteristics, even the clinical monitoring are extracted to PROMISE database. Participating centers were asked to verify the data recorded for each patient in the French Bone Marrow Transplantation Registry and to provide additional information.

A total of 431 patients were included.

Patient and transplantation characteristics:

Classification of MDS is according to WHO 2008 classification⁶ at transplant. IPSS was calculated at transplant. We documented treatment prior to alloSCT for MDS (chemotherapy or HMA), recipient and donor characteristics (age, sex, CMV serostatus), transplantation characteristic (stem cell source, donor type: sibling or matched-unrelated donor) and the clinical evolution of patients for response to alloSCT, death (and causes of death), relapse, post-alloSCT complication such as acute and chronic GVHD and the need of an immune-intervention with donor-lymphocytes infusion (DLI). Grading of acute GVHD was performed

using established criteria.³² Chronic GVHD was classified as limited or extensive according to published criteria.³³

Conditioning regimen:

Patients undergoing sequential conditioning received FLAMSA conditioning, consisted on fludarabine, amsacrine, and aracytine first, then patients received a conditioning regimen consisting of busulfan (Bu) and cyclophosphamide (CY) followed by alloSCT.

Patients undergoing non-sequential conditioning received FluBu2 or FluBu3 or FluBu4 as described.

FluBu2 consisted on fludarabine (total dose 150–160 mg/m²) combined with intravenous (iv) Bu 3.2 mg/kg daily for 2 days (total dose 6.4 mg/kg)

FluBu3/FluBu4 consisted on fludarabine (total dose 150–160 mg/m²) combined with ivBu 3.2 mg/kg daily for 3 days (total dose 6.4 mg/kg, FluBu3) or for 4 days (total dose 12.8 mg/kg, FluBu4).

All patients, except 7 patients, received anti-thymocyte globulin (ATG) before transplant (98.4 %).

All patients included in the analysis received immunosuppressive therapy as GVHD prophylaxis. Prophylaxis against graft-versus-host disease (GVHD) consisted of cyclosporine A or tacrolimus and mycophenolate mofetil or a short course of methotrexate (15 mg/m² on day 1 and 10 mg/m² on days 3 and 6).

Evaluation of response:

Neutrophil and platelet engraftment were defined as the first of three days with an absolute neutrophil count (ANC) $0.5 \times 10^9/L$ and the first of 7 days with an untransfused platelet count $20 \times 10^9/L$, respectively. Acute and chronic GVHD were graded and staged by standard criteria. Chimerism was tested using PCR analysis of microsatellite markers. Response and relapse were determined by standard hematologic criteria.³⁴

Statistical analyses:

Primary endpoint of the study was PFS. Secondary endpoints included OS, NRM, incidences and severity of acute and chronic GVHD, engraftment and disease relapse incidence (RI). Start time was the date of transplant for all endpoints. PFS was defined as survival without relapse or progression and NRM as death without relapse/progression. Cumulative incidence functions (CIFs) were used to estimate RI and NRM in a competing risk setting, because

death and relapse compete with each other. For estimating the cumulative incidence of chronic GVHD, we considered relapse and death to be competing events. The three groups according to conditioning regimen were compared by the chi-square method for qualitative variables, whereas the Kruskal-Wallis test was applied for continuous parameters. Univariate comparisons were done using the log-rank test for PFS, OS, and the Gray's test for RI, NRM, and GVHD cumulative incidences. Multivariate analyses were performed using logistic regression for grade II–IV acute GVHD rate and Cox proportional hazards model for all other endpoints. Factors differing in terms of distribution between the three groups and all factors known as potentially risk factors were included in the final model. Factors included in the Cox models included conditioning regimen, patient age at transplant (analyzed with the threshold of 50 year-old), CMV risk (high-risk seropositive recipient with seronegative donor versus others combinations), gender of the recipient, number of treatment line before transplant, donor type (matched-unrelated donor versus identical sibling donor), cytogenetic prognosis, disease status at transplant, percentage of marrow blasts at transplant and the use of DLI. All tests were two sided. The type I error rate was fixed at 0.05 for determination of factors associated with time to event outcomes.

Statistical analyses were performed with SAS 9.4 (SAS Institute, Raleigh, North Carolina, USA) software.

Results

Patient, disease, and transplant characteristics:

Details of patients, disease, and transplant characteristics are summarized in Table 1. Four hundred and thirty-one patients with MDS were included in the study. Seventy-six patients (17.6 %) received a sequential FLAMSA-RIC, while 270 (62.6 %) received a FluBu2 RIC and 85 (19.7 %) received a FluBu3/FluBu4 RTC as a preparative conditioning regimen before alloSCT between 2005 and 2015. The median age at transplant was 59.9 years and patients in the FLAMSA-RIC group were younger at transplant (58.7 years, range: 23.4-67.8) than in the 2 others groups (62.3 years, range: 30.6-71.9 for RIC and 59.2, range: 38.4-69.3 for RTC) ($p<0.0001$) (Table 1). Time between diagnosis and transplantation was nearly 10 months with no significant differences between the 3 conditioning regimens ($p=0.2716$). Patients receiving a FLAMSA-RIC and a RTC had a shorter follow-up (median 13.4 and 12.8 months) than those transplanted with a RIC (16.6 months) ($p=0.0005$). Patients were mainly male with no differences between the 3 groups (60.5 %, 58.9 % and 62.4 % respectively in FLAMSA-RIC, RIC and RTC groups) ($p=0.8437$). Female donor for a male recipient was observed 20.2 % patients with no significant difference between the 3 groups (15.8 %, 21.1 % and 21.2 % respectively in FLAMSA-RIC, RIC and RTC groups) ($p=0.5749$). Patients in the FLAMSA-RIC group had a significantly higher bone marrow blast counts at transplant (8 %, range: 0-33) compared to RIC and RTC groups (3 %, range: 0-21 in the RIC group; 4 %, range: 0-22 in the RTC group) ($p<0.0001$). At diagnosis, few patients had secondary AML in all groups (3.9 % in the FLAMSA-RIC group, 5.2 % in the RIC group and 0.0 % in the RTC group). At transplantation, proportion of patients having developed secondary AML was increased in all groups (26.3 % in the FLAMSA-RIC group, 21.9 % in RIC and 21.1 % in RTC groups, $p=0.6750$). However, disease was more frequently considered evolutive at transplantation in the FLAMSA-RIC group (50.0 %) compared to RIC and RTC groups (19.6 % and 21.2 % respectively) ($p<0.0001$). All patients had an Intermediate-2 or High risk IPSS MDS at transplant with no significant difference according to IPSS-R cytogenetic prognosis between the 3 conditioning regimen groups ($p=0.8804$). Patients in the FLAMSA-RIC group had been less treated before alloSCT (median of 1 line, range: 0-1) than in RIC and RTC groups (both 1 line, range: 0-2) ($p=0.0002$). Peripheral blood represented the major source of stem-cells (95.6 %) with no significant difference between the 3 groups. The donor was an identical sibling donor in nearly 50 % with no significant differences according to the conditioning regimen ($p=0.3912$). Patients in the FLAMSA-RIC group had received less frequently in vivo

T-cell depletion in comparison to RIC and RTC groups (90.8 % versus 100 % in both RIC and RTC groups) ($p < 0.0001$). There was no significant difference in proportions of patients with high CMV reactivation-risk (CMV-negative donor with CMV-positive recipient) between the 3 groups ($p = 0.1606$). The choice of conditioning and GVHD prophylaxis was dependent on centers' protocols and strategies of transplantation. Patients in the FLAMSA-RIC group received more frequently an association of cyclosporine (or tacrolimus) and mycophenolate mofetil as post-transplant GVHD prophylaxis (74.7 % against 43.0 % and 30.6 % in RIC and RTC groups respectively) ($p < 0.0001$) and they received more frequently DLI than in RIC and RTC groups (17.1 % in the FLAMSA-RIC group received ≥ 2 DLI, whereas only 6.3 % in the RIC group and 1.2 % in the RTC group received ≥ 2 DLI, $p = 0.0019$).

Engraftment and GVHD:

Engraftment and incidences of acute and chronic GVHD are summarized in Table 2. The comparison of one-year outcomes according to conditioning regimen is summarized in Table 3. There was no difference in terms of engraftment between the 3 conditioning regimens (97.3 % in the FLAMSA-RIC group, 98.8 % in the RIC group and 100.0 % in the RTC group) ($p = 0.2786$).

In univariate analysis, incidence of day 100 grade II–IV and grade III–IV acute GVHD were not significantly different between the 3 groups (29.7, 26.8, and 27.7 % for grade II–IV aGVHD, in FLAMSA-RIC, RIC and RTC groups respectively, $p = 0.8785$; and 10.8, 12.6, and 12.0 % for grade III–IV aGVHD, in FLAMSA-RIC, RIC and RTC groups respectively, $p = 0.8916$) (Table 2). One-year incidence of all grades chronic GVHD was not significantly different between the three groups: 32.9 % in FLAMSA-RIC, 37.4 % in RIC, and 29.4 % in RTC groups ($p = 0.3676$) (Tables 2 and 3 and Fig. 2.a). Incidence of extensive chronic GVHD was increased in the FLAMSA-RIC group (66.7 %) compared to RIC (37.9 %) and RTC groups (16.7 %) ($p = 0.0017$) (Tables 2 and 3 and Fig. 2.b). As shown in Table 2, GVHD-related deaths represented 27.0, 30.4, and 55.9 % of all causes of death in FLAMSA-RIC, RIC and RTC groups, respectively ($p = 0.1465$).

In multivariate analyses, factors associated with increased risk of grade II–IV acute GVHD were the use of a matched-unrelated donor (HR=2.3; 95 % CI [1.5–3.6]; $p = 0.0003$). The conditioning regimen did not influence the onset of acute GVHD ($p = 0.787$). Chronic GVHD incidence was not different between the 3 conditioning regimen ($p = 0.618$). The post-

transplant DLI was preferentially used in patients without chronic GVHD (HR=3.2; 95 % CI [1.8-5.8]; p=0.0001). Disease status at transplant was associated with a reduced risk of chronic GVHD when disease was controlled (HR=0.6; 95 % CI [0.4-0.9]; p=0.007). But the conditioning regimen did not influence the onset of chronic GVHD (p=0.618) (Table 4).

Toxicity and NRM:

In univariate analysis, there was a trend for a higher one-year NRM in the RTC group (48.1 %, 95 % CI [26.9-66.6]) in comparison to FLAMSA-RIC (30.0 %, 95 % CI [17.8-43.7]) and RIC groups (28.8 %, 95 % CI [13.9-45.6]) (p=0.063) and patients died more frequently of NRM in the RTC group (61.8 %) compare to FLAMSA-RIC and RIC groups (45.9 % and 36.0 % respectively) (p=0.0234) (Tables 2 and 3 and Fig. 1.c).

In multivariate analysis, the use of RTC was associated with increased NRM, compare to RIC (HR=2.0; 95 % CI [1.2-3.5]; p=0.029). The recipient female gender was also associated with a decrease risk of NRM (HR=0.5; 95 % CI [0.3-0.8]; p=0.004) just as a controlled disease at transplant (HR=0.5; 95 % CI [0.3-0.8]; p=0.002), while the use of a matched-unrelated donor was associated with an increased risk of NRM (HR=1.7; 95 % CI [1.0-2.8]; p=0.034).

The main causes of NRM were infectious complications and GVHD (Table 2). Death from infection occurred in 13.5 % in the FLAMSA-RIC group and in 2.4 % in the RIC group. Death from GVHD occurred in 27.0 % in the FLAMSA-RIC group, in 30.4 % in the RIC group and in 55.9 % in the RTC group (p=0.1465) (Table 4).

Relapse:

In univariate analysis, cumulative relapse incidence (RI) at 1 year after transplantation was higher in the RIC group (54.8 %, 95 % CI [44.1-64.3]) compare to FLAMSA-RIC (46.8 %, 95 % CI [30.2-61.7]) and RTC groups (30.0 %, 95 % CI [17.3-43.9]) but the difference was not statistically significant (p=0.085). The incidence of relapse or progression at the last follow-up was lower in the RTC group (20.0 %) compare to RIC (38.5 %) and FLAMSA-RIC groups (31.6 %) (p=0.0064) (Table 2). Relapse or progression was the main cause of death in FLAMSA-RIC and RIC groups compare to RTC (p=0.0234) (Tables 2 and 3 and Fig. 1.d). In multivariate analysis, the use of RIC was associated with an increased risk of relapse (HR=1.9; 95 % CI [1.1-3.4]; p=0.037). DLI were preferentially used in case of relapse or progression (HR=0.4; 95 % CI [0.3-0.7]; p=0.0002). The other factors that influence the

relapse incidence was the percentage of marrow blast at transplant (HR=1.02; 95 % CI [1.00-1.04]; p=0.043) and poor cytogenetics (HR=2.4; 95 % CI [1.6-3.7]; p=0.0002) (Table 4).

Progression-free survival:

PFS at 1 year was not significantly different according to conditioning regimen in univariate analysis. One year PFS was 64.3 % (95 % CI [49.6-75.8]) in the FLAMSA-RIC group, 70.0 % (95 % CI [57.2-79.6]) and 65.4 % (95 % CI [46.3-79.2]) respectively in RIC and RTC groups (p=0.663) (Table 3 and Fig. 1.b).

Multivariate analyses are shown in Table 4. Type of conditioning did not impact PFS. The 2 only factors that influence PFS were poor cytogenetics (HR=2.0; 95 % CI [1.4-2.7]; p=0.0003) and disease status at transplant with a reduced risk when disease was controlled (HR=0.6; 95 % CI [0.5-0.9]; p=0.014) (Table 4).

Overall survival:

In univariate analysis, OS at 1 year was not significantly different according to conditioning regimen. One year OS was 59.9 % (95 % CI [44.7-72.1]) in the FLAMSA-RIC group, 62.9 % (95 % CI [50.0-73.3]) and 59.7 % (95 % CI [40.8-74.3]) respectively in RIC and RTC groups (p=0.505) (Table 3 and Fig. 1.a). In multivariate analysis, the factors that influence OS was the poor cytogenetics (HR=2.1; 95 % CI [1.5-2.9]; p=0.0002), the number of pre-transplant lines of treatment (HR=1.6; 95 % CI [1.1-2.4]; p=0.012) and disease status at transplant (HR=0.7; 95 % CI [0.50-0.97]; p=0.034) (Table 4).

Discussion

MDS is a heterogeneous disease with a poor prognosis in high-risk group defined by IPSS. The pejorative prognostic significance of the percentage of bone marrow blasts and cytogenetics is also maintained after alloSCT. Therefore, upfront alloSCT with myeloablative conditioning allowing cytoreduction in the preparative regimen seems to be the best strategy in fit younger patients.^{23,24} But the ideal intensity of conditioning in advanced age patients or with comorbid illness is still debated. The introduction of RIC regimens has dramatically changed the landscape of alloSCT for patients with high-risk AML unable to undergo acute side effects of the conditioning. These conditioning regimes appeared interesting in MDS because most patients with MDS are old and cannot benefit from a myeloablative conditioning. In RIC transplants, the curative effect against myelodysplastic syndrome of alloSCT is shifted toward the Graft versus Malignancy (MDS) or GVM effect.³⁵ Their results indicate that fludarabin-busulfan RIC regimen is well-tolerated and highly immunosuppressive with no graft failure and a TRM of only 5 %. But, in high-risk MDS, RIC may not provide sufficient disease control to allow time for a GVM effect and may have a deleterious impact on PFS as described by Scott *et al.*²⁵ In this group, minimal conditioning intensity regimens such as 2 Gy TBI alone or with fludarabine were associated with low NRM but a high relapse rate.

As a consequence, we explored the impact of a variety of so-called moderate-intensity regimens developed for alloSCT in myeloid leukemia: the RTC and FLAMSA-RIC compared to RIC FluBu2. Previous studies demonstrated that the sequential FLAMSA-RIC, an effective conditioning regimen for the treatment of high-risk AML, seems to be as well tolerated as the conventional RIC in the treatment of high-risk MDS, with no significant differences in term of NRM.²⁹⁻³¹

Thus, the data from the present analysis, as from other reports, indicated that the 2-year NRM is decreased only in the RIC group (FluBu2, $p=0,029$). The NRM after RTC is quite high (>40 % at 3-year follow-up) due to a high incidence of GVHD. As a consequence, there was evidence of increased relapse incidence only with lower intensity regimens (FluBu2, $p=0,037$) in uni- and multivariate analysis, but with no significant difference at 1-year. In this study, DLI was performed in patient with post-transplant relapse and/or without chronic GVHD. DLI confer a good GVM effect as we observe a lower incidence of relapse in multivariate analysis for patients treated with DLI. Despite the strategy to enhance the GVM effect by DLI, we confirm, as previous studies, that DLI is often unsuccessful in those with unfavorable

cytogenetics.³⁶ Therefore our study demonstrate in multivariate analysis, that the percentage of blasts in bone marrow and poor cytogenetic prognosis calculated thanks to IPSS-R at the moment of transplantation are involved in a higher incidence of relapse and associated with a poorer outcome.^{2,3,28}

Strikingly, there is no statistical difference between FLAMSA-RIC, RTC and RIC in PFS and OS. The absence of significant difference of PFS can be confounded by higher risk patient categories, not in term of IPSS or IPSS-R, but in term of evolutive disease at the moment of transplantation. As previously described, we show that evolutive disease is the most important factor that impact in multivariate analysis on PFS, OS and NRM. The FLAMSA-RIC group was represented by 50 % of patients with evolutive disease at transplant when RTC and RIC were represented by 20 % of patients with evolutive disease. Our study suggests that FLAMSA-RIC is a good option for patients with a progressive MDS to secondary AML. Moreover, there is no difference in multivariate analysis between the three conditioning regimens and the incidence of acute GVHD (stage II-IV), severe acute GVHD (stage III-IV) and extensive chronic GVHD. In multivariate analysis, only the disease status at transplant and DLI could impact on the chronic extensive GVHD incidence. Therefore, we assume that the higher incidence of extensive chronic GVHD observed in the FLAMSA-RIC group in univariate analysis is confounded by the fact that the FLAMSA-RIC group contains patients with a very high-risk of evolution to secondary AML. Moreover, in our study, only the FLAMSA-RIC group contains patients with no in vivo T-cell depletion with ATG which is an important drug reducing incidence of chronic GVHD.³⁷

In all, FluBu2, FluBu3, FluBu4 and FLAMSA-RIC are effective conditioning in the treatment of MDS but their relative advantages may be discussed at the moment of transplant. The optimum regimen will likely depend on disease evolutivity and patient characteristics. RIC as FluBu2 is, in our study, less toxic than RTC but, because of the high relapse incidence observed, we should probably propose RIC for unfit patients with controlled MDS (low percentage of blasts and/or good or intermediate cytogenetic prognosis) at the time of transplantation. Unfit patients with high-risk MDS (high percentage of blasts and/or poor cytogenetic prognosis), unable to undergo RTC or FLAMSA-RIC, should probably be treated with preventive azacytidine +/- DLI after transplatation to avoid relapse without increasing NRM. In fact, it has been postulated that the GVM activity is enhanced with azacytidine after transplantation, as a consequence of the upregulation of epigenetically silenced minor histocompatibility and tumor antigens.³⁸ Azacytidine has also been shown to augment the

reconstitution of T regulatory cells in the immediate post-transplantation period and, in mouse models, its administration reduces the risk of severe GVHD.³⁹

As in many retrospective studies, our study suffers from selection bias, but we would like to discuss that FLAMSA-RIC conditioning could be an effective salvage therapy before transplant with no increase NRM for patients with uncontrolled MDS.

To address this issue, prospective randomized trials comparing FLAMSA-RIC versus RTC conditioning for patients with MDS evolving to AML will be required. The absence of difference in term of PFS, OS, acute and all grade chronic GVHD incidences between the 3 different conditioning regimens is probably explained by the heterogeneity of our population. We highlight in this retrospective study that currently, the clinicians decide to modulate the intensity of the conditioning regimen in MDS patients. Thanks to this strategy we observe a comparable and acceptable PFS and OS in evolutive MDS.²⁷

Conclusion

AlloSCT remains a potential curative therapeutic option for elder patients with high-risk MDS. In this retrospective study, disease stage at time of transplantation, but not the intensity of the conditioning regimens, was the most important factor influencing outcomes. Indeed, we can suggest that for patient with evolutive MDS, FLAMSA-RIC seems to be an effective alternative option. A prospective study comparing RTC to FLAMSA-RIC must have to be performed in order to conclude strongly onto the advantage of FLAMSA-RIC and in which subpopulation of MDS.

References:

1. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii57-69.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079–2088.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454–2465.
4. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet Lond. Engl*. 2014;383(9936):2239–2252.
5. Itzykson R, Fenaux P. Epigenetics of myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(3):497–506.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–951.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
8. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765–3776.
9. Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;121(21):4280–4286.
10. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579–585.
11. Robin M, Porcher R, Adès L, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015;29(7):1496–1501.
12. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1415–1421.
13. Arnold R, de Witte T, van Biezen A, et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. European Blood and Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(12):1213–1216.
14. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):30–38.
15. Robin M, Porcher R, Adès L, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(10):1296–1301.
16. Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2012;30(36):4533–4540.
17. Damaj G, Mohty M, Robin M, et al. Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1349–1355.
18. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):255–260.

19. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br. J. Haematol.* 2000;110(3):620–630.
20. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2002;100(4):1201–1207.
21. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood.* 2002;100(6):1997–2004.
22. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004;104(3):865–872.
23. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2006;12(10):1047–1055.
24. Gauthier J, Damaj G, Yakoub-Agha I. [The role of pre-transplant debulking treatment in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for high-risk myelodysplastic syndrome]. *Bull. Cancer (Paris).* 2015;102(4):340–348.
25. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia.* 2006;20(1):128–135.
26. Canals C, Martino R, Sureda A, et al. Strategies to reduce transplant-related mortality after allogeneic stem cell transplantation in elderly patients: Comparison of reduced-intensity conditioning and unmanipulated peripheral blood stem cells vs a myeloablative regimen and CD34+ cell selection. *Exp. Hematol.* 2003;31(11):1039–1043.
27. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2006;108(3):836–846.
28. Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28(3):405–411.
29. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb H-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23(24):5675–5687.
30. Chemnitz JM, von Lilienfeld-Toal M, Holtick U, et al. Intermediate intensity conditioning regimen containing FLAMSA, treosulfan, cyclophosphamide, and ATG for allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with relapsed or high-risk acute myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* 2012;91(1):47–55.
31. Saure C, Schroeder T, Zohren F, et al. Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2012;18(3):466–472.
32. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(6):825–828.
33. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am. J. Med.* 1980;69(2):204–217.
34. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006;108(2):419–425.

35. Martino R, Caballero MD, Pérez-Simón JA, et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2002;100(6):2243–2245.
36. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007;25(31):4938–4945.
37. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):164–173.
38. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, 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):3361–3369.
39. Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia. *Blood*. 2010;116(1):129–139.

Tables and Figures:

Table 1. Patient and allogeneic stem cell transplantation characteristics (N=431)

Conditioning regimen	FLAMSA-RIC	RIC	RTC	p value
Number of patient	76 (17.6%)	270 (62.6%)	85 (19.7%)	
Recipient age at diagnosis (years), median (range)	55.4 (22.7-65.9)	60.9 (30.1-71.3)	57.8 (38.1-68.7)	<0.0001
Recipient age at Transplant (years), median (range)	58.7 (23.4-67.8)	62.3 (30.6-71.9)	59.2 (38.4-69.3)	<0.0001
Date of transplant (year), median (range)	2012 (2005-2015)	2012 (2005-2015)	2013 (2006-2015)	<0.0001
Time from diagnosis to transplant (months), median (range)	11.4 (3.1-188.4)	10.6 (1.5-305.3)	9.1 (1.9-210.0)	0.2716
Follow-up (months), median (range)	13.4 (0.0-65.8)	16.6 (0.4-116.6)	12.8 (0.0-72.5)	0.0005
Number of treatment line before transplant, median (range)	1 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.0002
Percentage of marrow blast at transplant, median (range)	8 (0-33)	3 (0-21)	4 (0-22)	<0.0001
Recipient gender, n (%)				0.8437
Male	46 (60.5)	159 (58.9)	53 (62.4)	
Female	30 (39.5)	111 (41.1)	32 (37.6)	
Recipient CMV status, n (%)				0.0608
Negative	42 (57.3)	114 (42.2)	41 (48.2)	
Positive	32 (42.7)	156 (57.8)	44 (51.8)	
Missing	1	0	0	
MDS WHO classification at diagnose n (%)				0.0605
Transformed to AML	3 (3.9)	14 (5.2)	0 (0.0)	
RA with excess of blasts-1 (RAEB-1)	26 (34.2)	60 (22.2)	23 (27.1)	
RA with excess of blasts-2 (RAEB-2)	27 (35.5)	140 (51.9)	43 (50.6)	
Other	20 (26.3)	56 (20.7)	19 (22.4)	
MDS WHO classification at transplant, n (%)				0.6754
Transformed to AML	20 (26.3)	59 (21.9)	18 (21.2)	
Other	56 (73.7)	211 (78.1)	67 (78.8)	
IPSS at transplant, n (%)				0.5950
Intermediate-2 (1.5)	54 (71.1)	206 (76.3)	62 (72.9)	
High (>1.5)	22 (28.9)	64 (23.7)	23 (27.1)	
Disease status at transplant, n (%)				<0.0001
Evolutionary	38 (50.0)	53 (19.6)	18 (21.2)	
Stable	13 (17.1)	24 (8.9)	15 (17.6)	
Response	25 (32.9)	193 (71.5)	52 (61.2)	
Donor gender, n (%)				0.6821
Male	49 (64.5)	163 (60.4)	55 (64.7)	
Female	27 (35.5)	107 (39.6)	30 (35.3)	
Gender matched, n (%)				0.5749
Female donor to male recipient	12 (15.8)	57 (21.1)	18 (21.2)	
Other	64 (84.2)	213 (78.9)	67 (78.8)	

Table 1. Patient and allogeneic stem cell transplantation characteristics (N=431) (continued)

Conditioning regimen	FLAMSA-RIC	RIC	RTC	p value
Number of patient	76 (17.6%)	270 (62.6%)	85 (19.7%)	
CMV risk, n (%)				0.1606
High-risk (donor negative to recipient positive)	19 (25.3)	76 (28.3)	17 (20.5)	
Low-risk (donor negative to recipient negative)	31 (41.3)	76 (28.3)	28 (33.7)	
Intermediate-risk (donor positive)	25 (33.3)	117 (43.5)	38 (45.8)	
Missing	1	1	2	
Donor type, n (%)				0.3912
Identical sibling donor	36 (47.4)	115 (42.6)	43 (50.6)	
Matched-unrelated donor	40 (52.6)	155 (57.4)	42 (49.4)	
Stem cell source, n (%)				0.0572
Bone marrow	6 (7.9)	7 (2.6)	6 (7.1)	
Peripheral blood	70 (92.1)	263 (97.4)	79 (92.9)	
In vivo T-cell depletion, n (%)				<0.0001
No	7 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ATG	69 (90.8)	270 (100.0)	85 (100.0)	
Conditioning, n (%)				<0.0001
Chemotherapy alone	67 (88.2)	270 (100.0)	85 (100.0)	
Chemotherapy + TBI	9 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Post-transplant GVHD prophylaxis, n (%)				<0.0001
Ciclosporin/Tacrolimus	5 (6.7)	86 (31.9)	36 (42.4)	
Ciclosporin/Tacrolimus + MMF	56 (74.7)	116 (43.0)	26 (30.6)	
Ciclosporin/Tacrolimus + MTX	11 (14.7)	63 (23.3)	18 (21.2)	
Other	3 (4.0)	5 (1.9)	5 (5.9)	
DLI, n (%)				0.0019
No	60 (78.9)	238 (88.1)	77 (90.6)	
< 2 DLI	3 (3.9)	15 (5.6)	7 (8.2)	
≥ 2 DLI	13 (17.1)	17 (6.3)	1 (1.2)	
Cytogenetic prognosis, n (%)				0.8804
Very good	2 (3.0)	4 (1.6)	2 (2.4)	
Good	27 (40.3)	114 (46.0)	39 (47.6)	
Intermediate	16 (23.9)	56 (22.6)	20 (24.4)	
Poor	17 (25.4)	57 (23.0)	13 (15.9)	
Very poor	5 (7.5)	17 (6.9)	8 (9.8)	
Unknown	9	22	3	

Abbreviation: CMV, cytomegalovirus; MDS, myelodysplastic syndrome; WHO, world health organization; IPSS, international prognostic scoring system; RIC, restricted-intensity conditioning; RTC, restricted toxicity conditioning; ATG, anti-thymocyte globulin; TBI, total body irradiation; GVHD, graft versus host disease; DLI, donor lymphocyte infusion.

Table 2. Engraftment and GVHD, relapse, survival incidence (N=431)

	FLAMSA-RIC		RIC		RTC		<i>p-value</i>
	N=76 (17.6%)		N=270 (62.6%)		N=85 (19.7%)		
	N	%	N	%	N	%	
Haematopoietic recovery / engraftment							0.2786
Not engrafted	2	2.7	3	1.1	0	0.0	
Engrafted	71	97.3	267	98.9	84	100.0	
Missing	3		0		1		
Overall graft function / Haemopoietic chimaerism							0.2335
Full donor	52	76.5	154	63.1	57	71.3	
Mixed	16	23.5	87	35.7	22	27.5	
Graft rejection	0	0.0	3	1.2	1	1.3	
Missing	8		26		5		
Acute GVHD							0.8785
Grade 0-I	52	70.3	197	73.2	60	72.3	
Grade II/III/IV	22	29.7	72	26.8	23	27.7	
Missing	2		1		2		
<i>Grade 0/I</i>	52	70.3	197	73.2	60	72.3	0.8916
<i>Grade II</i>	14	18.9	38	14.1	13	15.7	
<i>Grade III/IV</i>	8	10.8	34	12.6	10	12.0	
<i>Missing</i>	2		1		2		
Chronic GVHD (one-year cumulative incidence)							0.0017
Limited	8	33.3	59	62.1	20	83.3	
Extensive	16	66.7	36	37.9	4	16.7	
Missing	1		6		1		
Relapse or progression after transplant							0.0064
No	52	68.4	166	61.5	68	80.0	
Yes	24	31.6	104	38.5	17	20.0	
Survival status							0.4925
Dead	37	48.7	125	46.3	34	40.0	
Alive	39	51.3	145	53.7	51	60.0	
Main cause of death							0.0234
Relapse or progression	20	54.1	80	64.0	13	38.2	
NRM	17	45.9	45	36.0	21	61.8	
Cause of death by NRM							0.1465
GVHD	10	27.0	38	30.4	19	55.9	
Infection	5	13.5	3	2.4	0	0.0	
Rejection / poor graft function	0	0.0	1	0.8	1	2.9	
Haemorrhage	0	0.0	2	1.6	1	2.9	
Multiple organ failure	2	5.4	1	0.8	0	0.0	

Abbreviation: RIC, restricted-intensity conditioning; RTC, restricted-toxicity conditioning; GVHD, graft-versus host disease; NRM, non-relapse mortality.

Table 3. Comparison of 1-year outcomes according to conditioning regimen (N=431)

	FLAMSA-RIC N=76 (17.6%)		RIC N=270 (62.6%)		RTC N=85 (19.3%)		<i>p-value</i>
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	
PFS	64.3	[49.6-75.8]	70.0	[57.2-79.6]	65.4	[46.3-79.2]	0.663
OS	59.9	[44.7-72.1]	62.9	[50.0-73.3]	59.7	[40.8-74.3]	0.505
NRM cumulative incidence	30.0	[17.8-43.2]	28.8	[13.9-45.6]	48.1	[26.9-66.6]	0.063
Relapse incidence	46.8	[30.2-61.7]	54.8	[44.1-64.3]	30.0	[17.3-43.9]	0.085
Chronic GVHD cumulative incidence	62.3	[18.0-87.8]	51.9	[43.9-59.3]	45.7	[31.0-59.3]	0.739
Chronic extensive GVHD cumulative incidence	29.3	[17.7-42.0]	18.9	[13.6-25.0]	9.4	[2.7-21.3]	0.006

Abbreviation: RIC, restricted-intensity conditioning; RTC, restricted-toxicity conditioning; 95% CI, 95% confidence interval; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NRM, non-relapse mortality.

Table 4. Multivariate analysis (N=431)

	PFS (N=358)		OS (N=397)		NRM (N=397)		Relapse incidence (N=358)		Acute GVHD grade II-IV (N=426)		Chronic GVHD (N=431)	
	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)
Conditioning regimen (FLAMSA-RIC and RTC vs. RIC with HR and 95%CI calculated for FLAMSA-RIC vs. RIC)	0.979	0.96 (0.6-1.4)	0.788	1.1 (0.8-1.7)	0.029	1.6 (0.9-3.0)	0.007	0.6 (0.4-1.1)	0.787	1.2 (0.7-2.1)	0.618	0.8 (0.5-1.3)
Age at transplant ≥ 30	0.058	1.8 (0.98-3.4)	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	UN	0.099	0.6 (0.4-1.1)
CMV risk (High vs. Low/intermediate)	0.823	0.96 (0.6-1.4)	UN	UN	UN	UN	0.577	1.1 (0.7-1.8)	UN	UN	UN	UN
Recipient gender (Female vs. Male)	UN	UN	UN	UN	0.004	0.5 (0.3-0.8)	0.220	1.3 (0.9-1.8)	UN	UN	UN	UN
Treatment line before transplant	0.1	1.4 (0.9-2.1)	0.012	1.6 (1.1-2.4)	UN	UN	0.415	1.2 (0.7-2.0)	0.169	UN	UN	UN
% of blasts at transplant	0.063	1.02 (0.99-1.03)	UN	UN	UN	UN	0.003	1.02 (1.00-1.04)	UN	UN	UN	UN
DLI (0 vs. ≥ 1)	UN	UN	0.07	1.5 (0.96-2.5)	UN	UN	0.0002	0.4 (0.3-0.7)	UN	UN	0.0008	3.2 (1.8-5.8)
Donor type (MUD vs. SD)	UN	UN	0.283	1.2 (0.9-1.6)	0.034	1.7 (1.0-2.8)	UN	UN	0.0003	2.3 (1.5-3.6)	UN	UN
Disease status at transplant (Response vs. Evolutive)	0.084	0.6 (0.5-0.9)	0.034	0.7 (0.5-0.97)	0.002	0.5 (0.3-0.8)	UN	UN	UN	UN	0.007	0.6 (0.4-0.9)
Cytogenetic prognosis (Poor vs. Good/Intermediate)	0.0003	2.0 (1.4-2.7)	0.0002	2.1 (1.5-2.9)	0.757	1.2 (0.7-2.1)	0.0002	2.4 (1.6-3.7)	UN	UN	UN	UN

Abbreviation: RIC, restricted-intensity conditioning; RTC, restricted-toxicity conditioning; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NRM, non-relapse mortality; GVHD, graft-versus host disease; CMV, cytomegalovirus; DLI, donor lymphocyte infusion; MUD, matched-unrelated donor; SD, sibling donor; UN, uncalculated.

Figure 1: Transplant outcomes according to conditioning regimen. 1.a: Overall survival. 1.b: Progression-free survival. 1.c: Cumulative incidence of non-relapse mortality. 1.d: Cumulative incidence of relapse.

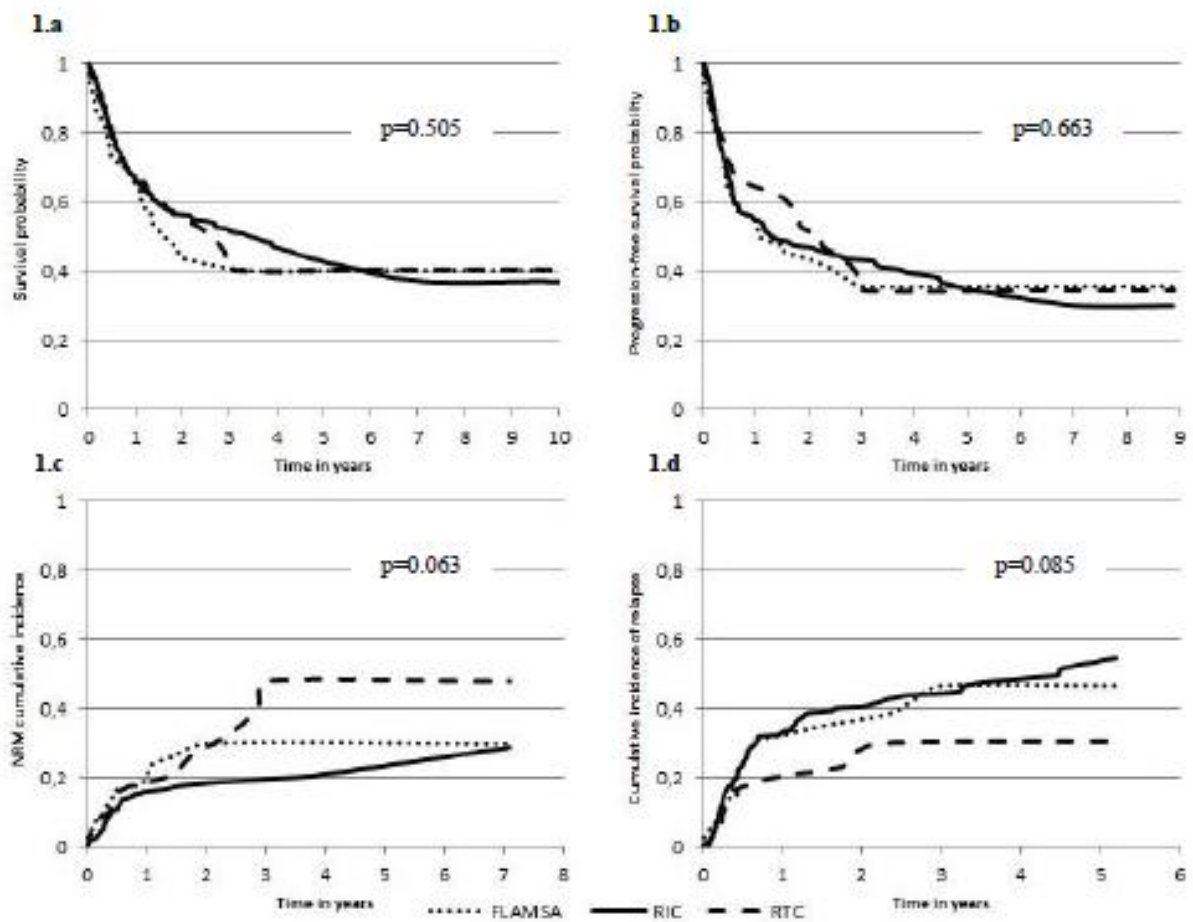
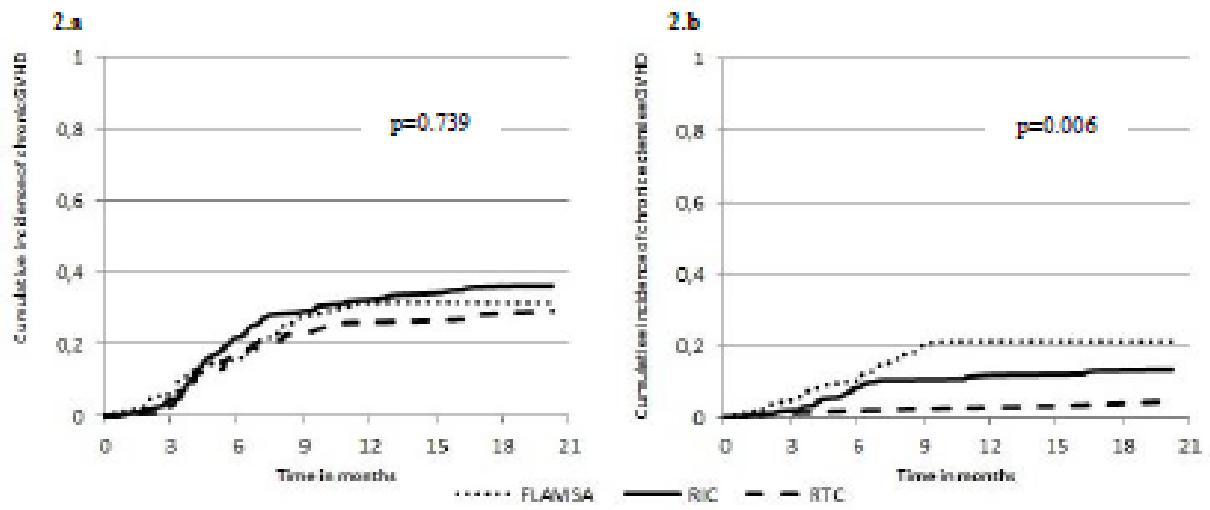


Figure 2: Chronic GVHD according to conditioning regimen. 2.a: Cumulative incidence of chronic GVHD. 2.b: Cumulative incidence of chronic extensive GVHD.



Legend of Figures:

Figure 1: Transplant outcomes according to conditioning regimen. 1.a: Overall survival. 1.b: Progression-free survival. 1.c: Cumulative incidence of non-relapse mortality. 1.d: Cumulative incidence of relapse.

Comparison of the overall survival (PFS) (fig.1.a), progression-free survival (OS) (fig.1.b), cumulative incidence of non-relapsed mortality (NRM) (fig.1.c) and cumulative incidence of relapse (fig.1.d) for patients treated with allogeneic stem cell transplantation for high-risk myelodysplastic syndrome, according to the conditioning regimen. Dotted lines represent FLAMSA-RIC, full lines, RIC and hatched lines, RTC. A log-rank test didn't allow to conclude on a significant difference for PFS ($p=0.663$), OS ($p=0.505$). A Gray's test didn't allow to conclude on a significant difference for NRM ($p=0.063$), relapse incidence ($p=0.085$) between the 3 groups at the threshold of 5% but the test is at the limit of significance for NRM with a tendency of a lower toxicity of RIC compare to FLAMSA-RIC and RTC.

Figure 2: Chronic GVHD according to conditioning regimen. 2.a: Cumulative incidence of chronic GVHD. 2.b: Cumulative incidence of chronic extensive GVHD.

Comparison of the all grade chronic GVHD (fig.2.a) and extensive chronic GVHD (fig.2.b) for patients treated with allogeneic stem cell transplantation for high-risk myelodysplastic syndrome, according to the conditioning regimen. Dotted lines represent FLAMSA-RIC, full lines, RIC and hatched lines, RTC. A Gray's test didn't allow to conclude on a significant difference for all grade chronic GVHD ($p=0.739$) but allowed us to conclude on a significantly higher rate of extensive chronic GVHD in the FLAMSA-RIC group ($p=0.006$) between the 3 groups at the threshold of 5%.

III. Discussion et conclusion

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique incluant 431 patients atteints de SMD de haut risque (IPSS intermédiaire-2 et élevé) traité par allogreffe de CSH. Nous avons comparé 3 types de conditionnement :

1/ un conditionnement séquentiel de type FLAMSA-RIC qui a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance dans le traitement des LAM de haut risque en rechute ou réfractaire ;

2/ le conditionnement d'intensité réduite FB2 dont l'avantage est d'être mieux toléré avec moins de morbi-mortalité toxique mais au prix souvent d'une incidence supérieure de rechute ;

3/ un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite FB3 et FB4, traitement responsable d'un sur-risque de décès toxique mais qui permet un meilleur contrôle de la maladie hématologique.

Tout d'abord, nous avons comparé les caractéristiques des patients inclus et de leur hémopathie grâce à un test du Chi-deux et nous avons suivi l'évolution de la maladie, les complications et le traitement post-greffe. Nous avons évalué la survie sans progression (PFS), ainsi que la survie globale (OS), l'incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute (NRM), de GvH aiguë et chronique et l'incidence de la rechute. Nous les avons comparés entre les 3 types de conditionnement grâce à des tests statistiques de Log-rank (PFS et OS) et de Gray (incidence cumulée de NRM, de GvH aiguë et chronique et de rechute). Nous avons réalisé une analyse multivariée de la PFS, de l'OS, de la NRM, de la rechute et de la GvH chronique grâce à un modèle de Cox et de la GvH aiguë grâce à un modèle de régression logistique.

Les caractéristiques des patients diffèrent entre les 3 groupes avec des patients plus jeunes dans les groupes FLAMSA-RIC et RTC, une allogreffe plus précoce dans le groupe FLAMSA-RIC et des caractéristiques plus péjoratives de la maladie hématologique dans le groupe FLAMSA-RIC puisque le pourcentage de blaste médullaire au moment de la greffe et la proportion de patients greffés avec une maladie évolutive sont significativement plus importants dans le groupe FLAMSA-RIC ($p < 0,0001$ pour les 2 caractéristiques). De plus, les patients du groupe FLAMSA-RIC ont reçu moins fréquemment une déplétion T *in vivo* par sérum anti-lymphocytaire (SAL, ou ATG = *anti-thymocyt globulin*) ($p < 0,0001$) et plus fréquemment des DLI ($p = 0,0019$).

Le devenir des patients post-greffe dans les 3 groupes de conditionnement a aussi été étudié par analyse univariée. On objective une incidence de GvH aiguë similaire dans les 3 groupes. L'incidence de GvH chronique globale (limitée et extensive) est aussi comparable dans les 3 groupes. Par contre l'incidence de la GVH chronique extensive est plus importante dans le groupe FLAMSA-RIC, par rapport aux 2 autres groupes ($p = 0,0017$). Cette observation n'est pas inattendue puisque dans les caractéristiques des patients à la greffe, seul le groupe FLAMSA-RIC comprend 50 % de patients en maladie évolutive (donc pourcentage de blastes en augmentation dans la moelle) et 7 patients n'ont pas reçu d'ATG et ce groupe est celui ayant reçu le plus de DLI.

Toujours en analyse univariée, le nombre de rechute total à la fin de notre étude est inférieur dans le groupe RTC comparativement aux 2 autres groupes ($p = 0,0064$) à mettre en lien

probable avec une NRM augmentée ($p=0,0234$). Les décès de NRM dans le groupe RTC sont principalement de cause de GvH. Toutefois, l'analyse univariée à 1 an ne montre pas de différence significative en terme de PFS ($p=0,663$), OS ($p=0,505$), incidence de rechute ($p=0,085$), ni en terme d'incidence cumulée de NRM ($p=0,063$) et de GvH chronique ($p=0,739$). Seule l'incidence cumulée à 1 an de GvH chronique extensive dans le groupe FLAMSA-RIC est plus élevée comparativement aux groupes RIC et RTC ($p=0,006$).

En analyse multivariée, le type de conditionnement n'impacte pas la PFS, l'OS, ni l'incidence de GvH aiguë et chronique. En analyse multivariée, le RTC entraîne un sur-risque de NRM par rapport au RIC ($p=0,029$) mais une diminution du risque de rechute par rapport au RIC ($p=0,037$). Les facteurs impactant significativement la PFS dans le modèle multivariée sont l'état de la maladie à la greffe (maladie évolutive : HR=0,6 ; IC95 % [0,5-0,9] ; $p=0,014$) et le pronostic cytogénétique (cytogénétique favorable : HR=2,0 ; IC95 % [1,4-2,7] ; $p=0,0003$). Par ailleurs, une maladie évolutive à la greffe entraîne une diminution de la survie globale et une augmentation du risque de GvH chronique ($p=0,034$ et $p=0,007$). Le pronostic cytogénétique défavorable entraîne un plus fort taux de rechute ($p=0,0002$), de même que la blastose médullaire élevée à la greffe ($p=0,043$), et une diminution de la survie globale ($p=0,0002$).

Les facteurs impactant le devenir des patients, dans l'analyse multivariée sont les caractéristiques de la maladie avant la greffe. Une maladie non contrôlée à la greffe et un pronostic cytogénétique défavorable grèvent la survie des patients.

Dans notre étude rétrospective, le conditionnement atténué (RIC) est mieux toléré que le RTC avec un taux de décès toxique inférieur mais permet un moins bon contrôle de la maladie que le RTC. En comparant le conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC aux 2 précédents conditionnements, le conditionnement FLAMSA-RIC semble aussi bien toléré que le RIC et le taux de rechute ne semble pas différent entre le FLAMSA-RIC et le RTC. Cependant, les patients dans le groupe FLAMSA-RIC sont plus graves que dans les 2 autres groupes avec une proportion de patients présentant une maladie évolutive à la greffe plus importante ainsi qu'un taux de blastes médullaires plus élevé dans le groupe FLAMSA-RIC, et nous n'observons pas de différence en terme de survie sans progression et de survie globale entre les 3 groupes. Cela suggère que le conditionnement FLAMSA-RIC permet d'effacer les facteurs pronostiques défavorables de son groupe au moment de l'allogreffe.

En conclusion, l'allogreffe de CSH est une option thérapeutique curative pour les patients âgés atteints de SMD de haut risque. Dans cette étude rétrospective, le stade de la maladie au moment de la transplantation, comme dans d'autres études déjà publiées, est le facteur le plus important sur le devenir post-greffe. Notre étude illustre l'intérêt du conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC chez les patients atteints d'un SMD évolutif. En effet ces patients ont un devenir post-greffe quasi-superposable aux patients allogreffés par RTC ou RIC avec toutefois une maladie mieux contrôlée au moment de la greffe. Une étude prospective comparant ces conditionnements RIC/RTC et FLAMSA-RIC est nécessaire pour conclure fermement à l'intérêt que nous avons porté au FLAMSA-RIC. Au CHRU de Nancy, nous avons choisi d'utiliser le conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC en préparation de l'allogreffe chez les patients inéligibles à un conditionnement myélo-ablatif, atteints de SMD de haut risque dont la maladie est insuffisamment contrôlée au moment de la greffe.

Finalement, notre étude suggère que le conditionnement d'allogreffe pour un SMD est important à définir en fonction des comorbidités du patient et du statut de la maladie à la

greffe. Par ailleurs elle suggère aussi la place importante de l'effet du greffon contre le SMD appelé « Graft versus Malignancy » ou « GvM » par l'impact des DLI sur l'incidence de la rechute et de la GvH chronique extensive. Nous concluons donc à une approche importante à développer dans le traitement des SMD, notamment pour les patients à haut risque de rechute post-greffe (conditionnement RIC, maladie évolutive, pourcentage de blastes médullaires et pronostic cytogénétique) d'immunomodulation systématique par Vidaza/DLI de façon préventive. Nos résultats doivent être confortés par une étude prospective randomisée, mais toutefois, selon notre expérience, le conditionnement d'allogreffe pour le traitement des SMD de haut risque doit être discuté au cas par cas. Nous proposons à la lumière de cette étude que le conditionnement RTC soit retenu chez les patients sans comorbidité, capable de subir une toxicité non négligeable du conditionnement. Nous proposons de privilégier le conditionnement RIC pour les patients avec comorbidités et un SMD en rémission pré-greffe. Enfin, les patients sans comorbidités et avec une myélodysplasie évolutive au moment de la greffe pourraient tirer un bénéfice d'un conditionnement séquentiel permettant une cytoréduction préalable à la greffe.

Bibliographie

1. Layton DM, Mufti GJ. Myelodysplastic syndromes: their history, evolution and relation to acute myeloid leukaemia. *Blut*. 1986 Dec;53(6):423–36.
2. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69.
3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet Lond Engl*. 2014 Jun 28;383(9936):2239–52.
4. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1389–98.
5. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013 Dec;40(6):666–75.
6. Steensma DP. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2012 Dec;36(12):1441–52.
7. RHOADS CP, BARKER W. Refractory anemia: Analysis of one hundred cases. *J Am Med Assoc*. 1938 Mar 12;110(11):794–6.
8. Saarni MI, Linman JW. Preleukemia: The hematologic syndrome preceding acute leukemia. *Am J Med*. 1973 Jul;55(1):38–48.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451–8.
10. Yang L, Qian Y, Eksioglu E, Epling-Burnette PK, Wei S. The inflammatory microenvironment in MDS. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2015 May;72(10):1959–66.
11. Raaijmakers MHGP. Niche contributions to oncogenesis: emerging concepts and implications for the hematopoietic system. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1041–8.
12. Raaijmakers MHGP, Mukherjee S, Guo S, Zhang S, Kobayashi T, Schoonmaker JA, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature*. 2010 Apr 8;464(7290):852–7.
13. Chen X, Eksioglu EA, Zhou J, Zhang L, Djeu J, Fortenbery N, et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest*. 2013 Nov;123(11):4595–611.

14. Navas TA, Mohindru M, Estes M, Ma JY, Sokol L, Pahanish P, et al. Inhibition of overactivated p38 MAPK can restore hematopoiesis in myelodysplastic syndrome progenitors. *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4170–7.
15. Sade-Feldman M, Kanterman J, Ish-Shalom E, Elnekave M, Horwitz E, Baniyash M. Tumor necrosis factor- α blocks differentiation and enhances suppressive activity of immature myeloid cells during chronic inflammation. *Immunity*. 2013 Mar 21;38(3):541–54.
16. Parikh AR, Olnes MJ, Barrett AJ. Immunomodulatory treatment of myelodysplastic syndromes: antithymocyte globulin, cyclosporine, and alemtuzumab. *Semin Hematol*. 2012 Oct;49(4):304–11.
17. Kiladjian J-J, Bourgeois E, Lobe I, Braun T, Visentin G, Bourhis J-H, et al. Cytolytic function and survival of natural killer cells are severely altered in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2006 Mar;20(3):463–70.
18. Fozza C, Longinotti M. Are T-cell dysfunctions the other side of the moon in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes? *Eur J Haematol*. 2012 May;88(5):380–7.
19. Hebbar M, Hebbar-Savéan K, Fénaux P. Maladies systémiques au cours des syndromes myélodysplasiques. *Rev Médecine Interne*. 1995 Dec;16(12):897–904.
20. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1459–70.
21. Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, Ingram W, Hayden J, Barber L, et al. IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):64–72.
22. Sugimori C, List AF, Epling-Burnette PK. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome. *Hematol Rep*. 2010 Jan 26;2(1):e1.
23. Kordasti SY, Ingram W, Hayden J, Darling D, Barber L, Afzali B, et al. CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):847–50.
24. Myers B, Gould J, Dolan G. Relapsing polychondritis and myelodysplasia: a report of two cases and review of the current literature. *Clin Lab Haematol*. 2000 Feb;22(1):45–8.
25. Hebbar M, Kozlowski D, Wattel E, Mastrini S, Diévarit M, Duclos B, et al. Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and review of the literature. *Leukemia*. 1997 Dec;11(12):2188–91.
26. Molldrem JJ, Jiang YZ, Stetler-Stevenson M, Mavroudis D, Hensel N, Barrett AJ. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor Vbeta profiles. *Br J Haematol*. 1998 Sep;102(5):1314–22.

27. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, Su C, Molldrem JJ. Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3639–45.
28. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam J-M, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1570–4.
29. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079–88.
30. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
31. Braun T, de Botton S, Taksin A-L, Park S, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Characteristics and outcome of myelodysplastic syndromes (MDS) with isolated 20q deletion: a report on 62 cases. *Leuk Res*. 2011 Jul;35(7):863–7.
32. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4385–95.
33. Shih AH, Levine RL. Molecular biology of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol*. 2011 Oct;38(5):613–20.
34. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, Mozziconacci M-J, Penther D, Dobbstein S, et al. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012 Dec;51(12):1086–92.
35. Bally C, Adès L, Renneville A, Sebert M, Eclache V, Preudhomme C, et al. Prognostic value of TP53 gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine. *Leuk Res*. 2014 Jul;38(7):751–5.
36. Silva FPG, Morolli B, Storlazzi CT, Zagaria A, Impera L, Klein B, et al. ETV6 mutations and loss in AML-M0. *Leukemia*. 2008 Aug;22(8):1639–43.
37. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2496–506.
38. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, Bonansea J, Cervera N, Carbuccia N, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):788–800.

39. Rocquain J, Carbuccia N, Trouplin V, Raynaud S, Murati A, Nezri M, et al. Combined mutations of ASXL1, CBL, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2 and WT1 genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *BMC Cancer*. 2010;10:401.
40. Itzykson R, Fenaux P. Epigenetics of myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Mar;28(3):497–506.
41. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2705–12.
42. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1147–52.
43. Damm F, Chesnais V, Nagata Y, Yoshida K, Scourzic L, Okuno Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3169–77.
44. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011 Oct 6;478(7367):64–9.
45. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Renneville A, Carbuccia N, Hidalgo-Curtis C, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Apr 5;119(14):3211–8.
46. Russell M, List A, Greenberg P, Woodward S, Glinsmann B, Parganas E, et al. Expression of EVI1 in myelodysplastic syndromes and other hematologic malignancies without 3q26 translocations. *Blood*. 1994 Aug 15;84(4):1243–8.
47. Le Pogam C, Krief P, Beurlet S, Soulié A, Balitrand N, Cassinat B, et al. Localization of the NRAS:BCL-2 complex determines anti-apoptotic features associated with progressive disease in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2013 Mar;37(3):312–9.
48. Fenaux P, Ades L, Fontenay M, Raynaud S, Eclache V, Rose C, et al. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myéломonoocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. *GFM*; 2015.
49. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4021–34.
50. Registre des SMD [Internet]. CCM : Connaitre & Combattre les Myelodysplasies. 2015 [cited 2016 Mar 22]. Available from: <http://www.myelodysplasies.org/la-myelodysplasie/registre-des-smd/>

51. 2014TOU32083.pdf [Internet]. [cited 2016 Oct 9]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/606/1/2014TOU32083.pdf>
52. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943–64.
53. Valent P, Bain BJ, Bennett JM, Wimazal F, Sperr WR, Mufti G, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk Res*. 2012 Jan;36(1):1–5.
54. Kern W, Haferlach C, Schnittger S, Alpermann T, Haferlach T. Serial assessment of suspected myelodysplastic syndromes: significance of flow cytometric findings validated by cytomorphology, cytogenetics, and molecular genetics. *Haematologica*. 2013 Feb;98(2):201–7.
55. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica*. 2009 Aug;94(8):1066–74.
56. Bardet V, Wagner-Ballon O, Guy J, Morvan C, Debord C, Trimoreau F, et al. Multicentric study underlining the interest of adding CD5, CD7 and CD56 expression assessment to the flow cytometric Ogata score in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2015 Apr;100(4):472–8.
57. Mathis S, Chapuis N, Debord C, Rouquette A, Radford-Weiss I, Park S, et al. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2013 Oct;27(10):1981–7.
58. Wells DA, Benesch M, Loken MR, Vallejo C, Myerson D, Leisenring WM, et al. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):394–403.
59. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
60. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
61. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 Jun;51(2):189–99.

62. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002 Oct 1;100(7):2292–302.
63. Gore SD, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1067–72.
64. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
65. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al. [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev Fr Études Clin Biol*. 1959 Mar;4(3):226–38.
66. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957 Dec 21;180(4599):1430.
67. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979 May 10;300(19):1068–73.
68. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990 Dec 15;76(12):2462–5.
69. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997 Jun 15;89(12):4531–6.
70. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):756–63.
71. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007 Apr;92(4):533–41.
72. Malard F. Leucémie aiguë myéloblastique. *Hématologie*. 2013 Jul 1;19(3):30–1.
73. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischler J, Kolb H-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and

- myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5675–87.
74. MENARD A-L. Approche séquentielle associant une chimiothérapie par Thiotépa-Etoposide-Cyclophosphamide suivie d'un conditionnement d'intensité réduite et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes réfractaires. ROUEN; 2015.
 75. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, Trensche R, Scott BL, Kobbe G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Sep;18(9):1415–21.
 76. Robin M, Porcher R, Adès L, Raffoux E, Michallet M, François S, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. *Leukemia*. 2015 Jul;29(7):1496–501.
 77. 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 Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1349–55.
 78. 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 Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4533–40.
 79. Robin M, Porcher R, Adès L, Boissel N, Raffoux E, Xhaard A, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Oct;48(10):1296–301.
 80. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):836–46.
 81. Krejci M, Doubek M, Dusek J, Brychtova Y, Racil Z, Navratil M, et al. Combination of fludarabine, amsacrine, and cytarabine followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1397–403.
 82. Holtick U, Shimabukuro-Vornhagen A, Chakupurakal G, Theurich S, Leitzke S, Burst A, et al. FLAMSA reduced-intensity conditioning is equally effective in AML patients with primary induction failure as well as in first or second complete remission. *Eur J Haematol*. 2016 May;96(5):475–82.

83. Saure C, Schroeder T, Zohren F, Groten A, Bruns I, Czibere A, et al. Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18(3):466–72.

VU

NANCY, le 27 septembre 2016
Le Président de Thèse

Professeur Pierre FEUGIER

NANCY, le 5 octobre 2016
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9308

NANCY, le 11 octobre 2016

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique. C'est une pathologie du sujet âgé évoluant vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les SMD de haut risque selon la classification IPSS relève d'un traitement à visée curative par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant le taux de réponse et la survie globale et survie sans progression reste inférieur à 40 % à 2 ans.

Le conditionnement séquentiel pré allogreffe de type FLAMSA-RIC a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance dans les LAM de haut risque.

Dans cette étude rétrospective multicentrique de fichier portant sur 431 patients allogreffés entre 2005 et 2015 pour un SMD de haut risque, nous avons comparé 3 types de conditionnements : conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC, conditionnement d'intensité réduite FB2 et conditionnement à toxicité réduite FB3/FB4.

Nous n'observons pas de différence significative de survie globale ni de survie sans progression dans le groupe FLAMSA-RIC par rapport au groupes RIC et RTC alors que les patients traités par le conditionnement séquentiel étaient plus graves au moment de la greffe, avec la moitié des patients greffés avec une maladie évolutive. Le conditionnement séquentiel est aussi bien toléré que le RIC avec une incidence cumulée de NRM non significativement différente. En analyse univariée, on note une augmentation significative de la GvH chronique extensive dans le groupe FLAMSA-RIC, probablement lié à l'état de la maladie à la greffe, évolutive dans la moitié des FLAMSA-RIC. L'analyse multivariée confirme l'effet péjoratif des caractéristiques initiales de la maladie, comme l'état à la greffe, le pronostic cytogénétique et la blastose médullaire à la greffe avec une diminution de la survie sans progression et une augmentation de l'incidence de rechute et de l'incidence de GvH chronique.

Le conditionnement séquentiel FLAMSA-RIC est un traitement prometteur dans les SMD de haut risque avec un rattrapage des caractéristiques péjoratives de la maladie. Ces données doivent être confirmées dans une étude prospective randomisant les patients entre un groupe FLAMSA-RIC et un groupe RIC ou RTC selon l'âge et les comorbidités des patients.

TITRE ANGLAIS

Comparison of three different conditioning regimens before allogeneic stem-cell transplantation for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome.

THESE de MEDECINE SPECIALISEE

Discipline HEMATOLOGIE option MALADIES du SANG

ANNEE 2016

MOTS CLEFS : syndrome myélodysplasique de haut risque – allogreffe de cellules souches hématopoïétique – conditionnement séquentiel.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex