

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Sami BENACHOUR

Né le 16 octobre 1991 à Toulon (83)

TITRE

Facteurs prédictifs d'infection à 1 an chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques traités par azacitidine non éligibles à une allogreffe de CSH.

Présentée et soutenue publiquement le **12/10/2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Pr Olivier HERAULT, Hématologie-Transfusion, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Dr Frédéric BASTIDES, PH, Maladies infectieuses, CHRU de Tours

Pr Théodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine – Tours

Pr Claude LINASSIER, Cancérologie-Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Pr Emmanuel GYAN, Hématologie-Transfusion, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

Le traitement par azacitidine améliore la survie des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque, mais les infections sont fréquentes et peuvent être à l'origine d'arrêt de traitement et de décès précoces. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs d'épisodes infectieux sévères survenant la première année de traitement. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur 4 hôpitaux français sur des patients traités en 1^{ère} ligne par azacitidine en monothérapie pour un SMD de haut risque, non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les caractéristiques de la maladie, les données transfusionnelles, les comorbidités, la survenue d'épisodes infectieux (sévérité, localisation et documentation microbiologique) ont été rapportées. Cent soixante-trois patients remplissaient les critères d'inclusion sans critère d'exclusion. Dans la première année de traitement, on note 169 épisodes infectieux (1,34 EI/patient.année), 100 patients ont eu au moins un épisode, 68 ont eu au moins 1 épisode infectieux sévère (EIS). En analyse multivariée, la survenue d'EIS était associée à des plaquettes < 50 G/l (HR=2,57 IC95%[1,10-5,99]), un Performans Status > 1 (HR=3,61 IC95%[1,46-8,89]), un SMD « therapy related » (HR=3,80 IC95%[1,30-11,41]), une bronchopneumopathie chronique obstructive (HR=3,51 IC95%[1,16-10,63]) et la transfusion d'au moins 1 culot érythrocytaire les 8 semaines précédant le traitement (HR=2,23 IC95%[0,89-5,59]). Nous n'avons pas retrouvé d'association avec la neutropénie (p=0.265) ou l'utilisation d'une antibioprophylaxie (p=0.619). La survenue d'EIS était associée de façon indépendante à une survie plus courte (p<0.001, HR=3,01 IC95%[1,86-4,88]). Un modèle prédictif d'infection sévère a été construit (Azacitidine Infection Risk Score) avec les variables précédemment citées pour prédire le risque d'EIS avec une aire sous la courbe de 0,755. Ce modèle a également une valeur pronostique (p<0.001) avec des médianes de survie respectives de : 857 jours (IC95%[681-1033]), 370 jours (IC95%[234-506]) et 192 jours (IC95%[136-248]) dans les groupes à risque faible (<1), intermédiaire (1-3) et élevé (>3).

Mots-clés : Azacitidine-Infections-Syndromes Myélodysplasiques- Transfusion-antibioprophylaxie

ABSTRACT

Azacitidine improves outcome for patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS), but infectious events are common and can be a cause of treatment discontinuation or earlier death. The aim of this study is to identify predictive factors of serious infections occurring in the first year of treatment for patients treated with azacitidine for higher-risk MDS. A non-interventional retrospective study was led on patients with higher-risk MDS treated frontline with azacitidine monotherapy, no eligible for allogenic hematopoietic stem cells transplant from 2010 to 2019. We reported MDS characteristics, transfusion data, associate medical conditions and use of antimicrobial prophylaxis. We reported infectious events (severity, localization, and microbial documentation). One hundred sixty-three patients from 4 French hospitals were included. In the first year of treatment, we reported 169 infectious events (1.34 events for 1 patient.year), 100 patients had at least one event, 68 had at least one serious infectious event (SIE). Occurrence of SIE in the first year of treatment was associated with Platelets < 50G/l (HR=2.57 95%CI[1.10-5.99]), Performans Status>1 (HR=3.61 95%CI[1.46-8.89]), Therapy Related-MDS (TR-MDS) (HR=3.80 95%CI[1.30-11.41]), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (HR=3.51 95%CI[1.16-10.63]) and transfusion of ≥1 red blood cell unit 8 weeks before azacitidine onset (HR=2.23 95%CI[0.89-5.59]). We did not find any significant association with leuconeutropenia (p=0.265) or antibacterial prophylaxis (p=0.619). Occurrence of SIE was independently associated with shorter overall survival (OS) (p<0.001, HR=3.01 [1.86-4.88]). A predictive model to assess risk of SIE from baseline characteristics was built. We included TR-MDS, Platelets<50G/l, PS>1, transfusion of ≥1RBC unit and COPD. This predictive model also predicts outcome (p<0.001) with respective median OS of 857 days (95%CI[681-1033]), 370 days (95%CI[234-506]) et 192 days (95%CI[136-248]) in following groups : low-risk (score<1), intermediate-risk (score 1-3) and higher-risk (score >3).

Keywords: Azacitidine-Infections- Myélodysplastic syndromes – Transfusion dependency – antimicrobial prophylaxis

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 0247365500 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon jury :

- A Monsieur le Professeur Olivier Hérault, merci de pour votre accueil au sein de votre service, me permettant de voir les coulisses de l'hématologie, votre écoute et pour votre l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de présider ce jury.
- A Madame le Professeur Théodora Bejan-Angoulvant, bien que nous ne nous connaissions pas, j'ai apprécié l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de faire partie de ce jury, merci pour le regard « pharmacologique » que vous apportez.
- A Monsieur le Professeur Claude Linassier, merci de juger ce travail, et pour vos interventions toujours constructives lors des bibliographies de pôle.
- A Monsieur le Docteur Frédéric Bastides, merci de juger ce travail avec le point de vue d'un infectiologue, et pour la disponibilité que vous manifestez face à nos (nombreuses) demandes d'avis spécialisés.
- A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan. Emmanuel, merci de m'avoir accepté au sein du DES d'hématologie à un moment où j'étais un peu perdu quant à mon avenir professionnel. Merci de partager avec l'ensemble des internes et du service d'hématologie votre savoir, le tout avec bienveillance et humanité. Et merci de m'avoir permis de développer mes connaissances en SMD.

Un immense merci à ceux qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse (et de mon mémoire de DES) :

- Au Dr Béatrice Hérault, pour m'avoir fourni toutes ces données transfusionnelles de l'EFS, sans lesquelles tout ce travail aurait été impossible. Un immense merci.
- Au Dr Marlène Ochmann, merci, pour ce premier semestre qui m'a fait aimer l'hématologie, pour ta disponibilité quant à mon droit au remords, pour ce 8^{ème} semestre qui m'a encore fait grandir. Cela aurait été un plaisir et un honneur de travailler avec toi, mais les cigales azuréennes auront été trop fortes.
- Au Dr Thomas Guéry, merci pour ces caryotypes manquants, et d'avoir collaboré avec vous au CHRO.
- Au Dr Virginie André, pour avoir rassemblé tous les « Vidaza » tourangeaux et pour notre collaboration quotidienne entre HTC et UBCO et sur le dossier « Yescarta ».
- Au Dr Carole Barin, pour les données de cytogénétique des patients tourangeaux, et pour votre enthousiasme à partager votre savoir en cytogénétique onco-hématologique
- Aux Drs Sylvain Thepot et Bénédicte Ribourtout pour l'inclusion des patients angevins
- Au Dr Kamel Laribi pour ses données du CH du Mans

Aux seniors qui m'ont tant appris :

- Au B3 du CAL : Caroline Astier, merci d'avoir été notre « maman » malgré la faible différence d'âge, à Philippe Follana et Eric Francois
- En hématologie du CHR d'Orléans : à Diana pour ta bienveillance, ta bonne humeur (et le café et les chocolats), Magda pour ton savoir hématologique mais pas que

- (merci de nous faire voyager par tes récits à l'autre bout du monde), Mohamed, Ibrahim, Nina, Ali et Omar.
- En hématologie au CHU : à Marjan : Tout simplement, je vais te dire... Merci pour ta bonne humeur, ton savoir et tes conseils ; à Caroline aka Queen D : pour les enseignements notamment quand « ça pousse sous Ibru » ou la surveillance des Ritux mais aussi pour les potins ; à Alban : pour m'avoir fait découvrir l'allogreffe, pour avoir trouvé la bonne distance entre encadrement et autonomisation, et pour les citations de Kaamelott ; à Laurianne (ou LDLR) : pour sa disponibilité et ses attentions, même quand t'es « *on fire* » (tu demanderas à Clémence et MC) ; à Martine, Laurent, Lotfi pour vos enseignements dans vos domaines respectifs et toujours dans la bonne humeur ; à Irène pour sa douceur.
 - En maladies infectieuses au CHRO : à Camélia pour tout ce que tu m'as appris et ta bonne humeur (même quand tu t'énerves), à Aymeric, à Catherine (#jesuispasSimian), à Jennifer, à Laurent et au Dr Prazuck
 - En cardiologie au CHRO : Nicolas, Wael, Caroline aux Dr Nguyen, Goralski, Dibon... pour avoir essayé de m'apprendre les rudiments de l'ETT, de l'ECG et de m'avoir permis de gagner confiance en moi
 - En médecine intensive réanimation, pour la formation théorique et l'apprentissage des gestes en particulier à Marlène (premiers cathéters sur un purpura fulminans et première IOT), Julien (pour ses enseignements, sa bonne humeur et le « signe de la griffe du raptor ») et au Dr Annick Legras pour l'apprentissage de la rigueur.
 - En thérapie cellulaire et tissulaire : à Marie et Vincent pour l'apprentissage de la qualité (oui oui), pour m'avoir permis de découvrir les coulisses, et surtout les contraintes, de la greffe de CSH, et merci de m'avoir permis de travailler sur les CAR-T cells.
 - Au laboratoire d'hématologie : à Sébastien (le tout-terrain de l'hémato : cytologiste, immunophénotypeur, moléculaire, hémoglobino-pathologue et ancien biopsieur de moelle), à Emmanuelle pour sa formation en cytologie et en schizocytes, à Cédric en cytométrie, à Noémie et Amélie pour vos conseils.

Aux services qui m'ont accueilli et formé :

- L'hématologie du CHR d'Orléans : à Vaness' (ma quiquiche préférée), Mathilde, aux 2 Elodies, Pauline (C*tin), Marine, Hono, Dono, Emilie, les Alexia, Ophélie, Cristina, Brandon, Delphine, Déborah, Gentiana, Lidy, Mireille, Bérengère, Julie, Marlène, Lulu, Jilian, Fatiha, Aurélie, Axelle, Sophie, Clémence, Rohkaya, Sabine, A Sylvie, Yasmine et Hélène, A Delphine et Sophie : le duo de choc du secrétariat. Vous m'avez vu très jeune interne puis moins jeune. C'est également grâce à vous que j'ai bifurqué vers l'hématologie. Si finalement, j'ai fini par céder aux sirènes du Sud, ça aurait été un plaisir et un honneur d'avoir été l'un des vôtres.
- L'hématologie (HTC&USSI) du CHU de Tours : à Sandra, Elodie, Jennifer, Karine, Olivia, Manon, Blandine, aux Paulines, aux Mélanies, Amandine C, Amandine G (#teamsuricate ou #teamopossum ?), Julie, Malika, aux Florence, Perrine, Fanny, Nathalie, Anne-Laure, Rachel, PM, aux 3 Isabelles, Christelle, Nicole, Laurence, Elodie, aux greffières (Claire et Manue), à Mélissa (et son Fresubin 2.0) à Julie, Marion et Ismérie. A Laurence et Stéphane.
- A l'HDJ : aux Sara, Sandra (bon rétablissement Potpot'), Nelly, Thaïs, Laure, Elodie, Mélanie, Marie Pierre, Samira, Barbara, Maelys, Rose, Agnès, Angèle, Dominique (et son téléphone rose)

- « Aux filles de consult' » : Christine, Vanessa, Sophie, Laurence et Isa pour les BOM puis les consultations et enfin les myélo.
- Les maladies infectieuses du CHRO : à toute l'équipe pour son accueil en particulier « la ouanouan team » : Mélanu, Deup' (aigu), Deup' (grave), Rachel (sorry pour le pot de glace) et Clémence.
- La cardiologie, La réamed, l'hémato bio et la thérapie cellulaire : à toutes les équipes de jour comme de nuit pour votre accueil et votre bonne humeur (même Mathilde qui se moque de mes malaises).
- A Frederic Peyrade, Lauris Gastaud et Magalie Tardy au B5 du CAL de m'accueillir dans votre service en novembre.

Aux tourangeaux, souvent co-internes et parfois amis :

- A mes premiers co-internes avant que je ne sois moi-même interne : Maria (pouce-malin) et Vincent (Pompom) pour ses (presque) 3 mois au B3, #solidité
- A mes premiers co-internes : Anaëlle (qu'on n'entend pas assez) et Olivier, qu'on entend trop, #baronne, le 18, ce n'est pas la police #metoo.
- A mes co-internes de cardio : à Iris (qui aura essayé de m'apprendre l'ETT), à JB (et ses particules), Léa (qui n'a pas pris son Lithium), Laura (THE DIVA), et Wajma (pour ce début au secteur 3), la nostalgie dans l'adversité. A Jérémie et Thibaud, presque cointernes de cardio.
- A Simon et Laurence (grâce à qui je maîtrise le tchip)
- A ma petite Larotte : ma petite Ouanouanouan, copine de danse sur billard, et de blindtest (#loftstory).
- A Martin, pour son accueil dans la team hémato, ses calembours, son chat hautement allergène et les duels sur consoles, Merci pour tout ! (#teamtupperware)
- A Thomas (pour sa magnifique couvade), à Antoine (3 semestres, mine de rien), et Olivia (la grande sœur du groupe), A la p'tite Joustine Ciboubou, passée du côté obscur de la réa, à Maxime, à Piotruche et son coussin...
- A ceux avec qui je n'ai pas été co-interne : Raphael, Victor, Clémence, Nicolas (pour l'accueil et ton énergie comme référent).
- A mes co-internes de réanimation « les maîtres des GIFs » : encore Léa (« y a un diagnostic à faire ? Elle est sérieuse ? »), Donass, Fanny (la reine du shopping), Valentin et Elric les gaziers, à Julien qui a trollé notre discussion Whatsapp.
- A Florent, une découverte si tardive, dire qu'on aurait pu apprendre à se connaître en 1^{er} semestre, tant de points communs, merci d'être aussi drôle et à l'écoute, merci pour ton soutien, et tes nombreuses corrections. Je suis ravi d'avoir rencontré un ami si précieux (Et oui, tu pourras choisir la déco de ta chambre à Nice).
- A mes « Moulah Catchana », mes petites projections : MC (Mary-Christine/Chaima ou Sihem ?) navré de t'avoir mal jugé après ce fameux « 4,3,2, internistes » (on peut dire que j'ai été un veau) alors que tu es une ZEP comme moi (c'est toujours OK pour Antibes 2021 ?). A Climmens, Marie-Ségo ou Marie ProutProut, un vrai rayon de soleil venu tout droit de Bretagne, j'espère que j'étais à hauteur comme grand frère et que tu seras grande sœur hématologie. Vous allez manquer à Marie Pénélope, prévoyez quand même l'indice 50 à Nice.
- A Badr et Jennie pour ce semestre orléanais
- A Lisa, from Créteil city, pour ses conseils en cytologie et ses potins et à Sylvain grand imitateur, capable de faire la revue des patrons à lui seul. Je n'aurais pu espérer mieux comme cointernes, en dernier semestre, merci pour la formation à la valid', la cyto et l'enregistrement. Vous allez me manquez...

- Aux rencontres tourangelles et orléanaises : Marine (ses bons plans et Mooshi), Jerome, Amandine, Sylvie, Florine, ThuyTran (et son alerte thrombolyse) Amélie et Kévin (venez nous voir à Nice avec la poule mais sans Mowgli), à Marjorie (colocs d'infortune ^^), à Raph' la p'tite projection, Alice, Basma, JM.

A mes amis niçois :

- A Nelly, teuteu del amor, du C2 à la pneumo, du mémoire d'UE Anat' aux soirées, tu as transformé mes études, tu as été le grain de folie qui manquait désespérément à ma vie (entre 0 et 10 tu m'aimes combien teuteu ? 20 minimum... »). J'ai hâte que tu rentres dans le sud. Kusse mein liebe.
- A Sara, des QCM d'anatomie, aux méduses en passant par les piadiiines, les sushis et les charlottes, (et bien sûr les comics), merci d'être toujours là. T'inquiète on va convaincre le petit Eliaz que le Sud c'est bien.
- A Céline, cette chère Féline, ma féministe préférée, même si tu es passée du côté obscur de la force (#chefderayons) tu restes une amie très chère, ancienne rivale de pâtisserie et mordeuse à ses heures perdues. Viens au CAL, les Alpes c'est surfait.
- A Laurence et Anthony, amis, co-externes, sous-colleurs, un bel exemple de bonheur et de stabilité, j'ai tellement hâte de vous retrouver à Nice.
- A Loris, le grumpy cat, « Boh ! »
- A Wassim, coexterne puis compagnon d'aventure orléanaise puis tourangelle, c'est ici que nos chemins se séparent, merci pour tout, pour les trajets, les restau, les sorties, la musique dans la voiture, tu me dois un tupperware.
- A Victoria aka Thérèse, collègues de talk, puis coexternes, on n'aura pas été cointernes, mais on sera co-assistants (à 1 étage près), à très vite.
-

A ma famille :

A ma mère, j'ai loin d'avoir été le fils parfait, et je n'ai pas toujours mérité la patience dont tu as su faire preuve avec moi. Mais sache que je compte m'améliorer et que si j'en suis là c'est surtout grâce à toi, je t'aime « Ciaca »).

A ma sœur, bien que nous n'ayons jamais eu une relation très fusionnelle, je tiens à ce que tu saches que nous pourrons toujours être là l'un pour l'autre. A très vite.

A mes cousines Sophia et Donia, pour notre complicité ancienne que j'espère retrouver.

A mes oncles et mes tantes, en particulier Rachid, Ben et Manina, merci d'avoir toujours été là même si je ne me suis pas toujours montré à la hauteur de votre soutien.

A CHAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAT, le plus beau des chats, merci pour votre soutien infailible et le bonheur que vous m'apportez, oui je vous vouvoie et vous dis « meooooooooow », en général ça colle avec tout. Je vous aime. (Encore merci pour la mise en page...)

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès De Blastos

ARN : Acide Ribonucléique

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CCUS : Cytopénie Clonale de Signification Indéterminée

CHIP : Hématopoïèse Clonale de Potentiel Indéterminé

CRDM : Cytopénies Réfractaires avec Dysplasie Multilignée

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

HMA : agent hypométhylant

HR : Hazard Ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IPSS : International Prognosis Scoring System

LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique

LDAC : Low dose of AraCytine

LMMC : Leucémie Myélomonocytaire Chronique

NK : Natural KOMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

OS : Overall survival

R-IPSS : Revised International Prognosis Scoring System

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMD-EB : Syndrome Myélodysplasique avec Excès de Blastos

SMP : Syndromes Myéloprolifératifs

WPSS : WHO-Based Prognosis Scoring System

TABLE DES MATIERES

Contenu

RESUME	2
ABREVIATIONS	13
ICONOGRAPHIE	15
INTRODUCTION :	16
I/ GENERALITES :	16
II/ PHYSIOPATHOLOGIE :	17
III/ Critères diagnostiques et classifications :	20
IV/ Classification pronostique	23
V/ PRINCIPES DE TRAITEMENT	26
VI/ SMD, infections et azacitidine	30
Introduction	32
Materials & Methods	33
<i>I Patients and data:</i>	33
<i>II Definitions:</i>	34
<i>III Statistical analysis:</i>	34
Results	36
<i>I Baseline characteristics:</i>	36
<i>II Infectious events description:</i>	39
<i>III Predictive factors:</i>	40
<i>IV Azacitidine infectious risk score (AIRS)</i>	45
<i>V Prognostic impact of infection:</i>	46
Discussion	48
Conclusion	50
DISCUSSION :	51
CONCLUSION :	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

ICONOGRAPHIE

<i>Figure 1 – Taux d'incidence des SMD selon l'âge, données du SEER²</i>	<i>16</i>
<i>Figure 2 – Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques,(Adès et al 2014) .</i>	<i>17</i>
<i>Figure 3 – Architecture génomique des syndromes myélodysplasiques (Papaemmanuil et al., 2013)</i>	<i>18</i>
<i>Figure 4 – Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes (Arber et al 2016)</i>	<i>21</i>
<i>Figure 5 – Diagram depicting myeloid disorders with clinical and genetic features shared with MDS and the degree to which they are driven by proliferative and immunologic mechanisms.¹⁴</i>	<i>22</i>
<i>Figure 6 – Flowchart of study population.....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 7 – Description of infectious events.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 8 – ROC curves of Azacitidine Infectious Risk Score for SIE and 1y-SIFS</i>	<i>46</i>
<i>Figure 9 – OS according to occurrence of Serious Infectious Event</i>	<i>47</i>
<i>Figure 10 – OS according to occurrence of all-grade Infectious Event.....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 11 – OS according to occurrence of "Mild Infectious Event"</i>	<i>47</i>
<i>Figure 12 – OS according to Azacitidine Infectious Risk Score.....</i>	<i>47</i>

INTRODUCTION :

I/ GENERALITES :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales malignes de la cellule souche myéloïde. Ces syndromes sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies, d'anomalies morphologiques, cytogénétiques et/ou moléculaires des cellules du sang et de la moelle osseuse et peuvent évoluer, pour 30% d'entre eux, vers une leucémie aigüe myéloblastique (LAM).¹

Les syndromes myélodysplasiques touchent préférentiellement les sujets âgés : l'incidence est d'environ 4/100000 habitants en population générale mais augmente significativement après 60 ans (9.3/100000 entre 60 et 69 ans, 30.2 entre 70 et 79 ans et 59.8 au-delà de 80 ans).²

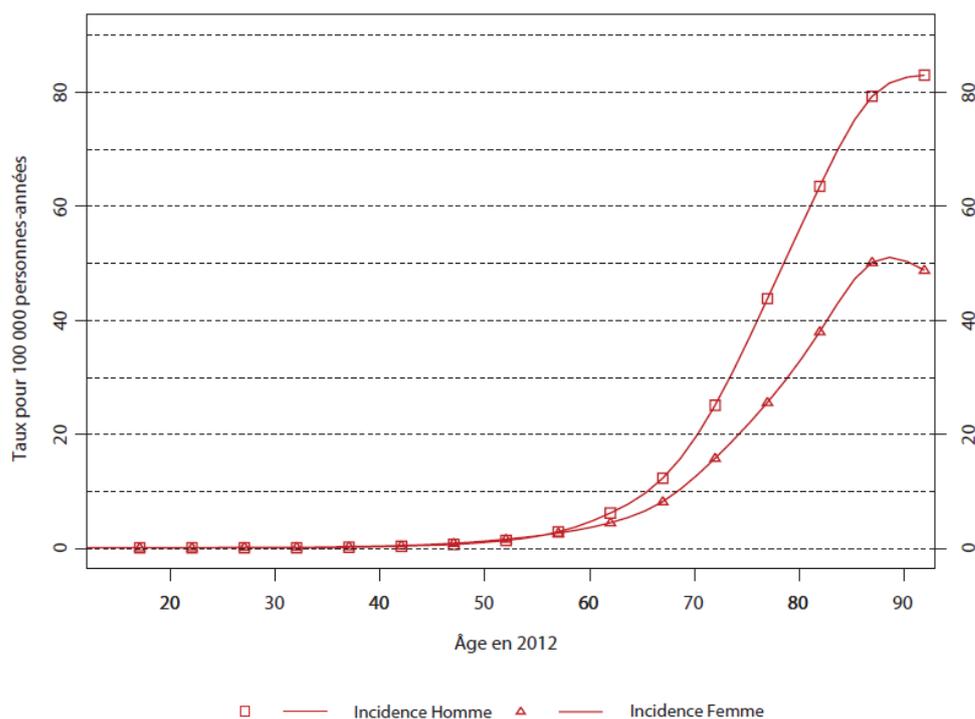


Figure 1 – Taux d'incidence des SMD selon l'âge, données du SEER²

Le caractère secondaire des SMD n'est retrouvé que dans 15% des cas. Il peut être consécutif à certaines maladies congénitales comme le syndrome de Down, la

neurofibromatose de type I, la dyskératose congénitale, l'anémie de Fanconi ou de Blackfan-Diamond.

Les SMD peuvent apparaître après un traitement par chimiothérapie (agents alkylants, anti-topoisomérases II, analogue des purines) ou radiothérapie, ou une exposition professionnelle ou environnementale (benzène, rayonnements ionisants, produits agrochimiques). Le tabac a également été retrouvé comme facteur de risque de survenue de SMD (HR=1.45, IC95%[1.25-1.68]).³

II/ PHYSIOPATHOLOGIE :

Le modèle actuel de la pathogénèse des SMD repose sur plusieurs étapes. Premièrement, l'acquisition par une cellule souche hématopoïétique d'anomalies lui conférant un avantage de croissance aboutissant à l'expansion de clones porteurs d'anomalies morphologiques et soumis à une apoptose excessive, responsable d'une hématopoïèse inefficace.

L'apparition secondaire d'anomalies de la régulation du cycle cellulaire est à l'origine de l'émergence de clones résistants à l'apoptose, pouvant conduire à la transformation en LAM.

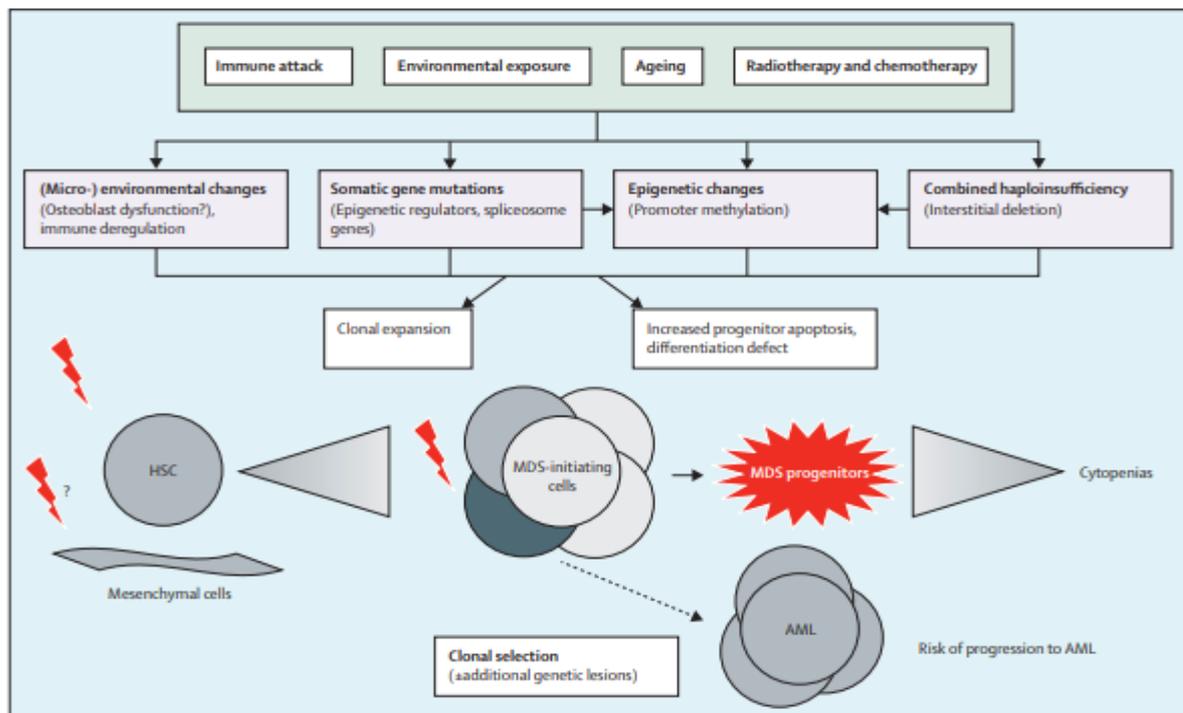


Figure: Pathogenesis of myelodysplastic syndromes

Figure 2 – Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques, (Adès et al, 2014)

a. Aspects génétiques :

Les cellules souches hématopoïétiques de patients myélodysplasiques présentent dans 50 à 60% des cas une anomalie chromosomique (retrouvée sur caryotype ou en fluorescence par hybridation in-situ) : il peut s'agir de délétions chromosomiques partielles (délétions 5q, 20q) ou complètes (monosomies), de trisomies ou de translocations.

L'amélioration des techniques de biologie moléculaire a permis une meilleure caractérisation des gènes mutés de façon récurrente dans les SMD.

Ces gènes sont le plus souvent impliqués dans la régulation épigénétique par méthylation ou hydroxyméthylation de l'Acide desoxyribonucléique (DNMT3A, TET2, IDH1 et IDH2) ou des histones (EZH2, UTX, ASXL1) ou des facteurs de transcription (TP53, ETV6, RUNX1). Et de façon très spécifique des SMD (en particulier les formes avec présence de sidéroblastes en couronne) ou des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, dans la régulation de l'épissage (SF3B1, SRSF2).⁴

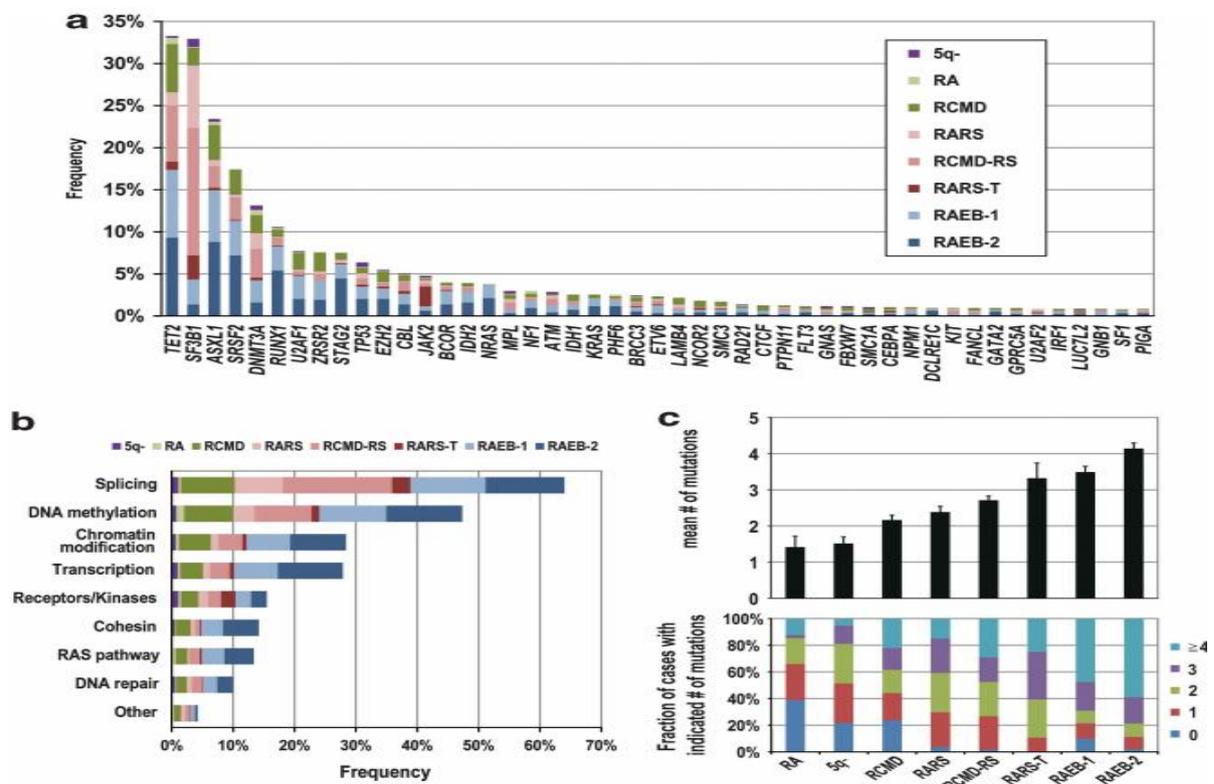


Figure 3 – Architecture génomique des syndromes myélodysplasiques (Papaemmanuil et al., 2013)

b. Aspects épigénétiques :

Les altérations épigénétiques correspondent à des changements dans l'expression de certains gènes sans mutation retrouvée sur les gènes concernés. Ces altérations reposent sur la modification des histones, la méthylation de l'ADN (en particulier des cytosines présentes dans les îlots CpG) et la régulation des acides ribonucléiques (ARN) non codants.

L'activation de gènes hyperméthylants a été associée à une répression de l'expression de certains gènes dits « suppresseurs de tumeurs » qui interviennent de façon physiologique dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire. Ainsi, l'hyperméthylation de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (p15INK4a), de l'apoptose (DAPKinase), de l'adhésion cellulaire (E-cadhérine) ou de la production de cytokines (SOCS1) est à l'origine d'un phénotype cellulaire aberrant mais aussi d'une instabilité génomique qui favorise l'évolution vers une LAM.⁵⁻⁷

c. Le microenvironnement et la réponse immunitaire

Les myeloid-derived suppressor cells (MDSC), cellules myéloïdes immatures décrites surtout dans le microenvironnement tumoral, sont aussi décrites dans les SMD. Elles ont des propriétés immunosuppressives sur les lymphocytes T et NK, diminuant ainsi, la surveillance anti tumorale. Ces cellules ont également un effet pro-apoptotique sur les progéniteurs myéloïdes et entraîneraient via un stress oxydatif accru, une instabilité chromosomique. Des études décrivent une lymphopénie T CD4+ (en particulier des sous populations T régulatrices) et des anomalies fonctionnelles des cellules NK. Cette répartition serait responsable des manifestations auto-immunes. En effet, les SMD sont fréquemment associés à certaines maladies systémiques, comme la polychondrite atrophique, les arthrites séronégatives, les vascularites cutanées et aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).⁸⁻¹¹

III/ Critères diagnostiques et classifications :

Le diagnostic de SMD impose la présence d'au moins une cytopénie associée à :

- la présence d'une dysplasie médullaire (après élimination d'une dysplasie réactionnelle : carencielle ou toxique) et/ou
- la présence d'un excès de blastes médullaires (5-19%) et/ou
- d'anomalies cytogénétiques caractéristiques

a. Classification FAB :

La première classification des SMD a été publiée en 1982 par le groupe FAB (French American British) et classe les SMD en 5 groupes selon l'aspect morphologique de la moelle osseuse et la présence ou non de blastes sanguins. Ainsi, l'on distingue :

- les anémies réfractaires
- les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronnes (si présence de sidéroblastes en couronne >15%)
- les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), où l'on distingue les formes myélodysplasiques et les formes myéloprolifératives
- les anémies réfractaires avec excès de blastes ou AREB (blastose médullaire entre 5 et 19%)
- les anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation ou t-AREB (si blastose médullaire 20-30% et/ou blastose sanguine >5%).

b. Classification OMS 2008 :

La classification OMS 2008 modifie cette première classification en y intégrant notamment la cytogénétique.¹²

Ainsi, l'on distingue les cytopénies réfractaires avec dysplasies uni- ou multilignées, les SMD avec délétion 5q, les AREB, séparées en AREB-1 (entre 5 et 9% de blastes) et AREB-2 (entre 10 et 19% de blastes) et les SMD inclassables.

Les LMMC rejoignent le groupe des syndromes myélodysplasiques-syndromes myéloprolifératifs (SMD-SMP). Les AREB en transformation et les SMD secondaires à un traitement (TR-myeloid neoplasms) rejoignent le groupe des leucémies aiguës myéloïdes.

c. La classification OMS 2016 :

La classification OMS 2016 fait disparaître les termes « d’anémie réfractaire » ou de « cytopénies réfractaires » au profit de « syndrome myélodysplasique » en raison de l’absence de corrélation forte entre dysplasie d’une lignée et les cytopénies périphériques correspondantes. La présence de la mutation SF3B1 est également recherchée pour définir les SMD avec sidéroblastes en couronne.¹³

Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If SF3B1 mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Figure 4 – Classification OMS 2016 des hémopathies myéloïdes (Arber et al, 2016)

d. Difficultés diagnostiques :

Malgré des critères diagnostiques en apparence précis, la caractérisation de certaines hémopathies myéloïdes peut se heurter à certaines difficultés :

- La distinction entre SMD hypoplasiques et aplasies médullaires idiopathiques ou constitutionnelles, bien que la biologie moléculaire pourrait aider (mutations BCOR ou PIGA vs mutations d'épissage)
- Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs ou SMD/SMD comme la LMMC
- La difficile quantification des blastes, en particulier en présence d'un excès d'érythroblastes, permettant de distinguer SMD-EB2 et LAM.
- La distinction entre hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), cytopénies clonales de signification indéterminée (CCUS) et syndromes myélodysplasiques peut également être floue, en cas de critères incomplets pour un SMD.

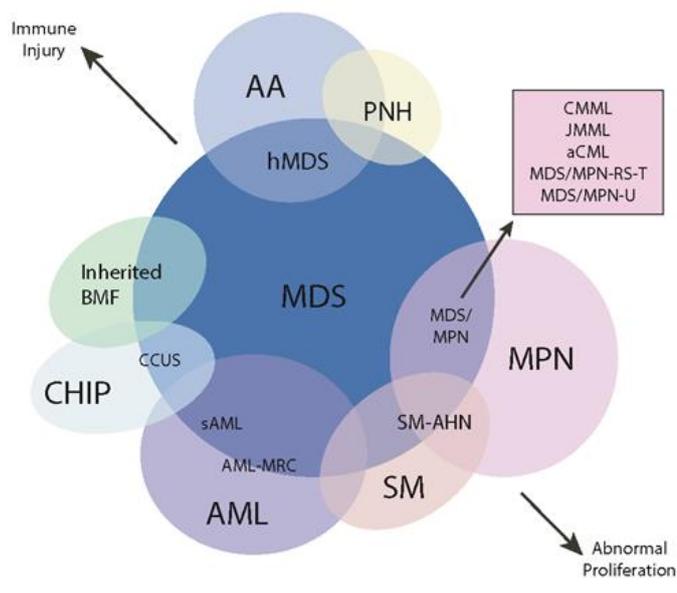


Figure 5 – Syndromes myélodysplasiques, formes frontalières et diagnostics différentiels¹⁴

IV/ Classification pronostique

a. IPSS

Première classification pronostique des SMD, l'International Prognostic Scoring System a été développé en 1997, à partir d'une analyse rétrospective sur 816 patients atteints de SMD afin de prédire le risque de transformation en leucémie aigüe et la survie globale.

Cette classification prend en compte le pourcentage de blastes médullaire, la cytogénétique et le nombre de cytopénies. Elle reste utilisée, notamment pour définir l'indication de certains traitements (notamment le 5-azacitidine).

b. R-IPSS

Le score R-IPSS (revised-International Prognostic Scoring System), construit en 2012 à partir d'une cohorte de 7012 patients dans 11 pays, classe les patients en 5 groupes à risque (de très faible à très élevé) selon la profondeur des cytopénies et les caractéristiques cytogénétiques. ¹⁵.

* pour le caryotype : ● bon pronostic : – caryotype normal – perte de l'Y – délétion 5q – délétion 20q ● mauvais pronostic : – anomalies complexes (3 anomalies ou plus) – anomalies du 7 ● pronostic intermédiaire : – autres situations cytogénétiques

* cytopénies PNN < 1 800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, Hb < 10 g/dL.

	0	0.5	1	1.5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Caryotype*	bon	intermédiaire	mauvais		
Cytopénies	0/1	2/3			

Score pour les groupes de risque :
Bas : 0 ; INT 1 : 0.5 – 1 ; INT 2 : 1.5 – 2 ; haut : ≥ 2.5

International MDS Risk Classification

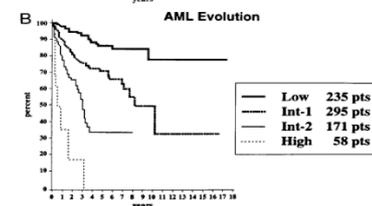
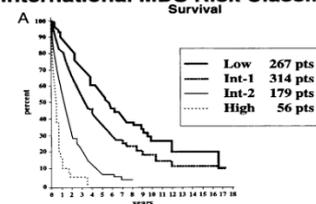


Table 1 – Score IPSS (Greenberg et al, 1997)

Groupe pronostique	Anomalies cytogénétiques	Survie	25% d'évolution en LAM	Hazard ratio survie / LAM (cohorte R-IPSS)	Hazard ratio survie /LAM (cohorte cytogénétique)
Very good	-Y, del(11q)	5,4	Non atteinte	0,7/0,4	0,5/0,5
Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,4	1/1	1/1
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double ou clones indépendants	2,7	2,5	1,5/1,8	1,5/2,2
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q), complexe : 3 anomalies	1,5	1,7	2,3/2,3	2,6/3,4
Very poor	>3 abnormalities	0,7	0,7	3,8/3,6	4,2/4,9

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
Blastes médullaires	≤ 2%		>2 - < 5%		5-10%	>10%	
Hémoglobine g/dL	≥ 10		8-<10	<8			
Plaquettes	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrophiles	≥0,8	<0,8					

Catégorie de risque	Score	Survie médiane (années)	Temps à 15% de transformation en LAM (années)
Very low	≤1,5	8,8	Non atteinte
Low	>1,5-3	5,3	10,8
Intermediate	>3-4,5	3	3,2
High	>4,5-6	1,6	1,4
Very High	>6	0,8	0,73

Tableau 2 – Score r-IPSS (Greenberg et al, 2012)

c. WPSS

Enfin le score WPSS (WHO-based Prognostic Scoring System) a été élaboré en 2007 à partir de 2 cohortes de patients (italienne et allemande). Il reprend la classification OMS, la cytogénétique (classification identique au score IPSS) et la dépendance transfusionnelle (définie par la transfusion d'au moins 1 culot érythrocytaire toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois).¹⁶

Table 2. WHO Classification-Based Prognostic Scoring System for MDS

Variable	0	1	2	3
WHO category	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	—
Transfusion requirement†	No	Regular	—	—

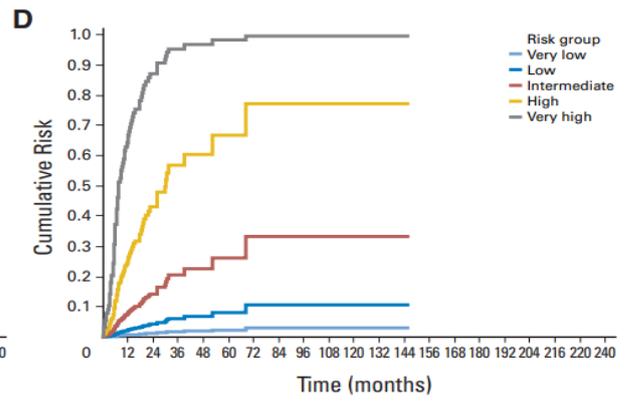
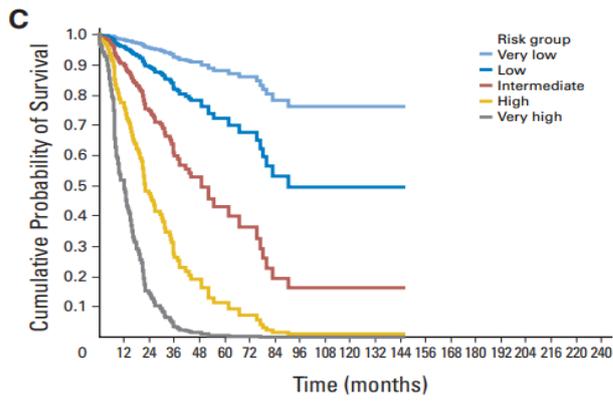


Tableau 3 – Score WPSS (Malcovati et al, 2007)¹⁶

V/ PRINCIPES DE TRAITEMENT

a. Les SMD de bas risque (IPSS \leq 1 ou r-IPSS \leq 3)

En raison d'un risque plus faible d'évolution vers une LAM et d'une survie plus importante, le principe de traitement des SMD de bas risque repose sur l'amélioration des cytopénies, en particulier l'anémie, afin d'améliorer la qualité de vie.

Ainsi, l'un des premiers traitements des SMD de bas risque avec anémie symptomatique repose sur les transfusions en culots érythrocytaires, permettant une remontée rapide mais transitoire du taux d'hémoglobine améliorant tout aussi transitoirement les symptômes liés à l'anémie (dyspnée et asthénie) et ainsi la qualité de vie. Cependant le support transfusionnel itératif expose les patients au risque de surcharge en fer post-transfusionnelle, elle-même responsable d'atteintes cardiaques et hépatiques chroniques impactant la qualité de vie et la survie.

Les agents stimulants de l'érythropoïèse ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les SMD de bas risque avec anémie symptomatique. Ils représentent une option intéressante permettant une épargne transfusionnelle. Cependant, leur efficacité est inconstante, en particulier lorsque le dosage sanguin d'érythropoïétine endogène est élevé.^{17,18}

Le lénalidomide possède également une AMM pour « le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q)».

Cette AMM fait suite à l'essai de phase III de Fenaux et al, comparant dans des SMD de risque faible et intermédiaire-1 avec délétion 5q, le lénalidomide à 10mg vs. 5mg vs. Placebo. L'étude réalisée sur 205 patients montrait une obtention plus fréquente de l'indépendance transfusionnelle érythrocytaire (56.1% vs. 42.6% vs. 5.9%).¹⁹ Comme précisé dans le libellé AMM, le lénalidomide efficace surtout dans les SMD présentant une délétion 5q sans autre anomalie cytogénétique ou de biologie moléculaire (notamment de TP53). De plus, ce traitement expose à un risque de

thrombocytopénie et de leuconéutropénie nécessitant une adaptation posologique ou un arrêt de traitement.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement potentiellement curatif, peut être discutée chez les patients de moins de 65-70 ans ayant un donneur en cas de cytopénies sévères réfractaires.

b. Les SMD de haut risque (IPSS \geq 1.5 ou r-IPSS \geq 3)

A l'inverse, les SMD de haut risque se distinguent par une évolution rapide vers une LAM et une survie moindre.

A ce jour, le seul traitement curatif, repose sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle consiste en l'administration d'une chimiothérapie de conditionnement suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur HLA-compatible. La chimiothérapie de conditionnement a pour but d'avoir un effet anti-tumoral et immunosuppresseur (afin de favoriser la prise de greffe). La réinjection de cellules souches permet la reconstitution d'une hématopoïèse efficace ainsi que d'induire une réponse anti-tumorale du greffon (effet « graft versus leukemia » ou GvL).

Ce traitement reste marqué par une importante mortalité liée à la procédure en particulier chez les patients âgés ou présentant des comorbidités. Les premières études évaluant le pronostic des patients atteints de MDS allogreffés retrouvait des taux de survie globale à 4 ans de 31% avec une mortalité sans rechute à 4 ans de 36%²⁰ et une survie globale à 3 ans de 34.3% et une NRM 42.3% à 3 ans dans une autre étude.²¹

Chez les patients inéligibles à l'allogreffe de CSH, du fait de leur âge ou de comorbidités majeures, les traitements reposaient sur l'administration d'une chimiothérapie intensive ou de faibles doses de cytarabine (LDAC) permettant de faibles taux de réponse (de l'ordre de 30%) avec une toxicité importante, sans gain de survie.^{22,23}

Le traitement de référence actuel repose sur l'utilisation d'agents hypométhylants (HMA). Le rationnel de leur utilisation est basé sur l'existence dans les cellules clonales de SMD d'une hyperméthylation, responsable d'une perte d'expression, de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (p15INK4a), de l'apoptose (DAPKinase), de l'adhésion cellulaire (E-cadhérine) ou de la production de cytokines (SOCS1) à l'origine d'un phénotype aberrant aboutissant à l'apparition d'un SMD. L'utilisation d'HMA permettrait l'expression de ces gènes, à l'origine de phénomènes de différenciation, d'apoptose, de sénescence.

L'azacitidine est un analogue de la pyrimidine induisant une hypométhylation de l'ADN et une diminution de sa synthèse, entraînant une apoptose des cellules hématopoïétiques clonales.

L'étude AZA-001 de Fenaux, en 2009 incluait 358 patients (âge médian 69 ans) ayant un SMD de haut risque, une LAM (20 à 30% de blastes médullaires) ou une LMMC avec au moins 10% de blastes médullaires, non éligibles à une allogreffe de CSH. Les patients étaient randomisés entre un traitement par azacitidine et un traitement conventionnel laissé au choix de l'investigateur (chimiothérapie intensive, LDAC, ou l'absence de traitement actif. L'azacitidine était administré par voie SC à la dose de 75 mg/m²/j pendant 7 jours tous les 28 jours. La médiane de survie globale (critère principal) était de 24,5 mois dans le groupe azacitidine contre 15 mois dans le groupe traitement conventionnel, soit un gain absolu de 9,4 mois (p = 0,0001). A deux ans, le taux de survie globale était de 50,8% dans le groupe azacitidine contre 26,2% dans le groupe traitement conventionnel (p < 0,0001). Le délai médian avant décès ou transformation en LAM était de 13 mois dans le groupe azacitidine contre 7,6 mois dans le groupe traitement conventionnel (p = 0,0025). Le délai médian de survie sans progression était de 14 mois dans le groupe azacitidine contre 8,8 mois dans le groupe traitement conventionnel. La réponse globale (complète et partielle) déterminée selon les critères de l'International Working Group (IWG) était de 7% (12/179) dans le groupe azacitidine (dont 4% de rémission complète) contre 1% (2/179) dans le groupe traitement conventionnel (P = 0,0113).²⁴

Ainsi l'azacitidine a obtenu une AMM dans les SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé (IPSS), les LMMC avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif et les LAM entre 20-30% de blastes, avec un service médical rendu important et une amélioration du service rendu importante.

La décitabine appartient également à la famille des agents hypométhylants. L'étude EORTC-06011 évaluait la Décitabine contre une prise en charge symptomatique optimale chez 233 patients atteints de SMD de haut risque de plus de 60 ans non éligibles à une chimiothérapie intensive. Cette étude a montré une supériorité de la décitabine en termes de réponse partielle ou complète (19% vs 0%) et d'amélioration hématologique (15% vs 2%) sans bénéfice significatif sur la survie (HR=0.88 95%CI [0.66-1.17], p=0.38).²⁵ A ce jour, la décitabine ne possède pas d'AMM en France.

VI/ SMD, infections et azacitidine

Une étude américaine sur 1,4 millions de patients de plus de 65 ans inclus dans le programme d'assurance santé MEDICARE montrait une incidence plus importante d'épisodes infectieux dans la population atteinte de SMD (n=512) qu'il s'agisse de sepsis (22,5% vs. 6,1%, $p < 0,001$), de pneumonies (39,8% vs. 19,8%, $p < 0,001$), de pyélonéphrites (3,5% vs. 1,4%, $p < 0,001$), de colites (7,4% vs. 3,5%, $p < 0,001$) ou d'infection des parties molles (30,9% vs. 19,5%, $p < 0,001$).²⁶ Dans l'étude AZA-001 précédemment citée, le taux d'infections nécessitant une antibiothérapie intraveineuse était de 0,6/patient.année (IC95% [0,49-0,73]) contre 0,92 (IC95% [0,74-1,13]) dans le groupe traitement conventionnel (chimio intensive, LDAC ou traitement symptomatique optimal) avec un risque relatif de 0,66 (IC95% [0,49-0,87], $p = 0,0032$) en faveur de l'azacitidine. Cependant, on ne retrouvait pas de différence significative lorsque l'azacitidine était comparée au traitement symptomatique (0,66 vs. 0,61, $p = \text{NS}$).²⁴

Plusieurs études ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs d'infection chez les patients sous azacitidine. Dans l'étude de Merkel et al, l'anémie $< 100\text{g/l}$ la thrombocytopénie $< 20\text{G/l}$ et un caryotype défavorable étaient associés à un risque d'infection plus important chez 184 patients atteints de SMD de haut risque ou de LAM sous azacitidine.²⁷

L'étude d'Ofran et al, sur 173 patients atteints de SMD ou de LAM retrouvait une augmentation des épisodes infectieux après 1 cycle d'azacitidine chez des patients traités 7 jours par cycle contre 5 jours (34% vs 14,9%, $p = 0,008$).²⁸

Falantes et al, ont également publié une étude rétrospective analysant l'incidence et les facteurs associés à la survenue d'infections chez des patients traités par Azacitidine pour un SMD ou une LAM entre 2009 et 2012. Sur 64 patients inclus, 46 étaient traités en 1ère ligne, et 18 avaient reçu une chimiothérapie intensive préalable. 31 (48%) patients avaient eu au moins 1 épisode infectieux et 72 épisodes pour 523 cycles d'azacitidine avaient été reportés. Les infections respiratoires étaient le type d'infection le plus fréquemment rencontrés devant les infections des tissus mous et les infections urinaires. Dans cette étude, la neutropénie $< 0,5\text{G/l}$ n'apparaissait pas comme facteur associé à la survenue d'infection. Les patients

ayant reçu une chimiothérapie intensive antérieure présentaient un risque augmenté d'infections/cycle (27% vs 10%, p=.0001).²⁹

L'étude de Madry et al, identifie de façon rétrospective sur 298 patients atteints de SMD, LAM ou LMMC traités par azacitidine en 1^{ère} ligne, la neutropénie<0.8G/l, la dépendance transfusionnelle, l'albuminémie (<35g/l), le Performans status>1 et la thrombocytopenie<50G/l comme facteurs indépendants d'infections grade III ou IV selon le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).³⁰ et propose un modèle prédictif d'infection lors des 3 premiers cycles de traitement, identifiant ainsi des patients à haut risque (73% de risque d'infections) et des patients à risque plus faible (23%).

Le principal inconvénient de ces études est qu'elles étudient de façon indifférenciée des cohortes hétérogènes, avec des patients atteints d'hémopathies différentes (LAM SMD et LMMC), parfois antérieurement traités par chimiothérapie intensive et éligibles ou non à l'allogreffe.

Ainsi, l'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs d'infection sévère à 1 an chez des patients atteints de syndrome myélodysplasiques de risque intermédiaire-2 ou élevé sous azacitidine en 1^{ère} ligne non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Introduction

Myelodysplastic syndromes are a group of clonal hematopoietic stem cells disorders characterized by ineffective haematopoiesis leading to cytopenia and evolution to acute myeloid leukemia.¹ Azacitidine (hypomethylating agent) is currently the main therapeutic option for higher risk MDS patients, especially, beyond 70 years, or with significant comorbidities.²⁴

Infections are common and can be a direct cause of death (2nd from 12.3% to 19.1% in patients with IPSS \geq 1.5) or treatment discontinuation leading to disease progression transformation or death.³¹

Previous studies have been published about infection occurrence and predictive factors of infectious events among patients treated with azacitidine but deal with heterogeneous groups of patients with MDS, CMML or AML, treated frontline or as salvage regimen, eligible or ineligible for allo-HSCT.^{27-30,32-34}. In addition, there is no recommendation for antimicrobial prophylaxis in patients with MDS treated with azacitidine.

The aim of this study was to identify predictive factors of serious infectious events occurring the first year of treatment for patients with higher risk MDS treated frontline with azacitidine and ineligible for allogenic HSCT.

Materials & Methods

I Patients and data:

We conducted a non-interventional retrospective multicentre study with patients with higher-risk MDS from 4 hospitals (Angers, Le Mans, Orléans, Tours) treated frontline with azacitidine monotherapy.

Exclusion criteria were:

- Eligibility for allogenic-HSCT (even if the transplantation was not performed because of progressive disease, or further complication of treatment or disease)
- Previous treatment of MDS by intensive chemotherapy
- Concomitant use of cytotoxic agents

We used hospital pharmacy data in each center to find all patients who were treated with azacitidine from 2010 to 2019. Then, we checked medical records (paper and electronical ones) to assess if they were eligible.

For each patient, we collected birth date, sex, Performans Status, MDS diagnosis (according to WHO 2016 classification), existence of previous myeloid neoplasm (MPN or lower-risk MDS), if the MDS was therapy-related and karyotype.

We reported the existence of the following associate medical conditions : chronic heart disease (CHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus (DM), and use of immunosuppressive drugs using patient medical record.

Use of antimicrobial prophylaxis (posaconazole, penicillin, quinolone, valaciclovir and anti-Pneumocystis drug) was assessed with medical records and drug prescriptions.

Biological data collection was performed at the nearest of azacitidine initiation: blood count, serum ferritin, serum albumin (if serum albumin was not available, albumin measurement by protein electrophoresis was reported).

We calculated IPSS and r-IPSS for each patient with collected data (medullar examination with karyotype, and blood count). Transfusion-related data were collected from regional blood bank (Etablissement Français du Sang, Centre-Pays de la Loire). Red blood cell transfusion dependency was defined as transfusion of ≥ 4 RBC unit 8 weeks before azacitidine initiation (IWG 2018).

We reported for each patient, the occurrence of infectious event, its severity (with serious infectious events defined by an infection needing hospitalization and use of intravenous antimicrobial drug), type of infection, and microbial documentation.

II Definitions:

Serious infectious event: grade ≥ 3 infection according to CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Serious infection free survival: patients who remained alive 365 days after azacitidine initiation without serious infectious event.

Mild infectious event: infection without criterion for serious infectious event.

III Statistical analysis

Primary endpoint was the occurrence of at least one serious infectious event in the first year of treatment (365 days following azacitidine initiation).

Secondary endpoints were:

- 1-year serious infection free survival in the first year
- All-grade infectious event in the first year

Univariate analysis compared baseline characteristics according to the endpoints with binary logistic regression. Significant variables ($p < 0.1$) were included in multivariate analysis and analyzed with backward stepwise selection.

We studied the impact of infectious events on overall survival (defined at the time of azacitidine initiation to death, patients who remained alive were censored at the time of last follow up).

Overall survival curves were estimated with the Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. Multivariate Cox regression was performed to assess prognostic impact of infectious events.

Statistical analysis was performed with SPSS v27 (IBM). The study was approved by regional ethics committee (ERERC, Espace de Réflexion Ethique en Région Centre).

Results

/ Baseline characteristics

Six hundred sixty-six patients were treated with azacitidine from 2010 to 2019, 163 were eligible. (Figure 1)

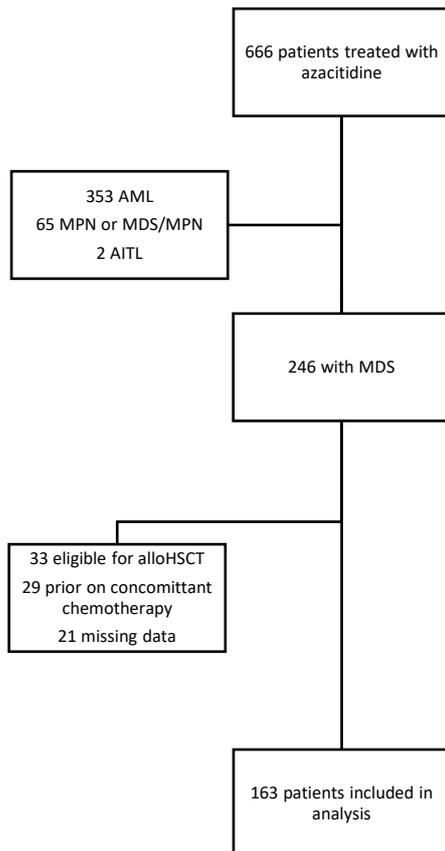


Figure 6 – Flowchart of study population

Baseline characteristics are described in Table 1. Most of patients had MDS with excess of blasts (n=138), 17 had a MDS with multi-lineage dysplasia, 4 had a MDS with ring sideroblasts, one had MDS 5q- with TP53 mutation, one with MDS with single lineage dysplasia, and one with unspecified MDS.

Thirty-seven patients had Therapy-related MDS. Although TR-MDS is part of AML since WHO 2008 classification of myeloid neoplasm, we chose to include TR-MDS in our analysis if percentage of medullar blasts was below 20%. Among them, 7 underwent high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cells transplantation, 10 had fludarabine-based regimens, 5 patients had etoposide-based

regimens. Thirty-six had a previous myeloid disease: 8 had a myeloproliferative neoplasm and 28 had a lower-risk MDS. Cytogenetic examination was performed for 161 patients (for one patient there was a failure of examination and for another one karyotype was not performed): 83 patients had adverse karyotype (poor or very poor according to r-IPSS). IPSS was high (2.5-3) for 53 patients and r-IPSS was high or very high (≥ 5) for 136 patients and very high (≥ 6.5) for 80 patients.

Performans status was higher than 1 for 53 patients, and albuminemia was lower than 35g/l for 40 patients.

Twenty six patients had a pulmonary disease, 40 had chronic kidney disease, 54 chronic heart disease (coronary disease, arrhythmia and/or chronic heart failure), 22 had diabetes mellitus and 30 patients had systemic immunosuppressive treatment (one had IS for liver transplant, the others for autoimmune disorders).

Ninety-four patients had at least one transfusion 8 weeks before azacitidine initiation, including 56 patients who had ≥ 4 packed RBC units in the same period (transfusion dependency).

Table 2 – Baseline characteristics of study population

Variable		n (%)	Variable		n (%)		
Previous myeloid neoplasm	Y	36 (22.2%)	Hemoglobin (g/l)	Mean	92.3		
TR-MDS	Y	37 (23%)		Hemoglobin <100g/l	113 (69.8%)		
WHO 2016	MDS-EB2	95 (58.6%)	RBC Transfusion 8 weeks before AZA(u)	mean	2.96		
	MDS-EB1	43 (26.5%)		RBC Transfusion ≥ 4u	56 (34.6%)		
	MDS-MLD	17 (10.5%)	RBC transfusion ≥ 1u	94 (58.0%)			
	MDS-SLD	1 (0.6%)	Platelets (G/l)	Mean	87.6		
	MDS 5Q-	1 (0.6%)		Platelets <50G/l	70 (43.2%)		
	MDS-MLD-RS	3 (1.9%)					
	MDS-ULD-RS	1 (0.6%)					
	MDS-U	1 (0.6%)					
Karyotype (r-IPSS)	Very good	3 (1.9%)	WBC (G/l)	Mean	3.8		
	Good	42 (25.9%)					
	Intermediate	32 (19.8%)					
	Poor	40 (24.7%)	ANC (G/l)	Mean	1.56		
	Very poor	43 (26.5%)				ANC<0.8G/l	61 (37.7%)
	ND	2 (1.2%)					
Performans status	0	20 (12.3%)	Albumin (g/l)	mean	38.1		
	1	86 (53.1%)		Albumin <35g/l	40 (25%)		
	2	50 (30.9%)	Serum ferritin (µg/l)	mean	1032		
	3	3 (1.9%)		Serum ferritin ≥500µg/l	79 (60.8%)		
	4	0					
	ND	3 (1.9%)					
	CHD	Y		54 (33.3%)	IPSS	mean	2.0
COPD/CRF	Y	26 (16%)	IPSS>2	32.7%			
CKD	Y	40 (24.7%)	r-IPSS	Mean	6.4		
DM	Y	22 (13.6%)	Quinolone	Y	4 (2.5%)		
Immunosuppressive drug	Y	30 (18.5%)	≥1 antibacterial drug	Y	42 (25.9%)		
Posaconazole	Y	21 (14.4%)	Penicillin	Y	4 (2.5%)		
Valaciclovir	Y	53 (32.7%)	Anti Pneumocystis drug	Y	37 (22.8%)		

II Infectious events description:

In the first year of treatment, we reported 169 infectious events (1.34 events for 1 patient.year). 100 patients had at least one event; 54 patients had at least 2 events. 68 had at least one serious infectious event. 64 patients died in the first year, for 37 of them, infection was direct cause or an associate cause of death. Forty seven events were respiratory infections, 18 were urinary tract infections, 16 ENT infections, 12 abdominal (colitis or bile duct infections), 12 skin and soft tissues infections, 8 bloodstream infections, 5 medical device infections (1 vascular prosthesis, 4 central venous catheter), 3 bone or joint infections, 1 endocarditis, 1 meningitidis, 1 node infection, 4 sepsis without localization, 33 events without localization (including neutropenic fever). No germ was found for 67% of infectious events. Bacteria was found in 40 events (22 gram-positive, 18 gram-negative), virus in 4 episodes (2 VZV, 1 MPV, 1 EBV) and 9 fungus (5 suspected pulmonary invasive aspergillosis and 4 proven candidemia), and one Mycobacterium tuberculosis infection.

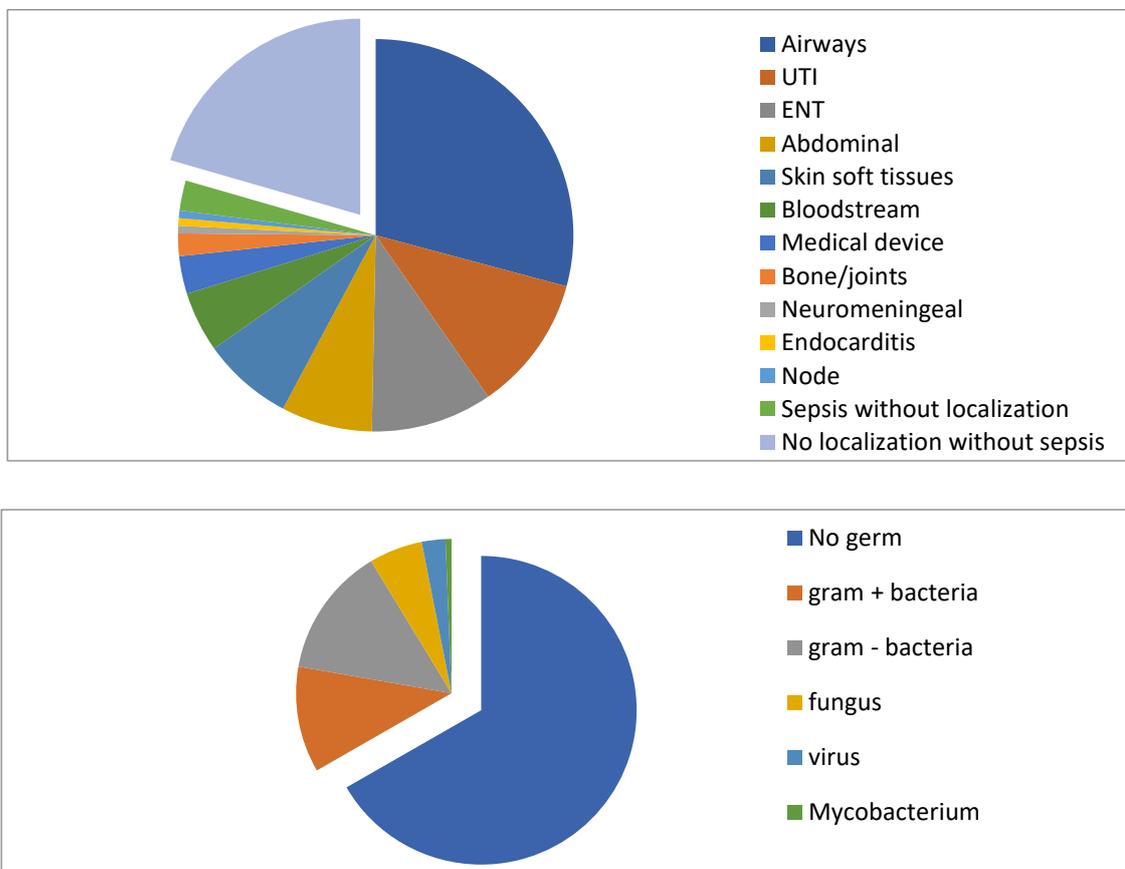


Figure 7 – Description of infectious events.

III Predictive factors:

Serious infectious events (SIE):

In univariate analysis (Table 2), serious infectious events occurrence was associated with therapy related-MDS (HR=2.58 95%CI[1.21-5.46]), adverse karyotype (HR=2.01 95%CI [1.06-3.81]), Hemoglobin<100g/l (HR=2.63 95%CI [1.26-5.47]), platelets<50G/l (HR=3.05 95%CI [1.59-5.83]), serum ferritin≥500µg/l (HR=2.39 95%CI[1.15-4.96]), PS>1 (HR=4.14 95%CI [2.06-8.32]), albuminemia<35g/l (HR=3.25 95%CI[1.54-6.85]), COPD or CRF (HR=2.73 95%CI [1.21-6.18]). Red blood cell transfusion dependency as defined by IWG 2018 criteria was not significantly associated with serious infections (HR=1.85 95%CI[0.96-3.56], p=0.067) but transfusion of ≥1 packed red blood cells unit (pRBCu) 8 weeks before azacitidine onset was a significant factor (HR=2.93 [1.50-5.71], p=0.001). Serious infection occurrence was not associated with neutropenia<0.5G/l (HR=1.07 95%CI[0.48-2.38], p=0.867) or use of antimicrobial prophylaxis: antifungal (p=0.575), antiviral (p=0.204) or antibacterial (p=0.619).

In multivariate analysis with stepwise backward selection, occurrence of SIE in the first year of treatment was associated with Platelets<50G/l (HR=2.57 95%CI[1.10-5.99]), PS>1 (HR=3.61 95%CI[1.46-8.89]), TR-MDS (HR=3.80 95%CI[1.30-11.41]) COPD (HR=3.51 95%CI [1.16-10.63]) and transfusion of ≥1 pRBCu (HR=2.23 95%CI [0.89-5.59]).

One-year serious infection free survival (1y-SIFS):

In univariate analysis, 1y-SIFS was associated with TR-MDS (p=0.01, HR 0.35 [0.16-0.78]), hemoglobin<100g/l (p=0.001, HR=0.31 95%CI[0.16-0.63]), platelets<50G/l (p<0.001 HR=0.28 95%CI[0.15-0.55]), PS>1 (p<0.001, HR=0.18 95%CI[0.08-0.39]), albuminemia<35g/l (p=0.002, HR=0.28 95%CI[0.13-0.63]) and transfusion of ≥1 RBC unit 8 weeks before azacitidine (p<0.001, HR=0.20 95%CI[0.10-0.40]). As well as for primary endpoint, neutropenia <0.8G/l (p=0.209) antifungal (p=0.848), antiviral (p=0.944) or antibacterial prophylaxis (p=0.514) were not associated with better outcome.

In multivariate analysis 1y-SIFS was associated with TR-MDS (HR=0.30 [0.10-0.94]), Platelets<50G/l (HR=0.36 95%CI[0.15-0.86]), PS>1 (HR=0.24 95%CI[0.09-0.63]) and transfusion of ≥ 1 pRBCu (HR=0.26 95%CI[0.11-0.63]).

All-grade infectious events (IE):

In univariate analysis, all-grade infections occurrence was associated with adverse karyotype (HR=1.93 95%CI[1.01-3.70]); Hemoglobin<100g/l (HR=2.74 95%CI[1.37-5.45]); Platelets<50G/l (HR=2.36 95%CI[1.21-4.59]); PS>1 (HR=3.45 95%CI[1.65-7.61]); Albuminemia <35g/l (HR=4.12 95%CI[1.69-10.0]); transfusion of ≥ 1 RBCu; COPD (HR=4.09 95%CI [1.34-12.51]) and DM (HR=3.18 95%CI[1.02-9.90]).

In multivariate analysis, all grades infections were associated with adverse karyotype (HR=2.56 95%CI [1.15-5.70]), transfusion of ≥ 1 RBCu (HR=2.69 95%CI[1.21-6.01]) and COPD (HR=3.27 95%CI[0.971-10.98]).

Table 3 – Comparison of variables according to primary endpoint (Serious infectious event)

Variable	Y (n=68)	N (n=94)	HR	p
Previous myeloid neoplasm	16 (23.5%)	20 (21.3%)	1.14 [0.54-2.40]	0.734
TR-MDS	22 (32.8%)	15 (16.0%)	2.58 [1.21-5.46]	0.014
Adverse cytogenetics	42 (61.8%)	41 (44.6%)	2.01 [1.06-3.81]	0.032
PS>1	34 (51.5%)	19 (20.4%)	4.14 [2.06-8.32]	<0.001
Hb<100g/l	55 (80.8%)	58 (61.7%)	2.63 [1.26-5.47]	0.010
Pt<50G/l	40 (58.8%)	30 (31.9%)	3.05 [1.59-5.83]	0.001
ANC<0.8G/l	29 (42.6%)	32 (34%)	1.44 [0.76-2.74]	0.265
SF≥500µg/l	43 (71.7%)	36 (51.4%)	2.39 [1.15-4.96]	0.020
Albumin<35g/l	25 (38.5%)	15 (16.1%)	3.25 [1.54-6.85]	0.002
RBC transfusion dependency	29 (42.6%)	27 (28.7%)	1.85 [0.96-3.56]	0.067
RBC transfusion ≥ 1u last 8w	50 (73.5%)	44 (46.8%)	3.16 [1.61-6.19]	0.001
CHD	23 (33.4%)	31 (33.0%)	1.04 [0.54-2.01]	0.910
COPD	17 (25%)	9 (9.6%)	3.15 [1.31-7.59]	0.011
DM	13 (19.1%)	9 (9.6%)	2.23 [0.89-5.57]	0.085
CKD	21 (30.9%)	19 (20.2%)	1.76 [0.86-3.62]	0.122
IS drug	17 (25%)	13 (13.8%)	2.08 [0.93-4.63]	0.074
Posaconazole	10 (14.7%)	11 (11.7%)	1.30 [0.52-3.26]	0.575
Valaciclovir	26 (38.2%)	27 (28.7%)	1.54 [0.79-2.98]	0.204
Penicillin	2 (2.9%)	2 (2.1%)	1.39 [0.19-10.15]	0.743
Quinolone	2 (2.9%)	2 (2.1%)	1.39 [0.19-10.15]	0.743
Anti-Pneumocystis drug	17 (25.0%)	20 (21.3%)	1.23 [0.59-2.58]	0.578
≥1 antibacterial drug	19 (27.9%)	23 (24.5%)	1.20 [0.59-2.43]	0.619

Table 4 – Comparison of variables according to infectious event occurrence

Variable	Y (n=100)	N (n=62)	HR	p
Previous myeloid neoplasm	23 (23.0%)	13 (21.0%)	1.13 [0.52-2.43]	0.762
TR-MDS	25 (25.0%)	12 (19.4%)	1.41 [0.65-3.06]	0.388
Adverse cytogenetics	58 (58.0%)	25 (41.7%)	1.93 [1.01-3.70]	0.046
PS>1	42 (43.3%)	11 (17.7%)	3.54 [1.65-7.61]	0.001
Hb<100g/l	78 (78.0%)	35 (56.5%)	2.74 [1.37-5.45]	0.004
Pt<50G/l	51 (51.0%)	19 (30.6%)	2.36 [1.21-4.59]	0.012
ANC<0.8G/l	37 (37.0%)	24 (38.7%)	0.93 [0.484-1.786]	0.827
SF≥500µg/l	57 (66.3%)	22 (50%)	1.97 [0.94-4.12]	0.074
Albumin<35g/l	33 (33.4%)	7 (11.3%)	4.12 [1.69-10.04]	0.002
RBC transfusion dependency	40 (40.0%)	16 (25.8%)	1.92 [0.96-3.84]	0.067
RBC transfusion ≥ 1u last 8w	68 (68.0%)	26 (41.9%)	2.94 [1.53-5.67]	0.001
CHD	34 (34.0%)	20 (32.3%)	1.08 [0.55-2.12]	0.819
COPD	22 (22.0%)	4 (6.5%)	4.09 [1.34-12.51]	0.014
DM	18 (18.0%)	4 (6.5%)	3.18 [1.02-9.90]	0.045
CKD	28 (28.0%)	12 (19.4%)	1.62 [0.75-3.49]	0.217
IS drug	19 (19.0%)	11 (17.7%)	1.09 [0.48-2.47]	0.841
Posaconazole	14 (14.0%)	7 (11.3%)	1.28 [0.49-3.37]	0.618
Valaciclovir	33 (33.0%)	20 (32.3%)	1.03 [0.53-2.03]	0.922
Penicillin	3 (3.0%)	1 (1.6%)	1.89 [0.19-18.55]	0.586
Quinolone	3 (3.0%)	1 (1.6%)	1.89 [0.19-18.55]	0.586
Anti- Pneumocystis drug	23 (23.0%)	14 (22.6%)	1.02 [0.48-2.18]	0.951
≥1 antibacterial drug	26 (26.0%)	16 (25.8%)	1.01 [0.49-2.08]	0.978

Table 5 – Comparison of variables according to 1-year infection free survival

Variable	1y-SIFS- (n=88)	1y-SIFS+ (n=74)	HR	p
Previous myeloid neoplasm	20 (22.7%)	16 (21.6%)	0.94 [0.45-1.98]	0.866
TR-MDS	27 (30.7%)	10 (13.5%)	0.35 [0.16-0.78]	0.010
Adverse cytogenetics	51 (58.6%)	32 (43.8%)	0.55 [0.29-1.03]	0.063
PS>1	42 (49.4%)	11 (14.9%)	0.18 [0.08-0.39]	<0.001
Hb<100g/l	71 (80.7%)	42 (56.8%)	0.31 [0.16-0.63]	0.001
Pt<50G/l	50 (56.8%)	20 (27.0%)	0.28 [0.15-0.55]	<0.001
ANC<0.8G/l	37 (42.0%)	24 (32.4%)	0.66 [0.35-1.26]	0.209
SF≥500µg/l	49 (66.2%)	30 (53.6%)	0.59 [0.29-1.20]	0.145
Albumin<35g/l	30 (35.7%)	10 (13.5%)	0.28 [0.13-0.63]	0.002
RBC transfusion dependency	40 (45.5%)	16 (21.6%)	0.33 [0.17-0.66]	0.002
RBC transfusion ≥ 1u last 8w	66 (75%)	28 (37.8%)	0.20 [0.10-0.40]	<0.001
CHD	31 (35.2%)	23 (31.1%)	0.83 [0.43-1.6]	0.577
COPD	18 (20.5%)	8 (10.8%)	0.47 [0.19-1.16]	0.101
DM	16 (18.1%)	6 (8.1%)	0.40 [0.15-1.07]	0.069
CKD	26 (29.5%)	14 (18.9%)	0.56 [0.27-1.17]	0.121
IS drug	20 (22.7%)	10 (13.5%)	0.53 [0.23-1.22]	0.136
Posaconazole	11 (12.5%)	10 (13.5%)	1.09 [0.44-2.74]	0.848
Valaciclovir	29 (33.0%)	24 (32.4%)	0.98 [0.51-1.89]	0.944
Penicillin	2 (2.3%)	2 (2.7%)	1.19 [0.16-8.69]	0.861
Quinolone	3 (3.4%)	1 (1.4%)	0.388 [0.04-3.81]	0.417
Anti- Pneumocystis drug	18 (20.5%)	19 (25.7%)	1.34 [0.64-2.80]	0.431
≥1 antibacterial drug	21 (23.9%)	21 (28.4%)	1.26 [0.63-2.56]	0.514

IV Azacitidine infectious risk score (AIRS)

We built a predictive model to assess risk of serious infections from baseline characteristics. We included variables associated with SIE and 1y-SIFS: TR-MDS, Platelets<50G/l, PS>1, RBC transfusion dependency and COPD.

PS>1 was assigned 2 points weighted score because of the strongest association, TR-MDS and platelets<50G/l 1 point, and transfusion of ≥ 1 RBCu and COPD 0.5pt.

- For occurrence of serious infectious event (primary endpoint):
 - o Area under ROC curve (AUC) was 0,755
 - o AIRS ≥ 1 : Se 85.3%; Sp 44.7%; PPV 52.7%; NPV 80.8%; Youden test 0.26.
 - o AIRS ≥ 3.5 : Se 30.9%; Sp 94.7%; PPV 80.8%; NPV 65.4%; Youden 0.3
- For SIE free survival
 - o AUC was 0.789
 - o AIRS ≥ 1 Se 85.2% Sp 52.7%, PPV 65.0% NPV 75.0% Youden test 0.36
 - o AIRS ≥ 3.5 Se 28.4% Sp 98.6% PPV 96.2% NPV 46.3% Youden test 0.24

Table 6 – Azacitidine Infectious Risk Score

Therapy related-MDS	+1
Platelets<50G/l	+1
Performans Status>1	+2
COPD	+0.5
transfusion ≥ 1 Red blood cell unit in 8 weeks	+0.5

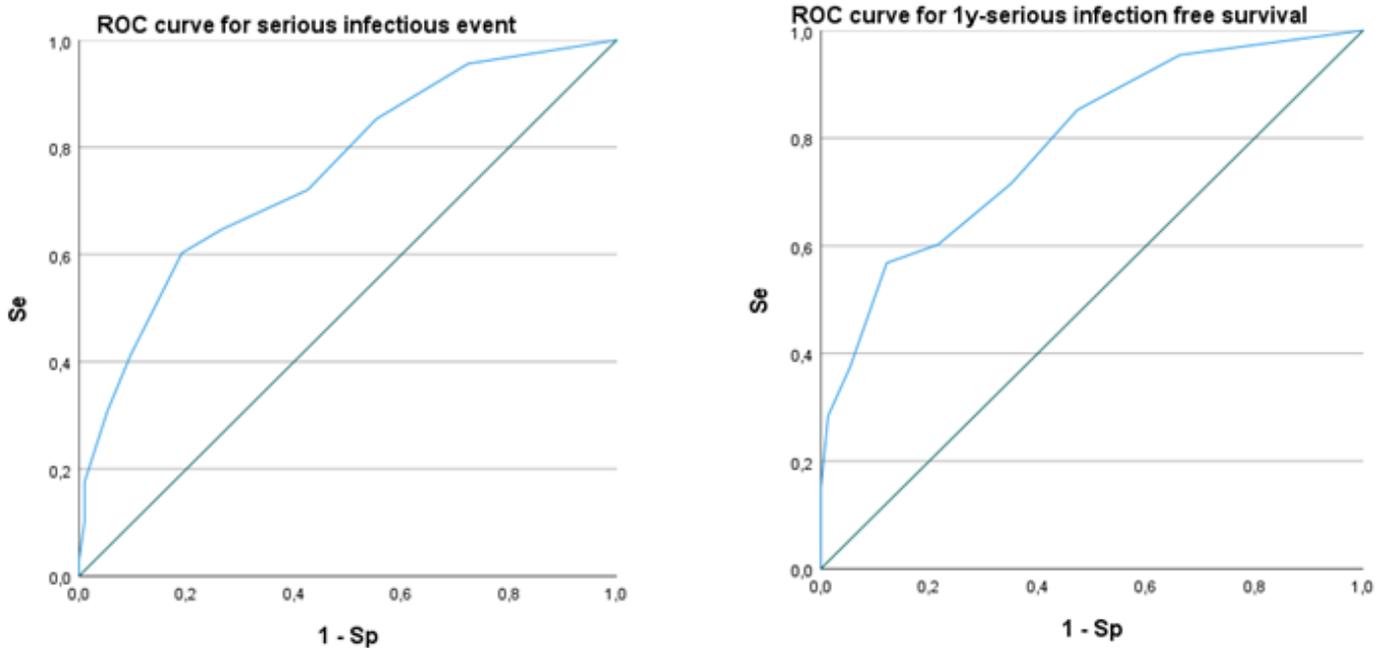


Figure 8 – ROC curves of Azacitidine Infectious Risk Score for SIE and 1y-SIFS

V Prognostic impact of infection:

Median overall survival (OS) of study population was 500 days (95%CI [381-619]). The occurrence of a serious infection was associated with a shorter OS (univariate analysis: ($p < 0.001$) with median OS 238 days (95%CI [202-274]) vs. 847 days (95%CI [719-975]). In multivariate analysis, using a Cox Model (with adjustment on TR-MDS, adverse cytogenetics, hemoglobin $< 100\text{g/l}$, Platelets $< 50\text{G/l}$, PS > 1 , albumin $< 35\text{g/l}$, SF $\geq 500\mu\text{g/l}$, transfusion of ≥ 1 RBCu, COPD and Diabetes) occurrence of serious infectious events is associated with shorter OS ($p < 0.001$, HR=3.01, 95%CI[1.86-4.88]). The occurrence of all-grade infectious event was associated with a shorter OS in univariate analysis ($p < 0.001$ Median OS 1002 days 95%CI [837-1167] vs. 312 days 95%CI [230-394]) as well as in multivariate analysis ($p = 0.005$ HR=1.92 95%CI [1.22-3.03]). The occurrence of mild infectious event was associated with shorter OS in univariate analysis ($p = 0.014$ with median OS 1002 days 95%CI [837-1167] vs. 597 days 95%CI [375-819]) but not in multivariate analysis ($p = 0.502$, HR=1.22 95%CI [0.69-2.15]).

Our Azacitidine Infection Risk Score also predicts OS ($p < 0.001$) with median OS of 857 days 95%CI [681-1033] (AIRS < 1), 370 days 95%CI [234-506] (AIRS 1-3) and 192 days 95%CI [136-248] (AIRS > 3).

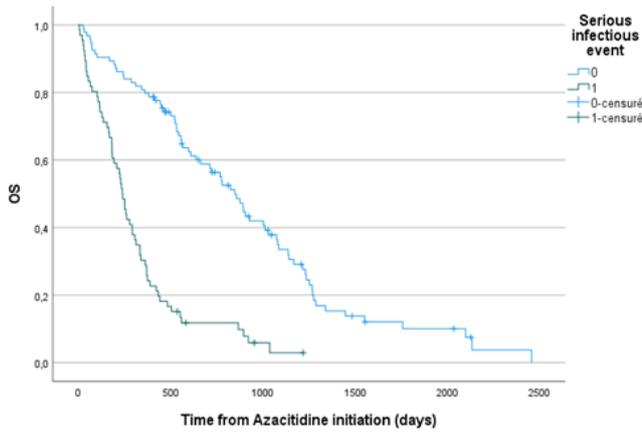


Figure 9 – OS according to occurrence of Serious Infectious Event

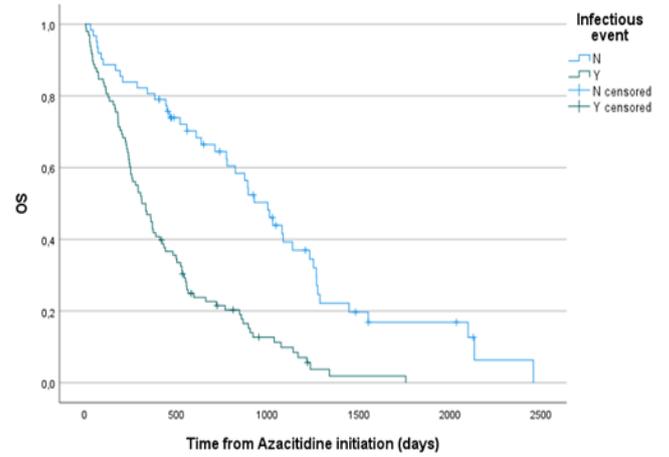


Figure 10 – OS according to occurrence of all-grade Infectious Event

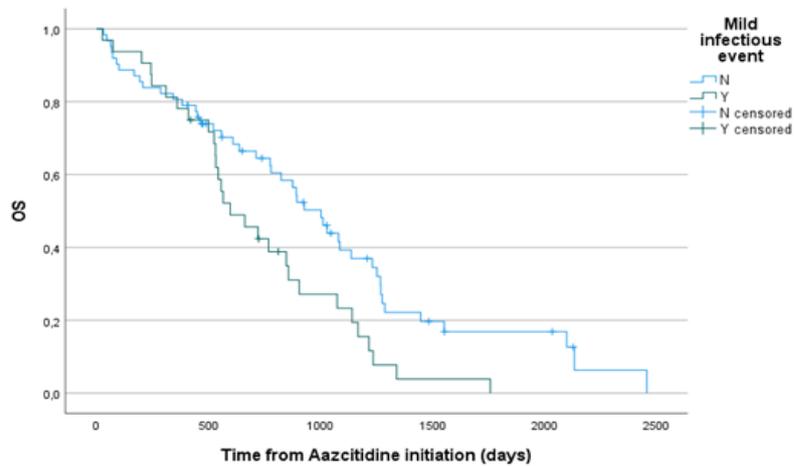


Figure 11 – OS according to occurrence of "Mild Infectious Event"

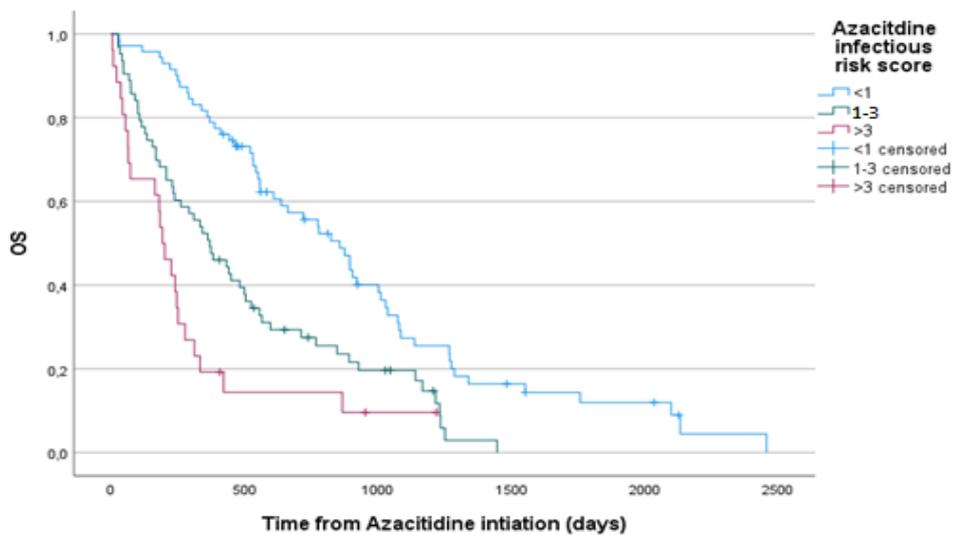


Figure 12 – OS according to Azacitidine Infectious Risk Score

Discussion

In this retrospective study, we found that thrombocytopenia under 50G/l, Performans status above 1, Therapy Related-MDS, COPD and transfusion of ≥ 1 RBCu in the last 8 weeks before azacitidine were independent factors for serious infectious events in the first year of treatment.

Strikingly, and unlike previous studies, leuconeutropenia was not associated with infectious events occurrence, even after adjustment on antibiotic prophylaxis ($p=0.265$ for serious infection occurrence). In MDS, previous experiments showed impaired antimicrobial activity of Neutrophils.^{35–39} Therefore, qualitative alteration of neutrophils may be more important than leuconeutropenia in MDS.

Association between thrombocytopenia and increased infection risk under azacitidine has already been found in previous studies. The rationale of this association has not been fully disclosed. Recent experiments mention a direct role of platelets in antimicrobial immunity. Platelets express on their membrane toll-like receptors able to recognize bacterial molecular patterns (PAMP, LPS, peptidoglycan, CpG islands) and to excrete growth factors (TGF β , PDGF), chemokines, IL1 and antibacterial peptides.⁴⁰ In addition, deep thrombocytopenia could be a marker of MDS severity and associated neutrophil impairment.

Association between transfusion requirement and higher infection risk has already been found in prior studies but mechanisms are not fully understood; transfusion requirement may reflect MDS severity (and by extrapolation severe impairment of antimicrobial function in neutrophils). However, we found stronger association with transfusion of ≥ 1 packed RBC unit in 8 weeks before azacitidine onset than transfusion dependency as defined by IWG 2018 (≥ 4 RBCu in 8 weeks).

Performans status >1 was also strongly associated with infectious events. PS has also been associated with overall survival in MDS and AML patients. It may reflect the combination of several risk factor of infections like undernutrition, comorbidity, and symptomatic anaemia (with dyspnea and fatigue).

Patients with TR-MDS had higher risk for serious infections. We chose to include in our analysis TR-MDS, although WHO 2016 classification considers therapy-related

MDS “t-RAEB” as part AML, current standard of care of “t-RAEB” with medullar blasts is closer to standard of care MDS than AML.

We built a predictive model for infection risk under azacitidine for patients with MDS, with Thrombocytopenia, TR-MDS, Performans Status, COPD and transfusion requirement. Our model has interesting results: AUC was 0.755 for primary endpoint (serious infection risk occurrence) and 0.789 for 1year-serious infection free survival. Although, statistical performance of our model can be improved, it is, currently, the only predictive model for patients treated with azacitidine specific to MDS.

Prior retrospective studies highlighted reduction infectious risk with antimicrobial prophylaxis.^{41,42}

Antimicrobial prophylaxis has not been associated with reduced infection risk, even after adjustment on azacitidine infection risk score. But data about drug compliance and exposure time were not reported. Only prospective study could assess the usefulness of antimicrobial prophylaxis in MDS.

If prophylaxis were found to be useless in MDS treated with azacitidine, the relevance of azacitidine itself in high risk patient should be questioned. Indeed, in our study patients with AIRS>3 had shorter OS (median value 192 days) with 80.8% PPV for serious infectious event and 96.2% PPV for death or serious infectious event in the first year of treatment. This sub-group may not benefit from azacitidine with loss of quality of life due to treatment adverse effects, hospitalizations and transfusion dependency.

Main strengths of our study are multicenter and exhaustiveness of inclusions. In addition, we conducted the first study to evaluate predictive infection with homogeneous population (MDS, with medullar blasts<20%) treated with azacitidine and non-eligible to allo-HSCT. Previous studies focused on patients treated with AML MDS and CMML, with prior intensive chemotherapy regimens or eligible to allo-HSCT.

We can highlight several weaknesses of our work. First: its retrospective aspect, which is source of information biases and missing data. We did not report cause of death because of missing data (in case of death outside referral center, and in many cases, because of multiple interlinked causes). Although occurrence of infectious events is a time-dependent data, we did not measure time-to-event and only reported

event if it occurred within the first year of treatment. We are mindful of loss of statistic power with this method, but data were not available for many events, especially, when patients were cared in other hospital than their referral center. Furthermore, we can ask about the chosen methods for calculation of time-to event survival: at first symptoms, at antimicrobial treatment onset, or at first documentation (clinical, microbial or imaging). In addition, clinical or biological characteristics may change during azacitidine treatment: cytopenia, transfusion dependency may occur or Performance Status increasing. Previous studies used a progressive approach to analyze infectious events risk before each cycle. ⁴³

Conclusion

With this retrospective study, we found that thrombocytopenia under 50G/l, Performance status above 1, Therapy Related-MDS, COPD and transfusion of ≥ 1 RBCu the last 8 weeks before azacitidine onset were independent factors for serious infectious events in the first year of treatment and 1 year severe infection-free survival. Our predictive model based on these variables should be tested on a prospective validation cohort of patients to assess its usefulness.

DISCUSSION :

Dans notre étude, nous avons trouvé qu'une thrombocytopénie < 50G/l, un Performans Status>1, une BPCO, le caractère « therapy related » du SMD (TR-MDS), la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et la transfusion d'un culot érythrocytaire les 8 semaines précédant le traitement par azacitidine étaient des facteurs indépendants d'épisodes infectieux sévères durant la première année de traitement.

Contrairement à plusieurs études antérieures, la neutropénie (dans notre étude définie comme <0.8G/l) n'était pas associée à la survenue d'épisodes infectieux graves ($p=0,265$) ou toute gravité confondue ($p=0,827$), même après ajustement sur l'utilisation d'une antibioprophylaxie (respectivement, $p=0,266$ et $p=0,827$). Dans les syndromes myélodysplasiques, plusieurs études ont souligné la présence d'une altération des fonctions bactéricides des polynucléaires neutrophiles.^{36-39,44} Ainsi, l'altération qualitative des PNN pourrait être plus importante que la neutropénie dans les SMD.

L'association entre thrombocytopénie et risque infectieux accru a déjà été mis en évidence dans de précédentes études. Cette association est encore mal comprise, certaines études avancent une altération qualitative et/ou quantitative des fonctions antimicrobiennes des plaquettes. En effet, les plaquettes, en plus de leur rôle bien connu dans l'hémostase, expriment des Toll-like receptors (TLRs) capables de reconnaître des lipoprotéines et peptidoglycanes bactériens (PAMP : pathogen associated molecular pattern), les lipopolysaccharides bactériens ou les ilots CpG viraux et bactériens. De plus, elles sécrètent en contexte inflammatoire des chimiokines (CXCL4, CXCL12, CXCL5, CCL5), des facteurs de croissance (PDGF, TGF β), et de l'IL1, capables d'activer PNN, monocytes, et lymphocytes, ainsi que des peptides antibactériens.⁴⁰ Les syndromes myélodysplasiques pourraient également causer une altération des fonctions plaquettaires, bien que cela n'ait pas encore été étudié. De plus, la thrombocytopénie profonde pourrait également être un marqueur de sévérité d'un syndrome myélodysplasique et de l'immunodépression qui en résulte.

La dépendance transfusionnelle a également été retrouvée comme associée à un moins bon pronostic et à un risque accru d'infections^{30,45}, bien que les mécanismes

qui sous-tendent cette association n'ont pas encore été élucidés. Le besoin transfusionnel pourrait refléter la sévérité du SMD (et par extrapolation l'altération des fonctions antimicrobiennes des cellules sanguines). Cependant, dans notre étude nous n'avons pas retrouvé d'association solide avec la dépendance transfusionnelle telle que définie par l'IWG 2018 (≥ 4 CE en 8 semaines) mais seulement avec la transfusion d'au moins 1 CE.

Un Performans Status >1 est également solidement associé à la survenue d'infections. Le PS a été également associé à la survie globale des patients atteints de SMD ou de LAM. Il pourrait refléter plusieurs facteurs de risque d'infections comme la dénutrition, la présence de plusieurs comorbidités ainsi que la sévérité de la maladie.

La BPCO était également associée à un risque infectieux accru. Cette association pourrait être secondaire à une immunosuppression locale (bronchique) fréquemment retrouvée dans les BPCO.

Les patients ayant un SMD "therapy related" avaient un risque plus important d'infections sévères (HR=2,58, IC95% [1,21-5,46]) et une survie sans infection sévère moindre (HR=0,30, IC95% [0,10-0,94]). Bien que faisant partie des LAM depuis la classification OMS 2008, nous avons choisi de les intégrer aux SMD dans notre étude si le pourcentage de blastes au diagnostic était $<20\%$, en raison d'une prise en charge actuelle, se rapprochant plus des SMD que des LAM.

Nous avons construit un modèle prédictif de risque infectieux pour les patients atteints de SMD traités par azacitidine à partir de la thrombocytopénie, le caractère « therapy-related », le Performans Status, la présence d'une BPCO et du besoin transfusionnel. Notre modèle présente des résultats intéressants avec une aire sous la courbe de 0,755 pour le critère de jugement principal (survenue d'un épisode infectieux sévère) et de 0,789 pour la survie à 1 an sans infection sévère. Bien que ses performances statistiques puissent être améliorées, notre modèle prédictif est à ce jour le seul s'intéressant à une population de SMD sous azacitidine non éligible à l'allogreffe.

Peu de données existent sur l'utilisation d'une prophylaxie antibactérienne chez les patients atteints de SMD. Une étude coréenne sur 28 patients atteints de SMD de risque INT-1 INT-2 et HIGH sous décitabine retrouvait une différence en termes

d'épisodes fébriles (7% vs. 22%, $p=0,017$) mais sans diminution significative de la durée d'antibiothérapie (8 jours vs 15.5 jours, $p=0,295$) et sans analyse sur une différence en termes de mortalité.⁴² Une autre étude espagnole sur 76 patients traités par azacitidine pour un SMD ou une LAM et recevant une prophylaxie par ciprofloxacine et un azolé à large spectre en cas de neutropénie $<0,5G/l$, retrouvait une diminution des épisodes infectieux, dans ce sous-groupe de patients ($OR=0,1$ $IC95\% [0,02-0,4]$).⁴¹

L'utilisation d'une prophylaxie anti-infectieuse n'a pas été associée à une diminution du risque d'infection dans notre étude. Cependant, nous n'avons pas de données fiables quant à la durée d'exposition ainsi que l'observance médicamenteuse. De plus, l'utilisation de prophylaxie pourrait être délétère en termes d'écologie bactérienne et de risque d'antibiorésistance. De plus, l'utilisation d'antibiotiques peut aussi exposer à une iatrogénie, en particulier dans cette population âgée et potentiellement polymédiquée.

Si la prophylaxie anti-infectieuse s'avérait inutile dans les SMD traités par azacitidine, la pertinence du traitement par azacitidine chez certains patients pourrait se poser. En effet, dans notre étude, les patients avec un score AIRS >3 avait une médiane de survie de 192 jours avec un risque de 96.2% de décès ou de survenue d'un épisode infectieux sévère dans la première année de traitement. Ce sous-groupe pourrait ne pas bénéficier de l'Azacitidine en termes de survie avec une réelle perte de qualité de vie (hospitalisations, transfusions itératives, effets indésirables de la chimiothérapie) sans bénéfice avéré sur la survie.

Les points forts de notre étude reposent sur son caractère multicentrique et l'exhaustivité des inclusions. De plus, nous avons réalisé la seule étude évaluant les facteurs prédictifs d'infection dans cette population homogène (SMD avec moins de 20% de blastes médullaires) traités par azacitidine et non-éligibles à une allogreffe de CSH, alors que les études précédentes étudiaient des patients atteints de SMD, de LAM et de LMMC, ayant pu recevoir une chimiothérapie intensive antérieure et éligibles ou non à une allogreffe.

Nous pouvons souligner plusieurs faiblesses à propos de notre travail. Premièrement, son caractère rétrospectif, source de biais d'information et à l'origine de données manquantes. Ainsi, nous n'avons par exemple, pas reporté les causes de décès en raison de données manquantes. En effet, dans de nombreux cas, le

décès a lieu en dehors du centre référent, les informations relatives aux décès ne parvenant pas toujours au service d'hématologie référent. De plus, les causes de décès sont souvent multiples et intriquées ne permettant pas toujours de formuler une seule origine.

Bien que la survenue d'épisodes infectieux soit une variable temps-dépendante, nous avons recueilli tous les épisodes infectieux survenant dans l'année sans reporter le délai de survenue par rapport à l'introduction d'azacitidine. Nous avons conscience du risque de perte de puissance statistique de cette absence de donnée, avec une telle approche. Cependant, les données n'étaient pas toujours disponibles pour de nombreux évènements, en particulier quand ils survenaient à domicile ou dans un autre centre hospitalier. Enfin, la méthode de calcul du délai de survenue peut poser question : aux premiers symptômes, à l'introduction d'un traitement anti-infectieux ou à la première documentation (clinique, microbiologique, ou radiologique).

Enfin, les caractéristiques cliniques ou biologiques des patients peuvent évoluer sous traitement (altération de l'état général, apparition de cytopénies ou d'une dépendance transfusionnelle), rendant plus difficile l'interprétation des données. Des études précédentes ont ainsi privilégié une approche dynamique afin d'analyser le risque infectieux avant chaque cycle.⁴³

CONCLUSION :

Grace à cette étude rétrospective, nous avons retrouvé que la thrombocytopénie <50G/l, un Performans Status>1, un SMD secondaire à une chimiothérapie, la BPCO, et la transfusion d'au moins 1 CE étaient des facteurs indépendants d'épisodes infectieux sévères et de survie sans infection sévère à 1an. Nous avons construit un modèle prédictif à partir de ces variables, qui devra être testé, idéalement de façon prospective, sur une cohorte de validation pour s'assurer de sa solidité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239-2252. doi:10.1016/S0140-6736(13)61901-7
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2013: myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myeloproliferative disorders (CMD), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2016. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=30&pageSEL=sect_30_intro.01.html.
3. Tong H, Hu C, Yin X, Yu M, Yang J, Jin J. A Meta-Analysis of the Relationship between Cigarette Smoking and Incidence of Myelodysplastic Syndromes. *PLoS ONE*. 2013;8(6). doi:10.1371/journal.pone.0067537
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-3627. doi:10.1182/blood-2013-08-518886
5. Milunović V, Mandac Rogulj I, Planinc-Peraica A, Bulycheva E, Kolonić Ostojić S. The role of microRNA in myelodysplastic syndromes: Beyond DNA methylation and histone modification. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):553-563. doi:10.1111/ejh.12735
6. Khan H, Vale C, Bhagat T, Verma A. Role of DNA Methylation in the Pathogenesis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. 2013;50(1):16-37. doi:10.1053/j.seminhematol.2013.01.001
7. Issa JPJ. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood*. 2013;121(19):3811-3817. doi:10.1182/blood-2013-02-451757
8. Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, et al. IL-17-producing CD4+ T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2009;145(1):64-72. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07593.x

9. Fozza C, Longinotti M. Are T-cell dysfunctions the other side of the moon in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes? *Eur J Haematol*. 2012;88(5):380-387. doi:10.1111/j.1600-0609.2012.01762.x
10. Sugimori C, List AF, Epling-Burnette PK. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome. *Hematol Rev*. 2010;2(1):1-8. doi:10.4081/hr.2010.e1
11. Hebbar M1, Kozlowski D, Wattel E, Mastrini S, Diévert M, Duclos B, Bonaz B, d'Almagne H, Belaiche J, Colombel JF FP. Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases . 1997;33(August):2188-2191.
12. 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. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
13. Arber DA. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;2(20):58-71. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.The
14. Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133(10):1086–1095. doi:10.1182/blood-2018-10-844670
15. Greenberg PL, Tuechler H. Revised international prognostic scoring system for MDS. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465. doi:10.1182/blood-2012-03-420489.The
16. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-3510. doi:10.1200/JCO.2006.08.5696
17. Park S, Greenberg P, Yucel A, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1–risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019;184(2):134-160. doi:10.1111/bjh.15707
18. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic

- patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648-2658. doi:10.1038/s41375-018-0118-9
19. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. RCT lenalidomide vs. placebo in low risk MDS with del(5q). *Blood*. 2011;118(14):3765-3777. doi:10.1182/blood-2011-01-330126.An
 20. 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*. 2010;28(3):405-411. doi:10.1200/JCO.2009.21.8073
 21. Heidenreich S, Ziakos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age \geq 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(1):44-52. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.027
 22. Hellström-Lindberg E, Robèrt K-H, Gahrton G, et al. Low-Dose Ara-C in Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Acute Leukemia Following MDS: Proposal for a Predictive Model. *Leuk Lymphoma*. 1994;12(5-6):343-351. doi:10.3109/10428199409073775
 23. Miller KB, Kyungmann K, Morrison FS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: A phase-III intergroup study. :7.
 24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8
 25. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: Final results of the randomized phase III study of the european organisation for rese. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1987-1996. doi:10.1200/JCO.2010.30.9245

26. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2847-2852. doi:10.1200/JCO.2009.25.2395
27. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: A retrospective multicenter study. *Am J Hematol.* 2013;88(2):130-134. doi:10.1002/ajh.23368
28. Ofran Y, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Higher infection rate after 7- compared with 5-day cycle of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(6):e95-e99. doi:10.1016/j.clml.2015.02.030
29. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(1):80-86. doi:10.1016/j.clml.2013.09.014
30. Mądry K, Lis K, Biecek P, et al. Predictive Model for Infection Risk in Myelodysplastic Syndromes, Acute Myeloid Leukemia, and Chronic Myelomonocytic Leukemia Patients Treated With Azacitidine; Azacitidine Infection Risk Model: The Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(5):264-274.e4. doi:10.1016/j.clml.2019.01.002
31. Nachtkamp K, Stark R, Strupp C, et al. Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2016;95(6):937-944. doi:10.1007/s00277-016-2649-3
32. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1097-1104. doi:10.1007/s00277-017-3001-2
33. Sullivan LR, Sekeres MA, Shrestha NK, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(6):652-657. doi:10.1111/tid.12130

34. Radsak M, Platzbecker U, Schmidt CS, Hofmann WK, Nolte F. Infectious complications in patients with myelodysplastic syndromes: A review of the literature with emphasis on patients treated with 5-azacitidine. *Eur J Haematol.* 2017;99(2):112-118. doi:10.1111/ejh.12883
35. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, Goossens W. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1983;55(2):217-227. doi:10.1111/j.1365-2141.1983.tb01241.x
36. Pollyea DA, Hedin BR, O'Connor BP, Alper S. Monocyte function in patients with myelodysplastic syndrome. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):641-647. doi:10.1002/JLB.5AB1017-419RR
37. Fuhler GM, Blom NR, Coffey PJ, Drayer AL, Vellenga E. The reduced GM-CSF priming of ROS production in granulocytes from patients with myelodysplasia is associated with an impaired lipid raft formation. *J Leukoc Biol.* 2007;81(2):449-457. doi:10.1189/jlb.0506311
38. Prodan M, Tulissi P, Perticarari S, et al. Flow cytometric assay for the evaluation of phagocytosis and oxidative burst of polymorphonuclear leukocytes and monocytes in myelodysplastic disorders. *Haematologica.* 1995;80(3):212-218.
39. Schmidt CS, Aranda Lopez P, Dopheide JF, et al. Phenotypic and functional characterization of neutrophils and monocytes from patients with myelodysplastic syndrome by flow cytometry. *Cell Immunol.* 2016;308:19-26. doi:10.1016/j.cellimm.2016.07.005
40. Middleton E, Rondina MT. Platelets in infectious disease. *Hematology.* 2016;2016(1):256-261. doi:10.1182/asheducation-2016.1.256
41. Lorenzana N, Avila LF, Alonso S, Colado E, Bernal T. The impact of antimicrobial prophylaxis in morbidity and infections during azacitidine treatment. *Ann Hematol.* 2017;96(11):1833-1840. doi:10.1007/s00277-017-3091-x
42. Lee JH, Lee KH, Lee JH, et al. Decreased incidence of febrile episodes with antibiotic prophylaxis in the treatment of decitabine for myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2011;35(4):499-503. doi:10.1016/j.leukres.2010.07.006

43. Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(10):2379-2386. doi:10.1080/10428194.2017.1295141
44. Ito Y, Kawanishi Y, Shoji N, Ohyashiki K. Decline in antibiotic enzyme activity of neutrophils is a prognostic factor for infections in patients with myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1292-1295. doi:10.1086/317470
45. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117(2):403-411. doi:10.1182/blood-2010-06-289280

Vu, le Directeur de Thèse

Pr-Emmanuel GYAN
Hématologie et Thérapie Cellulaire
C.H.R.U. de TOURS - Hôpital Bretonneau
2, Bd Tonnelé 37044 TOURS CEDEX 9
Tél. 02 47 47 37 12 - Fax 02 47 47 38 11
n° ADELI 371051855 - n° RPPS 10001499267

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

BENACHOUR Sami

64 pages – 6 tableaux – 12 figures

Résumé :

Le traitement par azacitidine améliore la survie des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque, mais les infections sont fréquentes et peuvent être à l'origine d'arrêt de traitement et de décès précoces. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs d'épisodes infectieux sévères survenant la première année de traitement. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur 4 hôpitaux français sur des patients traités en 1^{ère} ligne par azacitidine en monothérapie pour un SMD de haut risque, non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les caractéristiques de la maladie, les données transfusionnelles, les comorbidités, la survenue d'épisodes infectieux (sévérité, localisation et documentation microbiologique) ont été rapportées. Cent soixante-trois patients remplissaient les critères d'inclusion sans critère d'exclusion. Dans la première année de traitement, on note 169 épisodes infectieux (1,34 EI/patient.année), 100 patients ont eu au moins un épisode, 68 ont eu au moins 1 épisode infectieux sévère (EIS). En analyse multivariée, la survenue d'EIS était associée à des plaquettes < 50 G/l (HR=2,57 IC95% [1,10-5,99]), un Performans Status > 1 (HR=3,61 IC95% [1,46-8,89]), un SMD « therapy related » (HR=3,80 IC95% [1,30-11,41]), une bronchopneumopathie chronique obstructive (HR=3,51 IC95% [1,16-10,63]) et la transfusion d'au moins 1 culot érythrocytaire les 8 semaines précédant le traitement (HR=2,23 IC95% [0,89-5,59]). Nous n'avons pas retrouvé d'association avec la neutropénie (p=0.265) ou l'utilisation d'une antibioprophylaxie (p=0.619). La survenue d'EIS était associée de façon indépendante à une survie plus courte (p<0.001, HR=3,01 IC95% [1,86-4,88]). Un modèle prédictif d'infection sévère a été construit (Azacitidine Infection Risk Score) avec les variables précédemment citées pour prédire le risque d'EIS avec une aire sous la courbe de 0,755. Ce modèle a également une valeur pronostique (p<0.001) avec des médianes de survie respectives de : 857 jours (IC95% [681-1033]), 370 jours (IC95% [234-506]) et 192 jours (IC95% [136-248]) dans les groupes à risque faible (<1), intermédiaire (1-3) et élevé (>3).

Mots clés :

Azacitidine ; Syndromes myélodysplasiques ; Infections ; Dépendance transfusionnelle ; Antibioprophylaxie

Jury :

Président du Jury : Professeur Olivier HERAULT
 Directeur de thèse : Professeur Emmanuel GYAN
 Membres du Jury : Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT
 Professeur Claude LINASSIER
 Docteur Frédéric BASTIDES

Date de soutenance : 12/10/2020