

Année 2016/2017

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Olivia DOLLEANS**

Née le 05/11/1988 à Neuilly-sur-Seine (92200)

---

#### TITRE

**FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE D'ÉVENEMENTS INFECTIEUX  
CHEZ LES PATIENTS SOUS AZACITIDINE POUR UN SYNDROME  
MYELOYDYSPLASIQUE OU UNE LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE**

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : **Professeur Philippe COLOMBAT**, Hématologie, Transfusion, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

**Professeur Claude LINASSIER**, Cancérologie, Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours

**Professeur Olivier HERAULT**, Hématologie, Transfusion, Faculté de Médecine - Tours

**Docteur Abderrazak EL YAMANI**, PH, Hématologie, Transfusion, Centre Hospitalier - Blois

Directeur de thèse : **Professeur Emmanuel GYAN**, Hématologie, Transfusion, Faculté de Médecine -  
Tours

## RESUME

Le traitement par azacitidine améliore la survie globale des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique à haut risque ou d'une leucémie aiguë myéloïde non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, mais peut être entravé par des événements infectieux. Nous avons fait l'hypothèse que les caractéristiques hématologiques du patient et une immunosuppression associée pouvaient être associées à la survenue d'infections. Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant tous les patients adultes traités par azacitidine dans les hôpitaux de Tours et de Blois entre novembre 2007 et juillet 2016. Les critères d'exclusion étaient l'administration d'une chimiothérapie intensive préalable, d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'un traitement associé à l'azacitidine (dans le cas d'un essai clinique). Nous avons inclus 122 patients (âge médian 75 ans), qui ont reçu un nombre médian de cycles d'azacitidine de 7, avec une survie médiane de 18,3 mois. Soixante-trois patients (52%) ont développé un événement infectieux, dont 55% durant les deux premiers cycles, aboutissant à un arrêt du traitement chez 17 patients (27%) et le décès chez 13 patients (21%). En analyse univariée, les facteurs significativement associés aux infections étaient la thrombopénie  $< 50$  G/L ( $P = 0.020$ ), l'anémie  $< 10$  g/dL ( $P = 0,010$ ), la neutropénie  $< 0,8$  G/L ( $P = 0,026$ ), la dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires ( $P = 0,008$ ) et une immunosuppression associée comme une corticothérapie au long cours ou un diabète ( $P = 0.040$ ). En analyse multivariée, seules la neutropénie  $< 0,8$  G/L et l'immunosuppression associée demeuraient prédictives de la survenue d'une infection ( $P = 0.023$  et  $0.031$ , respectivement). Les patients avec une neutropénie et une immunosuppression associée pourraient donc bénéficier d'une surveillance plus rapprochée, une antibioprophylaxie et/ou une adaptation de la dose d'azacitidine, en particulier durant les deux premiers cycles d'azacitidine.

**Mots-Clefs** : Azacitidine, Leucémie aiguë myéloïde, Infection, Immunosuppression, Syndrome myélodysplasique

## ABSTRACT

### PREDICTING INFECTIONS IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH AZACITIDINE

Treatment with azacitidine improves overall survival in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count (20-30%) acute myeloid leukemia unfit for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, but can be impeded by infectious events. We hypothesized that patient or hematologic characteristics and concomitant immunosuppressive conditions may be associated with the occurrence of infection. We conducted a retrospective study including all adult patients treated with azacitidine in the hospitals of Tours and Blois from November 2007 to July 2016. Exclusion criteria were prior intensive chemotherapy, allogeneic stem cell transplantation and azacitidine-associated therapy (including a therapeutic trial). We included 122 patients (median age 75 years), who received a median number of cycles of azacitidine of 7, with a median survival of 18.3 months. Sixty-three patients (52%) developed an infectious event, whose 54% during the first 2 cycles, resulting in azacitidine interruption in 17 patients (27%) and death in 13 patients (21%). In univariate analysis, significant factors associated with infection were thrombocytopenia  $< 50$  G/L ( $P = 0.020$ ), anemia  $< 10$  g/dL ( $P = 0.010$ ), neutropenia  $< 0.8$  G/L ( $P = 0.026$ ), red blood cells transfusion dependence ( $P = 0.008$ ), and associated immunosuppression like long-term corticosteroids or diabetes ( $P = 0.040$ ). In multivariate analysis, neutropenia  $< 0.8$  G/L and associated immunosuppression remained predictive factors for infection ( $P = 0.023$  and  $0.031$ , respectively). Patients with neutropenia and associated immunosuppression could benefit from closer surveillance, antibiotic prophylaxis introduction and/or azacitidine dose reduction, in particular during the first 2 cycles.

**Key-Words** : Acute myeloid leukemia, Azacitidine, Infection, Immunosuppression, Myelodysplastic syndrome

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

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. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Pierre COSNAY  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER  
Pr. Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J.

FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUNTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
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
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry.....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
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-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe .....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

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

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David..... Physiologie

BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
GUILLOIN Antoine .....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse .....	Médecine Générale
LEMOINE Maël .....	Philosophie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILLOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
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 930
LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

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

***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
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

Au Professeur Philippe Colombat

Merci pour votre enseignement d'une médecine à la fois technique et humaine qui a su trouver écho en moi dès mes plus jeunes années d'étudiante en médecine, et a été déterminant dans mon choix de cette si belle spécialité qu'est l'hématologie. Merci de me faire l'honneur d'être le président du jury.

Au Professeur Claude Linassier

Merci d'avoir accompagné ma maquette délicate d'interne d'onco-hématologie. Merci pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail, en acceptant de le lire et de l'évaluer.

Au Professeur Olivier Hérault

Merci pour l'enseignement précis et stimulant de l'hématologie délivré durant mon externat puis pendant mon stage dans le service d'Hématologie biologique. Merci de m'avoir fait découvrir, pendant ces 6 mois au laboratoire, le fonctionnement, la complexité et la précision de l'hématologie biologique. Merci pour l'intérêt que vous avez accepté de porter à mon travail de thèse très « clinique ».

Au Professeur Emmanuel Gyan

Je tiens à exprimer toute mon admiration pour votre extraordinaire dévouement au service d'hématologie et à tout ce qui s'y rapporte, de la formation du plus jeune étudiant à la recherche du meilleur traitement pour chaque patient. Merci pour votre disponibilité, votre constance, votre patience, votre sourire persistant même dans les moments les plus durs. Merci pour votre capacité à accepter et respecter chacun, quel que soit son parcours et son projet professionnel. Merci d'avoir accepté la lourde tâche de m'encadrer pour ce travail de thèse, d'avoir su trouver le temps et l'énergie pour me diriger et me corriger.

Au Dr Abderrazak El Yamani

Merci de m'avoir fait découvrir la pratique de l'hématologie dans un centre hospitalier général, dont la diversité et la richesse ont su me séduire. Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Au Dr Béatrice Hérault

Merci pour votre aide précieuse pour mon recueil de données, et tout particulièrement pour votre rapidité et votre gentillesse.

A tous les médecins, infirmiers, aides-soignants et professionnels de santé que j'ai croisés durant ces années à l'hôpital

Merci pour votre dévouement, votre gentillesse et votre exigence qui m'ont aidée à devenir le médecin que je suis.

A mes parents

Merci pour votre amour inconditionnel. Merci d'avoir su, malgré tous les défauts dont on vous accable, être ouverts au dialogue, tolérants et prompts au pardon. Merci d'avoir toujours porté sur moi ce regard qui permet de se sentir unique et exceptionnel, et qui m'a donné la force de commencer et poursuivre ces études de médecine si longues et exigeantes.

A Jeanne, Géraldine, Paul et Fanny

Merci d'avoir été les compagnons qui ont enchanté mon enfance. Merci de m'avoir permis, par nos jeux, nos disputes, nos histoires, de trouver ma place et devenir celle que je suis aujourd'hui. Merci d'être toujours les piliers sur lesquels je sais pouvoir m'appuyer à tout moment et qui me permettent de garder l'équilibre dans les moments de doute et de détresse.

A Grand-Père, Bonne-Maman, Mamita, Antoine, Adeline, et toute ma famille

Merci d'être mes racines, ma tribu, la matrice qui me rappelle d'où je viens et me regarde grandir avec amour et bienveillance.

A Coralie

Merci pour ton amitié sans faille depuis le collège.

A Jean-Michel, Cathy, Laurent, Marion, et toute ma belle-famille

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité pour tout, tout le temps.

A Charles

Mon amoureux, mon ami, mon mari maintenant, merci pour ton soutien, tes encouragements, ta force de vie et ton courage qui m'aident à donner le meilleur de moi. Merci pour cet incroyable bonheur que tu m'apportes depuis 8 ans, et qui ne fait que grandir. "How much do I love you? Count the stars in the sky. Measure the waters of the oceans with a teaspoon. Number the grains of sand on the seashore. Impossible, you say?" (Philip Glass, *Einstein on the Beach*, Knee play 5, 1976)

## ABBREVIATIONS

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos

AREB-t : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos en Transformation

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CE : Concentrés Erythrocytaires

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CP : Concentrés Plaquettaires

CPSS : Specific Prognostic Scoring System de la Leucémie Myélomonocytaire Chronique

CRDM : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée

CRP : Protéine C Réactive

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

Del(5q) : Avec Délétion isolée du chromosome 5

DPP : Dossier Personnel du Patient

ECIL : Conférence Européenne sur les Infections dans la Leucémie

EFS : Etablissement Français du Sang

EPO : Erythropoïétine

ERERC : Espace de Réflexion Ethique de la Région Centre

FAB : Franco-Américano-Britannique

INT-1: Intermédiaire-1

INT-2 : Intermédiaire-2

IPSS : International Prognostic Scoring System

IPSS-R : International Prognostic Scoring System Révisé

IV : Intra-Veineuse

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

IWG : International Working Group

LMMC : Leucémie Myélomonocytaire Chronique

LMMC-MD : Leucémie Myélomonocytaire Chronique Myélodysplasique

LMMC-MP : Leucémie Myélomonocytaire Chronique Myéloproliférative

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

SMD : Syndromes Myélodysplasiques

SMD-EB : Syndrome Myélodysplasique avec Excès de Blastés

SMD- RS : Syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronnes

Vs : Versus

VGM : Volume Globulaire Moyen

WPSS : World Health Organization Prognostic Scoring System

# TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction</b> .....	p.20
1.1 Généralités	
1.2 Diagnostic	
1.2.1 Bilan initial	
1.2.2 Critères diagnostiques .....	p.21
1.3 Classifications	
1.3.1 Classification Franco-Américano-Britannique	
1.3.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé révisée en 2008 .....	p.22
1.3.3 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé révisée en 2016 .....	p.23
1.4 Scores pronostiques	
1.4.1 International Prognostic Scoring System	
1.4.2 World Health Organization Prognostic Scoring System	
1.4.3 IPSS révisé .....	p.24
1.4.4 CMML-Specific Prognostic Scoring System	
1.5 Apport de la biologie moléculaire	
1.6 Principes thérapeutiques .....	p.25
1.6.1 SMD de bas risque (IPSS bas ou INT-1)	
1.6.2 SMD de haut risque (IPSS INT-2 ou élevé)	
1.6.3 LAM avec plus de 30% de blastes médullaires .....	p.26
1.7 SMD et infections .....	p.27
1.7.1 Données générales	
1.7.2 Facteurs prédictifs	
1.8 Objectifs de l'étude .....	p.28
<b>2. Patients et méthode</b> .....	p.31
2.1 Type d'étude	
2.2 Population	
2.3 Données étudiées	
2.3.1 Méthode de recueil des données	
2.3.2 Données au diagnostic .....	p.32
2.3.3 Données lors de l'événement infectieux	

2.3.4 Données finales .....	p.33
2.4 Critères de jugement	
2.5 Analyse statistique .....	p.34
<b>3. Résultats</b> .....	<b>p.35</b>
3.1 Caractéristiques des patients	
3.2 Exposition au traitement .....	p.41
3.3 Réponse à l'azacitidine	
3.4 Evolution en LAM	
3.5 Survie .....	p.42
3.6 Premier événement infectieux .....	p.43
3.6.1 Incidence du premier événement infectieux	
3.6.2 Caractéristiques du premier événement infectieux .....	p.44
3.6.2.1 Localisation de l'infection	
3.6.2.2 Microbiologie	
3.6.2.3 Hospitalisation	
3.6.2.4 Antibiothérapie	
3.6.2.5 Sévérité de l'infection .....	p.45
3.6.3 Caractéristiques des patients lors du premier événement infectieux	
3.6.4 Réponse hématologique lors du premier événement infectieux .....	p.46
3.6.5 Conséquences du premier événement infectieux	
3.7 Deuxième événement infectieux .....	p.47
3.7.1 Incidence du deuxième événement infectieux	
3.7.2 Caractéristiques du deuxième événement infectieux	
3.7.2.1 Localisation de l'infection	
3.7.2.2 Microbiologie	
3.7.2.3 Hospitalisation .....	p.48
3.7.2.4 Sévérité de l'infection	
3.7.3 Caractéristiques des patients lors du deuxième événement infectieux	
3.7.4 Réponse hématologique lors du deuxième événement infectieux .....	p.49
3.7.5 Conséquences du deuxième événement infectieux .....	p.50
3.8 Facteurs prédictifs de survenue d'un premier événement infectieux .....	p.51
3.8.1 Analyse univariée	
3.8.1.1 Facteurs associés à la survenue d'un premier événement infectieux	



3.8.1.2 Facteurs non significativement associés à la survenue d'un premier événement infectieux	
3.8.2 Analyse multivariée .....	p.53
<b>4. Discussion</b> .....	p.55
4.1 Résultats principaux	
4.2 Conséquences des infections	
4.3 Rôle des cytopénies	
4.4 Place de la dépendance transfusionnelle .....	p.56
4.4.1 L'anémie .....	p.57
4.4.2 La surcharge martiale	
4.5 Rôle de l'antibioprophylaxie	
4.6 Impact de la dose d'azacitidine .....	p.58
4.7 Impact de la réponse hématologique .....	p.59
4.8 Rôle d'une immunosuppression associée	
4.9 Survenue d'un deuxième événement infectieux selon les mesures mises en oeuvre après le premier événement infectieux .....	p.60
4.10 Forces et faiblesses	
<b>Conclusion</b> .....	p.61
<b>Références bibliographiques</b> .....	p.62

## ICONOGRAPHIES

**Tableau 1.** Survie et évolution en leucémie aiguë myéloïde des patients avec un syndrome myélodysplasique selon l'International Prognostic Scoring System (Greenberg, Blood 1997) .....p.29

**Tableau 2.** Sous-groupes pronostiques selon les anomalies cytogénétiques dans l'International Prognostic Scoring System révisé (Greenberg, Blood 2012) .....p.29

**Tableau 3.** International Prognostic Scoring System révisé (Greenberg, Blood 2012) .....p.30

**Figure 1.** Diagramme de flux .....p.36

**Tableau 4.** Caractéristiques au diagnostic des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique .....p.37

**Tableau 5.** Paramètres biologiques au diagnostic des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique .....p.40

**Figure 2.** Courbe de survie des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique .....p.42

**Figure 3.** Courbe de survie sans infection des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique .....p.43

**Tableau 6.** Paramètres biologiques des 63 patients lors du premier événement infectieux .p.46

**Tableau 7.** Paramètres biologiques des 22 patients lors du deuxième événement infectieux .....p.49

**Figure 4.** Devenir des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique .....p.50

**Tableau 8.** Facteurs associés aux infections chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aigue myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse univariée .....p.52

**Figure 5.** Survenue du premier événement infectieux selon la neutropénie chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse multivariée .....p.53

**Figure 6.** Survenue du premier événement infectieux selon l'existence d'une immunosuppression associée chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse multivariée .....p.54

# 1. Introduction

## 1.1. Généralités

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales acquises de la cellule souche hématopoïétique myéloïde, caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines touchant une à plusieurs lignées. Ils sont associés à un risque d'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans un tiers des cas. Ces hémopathies touchent principalement le sujet âgé, avec un âge médian à 70 ans. L'incidence est à 4,9 pour 100 000 habitants dans la population générale et plus de 30 pour 100 000 habitants après 70 ans.<sup>1</sup> Ils sont idiopathiques dans 90% des cas, mais peuvent être secondaires à une chimiothérapie (agents alkylants, hydroxyurée, pipobroman, azathioprine, analogues des purines) ou à une radiothérapie. Il existe d'autres facteurs favorisant plus rares, comme l'exposition à des toxiques (benzène, solvants, pesticides, phosphore 32) ou à une irradiation (bombes atomiques), et comme certaines maladies hématologiques (aplasie médullaire) ou constitutionnelles (trisomie 21, anémie de Fanconi, neurofibromatose...)<sup>2</sup>.

## 1.2. Diagnostic

### 1.2.1. Bilan initial

Les SMD peuvent être suspectés devant un syndrome anémique, hémorragique ou infectieux, ou être découverts fortuitement sur un hémogramme. La numération formule sanguine peut montrer une anémie arégénative, qui peut être normocytaire ou macrocytaire, une thrombopénie, une neutropénie, parfois une blastose circulante (inférieure à 20%). L'analyse du frottis sanguin recherche des signes de dysplasie, par exemple l'hypogranulation des polynucléaires neutrophiles (PNN). Le myélogramme confirme le diagnostic. Il recherche les signes de dysmyélopoïèse et quantifie les blastes par la coloration de May-Grünwald-Giemsa et les sidéroblastes par la coloration de Perls. On définit la dysplasie sur une lignée quand au moins 10% des cellules

de cette lignée sont morphologiquement anormales.<sup>3</sup> Sur le prélèvement médullaire, la cytogénétique pour réalisation d'un caryotype est indispensable. Elle permet de rechercher la délétion 5q (del(5q)) utile à la classification, elle affirme la clonalité et a un rôle pronostique. Une anomalie cytogénétique acquise est retrouvée dans 50% des SMD primitifs (le plus souvent des délétions) et 85% des SMD secondaires (le plus souvent des translocations). Les anomalies les plus fréquentes sont la del(5q), la monosomie 7, la délétion 7q, la trisomie 8 et la délétion 20q. Le bilan initial recherche d'autres causes de cytopénie, notamment des carences en folates et en vitamine B12.<sup>2</sup>

### 1.2.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de syndrome myélodysplasique impose deux pré-requis : l'existence de cytopénies (définies par une anémie inférieure à 10 g/dL, une thrombopénie inférieure à 100 G/L et une neutropénie inférieure à 1,8 G/L) stables depuis 6 mois (2 mois en cas de caryotype typique ou de dysplasie sur au moins deux lignées), et l'exclusion d'autres causes de dysplasie ou de cytopénie. Le diagnostic requiert ensuite la présence d'au moins un de ces trois critères : l'existence d'une dysplasie, 5 à 19% de blastes médullaires ou un caryotype spécifiquement associé aux SMD.<sup>3,4,5</sup>

## 1.3 Classifications

Le spectre de présentation des SMD est large.

### 1.3.1 Classification Franco-Américano-Britannique

La classification Franco-Américano-Britannique (FAB) de 1982 identifie 5 types de SMD : l'anémie réfractaire simple, l'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique acquise caractérisée par plus de 15% de sidéroblastes médullaires, l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) caractérisée par la présence de 5 à 20% de blastes médullaires, l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t) caractérisée par

20 à 30% de blastes médullaires et/ou plus de 5% de blastes sanguins, et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) caractérisée par une monocytose sanguine supérieure à 1 G/L sans que la blastose médullaire ne dépasse 20%. Au sein des LMMC, on identifie les LMMC myélodysplasiques (LMMC-MD) avec des leucocytes inférieurs à 13 G/L, et les LMMC myéloprolifératives (LMMC-MP) avec des leucocytes supérieurs ou égaux à 13 G/L.<sup>6</sup>

### 1.3.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) révisée en 2008

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé révisée en 2008 distingue les AREB en AREB-1 avec 5 à 9% de blastes médullaires ou 2 à 4% de blastes sanguins et AREB-2 avec 10 à 19% de blastes médullaires ou 5 à 19% de blastes sanguins. Les AREB-t rejoignent le groupe des leucémies aiguës et les LMMC le groupe des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs. Cette classification apporte une clarification selon le nombre et le type de lignées atteintes : cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (anémie réfractaire, neutropénie réfractaire ou thrombopénie réfractaire) ou cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM). L'ASIA devient l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne. Deux nouveaux types apparaissent : les syndromes myélodysplasiques avec del(5q) et les syndromes myélodysplasiques inclassables. Dans la classification des LAM, on note l'apparition des LAM liées à des anomalies myélodysplasiques, avec au moins 20% de blastes et antécédent de myélodysplasie ou anomalie génétique liée à la myélodysplasie ou dysplasie multilignée, en l'absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure et sans anomalies cytogénétiques récurrentes. En cas de chimiothérapie ou radiothérapie antérieure, on parle de LAM thérapie induite. Les LMMC sont classées en LMMC-0 (moins de 2% de blastes sanguins et moins de 5% de blastes médullaires), LMMC-1 (moins de 5% de blastes sanguins et moins de 10% de blastes médullaires) et LMMC-2 (5 à 19 % de blastes sanguins et 10 à 19 % de blastes médullaires).<sup>7</sup>

### 1.3.3 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé révisée en 2016

Dans la classification OMS révisée en 2016, les termes « anémie réfractaire » ou « cytopénies réfractaires » disparaissent au profit de « syndrome myélodysplasique », suivi de « dysplasie unilignée ou multilignée », « avec sidéroblastes en couronnes » (SMD-RS), « avec excès de blaste » (SMD-EB), « avec del(5q) isolée », ou « inclassable ».<sup>3</sup>

## 1.4 Scores Pronostiques

### 1.4.1 International Prognostic Scoring System (IPSS)

L'International Prognostic Scoring System développé en 1997 stratifie les patients selon la blastose médullaire (<5%, 5 à 10%, 11 à 20%, 21 à 30%), la cytogénétique (favorable : caryotype normal, perte de Y, délétion 5q ou 20q. Défavorable : anomalie du chromosome 7 ou au moins 3 anomalies chromosomiques. Intermédiaire : les autres situations) et le nombre de cytopénies (définies par une anémie inférieure à 10 g/dL, une thrombopénie inférieure à 100 G/L et une neutropénie inférieure à 1.8 G/L). Les patients sont répartis en 4 catégories : risque bas, intermédiaire-1 (INT-1), intermédiaire-2 (INT-2) et élevé. On définit comme « bas risque » un score IPSS bas ou INT-1, avec une survie prolongée et un faible risque d'évolution en LAM, et « haut risque » un score IPSS INT-2 ou élevé, avec une survie plus faible et un risque plus élevé d'évolution en LAM (Tableau 1). L'IPSS ne s'applique pas aux LAM avec plus de 30% de blastes médullaires ni aux LMMC prolifératives (selon la classification FAB).<sup>8</sup>

### 1.4.2 World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS)

Le World Health Organization Prognostic Scoring System en 2007 incorpore la catégorie OMS et la dépendance transfusionnelle. Ce score classe les patients en 5 catégories à survie et risque évolutif en LAM différents: très bas, bas, intermédiaire, haut et très haut.<sup>9</sup>

### 1.4.3 IPSS révisé (IPSS-R)

L'IPSS révisé en 2012 garde la stratification selon la blastose médullaire, avec des seuils différents. Il distingue 5 groupes cytogénétiques (Tableau 2). Il détaille chaque cytopénie avec des seuils différents (Tableau 3). Il ne s'applique pas aux LAM avec plus de 30% de blastes médullaires ni aux LMMC prolifératives (selon la classification FAB).<sup>10</sup>

### 1.4.4 CMML-Specific Prognostic Scoring System (CPSS)

Pour la LMMC, le CMML-Specific Prognostic Scoring System en 2013 propose un score basé sur le groupe FAB (LMMC-MP ou MD), le groupe OMS (LMMC-0, 1 ou 2), la cytogénétique et la dépendance transfusionnelle. Ce score stratifie les patients en 4 groupes à la survie globale et au risque d'évolution en LAM différents.<sup>11</sup>

## 1.5 Apport de la biologie moléculaire

Le développement récent de la biologie moléculaire a permis d'identifier des mutations récurrentes qui surviendraient chez 51 à 89,5% des patients. Ces mutations touchent notamment les gènes impliqués dans l'épigénétique et l'épissage de l'ARN messenger, tels que SF3B1, TET2, RUNX1, ASXL1, SRSF2, TP53, U2AF1, NRAS/KRAS, DNMT3A, ZRSR2, EZH2, IDH1, IDH2, ETV6, CBL... La recherche de ces mutations n'est actuellement pas de pratique courante. Elles peuvent cependant étayer l'hypothèse d'un SMD en confirmant la clonalité. Certaines (TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, ASXL1) jouent un rôle pronostique, mais elles ne sont pas intégrées dans les scores pronostiques actuellement utilisés.<sup>12,13,14</sup>



## 1.6 Principes thérapeutiques

### 1.6.1 SMD de bas risque (IPSS bas ou INT-1)

Ces SMD ont un faible risque d'évolution en LAM. L'objectif est de préserver la qualité de vie en corrigeant les cytopénies.

Selon les cas, on peut discuter une attitude « attentiste », un support transfusionnel avec chélation du fer, l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine (EPO)) avec l'éventuel ajout de facteurs stimulant la granulopoïèse.<sup>5,15</sup>

En cas de SMD de bas risque avec une del(5q) et une anémie symptomatique, le lenalidomide permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans 57 à 67% des cas.<sup>5,15,16,17</sup>

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.<sup>5,15,18,19</sup>

### 1.6.2 SMD de haut risque (IPSS INT-2 ou élevé)

L'objectif est d'éviter l'évolution vers une LAM.

Chez les patients de moins de 65-70 ans sans comorbidité majeure, l'existence d'un donneur permet la réalisation d'une allogreffe de CSH. L'allogreffe peut être réalisée d'emblée en cas de blastose médullaire inférieure à 10%, ou après une chimiothérapie préalable dans le cas contraire. La chimiothérapie préalable peut être identique à celles utilisées lors de l'induction de LAM ou reposer sur l'utilisation d'agents hypométhylants.<sup>5,15,18,19</sup>

En l'absence de donneur ou en cas de patient inéligible à l'allogreffe en raison de son âge ou de comorbidités, il y a indication au traitement par azacitidine depuis 2009. L'azacitidine est un analogue de la pyrimidine qui s'incorpore dans l'ARN et l'ADN, ce qui induit une hypométhylation de l'ADN et une inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, responsables d'une cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales.

L'étude AZA-001 en 2009 incluait 358 patients (âge médian 69 ans) ayant un SMD de haut risque, une AREB-t selon la classification FAB (20 à 30% de

blastés médullaires) ou une LMMC-MD avec au moins 10% de blastés médullaires, non éligibles à une allogreffe de CSH. Les patients étaient randomisés entre un traitement par azacitidine et un traitement conventionnel. Le traitement conventionnel comportait 3 options laissées à l'appréciation du médecin : une chimiothérapie intensive, la cytarabine à faible dose, ou l'absence de traitement actif. L'azacitidine était donnée à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/jour en sous-cutané pendant 7 jours tous les 28 jours. La médiane de survie globale (critère principal) était de 24,5 mois dans le groupe azacitidine versus 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 versus 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 versus 7,6 mois dans le groupe traitement conventionnel ( $P = 0,0025$ ). Le délai médian de progression de la maladie, de rechute après rémission (complète ou partielle) ou de décès était de 14 mois dans le groupe azacitidine versus 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) versus 1% (2/179) dans le groupe traitement conventionnel ( $P = 0,0113$ ). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une thrombopénie, une neutropénie et une leucopénie, des réactions au site d'injection, des infections (76,6%) et des événements gastro-intestinaux.<sup>20</sup>

### 1.6.3 LAM avec plus de 30% de blastés médullaires

Le traitement par azacitidine en première ligne a été évalué en 2015 chez les patients ayant une LAM avec plus de 30% de blastés médullaires. Quatre-cent-quatre-vingt-huit patients (âge médian 75 ans) étaient randomisés entre le traitement par azacitidine et le traitement conventionnel (chimiothérapie intensive, cytarabine à faible dose ou soins de confort). L'azacitidine était donnée à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/jour en sous-cutané pendant 7 jours tous les 28 jours. La survie médiane sous azacitidine était de 10,4 mois versus 6,5 mois sous traitement conventionnel ( $P = 0,1009$ ). Les taux de réponses étaient

comparables dans les deux groupes : 27,8% dans le groupe azacitidine et 25,1% dans le groupe traitement conventionnel. En censurant les patients ayant reçu un traitement ultérieur à l'arrêt de l'étude, la survie globale était à 12,1 mois dans le groupe azacitidine versus 6,9 mois dans le groupe traitement conventionnel ( $P = 0,0190$ ).<sup>21</sup>

## 1.7 SMD et infections

### 1.7.1 Données générales

Les SMD sont associés à un risque accru d'infections, cause importante de morbidité et de mortalité. Une étude américaine réalisée sur 1.3 millions de personnes de plus de 65 ans entre 2003 et 2005 montrait une prévalence d'infections de 22,5% en cas de SMD (tous stades et traitements confondus) versus 6.1% en l'absence de SMD ( $P < 0.001$ ). Cette différence était plus prononcée en cas de dépendance transfusionnelle ou de comorbidités.<sup>22</sup> Trois essais ayant évalué prospectivement l'azacitidine retrouvaient un taux d'infections de 0,64 par patient par an dans cette population. Ce taux était à 0,60 dans l'essai AZA-001. Les sites les plus fréquents étaient le poumon, les voies urinaires et le sang. L'infection était la cause du décès chez 2% des patients traités.<sup>23,24,25</sup>

### 1.7.2 Facteurs prédictifs

Certains facteurs, comme la neutropénie profonde, augmentent le risque d'infection, quels que soient la pathologie et le traitement. La surcharge en fer, fréquente chez les patients polytransfusés pour un SMD, pourrait également augmenter le risque d'infection par deux mécanismes : la stimulation de la croissance bactérienne et la diminution de la résistance aux infections.<sup>26</sup>

Dans une étude portant sur 40 patients sous thérapie de faible intensité incluant l'azacitidine pour une LAM, la dépendance transfusionnelle était associée de façon indépendante à la survenue d'infections, tandis qu'une

antibioprophylaxie était associée à une diminution des complications infectieuses.<sup>27</sup>

Plusieurs études rétrospectives ont cherché à identifier des facteurs associés à une augmentation du risque d'infections chez les patients traités par azacitidine. Dans une cohorte de 184 patients sous azacitidine pour un SMD de haut risque ou pour une LAM, une anémie inférieure à 10 g/dL, une thrombopénie inférieure à 20 G/L et une cytogénétique défavorable au diagnostic étaient associées à un risque majoré d'infections.<sup>28</sup> Chez 173 patients similaires, l'impact de la thrombopénie inférieure à 20 G/L et de la cytogénétique défavorable était retrouvé, ainsi que le rôle de la dose d'azacitidine. En effet, au premier cycle, les patients recevant l'azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup>/jour durant 7 jours avaient davantage d'évènements infectieux que ceux traités durant 5 jours.<sup>29</sup> La neutropénie inférieure à 500/mm<sup>3</sup> était le seul facteur de risque retrouvé dans une cohorte de 39 patients traités par azacitidine pour des SMD dont certains de bas grade après échec d'un traitement par EPO.<sup>30</sup> Une autre étude a observé l'impact de la réponse au traitement sur la survenue d'infections chez 77 patients sous azacitidine pour un SMD. L'obtention d'une réponse (complète ou partielle) était associée à la diminution des complications infectieuses.<sup>31</sup>

## 1.8 Objectifs de l'étude

Le traitement par azacitidine est recommandé chez les patients atteints d'un SMD à haut risque ou d'une LAM non éligibles à l'allogreffe de CSH. Ce traitement peut cependant être entravé par des événements infectieux. Il serait utile de pouvoir identifier une population à haut risque infectieux, qui pourrait bénéficier d'une surveillance plus rapprochée, d'une antibioprophylaxie et/ou d'une réduction de la dose d'azacitidine. Plusieurs études suggèrent le rôle prédictif de différents facteurs sur la survenue d'infections au cours d'un traitement par azacitidine. D'une étude à l'autre, ces facteurs ne sont cependant pas toujours retrouvés. Dans notre étude, nous avons recherché la fréquence de survenue et les caractéristiques des événements infectieux chez les patients traités par azacitidine pour un SMD, une LAM ou une

LMMC. Nous avons évalué le rôle prédictif de plusieurs facteurs sur la survenue d'infections.

**Tableau 1.** Survie et évolution en leucémie aiguë myéloïde des patients avec un syndrome myélodysplasique selon l'International Prognostic Scoring System (Greenberg, Blood 1997)

	Bas	Intermédiaire -1	Intermédiaire -2	Elevé
Survie médiane (années)	5,7	3,5	1,2	0,4
Survie médiane sans leucémie aiguë myéloïde (années)	5,7	2,7	0,95	0,3

**Tableau 2.** Sous-groupes pronostiques selon les anomalies cytogénétiques dans l'International Prognostic Scoring System révisé (Greenberg, Blood 2012)

Sous-groupe pronostique	Anomalies cytogénétiques	% de patients concernés
Très bon	-Y, del(11q)	4
Bon	Caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q), ou 2 anomalies dont la del(5q)	68
Intermédiaire	Del(7q), +8, +19, i(17q), toute autre anomalie simple ou double	16
Mauvais	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 anomalies dont -7/del(7q), caryotype complexe avec 3 anomalies	5
Très mauvais	Caryotype complexe avec plus de 3 anomalies	7

**Tableau 3.** International Prognostic Scoring System révisé (Greenberg, Blood 2012)

Variable pronostique	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe cytogénétique	Très bon	-	bon	-	intermédiaire	mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires (%)	$\leq 2$	-	$> 2 \text{ à } < 5$	-	5 à 10	$> 10$	-
Hémoglobine (g/dL)	$\geq 10$	-	8 à $< 10$	$< 8$	-	-	-
Plaquettes (G/L)	$\geq 100$	50 à $< 100$	$< 50$	-	-	-	-
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	$\geq 0,8$	$< 0,8$	-	-	-	-	-

g/dL : gramme par décilitre, G/L : giga par litre

## 2. Patients et méthode

### 2.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude non interventionnelle, descriptive, rétrospective, multicentrique, pour évaluer la survenue d'événements infectieux au cours d'un traitement par azacitidine pour un SMD, une LAM ou une LMMC, et pour rechercher les facteurs associés à la survenue d'événements infectieux. Nous avons sollicité l'accord de l'Espace de Réflexion Ethique Région Centre (ERERC) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Chaque patient encore vivant inclus dans l'étude a reçu une lettre d'information et un formulaire de non-opposition.

### 2.2. Population

Grâce aux données de la pharmacie, nous avons récupéré la liste des patients adultes ayant reçu un traitement par azacitidine jusqu'en juillet 2016 dans le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours et dans le Centre Hospitalier (CH) de Blois. Les critères d'exclusion étaient l'administration d'une chimiothérapie intensive préalable, d'une allogreffe de CSH ou d'un traitement associé à l'azacitidine (dans le cadre d'un essai thérapeutique notamment).

### 2.3. Données étudiées

#### 2.3.1. Méthode de recueil des données

Nous avons recueilli les informations concernant les patients grâce aux données informatiques disponibles sur le Dossier Personnel du Patient (DPP) de chaque site hospitalier. Pour obtenir les données transfusionnelles, nous avons consulté la fiche transfusionnelle de chaque patient à l'Etablissement Français du Sang (EFS) Centre-Atlantique. Les données cytogénétiques ont été

recueillies dans le laboratoire de cytogénétique du CHRU de Tours, qui centralise les analyses du CHRU de Tours et du CH de Blois.

### 2.3.2. Données au diagnostic

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge au diagnostic, le sexe et l'existence de comorbidités ou de traitements associés pouvant favoriser la survenue d'événements infectieux (par exemple un diabète, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), une corticothérapie au long cours). Nous avons noté le type d'hémopathie selon la classification de l'OMS révisée en 2008 et non en 2016 car les patients avaient été diagnostiqués et traités jusqu'en 2016. Nous avons relevé le caractère secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie, la cytogénétique au diagnostic et les scores IPSS et IPSS-R. Les scores IPSS et IPSS-R n'étaient pas applicables chez les patients atteints d'une LMMC myéloproliférative ou d'une LAM avec blastose médullaire supérieure à 30%. Nous avons recueilli au diagnostic la blastose médullaire, la numération formule sanguine (hémoglobine, volume globulaire moyen (VGM), plaquettes, leucocytes totaux, PNN, monocytes et lymphocytes), la ferritinémie, la protéine C réactive (CRP), le nombre de concentrés érythrocytaires et plaquettaires reçus au cours des 4 semaines précédant le premier jour d'azacitidine. Nous avons noté la posologie de l'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours ou pendant 5 jours tous les 28 jours) et l'administration éventuelle d'une antibioprofylaxie.

### 2.3.3. Données lors de l'événement infectieux

Nous avons pris en compte les événements infectieux qui avaient nécessité une hospitalisation ou un décalage de la cure suivante. Pour chaque patient, nous avons relevé les deux premiers événements infectieux. Pour chaque événement, nous avons noté la date de survenue et le numéro du cycle d'azacitidine en cours, la localisation de l'infection, la documentation microbiologique, la gravité de l'infection (1 : antibiothérapie orale ambulatoire, 2 : antibiothérapie orale hospitalière, 3 : antibiothérapie intraveineuse (IV) hospitalière, 4 : admission en service de soins



intensifs/réanimation, 5 : décès). Nous avons noté la nécessité d'hospitalisation et dans ce cas la durée, ainsi que le type, le nombre et la voie d'administration du ou des antibiotiques. Nous avons relevé l'issue de l'événement infectieux : décès, poursuite de l'azacitidine, arrêt de l'azacitidine. En cas de poursuite de l'azacitidine, nous avons noté si l'événement infectieux provoquait un décalage de la cure suivante, une réduction de la dose ultérieure d'azacitidine, ou l'introduction d'une antibioprophylaxie. Nous avons recueilli à chaque événement la numération formule sanguine, la ferritinémie, le nombre de concentrés érythrocytaires et plaquettaires transfusés au cours des 4 dernières semaines, et le type de réponse hématologique selon les critères IWG 2006 au moment de l'événement. Si l'événement infectieux survenait au cours des 8 premières semaines de traitement, la réponse était considérée comme non évaluable.

#### 2.3.4. Données finales

Pour chaque patient, nous avons noté le nombre total de cycles d'azacitidine reçus, la réponse selon les critères IWG 2006, le motif d'arrêt, l'évolution éventuelle en LAM, le traitement ultérieur administré, la date et le statut (vivant ou décédé) à la date des dernières nouvelles.

#### 2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'un premier événement infectieux, selon différents facteurs liés au patient et à l'hémopathie lors du diagnostic.

Le critère de jugement secondaire était la survenue d'un deuxième événement infectieux, selon les mesures mises en œuvre après le premier événement, en particulier l'introduction d'une antibioprophylaxie secondaire et la diminution de la dose d'azacitidine.

## 2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un programme SPSS version 20. La distribution des variables quantitatives a été évaluée par la médiane et l'écart-type. L'analyse univariée pour rechercher une association entre les différents facteurs et la survenue d'une infection a été réalisée avec le test de Log-Rank. La régression de Cox a été utilisée pour l'analyse multivariée. Un  $P$  inférieur à 0.05 était considéré comme statistiquement significatif.

### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques des patients

Entre le 28 novembre 2007 et le 31 juillet 2016, 174 patients ont reçu un traitement par azacitidine dans le CHRU de Tours et le CH de Blois. Cent-vingt-deux ont pu être inclus dans l'étude. Les causes d'exclusion étaient 14 allogreffes après azacitidine, 28 chimiothérapies intensives préalables à l'azacitidine, 8 traitements en association à l'azacitidine (dans le cadre d'un essai clinique) et 2 pour données manquantes (Figure 1). L'âge médian était de 75 ans (50 à 94 ans). Il y avait 82 hommes (67%) et 40 femmes (33%). Il y avait 68 SMD (56%) dont 43 AREB-2 (35%), 17 AREB-1 (14%) et 8 CRDM (7%), 51 LAM (42%) et 3 LMMC (2%). L'hémopathie était secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie chez 36 patients (29%).

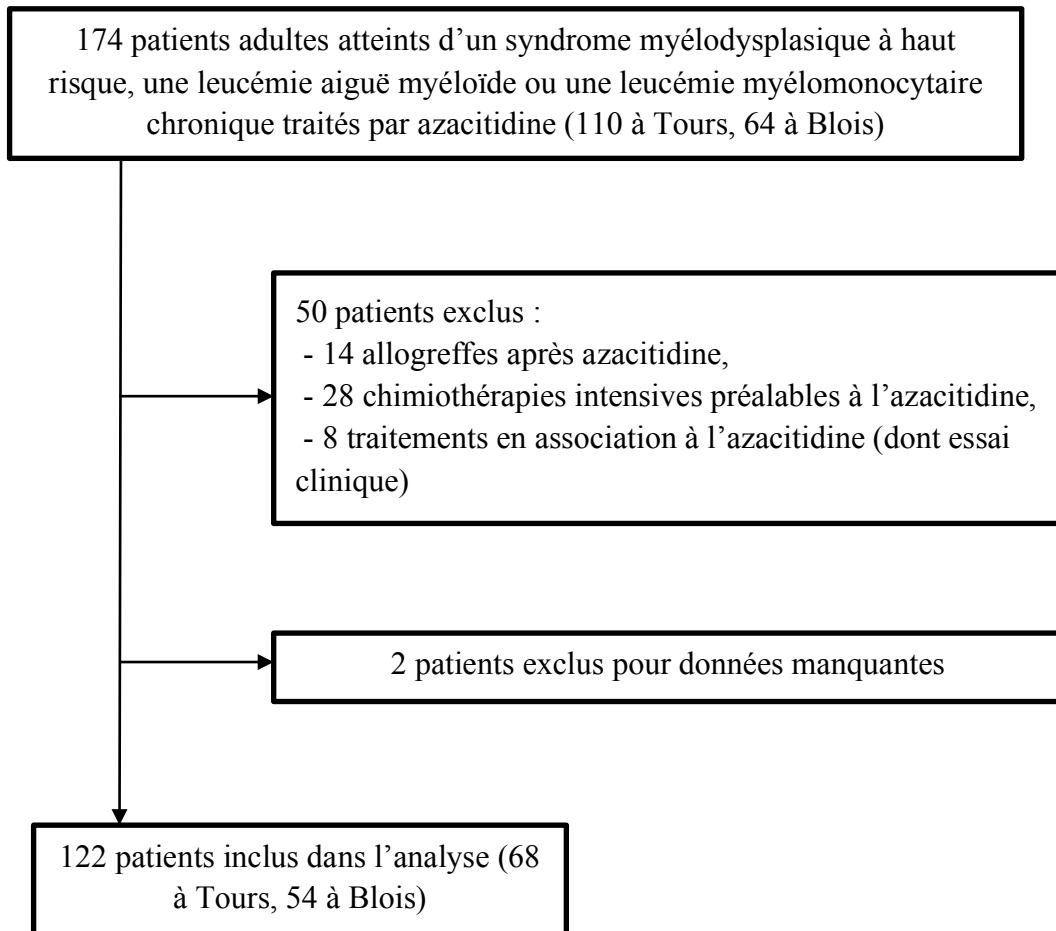
Seize patients (13%) avaient une cause d'immunosuppression associée pouvant favoriser la survenue d'événements infectieux : 9 diabètes (7%), 3 BPCO (2%), 1 fibrose pulmonaire idiopathique (1%), 3 pathologies digestives (une cirrhose biliaire (1%), une maladie de Crohn (1%), une hépatite B (1%)). Cinq patients (4%) recevaient une corticothérapie au long cours.

Vingt patients (16%) ont reçu une prophylaxie anti-herpétique par valaciclovir, 16 (13%) une prophylaxie anti-pneumocyste par cotrimoxazole, 8 (6%) une prophylaxie anti-fongique par posaconazole et 2 (1.6%) une antibioprofylaxie par levofloxacine.

Cent-dix-sept patients (96%) ont reçu l'azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours et 5 (4%) pendant 5 jours.

Les caractéristiques de la population au diagnostic sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

**Figure 1.** Diagramme de flux



**Tableau 4.** Caractéristiques au diagnostic des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aigue myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique

Paramètres	Nombre de patients	%
Blastose médullaire		
< 5%	11 <sup>1</sup>	9
5-9%	18 <sup>2</sup>	15
10-19%	42 <sup>3</sup>	34
≥ 20%	51	42
Cytogénétique selon l'IPSS-R	N = 114 <sup>4</sup>	
Très bonne	1	1
Bonne	48	42
Intermédiaire	14	12
Mauvaise	37	33
Très mauvaise	14	12
Dépendance transfusionnelle en CE		
Oui	73	60
Non	49	40
Dépendance transfusionnelle en CP		
Oui	28	23
Non	94	77

<b>Suite Tableau 4.</b> Paramètres	Nombre de patients	%
Plaquettes		
< 50 G/L	39	32
50 - < 100 G/L	45	37
≥ 100 G/L	38	31
Hémoglobine		
< 8 g/dL	33	27
8 - < 10 g/dL	47	38.5
≥ 10 g/dL	42	34.5
Macrocytose (VGM > 100 fL)	N = 110 <sup>4</sup>	
Oui	41	37
Non	69	63
Polynucléaires neutrophiles		
< 0.8 G/L	44	36
≥ 0.8 G/L	78	64
Score IPSS	N = 106 <sup>4</sup>	
Bas	0	
Intermédiaire-1	5 <sup>6</sup>	4
Intermédiaire-2	59 <sup>7</sup>	56
Elevé	42 <sup>7</sup>	40

<b>Suite Tableau 4.</b>	Nombre de patients	%
Paramètres		
Score IPSS-R	N = 106 <sup>5</sup>	
Très bas	0	0
Bas	3 <sup>8</sup>	3
Intermédiaire	15 <sup>9</sup>	14
Elevé	44 <sup>10</sup>	41.5
Très élevé	44	41.5
Hyperferritinémie ( $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ )	N = 53 <sup>4</sup>	
Oui	17	32
Non	36	68
Syndrome inflammatoire (CRP > 10 mg/L)	N = 79 <sup>4</sup>	
Oui	48	61
Non	31	39

IPSS-R : International Prognostic Scoring System révisé, CE : concentrés érythrocytaires, CP : concentrés plaquettaires, VGM : volume globulaire moyen, CRP : protéine C réactive, g/dL : gramme par décilitre, G/L : giga par litre,  $\mu\text{g/L}$  : microgramme par litre, fL : femtolitre

<sup>1</sup> 8 CRDM, 2 LMMC et 1 AREB2 (blastés médullaire à 0 mais blastés sanguins à 14%).

<sup>2</sup> 17 AREB1 et 1 AREB2 avec 7% de blastés médullaires mais avec corps d'Auer.

<sup>3</sup> 41 AREB2 et 1 LMMC.

<sup>4</sup> Donnée manquante chez les autres patients, exclus de l'analyse.

<sup>5</sup> Sont exclus les 15 patients avec blastés médullaires supérieurs à 30% et 1 patient avec une LMMC-MP

<sup>6</sup> Traitement par azacitidine justifié par un score IPSS-R plus élevé.

<sup>7</sup> Dont 3 calculés en l'absence de cytogénétique.

<sup>8</sup> Scores probablement sous-estimés car 3 calculés en l'absence de cytogénétique

<sup>9</sup> Dont 1 calculé en l'absence de cytogénétique

<sup>10</sup> Dont 2 calculés en l'absence de cytogénétique

**Tableau 5.** Paramètres biologiques au diagnostic des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique

Variable	Données disponibles	Médiane	Intervalle
Blastose médullaire (%)	117	17.5	0-90
Plaquettes (G/L)	122	69	7-715
Hémoglobine (g/dL)	122	9.25	4.4-14.5
Leucocytes (G/L)	120	2.85	0.70-51.90
Neutrophiles (G/L)	122	1.22	0.06-27.06
Lymphocytes (G/L)	108	1.09	0.26-8.97
Monocytes (G/L)	103	0.19	0-17.13
Ferritine (µg/L)	53	610	6-20090

G/L : giga par litre, g/dL : gramme par décilitre, µg/L : microgramme par litre



### 3.2 Exposition au traitement

Le nombre médian de cycles d'azacitidine reçus était de 7 (1 à 90). Les causes d'interruption étaient l'échec chez 53 patients (43%), le décès chez 29 patients (24%), la survenue d'une toxicité inacceptable chez 16 patients (13%), une raison inconnue chez 11 patients (9%), la survenue d'un évènement intercurrent chez 2 patients (la découverte d'un glioblastome chez l'un et d'un cancer colique métastatique chez l'autre) (2%) et le refus non justifié de poursuivre le traitement chez 1 patient (1%). Le traitement était toujours en cours à la date des dernières nouvelles chez 10 patients (8%).

### 3.3 Réponse à l'azacitidine

La réponse hématologique lors de l'arrêt de l'azacitidine ou à la date des dernières nouvelles en cas de traitement toujours en cours était la suivante : 60 échecs (49%), 16 rechutes après réponse partielle (13%), 12 maladies stables (10%), 12 réponses non évaluables (en raison d'un arrêt avant 8 semaines d'azacitidine) (10%), 7 réponses partielles (6%), 7 rechutes après réponse complète (6%), 5 réponses inconnues (4%) et 3 réponses complètes (2%).

Parmi les 83 patients vivants ayant arrêté l'azacitidine, 32 (38%) ont reçu un traitement ultérieur, dont 24 par hydroxycarbamide et/ou mercaptopurine.

### 3.4 Evolution en LAM

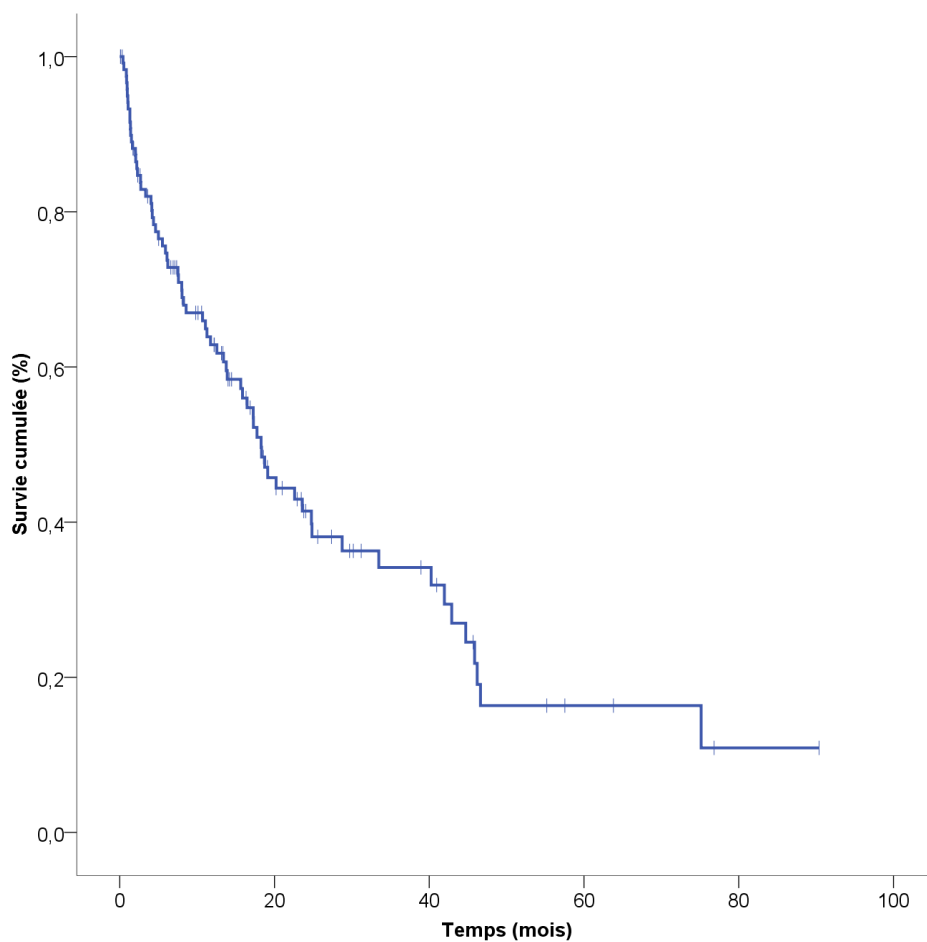
Parmi les 71 patients traités pour un SMD ou une LMMC, il y a eu 35 transformations en LAM (49%). La durée médiane entre la première cure d'azacitidine et la transformation était de 12.7 mois (0.5 à 75 mois).

### 3.5 Survie

A la date des dernières nouvelles, 70 décès avaient été observés (57%) et 52 patients étaient vivants (43%) avec une survie médiane de 18,3 mois. (Figure 2)

La durée médiane de suivi était de 11.7 mois (IC 95% : 7,995-15,46).

**Figure 2.** Courbe de survie des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique

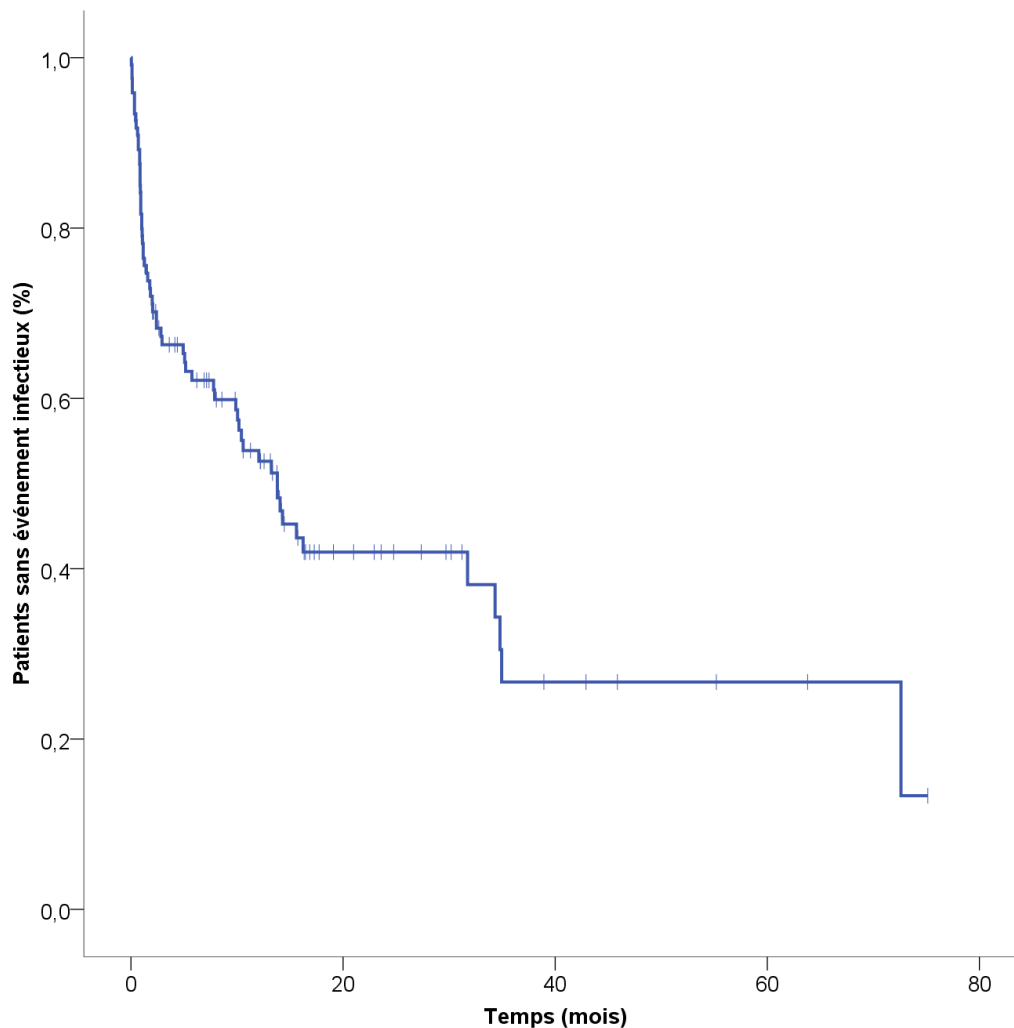


### 3.6 Premier événement infectieux

#### 3.6.1 Incidence du premier événement infectieux

Au cours du traitement par azacitidine, 63 patients (52%) ont développé un événement infectieux. Le premier événement infectieux survenait durant le premier cycle d'azacitidine dans 23 cas (36%), durant le deuxième dans 12 cas (19%), durant le troisième dans 4 cas (6%), durant le quatrième dans 1 cas (2%), durant le cinquième dans 2 cas (3%), durant le sixième dans 3 cas (5%) et au delà dans 18 cas (29%), au plus tard durant la 64<sup>ème</sup> cure. La durée médiane de survenue d'un évènement était de 13,4 mois (IC 95% : 9,2 - 18,4). (Figure 3)

**Figure 3.** Courbe de survie sans infection des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique



### 3.6.2 Caractéristiques du premier événement infectieux

#### 3.6.2.1 Localisation de l'infection

La localisation de l'infection était broncho-pulmonaire chez 32 patients (51%), cutanée chez 10 patients (16%) dont 2 sur chambre implantable, urinaire chez 6 patients (9,5%), digestive chez 4 patients (6%), ostéo-articulaire (spondylodiscite) chez un patient (1,5%), vasculaire (infection d'une prothèse de pontage vasculaire) chez un patient (1,5%) et double (colite pseudo-membraneuse et infection urinaire) chez un patient (1,5%). La localisation était inconnue chez 8 patients (13%).

#### 3.6.2.2 Microbiologie

Sur le plan microbiologique, il n'y a eu aucune documentation chez 41 patients (65%). Il a été retrouvé un germe unique chez 15 patients (24%), 2 germes chez 6 patients (9%) et 3 germes chez 1 patient (2%). Parmi les 30 germes retrouvés, il y avait 29 bactéries et 1 levure (*Candida albicans*). Parmi les 29 bactéries, il y avait 18 bacilles gram négatif (8 *Escherichia coli*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Legionella pneumophila*, 1 *Proteus mirabilis*, 1 *Enterobacter cloacae* et 1 *Salmonella typhimurium*), 10 cocci gram positif (8 Staphylocoques et 2 Streptocoques) et 1 bacille gram positif (*Clostridium difficile*).

#### 3.6.2.3 Hospitalisation

Parmi les 63 patients ayant eu un événement infectieux, 56 (89%) ont dû être hospitalisés, avec une durée médiane de séjour de 10.5 jours (2 à 60, 2 données manquantes).

#### 3.6.2.4 Antibiothérapie

L'antibiothérapie administrée était triple chez 23 patients (40%), double chez 20 patients (35%) et unique chez 14 patients (25%) (donnée manquante

chez 6 patients). Il s'agissait de bêta-lactamines chez 51 patients (81%), avec ajout de fluoroquinolones en cas de bi-antibiothérapie, et de glycopeptide en cas de point d'appel cutané ou de documentation microbiologique de Staphylocoque. La voie d'administration était intraveineuse chez 52 patients (84%) et orale chez 10 patients (16%) (donnée manquante chez un patient).

#### 3.6.2.5 Sévérité de l'infection

La sévérité était de grade 3 (antibiothérapie IV hospitalière) chez 32 patients (52%), de grade 5 (décès) chez 13 patients (21%), de grade 1 (antibiothérapie orale ambulatoire) chez 7 patients (11%), de grade 4 (admission en service de soins intensifs/réanimation) chez 7 patients (11%), de grade 2 (antibiothérapie orale hospitalière) chez 3 patients (5%) (donnée manquante chez 1 patient).

#### 3.6.3 Caractéristiques des patients lors du premier événement infectieux

Les paramètres biologiques au moment de l'infection sont présentés dans le tableau 6.

Sur les 63 patients, 52 (83%) avaient une dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires et 22 (35%) en concentrés plaquettaires, au moment de l'infection. Chez les 13 patients chez lesquels la ferritine a été dosée au moment de l'infection, 8 (61,5%) avaient une hyperferritinémie supérieure à 1000 µg/L.

**Tableau 6.** Paramètres biologiques des 63 patients lors du premier événement infectieux.

Variable	Données disponibles	Médiane	Intervalle
Plaquettes (G/L)	61	48	2-310
Hémoglobine (g/dL)	62	8.75	5.5-12.2
Leucocytes (G/L)	61	1.9	0.1-189.9
Neutrophiles (G/L)	62	0.675	0.01-45.58
Lymphocytes (G/L)	55	0.79	0.028-10
Monocytes (G/L)	55	0.22	0-18

G/L : giga par litre, g/dL : gramme par décilitre

#### 3.6.4 Réponse hématologique lors du premier événement infectieux

La réponse hématologique n'était pas évaluable chez 35 patients parce que l'événement infectieux survenait durant les 8 premières semaines de traitement par azacitidine (55%). Chez les 28 patients évaluables au moment de l'infection, 14 (50%) étaient en progression, 10 (36%) avaient une maladie stable, 4 (14%) étaient en rechute après réponse (complète ou partielle ou amélioration hématologique), aucun n'était en réponse persistante.

#### 3.6.5 Conséquences du premier événement infectieux

Après l'événement infectieux, le traitement par azacitidine a été poursuivi chez 33 patients (52%), interrompu chez 17 patients (27%) et a été fatal chez 13 patients (21%). Chez les 33 patients ayant poursuivi l'azacitidine, 20 (61%) ont eu un

décalage du cycle suivant avec une durée médiane de décalage de 15 jours (4 à 70), aucun n'a eu de réduction de la dose d'azacitidine au cycle suivant ni d'introduction d'une antibioprophylaxie.

### 3.7 Deuxième événement infectieux

#### 3.7.1 Incidence du deuxième événement infectieux

Parmi les 33 patients ayant présenté un premier événement infectieux et ayant poursuivi l'azacitidine, 22 (67%) ont développé un deuxième événement infectieux durant le traitement par azacitidine. Le délai médian entre les 2 événements infectieux était de 2.61 mois (0.56 à 42.97).

#### 3.7.2 Caractéristiques du deuxième événement infectieux

##### 3.7.2.1 Localisation de l'infection

La localisation de l'infection était broncho-pulmonaire chez 8 patients (36.5%), cutanée chez 4 patients (18%), urinaire chez 2 patients (9%), oto-rhino-laryngée chez 1 patient (4.5%). La localisation était inconnue chez 7 patients (32%).

##### 3.7.2.2 Microbiologie

Sur le plan microbiologique, il n'y a eu aucune documentation chez 15 patients (68.2%). Il a été retrouvé un germe unique chez 6 patients (27.3%) et 2 germes chez 1 patient (4.5%). Les 8 germes retrouvés étaient des bactéries : 5 bacilles gram négatif (2 *Escherichia coli*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Acinetobacter baumannii* et 1 *Klebsiella pneumoniae*) et 3 cocci gram positif (2 Staphylocoques et 1 Streptocoque).

### 3.7.2.3 Hospitalisation

Parmi les 22 patients ayant eu un second événement infectieux, 21 (95%) ont dû être hospitalisés, avec une durée médiane de séjour de 12 jours (2 à 62).

### 3.7.2.4 Sévérité de l'infection

La sévérité était de grade 3 (antibiothérapie IV hospitalière) chez 12 patients (55%), de grade 5 (décès) chez 6 patients (27%), de grade 2 (antibiothérapie orale hospitalière) chez 2 patients (9%), de grade 1 (antibiothérapie orale ambulatoire) chez 1 patient (4.5%) et de grade 4 (admission en service de soins intensifs/réanimation) chez 1 patient (4.5%).

### 3.7.3 Caractéristiques des patients lors du deuxième événement infectieux

Les paramètres biologiques au moment de l'infection sont présentés dans le tableau 7.

Sur les 22 patients, 15 (68%) avaient une dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires et 7 (32%) en concentrés plaquettaires, au moment de l'infection.



**Tableau 7.** Paramètres biologiques des 22 patients lors du deuxième événement infectieux

Variables	Données disponibles	Médiane	Intervalle
Plaquettes (G/L)	21	37	5-228
Hémoglobine (g/dL)	21	9.3	5.5-13.9
Leucocytes (G/L)	20	1.41	0.4-9.4
Neutrophiles (G/L)	20	0.555	0.08-5.36
Lymphocytes (G/L)	16	0.672	0.053-1.88
Monocytes (G/L)	16	0.115	0-2.73

G/L : giga par litre, g/dL : gramme par décilitre

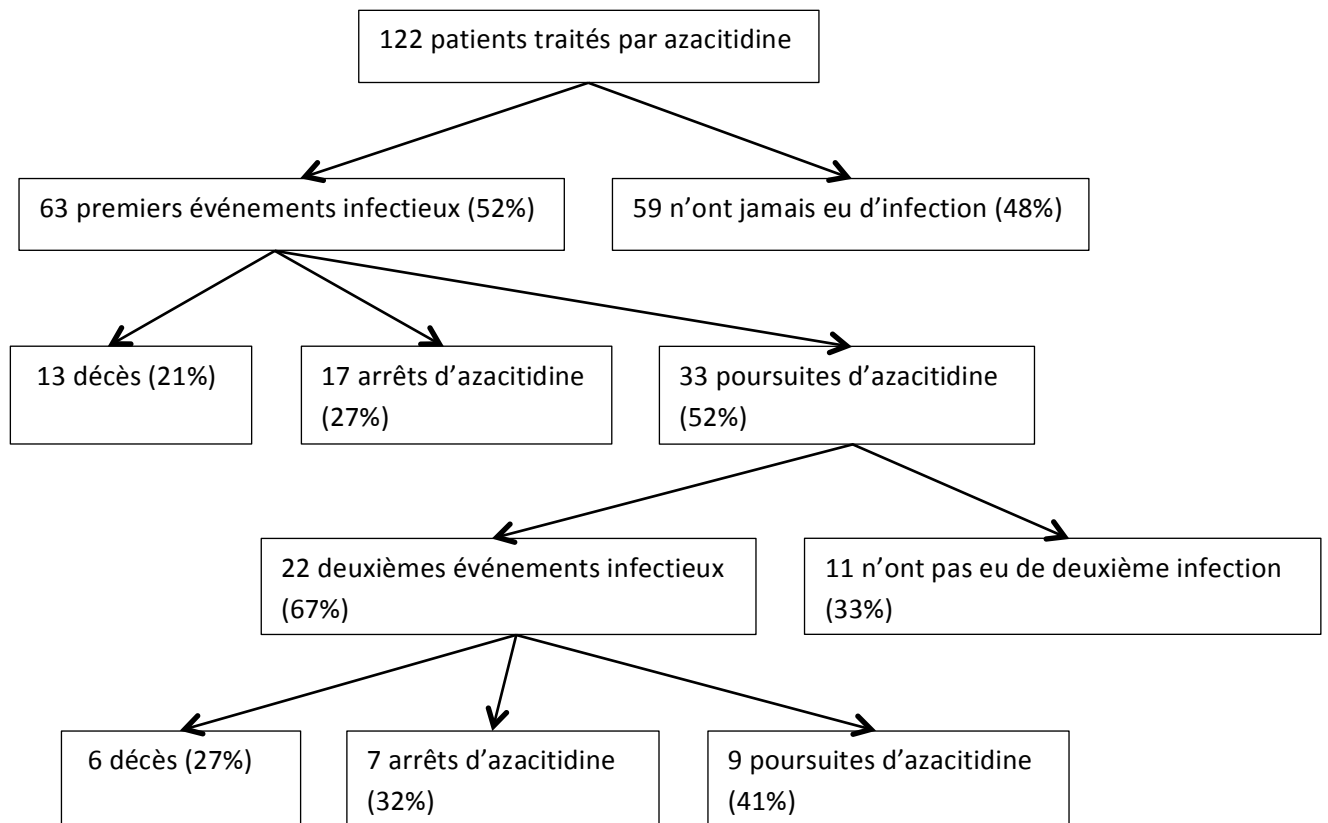
#### 3.7.4 Réponse hématologique lors du deuxième événement hématologique

La réponse hématologique n'était pas évaluable chez 4 patients parce que l'événement infectieux survenait durant les 8 premières semaines de traitement par azacitidine. Chez les 18 patients évaluables au moment de l'infection, 9 (50%) étaient en progression, 5 (28%) avaient une maladie stable, 3 (16,5%) étaient en rechute après réponse (complète ou partielle ou amélioration hématologique), 1 (5,5%) était en réponse complète.

### 3.7.5 Conséquences du deuxième événement infectieux

Après le deuxième événement infectieux, le traitement par azacitidine a été poursuivi chez 9 patients (41%), interrompu chez 7 patients (32%) et a été fatal chez 6 patients (27%). (Figure 4)

**Figure 4.** Devenir des 122 patients traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myéломocyttaire chronique



### 3.8 Facteurs prédictifs de survenue d'un premier événement infectieux

#### 3.8.1 Analyse univariée

##### 3.8.1.1 Facteurs associés à la survenue d'un premier événement infectieux

En analyse univariée, la thrombocytopénie était associée à l'événement infectieux pour une valeur inférieure à 50 G/L ( $P = 0,020$ ) mais pas inférieure à 20 G/L ( $P = 0,126$ ). L'anémie inférieure à 10 g/dL était associée à un taux accru d'infections ( $P = 0.010$ ). La neutropénie inférieure à 0,8 G/L était associée significativement à la survenue d'infection ( $P = 0,026$ ), mais pas la neutropénie inférieure à 0,5 G/L ( $P = 0,069$ ). La dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires était associée à une augmentation des événements infectieux ( $P = 0,008$ ), mais pas la dépendance transfusionnelle en concentrés plaquettaires ( $P = 0,058$ ). Les infections étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant une cause associée d'immunosuppression (comme une corticothérapie au long cours ou un diabète) ( $P = 0.040$ ). (Tableau 8)

##### 3.8.1.2 Facteurs non significativement associés à la survenue d'un premier événement infectieux

Le diagnostic OMS, la blastose médullaire, le caractère secondaire de l'hémopathie, la macrocytose (VGM > 100 fL), le score IPSS et IPSS-R, l'hyperferritinémie (> 1000  $\mu\text{g/L}$ ), l'administration d'une antibioprophylaxie, la dose d'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours versus 7 jours) ou la présence d'un syndrome inflammatoire biologique initial n'étaient pas associés à la survenue d'infections.

**Tableau 8.** Facteurs associés aux infections chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aigue myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse univariée

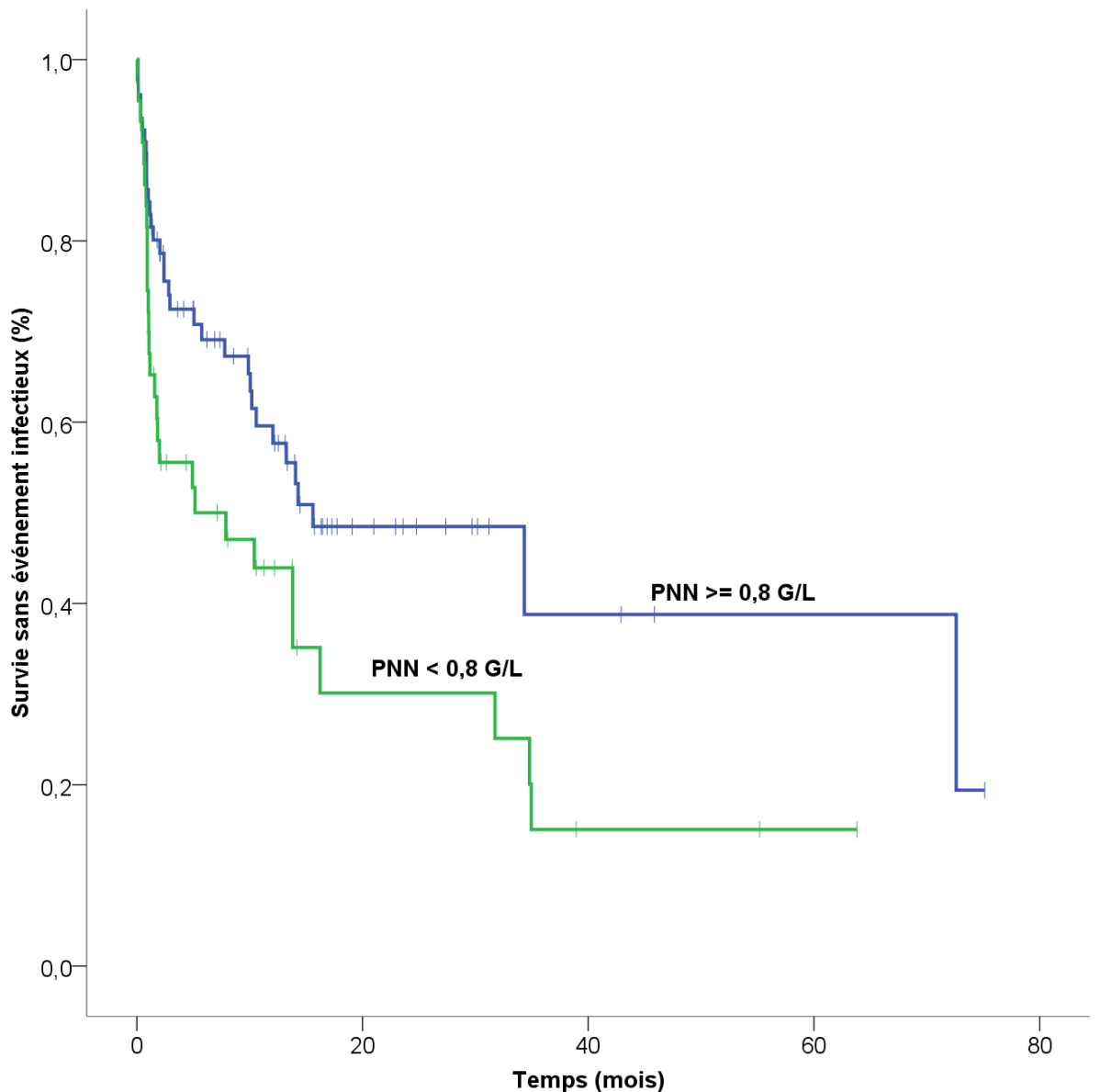
Paramètres	Avec infection	Sans infection	Valeur <i>P</i>
Hémoglobine < 10 g/dL ≥ 10 g/dL	47 (59%) 16 (38%)	33 (41%) 26 (62%)	0.010
Neutrophiles < 0,8 G/L ≥ 0,8 G/L	29 (66%) 34 (44%)	15 (34%) 44 (56%)	0.026
Plaquettes < 50 G/L ≥ 50 G/L	23 (59%) 40 (49%)	16 (41%) 43 (51%)	0.002
Dépendance transfusionnelle en CE Oui Non	41 (56%) 22 (45%)	32 (44%) 27 (55%)	0.008
Immunosuppression Oui Non	13 (65%) 50 (49%)	7 (35%) 52 (51%)	0.040

CE: concentrés érythrocytaires, G/L : giga par litre, g/dL : gramme par décilitre

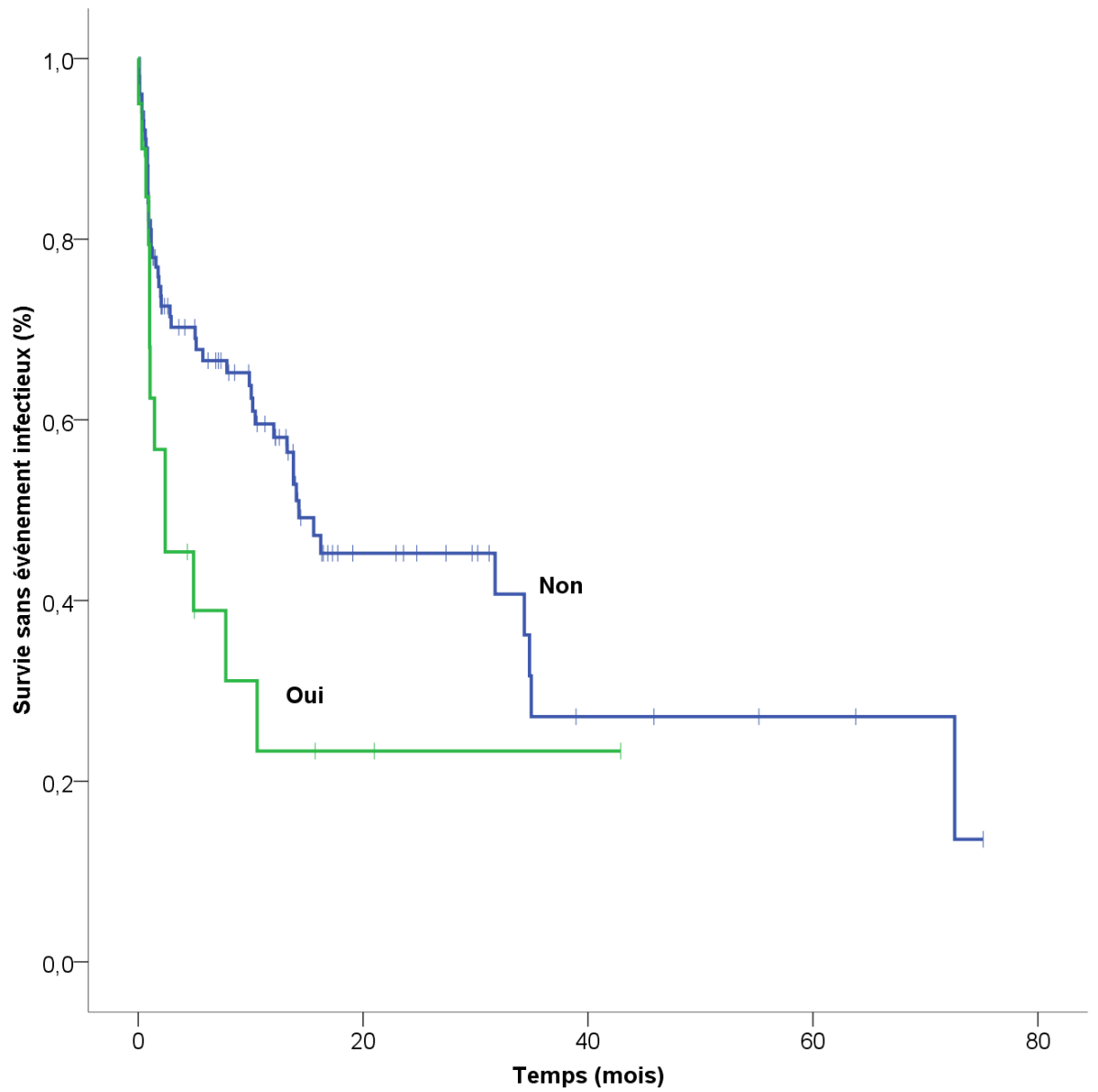
### 3.8.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée incluant l'anémie inférieure à 10 g/dL, la neutropénie inférieure à 0,8 G/L, la thrombocytopénie inférieure à 50 G/L, la dépendance transfusionnelle et l'immunosuppression associée, seules la neutropénie inférieure à 0,8 G/L et l'immunosuppression associée demeuraient des facteurs prédictifs de survenue d'événement infectieux ( $P = 0.023$  et  $0.031$ , respectivement). (Figures 5 et 6)

**Figure 5.** Survenue du premier événement infectieux selon la neutropénie chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse multivariée



**Figure 6.** Survenue du premier événement infectieux selon l'existence d'une immunosuppression associée chez les patients sous azacitidine pour un syndrome myélodysplasique, une leucémie aiguë myéloïde ou une leucémie myélomonocytaire chronique, en analyse multivariée



## 4. Discussion

### 4.1. Résultats principaux

Dans notre étude rétrospective, nous avons trouvé que chez les 122 patients traités par azacitidine pour un SMD de haut risque, une LAM ou une LMMC, 63 (52%) ont eu un premier événement infectieux, avec un délai médian de survenue de 13,4 mois (IC 95% : 9,2-18,4). Les facteurs prédictifs de survenue de ce premier événement infectieux étaient, en analyse univariée, au diagnostic, l'anémie inférieure à 10 g/dL, la thrombocytopénie inférieure à 50 G/L, la neutropénie inférieure à 0,8 G/L, la dépendance transfusionnelle en CE et une immunosuppression associée. En analyse multivariée, les seuls facteurs prédictifs significatifs étaient la neutropénie inférieure à 0,8 G/L et l'immunosuppression associée.

### 4.2 Conséquences des infections

Dans notre étude, les infections ont eu un impact important sur la poursuite de l'azacitidine et la survie. En effet, parmi les 122 patients inclus, 63 ont eu un premier événement infectieux (52%) ; 13 sont décédés et 17 ont arrêté l'azacitidine à cause de l'infection. Parmi les 33 patients ayant poursuivi l'azacitidine, 22 ont eu un nouvel événement infectieux (67%) ; 6 sont décédés et 7 ont arrêté l'azacitidine. Nous n'avons pas relevé les événements infectieux ultérieurs, mais les deux premiers événements ont déjà été la cause de 19 décès (16%) et 24 interruptions définitives d'azacitidine (20%). Plus d'un tiers (36%) des patients traités a donc subi des conséquences graves voire fatales de l'infection. Ce résultat souligne la nécessité de prévention des infections au cours du traitement par azacitidine.

### 4.3 Rôle des cytopénies

Le rôle prédictif des cytopénies a été décrit par Merkel et al<sup>28</sup> dans une étude rétrospective incluant 184 patients (âge médian 72 ans) traités par azacitidine de 2008

à 2011 pour un SMD à haut risque ou une LAM. Le taux d'infections était très similaire à celui de notre étude (54,3%), tout comme la mortalité liée à l'infection (19,6%). En regardant chaque cycle, les infections étaient plus fréquentes quand les neutrophiles étaient inférieurs à 0,5 G/L (27% vs. 13,5%,  $P < 0,0001$ ), l'hémoglobine inférieure à 10 g/dL (20,4% vs. 11%,  $P < 0,0001$ ), les plaquettes inférieures à 20 G/L (29,2% vs. 14,2%,  $P < 0,0001$ ) et quand la cytogénétique était défavorable (24,4% vs 12,9%,  $P < 0,0001$ ). En analyse multivariée, les plaquettes inférieures à 20 G/L, l'hémoglobine inférieure à 10 g/dL et une cytogénétique défavorable étaient les seuls facteurs significativement associés aux infections. Les auteurs ont ensuite recherché l'impact de différents facteurs présents au diagnostic sur la survenue d'événements infectieux durant les deux premiers cycles d'azacitidine. En analyse multivariée, la thrombopénie inférieure à 20 G/L, la neutropénie inférieure à 0,5 G/L et la cytogénétique défavorable étaient associées à une augmentation des infections durant les deux premiers cycles.<sup>28</sup> Dans notre étude, nous avons recherché le rôle des cytopénies au diagnostic, mais pas à l'initiation de chaque cycle. Cette dernière approche semble intéressante, car elle permettrait de réévaluer le risque infectieux du patient à chaque cycle. Cependant, dans l'étude de Merkel comme dans la nôtre, la majorité des infections survenaient durant les deux premiers cycles. Les deux premiers cycles apparaissent donc comme la période à plus haut risque infectieux, durant laquelle il est le plus utile d'étudier les facteurs prédictifs d'infection. Nous n'avons pas trouvé les mêmes seuils de cytopénies pour les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles, probablement parce que notre population est moins nombreuse. Nous n'avons pas trouvé d'impact de la cytogénétique sur la survenue d'infections.

#### 4.4 Place de la dépendance transfusionnelle

Notre étude a retrouvé une association entre la dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires et la survenue d'infections en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée. La dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires peut en fait refléter deux paramètres : l'anémie (cause des transfusions) et la surcharge martiale (conséquence des transfusions).



#### 4.4.1 L'anémie

Dans notre étude, l'anémie inférieure à 10 g/dL a également été retrouvée comme facteur associé aux infections en analyse univariée, mais disparaît au profit de la neutropénie seule en analyse multivariée.

#### 4.4.2 La surcharge martiale

La surcharge martiale pourrait augmenter le risque d'infections par deux mécanismes : en stimulant la croissance bactérienne et fongique par acquisition du fer, et en altérant la résistance aux infections par inhibition des fonctions cytokiniques et cellulaires.<sup>26</sup> Le rôle de la surcharge martiale sur la survenue d'infections a été identifié dans l'allogreffe de CSH. Dans une étude rétrospective menée chez 190 patients (dont 50% de LAM et 10% de SMD) allogreffés après conditionnement myélo-ablatif, une hyperferritinémie (supérieure à 1000 ng/ml) pré-transplantation était associée à une augmentation des bactériémies (60% versus 44%,  $P = 0,042$ ).<sup>34</sup> Cette association n'a jamais été démontrée, à notre connaissance, au cours du traitement par azacitidine. Dans notre étude, l'hyperferritinémie n'était pas associée à la survenue d'infections, mais ce paramètre n'était disponible que chez 53 patients (43%).

#### 4.5 Rôle de l'antibioprophylaxie

L'impact de l'antibioprophylaxie par fluoroquinolones n'a pas pu être analysé dans notre étude car trop peu de patients en recevaient en prévention primaire (2 patients, 1,6%). En effet, il n'est pas de pratique courante d'en prescrire à cette population. La Conférence Européenne sur les Infections dans la Leucémie (ECIL) de 2005 recommande l'utilisation de fluoroquinolones (levofloxacin ou ciprofloxacine, grade A) pour les leucémies aiguës et les greffes de CSH avec une durée attendue de neutropénie supérieure à 7 jours.<sup>32</sup> Ces recommandations se basent notamment sur une étude randomisée qui comparait l'antibioprophylaxie par levofloxacin (500 mg par jour) à un placebo chez 760 patients adultes atteints d'un cancer (dont 327 leucémies aiguës, 212 lymphomes, 90 autres hémopathies malignes) traités par chimiothérapie

avec une durée de neutropénie attendue supérieure à 7 jours. En intention de traiter, le groupe traité par fluoroquinolones avait moins d'épisodes de neutropénies fébriles (65% versus 85% dans le groupe placebo,  $P = 0,001$ ), moins de bactériémies ( $P < 0.001$ ), en particulier à bactéries gram négatif ( $P < 0,01$ ) et une mortalité et une tolérance comparables.<sup>33</sup>

Selon une étude rétrospective menée chez 40 patients (âge médian 72 ans) traités par des thérapies de faible intensité (dont 69% d'azacitidine, 25% de decitabine et 6% de cytarabine à faible dose) entre 2008 et 2015 pour une LAM, inéligibles à la chimiothérapie intensive, l'antibioprophylaxie, le plus souvent par fluoroquinolones, était associée à une diminution du risque d'infections ( $P = 0,030$ ). Fait intéressant, l'administration d'une antibioprophylaxie était significativement associée à un taux bas de polynucléaires neutrophiles ( $P < 0.001$ ), ce qui éliminait la neutropénie comme facteur de risque, en analyse multivariée.<sup>27</sup> Cependant, la population et le méthodologie étaient différentes de celles de notre étude : uniquement des LAM, 3 types de traitements de faible intensité, et 10 des 40 patients (25%) avaient reçu un traitement intensif préalable. Ces résultats ne sont donc pas applicables à tous les patients traités par azacitidine, en particulier pour un SMD, mais suscitent l'intérêt.

#### 4.6 Impact de la dose d'azacitidine

Notre étude n'a pas permis de comparer la survenue d'infections selon la dose d'azacitidine, car seuls 5 patients (4%) étaient traités à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours au lieu de 7 jours. Dans l'étude de Merkel et al<sup>28</sup> décrite plus haut (paragraphe 4.3), les infections durant les deux premiers cycles survenaient chez 48,1% des patients recevant la dose standard d'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours) versus 26,9% des patients recevant une dose plus faible ( $P < 0,05$ ). Une autre étude rétrospective étudiant la survenue d'événements infectieux chez 173 patients ayant un SMD à haut risque ou une LAM montrait une diminution des infections de 34 à 14,9% ( $P = 0,008$ ) pour une dose d'azacitidine à 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours versus 7 jours, au premier cycle. L'analyse de l'ensemble des cycles d'azacitidine ne retrouvait pas de différence entre les 2 doses.<sup>29</sup> Ces données suggèrent que chez des patients sélectionnés à haut risque infectieux, la dose d'azacitidine pourrait être réduite uniquement pour le premier, voire le deuxième cycle, d'autant plus que la majorité des

infections surviennent durant les 2 premiers cycles (50% dans l'étude citée, 55% dans notre étude) avec un temps médian de survenue de 13,4 mois (IC 95% : 9.2-18.4). Une telle réduction de dose devra cependant être tempérée par le risque de perte d'efficacité de l'azacitidine.

#### 4.7 Impact de la réponse hématologique

L'impact de la réponse a été recherché dans une étude rétrospective menée chez 77 patients (âge médian 69 ans) traités par azacitidine pour un SMD, dont 57% à haut risque. L'évolution clinique, l'incidence des infections et le devenir des patients étaient divisés en 3 groupes selon leur réponse hématologique. Le premier groupe qui atteignait une réponse complète avait 6% de complications infectieuses par cycle. Le deuxième groupe qui atteignait une réponse partielle ou une amélioration hématologique avait 10% de complications infectieuses par cycle. Le troisième groupe qui demeurait stable ou en progression avait 32% de complications infectieuses par cycle.<sup>31</sup> La méthodologie de notre étude était différente, puisque nous avons relevé la réponse hématologique au moment de l'événement infectieux. Mais nous pouvons souligner qu'au moment du premier événement infectieux, aucun patient n'était en réponse. Au moment du deuxième événement infectieux, 1 seul patient était en réponse (complète). Chez ce patient, l'infection survenait lors du 15<sup>ème</sup> cycle ; on peut supposer que l'événement infectieux était indépendant de l'hémopathie et du traitement par azacitidine. Ces résultats confortent ceux de l'étude précédente.

#### 4.8 Rôle d'une immunosuppression associée

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude qui évalue l'impact des causes associées d'immunosuppression sur la survenue d'infections sous azacitidine. Nous avons pris en compte le diabète, les maladies respiratoires ou digestives chroniques et la corticothérapie au long cours, paramètres connus pour favoriser la survenue d'infections. Ce facteur était significativement associé à un taux plus élevé d'infections. Ce résultat doit être souligné, parce que les patients traités par azacitidine pour un SMD ou une LAM sont généralement âgés (âge médian 75 ans dans notre étude), avec des antécédents et des comorbidités notables.

#### 4.9 Survenue d'un deuxième événement infectieux selon les mesures mises en œuvre après le premier événement infectieux

Parmi les 33 patients ayant présenté un premier événement infectieux et ayant poursuivi l'azacitidine, 22 (67%) ont développé un deuxième événement infectieux durant le traitement par azacitidine, qui a abouti à un arrêt du traitement chez 7 patients (32%) et a été fatal chez 6 patients (27 %). Les caractéristiques de ce deuxième événement infectieux sont comparables à celles du premier événement. Après le premier événement infectieux, aucun patient n'avait reçu d'antibioprophylaxie ni eu de diminution de dose d'azacitidine. L'impact de ces facteurs sur la survenue d'un événement infectieux ultérieur n'a donc pas pu être évalué dans notre étude.

#### 4.10 Forces et faiblesses

Notre étude a plusieurs forces: il s'agit d'une étude bi-centrique, menée sur une importante population représentative de la vie réelle. Nous avons exclu les biais de confusion classiques, comme la chimiothérapie intensive, l'allogreffe ou une chimiothérapie associée, qui sont connus pour majorer le risque d'infection.

Une faiblesse majeure apparaît néanmoins dans notre étude : son caractère rétrospectif qui induit la possibilité de biais d'information et de données manquantes. Par ailleurs, nous n'avons pas pu répondre à l'une des questions posées, à savoir l'impact des mesures mises en œuvre après le premier événement infectieux sur la survenue d'un deuxième événement infectieux. Mener notre étude dans un plus grand nombre de centres hospitaliers, incluant davantage de patients, aurait peut-être permis de répondre à cette question.

## Conclusion

Les patients traités par azacitidine pour un SMD à haut risque, une LAM ou une LMMC ont un haut risque de développer une infection, fréquente source d'hospitalisation et de décès. Notre étude montre, comme cela a déjà été décrit, que la moitié des infections survient durant les 2 premiers cycles, qui doivent donc être administrés avec de nombreuses précautions. L'existence de cytopénies ou d'une cause associée d'immunosuppression semblent caractériser les patients à plus haut risque infectieux. Ces patients pourraient bénéficier d'une surveillance plus rapprochée, de l'introduction d'une antibioprophylaxie et/ou d'une adaptation de la dose d'azacitidine, en particulier durant les 2 premiers cycles. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses, notamment pour évaluer l'efficacité d'une antibioprophylaxie primaire et la dose optimale initiale d'azacitidine.

## Références bibliographiques

1. 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](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=30&pageSEL=sect_30_intro.01.html).
2. Hematocell. L'enseignement de l'hématologie cellulaire. Les syndromes myélodysplasiques. Available at: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/117-les-syndromes-myelodysplasiques>
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
4. Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research*. 2007 Jun 1;31(6):727–36.
5. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl ComprCancNetw*. 2017 Jan 1;15(1):60–87.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 Jun;51(2):189–99.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC WHO Classification of Tumours; 2008.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2079–88.
9. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J ClinOncol*. 2007 Aug 10;25(23):3503–10.

10. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
11. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013 Apr 11;121(15):3005–15.
12. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2496–506.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3616–3627; quiz 3699.
14. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):241–7.
15. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943–64.
16. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1456–65.
17. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014 Nov;93(5):429–38.
18. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):579–85.
19. Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, Deeg HJ, Engelhardt C, Heptinstall KV, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):137–72.

20. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223–32.
21. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291–9.
22. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J ClinOncol*. 2010 Jun 10;28(17):2847–52.
23. Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, Alter BP, Davis RB, Ellison RR, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993 May;7Suppl 1:21–9.
24. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J ClinOncol*. 2002 May 15;20(10):2429–40.
25. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J ClinOncol*. 2006 Aug 20;24(24):3895–903.
26. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1459–70.
27. Bainschab A, Quehenberger F, Greinix HT, Krause R, Wölfler A, Sill H, et al. Infections in patients with acute myeloid leukemia treated with low-intensity therapeutic regimens: Risk factors and efficacy of antibiotic prophylaxis. *Leukemia Research*. 2016 Mar 1;42:47–51.
28. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME, 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 Feb;88(2):130–4.
29. Ofran Y, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME, et al. Higher Infection Rate After 7- Compared With 5-Day Cycle of Azacitidine in Patients With



- Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015 Jun 1;15(6):e95–9.
30. Orero M, Villegas C, Ortiz S, Javier KP, Costa S, Pérez PL, et al. Infection Rate and Risk Factors in Patients Treated With Azacitidine. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Sep;15(9):e141-142.
  31. Schuck A, Götte M, Neukirchen J, Kuendgen A, Gattermann N, Kobbe G, et al. Treatment with Azacitidine: A Retrospective Study Evaluating the Real Life Clinical Course and Impact on Infectious Complications. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):1684–1684.
  32. ECIL 1 2005. Fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients. Available at: [https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL1\\_2005\\_Fluoroquinolones\\_G\\_Buccaneve.pdf](https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL1_2005_Fluoroquinolones_G_Buccaneve.pdf)
  33. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2005 Sep 8;353(10):977–87.
  34. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Sep 1;42(12):799–805.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen**

**De la Faculté de Médecine de Tours**

**Tours, le**

## **DOLLEANS Olivia**

**68 pages – 6 figures – 8 tableaux**

### **Résumé :**

Le traitement par azacitidine améliore la survie globale des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique à haut risque ou d'une leucémie aiguë myéloïde non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, mais peut être entravé par des événements infectieux. Nous avons fait l'hypothèse que les caractéristiques hématologiques du patient et une immunosuppression associée pouvaient être associées à la survenue d'infections. Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant tous les patients adultes traités par azacitidine dans les hôpitaux de Tours et de Blois entre novembre 2007 et juillet 2016. Les critères d'exclusion étaient l'administration d'une chimiothérapie intensive préalable, d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'un traitement associé à l'azacitidine (dans le cas d'un essai clinique). Nous avons inclus 122 patients (âge médian 75 ans), qui ont reçu un nombre médian de cycles d'azacitidine de 7, avec une survie médiane de 18,3 mois. Soixante-trois patients (52%) ont développé un événement infectieux, dont 55% durant les deux premiers cycles, aboutissant à un arrêt du traitement chez 17 patients (27%) et le décès chez 13 patients (21%). En analyse univariée, les facteurs significativement associés aux infections étaient la thrombopénie  $< 50$  G/L ( $P = 0.020$ ), l'anémie  $< 10$  g/dL ( $P = 0,010$ ), la neutropénie  $< 0,8$  G/L ( $P = 0,026$ ), la dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires ( $P = 0,008$ ) et une immunosuppression associée comme une corticothérapie au long cours ou un diabète ( $P = 0.040$ ). En analyse multivariée, seules la neutropénie  $< 0,8$  G/L et l'immunosuppression associée demeuraient prédictives de la survenue d'une infection ( $P = 0.023$  et  $0.031$ , respectivement). Les patients avec une neutropénie et une immunosuppression associée pourraient donc bénéficier d'une surveillance plus rapprochée, une antibioprophylaxie et/ou une adaptation de la dose d'azacitidine, en particulier durant les deux premiers cycles d'azacitidine.

**Mots-Clefs :** Azacitidine, Leucémie aiguë myéloïde, Infection, Immunosuppression, Syndrome myélodysplasique

### **Jury :**

**Président de jury :**

**Professeur Philippe COLOMBAT**

**Directeur de Thèse :**

**Professeur Emmanuel GYAN**

**Membres du jury:**

**Professeur Claude LINASSIER**

**Professeur Olivier HERAULT**

**Docteur Abderrazak El YAMANI**

**Date de la soutenance :** 26 octobre 2017