

Facteurs pronostiques influençant la survie globale des patients marocains atteints d'un syndrome myélodysplasique.

Prognostic factors predicting overall survival in Moroccan patients with myelodysplastic syndrome.

Selim Jennane¹, Sanae Amelal¹, El Mehdi Mahtat¹, Samir Ahid², Nezha Messaoudi¹, Kamal Doghmi¹, Mohammed Mikdame¹

1-Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc / Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat- Maroc

2-Laboratoire de Biostatistique et de Recherche Clinique en Epidémiologie / Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat- Maroc

3- Service d'Hématologie et d'Immuno-hématologie - Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc / Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat- Maroc

R É S U M É

Prérequis : Les scores pronostiques sont un ensemble d'outils indispensables dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques.

Objectif : Identifier les facteurs pronostiques influençant la survie globale d'un échantillon de la population marocaine atteinte de syndromes myélodysplasiques.

Méthodes : Nous avons inclus l'ensemble des patients suivis pour un syndrome myélodysplasique dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Rabat (Maroc).

Résultats : Soixante quatorze patients ont été inclus. Le sexe ratio [H/F] était de 1,8. L'âge médian était de 65,5 ans. Le suivi médian était de 45 mois. Le caryotype était de bon pronostic chez 74% patients. En analyse univariée, les facteurs pronostiques influençant la survie globale sont l'âge ($p=0.024$), le caryotype médullaire ($p=0.033$), le taux de blastes médullaires ($p=0.002$), la dépendance transfusionnelle ($p=0.002$), le nombre de cytopénie ($p=0.001$), le taux de l'hémoglobine ($p=0.009$) et le taux des polynucléaires neutrophiles ($p=0.003$). En analyse multivariée le seul facteur pronostique influençant la survie globale de façon statistiquement significative était le caryotype médullaire ($p=0.036$). La dépendance transfusionnelle ($p=0.072$) et le taux de blastes médullaires ($p=0.107$) étaient proche de la signification. Les scores WPSS « WHO Prognostic Scoring System », IPSS « International Prognostic Scoring System » et RIPSS « Revised International Prognostic Scoring System » influencent la survie globale de façon statistiquement significative ($p<0.001$).

Conclusion : Notre étude confirme l'intérêt pronostique du caryotype médullaire et valide les trois scores pronostiques (WPSS, IPSS et RIPSS) dans la prédiction de la survie globale des patients marocains atteints d'un syndrome myélodysplasique.

M o t s - c l é s

Syndrome myélodysplasique; survie globale; caryotype; pronostic.

S U M M A R Y

Background: Prognostic scores are an indispensable tool in the management of myelodysplastic syndromes.

Aim: Identify prognostic factors influencing overall survival of patients with myelodysplastic syndromes.

Methods: We included all patients with myelodysplastic syndromes treated in the clinical hematology department of the military hospital of Rabat (Morocco).

Results: Seventy-four patients were included. The sex ratio [M / F] was 1.8. The median age was 65.5 years. The median follow-up was 45 months. The karyotype prognostic was good in 74%. In univariate analysis, prognostic factors influencing overall survival are: Age ($p = 0.024$), karyotype ($p = 0.033$), rate of bone marrow blasts ($p = 0.002$), transfusion dependence ($p = 0.002$), number of cytopenias ($p = 0.001$), hemoglobin ($p = 0.009$) and neutrophil count ($p = 0.003$). In multivariate analysis the only prognostic factor that influenced overall survival was the karyotype ($p = 0.036$). Transfusion dependence ($p = 0.072$) and the rate of marrow blasts ($p = 0.107$) was close to significance. The WHO Prognostic Scoring System (WPSS), the International Prognostic Scoring System (IPSS) and the Revised International Prognostic Scoring System (RIPSS) influence overall survival with a statistical significance ($p < 0.001$).

Conclusion: Our study confirms the prognostic value of the karyotype and validated the WPSS, the IPSS and the RIPSS scores as significant predictors of overall survival in Moroccan patients with myelodysplastic syndromes.

Key - w o r d s

Myelodysplastic syndrome; overall survival; karyotype; prognostic.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène d'hémopathies myéloïdes de pronostic différent. Les scores pronostiques représentent un outil indispensable pour une prise en charge thérapeutique optimale et adaptée au risque. Les scores les plus utilisés sont le WPSS « *WHO Prognostic Scoring System* » [1], l'IPSS « *International Prognostic Scoring System* » [2] et plus récemment le RIPSS « *Revised International Prognostic Scoring System* » [3]. Ces trois scores permettent de prédire la survie globale (OS) ainsi que le risque de transformation en leucémie aigue des patients atteints de SMD [1-3]. En plus des facteurs constituant ces scores, d'autres facteurs pronostiques indépendants ont été identifiés comme l'âge, le score « *Eastern Cooperative Oncology Group* » (ECOG), le taux de ferritine [4], de la beta2microglobuline [3] et de la lactico-déshydrogénase (LDH) [5].

L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs pronostiques influençant la survie globale d'un échantillon de la population marocaine atteinte de SMD.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat au Maroc. Nous avons inclus l'ensemble des patients suivis pour un SMD selon la classification OMS 2008 [6]. Les conditions d'inclusion sont la disponibilité des données nécessaires au calcul des trois scores pronostiques (IPSS, WPSS et R-IPSS) ainsi que la date de la dernière consultation ou du décès. Les autres données recueillies sont l'âge, le score ECOG, le taux de LDH et les traitements reçus.

Le SMD a été défini selon les critères morphologiques de la classification OMS 2008 (taux de blastes <20%). Les SMD secondaires ont été exclus de l'étude. Les anomalies cytogénétiques ont été classées en groupes pronostiques selon la classification de Schanz et al. [7]. Les patients n'ayant pas de besoins transfusionnels sont ceux qui n'ont pas été transfusés pendant au moins 8 semaines.

Particularité de l'échantillon étudié par rapport à la population marocaine (biais de recrutement): Le service d'hématologie clinique de l'HMIMV prend en charge les militaires et les familles de militaires. Il existe donc une prédominance masculine des patients recrutés. Tous les patients ont une couverture médicale à 100% contrairement au reste de la population marocaine.

Analyse statistique : La survie globale (OS) est définie par le temps écoulé entre le jour du diagnostic et le jour de la dernière consultation ou du décès. La différence de survie a été calculée en utilisant le test log-rank en univariée et la régression de Cox en multivariée.

L'intervalle de confiance (CI) a été estimé à un degré de 95%. Afin de déterminer quel score pronostique (WPSS, IPSS ou RIPSS) avait le meilleur pouvoir de prédiction de l'OS, nous avons comparé deux par deux leur rapport de vraisemblance. On accepte un $p < 0.05$ comme différence statistiquement significative. Tous les tests statistiques ont été réalisés par le programme SPSS.

RÉSULTATS

Sur un total de 103 patients suivis pour un SMD, nous avons inclus 74 patients. Les 29 autres patients ont été exclus par manque de données. L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques sont détaillés sur les tableaux 1, 2 et 3 respectivement.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques de la population étudiée

Caractéristiques	Nombre de patients (N=74)
Age	65.5
Médiane	26 – 98
Extrêmes	
Sexe	65%
Homme	35%
Femme	
ECOG Performance Statue	20.5%
0	58.9%
1	19.2%
2	1.4%
3	

Tableau 2 : caractéristiques biologiques de la population étudiée

Caractéristiques	Nombre de patients (N=74)
Hémoglobine (g/dl) :	
Médiane	10.3
Extrêmes	5.3 - 16.1
Taux de PNN (x109/L) :	
Médiane	2.45
Extrêmes	0.1 - 9.8
Taux de plaquettes (x109/L) :	
Médiane	110
Extrêmes	10 – 728
Taux de blastes médullaires	
Médiane	4%
Extrêmes	0 – 20%
Classification OMS 2008 [6]	
RA	6.5%
RT	1.3%
RARS	7.9%
RCMD	54%
RAEB I	14.5%
RAEB II	14.5%
MDS- U	1.3%
MDS 5q-	0%
Caryotype médullaire selon la classification pronostique de Schanz et al. [7]	
Très bon	1.4%
Bon	72.8%
Intermédiaire	14.3%
Mauvais	8.6%
Très mauvais	2.9%

Tableau 3 : Dépendance transfusionnelle et traitement reçus par la population étudiée.

Caractéristiques	Nombre de patients (N=74)
Dépendance transfusionnelle	
Oui	52.7%
Non	47.3%
Traitements reçus	
Abstention	43.2%
Support transfusionnel	47.3%
Erythropoïétine	29.3%
Azacitidine	21.6%
Thalidomide	1.3%
Myélosuppresseur	2.6%
Allo greffe	2.6%

Le sexe ratio [H/F] était de 1,8. L'âge médian était de 65.5 ans. Le suivi médian était de 45 mois. La moitié des patients (54%) avaient une cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (RCDM) et la majorité (74%) avaient un caryotype de bon pronostic selon la classification de Schanz et al [7]. En analyse univariée les facteurs

pronostiques influençant la survie globale sont l'âge ($p=0.024$), le caryotype médullaire ($p=0.033$), le taux de blastes médullaires ($p=0.002$), la dépendance transfusionnelle ($p=0.002$), le nombre de cytopénie ($p=0.001$), le taux de l'hémoglobine ($p=0.009$) ainsi que le taux des polynucléaires neutrophiles ($p=0.003$). Le score ECOG ($p=0.09$) et le type de SMD ($p=0.066$) n'était pas des facteurs statistiquement significatifs. En analyse multivariée, le seul facteur pronostic qui influençait la survie globale de façon statistiquement significative était le caryotype médullaire ($p=0.036$). La dépendance transfusionnelle ($p=0.072$) ainsi que le taux de blastes médullaires ($p=0.107$) était proche de la signification (tableau 4). Ensuite nous avons classé les patients selon les scores pronostiques WPSS [1], IPSS [2] et R-IPSS [3] et nous avons réalisé une analyse multivariée sur chaque score pronostic séparément, en rajoutant les facteurs suivants : l'âge, le score ECOG et le taux de LDH. Les trois scores pronostiques influencent la survie globale de façon statistiquement significative avec un p globale inférieur à 0.001 (tableau 5 et figure 1). La comparaison

Tableau 4 : analyse univariée et multivariée concernant les facteurs pronostiques influençant la survie globale de l'échantillon étudiée.

	Hazard Ratio	Analyse univariée		Analyse multivariée		
		IC 95%	p	Hazard Ratio	IC 95%	p
Age (quantitatif)	1.051	1.01 to 1.1	0.024	1.003	0.94 to 1.07	0.919
PS (qualitatif 4 groupes)	1.784	0.91 to 3.49	0.09	0.743	0.29 to 1.9	0.536
Caryotype (5 groupes selon schanz et al. [7])	1.6	1.04 to 2.64	0.033	2.081	1.05 to 4.13	0.036
Blastes (3 groupes : < 5% ; 5-10% et 11 -20 %)	2.28	1.36 to 3.83	0.002	3.334	0.77 to 14.4	0.107
Dépendance transfusionnelle (oui versus non)	9.799	2.25 to 42.70	0.002	5.395	0.86 to 33.76	0.072
Type de SMD (OMS 2008 [6])	1.555	0.97 to 2.49	0.066	0.511	0.135 to 1.94	0.324
Nombre de cytopénie (0-1 versus 2-3)	4.628	1.83 to 11.72	0.001	2.168	0.54 to 8.63	0.272
Hémoglobine (supérieur ou inférieur à 10 g/dl)	3.94	1.42 to 10.97	0.009		Non inclus	
Plaquettes (supérieur ou inférieur à 100 x109/L)	1.53	0.6 to 3.9	0.367		Non inclus	
PNN (supérieur ou inférieur à 0.5 x109/L)	4.387	1.66 to 11.59	0.003		Non inclus	
LDH (Normale versus élevée)	1.10	0.25 to 4.95	0.87		Non inclus	

PS : performans statue ; SMD : syndrome myélodysplasique ; PNN : polynucléaires neutrophiles, LDH : lactico deshydrogénase

Tableau 5 : répartition des patients selon les scores pronostiques WPSS, IPSS et R-IPSS.

Score pronostic	Pourcentages	Médiane de Survie estimée (en mois)	p* (multivariée)
WPSS			<0.001
Very Low	25.4%	NR	
Low	56.3%	NR	
Intermediate	9.9%	123.9	
High	5.6%	34.8	
Very High	2.8%	5.9	
IPSS			<0.001
Good	39.4%	NR	
Intermediate 1	38%	123.9	
Intermediate 2	14.1%	34	
Poor	8.5%	6	
R-IPSS			<0.001
Very Good	5.6%	NR	
Good	39.4%	123.9	
Intermediate	26.8%	33.9	
Poor	21.1%	30.9	
Very poor	7%	2	

* le p a été calculé séparément pour chaque score pronostic par une analyse multivariée incluant l'âge, le score ECOG et le taux de LDH.

entre les 3 scores pronostiques (deux par deux) selon leur « $-2\log$ vraisemblance » et leur rapport de vraisemblance ne montre pas de différence statistiquement significative dans la prédiction de la survie globale ($p > 0.5$).

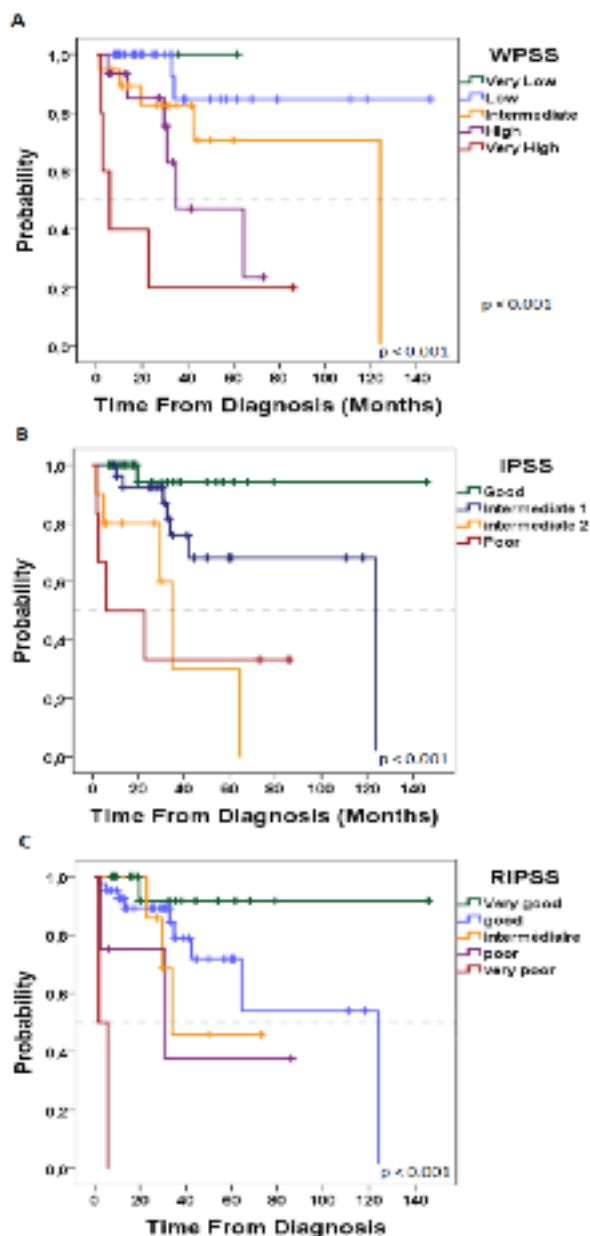


Figure 1 : courbe de survie globale selon les scores WPSS « WHO Prognostic Scoring System » (A), IPSS « International Prognostic Scoring System » (B) et RIPSS « Revised International Prognostic Scoring System » (C). Overall survival according to the (A) WHO Prognostic Scoring System (WPSS), (B) International Prognostic Scoring System (IPSS) and (C) Revised International Prognostic Scoring System (RIPSS)

DISCUSSION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène d'hémopathies clonales. Ils sont caractérisés par une moelle hyper ou hypo cellulaire et des anomalies qualitatives (dysmyélopoïèse) et quantitatives (cytopénies) de la lignée myéloïde [8]. Leurs pronostics est très variable : de la simple cytopénie minime sans retentissement sur la qualité de vie à une pathologie gravissime et rapidement mortelle [9]. Durant ces dernières années un effort considérable a été fourni à la recherche des facteurs pronostiques pouvant prédire l'évolution des SMD.

Comme dans l'étude de Greenberg et al. qui a permis de valider le score RIPSS [5] nous avons exclu les SMD secondaires qui ont un mauvais pronostic mais contrairement à cette étude nous n'avons inclus que les patients qui répondent à la définition du SMD selon la classification OMS 2008 [6] (les patients ayant un taux de blastes supérieur à 20% ont été exclus). Nos critères d'inclusion sont les mêmes que ceux utilisés par l'étude italienne multicentrique du « *Gruppo Romano Mielodisplasie* » et qui a montré la supériorité du score RIPSS par rapport à l'IPSS et au WPSS dans la prédiction de la survie globale et le risque de transformation en leucémie aigue [10]. Comparativement à ces deux études, notre échantillon comporte une population plus jeune (65 ans versus 71 ans) [3,10]. La prédominance masculine (65%) est biaisée par notre mode de recrutement (population militaire). Certaines caractéristiques de notre échantillon sont similaires à celles de l'étude italienne [10] : nos patients sont souvent en bon état général, le caryotype médullaire est de bon pronostic dans 72.8% des cas (versus 77%) et les patients sont dépendants de la transfusion dans 52.7% des cas (versus 58%). Par contre, le taux d'anémie réfractaire est plus faible dans notre échantillon (6% versus 29%) [10] alors que les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) représentent plus de la moitié des cas (54%). Par rapport à l'étude de Greenberg et al. (à l'origine du RIPSS) [3], notre échantillon comporte moins de patients de mauvais pronostic quel que soit le score utilisé. Cette particularité peut s'expliquer par une différence dans nos critères d'inclusion : contrairement à Greenberg et al. nous n'avons pas inclus les patients porteurs d'une anémie réfractaire avec excès de blastes transformée (AREBt). Selon la classification OMS 2008, cette entité a été incluse dans les leucémies aigues secondaires à un SMD [6]. L'étude italienne qui avait utilisé les mêmes critères d'inclusion que notre série retrouve cette même particularité [10].

Schématiquement, trois groupes de facteurs pronostiques composent les scores WPSS, IPSS et RIPSS. Le caryotype médullaire est inclus dans le calcul

des 3 scores. La dépendance transfusionnelle est présente dans le WPSS [1]. Celle-ci est remplacée par le nombre de cytopénie dans l'IPSS [2] et par le taux d'hémoglobine, de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles dans le RIPSS [3]. Enfin, l'IPSS et le RIPSS prennent en compte le taux de blastes médullaire alors que le WPSS inclut le type de SMD selon la classification franco-américano-britannique (FAB) [1-3]. Concernant notre étude, l'analyse multivariée a confirmé l'intérêt du caryotype médullaire comme facteur pronostique prédisant l'OS. Il est d'ailleurs le seul facteur influençant l'OS de façon statistiquement significative ($p = 0.036$). Le taux de blastes et la dépendance transfusionnelle occupent la deuxième place en termes d'importance avec un « p » proche de la signification, à 0.107 et 0.072 respectivement.

Le score R-IPSS aurait un meilleur pouvoir de prédiction de la survie globale et du risque de transformation en leucémie aigue [3,10]. Toutefois, une étude récente de l'«*International Working Group for Prognosis in*

Myelodysplasia» réalisée sur 5326 patients a démontré la forte corrélation entre le R-IPSS et le WPSS utilisant la nouvelle classification cytogénétique [11]. Dans notre cas, le « p » globale des trois scores pronostiques est très significative en analyse multivariée ($p < 0.001$). Par contre, la comparaison entre les trois scores pronostiques ne relève pas de différence statistiquement significative dans leur pouvoir de prédiction de l'OS.

Nos résultats doivent être interprétés avec prudence vu le faible nombre de patients inclus ($n=74$) par rapport à l'étude de Greenberg et al. ($n=7012$) [3] et l'étude du «*Gruppo Romano Mielodisplasie* » ($n=380$) [10].

CONCLUSION

Notre étude confirme l'intérêt pronostique du caryotype médullaire et valide les scores WPSS IPSS et RIPSS dans la prédiction de la survie globale des patients marocains atteints de syndromes myélodysplasiques.

Références

1. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25:3503-3510.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079-2088.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120:2454-2465.
4. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2014; 124(6):873-81.
5. Moon JH, Kim SN, Kang BW, et al. Predictive value of pretreatment risk group and baseline LDH levels in MDS patients receiving azacitidine treatment. *Ann Hematol* 2010; 89(7):681-9.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951.
7. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012; 30:820-829.
8. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(46):783-90.
9. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:849-859.
10. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol* 2013; 31(21):2671-7.
11. Della Porta MG, Tuechler H, Malcovati L, et al. Validation of WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison with the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of the International Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia* 2015; 29(7):1502-13.