

## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2021

Par Prune CROUZAL

Né(e) le 28 juillet 1991 à Orléans

### **Transplantation Allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le Myélome Multiple : Une étude rétrospective de 2010 à 2020 avec la base de données de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)**

Thèse dirigée par Stéphane MOREAU

Examineurs :

M. Arnaud JACCARD, Professeur, CHU LIMOGES

M. Bertrand ARNULF, Professeur, AP-HP Saint Louis

Mme. Mauricette MICHALLET, Professeur, Pôle Unicancer de Lyon

Mme. Stéphanie HAREL, Docteur, AP-HP Saint Louis

M. Stéphane MOREAU, Professeur, CHU LIMOGES

Président

Juge

Juge

Juge

Directeur





## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2021

Par Prune CROUZAL

Né(e) le 28 juillet 1991 à Orléans

### **Transplantation Allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le Myélome Multiple : Une étude rétrospective de 2010 à 2020 avec la base de données de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)**

Thèse dirigée par Stéphane MOREAU

Examineurs :

M. Arnaud JACCARD, Professeur, CHU LIMOGES

M. Bertrand ARNULF, Professeur, AP-HP Saint Louis

Mme. Mauricette MICHALLET, Professeur, Pôle Unicancer de Lyon

Mme. Stéphanie HAREL, Docteur, AP-HP Saint Louis

M. Stéphane MOREAU, Professeur, CHU LIMOGES

Président

Juge

Juge

Juge

Directeur

## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 7 septembre 2020

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE

<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

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

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
<b>SEVE</b> Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

**PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021



## Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 12 juin 2020

### ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

### CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHASSANG-BRUZEAU</b> Anne-Hélène	RADIOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DEVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE

<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>SURGE</b> Jules	NEUROLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

Néant

A ma famille.

## Remerciements

---

### Aux membres du jury :

A M. le Professeur Arnaud JACCARD, merci de présider le jury de ma thèse. Mais surtout, un grand merci pour votre gentillesse et votre dévouement pour mon apprentissage durant ces 4 années. Votre calme, vos conseils et votre bienveillance m'ont fait grandir en tant qu'hématologue mais aussi en tant que personne. Je suis très fière de faire partie de votre service que je considère plutôt comme une famille.

A M. le Professeur Bertrand ARNULF, merci de juger mon travail. Mais surtout, merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois dans votre équipe comme un membre à part entière. Vos connaissances et votre altruisme m'ont permis d'avancer. « Il y'a de tous les caractères dans un service, c'est comme une famille ». Belle vision que je retiendrais.

A Mme le Docteur Stéphanie HAREL, merci de juger mon travail. Mais surtout, merci pour l'intégration, le soutien et les connaissances que j'ai reçu de ta part pendant le stage à Myosotis 4. Un merci un peu moins grand ^ pour le karaoké beaucoup trop arrosé au décours duquel je n'ai jamais réussi à venir travailler le lendemain. Souvenir mémorable !

A Mme la Professeure Mauricette MICHALLET, merci de juger mon travail. Mais surtout, merci de m'avoir soutenue lors de la présentation de mon projet de thèse à la SFGMTC. Merci d'avoir eu un vrai intérêt pour ce sujet, qui je le sais vous tient à cœur.

### A mon Directeur de thèse :

A M. le Professeur Stéphane MOREAU, merci d'avoir encadré ma thèse. Mais surtout, merci de m'avoir proposé ce passionnant sujet pour lequel tu as aussi beaucoup donné de ton temps. Tu as cru en moi pour le faire et j'en suis très honorée. Merci pour ces 4 années à tes côtés. Tes conseils, ton soutien et tes encouragements à mon égard m'ont beaucoup touché. Chef exemplaire et à l'écoute, tu m'as beaucoup appris. Merci.

### Aux personnes marquantes de mon internat :

A mes chefs du service d'Hématologie du CHU de Limoges, merci. Dr ABRAHAM Julie, Dr TURLURE Pascal, Dr PENOT Amélie, Dr DMYTRUK Natalya, Dr REMENIERAS Liliane, Dr GOURIN Marie-Pierre, Dr TOUATI Mohammed, Dr FARGEAS Jean-Baptiste, Dr VAIDIE Julien, Dr CHAUBARD Samara, tous vous m'avez fait grandir en tant qu'hématologue et en tant que personne. Cette aventure de vie restera inoubliable et gravée à jamais. J'ai eu un internat plus que génial grâce à vous. J'ai hâte d'entamer ma dernière année de docteur junior à vos côtés (petit pincement au cœur) !

A M. David LAVERGNE, merci. Sans toi cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Tes statistiques et tes explications m'ont été d'une grande aide. Tu as donné beaucoup de temps pour ce travail, alors que tu n'y étais pas obligé. Merci pour ton professionnalisme, ta gentillesse, ton investissement et ta patience...

A mes chefs du service d'Hématologie de Brive-la-Gaillarde, merci. Dr Stéphane GIRAUD, tu m'as beaucoup fait avancer, tu m'as aussi vu évoluer, je t'en remercie infiniment. Dr Camille VILLESUZANNE, que de catégories où te citer : Chef de clinique à Paris, Co-interne, amie ! Le choix est vaste mais la finalité est la même, merci pour ta motivation et ta bonne humeur, travailler avec toi est un plaisir !

A mes chefs des différents services et hôpitaux, merci. Merci au service de MIA / Polyclinique du CHU de Limoges pour votre accueil et votre bienveillance à mon égard. Merci au Laboratoire de Biologie médicale du CHU de Limoges pour votre enseignement essentiel et votre accueil. Merci au service d'Oncologie / Hématologie de l'Hôpital Bergonié à Bordeaux pour votre intégration et votre enseignement. Merci au service de Réanimation de l'Hôpital de Brive-la-Gaillarde, un stage en plein Covid-19 qui n'a pourtant jamais été pesant ou difficile grâce à votre remarquable/titanesque travail et à votre capacité de relâcher la pression avec humour. Merci au service d'Immuno-hématologie Myosotis 4 de l'Hôpital Saint-Louis à Paris pour leur bienveillance et leur investissement auprès des internes et des patients.

A mes co-internes de Limoges, Bordeaux, Brive-la-Gaillarde, Paris : merci. Grâce à vous cet internat était un long fleuve tranquille jonché cependant de quelques pintes, fou-rires, soirées, aventures. Toujours des personnes différentes mais toujours extrêmement attachantes. Je n'aurai pas pu rêver mieux. Merci, si je suis comme je suis c'est aussi grâce à vous P\*\*\*\*\* !

#### A mes amis :

A Marie-Lucile, merci. Mon pilier dans ces études et mon pilier dans les soirées médecine / Réserve / MB... Te rencontrer en P2 fut un tournant dans ma vie. Merci d'être là quand ça va mais aussi quand ça ne va pas. Une amie présente malgré la distance. Je t'aime tellement ma nig'.

A Benoit, merci. Un humour toujours à la hauteur ! Vous êtes peut-être un peu loin en kilomètre mais notre amitié ne s'efface pas. Au contraire chaque retrouvaille est une fête (Quelle fête ! Mais quelle fête !). Je t'aime mon nig'.

A Elodie P, Camille E et Caroline B #faïence , Merci. Votre amitié simple, vraie et sincère me touche énormément. Amies de longue date mais toujours présente pire qu'une IST... Je vous aime les gon'z.

A Morgane et Maxime M, merci. Les kiwi-pong reste un concept à breveter j'en suis toujours persuadée !

A Elodie M, merci. Une fois colocataire, une fois co-interne, mais toujours amie. Ton énergie, ta passion pour les voyages et ta bonne humeur ne pouvait que nous faire se rapprocher. Merci d'être là pour moi dans cette ville différente qu'est Limoges. Hâte t'entamer cette année avec toi comme acolyte / alcoolique à mes côtés.

A Marie-céleste et Anthony B, merci. Limoges sans vous aurai été bien plus difficile ! Mais vous avez su trouver les mots et les activités pour que je ne me carapate pas ! Tellement de moment à discuter, rire et picoler ! Et le rire parlons-en, merci Marie-céleste pour ce rire contagieux et communicatif. J'attends cette année avec impatience, ça va être du grand Mendes !

A Clémence B et Kentin Q, merci. Sage et discipliné ça c'est la première image ! Et après commencent les ennuis. Merci d'avoir été des co-internes en or.

A Rémy B, merci poto. Comme quoi on peut être creusois et doux comme un agneau !

#### A ma famille :

A mon papa, merci. Depuis toujours tu crois en moi. Dès toute jeune à l'athlétisme tes encouragements m'ont amené au plus haut niveau. A la faculté même combat, tu as tout misé sur le même cheval. Pourtant ce n'était pas gagné mais grâce à toi je l'ai fait. Redoubler la D4,

pas de problème, on a surmonté ça ensemble. L'internat, pas de soucis, tu restes à mes côtés. Les difficultés sont plus faciles quand on est là l'un pour l'autre. Fille à papa me direz-vous, absolument ! Et fière de l'être en plus. Tout ça c'est grâce et c'est pour toi. Je t'aime mon papa, merci.

A mon papi, merci. Le caractère CROUZAL n'est pas un mythe. Tu as su transmettre tes valeurs : amour, soutien et force. Tu es le pilier de cette famille. Sans toi, sans tes idées, sans ton aide je ne serai pas là. Les voyages, les études et la ténacité c'est de toi. Mon papi je t'aime. Merci.

A ma mamie, merci. La note de douceur de la famille CROUZAL. Tu m'as élevé avec plein d'amour et je ne l'oublierai jamais. Ta dévotion pour mes frères et moi est exceptionnelle. Encore aujourd'hui tu donnes tout, même ton permis de conduire (feu rouge grillé un soir où j'étais en retard au train...), pour tes petits enfants. Ma mamie je t'aime. Merci.

A mon bon Maurice (Tom), merci. Esclave et victime de ta sœur depuis toujours, tu as su m'impressionner lors de ton départ au CANADA. Quelle jalousie au début puis finalement quelle fierté de te voir si épanoui là-bas ! Tabern\*\*\* tu gères mon bon Maurice. Je suis bien obligée de l'admettre, je t'aime mon frère. Merci

A Clément, merci. Le dernier dur à cuire en date de la famille. Un petit gars qui ne part peut-être pas avec les mêmes bagages que les autres mais qui grâce à de l'amour et de la motivation va faire des choses bien plus grandes. Nous serons toujours là pour toi mon gars. Mon frère, je t'aime. Merci. PS : tu as raison mamie est une escroc.

A Lydie L, Nicolas C et Clémentine C, merci. Lydie, l'amour que tu nous as donné est tellement énorme, et pourtant, il t'en reste encore plein pour Nicolas et la Toche. Tu es toujours là, toujours disponible, toujours très attentive à nous. Merci de faire partie de nos vies et merci d'y avoir ajouté Nicolas et Clémentine. Je vous aime. Merci.

A Sylvia L, Dominique et Anita G, merci. Que de repas, fous-rires et coupes de champagne ont bercé mon enfance. Je vous aime. Merci.

A Charles F, merci. Un soir de janvier 2017, au sport à Poitiers, tu as demandé qui avait une voiture pour te raccompagner. Quelle idée j'ai eu de me dévouer...surement la meilleure en fait. Depuis plus de 4 ans tu me suis dans toutes mes péripéties sans jamais broncher, dans tous mes voyages sans jamais avoir peur, dans toutes mes aventures avec confiance. Tu m'aimes et tu sais me le montrer. Tu me soutiens et tu sais me mettre en avant. A mes yeux tu es parfait. Charles, Je t'aime. Merci.

A Martine et Patrick F, merci. Vous m'avez intégrée à votre famille comme un membre à part entière. Votre amour, votre soutien, et votre humour me font me sentir à ma place chez vous. Vous êtes toujours disponible pour des vacances, des soirées Réserve ou des weekends à Limoges (dont vous détenez le record de venue). Je vous aime. Merci.

A Karine T, Franck T, Tristan et Tommy T, merci. Le nom de famille n'est pas le même mais votre présence à nos côtés dans les bons comme dans les mauvais moments montre que vous faites partis de la famille. Je vous aime. Merci.

A Jojo et Martine B, merci. Votre présence et votre aide, nous est à tous très précieux. Merci.

A Séverine, merci. Avoir été là au moment le plus creux de la vague pour nous vaut bien un grand merci aujourd'hui.

A Charlie, mon ti chien chéri, merci.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

Introduction .....	23
I. Méthodes .....	24
I.1. Schéma et objectifs de l'étude .....	24
I.2. Critères d'inclusions / exclusions .....	24
I.3. Recueil des données et définitions.....	24
I.4. Statistiques .....	25
I.5. Aspect éthique et réglementaire.....	25
II. Résultats .....	26
II.1. Patients et comorbidités.....	26
II.2. Cytogénétique.....	28
II.3. Traitements antérieurs et statut pré-allogreffe.....	30
II.4. Modalité de l'allogreffe .....	31
II.5. GVH et effets secondaires .....	32
II.6. Réponse et survie .....	34
III. Discussion.....	42
Conclusion .....	45
Annexes .....	46
Références bibliographiques .....	50
Serment d'Hippocrate.....	54

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Nombre de ligne de traitement antérieur à l'allogreffe.....	30
Figure 2 : Diagramme des stades de aGVHD cutanées en fonction du conditionnement .....	33
Figure 3 : PFS en fonction du conditionnement .....	34
Figure 4 : OS en fonction du conditionnement.....	35
Figure 5 : Statut en pré et post-allogreffe.....	35
Figure 6 : PFS en fonction du statut pré-allogreffe.....	36
Figure 7 : PFS en fonction du statut post-allogreffe .....	36
Figure 8 : OS en fonction des tandems .....	37
Figure 9 : Courbes de survie en fonction de la CG défavorable .....	37
Figure 10 : Graphique Chimérisme J100 .....	41

## Table des abréviations

---

MM : myélome multiple

OS : over survival

MRD : minimal residual disease

AutoSCT: autologous stem cell transplantation

AlloSCT: allogenic stem cell transplantation

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation

GVHD : graft versus host disease

aGVHD : acute graft versus host disease

cGVHD : chronic graft versus host disease

SFGMTC : Société Française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

IMWG : International Myeloma Working Group

RC : réponse complète

VGPR : very good partial response

Ig : immunoglobuline

IFI : immunofixation

RP : réponse partielle

CRAB : Calcémie Rein Anémie Bones/Os

PFS : Survival free progression / survie sans progression

SORROR : score de comorbidité de la transplantation de cellules hématopoïétiques

J100 : jour 100

RIC : conditionnement d'intensité réduit

MAC : conditionnement myéloablatif

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

AC/FA : arythmie complète par fibrillation atriale

BAV : bloc auriculo-ventriculaire

AVC : accident vasculaire cérébral

UGD : ulcère gastro-duodéal

NR : no respons

CG : cytogénétique

AC monoclonaux : anticorps monoclonaux

IMIDs : médicaments immunomodulateurs

SMD : syndrome myélodysplasique

Ns : Non significatif

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.....	27
Tableau 2 : Cytogénétique .....	29
Tableau 3 : Caractéristiques des greffes .....	31
Tableau 4 : GVHD et conditionnements .....	32
Tableau 5 : Causes de décès en fonction du conditionnement .....	34
Tableau 6 : Analyse univariée .....	39
Tableau 7 : Analyse multivariée.....	40

## Introduction

---

Le Myélome Multiple (MM) est la 2<sup>ème</sup> hémopathie maligne la plus fréquente en France. Elle représente environ 6000 nouveaux cas par an et 2 % de la mortalité par cancer. La médiane d'âge de survenue se situe entre 60 et 70 ans. Toutefois, dans 3% des cas, il concerne des patients de moins de 40 ans au diagnostic. Le myélome multiple reste une maladie incurable, même si l'espérance de vie a beaucoup évolué ces 2 dernières décennies avec un taux de survie globale (OS) à 5 ans en 2020 supérieur à 80%. Le taux de rechute ou de progression reste élevé avec des pronostics parfois engagés (1). Le caractère multiple du myélome n'a jamais été aussi omniprésent avec l'évolution de la biologie et des traitements.

Le diagnostic du myélome multiple repose sur une triade : la présence d'une immunoglobuline monoclonale, d'une plasmocytose médullaire et de manifestations clinico-biologiques (les critères CRAB : hypercalcémie, atteinte rénale, anémie et atteinte osseuse). Le bilan paraclinique initial doit permettre de répondre à plusieurs objectifs : confirmer le diagnostic, évaluer le pronostic et disposer de paramètres permettant d'orienter les traitements et d'évaluer la réponse.

La biologie, avec la cytogénétique, a pris de plus en plus de place dans la prise en charge du myélome au cours des dernières années (2,3). La recherche des marqueurs pronostiques (4–6), actuellement le plus souvent par des techniques d'hybridation in situ, devient un enjeu indispensable dans la stratification et l'adaptation des thérapeutiques. Elle améliore la compréhension du myélome et permet une meilleure identification des patients de haut risque. De plus, l'émergence de la MRD (Minimale Résidual Disease) pourrait être un outil permettant de guider les stratégies thérapeutiques mais aussi de documenter précocement les rechutes (7,8).

Les progrès thérapeutiques ont été spectaculaires ces dernières années avec le développement de nouvelles classes thérapeutiques (antiprotéasomes, Imids, anticorps monoclonaux ou stratégies thérapeutiques anti-BCMA...) (1,9) et l'apparition de nouvelles stratégies en fonction du stade de la maladie, de l'âge, des comorbidités et de l'aptitude du patient à la réalisation d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui reste ce jour le traitement de référence.

Les données à long terme indiquent un risque continu de récurrence de la maladie après un traitement de première ligne, y compris après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (autoSCT).

La greffe de cellules souches allogéniques (alloSCT) peut donner des rémissions stables à long terme. Elle constitue une option thérapeutique pour les patients présentant une rechute après une autoSCT, une maladie réfractaire primaire ou des caractéristiques cytogénétiques défavorables. Néanmoins, l'allogreffe dans le traitement du MM n'a jamais eu de place définie et standardisée (10–12) (13). Elle reste controversée en raison des taux élevés de morbidité et de mortalité (11,14–17). Aujourd'hui, sa place dans l'arsenal thérapeutique du myélome est particulièrement difficile à définir, du fait de la facilité d'accès aux nouvelles stratégies thérapeutiques y compris à des stades avancés de la maladie.

Dans ce contexte, la présente thèse pose la question de la place de l'alloSCT dans le traitement du MM à partir d'une cohorte française rétrospective de patients atteints de MM ayant bénéficié d'une alloSCT sur une période de 10 ans (de 2010 à 2020).

# I. Méthodes

---

## I.1. Schéma et objectifs de l'étude

Le schéma de l'étude était descriptif, rétrospectif et multicentrique sur une cohorte de patients porteurs d'un myélome multiple ayant bénéficié d'une alloSCT en France entre 2010 et 2020.

L'objectif principal de l'étude était de définir la survie globale et la survie sans progression des patients ayant bénéficiés d'une alloSCT pour un myélome multiple dans la période analysée.

Les objectifs secondaires reposaient sur l'analyse de l'impact des facteurs cytogénétiques sur l'évolution des patients allogreffés, sur les modalités de greffes et sur les complications après la procédure.

## I.2. Critères d'inclusions / exclusions

Tous les patients, sans restriction d'âge, ayant subi une alloSCT pour un MM dans 30 centres français entre 2010 et 2020, tels que rapportés dans le registre de la Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire ont été inclus.

Les allogreffes multiples et les allogreffes réalisées hors de France ont été exclues.

## I.3. Recueil des données et définitions

Les données des patients ont été recueillies à l'aide du système français ProMiSe (European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT]). Elles ont été collectées via le registre de la SFGMTC.

Concernant les données relatives aux statuts épidémiologiques et aux comorbidités pré-allogreffe :

- Le score de SORROR (18,19) était utilisé comme index spécifique d'éligibilité des patients avant l'allogreffe.

Concernant les données relatives au statut du myélome en pré-allogreffe :

- L'étude de la cytogénétique était le plus souvent réalisée lors du diagnostic de MM. Les résultats de cytogénétiques (CG) étaient ensuite classés en 2 groupes : favorable et défavorable (4). Les anomalies cytogénétiques étaient rapportées brutes dans la base de données par les centres eux-mêmes. Néanmoins, il a été nécessaire de demander un complément d'information auprès du centre référent de centralisation des études cytogénétiques à Toulouse. Arbitrairement dans notre travail, nous avons extrait et considéré la présence de la t(11,14) comme une CG dite favorable et la présence de la del17p ou de la t(4,14) comme une CG dite défavorable.
- Les détails des traitements pré-allogreffe (molécules administrées, nombre de lignes de traitement, nombre de traitements intensifs avec autogreffe) étaient collectés. Une ligne de traitement était définie comme étant une séquence thérapeutique.
- La réponse au traitement, la rechute et la progression ont été définies selon les critères de l'IMWG (20). La rémission complète (RC) était définie comme l'absence d'un composant monoclonal détectable dans le sérum et l'urine et de moins de 5% d'infiltration médullaire par des plasmocytes au myélogramme. Il est à noter que



l'évaluation de la moelle osseuse n'était pas systématiquement effectuée dans tous les centres. La très bonne réponse partielle (VGPR) était définie par une immunoglobuline (Ig) monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation (IFI) mais non détectable en électrophorèse ou une réduction de >90% de l'Ig monoclonale sérique et l'Ig monoclonale urinaire < 100mg/24h. La réponse partielle (PR) était définie comme une diminution de 50 % du composant monoclonal sérique ou une diminution de 90 % du composant monoclonal urinaire.

Concernant les données relatives à l'allogreffe :

- Le conditionnement pouvait être de 2 types : Myélo-ablatif (MAC) ou Non myélo-ablatifs (RIC).
- Différents Matching Donnor ont été répertoriés dans la base : allo-identique, non apparenté 10/10, non apparenté 9/10, haplo-identique, sangs de cordons et les jumeaux.
- Les centres se sont référés à différents articles (21–23) pour le classement de la GVHD aiguë (aGVHD) et de la GVHD chronique (cGVHD).

Concernant les données relatives à l'évolution post-allogreffe :

- La prise en charge post-allogreffe a été détaillée avec une étude du chimérisme à J100, avec la meilleure réponse en post-allogreffe et avec la date de rechute.
- La rechute était définie par la réapparition de la protéine monoclonale sérique ou urinaire par immunofixation ou électrophorèse ou son augmentation de plus de 25 % pendant les 6 premiers mois ou avec tout autre signe de progression selon les critères CRAB.

#### **I.4. Statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP 10 de SAS institut.

Les variables continues étaient représentées par la médiane et l'intervalle [min-max]. La comparaison entre les groupes était réalisée avec le test de rang de Wilcoxon avec un  $p < 0,05$  considéré comme significatif. Les variables catégorielles étaient représentées par l'effectif et le pourcentage correspondant. La comparaison entre les groupes était réalisée avec le test de Fisher.

Les analyses de survie ont été effectuées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les tests de log rang ont été utilisés pour comparer les courbes de survie. La survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ont été mesurées en mois et calculées à partir de la date de l'alloSCT jusqu'aux événements respectifs.

Les variables prédictives de la survie ont été analysées en univariées et multivariées. Elles ont été réalisées en utilisant le modèle de Cox à risques proportionnels avec un  $p$  significatif inférieur à 0,015. ( $p < 0,015$ )

#### **I.5. Aspect éthique et réglementaire**

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit selon les réglementations nationales françaises pour être inclus dans la base de la SFGMTC.

Le projet d'étude a été soumis et approuvé par le comité scientifique de la SFGMTC.

## II. Résultats

---

### II.1. Patients et comorbidités

Entre 2010 et 2020, l'ensemble des données requises était disponible pour 705 patients issus de 30 centres français. L'âge médian pour l'ensemble de la cohorte était de 50,95 ans [26,5 ans - 67,61 ans]. Le sexe ratio était de 0,67 (*Tableau 1*).

Le *Tableau 1* montre les caractéristiques des patients. L'analyse des comorbidités ne pouvait être exploitée de manière exhaustive devant l'absence de données dans le registre de la SFGMTC pour 74% des patients (n= 524). Cependant, pour les patients dont les données étaient exploitables, il n'était pas retrouvé de différence significative entre le groupe MAC et le groupe RIC pour les patients avec des antécédents de tumeurs solides, de MICI, de pathologies rhumatologiques, d'antécédents d'infections, de pathologies rénales, de pathologies hépatiques, d'AC/FA ou de BAV, de pathologies cardiologiques autres, de pathologies neurologiques tel que des AVC, d'obésité, d'UGD, ou de pathologies psychiatriques.

Le score de SORROR (19) n'était renseigné que pour 179 malades. La répartition du score est la suivante : n=97 (54%) : score SORROR à 0, n=23 (13%) : score SORROR à 1, n=16 (9%) : score SORROR à 2, n=30 (17%) : score SORROR à 3, n=5 (2,7%) : score SORROR à 4, n=5 (2,7%) : score SORROR à 5. Il y avait 1 patient avec un score SORROR à 6 et 2 patients avec un score SORROR à 8.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Variables	RIC (n=577)	MAC (n=128)	p
<b>Âge médian, années</b>	52, 28 (26,15-67,61)	44,52 (27-65,37)	<0,0001
<b>Sexe</b>			
Hommes n(%)	336 (58%)	87 (68%)	0,03
<b>No. traitements au moment de l'allogreffe</b>			
1	34 (6%)	8 (6%)	0,08
> 1	539 (93%)	119 (93%)	0,086
<b>CG (n=326)</b>			
<b>Favorable(n=240)</b>	187	53	Ns
Dont t(11,14)(n=18)	13	5	0,45
<b>Défavorable(n=86)</b>	61	25	Ns
Dont del(17p)(n=45)	34	11	0,88
Dont t(4,14)(n=51)	34	17	1,18
<b>Exposition traitement avant allogreffe</b>			
Bortezomib	377 (65%)	84 (66%)	0,95
Lenalidomid	361 (62%)	94 (73%)	0,017
Carfilzomib	13 (2%)	2 (1,5%)	0,61
Daratumumab	15 (2,6%)	7 (5,4%)	0,11
<b>Autogreffe avant allogreffe</b>			
1	310 (54%)	96 (75%)	0,0001
≥2	254 (44%)	24 (19%)	0,0006
<b>Statut pré allogreffe</b>	(n=558)	(n=124)	
RC/VGPR/PR	517 (93%)	113 (91%)	0,58
Progression / No reponse	41 (7%)	11 (9%)	Ns

## II.2. Cytogénétique

Les données cytogénétiques complètes n'étaient disponibles que pour 326 patients (46% de la population étudiée). Dans l'échantillon, il a été répertorié : 45 patients avec une del17p, 51 patients avec une t(4,14), 10 patients avec une del(17)p et une t(4,14), et 18 patients avec une t(11,14) ([Tableau 2](#)).

L'âge médian des patients ayant une CG défavorable était de 51,26 ans contre 49,55 ans chez les patients avec une CG favorable, sans différence significative.

Si l'on considère le nombre de greffes antérieures pour les CG défavorables :

- 3 patients ont bénéficié d'une allogreffe sans autogreffe préalable, 67 patients ont eu 1 autogreffe avant l'allogreffe dont 29 avec un tandem (autogreffe/allogreffe), 16 patients ont eu 2 autogreffes avant l'allogreffe.
- Pour les patients avec une Del17p : 3 patients ont bénéficié d'une allogreffe sans autogreffe préalable, 36 patients ont eu 1 autogreffe avant l'allogreffe et 6 patients ont eu 2 autogreffes avant l'allogreffe.
- Pour les patients avec une t(4,14) : 1 patient<sup>1</sup> a bénéficié d'une allogreffe sans autogreffe préalable, 40 patients ont eu 1 autogreffe avant l'allogreffe et 10 patients ont eu 2 autogreffes avant l'allogreffe.

Si l'on considère le conditionnement pour les CG défavorables :

- 61 patients (71%) ont reçu un conditionnement d'intensité réduite (RIC) contre 25 patients (29%) avec un conditionnement myéloablatif (MAC).
- Concernant les patients avec une del17p : 34 patients (76%) ont reçu un conditionnement par RIC contre 11 patients (24%) avec un conditionnement par MAC.
- Concernant les patients avec une t(4,14) : 34 patients (67%) ont reçu un conditionnement par RIC contre 17 patients (33%) avec un conditionnement par MAC.

Concernant le statut de réponse en pré-allogreffe et post-allogreffe en fonction de la CG, il n'a été possible d'analyser que 319 données en pré-allogreffe et 268 données en post-allogreffe.

Il n'y avait pas d'impact des facteurs CG dans le groupe RIC et le groupe MAC sur la survie ([Tableau 2](#)).

---

<sup>1</sup> Patients avec la double CG défavorable

Tableau 2 : Cytogénétique

Variables	Favorable (n=240)	Défavorable (n=86)	p	t(11,14) n=18	del17p n=45	t(4,14) n=51
<b>Âge médian, année</b>	49,55	51,26	0,60	50,04	53,15	48,76
<b>Sexe</b>			0,56			
Homme	145	55		9	27	34
Femme	95	31		9	18	17
<b>Exposition traitement</b>						
Bortezomib	192	64	0,28	16	32	40
Lenalidomid	188	57	0,02	15	28	36
Carfilzomib	7	4	0,45	2	3	1
Daratumumab	9	5	0,43	2	2	4
<b>Nombre d'autogreffe avant allogreffe</b>						
1	151	67	0,009	16	36	40
>1	80	16	0,008	2	6	10
<b>Conditionnement</b>			0,19			
RIC	187	61		13	34	34
MAC	53	25		5	11	17
<b>Statut pré allogreffe</b>						
Répondeurs	213	80	0,35	16	42	47
Non répondeur	21	5	Ns	2	2	3
<b>Statut post allogreffe</b>						
Répondeurs	174	62	0,19	12	35	35
Non répondeurs	20	12	Ns	1	5	9

### II.3. Traitements antérieurs et statut pré-allogreffe

Si l'on considère le nombre lignes de traitements antérieurs à l'allogreffe (*Figure 1*) :

- 32% des patients ont eu moins de 3 lignes de traitements avant l'allogreffe, dont 7% avec 0 ou 1 ligne de traitements au préalable.
- 68% des patients ont reçu 3 lignes ou plus de traitements avant l'allogreffe avec plus de 5% des patients ayant reçu au moins 6 lignes de traitements au préalable.

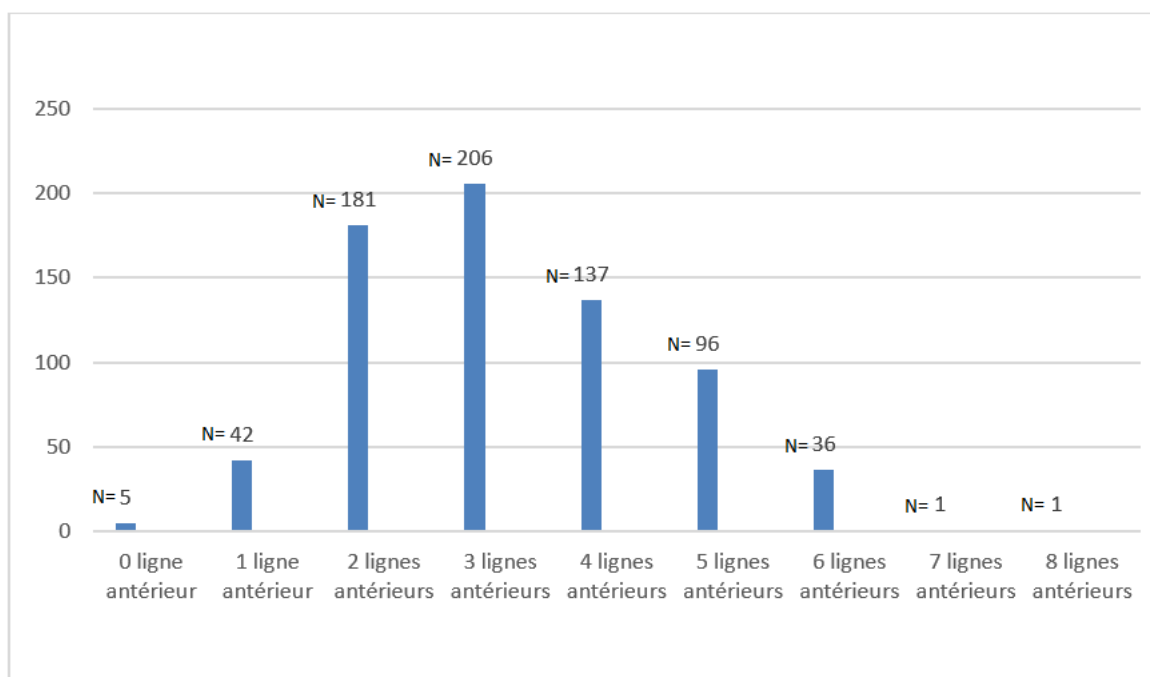


Figure 1 : Nombre de ligne de traitement antérieur à l'allogreffe

Si l'on considère les différents traitements préalables à la greffe, les patients étaient préalablement exposés aux :

- IMIDS : n=455 (65%),
- BORTEZOMIB : n=461 (65%),
- DARATUMUMAB : n=22 (3%),
- CARFILZOMIB : n=15 (2%).

Concernant le statut pré-allogreffe des patients dans le *Tableau 1*, il a été compté sur 682 dossiers exploitables : 172 (25%) patients en RC, 214 (31%) patients en VGPR, 250 (37%) patients en RP, 32 (5%) patients en progression et 20 (3%) patients en non réponse.

Cependant, dans l'analyse statistique, 2 groupes de patients seront distingués : les répondeurs (CR, VGPR et RP) contre les non répondeurs (progression et non réponse).

Concernant l'articulation des traitements intensifs, 201 patients (30%) ont eu un tandem autogreffe-allogreffe. Les tandems étaient définis par une autogreffe suivie d'une allogreffe sans rechute entre les deux. Dans le groupe de patients ayant eu un tandem, 54 patients (27%) n'avaient reçu aucune autres autogreffes préalablement.

Concernant la notion de double autogreffe il n'a pas été possible de cibler les patients dans la base de données.

#### II.4. Modalité de l'allogreffe

La répartition du nombre d'allogreffes dans le myélome en France était hétéroclite en fonction des centres (*Annexe 1*). De même, au cours des 10 années, on note une nette diminution du nombre d'allogreffes avec un infléchissement plus marqué ces 5 dernières années (*Annexe 2*).

Concernant l'évolution des conditionnements au cours des 10 ans, les conditionnements d'intensité réduite restent plus prescrits que les conditionnement myéloablatifs, y compris avec la diminution du nombre d'allogreffes réalisées (*Annexe 3*).

La population MAC et RIC était statistiquement différente sur l'âge et le sexe. Le *Tableau 1* montre les caractéristiques des patients. Ainsi, 577 (82%) des patients ont été allogreffés avec le conditionnement RIC contre 128 (18%) avec le conditionnement MAC. Le décompte des drogues de conditionnements était trop diversifié pour être analysable.

Le temps de suivi médian depuis l'allogreffe pour l'ensemble de la cohorte était de 28,48 mois.

Les patients (n=577), ont été majoritairement allogreffés après 2 autogreffes (82%). Vingt et un patients (3%) ont bénéficié d'une allogreffe sans autogreffe préalable. Le temps médian entre l'allogreffe et la dernière autogreffe était de 19,44 mois.

Tableau 3 : Caractéristiques des greffes

<b>Variables</b>	<b>RIC (n=577)</b>	<b>MAC (n=128)</b>
<b>Type de cellule</b>	(n=576)	
Périphérique	490 (85%)	77 (60%)
Moelle	63 (11%)	44 (34%)
Cordon	23 (4%)	7 (5,4%)
<b>Médiane de temps entre (dernière)auto et allogreffe (mois)</b>	18,52	21,32
<b>Matching donor</b>	(n=577)	
Geno-identique	235 (41%)	55 (43%)
Non apparenté 10/10	175 (30%)	44 (34%)
Non apparenté 9/10 ou cordon	48 (8%)	12 (9%)
Haplo-identique	25 (4,3%)	1 (0,8%)
Jumeaux	3 (0,5%)	1 (0,8%)
Non renseigné	91 (16%)	15 (12%)

Concernant les caractéristiques des greffes ([Tableau 3](#)) le type de cellules, et le temps médian entre l'allogreffe et la dernière autogreffe étaient significatifs en fonction du conditionnement. Préférentiellement, la greffe de cellules souches périphériques étaient proposés que ce soit dans le groupe RIC ou le groupe MAC.

## II.5. GVH et effets secondaires

Quarante-sept pour cent des patients (n= 331) ont présenté une aGVHD. Les données étaient manquantes pour 5 patients ([Tableau 4](#)).

Les grades I et II de sévérité de la aGVHD représentent 74% des patients (n=246). Une aGVHD de grade de sévérité >II représente 25% des patients (n=85). Pour 9 patients, la aGVHD était non gradée.

Trente-huit pour cent des patients (n=252) ont présenté une cGVHD dont 8 patients de grade non renseigné. Cent six patients (43%) avaient une cGVHD extensive contre 130 patients (52%) avec une cGVHD limitée.

Tableau 4 : GVHD et conditionnements

Variables	RIC (n=574)	MAC (n=126)	P
<b>aGVHD (n=331) (47%)</b>			0,8
Grade 0	294 (51%)	62 (49%)	Ns
Grade 1-2	199 (35%)	47 (37%)	Ns
Grade $\geq$ 3	70 (12%)	15 (12%)	Ns
<b>cGVHD (n=252) (38%)</b>			0,35
Limité	107 (19%)	23 (18%)	Ns
Extensif	89 (15%)	17 (13%)	Ns



Plus en détails, la aGVHD cutanée était rapportée chez 339 patients. Le stade le plus représenté était le stade 1. Dans le groupe RIC il faut cependant noter que 25% des patients ont présenté une aGVHD de stade 3. Néanmoins cela n'était pas significativement péjoratif par rapport au conditionnement MAC.

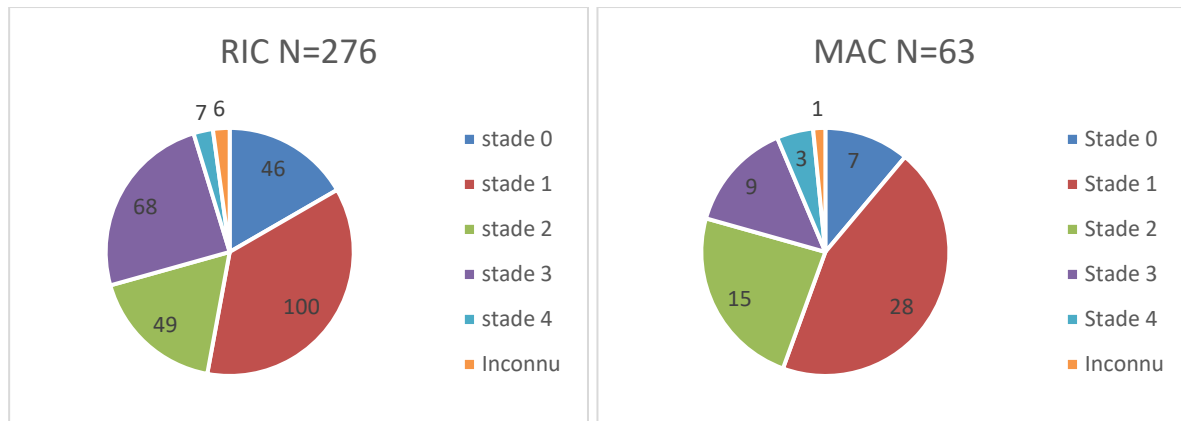


Figure 2 : Diagramme des stades de aGVHD cutanées en fonction du conditionnement

La aGVHD hépatique était rapportée chez 337 patients. Le stade le plus représenté était le stade 0 avec 245 (89%) sur 275 patients dans le groupe RIC et 58 (94%) sur 62 patients dans le groupe MAC.

La aGVHD digestive basse était rapportée chez 80 patients. Le stade le plus représenté était le stade 0 avec 42 (67%) sur 63 patients dans le groupe RIC et 7 (41%) sur 17 patients dans le groupe MAC.

La aGVHD digestive haute était rapportée chez 80 patients. Le stade le plus représenté était le stade 0 avec 47 (75%) sur 63 patients dans le groupe RIC et 9 (53%) sur 17 patients dans le groupe MAC.

Le statut pré-allogreffe donnait significativement moins de GVHD ( $p=0,0008$ ) avec 64 (38%) événements associés à une RC versus 266 (53%) en l'absence de RC.

Dans la base de données, il y avait 390 décès rapportés entre 2010 et 2020. La mortalité liée à l'allogreffe était de 144 patients sur 390 soit 37%, tous conditionnements confondus ([Tableau 5](#)). Il n'y avait pas de différence significative entre les conditionnements. Cependant il y avait de nombreuses données manquantes (soit 315).

Concernant les patients dont le décès était relatif à la procédure d'allogreffe, on peut voir de manière plus spécifique que 44% des patients dans le groupe RIC sont décédés d'infection et 32% de GVHD. De même dans le groupe MAC 70% des patients sont décédés dans les suites d'une infection et 33% de GVHD. Il n'y a pas de différence significative concernant le risque de GVHD en fonction du conditionnement. Donc selon le conditionnement employé, il n'y avait pas plus de risque de faire une GVHD avec un MAC ou un RIC. Néanmoins, le conditionnement par MAC expose à un risque de décès par infection plus élevé avec une différence significative à  $p=0,01$ .

Tableau 5 : Causes de décès en fonction du conditionnement

Causes	RIC (n=324)	MAC (n=66)	p
<b>Rechute/progression de la maladie</b>	161 (50%)	27 (41%)	0,37
<b>En rapport avec l'allogreffe</b>	114 (35%)	30 (45%)	Ns
GVHD	50 (32%)	13 (33%)	Ns
Infection	71 (44%)	26 (70%)	0,01
<b>Second Cancer</b>	9 (3%)	2 (3%)	Ns
<b>Inconnu</b>	22 (7%)	2 (3%)	Ns
<b>Autre</b>	18 (5%)	5 (8%)	Ns

## II.6. Réponse et survie

Les courbes de survie en fonction des conditionnements (*Figure 3 et Figure 4*) ne montraient aucune différence significative en terme de survie sans progression ou de survie globale. Il n'y avait pas de différence entre le conditionnement RIC et le conditionnement MAC. Il était retrouvé une OS de 58,69 mois et une PFS de 32,8 mois.

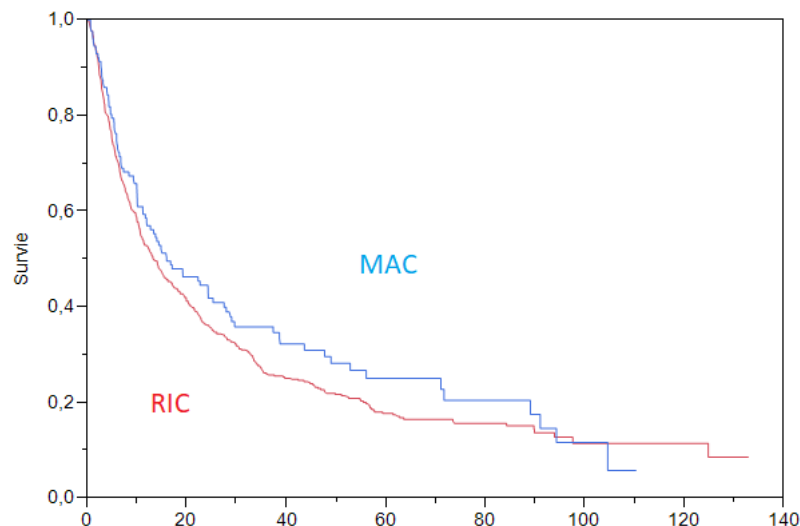


Figure 3 : PFS en fonction du conditionnement

p = 0,18

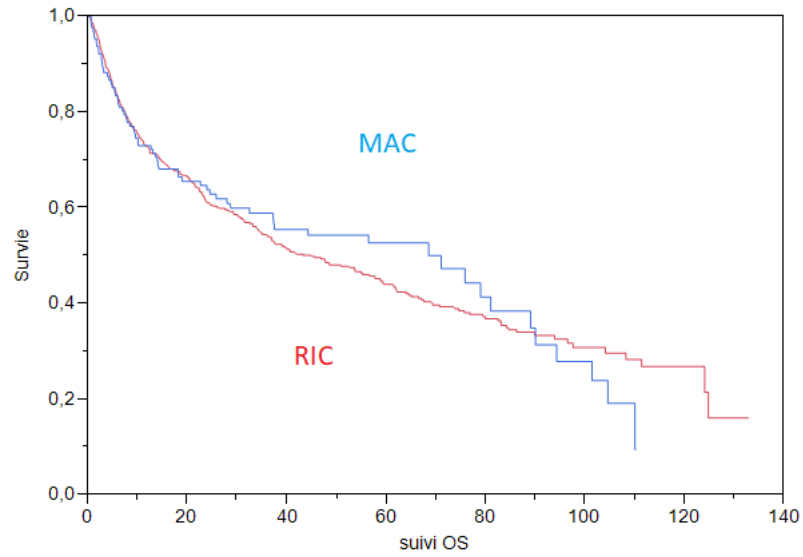


Figure 4 : OS en fonction du conditionnement

$p = 0,76$

Le nombre de RC pré-allogreffe (tous conditionnements confondus) représentait 172 patients sur 682 soit 25%. Le nombre de RC post-allogreffe était de 299 patients sur 567 soit 53%. Il y avait 413 patients non en RC pré-greffe dont 156 sont passés en RC post-allogreffe (Figure 5 et Figure 6).

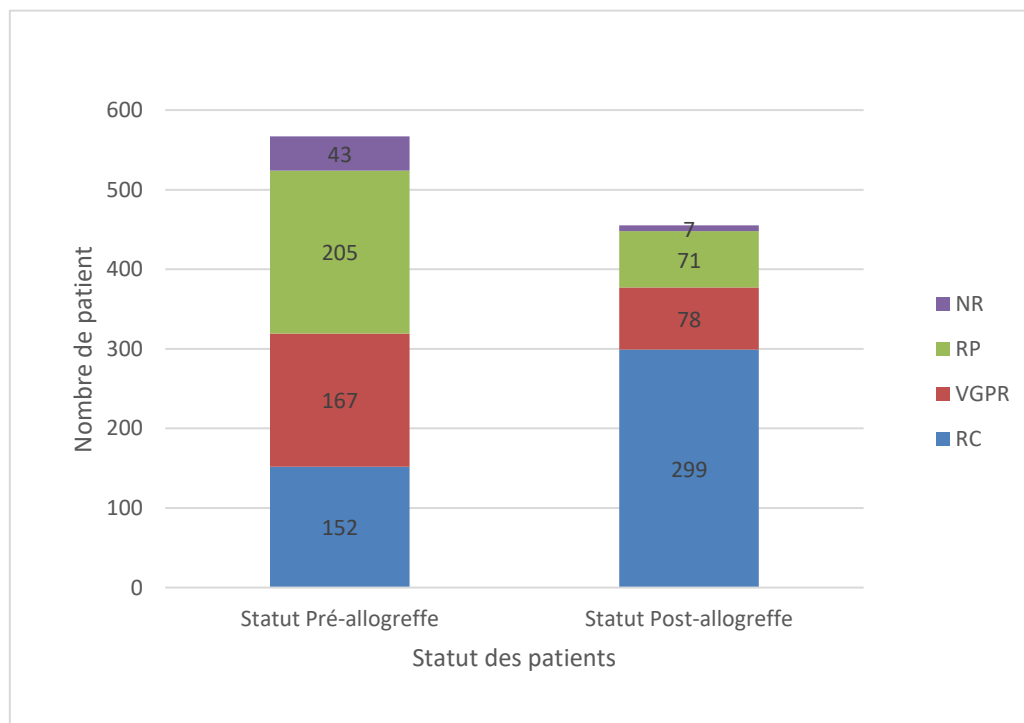


Figure 5 : Statut en pré et post-allogreffe

Nous avons cependant regroupé les patients en 2 groupes : les répondeurs et les non répondeurs (*Figure 7*). Sur 682 patients, 630 étaient répondeurs en pré-allogreffe soit 92% contre 494 patients sur 574 en post-allogreffe soit 86%. Les chiffres sont à pondérer car il n'y a pas le même nombre de patients analysé en pré-allogreffe et en post-allogreffe.

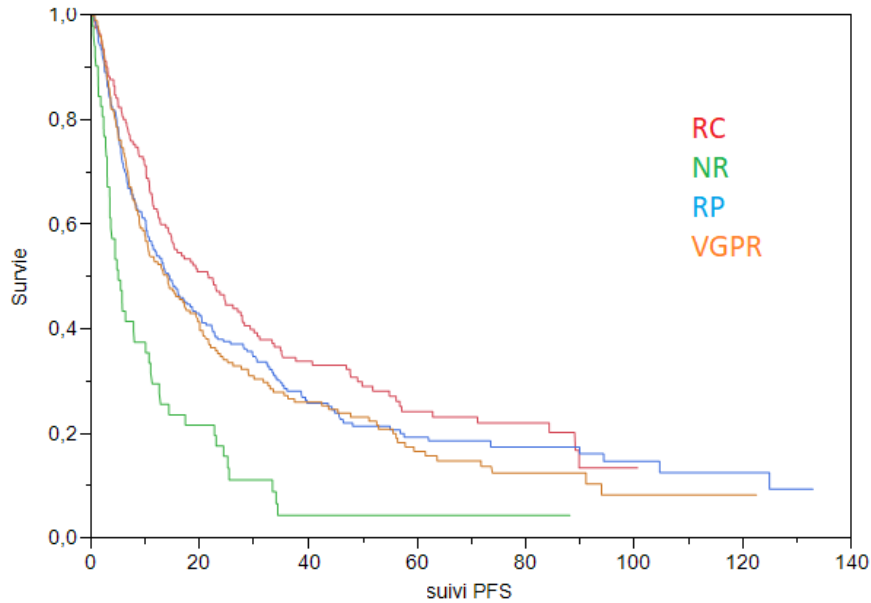


Figure 6 : PFS en fonction du statut pré-allogreffe

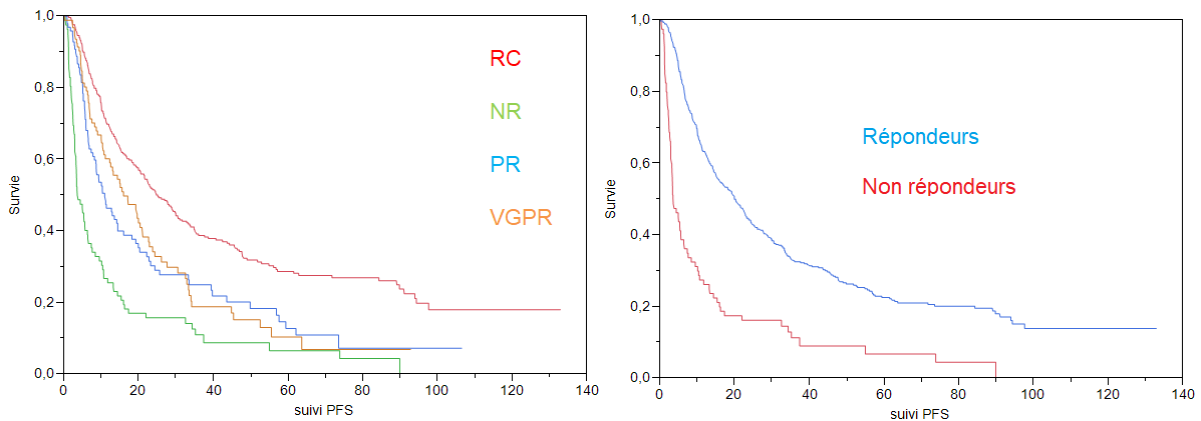


Figure 7 : PFS en fonction du statut post-allogreffe

Le *Tableau 1* reprend le nombre de patients en RC /VGPR /PR en fonction des conditionnements en pré-allogreffe. Plus précisément, le nombre de RC pré-allogreffe dans le groupe RIC était de 149 patients sur 558 soit 27%. Le nombre de patients en non-réponse en pré-greffe dans le groupe RIC était de 41 sur 558 soit 7%. Pour le groupe MAC, il y avait 23 patients sur 124 en RC pré-greffe soit 19% contre 11 patients sur 124 en non-réponse, soit 9%.

Les patients en RC post-allogreffe en fonction du conditionnement RIC étaient 248 sur un total de 481 malades soit 52%. Il y avait 69 patients sur 481 soit 14% en non-réponse en post-allogreffe en fonction du conditionnement RIC.

Les patients en RC post-allogreffe en fonction du conditionnement MAC étaient de 54 sur un total de 95 malades soit 57%. Il y avait 13 patients sur 95 soit 14% en non-réponse en post-allogreffe en fonction du conditionnement MAC.

Concernant l'OS chez les 201 patients ayant reçu un tandem auto-allogreffe il y avait significativement un bénéfice au tandem avec un  $p$  significatif à 0,0008 (*Figure 8*).

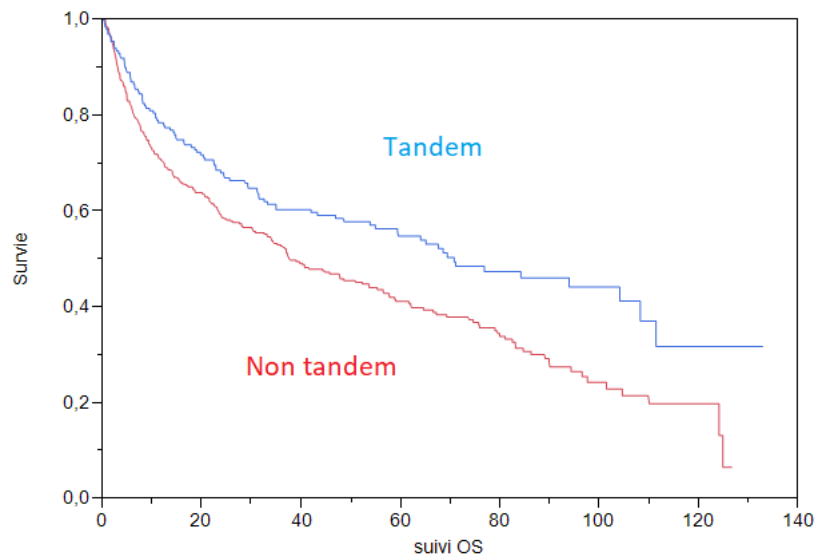


Figure 8 : OS en fonction des tandems

$p = 0,0008$

Les courbes de PFS et d'OS en fonction de la CG défavorable n'étaient pas significatives (*Figure 9*).

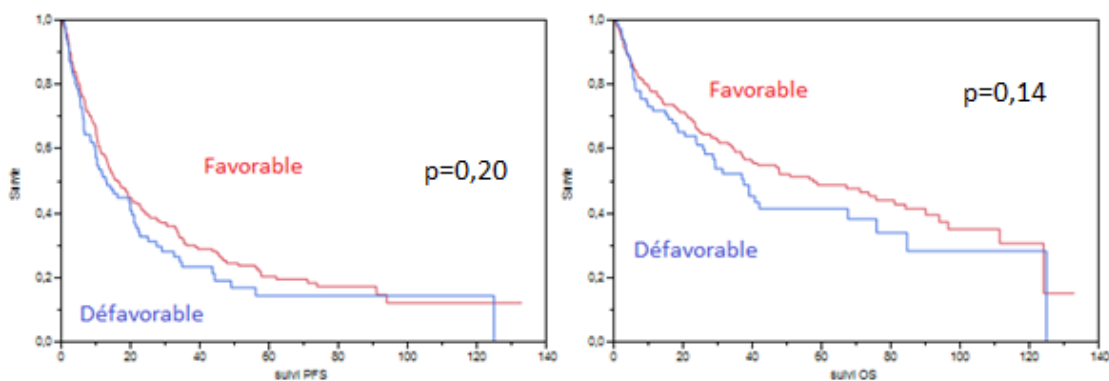


Figure 9 : Courbes de survie en fonction de la CG défavorable

Sur 45 patients avec une del(17p) il y en avait 35 dans le groupe répondeur post-allogreffe soit 78%. Il y avait des données manquantes. Pour les patients avec une t(4,14), il y avait 35 patients répondeurs en post-allogreffe sur 51 soit 67%.

Le [Tableau 6](#) reprend l'analyse univariée de l'étude. Il montrait que l'âge médian, le nombre de ligne de traitement antérieur à l'allogreffe supérieur à 3, le fait d'avoir eu un tandem auto-allogreffe, le temps médian allongé entre 2 greffes, le statut de répondeur en pré-allogreffe, le statut de répondeur en post-allogreffe et le grade de aGVHD supérieur à 3 jouaient un rôle significatif dans la survie globale. Concernant la survie sans progression, ces mêmes critères étaient significatifs à l'exception du temps médian entre 2 greffes.

Chez les patients avec plus de 3 lignes antérieures de chimiothérapies, la PFS était significativement moins bonne ( $p=0,02$ ) que pour les patients moins lourdement traités antérieurement. Il en est de même pour l'OS avec un  $p$  à 0,0081.

Les critères décrits comme significatifs dans le modèle univarié ([Tableau 6](#)) ont été analysés en modèle multivariés ([Tableau 7](#)).

Il en ressort que l'âge médian, le nombre de ligne de traitement antérieur à l'allogreffe supérieur à 3, le fait d'avoir eu un tandem, le statut de répondeur en pré-allogreffe, le statut de répondeur en post-allogreffe (dont plus spécifiquement le statut RC) et le grade de aGVHD supérieur à 3 jouaient un rôle significatif sur la survie globale. Cependant le fait d'avoir eu un tandem autogreffe-allogreffe n'était pas significatif en multivarié pour la survie sans progression.

Tableau 6 : Analyse univariée

Variables	Nombre de patient	OS	p	PFS	p
		RR [IC 95%]		RR [IC95%]	
<b>Sexe</b>					
Homme vs femme	705	1,09 [0,89-1,34]	0,39	0,99 [0,83-1,18]	0,96
<b>Age médian, année</b>	705	1,36 [1,11-1,66]	0,0024	1,23 [1,04-1,46]	0,013
<b>CG</b>					
Défavorable vs favorable	326	1,28 [0,91-1,79]	0,15	1,20 [0,90-1,59]	0,21
<b>Nombre de traitement avant allogreffe &gt; 3</b>	705	1,31 [1,07-1,60]	0,0081	1,22 [1,02-1,45]	0,022
<b>Nombre d'auto avant allo &gt;1</b>	705	1,04 [0,85-1,28]	0,64	0,96 [0,81-1,14]	0,71
<b>Tandem</b>	671	0,68 [0,53-0,68]	0,0008	0,76 [0,63-0,92]	0,0053
<b>Temps médian depuis dernière autogreffe</b>	675	1,24 [1,51-0,80]	0,035	1,18 [1,40-0,84]	0,051
<b>Statut pré allogreffe rép vs no rep</b>	688	0,46 [0,33-0,65]	<0,0001	0,45 [0,34-0,61]	<0,0001
<b>Statut post-allogreffe rep vs no rep</b>	574	0,41 [0,31-0,56]	<0,0001	0,36 [0,28-0,46]	<0,0001
<b>Conditionnements</b>					
MAC vs RIC	705	0,96 [0,73-1,24]	0,76	0,85 [0,68-1,06]	0,17
<b>GVHa &gt; Grade III</b>					
Oui vs non	687	2,01 [1,50-2,64]	<0,001	1,6 [1,25-2,06]	<0,0003

Tableau 7 : Analyse multivariée

Variables	OS (n=530)	p	PFS (n=557)	p
	RR [IC 95%]		RR [IC 95%]	
<b>Age médian</b>	1,59 [1,24-2,04]	0,0002	1,38 [1,13-1,67]	0,0011
<b>Nb. TTT&gt;3</b>	1,36 [1,06-3,29]	0,0134	NS	NS
<b>GVHD grade 3 ou plus</b>	2,30 [1,55-3,29]	0,0001	1,79 [1,28-2,44]	0,0009
<b>Tandem auto-allogreffe</b>	0,72 [0,54-0,78]	0,0207	NS	NS
<b>Statut répondeur pré-greffe</b>	0,51 [0,34-0,78]	0,0027	0,52 [0,37-0,75]	0,0008
<b>Statut répondeur post-greffe</b>	0,57 [0,40-0,80]	0,0019	0,47 [0,36-0,64]	0,0001
<b>Statut RC post-greffe</b>	0,70 [0,53-0,93]	0,0150	0,63 [0,51-0,79]	0,0001



L'analyse du chimérisme à J100 en fonction de la réponse était disponible pour 567 patients (*Figure 9*). Il montrait que 247 patients sur 567 étaient en RC avec un chimérisme Full Donor soit 44% contre 34 patients en RC avec un chimérisme mixte (6%). Douze patients étaient en NR et 15 patients en RP (respectivement 2% et 3%) avec un chimérisme partiel.

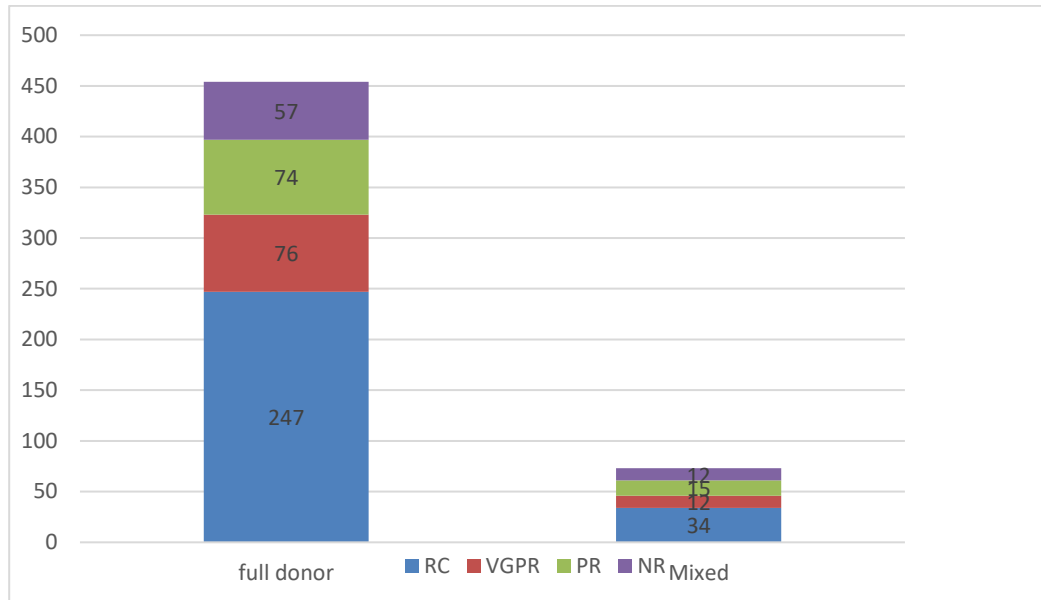


Figure 10 : Graphique Chimérisme J100

Si l'on considère l'évolution des patients à la date des dernières nouvelles :

- 124 patients étaient toujours considérés comme non évolutifs à la suite de l'allogreffe. Sur ces 124 patients il y en avait 109 en RC.
- 144 décès sur 390 patients étaient relatifs à l'allogreffe (37%) (*tableau 5*). La plupart des patients décédés lors de la procédure, étaient décédés d'une infection, 44% dans le groupe RIC contre 70% dans le groupe MAC. La GVHD est la 2<sup>ème</sup> cause de décès dans le cadre de la procédure d'allogreffe. Il est important de noter que certains patients sont décédés d'infection et de GVHD lors de la procédure.

### III. Discussion

---

La présente étude reflète l'expérience française de l'allogreffe dans le MM au cours de la dernière décennie. Elle offre une rétrospective des résultats pour une large population. Elle fait suite à un travail antérieur mené par la SFGMTC de 1999 à 2009 publié par *Beaussant et al* (24).

Pour recruter un nombre significatif de patients, il a été nécessaire de réaliser cette étude sur une période de 10 ans avec 30 centres Français. L'utilisation de l'allogreffe chez les patients atteints de MM est rare et ne fait pas partie des recommandations.

Le premier point fort de cette étude est la temporalité et l'exhaustivité du recueil de cas. Il n'y a donc pas de biais de sélection. Tous les MM ayant bénéficié d'une allogreffe de 2010 à 2020 ont été répertoriés dans ce travail, à l'exception des allogreffes multiples ou des patients greffés pour d'autres pathologies hématologiques. Le second point fort de ce travail est le temps médian de suivi dans la cohorte, soit 28,48 mois.

Toutefois, la durée d'inclusion dans ce travail est une difficulté supplémentaire pour discuter la place de l'allogreffe dans le parcours de traitements de patients porteurs de MM. En effet, aucune pathologie hématologique n'a eu autant d'avancées thérapeutiques ces 2 dernières décennies avec un allongement significatif de la survie des patients, rendant d'autant plus compliqué le positionnement de l'allogreffe.

Il est mis en lumière que la réalisation de l'allogreffe dans le MM a un effet centre lorsque l'on regarde la répartition géographique des patients allogreffés avec un biais de recrutement possible (*Annexe 1*). L'analyse du nombre d'allogreffes a chuté pour devenir anecdotique avec l'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques potentiellement moins toxiques (*Annexe 2*).

Les limites de ce travail reposent sur le caractère rétrospectif de l'étude avec un biais d'information, le registre étant souvent incomplètement rempli ou inadapté au recueil de certaines informations. Plusieurs éléments corroborent cette hypothèse.

Tout d'abord, le score SORROR (19) qui reste un élément majeur pour évaluer les comorbidités avant allogreffe, n'est renseigné que pour 25% des patients, ne permettant pas d'avoir une cartographie de l'état clinique des patients entrant dans un processus thérapeutique lourd. Pour rappel l'âge médian des patients était significatif en fonction du conditionnement, respectivement de 52,28 ans dans le groupe RIC contre 44,52 ans dans le groupe MAC.

Le deuxième point qui semble critiquable dans le recueil de données est l'exposition aux traitements antérieurs. On peut penser qu'il y a une sous-estimation des patients préalablement traités avec des Imids ou des anti-protéasomes. Ces traitements sont devenus ces dernières années des traitements de référence et incontournables. La faible proportion de patients antérieurement exposés au Carfilzomib et en particulier aux anticorps monoclonaux anti-CD38 peut s'expliquer par leur arrivée plus récente dans l'arsenal thérapeutique. Cette molécule (DARATUMUMAB, anti-CD38) est devenue un pilier de la prise en charge du myélome depuis 2017 (25) (1).

Actuellement, les recommandations de l'ESMO ne prévoient pas de place dans les schémas thérapeutiques pour l'allogreffe. Il est généralement préféré l'utilisation de nouvelles molécules émergentes et, chez les patients jeunes, l'utilisation des simples ou doubles

autogreffes (26) (27) . L'étude récente CONCEPT de 2018 mené par l'IFM est en cours, pour analyser l'utilité des doubles autogreffes dans le myélome. Les schémas d'induction pour le MM ont radicalement changé au cours des dernières années. La combinaison de nouveaux immunomodulateurs tels que les inhibiteurs du protéasome, les IMiDs et les AC monoclonaux pourraient offrir aux patients atteints de MM des taux de réponse très élevés, y compris avec une grande proportion de RC durable. Parallèlement, l'étude en cours PERSEUS (Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone versus bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone, tous deux suivis d'un entretien par daratumumab) associé à une autogreffe espère obtenir une PFS > 10 ans. Dans un avenir imminent, la place des CarT cells sera à définir plus précisément, soit en première ligne soit en rechute/réfractaire pour le MM (28) (29) (30).

Il paraît également surprenant de trouver dans la base de données 5 patients sans traitement préalable à l'allogreffe et 21 patients sans autogreffe avant l'allogreffe, alors que le traitement par autogreffe reste, cette dernière décennie, un traitement de référence en 1<sup>er</sup> ligne chez les patients éligibles.

Un des objectifs secondaires de cette étude repose sur la place de la cytogénétique et son impact dans le traitement par allogreffe. Toutefois, la cytogénétique n'a pu être renseignée que pour 46% des patients inclus dans la cohorte. La durée d'inclusion de 10 ans explique en partie ce résultat. En effet, la réalisation de l'étude cytogénétique s'est progressivement imposée puis développée ces dernières années. Il est démontré que les anomalies cytogénétiques ont un impact prépondérant sur le pronostic. La question des patients à haut risque reste débattue (4) et a évolué dans la décennie d'inclusion des patients. La del (17p) fait partie avec la t(4;14) et la t(14;16) des 3 anomalies cytogénétiques de haut risque intégrées dans le R-ISS (Revised-International Staging System). Plus récemment, l'intergroupe francophone du myélome a défini un score pronostique plus discriminant que le score R-ISS. Il est basé sur 6 anomalies (trisomie 5, trisomie 21, t(4 ;14), gain 1q, del(1p32), del(17p)) dont le coefficient pronostic individuel de chaque anomalie est plus ou moins élevé et dont la somme des anomalies conduit à définir un risque favorable, intermédiaire ou élevé (5,6). On remarquera que si la del(17p) reste de haut risque, la t(4 ;14) devient à elle seule un risque intermédiaire. Dans ce travail, devant l'absence de standardisation des techniques, il a été décidé de ne regarder que la del17p et la t(4,14) en terme de sous analyse pour la CG défavorable. Concernant les cytogénétiques dites favorables, il a été arbitrairement extrait la présence de la translocation t(11,14). Cette translocation pouvant donner lieu aujourd'hui à des thérapies spécifiques (31).

Avec les limites de l'évolution des connaissances dans la décennie (32) (33), il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de PFS et d'OS en fonction des cytogénétiques. On peut constater que majoritairement les patients avec une CG défavorable ont été allogreffés avec un conditionnement de type RIC associé à une autogreffe en tandem. Pour juger de l'impact de la cytogénétique de haut risque, il conviendrait d'avoir une standardisation des facteurs de risque sur la cohorte des patients.

Si l'on considère les lignes de traitement, il est remarqué que l'allogreffe peut arriver assez tardivement dans l'histoire de la maladie, ce qui laisse supposer des patients relativement graves et avancés dans la maladie. Ainsi, plus de 67% des patients avaient eu plus de 3 lignes de traitements antérieurs. Plus de 81% des allogreffes ont été réalisées après 2 autogreffes. Globalement le temps entre la dernière autogreffe et l'allogreffe était de 19,44

mois (34). L'allogreffe pourrait être un recours de traitement pour les patients jeunes mais évoluant de manière agressive et difficilement stabilisable (35).

Dans l'étude, l'allogreffe en tandem avec l'autogreffe a été proposée pour 28 % de notre population (n= 201). Il est intéressant de remarquer que cette stratégie ressort de manière statistiquement significative en modèle univarié et non en modèle multivarié.

Les conditionnements n'ont pas été détaillés dans l'étude du fait de leurs disparités. Différents régimes de conditionnement (MAC ou RIC) ont été utilisés, reflétant probablement l'effort d'adapter l'intensité de la dose à l'état général de chaque patient (36) (37) (38). Il est difficile de dire dans notre cohorte si la stratégie de conditionnement a évolué dans le temps devant la diminution majeure du nombre d'allogreffes au cours des années (*Annexe 2 et Annexe 3*). Les cellules souches périphériques constituent le greffon privilégié dans la cohorte (*Tableau 2*). Dans la présente étude, la comparaison directe des groupes MAC et RIC n'a retrouvé aucune différence significative en termes de OS et de PFS. On peut donc conclure que, quand on adapte le conditionnement aux patients, on ne fait pas perdre de chance en termes de PFS ou OS. De plus, durant la dernière décennie de nombreux progrès ont été réalisés sur la toxicité des conditionnements, sur la prise en charge des effets secondaires liés ou non à l'allogreffe elle-même. La mortalité liée à l'allogreffe dans notre étude est de 36%. Elle est similaire aux chiffres retrouvés dans la littérature, qui sont aux alentours de 30% de mortalité (14).

La aGVHD et la cGVHD n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes RIC et MAC mais affectaient significativement la survie quand le grade de aGVHD était supérieur à 3 (*Tableau 6 et Tableau 7*). Dans la littérature (39,40) le taux de GVHD aiguë est de 30-60%, dans notre étude il est relativement similaire aux alentours de 25-75%.

Concernant la réponse des patients, on peut voir qu'il y avait significativement plus de répondeurs en post-allogreffe que de non répondeurs ( $p < 0,0001$ ). Cependant nous n'avons pas pu conclure à une différence des réponses en fonction de la CG défavorable ou non. Lors du suivi des patients, il y avait à la date des dernières nouvelles, 109 patients en RC. Mais là encore un manque de données ne permet pas de montrer une différence.

Outre la nature rétrospective de l'étude, les limites de ce travail reposent sur la petite taille du groupe MAC et du groupe de la cytogénétique empêchant de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne la comparaison des résultats. La réalisation d'étude prospective serait nécessaire (14) (41) (42). Mais certaines ont été stoppées prématurément du fait de la surmortalité.

La question de l'entretien post-allogreffe n'a pas pu être soulevé dans cette étude à la vue du manque de données requises.

Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, la CG défavorable ne ressort pas comme un facteur décisif pour l'allogreffe, alors que l'on connaît son impact négatif sur la survie. Toutefois, de nombreux biais dans notre travail peuvent faire relativiser cette conclusion.

Au regard des résultats, il serait intéressant de se questionner sur la faisabilité de protocoles prospectifs avec allogreffe dans des situations très ciblées : chez des patients jeunes (<50 ans), porteurs d'un MM de cytogénétique de haut risque et donc à risque de rechute prématurée, précocement dans leur parcours de soins, avec une bonne réponse thérapeutique pré-allogreffe.

## Conclusion

---

L'évolution des stratégies thérapeutiques dans le MM a permis une amélioration de la qualité des réponses et de la survie globale. Toutefois, l'impact des cytogénétiques de haut risque reste un facteur de mauvais pronostic avec un fort risque de rechute. La place des différents traitements reste à définir en fonction des facteurs de risque, du risque évolutif et des toxicités. A ce jour et malgré les recommandations, la stratification des différentes thérapeutiques reste complexe.

L'allogreffe n'est pas référencée dans les recommandations. Malgré la lourdeur de la technique et les conséquences non négligeables, l'allogreffe reste un recours, toutefois de moins en moins utilisé.

Notre étude rapporte les résultats d'une cohorte de 705 patients allogreffés dans un contexte de MM sur une période de 10 ans. Le nombre de lignes de traitements, la qualité de la réponse pré et post-allogreffe, la séquence thérapeutique en tandem autogreffe/allogreffe semblent être des éléments statistiquement significatifs en PFS et en OS. Il n'a pas été observé de différence de survie globale quand le conditionnement est adapté au malade. La GVHD ou le nombre de décès ne sont pas non plus corrélés au type de conditionnement. En revanche, la CG défavorable n'a pas d'impact sur la survie globale ou la survie sans progression dans les limites de notre travail.

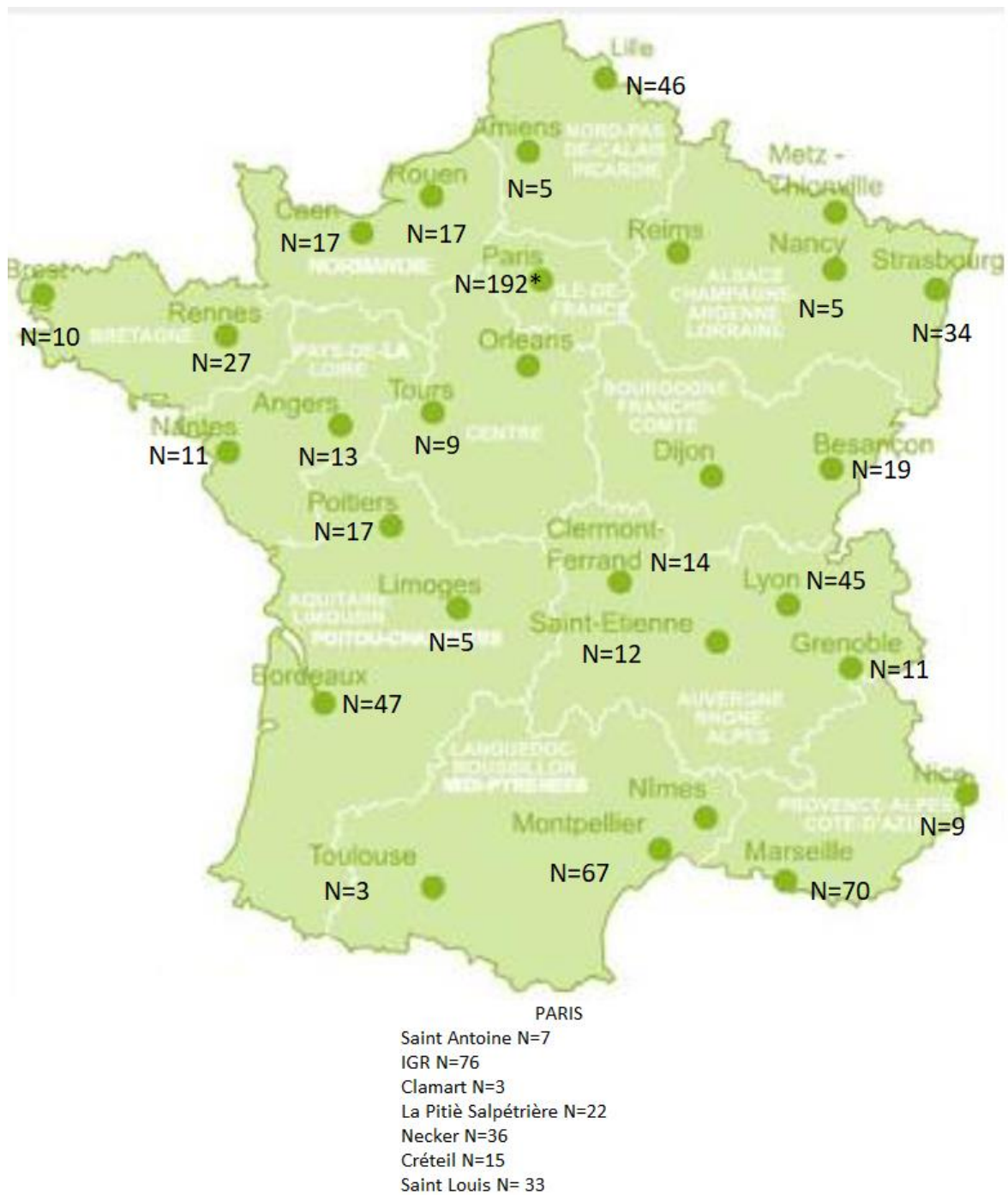
L'allogreffe ne peut pas constituer une thérapeutique de routine dans la prise en charge du MM. Actuellement, dans la vie réelle, la place des quadruplettes apporte des PFS très satisfaisantes quand elles sont associées à une autogreffe, en parallèle leur toxicité reste moindre. De même, l'arrivée des CarT cells ou des traitements de type bispécifiques sont autant des stratégies à positionner dans l'histoire thérapeutique des patients porteurs de MM. Pour autant, le véritable enjeu sera de définir la place de ces différents traitements, y compris celle de l'allogreffe, en particulier chez les patients jeunes, de haut risque cytogénétique dont le pronostic reste à améliorer.

## Annexes

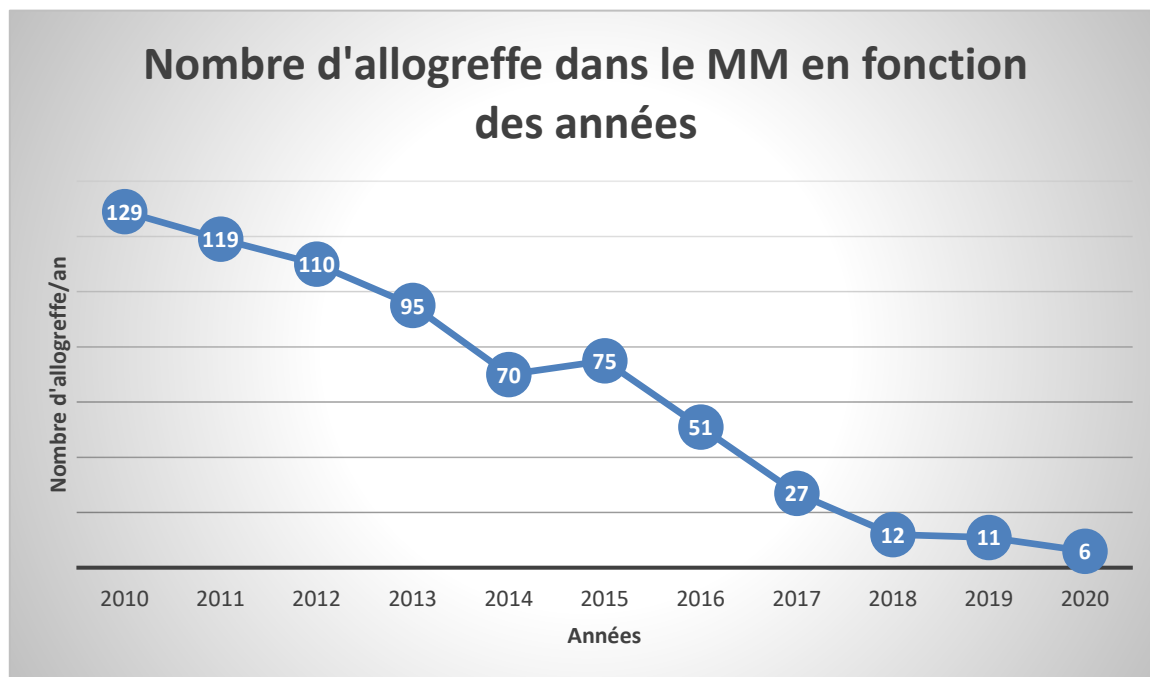
---

Annexe 1. Carte de France de la répartition des allogreffes dans le MM de 2010 à 2020 .	47
Annexe 2. Nombre d'allogreffe dans le MM en fonction des années .....	48
Annexe 3. Type de conditionnement en fonction des années .....	49

## Annexe 1. Carte de France de la répartition des allogreffes dans le MM de 2010 à 2020

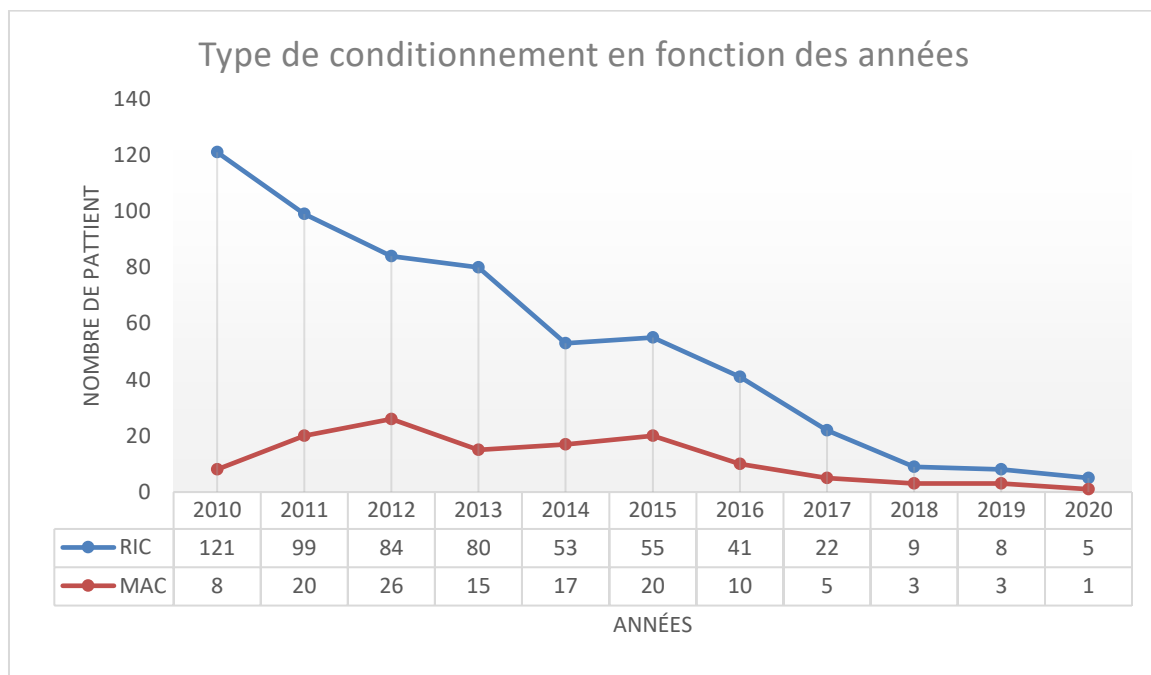


## Annexe 2. Nombre d'allogreffe dans le MM en fonction des années





### Annexe 3. Type de conditionnement en fonction des années



## Références bibliographiques

---

1. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 20 août 2020;136(8):936-45.
2. Gopalakrishnan S, D'Souza A, Scott E, Fraser R, Davila O, Shah N, et al. Revised International Staging System Is Predictive and Prognostic for Early Relapse (<24 months) after Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. avr 2019;25(4):683-8.
3. Chalopin T, Vallet N, Theisen O, Ochmann M, Tiab M, Godmer P, et al. No survival improvement in patients with high-risk multiple myeloma harbouring del(17p) and/or t(4;14) over the two past decades. *Br J Haematol*. août 2021;194(3):635-8.
4. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
5. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 15 avr 2007;109(8):3489-95.
6. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, Hulin C, Chretien M-L, Royer B, et al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2019;37(19):1657-65.
7. Yanamandra U, Kumar SK. MINIMAL RESIDUAL DISEASE ANALYSIS IN MYELOMA – WHEN, WHY & WHERE. *Leuk Lymphoma*. août 2018;59(8):1772-84.
8. Goicoechea I, Puig N, Cedena M-T, Burgos L, Córdón L, Vidriales M-B, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood*. 7 janv 2021;137(1):49-60.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.
10. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1 oct 1996;88(7):2787-93.
11. Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1 nov 2008;112(9):3591-3.
12. Jaiswal SR, Chakrabarti S. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myeloma: Time for an Obituary or Not Just Yet! *Indian J Hematol Blood Transfus*. juill 2019;35(3):416-22.
13. on behalf of Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom, Knop S, Engelhardt M, Liebisch P, Meisner C, Holler E, et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis. *Leukemia*. nov 2019;33(11):2710-9.

14. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, van der Holt B, Raymakers R, van Oers MHJ, et al. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2003;21(9):1728-33.
15. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2011;29(22):3016-22.
16. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. déc 2011;12(13):1195-203.
17. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 15 mars 2007;356(11):1110-20.
18. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
19. Sorrow ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2015;21(8):1479-87.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):e538-548.
21. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
22. Moon JH, Sohn SK, Lambie A, Ellis L, Hamad N, Uhm J, et al. Validation of National Institutes of Health Global Scoring System for Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) According to Overall and GVHD-Specific Survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 avr 2014;20(4):556-63.
23. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl*. 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
24. Beaussant Y. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: A Retrospective Study of the SociEtE FranCaise de Greffe de Moelle et de ThErapie Cellulaire (SFGM-TC). *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015;8.
25. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. déc 2018;103(12):2088-96.

26. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* juin 2020;7(6):e456-68.
27. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2019;37(7):589-97.
28. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Lond Engl.* 24 juill 2021;398(10297):314-24.
29. Celgene. A Phase 2, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 août [cité 22 août 2021]. Report No.: NCT03361748. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748>
30. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idcabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 18 juin 2021;11(6):116.
31. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood.* 30 nov 2017;130(22):2401-9.
32. Gagelmann N, Eikema D-J, de Wreede LC, Rambaldi A, Iacobelli S, Koster L, et al. Upfront stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma with del(17p) and t(4;14): a study from the CMWP-EBMT. *Bone Marrow Transplant.* janv 2021;56(1):210-7.
33. Kaloyannidis P, Apostolidis J. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with High-Risk Multiple Myeloma: Utopia or Continuous Challenge in Aiming for Cure? *Curr Treat Options Oncol.* 10 juin 2021;22(8):65.
34. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 25 déc 2003;349(26):2495-502.
35. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Cancers.* 18 févr 2021;13(4):863.
36. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood.* 20 juin 2013;121(25):5055-63.
37. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 16 juin 2011;117(24):6721-7.
38. Hayden PJ, Iacobelli S, Pérez-Simón JA, van Biezen A, Minnema M, Niittyvuopio R, et al. Conditioning-based outcomes after allogeneic transplantation for myeloma following a

prior autologous transplant (1991-2012) on behalf of EBMT CMWP. Eur J Haematol. mars 2020;104(3):181-9.

39. Einsele H, Schäfer H-J, Hebart H, Bader P, Meisner C, Plasswilm L, et al. Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. Br J Haematol. 2003;121(3):411-8.
40. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. Orphanet J Rare Dis. 4 sept 2007;2:35.
41. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. Blood. 1 mai 2006;107(9):3474-80.
42. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. Blood. 1 nov 2008;112(9):3914-5.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Transplantation Allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le Myélome Multiple : Une étude rétrospective de 2010 à 2020 avec la base de données de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC).

---

La place de l'allogreffe n'est actuellement pas définie dans la prise en charge thérapeutique du myélome multiple, elle doit ainsi être étudiée avant l'ère des nouvelles thérapies. Cette étude rétrospective et multicentrique compare les résultats des patients subissant une allogreffe par le régime RIC ou MAC dans le MM. Ce travail est réalisé sur la base de données du registre de la SFGM-TC. Tous les patients atteints de MM ayant reçu une allogreffe entre 2010 et 2020 ont été inclus soit 705 patients. Le suivi médian de la cohorte était de 28,48 mois. Le type de conditionnement n'influence significativement pas la survie ( $p=0,76$ ). L'âge, le nombre de traitements supérieur à 3 lignes, la GHVD de grade  $>3$  influencent significativement la survie globale de manière péjorative. Cependant, le tandem autogreffe-allogreffe, le statut répondeur en pré et post-allogreffe améliore significativement la survie globale. La cytogénétique, même défavorable, ne montrait pas de différence significative en termes de survie ( $p=0,14$ ). Les limites de l'étude restent cependant le caractère rétrospectif et la présence de nombreuses données manquantes.

---

**Mots-clés :** SFGMTC, allogreffe, myélome multiple, conditionnement, cytogénétique, survie.

### **Allogenic transplant of hematopoietic stem cells inside the multiple myeloma : A retrospective study based on the databases of the " Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) » for the years 2010 to 2020.**

---

Nowadays, allogenic transplantation is not systematic in the therapeutic management of multiple myeloma, so it is necessary to evaluate it before trying new therapies. This retrospective, multicentre study compares the patient outcomes after an allogenic transplant by the RIC or the MAC regimen inside the multiple myeloma (MM). This study relies on 705 patients with a MM receiving an allogeneic transplant between 2010 and 2020 where the data come from the SFGM-TC register. The median follow-up of the cohort was 28.48 months. Also, the kind of conditioning does not affect the survival rate ( $p=0.76$ ).

Furthermore, age, number of treatments over three lines, grade  $> 3$  of GHVD have a negative influence on overall survival. However, the autograft-allograft duo and the responder status during pre-allograft and post-allograft significantly improve the overall survival. Cytogenetics, even unfavourable, did not indicate a significant difference in terms of overall survival ( $p = 0.14$ ). However, the limitations of this study remain the bias induced by the retrospective study and the missing data

---

**Keywords :** SFGMTC, allograft, multiple myeloma, conditioning, cytogenetic, survival.

