



HAL
open science

Évaluation pronostique des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple cohorte du CHRU de Brest de 2012 à 2017

Stéphanie dos Santos

► **To cite this version:**

Stéphanie dos Santos. Évaluation pronostique des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple cohorte du CHRU de Brest de 2012 à 2017. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01929230

HAL Id: dumas-01929230

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01929230>

Submitted on 21 Nov 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2018

Thèse présentée par :

Madame Stéphanie Dos Santos

Née le 20 septembre 1986 à Issy-les-Moulineaux

Thèse soutenue publiquement le 16 novembre 2018

Titre de la thèse :

**EVALUATION PRONOSTIQUE DES ANOMALIES DU CHROMOSOME 1 DANS LE MYELOME MULTIPLE
COHORTE DU CHRU DE BREST DE 2012 A 2017**

Président M. le Professeur Christian BERTHOU

Membres du jury M. le Professeur Eric LIPPERT

Mme le Docteur Nathalie DOUET-GUIBERT

M. le Docteur Jean-Richard EVEILLARD

LISTE DES ENSEIGNANTS



Université
de Bretagne
Occidentale
FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ



UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé

LE MENN

Gabriel (†)

SENECAIL

Bernard

BOLES Jean-

Michel

BIZAIS Yves (†)

DE BRAEKELEER Marc (†)

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel

Réanimation

CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

LEFEVRE Christian	Anatomie
OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SARAUX Alain	Rhumatologie
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie (<i>jusqu'en décembre 2018</i>)

BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LENEND Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénéréologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BENSALEM Douraid	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques

BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie (<i>à compter du 1^{er} décembre 2018</i>)
CORNEC Divi	Rhumatologie
COUTURAUD Francis	Pneumologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
L'HER Erwan	Réanimation
LEGAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard

LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre

CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe Immunologie

MOREL Frédéric Biologie et médecine du développement et de la reproduction

PERSON Hervé Anatomie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

ABGRAL Ronan Biophysique et médecine nucléaire

DEVRIES Philine Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie Génétique

HILLION Sophie Immunologie

LE BERRE Rozenn Maladies infectieuses

LEGAL Solène Parasitologie et mycologie

LEVEN Florent Cardiologie

LODDE Brice Médecine et santé au travail

MIALON Philippe Physiologie

PERRIN Aurore Biologie et médecine du développement et de la reproduction

PLEE-GAUTIER Emmanuelle Biochimie et biologie moléculaire

QUERELLOU Solène Biophysique et médecine nucléaire

TALAGAS Matthieu Histologie, embryologie et cytogénétique

UGUEN Arnaud Anatomie et cytologie pathologiques

VALLET Sophie Bactériologie-virologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

BERROUIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LEGALLE Emilie	Néphrologie
GUILLOU Morgane	Addictologie
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SCHICK Ulrike	Cancérologie

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie
BEURTON COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographique
LECORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita

Rhumatologie

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie Charlotte

Biochimie et biologie moléculaire

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYENBA Vinh

Anesthésie-réanimation

ROUSSET Jean

Radiologie et imagerie médicale

DULOU Renaud

Neurochirurgie

REMERCIEMENTS

Pour commencer, je tiens tout d'abord à adresser mes plus sincères remerciements aux docteurs Guillaume Denis et Céline Dieval, grâce à qui j'ai appris à savoir porter une blouse blanche avec toute la responsabilité que cela implique, mais aussi grâce à qui j'ai appris la Médecine et surtout la façon dont je voulais la pratiquer, en étant juste, sensible et vouée au confort des patients. Ils ont ouvert la voie et ont confirmé une vocation.

Merci également à tous mes co-internes brestois ainsi que les différents praticiens hospitaliers et chefs de clinique avec qui j'ai eu l'occasion de travailler.

Merci aux Professeurs Berthou, Lippert et au Docteur Douet-Guilbert d'avoir accepté mon invitation pour être membres de mon jury. Merci également au Professeur Decaux qui n'a malheureusement pas pu se déplacer pour assister à la thèse mais qui a tout de même évalué ce travail de fin de cursus.

Une pensée pour toutes les équipes paramédicales du bâtiment 3 de Morvan, infirmières et infirmiers, aides soignantes et aides soignants, ASH, secrétaires, infirmières et infirmiers de recherche clinique et de consultation, et cadres, avec qui cela a été un plaisir de travailler au quotidien pendant la moitié de mon internat d'hématologie.

Pour la formation et l'accueil, je tiens particulièrement à remercier l'Hôpital d'Instruction des Armées de Brest Clermont-Tonnerre, avec une pensée pour le Général Granier et le Médecin Chef Protin pour mon expérience riche en travaillant à leur côté le temps d'un semestre.

Pour le côté abréviations et retour au sentiment d'interne de premier semestre, un grand merci à la Réanimation de ce même hôpital. Merci à Christophe (alias Docteur Pizza) pour ses échographies cardiaques trans-œsophagiennes à 3 heures du matin (je ne verrai plus jamais les Mercedes de la même façon) et à sa patience et sa flexibilité pour les sudoku, sache que je chercherai toujours la ScVO₂ grâce à toi.

Merci à Didier pour sa présence intemporelle en tant que R1 dans le service, ainsi que le partage de ses connaissances.

Merci à Françoise pour sa patience et l'apprentissage à ses côtés de nombreuses techniques bien spécifiques à la réanimation.

Merci à Etienne pour mon dépuçelage de garde en réanimation, tu n'aurais pas pu être meilleur anxiolytique pour cette première nuit où un patient s'est extubé avec deux drains thoraciques en place, merci pour les gardes sushi, merci pour ton style impeccable (dédicace à la tenue de bloc en papier).

Merci à Marc pour son savoir inébranlable, pour son partage de connaissance, pour son compagnonnage. Au plaisir de pouvoir collaborer avec toi sur des travaux partageant nos spécialités et au plaisir de t'étonner avec ma consommation de Red Bull pré-garde.

Merci à Chloé pour toutes les gardes effectuées à tes côtés où j'ai également beaucoup appris, merci pour les soirées sushi (hé oui encore une réanimatrice qui aime manger avec des baguettes), et merci d'avoir gardé le contact, peut être à bientôt dans le Sud-Ouest.

Merci également à Vinh, Bruno, Philippe et Christophe (le réserviste pour les intimes) qui m'a pris sous son aile pour des demi-journées d'intubation au bloc, merci pour ton calme et ta disponibilité.

Parce que les militaires savent aussi prendre du bon temps, merci tout particulier à Nicolas et Ulrich pour le football en salle du mardi midi, avec les canettes offertes à la fin du match, et merci également à mes co-internes civils et militaires de cette année à l'Hôpital des Armées.

Encore une fois je remercie toutes les équipes paramédicales aussi bien en Médecine Interne qu'en Réanimation, pour leur accueil et pour avoir été si vite intégrée.

Une dédicace spéciale aux femmes et hommes en bleu du BARU, qui m'ont vu galérer avec les respirateurs, les dialyses, les intubations, et qui ont adoré déclencher des boutons rouges pour tester ma réactivité. Cela a été une expérience très riche de passer cette année avec vous, aussi bien sur le plan professionnel et que sur le plan personnel, vous faites un beau métier. Merci surtout pour les grands moments de rire, je pense que mes abdominaux ont été le plus mis à contribution lors de ce stage et des six mois de garde qui ont suivi.

Merci également à Catherine Vaillant pour la partage et pour son aide pour le mémoire et la mise en place d'un nouveau protocole.

Un petit mot pour les férus de microscope, de coloration et de dilution de facteurs, à savoir les biologistes. Certes une clinicienne c'est toujours un éléphant dans un magasin de porcelaine, j'espère ne pas avoir cassé trop de vaisselle dans votre laboratoire. Cela a été un plaisir de passer six mois à vos côtés, et c'est important de passer « de l'autre côté » pour comprendre la réalisation de nos demandes, merci également aux techniciennes et techniciens de laboratoire ainsi qu'aux secrétaires.

Un grand merci au légendaire Hubert (et non pas le pervers comme tout le monde te surnomme) qui est devenu plus qu'un simple praticien hospitalier mais un véritable ami, non pas grâce à ses talents de cuisinier (Kouglof, gougères au fromage, cannelés... et j'en passe), non pas plus pour sa maîtrise de la contrepèterie, mais pour sa patience, son écoute, son soutien dans les moments difficiles, et aussi pour m'avoir donné envie de continuer l'hémostase clinique avec notamment ton aide précieuse pour valider mon DU et les heures passées à rédiger ce mémoire. A très vite dans un salon de thé de la Côte Basque.

Merci au docteur Hélène Kerspern pour sa contribution avec la récupération des données des fameuses électrophorèses des protéines.

Merci à Goulven pour son aide avec les logiciels informatiques de biologie.

L'Hôpital d'Instruction des Armées m'a permis de faire la connaissance d'excellents amis, Claire, alias docteur Rousseau, avec une amitié débutant après la prise en charge d'un arrêt cardiaque dans le service, comme quoi le massage, ça rapproche... Merci pour ton soutien, les nombreuses heures à keep cooler (oui j'ai mis nombreuses, comme cela on se dit que je suis devenue une grande sportive grâce à toi), et merci pour le reste, on se dit à très vite à Mont-de (comme on dit ici) ou sur des pistes de ski... (happy hour !!!).

J'y ai également rencontré le célèbre Commandant Commandeur, grâce à qui j'ai appris à intuber par le nez, pendant toute une matinée. J'ai dû être tellement insupportable avec mes blagues qu'elle a dû fuir en allant à Paris, mais même comme ça on a su garder le contact et tisser une amitié, merci

pour le partage des connaissances, cela a été un plaisir de travailler trois mois avec toi, mais merci aussi pour cette relation que nous avons développée par la suite.

Mais cette matinée d'intubation m'a fait connaître la plus adorable des IADE, Virginia, qui sait faire rentrer une tignasse à la Jackson Five dans une toute petite calotte de chirurgie, cela restera toujours un mystère pour moi... Je tenais à te remercier pour notre amitié, pour te préoccuper toujours de moi, pour tes conseils précieux, pour ton écoute. See you in London dear baby manager.

A celles et ceux avant Brest à présent. Merci à Alex et Dodé, connus sur les bancs de la fac, et qui maintenant sont des praticiens aguerris dans leurs spécialités respectives, merci pour cette longue amitié et pour tous les bons moments avant et pendant l'internat.

Beligon a été ma première maison en tant qu'interne, où j'y ai été accueilli avec beaucoup de chaleur humaine et de gentillesse, j'ai rencontré Nathalie et Phil, le breton, comme quoi je devais être prédestinée à aller faire un tour dans cette "belle" Bretagne. Merci pour cette amitié de longue date, toujours aussi intacte et forte même si on se voit bien trop peu, on se dit à très vite à Piriac ou dans les Landes.

Enfin, la meilleure, elle aussi je la soupçonne de soutien au mouvement de Bretonnie, avec son prénom Gaëlle, et après avoir appelé ses enfants Killian et Maëlyne, je crois qu'il n'y a plus de doute, la Charentaise-Maritime a des actions dans le Gwenn-Ha-Du et le Kig Ha Farz. A toi ma Galou, la plus folle des infirmières, merci pour ton sourire, ta bonne humeur. Merci pour ton soutien, les messages et les appels. Merci d'être venue à plusieurs reprises au bout de la Terre rien que pour me voir, où on a passé d'excellents week-end, on se remémorera une belle chute en pantalon blanc notamment. Merci pour ces années d'amitié inébranlables. Merci à Buzz d'accepter de nous voir aussi souvent, car Dieu sait qu'on est chiantes.

Je tiens également à remercier Madame Anne Habasque pour sa disponibilité et son amabilité, ainsi que la scolarité de la faculté de médecine de Brest.

Avant de terminer, les remerciements à celui qui a coordonné ce travail (parmi tant d'autres), avec un esprit novateur, et qui a toujours partagé l'encyclopédie hématologique qu'est son cerveau, à mon directeur de thèse, Jean-Richard, avec qui j'ai beaucoup appris, mais surtout qui boucle la boucle, mon premier article ayant été publié grâce à lui, et maintenant, nous clôturons, une fois de plus, ensemble, le dernier travail de mon internat. Comme un certain Miles Davis disait "The thing to judge in any jazz artist is, does the man project and does he have ideas". Un grand merci d'avoir été le chef d'orchestre de ce travail et à très vite à Montreux pour un fameux festival...

Enfin, celles sans qui rien de tout cela n'aurait été possible, de par leur soutien, leur patience et surtout leur compréhension sans failles, aux deux femmes de ma vie, Agnès et Eve, avec qui je partagerai ce titre de Docteur de Médecine si difficilement obtenu et après six longues années d'Internat où j'ai pu être parfois difficile à vivre, mais vous avez toujours été là, à mes côtés. Dédicace à ma secrétaire particulière, qui a fait beaucoup de saisie de données pour cette thèse, promis c'est la dernière fois. Pour tout le reste en ce qui vous concerne, je vous aime, et vous connaissez toute la signification que ces trois mots ont pour moi à votre égard.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	9
INTRODUCTION	14
MATERIEL ET METHODES	17
1.1 Les patients.....	17
1.2 Méthodes statistiques.....	17
RESULTATS.....	18
2.1 Caractéristiques des patients	18
2.1.1 Patients éligibles à une autogreffe.....	18
2.1.2 Patients non éligibles à une autogreffe.....	21
2.2 Analyse statistique	25
2.2.1 Patients éligibles à une autogreffe.....	25
2.2.2 Patients non éligibles à une autogreffe.....	31
DISCUSSION	40
SERMENT D'HIPPOCRATE	47

ABREVIATIONS

CDK: kinase dépendante des cyclines

CDKN2C: cyclin dependent kinase inhibitor 2C

CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

GFCH: Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique

GMSI: gammopathie monoclonale de signification

IFM: Intergroupe Francophone du Myélome

ISS: International Staging System

LDH: lactate déshydrogénase

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MM: myélome multiple

NGS: Next Generation Sequencing

R-ISS : Revised International Staging System

TEP: tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une pathologie hétérogène, aussi bien en terme de présentation clinico-biologique qu'en terme de pronostic, avec notamment depuis 2012 une stratification des patients à risque selon leur cytogénétique (1).

Avec 4888 nouveaux cas en France en 2012 selon l'Institut National de Veille Sanitaire, le myélome multiple représente 1 % de tous les cancers et 10 % des hémopathies malignes. Cette pathologie survient davantage chez les hommes avec un rapport homme/femme de 1,4. La médiane d'âge de survenue du MM est de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme (2).

Dans le MM, de nombreux facteurs pronostiques ou influençant l'approche thérapeutique ont été décrits : liés aux patients, à l'hémopathie ou au clone tumoral.

Concernant le patient, l'âge dicte la stratégie thérapeutique, notamment en égard à l'éligibilité à la réalisation d'une intensification thérapeutique avec support d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3) quand il est ≤ 65 ans. La présence ou non de co-morbidités et, surtout dans la population âgée, le profil de fragilité sont également de nature à limiter l'utilisation de certaines chimiothérapies.

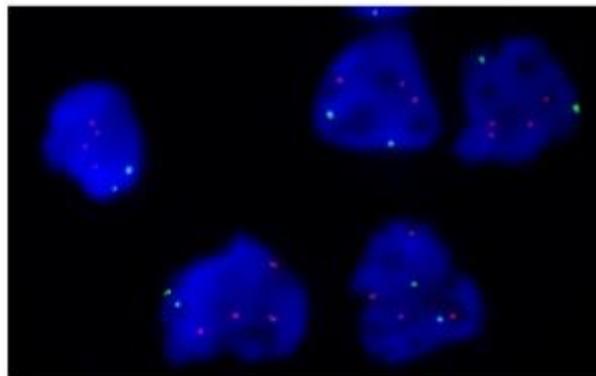
Pour les facteurs liés à la pathologie elle-même, ont été décrits les niveaux de $\beta 2$ -microglobuline, le taux de LDH, les cytopénies (anémie, thrombopénie), l'immunoparésie ou l'immunoplégie. L'International Staging System (ISS) est basé sur les niveaux de $\beta 2$ -microglobuline et d'albumine (4).

Concernant le clone tumoral, plusieurs facteurs sont corrélés au clone lui-même dont les principaux sont aujourd'hui les anomalies cytogénétiques (6) (7) et l'index de prolifération. Les anomalies cytogénétiques principalement la translocation t(4;14) la délétion 17p ou encore la translocation t(14;16), ont été, avec le taux de LDH, intégrées au score ISS qui, ainsi révisé, a donné lieu au score Revised (R)-ISS (5).

A l'ère des nouveaux traitements, ces anomalies à elles seules ne peuvent totalement expliquer l'hétérogénéité pronostique des patients atteints de myélome multiple. D'autres anomalies cytogénétiques semblent avoir un fort impact pronostic dans cette pathologie.

Selon le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH), il est recommandé, dans le bilan de tout patient en intention de traitement, de rechercher par FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) sur plasmocytes triés, les anomalies cytogénétiques suivantes: délétion 17p, translocation (4;14)(p13;q32), gain 1q21, délétion 1p32 (6) (figure 1).

L'amplification du gène *CKS1B*, situé sur le chromosome 1 en position q21, est aujourd'hui démontrée comme un facteur de risque important, surtout chez les patients bénéficiant d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (7) (8). Les délétions situées sur le chromosome 1p, en particulier la délétion 1p32, concernant le gène *CDKN2C*, sont également considérées comme un haut facteur de risque, surtout dans les populations de patients autogreffés. Cependant, les études semblent être parfois divergentes sur l'impact potentiel de ces deux facteurs de risque.



Red (1q) = CKS1B

Green (1p) = CDKN2C (p18)

Figure 1: Détection par FISH des anomalies du chromosome 1

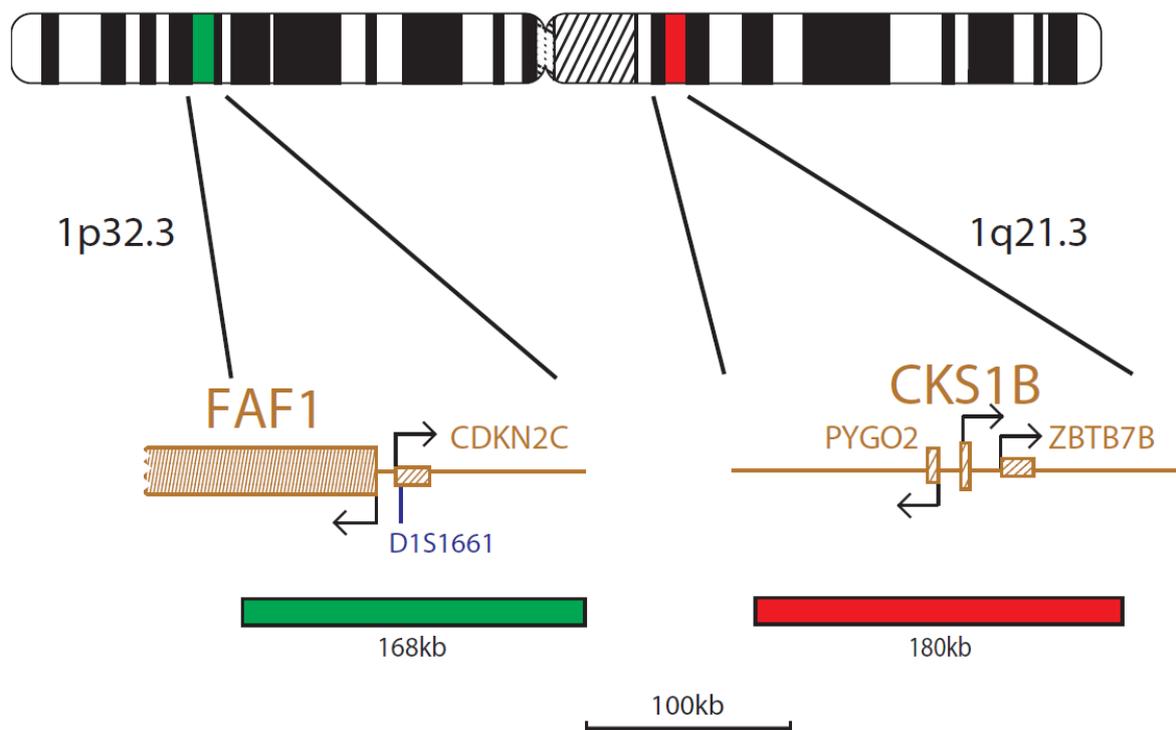


Figure 2: Amplification/délétion de CKS1B/CDKN2C

FAF 1: Fas Associated Factor 1; CDKN2C: cyclin dependent kinase inhibitor 2C; PYGO2: Pygopus family PHD finger 2; ZBTB7B: zinc finger and BTB domain containing 7B

Il existe dans le MM une instabilité de la région péri-centromérique 1q due à la déméthylation et résultant de la décondensation de l'hétéro-chromatine péri-centromérique, ce qui donne lieu à un déséquilibre de translocations et de duplications (9). Dans les anomalies du chromosome 1 décrites, de manière assez stéréotypée, les gains se concentrent sur le bras long 1q et les pertes sur le bras

court 1p. CKS1B, dont le gène se situe en 1q21, est une kinase activatrice de CDK, les complexes CDK-cyclines contrôlant positivement la progression du cycle cellulaire. CKS1B est responsable de l'ubiquitinylation et de la protéolyse de p27^{Kip1}, qui est un inhibiteur de kinase dépendante des cyclines (CDK) et qui intervient dans la régulation de la transition de la cellule tumorale de la phase G1 tardive du cycle cellulaire vers la phase S de réplication de l'ADN. Par conséquent, la dégradation de p27^{Kip1} conduit à une perte de contrôle du cycle cellulaire du fait de la non-inhibition de l'activité des complexes CDK-cyclines. CDKN2C, dont le gène est en 1p32, est une molécule inhibitrice de CDK qui, elle, contrôle négativement la progression du cycle cellulaire, ce qui en fait une protéine suppressive de tumeur. Le gain de fonction du gène CKS1B et la perte de fonction du gène CDKN2C sont dans une convergence fonctionnelle qui favorise la prolifération de la cellule tumorale par dérégulation de son cycle cellulaire et rend, de ce fait, la maladie plus agressive (figure 2) (10).

Comme le suggèrent fortement Perrot et al en 2018, les anomalies du chromosome 1 doivent figurer dans les critères d'évaluation pronostique des patients avec MM (11). Prenant en compte cette suggestion, nous avons donc décidé d'étudier, sur une cohorte de patients pris en charge au CHRU de Brest entre 2012 et 2017, la valeur pronostique, en termes de survie sans progression et de survie globale, des gains de CKS1B et des délétions de CDKN2C et d'évaluer en même temps, au vu de la discordance entre les précédentes études et aussi de la convergence fonctionnelle entre les deux anomalies, la validité, toujours au plan pronostique, d'un critère composite représenté par le ratio CKS1B/CDKN2C établi selon le nombre de copies de CKS1B sur le nombre de copies de CDKN2C.

MATERIEL ET METHODES

1.1 [Les patients](#)

Notre étude est monocentrique, au sein du CHRU de Brest, rétrospective. Nous avons étudié tous les patients majeurs dont le diagnostic de myélome multiple a été posé selon les critères IMWG (12), symptomatiques, ayant nécessité un traitement entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017.

Au total, notre cohorte est composée de 104 patients, dont 48 éligibles à une intensification thérapeutique. Tous les patients n'ayant pas bénéficié de caryotype ou de FISH au moment du diagnostic ont été exclus.

Les recherches cytogénétiques dites « standard » dans notre centre ont testé la délétion des allèles CDKN2C en 1p32 ou l'amplification des allèles CKS1B en 1q21. Les autres gènes délétés (MTF2, TMED5, FAM46C...) ou amplifiés (MCL1, PMSD4...) sur le chromosome 1 décrits dans la littérature n'ont pas été étudiés.

Toutes les données ont été extraites des dossiers des patients jusqu'au 31 mai 2018, date limite d'analyse. Pour chaque patient un ratio CKS1B/CDKN2C a été calculé suivant le nombre de copies de chacun des gènes établi par FISH : un ratio >1 signifiait un gain de CKS1B, une perte de CDKN2C ou les deux. La FISH a été réalisée sur plasmocytes triés.

1.2 [Méthodes statistiques](#)

Les facteurs pronostiques ont été étudiés avec un modèle de Cox en univarié et en multivarié.

Les analyses de survie globale et de survie sans progression ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et ont été comparées avec le test du log-rank.

Les calculs ont été effectués via Excel et le logiciel statistique XLSTAT.

RESULTATS

Pour expliciter les résultats nous avons choisi de séparer deux groupes de patients dans notre cohorte, avec d'un côté les sujets éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (du fait de leur âge et de l'absence de contre-indication à la réalisation de la procédure) et d'un autre côté les sujets non éligibles à une autogreffe.

2.1 Caractéristiques des patients

2.1.1 Patients éligibles à une autogreffe

La cohorte des patients éligibles à une procédure d'intensification était constituée de 48 patients dont 27 hommes (56,25 %) et 21 femmes (43,75 %). L'âge moyen au diagnostic de ces patients était de 58,9 ans. Le perfomans status était supérieur à 2 pour seulement 2 patients. Seuls 7 patients avaient un antécédent de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). La majorité de la cohorte (95,83 %) présentait des critères CRAB au moment du diagnostic. Quarante patients étaient au stade III de la classification de Durie et Salmon, dont 33 de stade III A (68,75 %) et 7 de stade III B (14,58 %). Les scores ISS et R-ISS étaient majoritairement à 2 (45,83 % et 56,25 % respectivement).

Sur le plan biologique, il existait des cytopénies avec une hémoglobine moyenne à 10,7 g/dL, des neutrophiles à 3,9 G/L. Le taux de plaquettes moyen au diagnostic était normal, à 258 G/L. La calcémie corrigée moyenne au diagnostic était de 2,44 mmol/L. Cependant, on note que la fonction rénale était globalement altérée pour notre cohorte de sujets éligibles à la greffe avec une créatininémie moyenne au diagnostic de 154 µmol/L; 26 patients présentaient une néphropathie au diagnostic (11 patients avec une atteinte glomérulaire, 15 patients avec une atteinte tubulaire). Vingt-sept patients (56,25 %) présentaient une protéinurie de Bence Jones au diagnostic. La bêta 2 microglobuline était élevée au diagnostic avec une moyenne de 6,4 mg/L.

Sur le plan morphologique, 37 patients (77,08 %) présentaient une atteinte osseuse au moment du diagnostic, 5 ayant une compression médullaire ou une épidurite sur des lésions osseuses vertébrales. Neuf patients présentaient une maladie extra-médullaire au diagnostic, objectivée sur le TEP scanner.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

Caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques de la population sujets éligibles à une greffe	Nombre (%)
Age au diagnostic (années)	58,9
Sexe:	
- Masculin	27 (56,25)
- Féminin	21 (43,75)
Antécédent de MGUS	7 (14,58)
Perfomans Status > 2 au diagnostic	2 (4,17)
Présence de critères CRAB au diagnostic	46 (95,83)
Hémoglobine moyenne au diagnostic (g/dL)	10,7
Plaquettes moyennes au diagnostic (G/L)	258
Polynucléaires neutrophiles moyens au diagnostic (G/L)	3,9
Pourcentage moyen de plasmocytes médullaires au diagnostic (%)	36,8
Patients ayant une plasmocytose sanguine au diagnostic	5 (10,42)
Calcémie moyenne au diagnostic (mmol/L)	2,44
Créatinine moyenne au diagnostic (µmol/L)	154
Clairance de la créatinine moyenne au diagnostic (mL/min)	80
Néphropathie au diagnostic:	
- glomérulaire	11 (22,92)
- tubulaire	15 (31,25)
- mixte	0
- absente	22 (45,83)
Patient ayant une protéinurie de Bence Jones au diagnostic	27 (56,25)
Bêta 2 microglobuline moyenne au diagnostic (mg/L)	6,4
Albumine moyenne au diagnostic (g/L)	34,9
Taux de LDH moyen au diagnostic (UI/L)	432
Patient ayant une immunoplégie au diagnostic	9 (18,75)
Atteinte osseuse au diagnostic	37 (77,08)
Épidurite ou compression médullaire au diagnostic	5 (10,42)
Amylose au diagnostic	1 (2,08)
Maladie extra-médullaire au diagnostic	9 (18,75)
Salmon et Durie:	
- I	3 (6,25)
- II	5 (10,42)
- III A	33 (68,75)
- III B	7 (14,58)
ISS:	
- 1	11 (22,92)
- 2	22 (45,83)
- 3	15 (31,25)
R-ISS:	
- 1	6 (12,5)
- 2	27 (56,25)
- 3	15 (31,25)

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, biologiques et stadification pronostique des patients éligibles à la greffe

Le tableau 2 résume les caractéristiques cytogénétiques des patients en termes de nombre d'anomalies, de type d'anomalies et de ratio CKS1B/CDKN2C.

Caractéristiques cytogénétiques de la population éligible à la greffe	Nombre (%)
Nombre d'anomalies:	
-1	25 (52,08)
- 2	8 (16,67)
- ≥ 3	7 (14,58)
- aucune (caryotype normal)	8 (16,67)
Type d'anomalies:	
- délétion 13	4 (8,33)
- délétion 17 p	10 (20,83)
- translocation (4;14)	2 (4,17)
- hyperploïdie ≥ 3	8 (16,67)
- hyperploïdie < 3	1 (2,08)
- trisomie 3	2 (4,17)
- trisomie 5	2 (4,17)
- trisomie 21	0
- réarrangement IgH	12 (25)
- amplification de FGFR3	4 (8,33)
- délétion IgH	4 (8,33)
- délétion MAF	9 (18,75)
- autre anomalie	6 (12,5)
Gain 1q	15 (31,25)
Délétion 1p	7 (14,58)
Ratio CKS1B/CDKN2C:	
- 0,5	0
- 1	30 (62,5)
- 1,5	8 (16,67)
- 2	6 (12,5)
- 2,5	1 (2,08)
- 3	2 (4,17)
- 4	1 (2,08)

Tableau 2: Caractéristiques cytogénétiques des patients éligibles à la greffe

Concernant les traitements reçus ainsi que les réponses obtenues dans la population de sujets éligibles à une autogreffe, ils sont résumés dans les tableaux 3 et 4.

Traitement de première ligne sujets éligibles à la greffe	Nombre de patients (%)
Velcade Thalidomide Dexaméthasone	35 (72,92)
Velcade Revlimid Dexaméthasone	4 (8,33)
Velcade Melphalan Dexaméthasone	3 (6,25)
Velcade Dexaméthasone	3 (6,25)
Velcade Cyclophosphamide Dexaméthasone	2 (4,17)
Revlimid Cyclophosphamide Dexaméthasone	1 (2,08)

Tableau 3: Traitement de première ligne des patients éligibles à la greffe

Réponse au traitement sujets éligibles à la greffe	Nombre (%)
Rémission complète	16 (33,33)
Très bonne réponse partielle	17 (35,42)
Réponse partielle	9 (18,75)
Maladie stable	3 (6,25)
Progression	3 (6,25)
Patients réfractaires	8 (16,67)
Nombre de lignes de traitement avant obtention d'une réponse:	
- 1	39 (81,25)
- 2	4 (8,33)
- 4	2 (4,17)
- réponse jamais acquise	3 (6,25)
Temps moyen au prochain traitement en mois [minimal-maximal]	15,3 [0,03-48,3]
Décès	13 (27,08)

Tableau 4: Réponse au traitement des patients éligibles à la greffe

2.1.2 Patients non éligibles à une autogreffe

Les patients non éligibles à l'autogreffe étaient au nombre de 56, avec 26 hommes pour 30 femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 76,4 ans. Le perfomans status était ≥ 2 au moment du diagnostic chez 7 patients. Vingt patients présentaient un antécédent de gammopathie monoclonale de signification (GMSI) (35,71 %). Cinquante-deux patients avaient des critères CRAB au diagnostic, soit 92,86 % de la cohorte. Concernant le score de Durie et Salmon, il était de stade II pour 19 patients (33,93 %) et de stade III pour 37 patients, avec 25 patients en stade III A (44,64 %) et 12 patients en stade III B (21,43 %). Les scores ISS et R-ISS étaient majoritairement à 2 (46,43 % et 58,94 % respectivement).

Au niveau biologique, il existait également des cytopénies avec une hémoglobine moyenne au diagnostic de 10,1 g/dL, des neutrophiles moyens à 3,67 G/L, cependant un taux de plaquettes normal, avec une moyenne de 204 G/L. La calcémie corrigée moyenne au diagnostic était de 2,47 mmol/L. Parallèlement, on note une créatininémie moyenne au diagnostic de 144 μ mol/L; 26 patients présentaient une néphropathie au diagnostic (3 patients avec une atteinte glomérulaire, 20 patients avec une atteinte tubulaire et 3 patients avec une atteinte mixte). Trente-trois patients (58,93%) présentaient une protéinurie de Bence Jones au diagnostic. Le taux de bêta 2 microglobuline était élevée au diagnostic avec une moyenne de 5,65 mg/L.

Sur le plan morphologique, 39 patients (69,94 %) présentaient une atteinte osseuse au moment du diagnostic, 7 ayant une compression médullaire ou une épidurite sur des lésions osseuses vertébrales. Un patient présentait une maladie extra-médullaire au diagnostic, objectivée sur le TEP scanner.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

Caractéristiques démographiques, biologiques et cliniques de la population non éligible à la greffe	Nombre (%)
Age au diagnostic (années)	76,4
Sexe:	
- Masculin	26 (46,43)
- Féminin	30 (53,57)
Antécédent de MGUS	20 (35,71)
Perfomans Status > 2 au diagnostic	7 (12,5)
Présence de critères CRAB au diagnostic	52 (92,86)
Hémoglobine moyenne au diagnostic (g/dL)	10,1
Plaquettes moyennes au diagnostic (G/L)	204
Polynucléaires neutrophiles moyens au diagnostic (G/L)	3,67
Pourcentage moyen de plasmocytes médullaires au diagnostic (%)	35,8
Patients ayant une plasmocytose sanguine au diagnostic	9 (16,07)
Calcémie moyenne au diagnostic (mmol/L)	2,47
Créatinine moyenne au diagnostic (µmol/L)	144
Clairance de la créatinine moyenne au diagnostic (mL/min)	62,8
Néphropathie au diagnostic:	
- glomérulaire	3 (5,35)
- tubulaire	20 (35,71)
- mixte	3 (5,35)
- absente	30 (53,57)
Protéinurie de Bence Jones au diagnostic	33 (58,93)
Bêta 2 microglobuline moyenne au diagnostic (mg/L)	5,65
Albumine moyenne au diagnostic (g/L)	33,3
Taux de LDH moyen au diagnostic (UI/L)	417,4
Immunoplégie au diagnostic	20 (35,71)
Atteinte osseuse au diagnostic	39 (69,64)
Épidurite ou compression médullaire au diagnostic	7 (12,5)
Amylose au diagnostic	6 (10,71)
Maladie extra-médullaire au diagnostic	1 (1,79)
Salmon et Durie:	
- I	0
- II	19 (33,93)
- III A	25 (44,64)
- III B	12 (21,43)
ISS:	
- 1	4 (7,14)
- 2	26 (46,43)
- 3	26 (46,43)
R-ISS:	
- 1	3 (5,35)
- 2	33 (58,94)
- 3	20 (35,71)

Tableau 5: Caractéristiques démographiques, biologiques et stadification pronostique des patients non éligibles à la greffe

Le tableau 6 résume les caractéristiques cytogénétiques des patients en termes de nombre d'anomalies, de type d'anomalies et de ratio CKS1B/CDKN2C.

Caractéristiques cytogénétiques de la population non éligible à la greffe	Nombre (%)
Nombre d'anomalies:	
-1	30 (53,58)
- 2	12 (21,43)
- ≥ 3	11 (19,64)
- aucune (caryotype normal)	3 (5,35)
Type d'anomalies:	
- délétion 13	11 (19,64)
- délétion 17 p	6 (10,71)
- translocation (4;14)	6 (10,71)
- hyperploïdie ≥ 3	9 (16,07)
- hyperploïdie < 3	3 (5,35)
- trisomie 3	4 (7,14)
- trisomie 5	5 (8,93)
- trisomie 21	2 (3,57)
- réarrangement IgH	13 (23,21)
- amplification de FGFR3	6 (10,71)
- délétion IgH	16 (28,57)
- délétion MAF	8 (14,29)
- autre anomalie	5 (8,93)
Gain 1q	30 (53,57)
Délétion 1p	10 (17,86)
Ratio CKS1B/CDKN2C:	
- 0,5	1 (1,79)
- 1	22 (39,29)
- 1,5	12 (21,43)
- 2	11 (19,64)
- 2,5	3 (5,35)
- 3	5 (8,93)
- 4	2 (3,57)

Tableau 6 : Caractéristiques cytogénétiques de la population non éligible à la greffe

A propos des traitements reçus par les patients et des réponses à ces thérapeutiques dans la population de sujets non éligibles à une intensification thérapeutiques, ils sont résumés dans les tableaux 7 et 8.

Traitement de première ligne sujets non éligibles à la greffe	Nombre de patients (%)
Velcade Melphalan Dexaméthasone	26 (46,43)
Revlimid Dexaméthasone	10 (17,86)
Melphalan Prednisone Thalidomide	9 (16,07)
Velcade Dexaméthasone	4 (7,14)
Velcade Cyclophosphamide Dexaméthasone	3 (5,35)
Melphalan Prednisone	2 (3,57)
Velcade Revlimid Dexaméthasone	1 (1,79)
Velcade Thalidomide Dexaméthasone	1 (1,79)

Tableau 7: Traitement de première ligne des patients non éligibles à la greffe

Réponse au traitement population non éligible à la greffe	Nombre (%)
Rémission complète	6 (10,71)
Très bonne réponse partielle	12 (21,43)
Réponse partielle	24 (42,86)
Maladie stable	7 (12,5)
Progression	7 (12,5)
Temps moyen au prochain traitement en mois [minimal-maximal]	9,67 [0,03-46,62]
Décès	33 (58,93)

Tableau 8: Réponse au traitement des patients non éligibles à la greffe

2.2 Analyse statistique

2.2.1 Patients éligibles à une autogreffe

2.2.1.1 Survie sans progression

La durée moyenne de suivi pour ce groupe était de 22,9 mois (intervalle : 1,4 - 71,9). Grâce à la technique de FISH, 15 patients avaient un gain de CKS1B, 6 une perte monoallélique de CDKN2C et 1 seul une perte bi-allélique de CDKN2C.

Le ratio CKS1B/CDKN2C était $\geq 1,5$ pour 17 patients, ≥ 2 pour 9 et ≥ 3 pour 2. Ce ratio, analysé par des courbes ROC, a été démontré statistiquement significatif pour la survie sans progression ($p=0.008$) ainsi que pour la survie globale ($p=0.049$).

La survie sans progression médiane de la cohorte depuis le diagnostic, chez les patients ayant des gains de CKS1B, une perte de CDKN2C et un ratio $\geq 1,5$ était de 21,6 mois (intervalle : 1,4 - 68,4), 24,8 mois (contre 41,5 mois chez les patients n'ayant pas de gain de CKS1B), 28,7 mois (contre 37,7 mois chez les patients n'ayant pas de délétion 1p) et 25 mois (contre 42 mois chez les patients ayant un ratio normal), respectivement. Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 9. En analyse multivariée (tableau 10), les facteurs pronostiques défavorables influençant la survie sans progression étaient : un âge supérieur à 65 ans ($p=0,005$), les gains de CKS1B ($p=0,001$), un ratio

CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,006$) et un statut ISS 3 ($p=0,019$). Selon les analyses du log rank de Kaplan-Meier, la survie sans progression était de façon statistiquement significative raccourcie en cas de gains CKS1B ($p=0,014$) (figure 2.1), et en cas de ratio CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,007$) (figure 2.2), mais pas en cas de pertes de CDKN2C ($p=0,339$) (figure 2.3).

Analyse univariée rechute sujets éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée au patient	
Perfomans Status > 2 au diagnostic	0,019 [1,374-32,189]
Caractéristiques liées à la maladie	
Clairance ≥ 60 mL/min	0,046 [0,001-0,976]
Plaquettes < 150 G/L au diagnostic	0,019 [1,265-13,214]
Créatinine au diagnostic	0,012 [1,001-1,006]
Plasmocytose circulante au diagnostic	0,024 [1,033-1,586]
Caractéristiques liées à la cytogénétique	
Gain 1 q seul	0,019 [1,200-7,331]
Ratio 1q/1p	0,037 [1,028-2,541]
Ratio CKS1B/CDKN2C différent de 1	0,011 [1,315-8,610]
Trisomie 3	0,033 [1,142-23,703]
Hyperploïdie ≥ 3	0,001 [2,035-15,341]
Translocation (4;14)	0,001 [4,193-222,916]
Délétion 17p/p53	0,032 [1,101-8,890]
Délétion 17p/p53 ≥ 60 %	0,006 [1,531-12,341]
Délétion 13	0,012 [1,389-13,573]

Tableau 9: Analyse univariée rechute sujets éligibles à la greffe

Analyse multivariée rechute sujets éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée au patient	
Age > 65 ans au diagnostic	0,005 [3,026-593,563]
ISS 3	0,019 [1,566-166,559]
Caractéristiques liées à la cytogénétique	
Gain 1 q isolé	0,001 [2,084-19,959]
Ratio CKS1B/CDKN2C différent de 1	0,006 [1,642-18,397]

Tableau 10: Analyse multivariée rechute sujets éligibles à la greffe

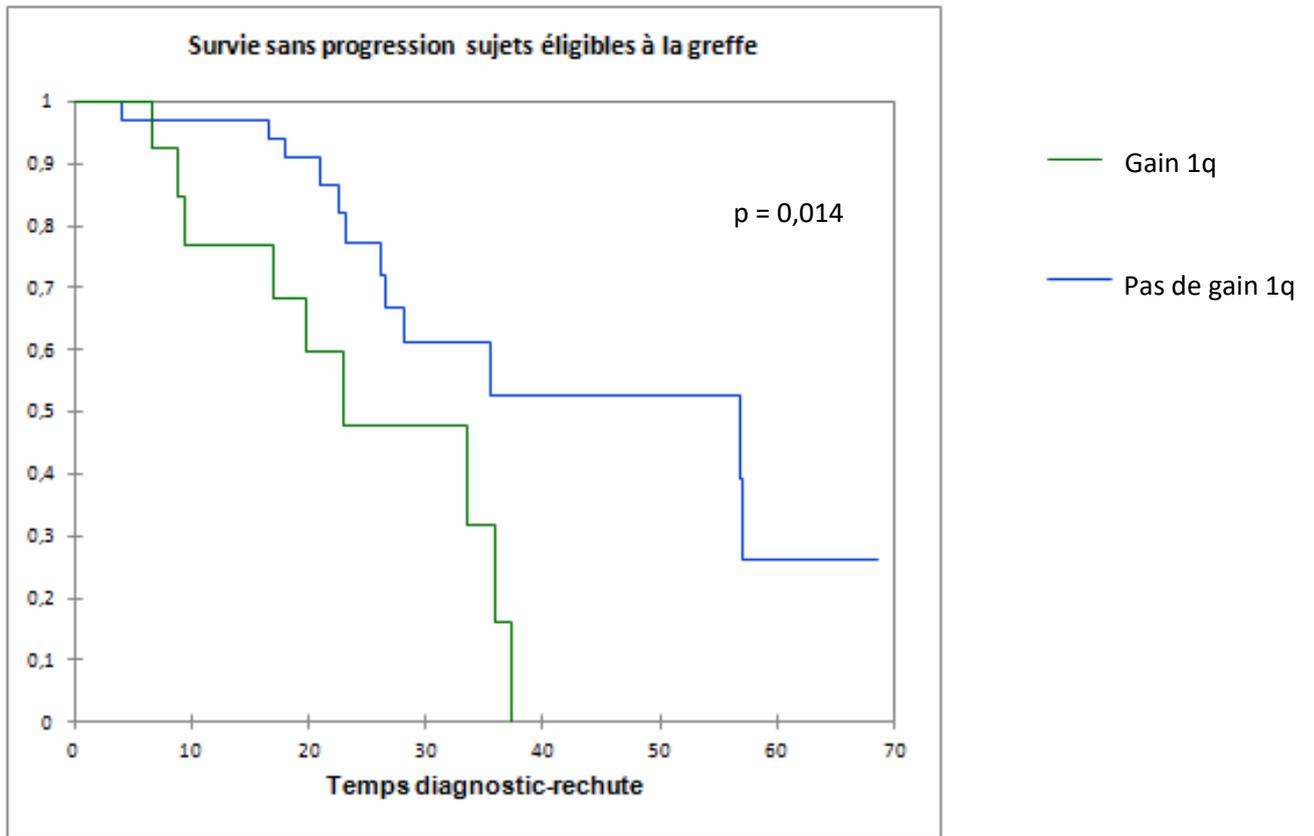


Figure 2.1: Kaplan Meier rechute gain 1q (CKS1B) sujets éligibles à la greffe

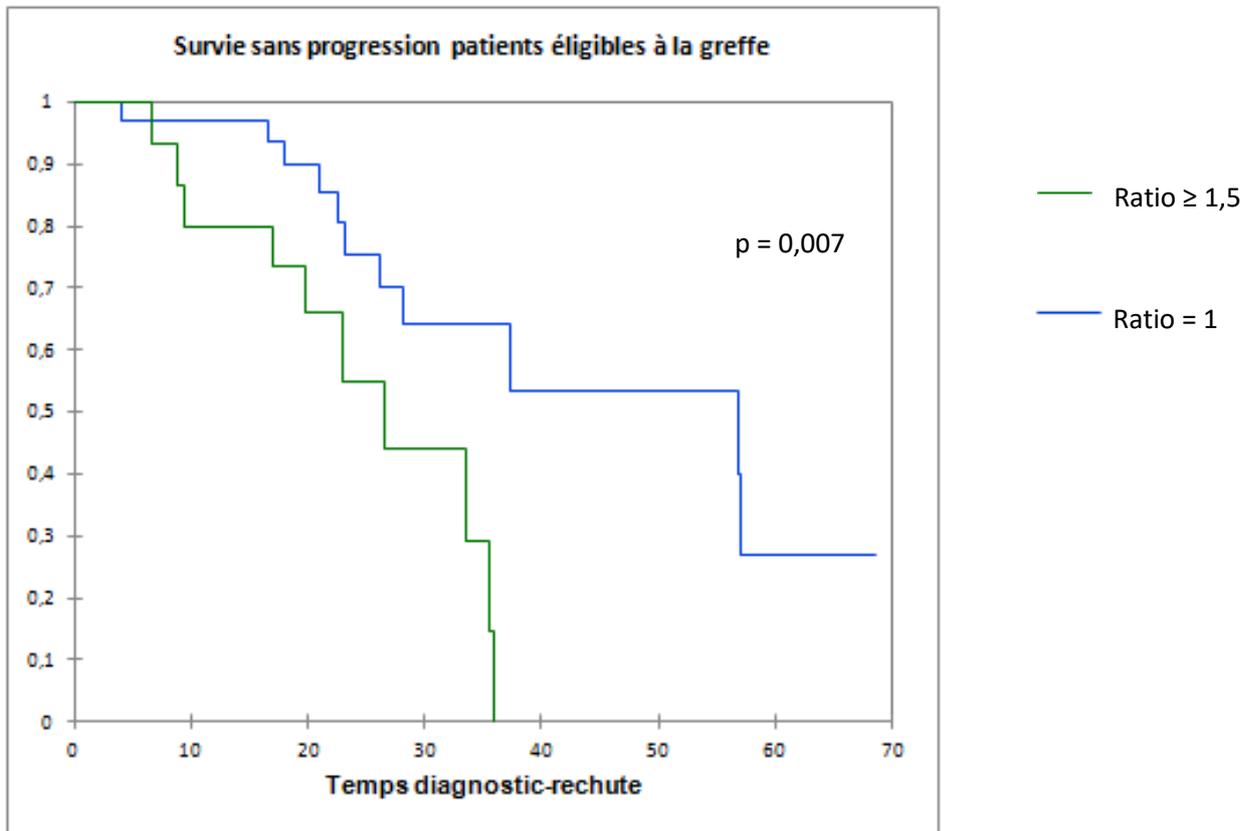


Figure 2.2: Kaplan Meier rechute ratio $\geq 1,5$ sujets éligibles à la greffe

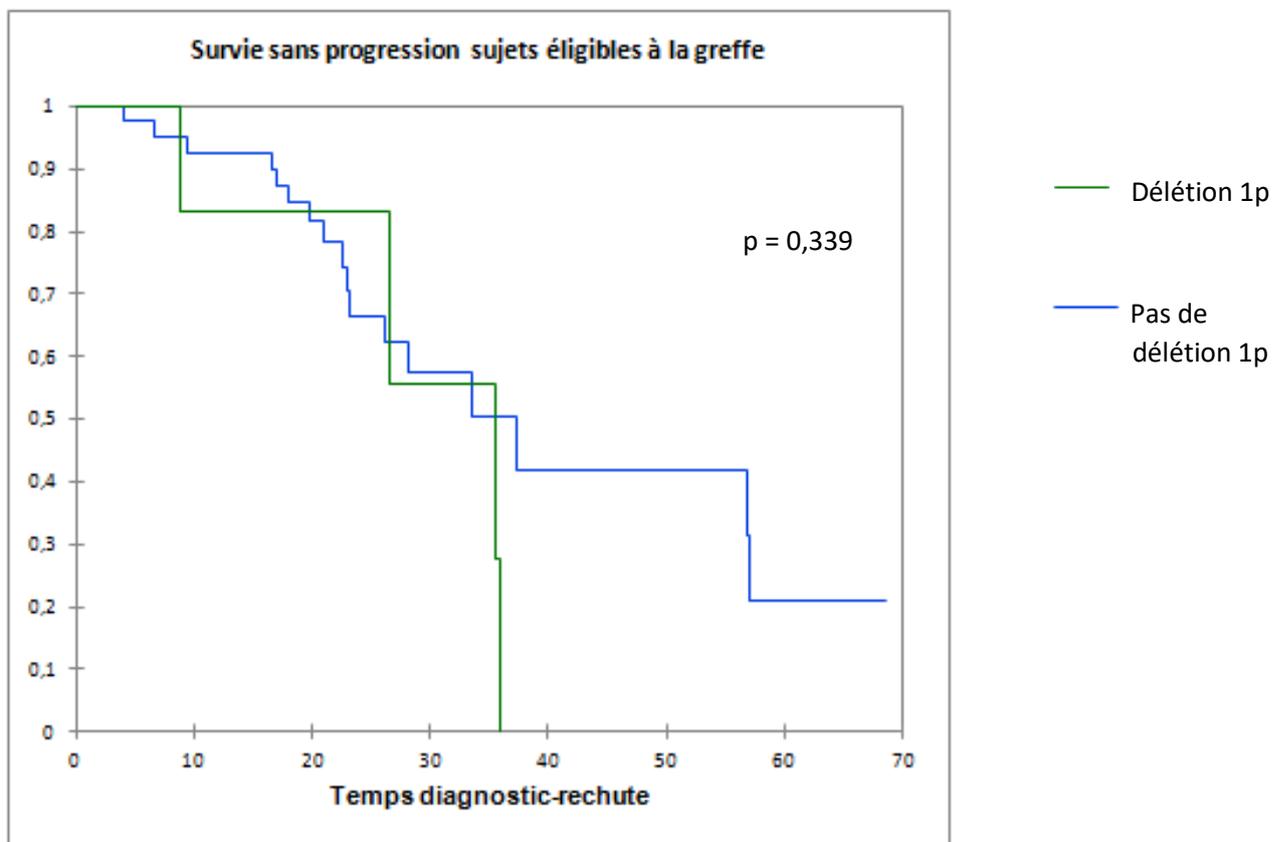


Figure 2.3: Kaplan Meier rechute perte 1p (CDKN2C) sujets éligibles à la greffe

2.2.1.2 Survie globale

La médiane de survie globale à partir du diagnostic de MM de la cohorte était de 22,9 mois (intervalle : 1,4 - 71,9) ; la médiane de survie globale chez les patients ayant des gains de CKS1B, des pertes de CDKN2C et un ratio $\geq 1,5$ était respectivement de 24,2 mois (contre 64,2 mois chez les patients n'ayant pas de gain de CKS1B), 44,9 mois (contre 54,8 mois chez les patients n'ayant pas de délétion 1 p) et 32 mois (contre 64 mois chez les patients ayant un ratio normal). Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 11. En analyse multivariée (tableau 12), les facteurs pronostiques défavorables pour la survie globale étaient l'âge > 65 ans ($p=0,044$), le ratio CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,049$) et le fait que le myélome soit non sécrétant ($p=0,018$) ; les gains de CKS1B n'étaient pas associés de façon statistiquement significative à une survie globale raccourcie ($p=0,174$). Les analyses de Kaplan-Meier ont montré un impact statistiquement significatif des gains de CKS1B ($p=0,001$) (figure 3.1) et un ratio CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,004$) (figure 3.2), mais pas des pertes de CDKN2C ($p=0,642$) (figure 3.3).

Analyse univariée décès sujets éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée au patient	
ISS	0,048 [1,008-6,172]
Caractéristiques liées à la maladie	
Myélome à chaînes légères lambda	0,024 [1,210-14,235]
Hémoglobine au diagnostic	0,014 [0,001-0,935]
Hypercalcémie au diagnostic	0,034 [1,111-15,445]
Clairance \geq 60 mL/min	0,018 [0,001-0,772]
Polynucléaires neutrophiles < 4 G/L	0,028 [0,001-0,871]
Bêta 2 microglobuline au diagnostic	0,023 [1,009-1,134]
Créatinine au diagnostic	0,001 [1,001-1,006]
Caractéristiques liées à la cytogénétique	
Hyperploïdie \geq 3	0,007 [1,550-15,568]
Translocation (4;14)	0,001 [3,663-192,303]
Ratio CKS1B/CDKN2C différent de 1	0,010 [1,482-17,184]
Gain 1 q seul	0,004 [1,773-19,691]

Tableau 11: Analyse univariée décès sujets éligibles à la greffe

Analyse multivariée décès sujets éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée au patient	
Age au diagnostic > 65 ans	0,044 [0,001-0,880]
Caractéristique liée à la maladie	
Myélome non sécrétant	0,018 [5,858-209504892,048]
Caractéristique liée à la cytogénétique	
Ratio CKS1B/CDKN2C \geq 1,5	0,049 [1,014-246,438]

Tableau 12: Analyse multivariée décès sujets éligibles à la greffe

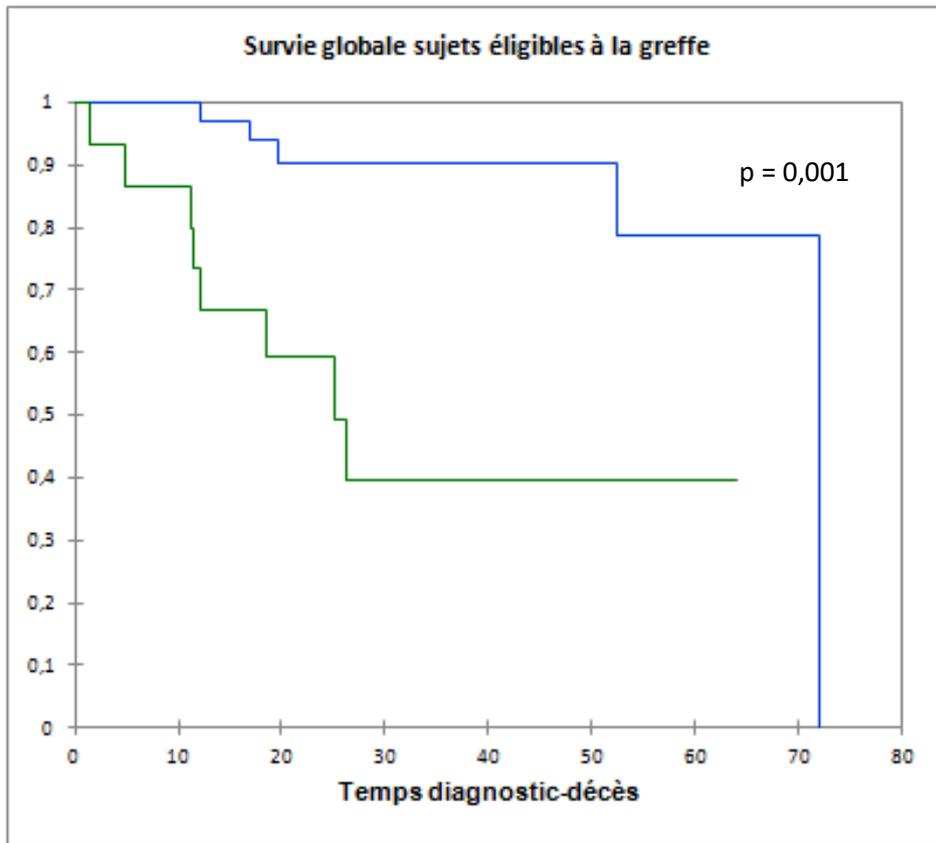


Figure 3.1: Kaplan Meier décès gain 1q (CKS1B) sujets éligibles à la greffe

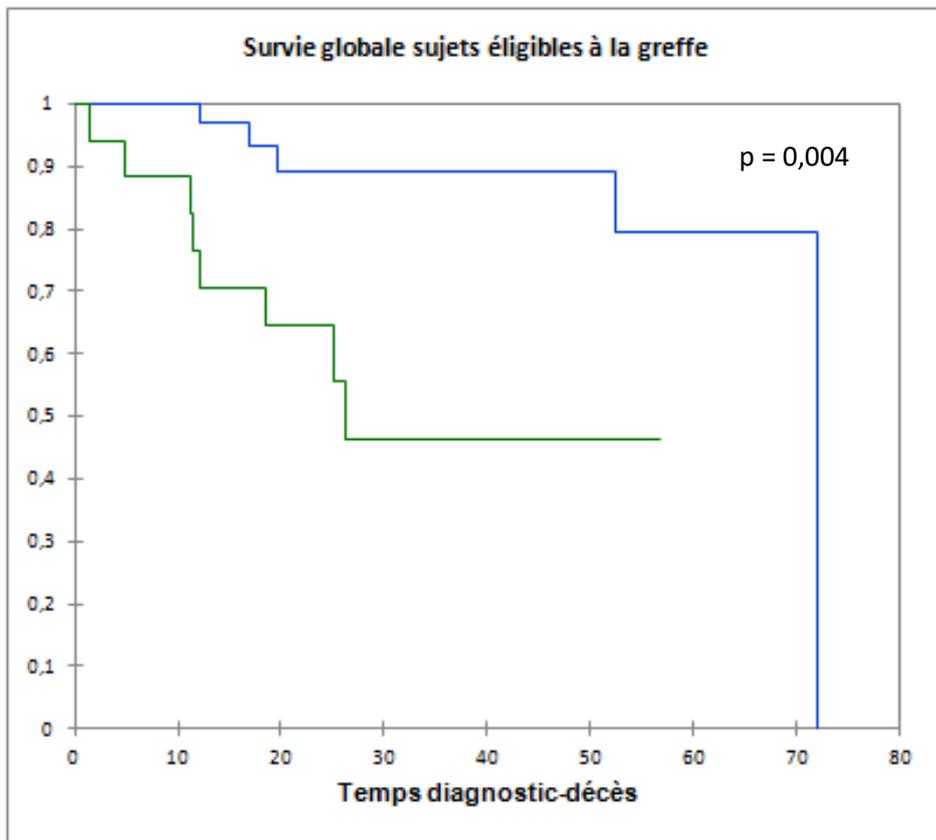


Figure 3.2: Kaplan Meier décès ratio ≥ 1,5 sujets éligibles à la greffe

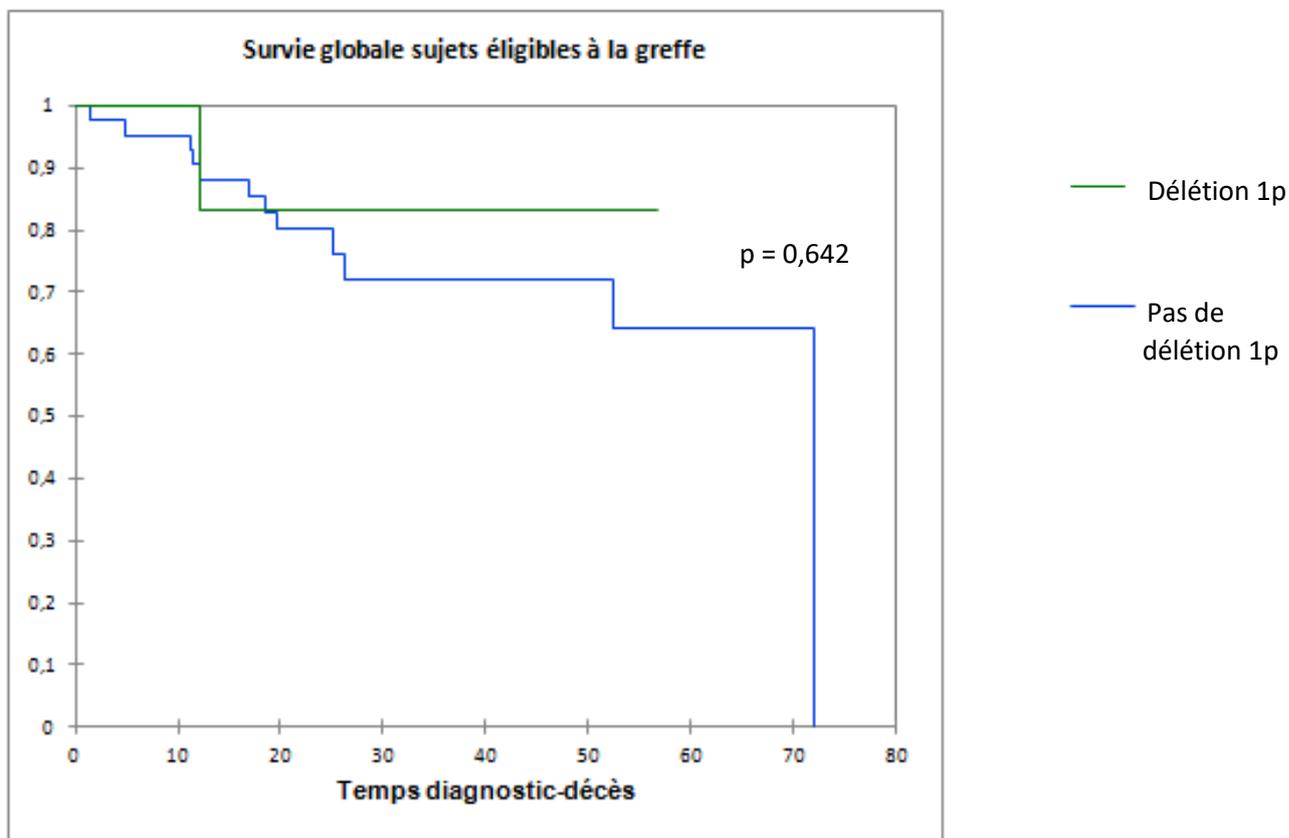


Figure 3.3: Kaplan Meier décès perte 1p (CDKN2C) sujets éligibles à la greffe

2.2.2 Patients non éligibles à une autogreffe

2.2.2.1 Survie sans progression

Le suivi médian était de 26,4 mois (intervalle : 0,2 - 87,3). Les analyses en FISH ont révélé que 30 patients avaient un gain de CKS1B et 10 patients étaient hémizygotes pour CDKN2C. Le ratio CKS1B/CDKN2C était $\geq 1,5$ pour 33 patients, ≥ 2 pour 21 patients et ≥ 3 pour 7 patients. Les courbes ROC concernant la pertinence du ratio ont montré une tendance en faveur de la significativité statistique pour la survie sans progression ($p=0,065$) et l'absence de significativité statistique pour la survie globale ($p=0,137$).

La médiane de survie sans progression depuis le diagnostic était de 17,5 mois (intervalle: 0,2 - 79,9); la médiane de survie sans progression pour les patients présentant des gains de CKS1B, des pertes de CDKN2C, un ratio ≥ 2 , et un ratio ≥ 3 , était respectivement de 20,9 mois (contre 26,7 pour les patients n'ayant pas de gain de CKS1B), 15,9 mois (contre 24,9 mois pour les patients n'ayant pas de perte de CDKN2C), 16,6 mois (contre 26,9 mois lorsque le ratio était inférieur à 2) et 11,1 mois (contre 25,6 mois lorsque le ratio était inférieur à 3) respectivement. Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 13. En analyse multivariée (tableau 14), les facteurs pronostiques influençant négativement la survie sans progression étaient un taux de plaquettes

inférieur à 150 G/L ($p=0,020$) et un ratio $CKS1B/CDKN2C \geq 3$ ($p=0,031$). Les analyses de survie de Kaplan-Meier par le test du log rank ont montré que la survie sans progression était raccourcie de façon statistiquement significative lorsque le ratio $CKS1B/CDKN2C$ était ≥ 3 ($p < 0,0001$) (figure 4.1) ; les gains $CKS1B$ et les pertes de $CDKN2C$ n'étaient pas corrélées à la survie sans progression ($p=0,204$ et $0,273$ respectivement) (figures 4.2 et 4.3).

Ces résultats sont résumés dans les tableaux 13 et 14.

Analyse univariée rechute sujets non éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée au patient	
ISS	0,026 [1,076-3,171]
Caractéristiques liées à la maladie	
Plaquettes < 150 G/L au diagnostic	0,019 [1,176-6,253]
Plasmocytose circulante au diagnostic	0,048 [1,002-1,526]
Calcémie > 2,65 mmol/L au diagnostic	0,036 [1,054-4,947]
Absence de pic au diagnostic	0,042 [1,031-5,104]
Plasmocytose médullaire	0,019 [1,003-1,029]
Plasmocytose médullaire ≥ 60 %	0,042 [1,026-4,403]
Amylose au diagnostic	0,010 [1,368-9,544]
Caractéristiques liées à la cytogénétique	
Ratio 1p/1q	0,039 [1,023-2,438]
Ratio $CKS1B/CDKN2C \geq 3$	0,002 [1,854-14,598]
Trisomie 21	0,039 [1,126-82,575]

Tableau 13: Analyse univariée rechute sujets non éligibles à la greffe

Analyse multivariée rechute sujets non éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristique liée à la maladie	
Plaquettes < 150 G/L	0,020 [1,220-9,770]
Caractéristique liée à la cytogénétique	
Ratio $CKS1B/CDKN2C \geq 3$	0,031 [1,137-15,198]

Tableau 14: Analyse multivariée rechute sujets non éligibles à la greffe

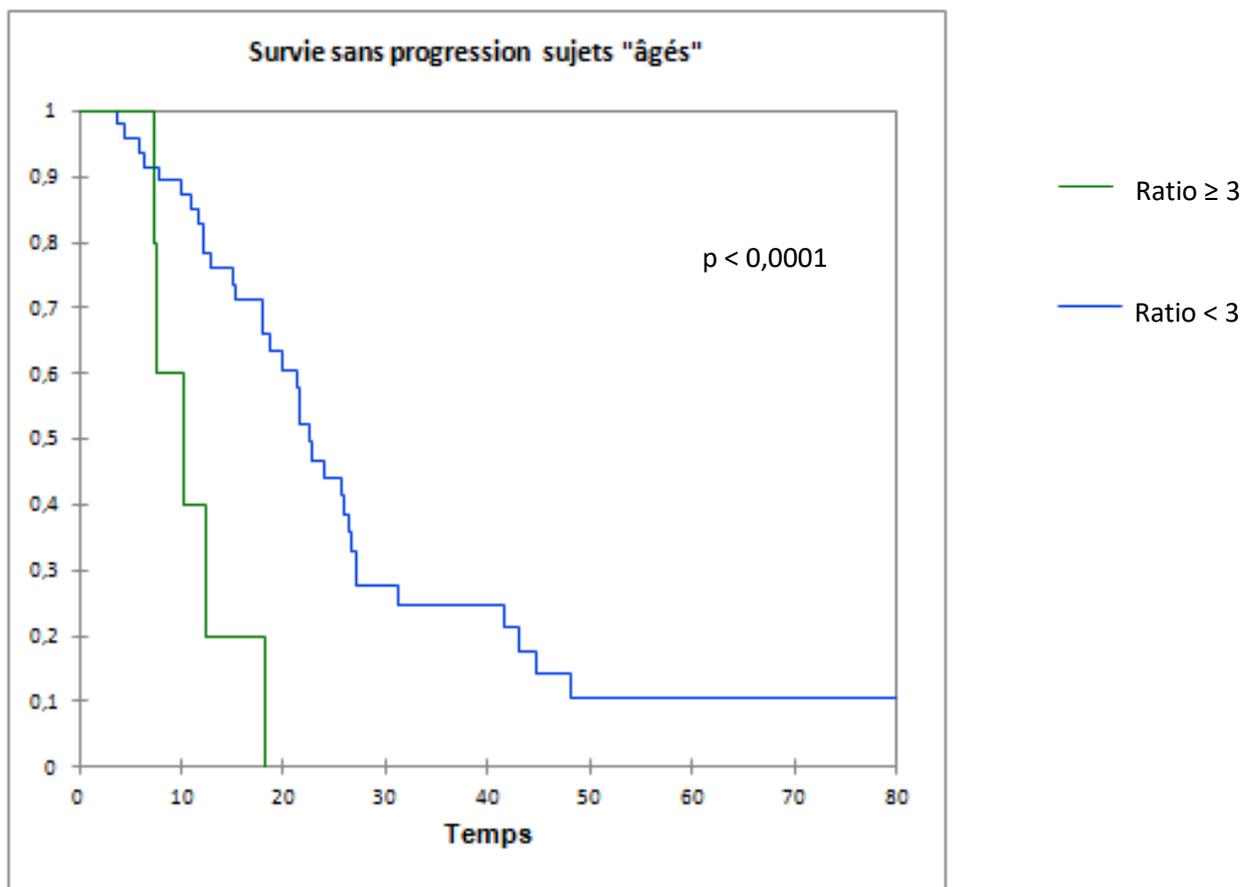


Figure 4.1: Kaplan Meier rechute ratio ≥ 3 sujets non éligibles à la greffe

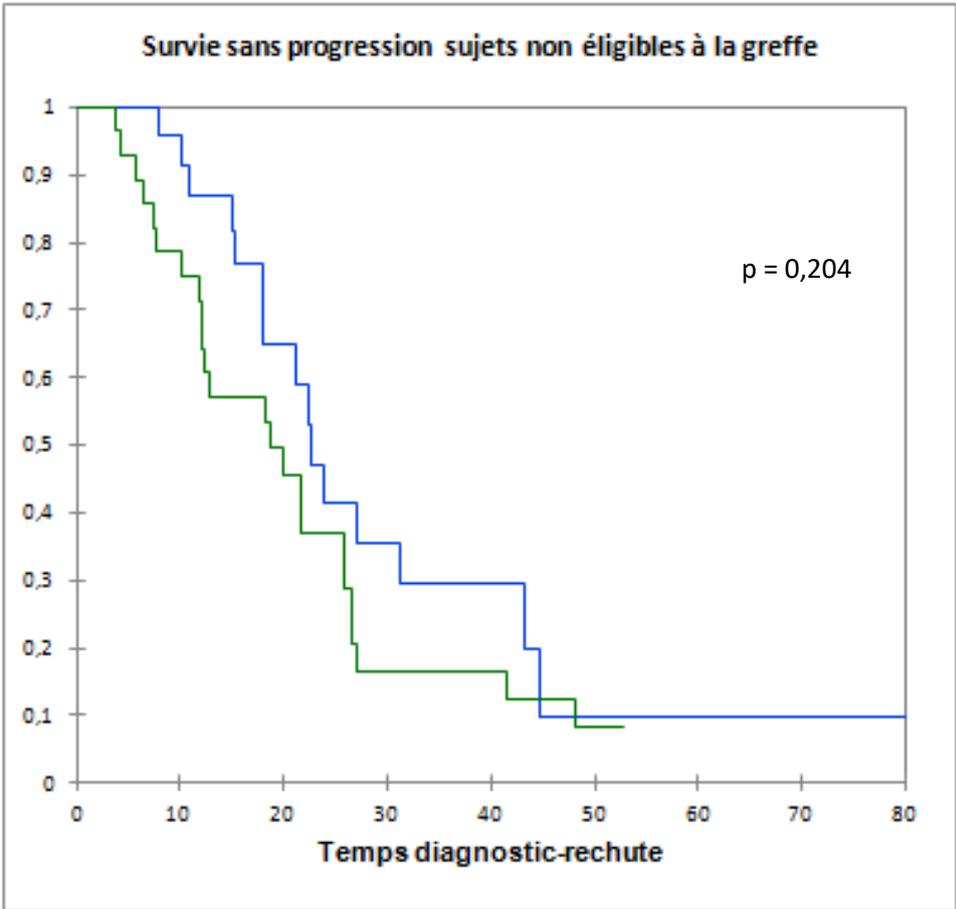


Figure 4.2: Kaplan Meier rechute gain 1q (CKS1B) sujets non éligibles à la greffe

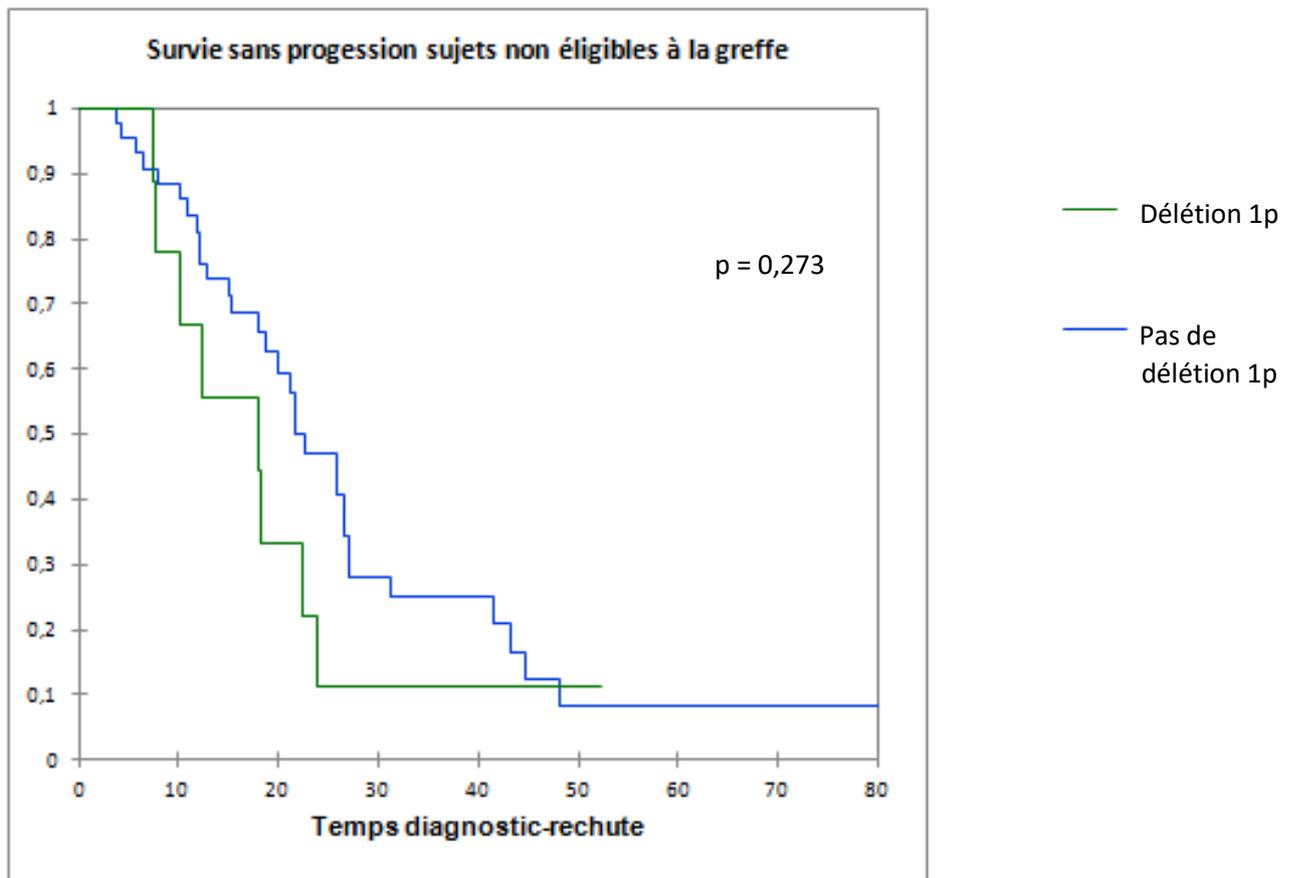


Figure 4.3: Kaplan Meier rechute perte 1p (CDKN2C) sujets non éligibles à la greffe

2.2.2.2 Survie globale

La médiane de survie globale depuis le diagnostic pour la cohorte, pour les patients ayant des gains de CKS1B, des pertes de CDKN2C, un ratio ≥ 2 et un ratio ≥ 3 , était respectivement de 26,4 mois (intervalle: 0,2 - 87,3), 34 mois (contre 40 mois pour les patients n'ayant pas de gain CKS1B), 24 mois (contre 43,6 mois pour les patients n'ayant pas de perte de CDKN2C), 31,2 mois (contre 44,6 mois lorsque le ratio était inférieur à 2) et 13 mois (contre 45,2 mois lorsque le ratio était inférieur à 3). Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 15. En analyse multivariée (tableau 16), la survie globale était influencée de façon défavorable par un taux de plasmocytes médullaires $\geq 60\%$ ($p=0,018$), le fait que le MM soit à IgD ($p=0,018$) et un ratio CKS1B/CDKN2C ≥ 3 ($p=0,026$). Les analyses de survie globale de Kaplan Meier selon le test du log rank ont montré que la survie globale était raccourcie de façon statistiquement significative lorsque le ratio CKS1B/CDKN2C était ≥ 3 ($p < 0,0001$) (figure 5.1), avec une tendance, selon le test de Wilcoxon, pour un ratio strictement supérieur à 2 ($p=0,062$) comme facteur péjoratif ; les gains de CKS1B ($p=0,476$) ainsi que les pertes de CDKN2C ($p=0,207$) (figures 5.2 et 5.3) n'étaient pas statistiquement corrélées à un mauvais pronostic.

Analyse univarié décès sujets non éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristiques liées au patient	
Age au diagnostic	0,047 [1,001-1,108]
R-ISS	0,025 [1,093-3,847]
Perfomans Status > 2	0,009 [1,371-9,257]
Caractéristiques liées à la maladie	
Plaquettes au diagnostic	0,032 [0,001-0,999]
Plasmocytose circulante au diagnostic	0,003 [1,104-1,623]
Créatinine au diagnostic	0,019 [1-1,005]
Bêta 2 microglobuline au diagnostic	0,038 [1,006-1,237]
LDH au diagnostic	0,018 [1-1,002]
Plasmocytose médullaire > 60 %	0,009 [1,269-5,492]
Clairance ≥ 60 mL/min	0,048 [0,001-0,995]
Stade III B Salmon et Durie	0,035 [1,076-7,607]
Caractéristiques liées à la cytogénétique	
Ratio 1p/1q	0,046 [1,008-2,453]
Ratio CKS1B/CDKN2C ≥ 3	0,0001 [2,363-14,321]
Caractéristique liée au traitement	
Première ligne par VMD	0,045 [0,001-0,963]

Tableau 15: Analyse univariée décès sujets non éligibles à la greffe

Analyse multivariée décès sujets non éligibles à la greffe	Valeur de p [intervalle de confiance]
Caractéristiques liées à la maladie	
Plasmocytose médullaire ≥ 60 %	0,018 [1,466-58,915]
Chaîne lourde type IgD	0,018 [2,297-8374,518]
Caractéristique liée à la cytogénétique	
Ratio CKS1B/CDKN2C ≥ 3	0,026 [1,254-36,004]

Tableau 16: Analyse multivariée décès sujets non éligibles à la greffe

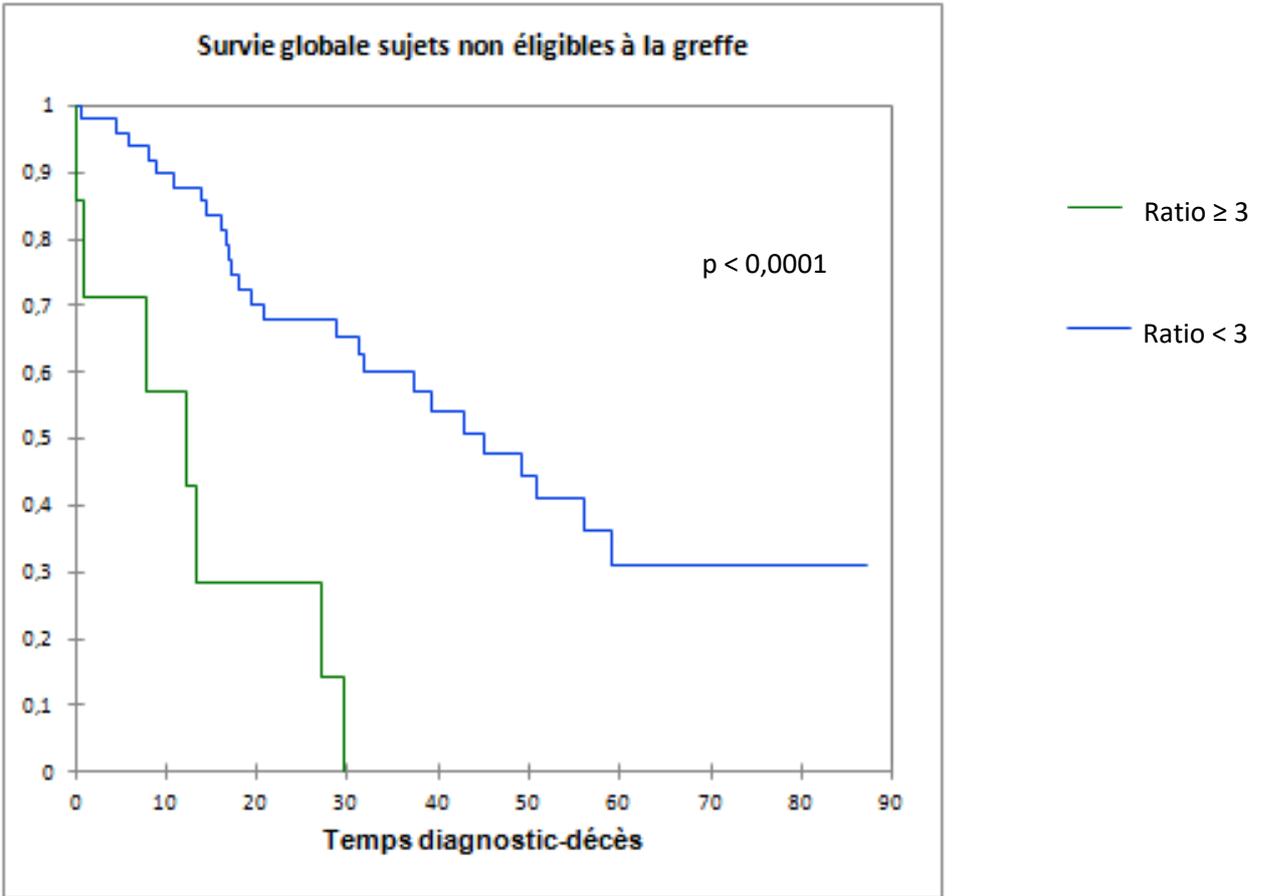


Figure 5.1 : Kaplan Meier décès ratio ≥ 3 sujets non éligibles à la greffe

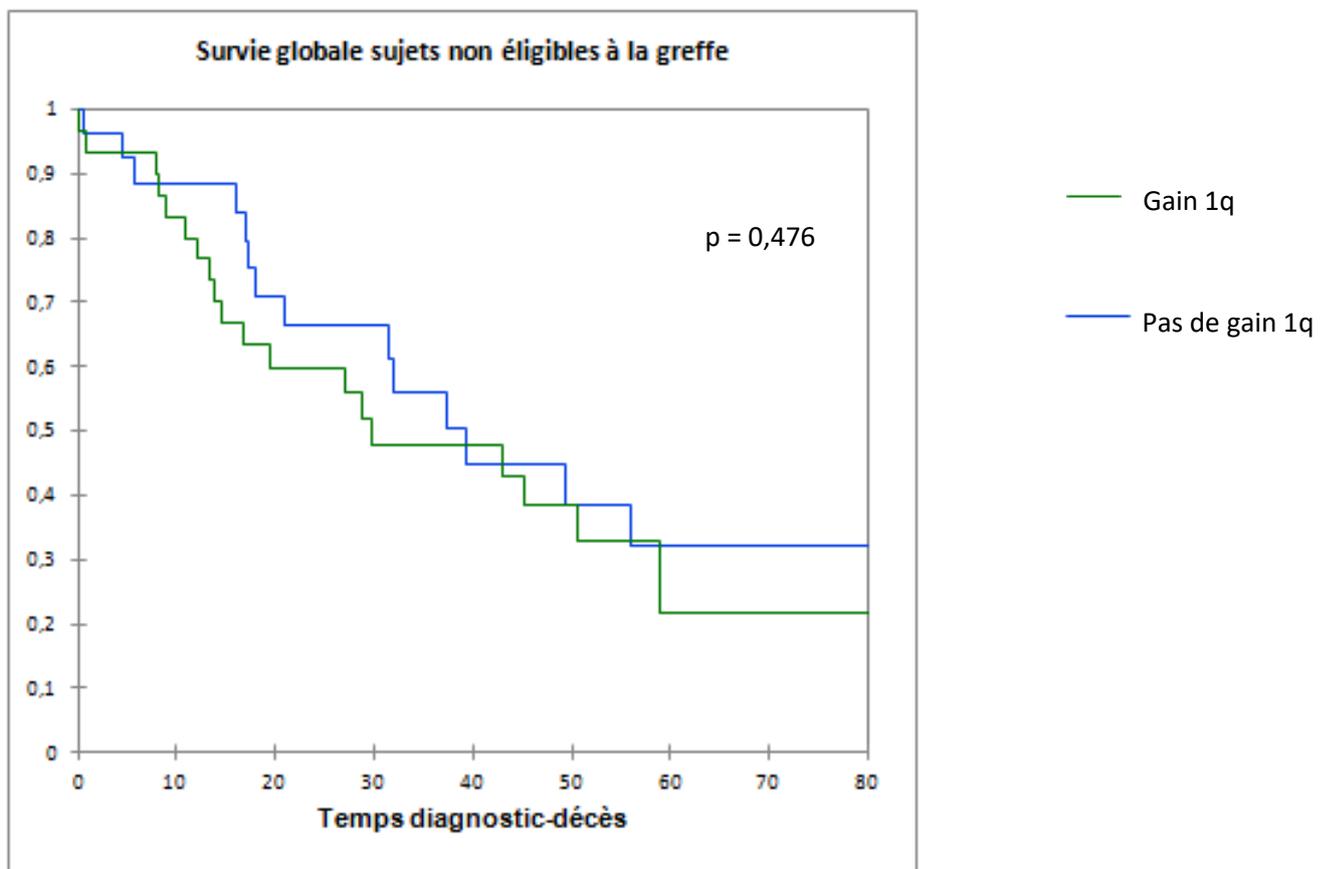


Figure 5.2: Kaplan Meier décès gain 1q (CKS1B) sujets non éligibles à la greffe

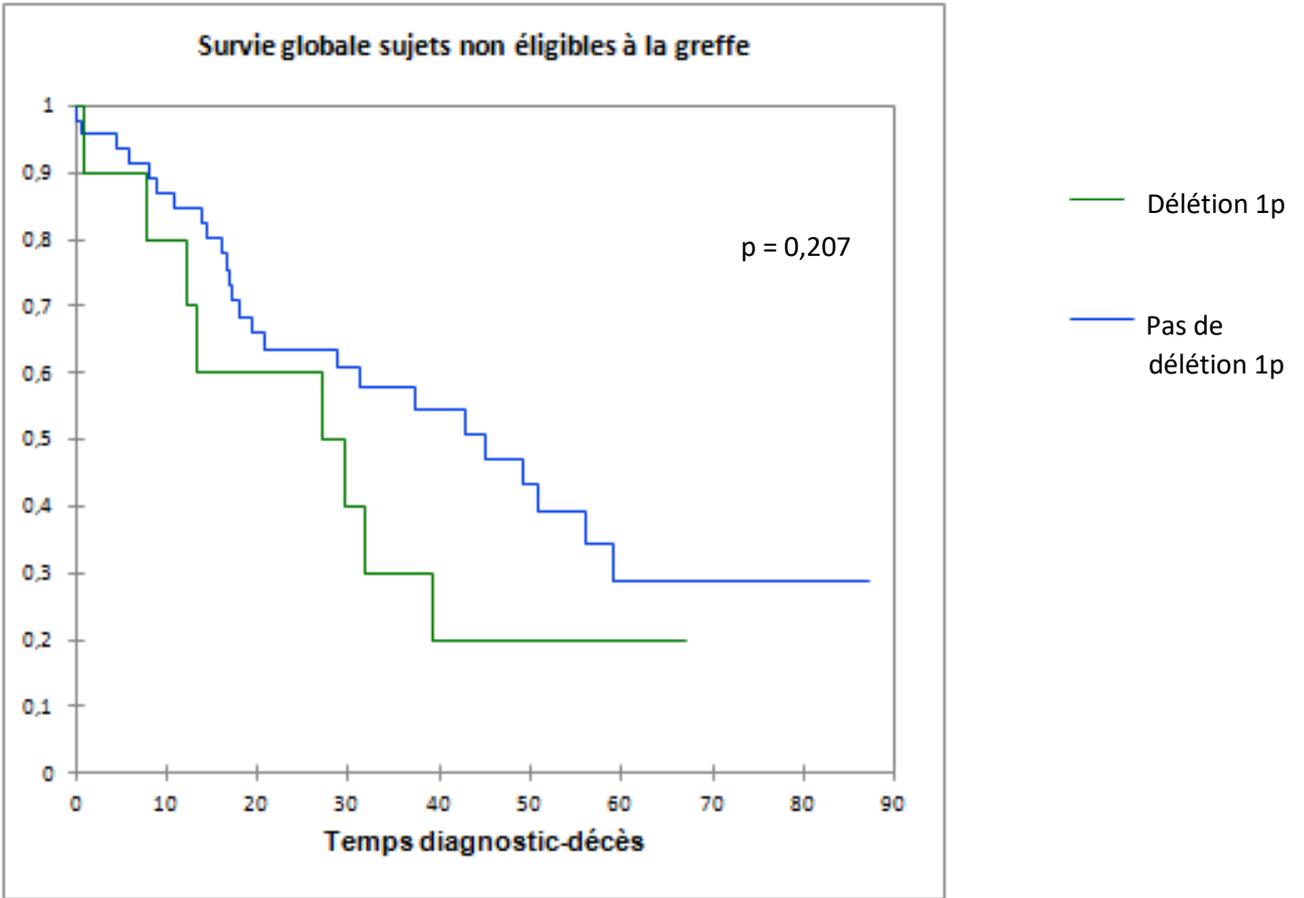


Figure 5.3: Kaplan Meier décès perte 1p (CDKN2C) sujets non éligibles à la greffe

DISCUSSION

Les patients chez qui il est diagnostiqué un MM à haut risque nécessitent de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de retarder au maximum la rechute de cette hémopathie incurable et de ce fait améliorer la survie.

Actuellement, les scores pronostiques n'intègrent pas tous les facteurs identifiés permettant la caractérisation d'un patient à haut risque dont le profil peut être, de surcroît, complexe (13). On peut aussi présumer que d'autres facteurs de risque ne manqueront pas d'être identifiés dans le futur.

Les anomalies cytogénétiques sont un facteur pronostique puissant dans le myélome multiple. Les anomalies ayant l'impact péjoratif le plus important sont les gains en 1q21, la délétion 17p, les translocations (4;14), (14;16) et (14;20). Les anomalies du chromosome 1 sont les plus retrouvées allant de 40 à 48 % selon les cohortes (14). L'aberration chromosomique la plus commune est le gain 1q21 que l'on retrouve dans 30 à 40 % des cas de MM nouvellement diagnostiqués qui est, dans la majorité des études, associée à un pronostic défavorable (1), non modifié par aucune approche thérapeutique y compris l'autogreffe (7) (15) (14). Dans le travail ici présenté, la fréquence des gains de CKS1B était comparable aux données de la littérature pour les sujets jeunes (31,25%), mais un peu plus élevée chez les sujets non greffables (53,57%).

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est le gain du locus CKS1B en 1q21 avec 3 copies ou plus, 8 % des patients ayant 4 à 5 copies. Boyle et al, ont démontré en 2015, que l'augmentation du nombre de copies au-delà de 3 potentialisait l'impact négatif de l'amplification du gène et diminuait de façon statistiquement significative la survie des patients touchés (16). Parallèlement, Boyd et al montrent que les gains en 1q21 impactent le pronostic des patients de façon défavorable, que ce soit en survie sans progression ou en survie globale (17) et aussi bien pour les patients bénéficiant d'une intensification thérapeutique que pour ceux non éligibles à la greffe et ce d'autant plus lorsque cette anomalie cytogénétique est associée à une délétion 17 p.

Nemec et al, en 2010, illustrent que les gains 1q21 ont un pronostic franchement défavorable en survie sans progression et en survie globale sur une cohorte de 91 patients nouvellement diagnostiqués (7).

Dans sa cohorte de 520 patients traités dans l'IFM 99-02 et 99-04, Avet-Loiseau retrouve l'existence d'un gain 1q dans un tiers de sa population étudiée et illustre le fait que les gains 1q représentent un facteur pronostique indépendant en terme de survie globale mais pas en ce qui concerne la survie sans progression (1).

En 2014, Biran et al, sur une cohorte de 28 patients ayant des anomalies du chromosome 1 avec un myélome nouvellement diagnostiqué, ont également fait ressortir le mauvais pronostic lié aux gains 1q même en cas de polychimiothérapie avec utilisation d'une triplette à base de bortezomib et de dexaméthasone (18).

An et al, dans leur étude chinoise sur 273 patients nouvellement diagnostiqués montrent l'impact défavorable des gains 1q sur la survie mais également un lien de ces anomalies avec un risque de résistance au bortezomib (19).

Dans la littérature, les délétions 1p sont décrites dans 18 à 38 % des cas (20), la fréquence de cette anomalie étant un peu moindre dans notre série : 14,58% chez les sujets candidats à l'autogreffe, 17,85% chez les sujets non greffables. Chang et al ont montré en 2010 l'impact pronostique défavorable, en termes de risque de rechute, des délétions 1p chez les patients non éligibles à une autogreffe et préalablement traités par lenalidomide et dexaméthasone (15). Boyd et al, en 2011, décrivent un impact péjoratif des délétions en 1p32 en terme de pronostic chez les patients jeunes bénéficiant d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais cet effet défavorable n'est pas retrouvé chez les sujets non autogreffés (17). L'expérience de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) sur une large cohorte (1195 patients) illustre également le fait que la délétion de la région 1p32 est un facteur pronostique majeur indépendant chez les patients jeunes éligibles à l'autogreffe (20). En 2015, Hebraud et al, encore une fois à travers l'expérience de l'IFM, étudient les effets additionnels que peuvent avoir des anomalies cytogénétiques chez des patients avec un myélome présentant une voire deux anomalies chromosomiques de mauvais pronostic, à savoir la translocation (4;14) et/ou la délétion 17p. Sur cette série de 242 patients à haut risque, la délétion 1p32 est un facteur de mauvais pronostic impactant négativement aussi bien la survie sans progression que la survie globale des patients (21).

Selon Shaughnessy (22), 30 % des anomalies du chromosome 1 seraient directement liées à un risque de décès plus précoce chez les patients atteints de myélome multiple. De même, Caltagirone et al montrent que les anomalies du chromosome 1 grèvent le pronostic des patients, notamment lorsqu'elles sont associées à une délétion 17 p (24). Boyd et al ont retrouvé des mutations du chromosome 1 chez les patients ayant un MM nouvellement diagnostiqué sur une cohorte de 1960 patients. Environ 11,2 % des patients avaient une délétion 1p32 avec une homozygotie pour les délétions 1p dans 5,3 % des cas (17). Les gains 1q21 étaient retrouvés chez 35 % des patients dans la cohorte de 347 patients de Nahi et al (14). En 2016, Abd El-Naby et al étudient sur une cohorte de 40 patients le pronostic des amplifications CSK1B et des délétions de CDKN2C, retrouvant une incidence respective de 25 % et 20 %, et montrent l'impact négatif d'avoir une de ces deux mutations qui diminuent aussi bien la survie sans progression que la survie globale (25). D'après l'étude de 2018 de Walker et al, que ce soit en univarié ou en multivarié, la survie sans progression ainsi que la survie globale sont diminuées lorsque les patients présentent un gain ou une amplification de CKS1B et une perte, mono ou bi-allélique, de CDKN2C (13). De cet article est donc issue la notion de double hit chez les patients nouvellement diagnostiqués, signifiant l'existence d'une inactivation bi-allélique de TP53 et d'une amplification de CKS1B (au moins 4 copies), deux anomalies, qui, associées, assombrissent nettement le pronostic des patients porteurs.

Cependant, Fonseca et al n'ont pas démontré d'impact significatif sur le plan pronostique des anomalies de CKS1B ou de CDKN2C (23). Dans notre travail, nous avons démontré un impact pronostic défavorable des gains de CKS1B dans la survie sans progression, mais pas en survie globale chez les sujets éligibles à la greffe ; les gains de CKS1B n'ont eu aucun impact pronostic sur la survie sans progression ou globale de nos sujets les sujets non greffables en analyse multivariée. Nos résultats n'ont fait apparaître aucun impact pronostic de la délétion de CDKN2C dans aucune des deux sous-populations, tant en survie sans progression qu'en survie globale.

Quoi qu'il en soit, les études précédentes et la notre indiquent qu'il y a un intérêt à connaître le nombre de copies des gènes communément amplifiés (CKS1B) ou délétés (CDKN2C) sur le

chromosome 1, afin de mieux identifier les patients à haut risque, les amplifications avec plus de 3 copies semblant être nettement de moins bon pronostic.

Les résultats de notre étude sont novateurs car il s'agit de la première étude où les modifications chromosomiques du 1 sont évaluées sous la forme d'un ratio et surtout avec une significativité en termes de survie, qu'elle soit sans progression ou globale.

Les limites de l'étude sont les suivantes:

- le caractère rétrospectif du projet
- un effectif relativement limité, avec de nombreux patients exclus notamment devant l'absence de FISH au diagnostic
- le caractère monocentrique qui en limite le recrutement, même si cela offre l'avantage d'avoir des FISH réalisées de manière reproductible sur une même plateforme
- un suivi de moins d'un an pour certains patients
- l'analyse cytogénétique réalisée uniquement en FISH, la NGS (Next Generation Sequencing) n'étant pas une technique disponible partout hors essai protocolaire, cette technique hautement performante réduisant le risque de méconnaître certaines anomalies non repérées en FISH et permettant d'avoir une cartographie complète de la génétique de la pathologie clonale dès le diagnostic, et donc de mieux stratifier les patients en classe de risque potentiel.

Les anomalies du chromosome 1, que ce soit le gain 1q21 ou la délétion 1p32, ne sont pas intégrées aux scores de stratification pronostique de façon consensuelle, même s'il est fortement suggéré d'en tenir compte en pratique clinique afin de pouvoir identifier le patient de haut risque. Dans notre cohorte, de façon globale, les patients présentaient un gain de CKS1B dans 43,27 % (45 patients) des cas et des délétions de CDKN2C dans 16,35 % (17 patients).

Les anomalies du chromosome 1 seraient associés à des résistances à nos traitements utilisés habituellement, notamment les inhibiteurs du protéasome, dont le bortezomib qui en est le premier de cette classe.

Les résultats de cette étude tendent à valider le ratio CKS1B/CDKN2C comme un nouveau facteur pronostic de survie chez les patients atteints de MM, aussi bien chez les patients autogreffés que chez ceux n'ayant pas bénéficié de la procédure d'intensification. Ce score composite, fondé sur une convergence fonctionnelle entre deux anomalies stéréotypées et « symétriques » du même chromosome 1, pourrait peut-être réconcilier les auteurs qui ont retrouvé des résultats discordants en étudiant chacune des anomalies séparément.

On peut également se poser la question de l'intérêt de ratio CKS1B/MTF2, CKS1B/TMED5, MTF2 et TMED5 étant aussi situés sur le chromosome 1 en région 1p22 et fréquemment délétés, ou bien encore d'un ratio CKS1B/FAM46C, FAM46C étant situé sur le chromosome 1 en région 1p12 et pouvant également être délété, même si ce ne sont pas pour l'instant des mutations recherchées en pratique courante. Ces autres ratio peuvent-ils avoir un intérêt si les autres allèles concernés n'ont pas d'impact pronostique démontré ? Pour l'instant, on sait que l'étude de Walker et al a permis de montrer l'absence de significativité sur le pronostic d'une mutation de FAM46C (13).

A l'ère des nouveaux agents thérapeutiques, les patients âgés de plus de 65 ans sont considérés de plus en plus souvent comme éligibles à l'autogreffe, en dehors des essais cliniques. Notre étude montre, en analyse multivariée, que la survie est défavorablement influencée dans cette sous population de patients par un ratio $CKS1B/CDKN2C \geq 1,5$.

Il est intéressant de noter que ce ratio peut s'avérer utile en pratique clinique, et que, s'il était validé, il pourrait servir à guider le choix de traitements adaptés au risque (26). Nous prévoyons donc de tester ce ratio sur une cohorte plus étendue de patients atteints de MM mais également sur une cohorte de myélomes indolents, selon les critères de l'IMWG, afin de valider ce ratio comme un nouvel évènement définissant le myélome (EDM) (12) et aussi comme un nouveau facteur pouvant s'intégrer au R-ISS.

REFERENCES

1. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, Caillot D, Hulin C, Marit G, et al. Long-Term Analysis of the IFM 99 Trials for Myeloma: Cytogenetic Abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] Play a Major Role in Defining Long-Term Survival. *J Clin Oncol*. juin 2012;30(16):1949-52.
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv52-61.
4. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3412-20.
5. 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*. 10 sept 2015;33(26):2863-9.
6. Daudignon A, Quilichini B, Ameye G, Poirel H, Bastard C, Terré C. Cytogenetics in the management of multiple myeloma: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)*. 20169-10;(5):588–595.
7. Nemeč P, Zemanova Z, Greslikova H, Michalova K, Filkova H, Tajtlova J, et al. Gain of 1q21 Is an Unfavorable Genetic Prognostic Factor for Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. avr 2010;16(4):548-54.
8. Shah GL, Landau H, Londono D, Devlin SM, Kosuri S, Lesokhin AM, et al. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. 3 août 2017;58(8):1823-31.
9. Chakraborty R, Gertz MA. +1q: amplifying the bad genes in myeloma. *Leuk Lymphoma*. 3 août 2017;58(8):1771-3.
10. Shi L. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance. *Oncotarget* [Internet]. 1 mai 2010 [cité 6 nov 2018];1(1). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/105>
11. Perrot A, Corre J, Avet-Loiseau H. Risk Stratification and Targets in Multiple Myeloma: From Genomics to the Bedside. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 23 mai 2018;(38):675-80.
12. 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):e538-48.
13. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* [Internet]. 2 juill 2018 [cité 5 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-018-0196-8>

14. Nahi H, Våtsveen TK, Lund J, Heeg BMS, Preiss B, Alici E, et al. Proteasome inhibitors and IMiDs can overcome some high-risk cytogenetics in multiple myeloma but not gain 1q21. *Eur J Haematol.* janv 2016;96(1):46-54.
15. Chang H, Jiang A, Qi C, Trieu Y, Chen C, Reece D. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. *Leuk Lymphoma.* nov 2010;51(11):2084-91.
16. Boyle EM, Proszek PZ, Kaiser MF, Begum D, Dahir N, Savola S, et al. A molecular diagnostic approach able to detect the recurrent genetic prognostic factors typical of presenting myeloma: Molecular Approach to Detect Copy Number Abnormalities in Myeloma. *Genes Chromosomes Cancer.* févr 2015;54(2):91-8.
17. Boyd KD, Ross FM, Walker BA, Wardell CP, Tapper WJ, Chiecchio L, et al. Mapping of Chromosome 1p Deletions in Myeloma Identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as Being Genes in Regions Associated with Adverse Survival. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2011;17(24):7776-84.
18. Biran N, Malhotra J, Bagiella E, Cho HJ, Jagannath S, Chari A. Patients with newly diagnosed multiple myeloma and chromosome 1 amplification have poor outcomes despite the use of novel triplet regimens: Gain of Chromosome 1 in Multiple Myeloma. *Am J Hematol.* juin 2014;89(6):616-20.
19. An G, Acharya C, Deng S, Yi S, Xu Y, Qin X, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol.* mars 2015;43(3):168-176.e2.
20. Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, Roussel M, Caillot D, Marit G, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. *Leukemia.* mars 2014;28(3):675-9.
21. Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers-Cances V, Chretien M-L, Hulin C, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood.* 26 mars 2015;125(13):2095-100.
22. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27 Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology.* sept 2005;10(sup1):117-26.
23. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia.* nov 2006;20(11):2034-40.
24. Caltagirone S, Ruggeri M, Aschero S, Gilestro M, Oddolo D, Gay F, et al. Chromosome 1 abnormalities in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel therapies. *Haematologica.* 1 oct 2014;99(10):1611-7.
25. Abd El-Naby A, Gawaly A, Elshweikh S. CKS1B/CDKN2C (P18) amplification/deletion as prognostic markers in multiple myeloma patients. *Egypt J Haematol.* 2016;41(2):87.

26. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 16 juin 2016;127(24):2955-62.

SERMEN D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Serment prononcé par le Docteur DOS SANTOS Stéphanie

Le 16 novembre 2018

Pour l'Ordre national des médecins

Le médecin

AUTORISATION D'IMPRIMER

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

INTERNE

Madame DOS SANTOS Stéphanie

Inscrite en DES de Hématologie Clinique

Titre définitif de la thèse soutenue :

"Evaluation pronostique des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple
Cohorte du CHRU de Brest de 2012 à 2017"

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI :

NON :

La présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à l'interne susmentionné.

Brest, le 26/09/2018

**Le directeur de l'UFR de médecine et des
sciences de la santé de Brest**



C. BERTHOU

Le président du jury de thèse



C. BERTHOU

DOS SANTOS (Stéphanie) – Evaluation pronostique des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple Cohorte du CHRU de Brest entre 2012 et 2017 - **14 figures, 16 tableaux**
Th. : Méd. : Brest 2018

RESUME :

Contexte

La valeur pronostique péjorative des anomalies du chromosome 1 dans le myélome multiple, notamment l'amplification du gène CKS1B en 1q21 et la délétion du gène CDKN2C en 1p32, est retrouvée dans la plupart des études, mais pas toutes.

But

Nous avons étudié en monocentrique la valeur pronostique, en survie sans progression et en survie globale, des deux anomalies susmentionnées et d'un critère composite, le ratio CKS1B/CDKN2C.

Matériel et méthodes

L'étude a porté sur une cohorte de 104 patients du CHRU de Brest, dont 48 éligibles à la greffe, pour lesquels étaient disponibles des données de FISH permettant de calculer le ratio CKS1B/CDKN2C à partir du nombre de copies de chacun des deux gènes.

Résultats

Les patients greffés voient leur survie sans progression impactée défavorablement par un âge supérieur à 65 ans ($p=0,005$), les gains de CKS1B ($p=0,001$), un ratio CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,006$) et un statut ISS 3 ($p=0,019$). Leur survie globale était significativement diminuée quand l'âge était > 65 ans ($p=0,044$), le ratio CKS1B/CDKN2C $\geq 1,5$ ($p=0,049$) et quand le myélome était non sécrétant ($p=0,018$).

Pour les sujets non éligibles à une intensification thérapeutique, les facteurs pronostiques influençant négativement la survie sans progression étaient un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L ($p=0,020$) et un ratio CKS1B/CDKN2C ≥ 3 ($p=0,031$). La survie globale était influencée de façon défavorable par un taux de plasmocytes médullaires $\geq 60\%$ ($p=0,018$), le fait que le myélome soit à IgD ($p=0,018$) et un ratio CKS1B/CDKN2C ≥ 3 ($p=0,026$).

Conclusion

Les résultats de notre étude sont novateurs car il s'agit de la première étude où les modifications chromosomiques du 1 sont évaluées sous la forme d'un ratio et surtout avec une significativité en termes de survie, qu'elle soit sans progression ou globale. Il est intéressant de noter que ce ratio peut s'avérer utile en pratique clinique, et que, si il était validé, il pourrait servir à guider le choix de traitements adaptés au risque.

MOTS CLES :

MYELOME
FISH
ANOMALIES DU 1
CKS1B, CDKN2C
RATIO CKS1B/CDKN2C

JURY :

Président : M. BERTHOU

Membres : M. LIPPERT

Mme. DOUET-GUIBERT

M. EVEILLARD

DATE DE SOUTENANCE : 16 novembre 2018