

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de la splénectomie sur le projet d'allogreffe de cellules
hématopoïétiques chez les patients atteints de myélofibrose : une
étude de registre nationale**

Présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche
par Jean-Baptiste Bossard

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Madame le Docteur Brigitte DUPRIEZ

Monsieur le Docteur Mathieu WEMEAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé.....	1
Introduction	3
I. Myélofibrose.....	3
a. Généralités	3
b. Myélofibrose et splénomégalie	4
II. Allogreffe de cellules hématopoïétiques dans la myélofibrose	6
a. Rationnel.....	6
b. Indications.....	6
c. Résultats.....	7
III. Splénectomie pré-greffe	8
a. Splénectomie et événements post-greffe	8
b. Complications de la splénectomie	10
IV. Objectif.....	11
Article	12
Discussion.....	39
Références.....	45

Liste des abréviations

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

ELN : European Leukemia Network

FIM : France-Intergroupe des Syndromes Myéloprolifératifs

GIPSS : Genetically Inspired Prognostic Scoring System

GVH : Graft Versus Host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

HEM : hématopoïèse extra-médullaire

HR : Hazard-ratio (rapport de risques instantanés)

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

MF : Myélofibrose

MIPSS : Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System

ProMISe : Project Manager Internet Server

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SMP : Syndromes Myéloprolifératifs

Résumé

Titre : Impact de la splénectomie sur le projet d'allogreffe de cellules hématopoïétiques chez les patients atteints de myélofibrose : une étude de registre nationale

Contexte : L'intérêt de la splénectomie pré-greffe chez les patients atteints de myélofibrose (MF) est débattu car les complications post-opératoires risquent d'empêcher la réalisation d'une allogreffe de cellules hématopoïétiques. L'objectif de notre étude était d'évaluer si la splénectomie empêche l'accès à l'allogreffe chez les patients candidats atteints de MF.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective chez l'ensemble des patients atteints de MF pour lesquels une recherche de donneur non-apparenté a été initiée sur le registre France Greffe de Moelle (RFGM), entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} janvier 2017. Les données cliniques ont été recueillies dans le registre ProMISe de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), et dans les dossiers médicaux individuels. Nous avons utilisé un modèle multi-états à quatre états (« Inscription sur le RFGM » ; « Splénectomie » ; « Décès sans allogreffe » et « Allogreffe ») pour évaluer l'association entre la splénectomie et l'incidence d'allogreffe. Les probabilités de transitions ont été calculées au moyen de l'estimateur d'Aalen-Johansen. Les hazard ratios (HR) proviennent de modèles de Cox censurant les événements concurrents.

Résultats : Nous avons inclus 530 patients dans 57 centres. Avec un suivi médian de 6 ans, nous avons observé 81 splénectomies, 99 décès sans allogreffe (90 sans splénectomies et 9 avec splénectomie) et 333 allogreffes (268 sans splénectomie et 65 avec splénectomie). Deux ans après l'inscription, les probabilités de transition étaient estimées à 28,6% pour l'état vivant sans splénectomie ni greffe ; 2,1% pour

l'état vivant splénectomisé et non greffé ; 45,7% pour l'état greffé sans splénectomie ; 12,1% pour l'état décès sans greffe ni splénectomie, 10,6% pour l'état greffé sans splénectomie ; et 0,9% pour l'état splénectomisé et décès sans greffe. En analyse bivariée, le HR [intervalle de confiance à 95%] pour l'association entre splénectomie et allogreffe était de 7.2 [5.1-10.3] dans les 4 premiers mois suivant la splénectomie et de 1.2 [0.7-2.0] au-delà. Le hazard ratio pour l'association entre splénectomie et décès était de 1.6 [0.8-3.1].

Conclusion : Ces résultats suggèrent que la splénectomie n'empêche pas la réalisation de l'allogreffe chez les patients atteints de MF.

Introduction

I. Myélofibrose

a. Généralités

La myélofibrose (MF) est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique faisant partie du groupe des syndromes myéloprolifératifs (SMP). Elle peut être primitive ou secondaire à l'évolution d'une polyglobulie de Vaquez ou d'une thrombocytémie essentielle préexistante. Elle est caractérisée par :

- une hyperplasie médullaire des lignées granuleuses et mégacaryocytaire, notamment au stade initial de la maladie ;
- l'apparition au cours de l'évolution naturelle, d'une fibrose médullaire réticulinique ou collagène, accompagnée d'une ostéosclérose dans les formes les plus évoluées, conduisant à l'insuffisance médullaire ;
- une hématopoïèse extra-médullaire, notamment splénique ;
- l'évolution progressive vers un tableau de leucémie aiguë.

La révision 2016 de la classification OMS distingue MF et pré-fibrose. Cette dernière constituant une forme moins avancée de la maladie. Dans la suite du manuscrit, le terme myélofibrose se référera à la myélofibrose manifeste, c'est-à-dire excluant les cas de pré-fibrose.

Son incidence est estimée entre 0.5 et 1.5 pour 100 000 personnes-années et le sex-ratio est de 1 :1. La majorité des cas sont diagnostiqués entre 60 à 80 ans, 10% le sont avant l'âge de 40 ans.¹

Sa pathogénie fait intervenir :

- 1) Une hyperplasie mégacaryocytaire, avec sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes par les mégacaryocytes anormaux ;
- 2) Une activation constitutive de la voie JAK-STAT, liée aux mutations JAK2 V617F, CALR type 1 et type 2, ou MPL W515K/L, entraînant un signal de prolifération et survie via les voies STAT3, Pi3k/AKT, NFκB et MAPK/ERK ;
- 3) Une dysrégulation épigénétique, déterminée par des mutations affectant entre autres ASXL1, TET2, SRSF2, EZH2, DNMT3A, U2AF1 ou IDH1/2.²

La présentation clinique est variable, allant d'une maladie asymptomatique de découverte fortuite, à une maladie agressive mettant en jeu le pronostic vital. Elle peut inclure :

- des signes généraux : asthénie, amaigrissement, cachexie, douleurs osseuses , fièvre, sueurs nocturnes, prurit ;
- un syndrome anémique ou hémorragique, des infections ;
- une splénomégalie, pouvant être symptomatique : douleurs abdominales, compression digestive, satiété précoce ;
- d'autres signes liés à l'hématopoïèse extra-médullaire, incluant entre autres : hépatomégalie, adénopathies, lésions cutanées, atteinte neurologique centrale, épanchements des séreuses ;
- des thromboses artérielles ou veineuses ;
- des crises de goutte ou des lithiases urinaires liées à l'hyperuricémie ;
- de l'hypertension artérielle pulmonaire.

b. Myélofibrose et splénomégalie

La splénomégalie est une conséquence de l'hématopoïèse extra-médullaire (HEM). L'HEM est liée à une dérégulation du microenvironnement médullaire, conduisant à

une mobilisation de cellules hématopoïétiques mature et immatures vers le sang périphérique, puis à une relocalisation préférentiellement splénique. L'examen histologique des pièces de splénectomie met en évidence une prolifération des trois lignées myéloïdes au sein de la pulpe rouge, selon un schéma nodulaire diffus ou mixte.³

La splénomégalie est un des signes cardinaux de la MF.^{4,5} Elle est incluse dans les critères mineurs de diagnostic de la MF dans la classification OMS 2016.¹ Elle peut occasionner divers symptômes digestifs (douleurs abdominales, inconfort digestif, satiété précoce), aggraver les cytopénies du fait de la séquestration splénique, ou se compliquer d'infarctus spléniques ou d'hypertension portale.^{4,6}

Il est à noter que la taille de la rate ne fait partie d'aucun des scores couramment utilisés pour établir le pronostic de la myélofibrose. Cependant, la splénomégalie peut entraîner anémie, thrombopénie et besoins transfusionnels, qui constituent des facteurs de mauvais pronostic établis.^{2,7}

Plusieurs options sont possibles pour la prise en charge d'une splénomégalie symptomatique.² Dans une étude de cohorte rétrospective, Martínez-Trillos et al. ont estimé le taux de réponse sous hydroxyurée à 45% sur la splénomégalie symptomatique, selon les critères EUMNET (réponses complètes + réponses partielles).⁸ Le ruxolitinib était associé à un taux de réponse (diminution du volume de la rate $\geq 35\%$) de 41.9% à 24 semaines dans l'essai COMFORT-I, et de 28% à 48 semaines dans l'essai COMFORT-II.^{9,10}

Chez les patients en échec d'un traitement médical, les alternatives thérapeutiques sont l'inclusion au sein d'un essai clinique, l'allogreffe de cellules hématopoïétiques, la

splénectomie, ou bien la radiothérapie splénique chez les patients jugés trop fragiles pour la chirurgie.^{2,11,12}

II. Allogreffe de cellules hématopoïétiques dans la myélofibrose

a. Rationnel

Bien qu'aucun essai clinique n'ait formellement comparé l'allogreffe à d'autres modalités thérapeutiques, la greffe est à ce jour considéré comme le seul traitement potentiellement curatif dans la myélofibrose.^{2,13} Plusieurs éléments soutiennent en effet l'hypothèse d'une modification de l'histoire naturelle de la maladie par l'allogreffe. Premièrement, l'obtention de réponses après réinjection de lymphocytes du donneur chez les patients en rechute post-greffe, en faveur d'un effet du greffon contre la maladie.¹⁴⁻¹⁷ Deuxièmement, l'obtention de rémissions prolongées en post-greffe, en gardant toutefois un net excès de mortalité à 10 ans en comparaison à la population générale appariée sur l'âge le sexe et le pays d'origine.¹⁸ Enfin, la diminution voire la disparition progressive des marqueurs moléculaires de maladie résiduelle et de la fibrose médullaire en post-greffe.¹⁹⁻²² Notons cependant que ces effets histologiques (et dans une moindre mesure moléculaires) ont également été décrits avec le ruxolitinib, alors que l'effet de ce dernier sur la survie globale est discuté.²³⁻²⁶

b. Indications

Les indications d'allogreffe reposent sur une stratégie guidée par l'évaluation pronostique, en considérant les limites posées par l'âge et les comorbidités du patient, ainsi que par la disponibilité d'un receveur.

L'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) et l'ELN (European Leukemia Network) recommandent ainsi l'allogreffe pour les patients de moins de 70

ans, des groupes pronostiques intermédiaire 2 et haut risque , selon les scores IPSS (International Prognostic Scoring System), DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) ou DIPSS+. Pour les patients du groupe intermédiaire 1 (Int-1) de moins de 65 ans, l'allogreffe est à envisager si un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants sont présents : anémie avec besoins transfusionnels, blastes circulants >2%, cytogénétique défavorable, mutation ASXL1, formes dites « triple-négatives » (JAK2, MPL et CALR non mutés). Pour les patients de faible risque, l'allogreffe est à envisager en cas de progression de la maladie.²⁷ L'apport de nouveaux biomarqueurs pronostiques, notamment moléculaires, a récemment modifié la stratification pronostique des patients atteints de MF. Certains auteurs recommandent ainsi l'allogreffe pour les patients à haut risque ou très haut risque selon les scores MIPSS70+ v2.0 (Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System 70+ version 2.0) ou GIPSS (Genetically Inspired Prognostic Scoring System), et la considèrent envisageable pour les patients de risque intermédiaire selon le MIPSS70+ v 2.0.^{2,13} Au-delà du calcul d'un score pronostique, les décisions d'allogreffe sont complexes, et à individualiser en fonction d'autres facteurs tels que l'âge, l'état général, les comorbidités, ou encore la compatibilité du donneur.^{28,29}

c. Résultats

Dans une large étude rétrospective menée sur 2224 patients allogreffés entre 2000 et 2014 pour une MF primitive ou secondaire, McLornan et al. estimaient une survie globale à 5 ans à 53.0% (intervalle de confiance à 95% [IC95%], 49.1 à 56.9%) après un conditionnement myéloablatif, et à 51.0% (IC95%, 48.3 à 53.7%) après un conditionnement d'intensité réduite. La survie sans rechute et sans maladie du greffon contre l'hôte (GVH) à 5 ans était estimée à 32.4% (IC95%, 29.0 à 36.1%) et 26.1%

(IC95%, 23.9 à 28.2%) en cas de conditionnement myéloablatif ou d'intensité réduite respectivement.³⁰ Ces résultats sont concordants avec ceux d'études plus anciennes et de plus petite taille, retrouvant une survie globale à 5 ans entre 30 et 67%.³¹ Le score DIPSS garde une valeur pronostique en post-greffe, avec des médianes de survie globale non atteintes pour les patients de faible risque et de risque intermédiaire-1, de 7 ans dans le groupe intermédiaire-2 et de 2.5 ans dans le groupe à haut-risque, estimées sur 170 patients avec un suivi médian de 5.9 ans.³² Concernant la splénomégalie, celle-ci semble régresser progressivement au cours de la période post-greffe.²¹

L'une des limites de l'allogreffe reste l'incidence élevée de rejet ou de dysfonction de greffon. Ces risques sont en effet accrus chez les patients allogreffés pour un syndrome myéloprolifératif, ou présentant une splénomégalie.^{33,34} Dans une étude sur 2916 patients atteints de myélofibrose allogreffés entre 2000 et 2016, Hernández-Boluda et al. ont estimé l'incidence cumulée de rejet de greffon à 7% à 1 an, avec une survie globale diminuée chez les patients ayant présenté cette complication.³⁵ La dysfonction de greffon concernerait 17% des patients allogreffés pour myélofibrose et semble associée avec la persistance d'une splénomégalie dans la période post-greffe.³⁶

III. Splénectomie pré-greffe

a. Splénectomie et événements post-greffe

La splénomégalie étant associée à un risque accru de rejet ou de dysfonction de greffon, la splénectomie pré-greffe apparaît dès lors comme une option intéressante pour tenter d'améliorer la récupération hématologique dans la période post-greffe.

Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une sortie d'aplasie plus rapide chez les patients splénectomisés, avec une médiane d'incidence cumulée de numération plaquettaire $>20\text{G/L}$ et/ou de polynucléaires neutrophiles $>0.5\text{G/L}$, plus courte de 2 à 8 jours.³⁷⁻⁴⁸ Cependant, ces résultats ne permettent pas d'inférer un impact positif de la splénectomie sur l'hématopoïèse à plus long terme, notamment sur la probabilité de rejet ou de dysfonction de greffon. L'examen des courbes d'incidence cumulée de prise de greffe suggère d'ailleurs qu'après 30 jours, les patients splénectomisés et non splénectomisés ont une récupération hématologique similaire.^{37,47}

L'utilité de la splénectomie en tant que stratégie de réduction tumorale a également été débattue. Plusieurs études observationnelles ont en effet retrouvé une association entre splénectomie pré-greffe et allongement de la survie globale^{32,42,47}, ou entre splénectomie pré-greffe et moindre risque de décès lié à la rechute.⁴⁹ Ces résultats n'ont cependant pas toujours été reproduits.^{37,38,40,50} A l'inverse, Kröger et al. ont rapporté une probabilité de rechute à 3 ans de 51% chez les patients splénectomisés contre 20% chez les patients non splénectomisés.²² Les données publiées ne mettent pas en évidence d'association entre splénectomie et incidence cumulée de GVH ou de mortalité non liée à la rechute.^{42,47}

Notons cependant que le design de ces études n'était pas adapté pour retenir une interprétation causale à ces résultats. Les meilleurs résultats de l'allogreffe observés chez les patients splénectomisés pourraient être dus à un biais de sélection : les patients splénectomisés les plus fragiles n'ayant finalement pas été greffés, ou bien l'indication de splénectomie ayant été retenue chez des patients jugés comme moins fragiles et moins susceptibles de présenter des complications. Au contraire la splénectomie a pu être associée à un risque plus élevé de rechutes si elle était réalisée chez des patients ayant une maladie plus proliférative et plus agressive.

b. Complications de la splénectomie

La splénectomie est une procédure risquée dans le contexte de MF. Parmi 314 patients splénectomisés pour une MF, Mesa et al. ont estimé un taux de complications opératoires précoces (<J45) à 27.7%. Ces complications étaient de nature hémorragique (n=44, 14.0%), infectieuse (n=31, 9.9%) ou thrombotique (n=31, 9.9%). Les thromboses étaient majoritairement splanchniques, et le plus souvent peu symptomatiques. La mortalité à J45 était de 8.9% avec 28 décès dont 21 étaient attribués à une complication chirurgicale.⁵¹ Les résultats étaient comparables dans l'étude de Santos et al., avec une mortalité à 2 mois estimée à 5% et une morbidité de 47%, chez 94 patients splénectomisés pour un SMP.⁵² A plus long terme, la splénectomie peut se compliquer d'une hépatomégalie, possiblement liée à la séquestration hépatique de leucocytes matures et immatures dont la circulation est augmentée suite à la chirurgie.⁵¹ Des cas d'insuffisance hépato-cellulaire ont également été publiés.⁵³ Enfin, il a été décrit une incidence plus élevée de transformation en leucémie aiguë chez les patients splénectomisés. Cela peut cependant refléter un biais d'indication, la splénectomie étant potentiellement réalisée chez des patients en échec de traitements médicamenteux, ayant une maladie plus agressive, et donc à plus haut risque de transformation.^{52,54}

L'ensemble de ces complications serait susceptible de fragiliser les patients atteints de MF, et de retarder voire d'empêcher l'accès à la greffe.^{21,55} La sécurité de la splénectomie reste malheureusement mal évaluée chez les patients en attente d'une allogreffe. Les études précédemment citées ont en effet été réalisées chez des patients atteints de MF ou d'autres SMP, et incluaient majoritairement des patients en situation palliative. Des complications thrombotiques, hémorragiques ou infectieuses ont également été décrites chez les patients splénectomisés dans la période pré-

greffe.^{47,49} Mais en incluant uniquement des patients allogreffés, ces études ne permettaient pas d'identifier les patients décédés ou ayant dû renoncer à leur projet de greffe du fait de complications opératoires. Une seule étude a évalué la sécurité de la splénectomie, chez 12 patients en intention de greffe pour une MF, après échec de traitement par ruxolitinib. La morbidité opératoire était de 50%. Huit patients ont été greffés par la suite, et les 4 autres restaient en intention de greffe.⁵⁶

Les bénéfices de la splénectomie pré-greffe restent donc discutés et sa sécurité mal évaluée. Il est notamment possible que la splénectomie empêche un certain nombre de patients d'accéder à la greffe, alors qu'il s'agit du seul traitement curatif pour la MF. Pour ces raisons, elle n'est à l'heure actuelle pas indiquée de manière systématique.^{27,29,57}

IV. Objectif

L'objectif de notre étude est d'évaluer si la splénectomie empêche l'accès à l'allogreffe de cellules hématopoïétiques, chez les patients atteints de myélofibrose en intention d'allogreffe de cellules hématopoïétiques.

Article

Respectant le format « thèse d'article », la section suivante est issue d'un manuscrit déjà soumis en langue anglaise.

Title: Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a French nationwide study

Short title (running head): Pretransplant splenectomy in myelofibrosis

Authors: Jean-Baptiste Bossard^{1,2}, Jean-Baptiste Beuscart¹, Marie Robin³, Mohamad Mohty⁴, Fiorenza Barraco⁵, Patrice Chevallier⁶, Tony Marchand⁷, Marie-Thérèse Rubio⁸, Amandine Charbonnier⁹, Didier Blaise¹⁰, Jacques-Olivier Bay¹¹, Carmen Botella-Garcia¹², Gandhi Damaj¹³, Florence Beckerich¹⁴, Patrice Ceballos¹⁵, Thomas Cluzeau¹⁶, Jérôme Cornillon¹⁷, Mathieu Meunier¹⁸, Corentin Orvain¹⁹, Alain Duhamel¹, Federico Garnier²⁰, Jean-Jacques Kiladjian²¹ and Ibrahim Yakoub-Agha²². On behalf of the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), the France-Intergroupe des Syndromes Myéloprolifératifs (FIM) and the Agence de la BioMédecine (ABM)

Affiliations:

¹Univ. Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS : Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 Lille, France.

²Department of Hematology, CHU Lille, Lille, France.

³Hôpital Saint-Louis, APHP, Université Paris 7, Paris, France.

⁴Hématologie Clinique, Saint-Antoine Hospital and University Pierre & Marie Curie, Paris, France.

⁵Département d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France.

⁶Hematology Department, CHU Hotel-Dieu, Nantes, France.

⁷Hématologie Clinique, CHU Pontchaillou, Rennes, France.

⁸Department of Hematology, Brabois Hospital, Nancy, France.

⁹Department of Hematology, Amiens University Hospital, Amiens, France.

¹⁰Institut Paoli Calmettes, Marseille, France.

¹¹Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont Ferrand, France.

¹²Department of Hematology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France.

¹³Hematology Institute, University Hospital, Caen, France.

¹⁴Henri Mondor & Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil, Créteil, France.

¹⁵Département d'Hématologie Clinique, CHU Lapeyronie, Montpellier, France.

¹⁶Department of Hematology, Archet Hospital, Nice, France.

¹⁷Department of Clinical Hematology, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, France.

¹⁸Department of Hematology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.

¹⁹Hematology CHU Angers, Angers, France.

²⁰Agence de la Biomédecine, Saint Denis, France,

²¹Centre d'investigations cliniques, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris; Université de Paris, Paris, France; Inserm CIC1427, Paris, France.

²²CHU de Lille, LIRIC, INSERM 995, Université de Lille, F-59000, Lille, France.

Abstract

The value of pretransplant splenectomy in patients with myelofibrosis (MF) is subject to debate since the procedure may preclude subsequent allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). To determine the impact of pretransplant splenectomy on the incidence of allo-HCT, we conducted a comprehensive retrospective study of all patients with MF for whom an unrelated donor search had been initiated via the French bone marrow transplantation registry (RFGM) between January 1st, 2008, and January 1st, 2017. Additional data were collected from the patients' medical files and a database held by the French-Language Society for Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC). We used a multistate model with four states ("RFGM registration"; "Splenectomy"; "Death before allo-HCT", and "Allo-HCT") to evaluate the association between splenectomy and the incidence of allo-HCT. The study included 530 patients from 57 centers. With a median follow-up time of 6 years, we observed 81 splenectomies, 99 deaths before allo-HCT (90 without splenectomy and 9 after), and 333 allo-HCTs (268 without splenectomy and 65 after). In a bivariate analysis, the hazard ratio [95% confidence interval (CI)] for the association of allo-HCT with splenectomy was 7.2 [5.1–10.3] in the first 4 months and 1.2 [0.7–2.0] thereafter. The hazard ratio [95%CI] for death associated with splenectomy was 1.6 [0.8–3.1]. These reassuring results suggest that splenectomy does not preclude allo-HCT in patients with MF.

Introduction

Splenomegaly caused by extramedullary hematopoiesis is a frequent feature of myelofibrosis (MF). It can cause pain, trigger early satiety, or worsen cytopenia. In a transplantation setting, splenomegaly has been linked to more frequent graft failure among patients with myeloproliferative neoplasms.^{36,58} It has therefore been suggested that pretransplant splenectomy can improve hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) in patients with MF. Indeed, there are several reports of faster platelet and/or neutrophil count recovery in splenectomized patients.³⁷⁻⁴⁷ The results regarding other post-transplant outcomes are inconsistent; some studies have found longer overall survival after pretransplant splenectomy,^{32,42,47} whereas others observed a higher risk of relapse.²² Furthermore, splenectomy *per se* can be hazardous in patients with MF because it is associated with a substantial risk of thrombosis, hemorrhage or infection.^{51,52,59} Some researchers have speculated that this type of complication could delay or even preclude allo-HCT in patients for whom no other curative options exist.^{21,60} The value of pretransplant splenectomy in patients with MF is therefore still subject to debate.²⁹ Most studies of splenectomy included transplanted patients only and thus were unable to assess the procedure's potentially detrimental effect on planned allo-HCT. Although one study did evaluate the safety of splenectomy in the pretransplant period, it included only 12 patients.⁵⁶

The assessment of whether pretransplant splenectomy prevents patients from undergoing allo-HCT raises several methodological issues. Transplantation candidates may be splenectomized during follow-up, and so the comparison of splenectomized vs. non-splenectomized patients is exposed to immortal time bias.⁶¹ Furthermore, patients may be transplanted or die without receiving a transplant.

Several courses of disease are thus possible and must be accounted for in any analysis. Multistate models have proven to be useful for evaluating complex clinical situations and especially the impact of intermediate events (e.g. splenectomy) on the subsequent course of the disease.⁶²⁻⁷¹

The objective of the present comprehensive, retrospective study was to determine whether splenectomy precludes allo-HCT or not in candidate patients with MF.

Patients and methods

Study design

In the absence of an exhaustive database of all patients with MF in France, we restricted this comprehensive, registry-based study to patients with MF for whom first allo-HCT was considered from an unrelated donor. The main inclusion criteria were registration in the French national bone marrow transplantation registry (RFGM, *Registre France Greffe de Moelle*) between January 1st, 2008 and January 1st, 2017, a diagnosis of MF, and age 18 or over at the time of registration (ie, the initiation of an unrelated donor search). The main exclusion criterion was splenectomy performed before registration. Since several studies have reported similar post-transplant outcomes in patients with primary and secondary MF, the nature of the disease was not taken into consideration in the present research.^{22,46,72}

Ethical aspects

The study was approved by the management boards at the French-Language Society for Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, SFGM-TC) and the French Working Group on Myeloproliferative Syndromes (*France-Intergroupe des Syndromes Myéloprolifératifs*, FIM). All patients were informed that an unrelated donor search had been initiated. The study was based on the retrospective use of data that had already been collected; hence, in line with French legislation, the study did not require formal approval by an investigational review board.⁷³ People could oppose the collection of their data at or after the time when the data were collected. Although formal consent to participation was not required, patients were informed about the potential use of their personal data and their right to access, modify or remove the data on request. The study was

registered with the French National Data Protection Commission (CNIL, Paris, France; reference: DEC18-423).

Data sources and collection

We merged three sources of data: the RFGM database, the ProMISe database and medical files. The RFGM is administered by the French Biomedicine Agency (*Agence de Biomédecine*) and is the sole French registry for unrelated donor searches. The ProMISe database is a research registry jointly administered by the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the SFGM-TC; it includes all transplanted patients in France. Furthermore, local transplantation centers were invited to participate in the study by collecting data from non-transplanted patients' medical files.

We identified patients with MF in the RFGM, and noted their sex, age, and the date on which the unrelated donor search was initiated. Next, we used the ProMISe database to identify RFGM patients having undergone a first allo-HCT, and extracted the following data: the occurrence of splenectomy before allo-HCT, the date of splenectomy (if any), and the date of allo-HCT. The remaining study participants were non-transplanted patients. A research assistant contacted local centers and gathered the following data from the patients' medical files: the occurrence and date of splenectomy (if any), the date of last follow-up, vital status at last follow-up, the reasons for the absence of transplantation, and whether or not the absence of transplantation was (in the local investigator's opinion) due to splenectomy. We subsequently categorized the reasons for the absence of transplantation into four groups: a contraindication for transplantation (ie, comorbidities or death); the fact that transplantation was no longer indicated (ie, the underlying disease was no longer considered severe enough for an indication of transplantation); non-medical reasons (ie, the lack of a donor or refusal to undergo transplantation); and other reasons. For

non-transplanted patients lost to follow-up (ie, last follow-up before January 1st, 2018), we updated their vital status via the civil registration system, when possible.

Follow-up and outcomes

Patients were followed up from RFGM registration to allo-HCT, death, loss to follow-up, or the end of the study. Follow-up continued after splenectomy. The data cut-off date was July 1st, 2018, which ensured a follow-up period of at least 18 months (Supplemental Figure 1). The outcomes were (i) the occurrence of allo-HCT and (ii) death before allo-HCT – both of which enabled us to assess the patients' transitions in the multistate model.

Statistical analyses

We applied a multistate model with the following four states (Figure 1): (1) "RFGM registration" (ie, all patients at the time when the unrelated donor search was initiated), (2) "Splenectomy" (ie, splenectomized patients), (3) "Death before allo-HCT", and (4) "Allo-HCT". All patients started in state 1 and could then move to the intermediate state 2 or to one of the absorbing states 3 or 4. Similarly, patients could move from state 2 to state 3 or 4.

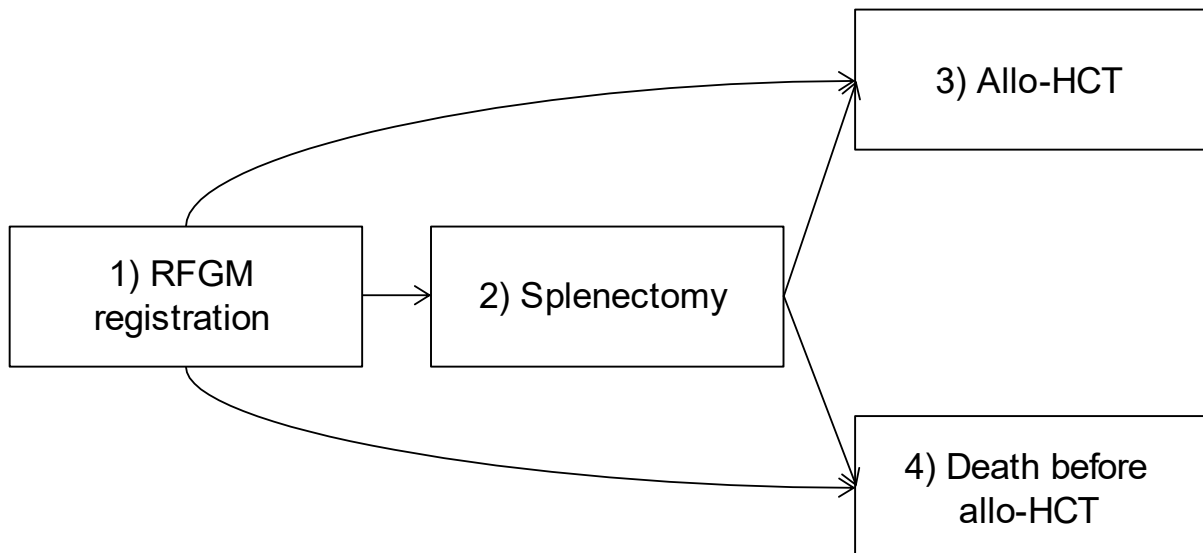


Figure 1. The multistate model. Arrows represent possible single-direction transitions. All patients started in state 1 (n=530), at their time of registration on the RFGM. Next, patients could die (n=90) or be transplanted without undergoing splenectomy (n=268) (ie, a transition from state 1 to state 3 or state 4, respectively). Similarly, patients could be splenectomized (n=81) (a transition from state 1 to 2) and then undergo transplantation (n=65) or die (n=9) (a transition from state 2 to state 3 or 4, respectively). Ninety-one patients remained in state 1 (neither splenectomy, transplantation, nor death). Seven patients remained in state 2 (neither transplantation, nor death). States 3 and 4 were considered to be absorbing states, since transitions from them were not possible in our model.

To describe the probability of occupying a given state at each time point, we used the Aalen-Johansen estimator.^{74,75} The time axis was curtailed at 6 years (as recommended by Pocock et al.) because only 10% of the included patients were still being followed up at that time point.⁷⁶ We used the reverse Kaplan-Meier method to calculate the median follow-up time.⁷⁷ To investigate the effect of splenectomy on the probability of transplantation, we ran a Cox proportional hazards model with splenectomy as a time-dependent covariate. The patients' data were censored at the time of death if the latter occurred before transplantation. We studied the effect of splenectomy on death before transplantation in a similar manner, except that death

was considered as the event of interest and the data were censored at the time of transplantation. These results were further adjusted by adding the transition-specific effects of age and sex to the model. This accounted for the possibility whereby age and sex might differ in their effects on each transition. All models including splenectomy as a time-dependent variable were computed with a clock-reset timescale.⁶²

We checked the proportional hazard assumption by applying the Grambsch and Therneau test,⁷⁸ and by inspecting the Schoenfeld residuals. This assumption was not met for the association between splenectomy and allo-HCT. We therefore estimated a time-varying effect, with distinct hazard ratios (HRs) for the effect of splenectomy over different time intervals, by including a term for the interaction between the covariates “Splenectomy” and “Time interval”.⁷⁹ The choice of time intervals was driven by inspection of the Schoenfeld residuals. We assessed the log-linearity assumption for quantitative variables by inspecting the Martingale residuals.⁸⁰

The sample size was guided by the available data, and so was not calculated in advance. Given the exploratory nature of the study, we did not adjust for multiple comparisons. Reasons for the absence of transplantation were reported for descriptive purposes, and no statistical tests were performed. If a date was incomplete, we imputed it as the first day of the identified month so that the actual order of events was preserved. Given that the proportion of missing data was low, we performed a complete case analysis. All the analyses were performed with R software (version 3.5.3),⁸¹ and its survival 2.43 and mstate 0.2.11 packages.^{82,83}

Data sharing statement

In line with a ruling by the French National Data Protection Commission, the study data cannot be shared in an open-access format. For access to the original data or other study-related documents, please contact the corresponding author.

Results

Description of patients and events

We identified 605 eligible patients (from 57 centers) in the RFGM, and 530 of them (310 men, 58.5%) were included in the final analysis (Figure 2). The median [interquartile range (IQR)] age was 59 [53–63], and the median follow-up period was 6 years. During follow-up, 81 patients (15.3%) underwent splenectomy: 65 then underwent allo-HCT, 9 died after splenectomy, and 7 were alive but had not undergone allo-HCT. Of the 449 (84.7%) non-splenectomized patients, 268 had undergone allo-HCT, 90 had died, and 91 were alive but had not undergone allo-HCT.

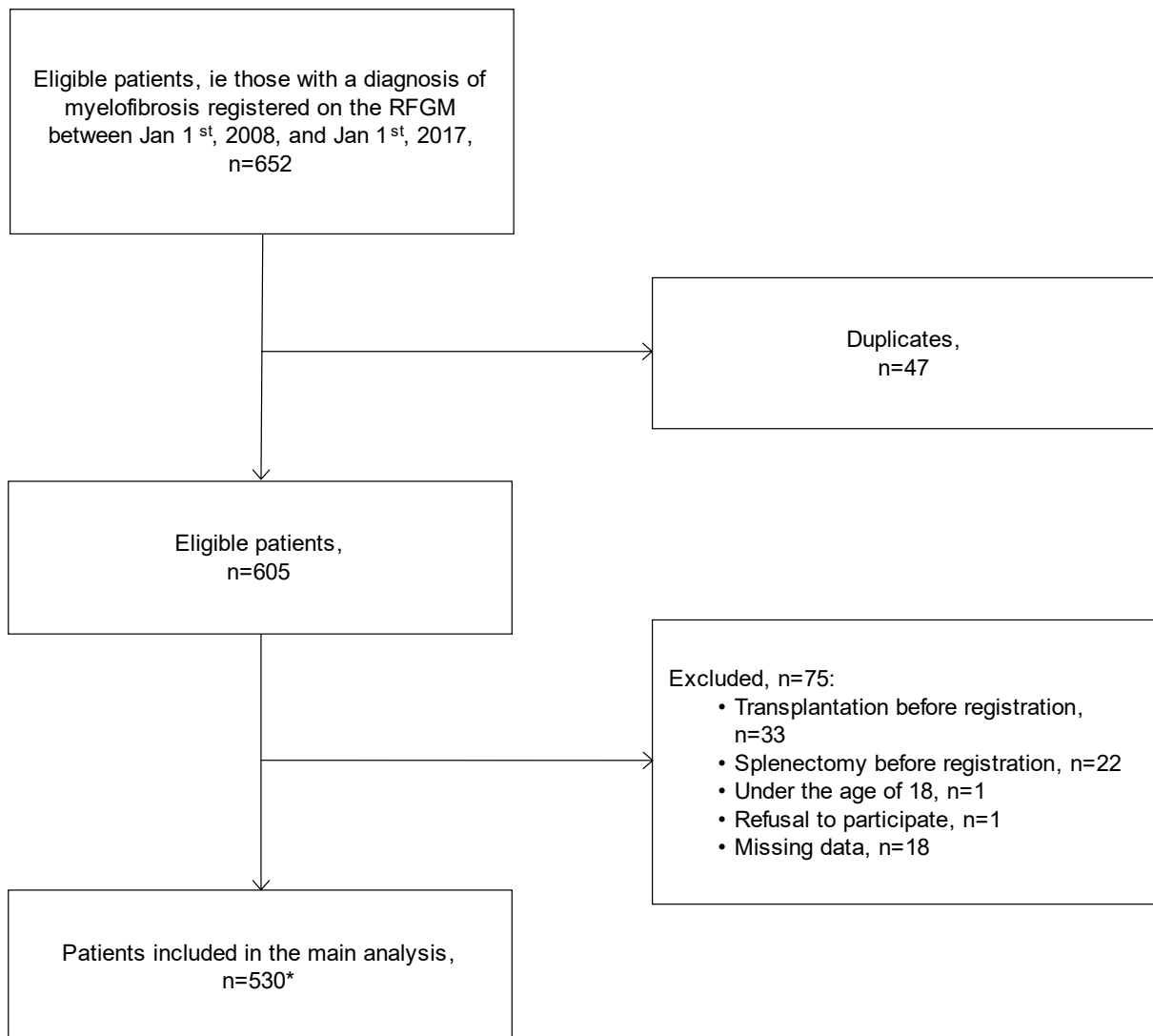


Figure 2: Study flow diagram. *n=30 patients were included and lost to follow-up. In 16 of these cases, the vital status was updated via the civil registration system.

The stacked probabilities of being in each state as a function of time after registration are represented in Figure 3. The probability of being in the “Splenectomy” state increased and then decreased because splenectomized patients switched to another state (allo-HCT or death). For instance, two years after registration in the RFGM, the estimated proportions were 28.6% for being alive and neither splenectomized nor transplanted; 2.1% for being alive and splenectomized but not transplanted; 45.7% for being alive and transplanted but not splenectomized; 12.1% for being dead without

previous splenectomy; 10.6% for being alive, splenectomized and transplanted; and 0.9% for being splenectomized and dead.

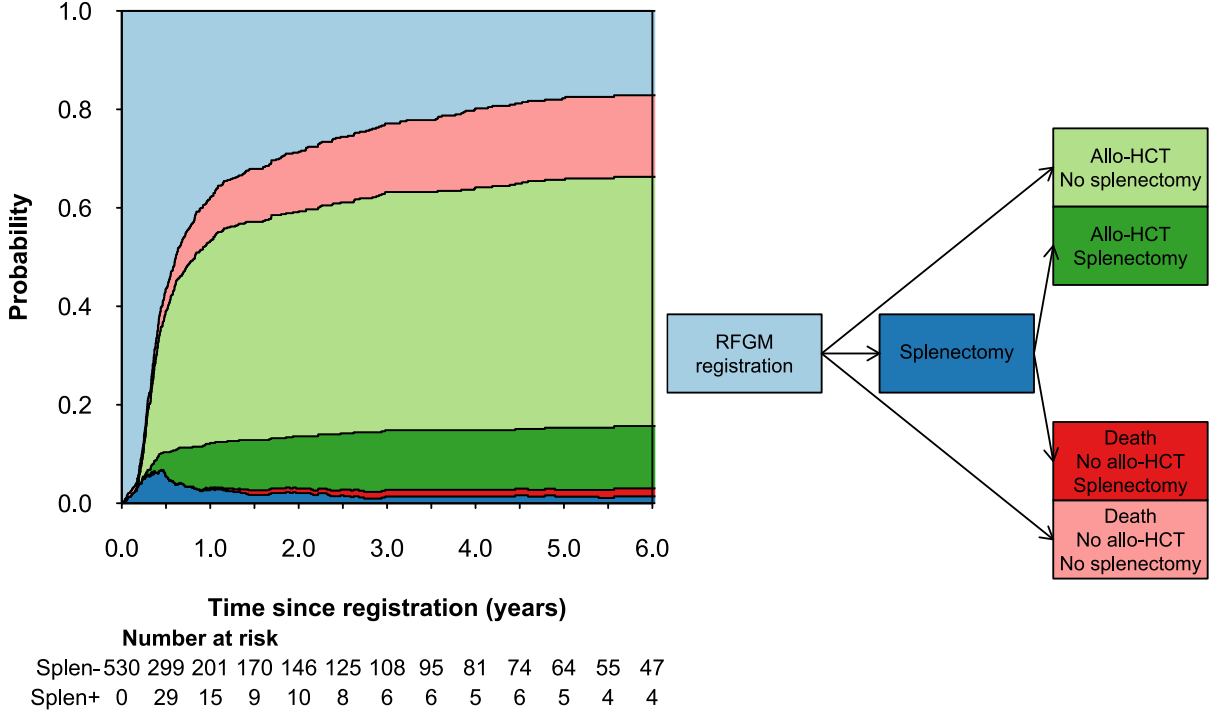


Figure 3. The Aalen-Johansen estimate of state occupancy probabilities. At each time point, the distance between two adjacent curves represents the probability of being in the corresponding state. Probabilities are stacked and add up to one. “Splen” and “Splen+” respectively indicate the number of non-splenectomized and splenectomized patients at risk of a subsequent event.

Splenectomy and the likelihood of allo-HCT

In a bivariate analysis, splenectomized patients had a significantly higher probability of being transplanted than non-splenectomized patients did ($P < 0.001$). The proportional hazards assumption was not met (Supplemental Figure 2), and so a time-varying effect for splenectomy was added to the model (Table 1). Relative to non-splenectomized patients, splenectomized patients had a higher probability of undergoing allo-HCT in the first 4 months after splenectomy, (HR [95%CI] = 7.2 [5.1–10.3]) but not after that time point (HR [95%CI] = 1.2 [0.7–2.0]). The results were similar (ie, statistically significant in the first four months) after adjusting for age and sex, although broader CIs suggested the presence of sparse data bias.

Splenectomy and the likelihood of death

In bivariate and multivariable analyses, there were no significant differences in the risk of death between splenectomized and non-splenectomized patients (Table 1). One patient died within 60 days of splenectomy (on day 53) without having undergone allo-HCT.

Table 1. Associations between splenectomy and transitions to allo-HCT or death

	Unadjusted		Adjusted for age and sex	
	HR	95%CI	HR	95%CI
Transition to allo-HCT				
<4 months	7.2	5.1-10.3	20.3	2.6-156.8
>4 months	1.2	0.7-2.0	3.2	0.4-24.7
Transition to death				
	1.6	0.8-3.1	0.2	0.0004-116.8

Allo-HCT: allogeneic hematopoietic cell transplantation. Results were calculated for the 4 months immediately after splenectomy and for the period starting 4 months after splenectomy, relative to non-splenectomized patients. A time-varying effect was applied because the proportional hazards assumption was not met.

Reasons for the absence of allo-HCT and the relationship with splenectomy

The reasons for the absence of allo-HCT are summarized in Table 2. The development of comorbidities was the most common cause, and was noted in more than half the patients. Transplantation was no longer indicated in more than a quarter of the patients. Among the 16 splenectomized patients who had not subsequently undergone allo-HCT, there were two cases in which (according to the local investigator) splenectomy had prevented transplantation. However, data for this evaluation were missing for two of the 16 patients.

Table 2. Reasons for the absence of transplantation among non-splenectomized and splenectomized patients.

	Non-splenectomized patients, n=141/449	Splenectomized patients, n=15/81
Contraindication for transplantation, n (%)	72 (51%)	9 (60%)
Allo-HCT no longer indicated, n (%)	40 (28%)	4 (27%)
Non-medical reasons, n (%)	34 (24%)	2 (13%)
Other or unknown reasons, n (%)	8 (6%)	0

Allo-HCT: allogeneic hematopoietic cell transplantation. Data missing for 40 of the 181 non-splenectomized, non-transplanted patients, and for 1 of the 16 splenectomized, non-transplanted patients. There were sometimes several reasons for the absence of transplantation in a given patient.

Discussion

Our results showed that splenectomy was not associated with a lower likelihood of allo-HCT or a higher likelihood of death before allo-HCT. Splenectomy was associated with a higher likelihood of allo-HCT in the first 4 months following the procedure, although this association should not be interpreted as a causal relationship. This finding might reflect the performance of splenectomy in patients ready for transplantation. Splenectomized patients may have an available donor, a definitive indication, no contraindication to allo-HCT, and thus a higher likelihood of transplantation within the first few months post-surgery. These hypotheses were supported by the observation of a time-varying association between splenectomy and allo-HCT, with an HR that fell to 1.2 after 4 months.

Unlike other published studies (which were limited to patients who had already been transplanted),^{21,22,32,37-47} the present study is the first to have addressed the outcome of pretransplant splenectomy by investigating a comprehensive cohort of patients with MF and who were eligible for allo-HCT. The published studies highlighted the effect of splenectomy on post-transplant outcomes but could not determine its impact in the pretransplant period and, especially, the impact on the incidence of allo-HCT. In a recent Russian cohort study, Barabanshikova et al. included 12 candidates for allo-HCT who were splenectomized after the failure of ruxolitinib treatment. Eight of the patients underwent allo-HCT, and the 4 others were still alive and waiting for a transplant.⁵⁶ Our study confirmed these preliminary results in a much larger cohort, with the inclusion of 530 candidates for allo-HCT. Based on observational data in France, the output of our multistate model indicated that splenectomy did not preclude allo-HCT and was not associated with an elevated risk of death before allo-HCT.

Post-splenectomy mortality has been studied in patients with MF, most of whom were not candidates for transplantation.^{51,52,59} The reported mortality rates were high within the first weeks post-surgery, although the indication for splenectomy was mainly palliative symptom relief in patients with late-stage disease. In the present cohort, we observed only one death in the absence of transplantation in the 60 days following splenectomy (on day 53). In a recent study, Robin et al. examined the impact of pretransplant splenectomy in a cohort of 85 patients undergoing allo-HCT for MF, of whom 39 had been splenectomized. The prevalence of adverse events was substantial; 19 of the patients (49%) experienced at least one complication after surgery (mostly intra-abdominal thrombosis and hemorrhage).⁴⁷ Although Barabanshikova et al. did not report any deaths, 6 of their 12 patients experienced a complication after pretransplant splenectomy.⁵⁶ Surgical complications were not evaluated in our study. However, the complications that must have occurred neither precluded transplantation nor increased the likelihood of death.

Our present results also illustrate how multistate models can be used to answer clinical questions embedded in complex disease trajectories by reusing data from multiple sources. Multistate models are particularly useful for (i) investigating the association between an intermediate event and the subsequent disease process^{63,65,67,70,71,84}, (ii) assessing the impact of treatment or risk factors on different phases of a disease,^{68,69} and (iii) evaluating the ideal time point for an intervention.^{64,66}

Now that JAK2 inhibitors are available, the utility of pretransplant splenectomy can be questioned because it has been shown that these drugs significantly reduced the severity of splenomegaly. In the COMFORT-I and COMFORT-II studies, however, a sustained reduction in spleen size was difficult to achieve in 30% of ruxolitinib-treated

patients.^{85,86} Furthermore, allo-HCT is often indicated for patients in whom JAK2 inhibitors are ineffective or poorly tolerated.^{11,55}

Pretransplant splenic irradiation has been suggested as an alternative to splenectomy. This approach cannot be recommended because of the lack of robust data and the inconsistent findings. In a recent study, pretransplant splenic irradiation did not appear to have a beneficial effect on post-transplant outcomes in patients with MF.⁸⁷

Our study had several strengths: a large, representative population of candidates for allo-HCT; comprehensive, registry-based recruitment that identified patients with an indication for unrelated donor transplantation; the participation of 57 hospitals from across France; and the use of a multistate model that enabled us to evaluate the association between an intermediate event (“Splenectomy”) and two competing subsequent events (“Allo-HCT” and “Death before allo-HCT”) while avoiding immortal time bias.^{62,63}

The study also had some limitations. Firstly, patients with MF who were candidates for related-donor allo-HCT could not be included because of the lack of a corresponding, comprehensive database. In fact, one could argue that the time to transplant might differ according to the type of donor. We nevertheless consider that our results can be extrapolated also to related-donor transplantation because the time to transplant will usually be longer for an unrelated donor than for a related donor. Secondly, our multivariable analysis yielded implausible HR values (further away from 1, in comparison with a bivariate analysis) and broader 95% CIs. For instance, the HR [95%CI] for allo-HCT associated with splenectomy was 7.2 [5.1–10.3] in the bivariate analysis, and 20.3 [2.6–156.8] after adjustment for age and sex. This probably reflected sparse data bias, and the results of the multivariable analysis were probably more biased than those of the bivariate analysis.⁸⁸

In conclusion, our study yielded reassuring results with regard to pretransplant splenectomy; this procedure did not preclude allo-HCT in patients with MF. However, impact of pretransplant splenectomy on transplantation outcomes requires clarification before wider use can be recommended. Multistate models constitute flexible, relevant tools that can be used to confirm the positive impact of splenectomy on transplantation outcomes.

Acknowledgments

We would like to thank the data managers in charge of the RFGM registry and the ProMISe database for their invaluable assistance, in particular Mahamadou Sinayoko (ABM), Nicole Raus and Réda Chebel (SFGM-TC). We wish to thank Genia Babykina (ULR 2694 - METRICS, Univ. Lille, CHU Lille) for her expert advice on multistate models. We are also extremely grateful to all the hematologists, research assistants and centers involved in this study for their proactive cooperation, and for providing high quality data, in particular Mickaël Lienard (CHU Lille). Copy-editing assistance was provided by Dr David Fraser (Biotech Communication SARL, Ploudalmézeau, France) and funded by the University of Lille (Lille, France). This work was funded by a “*bourse année recherche*” grant from the *Agence Régionale de Santé Hauts-de-France* and by the ALTE-SMP patient association. Lastly, we wish to thank the ALTE-SMP’s president (Serge Giraudier) and members for their support.

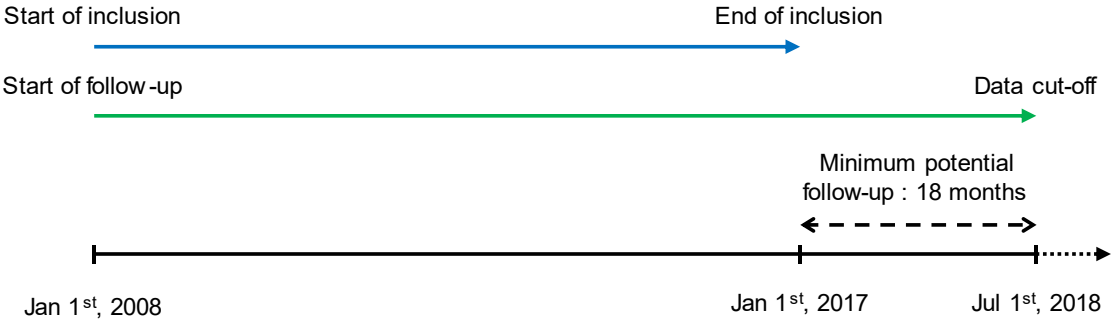
Authorship and conflicts of interest

Contributions: JBBo, JBBe, AD and IYA conceived and designed the study; JBBo, MR, MM, FB, PC, TM, MTR, AC, DB, JOB, CBG, GD, FB, PC, TC, JC, MM and CO collected the data; JBBo and JBBe performed statistical analysis; JBBo and JBBe wrote the manuscript; IYA and AD reviewed the manuscript; all coauthors approved the final version of the manuscript.

Conflicts of interest statements

The authors declare no competing financial interests.

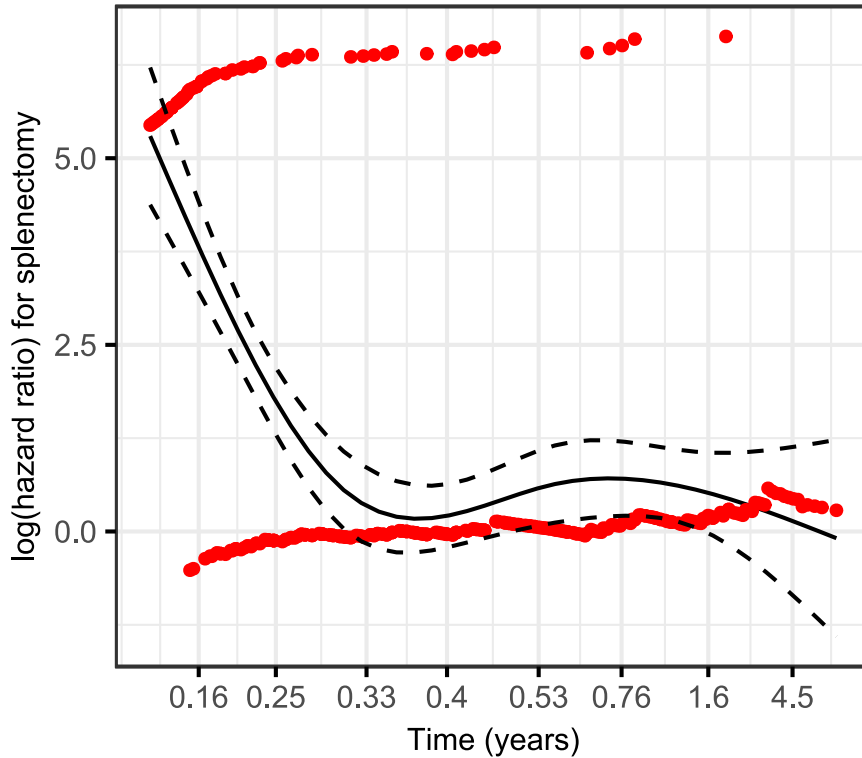
Supplemental material



Supplemental Figure 1. Study design. Patients were included at the time of their registration in the RFGM registry between January 1st, 2008, and January 1st, 2017. They were followed up from registration until allo-HCT, death, loss to follow-up, or data cut-off. Data were collected retrospectively.

Transition to allo-HCT

P<0.001



Supplemental Figure 2. Schoenfeld residuals for the time-dependent covariate splenectomy, in the unadjusted Cox model with allo-HCT as the outcome of interest and a clock-reset timescale. The Cox model relies on the proportional hazards assumption, which states that the effect of a covariate is constant over the time. P indicates the result of the Grambsch-Therneau test; a value below 0.05 suggests that the proportional hazards assumption is not met. Red dots represent the scaled Schoenfeld residuals. Smoothed Schoenfeld residuals and their 95% confidence interval are represented by solid and dashed lines, respectively; they can be interpreted as the evolving logarithmic transformation of the hazard ratio over time. Under the proportional hazards assumption, smoothed residuals are expected to follow a flat line.

List of investigators

Alain Duhamel (ULR 2694, Lille), Amandine Charbonnier (CHU Amiens, Amiens), Anne Huynh (Oncopole CHU Toulouse, Toulouse), Anne Vekhoff (CHU Saint Antoine, Paris), Benjamin Carpentier (GHICL, Lille), Bertrand Pollet (CH Boulogne-sur-Mer, Boulogne-sur-Mer), Borhane Slama (CH Avignon, Avignon), Brigitte Dupriez (CH Lens, Lens), Bruno Lioure (CHU Strasbourg, Strasbourg), Bruno Villemagne (CH La-Roche-sur-Yon, La-Roche-sur-Yon), Carmen Botella-Garcia (CHU Bordeaux, Bordeaux), Charles Quinquenet (CH d'Ardèche Nord, Annonay), Chloé James (CHU Bordeaux, Bordeaux), Corentin Orvain (CHU Angers, Angers), Denis Guyotat (ICLN, Saint-Priest-en-Jarez), Didier Blaise (IPC, Marseille), Domitille Costes (CHU Nantes, Nantes), Emmanuel Gyan (CHU Tours, Tours), Eric Deconinck (CHU Besançon, Besançon), Eric Jourdan (CHU Nîmes, Nîmes), Eric Lippert (CHU Brest, Brest), Federico Garnier (ABM, Saint-Denis), Felipe Suarez (CHU Necker, Paris), Fiorenza Barraco (CHLS, Lyon), Florence Beckerich (Hôpital Henri Mondor, Créteil), Franck-Emmanuel Nicolini (CLB, Lyon), Gaele Guillerm (CHU Brest, Brest), Gandhi Damaj (CHU Caen, Caen), Georges Garnier (CH Princesse Grace, Monaco), Gian Matteo Pica (CH Métropole Savoie, Chambéry), Hamadi Zouabi (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), Hélène Demarquette (CH Dunkerque, Dunkerque), Hélène Labussière (CLB, Lyon), Ibrahim Yakoub-Agha (CHU Lille, Lille), Ileana Botoc (CH Saint Malo, Saint Malo), Ioana Vaida (CH Pontoise, Pontoise), Jacques-Olivier Bay (CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand), Jean-Baptiste Beuscart (ULR 2694, Lille), Jean-Baptiste Bossard (CHU Lille, Lille), Jean-Baptiste Mear (CHU Rennes, Rennes), Jean-Christophe Ianotto (CHU Brest, Brest), Jean-Henri Bourhis (IGR, Villejuif), Jean-Jacques Kiladjian (CHU Saint Louis, Paris), Jean-Jacques Lataillade (HIA Percy, Clamart), Jérôme Cornillon (ICLN, Saint-Priest-en-Jarez), Jordan Gauthier (CHU Lille, Lille), Jose Miguel Torregrosa Diaz

(CHU Poitiers, Poitiers), Karim Laribi (CH Le Mans, Le Mans), Laure Vincent (CHU Montpellier, Montpellier), Laurence Legros (CHU Nice, Nice), Laurence Sanhes (CH Perpignan, Perpignan), Laurent Frenzel (CHU Necker, Paris), Leila Ghenim (CH Rodez, Rodez), Lydia Roy (Hôpital Henri Mondor, Créteil), Marie Detrait (CHU Nancy, Nancy), Marie Robin (CHU Saint Louis, Paris), Marie-Thérèse Rubio (CHU Nancy, Nancy), Marie-Odile Petillon (CHU Lille, Lille), Mathieu Meunier (CHU Grenoble, Grenoble), Mathieu Wemeau (CH Roubaix, Roubaix), Mathilde Hunault (CHU Angers, Angers), Mohamad Mohty (CHU Saint-Antoine, Paris), Natacha Maillard (CHU Poitiers, Poitiers), Nathalie Contentin (CHU Rouen, Rouen), Olivier Allangba (CH Saint Briec, Saint Briec), Pascal Hutin (CH Quimper, Quimper), Pascal Lenain (CHU Rouen, Rouen), Pascal Turlure (CHU Limoges, Limoges), Pascale Cony-Makhoul (CH Annecy Genevois, Annecy), Patrice Ceballos (CHU Montpellier, Montpellier), Patrice Chevallier (CHU Nantes, Nantes), Pauline Lionne-Huyghe (CH Arras, Arras), Pierre Morel (CHU Amiens, Amiens), Sarah Bonnet (IPC, Marseille), Shanti Ame (CHU Strasbourg, Strasbourg), Stéphane Courby (CHU Grenoble, Grenoble), Stéphanie Nguyen-Quoc (CHU Pitié-Salpêtrière, Paris), Suzanne Tavitian (Oncopole CHU Toulouse, Toulouse), Sylvain Chantepie (CHU Caen, Caen), Thomas Cluzeau (CHU Nice, Nice), Tony Marchand (CHU Rennes, Rennes), Valérie Ugo (CHU Angers, Angers), Véronique Dorvaux (CH Metz, Metz), Victoria Cacheux (CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand), Willy Vaillant (CH Auch, Auch)

Discussion

Nos résultats ne retrouvent pas d'association entre la splénectomie et un moindre accès à la greffe (HR= 7.2, IC95% [5.1-10.3] dans les 4 mois suivant la splénectomie, HR=1.2, IC95 [0.7-2.0] au-delà des 4 mois), ni entre la splénectomie et une augmentation du risque de décès (HR=1.6, IC95% [0.8-3.1]).

On ne peut pas interpréter de manière causale l'association apparente entre splénectomie et augmentation de l'incidence d'allogreffe, observée dans les premiers 4 mois suivant la splénectomie. Une explication possible est le fait que chez un certain nombre de patients, la splénectomie est réalisée en préparation à l'allogreffe. Elle serait donc réalisée chez des patients ayant une probabilité de greffe plus élevée, avec notamment un donneur compatible identifié, une indication de greffe validée et l'absence de contre-indication à l'allogreffe. On peut s'attendre de fait à une incidence de greffe plus élevée dans les semaines ou mois suivant la splénectomie. La nature temps-dépendante de l'association entre splénectomie et allogreffe soutient cette explication. On observe en effet une diminution de l'association entre splénectomie et incidence d'allogreffe, au-delà de 4 mois.

Les résultats de notre étude multivariée sont limités par un artéfact de calcul lié à une séparation quasi-complète. Cette situation survient lorsque l'événement étudié est fortement prédit par une combinaison de variables. Les HR prennent alors des valeurs éloignées de 1 et peu réalistes, avec des intervalles de confiance extrêmement larges. Ce problème augmente à mesure que des variables sont ajoutés dans le modèle statistique.⁸⁸ Dans notre cas, nous observons ainsi pour l'association entre splénectomie et allogreffe, un HR passant de 7.2 en analyse univariée à 20.3 après ajustement sur l'âge et le sexe dans l'analyse multivariée. Dans cette dernière,

l'intervalle de confiance est extrêmement large, de 2.6 à 156.8. Une observation similaire peut être faite pour l'association entre splénectomie et allogreffe au-delà de 4 mois, ainsi que pour l'association entre splénectomie et décès. Pour cette raison, les résultats de l'analyse multivariée sont difficilement interprétables et d'intérêt moindre en comparaison à l'analyse univariée.

Deux ans après l'inscription, 56.3% des patients ont pu accéder à l'allogreffe. Cette proportion peut paraître étonnamment faible. Les centres ont été interrogés afin de connaître la ou les raisons ayant conduit à l'absence de greffe. La présence d'une contre-indication à l'allogreffe apparaît comme la raison la plus fréquente. Les patients ont en effet pu développer des complications ou des comorbidités, à la suite de leur inscription sur le RFGM. La deuxième raison est le fait que l'indication d'allogreffe ait pu finalement être écartée, par exemple du fait d'une sévérité insuffisante de la maladie sous-jacente, ou en cas de réponse à un traitement alternatif à la greffe (ruxolitinib ou interféron notamment). De manière moins fréquente, la cause n'était pas directement liée à leur état de santé mais à l'absence de donneur compatible ou au refus de la greffe de la part du patient. Ces résultats concernant les causes de non-greffe sont à interpréter avec prudence compte tenu d'un nombre important de données manquantes (41 sur 156 patients non-greffés) et du caractère non standardisé de ce recueil. L'égalité répartition des causes de non-greffe entre splénectomisés et non-splénectomisés n'a pas été testée statistiquement pour ces raisons.

Nous avons inclus dans notre étude des patients en intention de greffe à partir d'un donneur non apparenté, identifiés par leur inscription sur le RFGM. Il s'agit d'une des forces de notre étude pour plusieurs raisons. Premièrement, le RFGM est le seul registre en France pour la recherche de donneurs non apparentés. Il permet un

recrutement exhaustif des patients à l'échelle nationale, issus de 57 centres dans notre cas. Ces éléments sont en faveur d'une bonne validité externe de nos résultats. La généralisation de nos résultats aux patients en attente de greffe à partir d'un donneur familial ne peut pas être formellement établie à partir de nos données. Toutefois, il nous paraît raisonnable de penser que les patients ayant un donneur familial ou non apparenté sont comparables avant la greffe, et que nos résultats peuvent donc être généralisés à l'ensemble des patients atteints de MF en intention d'allogreffe. Deuxièmement, il permet un recrutement cliniquement pertinent. En effet, il est recommandé que l'indication et la faisabilité de la greffe soient évaluées préalablement à l'inscription.⁸⁹ L'inscription d'un patient sur le RFGM est par ailleurs payante. Il ne s'agit donc pas d'une procédure réalisée à titre systématique, mais reflétant bien une intention de greffe réfléchie au moment de l'inscription. Troisièmement, le RFGM permet une sélection des patients non biaisée car indépendante des événements survenant après l'inscription, et il procure une date d'origine ayant la même signification clinique pour tous.

L'utilisation d'un modèle multi-état nous permet d'éviter deux écueils méthodologiques qui auraient pu se rencontrer avec les modèles de survie classiques. Premièrement le biais d'immortalité, si la splénectomie avait été considérée comme un événement connu au moment de l'inscription sur le RFGM. Une telle analyse aurait attribué à tort aux patients splénectomisés une période dite « d'immortalité » (c'est-à-dire sans allogreffe ni décès possible), correspondant à la période entre l'inscription et la splénectomie. S'en serait suivie une sous-estimation de l'accès à l'allogreffe ou du risque de décès, chez les patients splénectomisés. Ce biais est prévenu par l'inclusion de la splénectomie comme un état intermédiaire dans le modèle multi-états, et comme une variable temps-dépendante dans les modèles de Cox. Deuxièmement, l'utilisation

incorrecte de l'estimateur de Kaplan-Meier aurait conduit à une surestimation de l'incidence des différents événements. En effet, si l'on étudie un événement particulier de notre modèle multi-états, l'occurrence d'un autre événement (dit événement concurrent) empêche la réalisation de l'événement étudié. Plus précisément le décès empêche la splénectomie ou l'allogreffe, l'allogreffe empêche la splénectomie pré-greffe ou le décès pré-greffe. L'estimateur de Kaplan-Meier aurait considéré ces événements concurrents comme des censures. Or la validité de cet estimateur repose sur l'hypothèse de censure non-informative, c'est-à-dire indépendante de l'événement étudié. Autrement dit, les patients censurés sont réputés avoir le même risque d'événement que les patients restant observés. Si les patients sont censurés au moment de l'événement concurrent, alors qu'ils ne peuvent plus présenter l'événement étudié, cette hypothèse de censure non-informative n'est pas respectée. L'estimateur de Kaplan-Meier est alors biaisé puisqu'il surestime de manière systématique la probabilité de l'événement étudié. L'estimateur d'Aalen-Johansen est valide dans les situations à événements concurrents, puisqu'il ne censure pas au moment d'un événement concurrent, mais estime la probabilité de l'ensemble des événements de manière simultanée. Nous avons par ailleurs utilisé des modèles de Cox dans lesquels les patients étaient censurés à la survenue d'un événement concurrent. Le modèle de Cox n'estime pas directement l'association d'une variable avec l'incidence cumulée, mais avec le risque instantané d'un événement. Le risque instantané se définit comme la probabilité pour un patient indemne de l'événement étudié au temps t , de présenter cet événement sur un court intervalle de temps compris entre t et $t+\Delta t$. En présence d'événements concurrents, on perd la relation mathématique simple entre risque instantané et incidence cumulée. Les résultats des modèles de Cox que nous avons

utilisés restent alors valides mais s'interprètent comme l'association d'une variable avec le risque instantané et non pas avec l'incidence cumulée de l'événement étudié.⁹⁰

A notre connaissance, une seule étude incluant des patients atteints de myélofibrose en intention de greffe a été publiée jusqu'à présent. Celle-ci incluait 12 patients splénectomisés après échec de traitement par inhibiteurs de ruxolitinib. Parmi eux, 8 ont été greffés et 4 restaient en intention de greffe.⁵⁶ Nos résultats à plus large échelle confirment le fait que la splénectomie n'empêche pas l'accès à l'allogreffe chez les patients atteints de myélofibrose. Les études menées sur l'impact de la splénectomie chez les patients greffés ne permettent pas d'évaluer l'association entre splénectomie et accès à la greffe. Néanmoins, elles confirment le risque de morbidité post-opératoire. Ainsi, dans l'étude de Robin et al., 50% des patients ont présenté au moins une complication à la suite de la splénectomie, majoritairement d'origine hémorragique, thrombotique ou infectieuse. Nous ignorons leur fréquence dans notre échantillon, mais bien qu'elles aient pu être fréquentes, elles ne semblent pas avoir empêché l'accès à la greffe.

A 60 jours de la splénectomie, nous n'avons observé qu'un seul décès sur 81 patients, à J+53. Le décès n'était pas considéré comme lié à la splénectomie par l'investigateur. En comparaison, la mortalité précoce était estimée à 8.9% (avant J+45) par Mesa et al. et à 5% (avant J+60) par Santos et al.^{51,52} Ces dernières études incluaient cependant en majorité des patients splénectomisés à visée palliative, plus fragiles que les patients de notre étude. Ce signal sur la mortalité n'est donc pas retrouvé chez les patients splénectomisés en intention de greffe.

En conclusion, nos résultats indiquent que la splénectomie pré-greffe est une procédure faisable sans compromettre la réalisation de l'allogreffe dans la MF. Elargir les indications de splénectomie, notamment dans le but d'améliorer les résultats de la

greffe, nécessite de mieux connaître l'impact de la splénectomie sur les événements post-greffe.

Références

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th edition. IARC; 2017.
2. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol*. Published online March 20, 2020. doi:10.1111/bjh.16576
3. Prakash S, Hoffman R, Barouk S, Wang YL, Knowles DM, Orazi A. Splenic extramedullary hematopoietic proliferation in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: heterogeneous morphology and cytological composition. *Mod Pathol*. 2012;25(6):815-827. doi:10.1038/modpathol.2012.33
4. Tefferi A. Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1255-1265. doi:10.1056/NEJM200004273421706
5. Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4-9. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb02609.x
6. Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med*. 2013;2(6):889-898. doi:10.1002/cam4.136
7. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-397. doi:10.1200/JCO.2010.32.2446
8. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1233-1237. doi:10.1007/s00277-010-1019-9
9. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557
10. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-798. doi:10.1056/NEJMoa1110556
11. Pardanani A, Tefferi A. How I treat myelofibrosis after failure of JAK inhibitors. *Blood*. 2018;132(5):492-500. doi:10.1182/blood-2018-02-785923
12. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol*. Published online March 20, 2020. doi:10.1007/s00277-020-04002-9

13. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(12):1551-1560. doi:10.1002/ajh.25230
14. Byrne, Beshti, Clark, et al. Induction of remission after donor leucocyte infusion for the treatment of relapsed chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic transplantation: evidence for a 'graft vs. myelofibrosis' effect. *Br J Haematol.* 2000;108(2):430-433. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.01826.x
15. Cervantes F, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Rozman M, Carreras E, Montserrat E. Complete remission of idiopathic myelofibrosis following donor lymphocyte infusion after failure of allogeneic transplantation: demonstration of a graft-versus-myelofibrosis effect. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(6):697-699. doi:10.1038/sj.bmt.1702568
16. Benjamini O, Koren-Michowitz M, Amariglio N, Kroger N, Nagler A, Shimoni A. Relapse of postpolycythemia myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation in a polycythemic phase: successful treatment with donor lymphocyte infusion directed by quantitative PCR test for V617F-JAK2 mutation. *Leukemia.* 2008;22(10):1961-1963. doi:10.1038/leu.2008.215
17. Kröger N, Alchalby H, Klyuchnikov E, et al. JAK2-V617F–triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113(8):1866-1868. doi:10.1182/blood-2008-11-190975
18. Robin M, Wreede LC de, Wolschke C, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica.* 2019;104(9):1782-1788. doi:10.3324/haematol.2018.205211
19. Wolschke C, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of molecular residual disease post allografting in myelofibrosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(11):1526-1529. doi:10.1038/bmt.2017.157
20. Kröger N, Zabelina T, Alchalby H, et al. Dynamic of Bone Marrow Fibrosis Regression Predicts Survival after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):812-815. doi:10.1016/j.bbmt.2014.02.019
21. Ciurea SO, Sadegi B, Wilbur A, et al. Effects of extensive splenomegaly in patients with myelofibrosis undergoing a reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2008;141(1):80-83. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07010.x
22. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2009;114(26):5264-5270. doi:10.1182/blood-2009-07-234880
23. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30(8):1701-1707. doi:10.1038/leu.2016.148

24. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):42. doi:10.1186/s13045-018-0585-5
25. Cervantes F, Pereira A. Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood*. 2017;129(7):832-837. doi:10.1182/blood-2016-11-731604
26. Barosi G, Rosti V, Gale RP. Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *OncoTargets Ther*. 2015;8:1091-1102. doi:10.2147/OTT.S31916
27. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29(11):2126-2133. doi:10.1038/leu.2015.233
28. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? *Hematology*. 2016;2016(1):543-551. doi:10.1182/asheducation-2016.1.543
29. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica*. 2019;104(4):659-668. doi:10.3324/haematol.2018.206151
30. McLornan D, Szydlo R, Koster L, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(11):2167-2171. doi:10.1016/j.bbmt.2019.06.034
31. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1883-1887. doi:10.1016/j.bbmt.2015.09.005
32. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(11):2657-2664. doi:10.1182/blood-2011-08-372904
33. Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29(8):1754-1762. doi:10.1038/leu.2015.75
34. Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Published online 2019. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.036
35. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Kröger N, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. Published online April 14, 2020:1-10. doi:10.1038/s41375-020-0815-z

36. Alchalby H, Yunus D-R, Zabelina T, Ayuk F, Kröger N. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1223-1227. doi:10.1038/bmt.2016.98
37. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(6):825-831. doi:10.1038/bmt.2012.249
38. Ballen KK, Woolfrey AE, Zhu X, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Advanced Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1446-1454. doi:10.1016/j.bbmt.2012.03.009
39. Daly A, Song K, Nevill T, et al. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(1):35-40. doi:10.1038/sj.bmt.1704075
40. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers MED, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2003;102(12):3912-3918. doi:10.1182/blood-2003-06-1856
41. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Agnogenic Myeloid Metaplasia: A European Group for Blood and Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood.* 1999;93(9):2831-2838.
42. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2011;152(3):331-339. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x
43. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(11):1587-1593. doi:10.1038/bmt.2010.14
44. Hart C, Klatt S, Barop J, et al. Splenic pooling and loss of VCAM-1 causes an engraftment defect in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2016;101(11):1407-1416. doi:10.3324/haematol.2016.146811
45. Patriarca F, Masciulli A, Bacigalupo A, et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(5):932-940. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.064
46. Lissandre S, Bay J-O, Cahn J-Y, et al. Retrospective study of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):557-561. doi:10.1038/bmt.2010.276
47. Robin M, Zine M, Chevret S, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(6):958-964. doi:10.1016/j.bbmt.2017.03.002

48. Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood*. 2001;97(7):2180-2181. doi:10.1182/blood.V97.7.2180
49. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):458-463. doi:10.1038/bmt.2009.188
50. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(3):358-367. doi:10.1016/j.bbmt.2009.10.025
51. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006;107(2):361-370. doi:10.1002/cncr.22021
52. Santos FPS, Tam CS, Kantarjian H, et al. Splenectomy in patients with Myeloproliferative Neoplasms: efficacy, complications and impact on survival and transformation. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(1). doi:10.3109/10428194.2013.794269
53. López-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M, Pereira A, Feliu E, Rozman C. Liver Dysfunction following Splenectomy in Idiopathic Myelofibrosis: A Study of 10 Patients. *Acta Haematol*. 1991;85(4):184-188. doi:10.1159/000204888
54. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, et al. Splenectomy and Risk of Blast Transformation in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. *Blood*. 1998;91(10):3630-3636.
55. Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, Breccia M, Bonifacio M. The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case-based review. *Bone Marrow Transplant*. Published online September 18, 2019:1-9. doi:10.1038/s41409-019-0683-1
56. Barabanshikova MV, Zubarovsky IN, Savrasov VM, et al. Splenectomy following JAK1/JAK2 inhibitor therapy in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. Published online April 6, 2019. doi:10.1016/j.hemonc.2019.03.001
57. McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, Harrison CN. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis in 2012. *Br J Haematol*. 2012;157(4):413-425. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09107.x
58. Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia*. 2015;29:1754.
59. Aruch D, Schwartz M, Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Newsom C, Hoffman R. Continued Role of Splenectomy in the Management of Patients With Myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(9):e133-e137. doi:10.1016/j.clml.2016.06.007

60. Sanz Miguel A, Sanz G, Lorenzo I, et al. SPLENECTOMY BEFORE BONE MARROW TRANSPLANTATION IN CHRONIC GRANULOCYTIC LEUKAEMIA. *The Lancet*. 1986;327(8474):212-213. doi:10.1016/S0140-6736(86)90686-0
61. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ*. 2010;340:b5087. doi:10.1136/bmj.b5087
62. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-2430. doi:10.1002/sim.2712
63. Iacobelli S. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(S1):S1-S37. doi:10.1038/bmt.2012.282
64. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104(2):579-585. doi:10.1182/blood-2004-01-0338
65. Beuscart J-B, Pagniez D, Boulanger E, Duhamel A. Registration on the Renal Transplantation Waiting List and Mortality on Dialysis: an Analysis of the French REIN Registry Using a Multi-state Model. *J Epidemiol*. 2015;25(2):133-141. doi:10.2188/jea.JE20130193
66. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Older Patients With De Novo Myelodysplastic Syndromes: An International Collaborative Decision Analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2662-2670. doi:10.1200/JCO.2012.46.8652
67. Iacobelli S, Apperley J, Morris C. Assessment of the role of timing of second transplantation in multiple myeloma by multistate modeling. *Exp Hematol*. 2008;36(11):1567-1571. doi:10.1016/j.exphem.2008.06.007
68. Çağlayan Ç, Goldstein JS, Ayer T, Rai A, Flowers CR. A population-based multistate model for diffuse large B-cell lymphoma-specific mortality in older patients. *Cancer*. 2019;125(11):1837-1847. doi:10.1002/cncr.31981
69. Le-Rademacher JG, Peterson RA, Therneau TM, Sanford BL, Stone RM, Mandrekar SJ. Application of multi-state models in cancer clinical trials. *Clin Trials*. 2018;15(5):489-498. doi:10.1177/1740774518789098
70. Eefting M, Wreede LC de, Halkes CJM, et al. Multi-state analysis illustrates treatment success after stem cell transplantation for acute myeloid leukemia followed by donor lymphocyte infusion. *Haematologica*. 2016;101(4):506-514. doi:10.3324/haematol.2015.136846
71. Iacobelli S, Wreede LC de, Schönland S, et al. Impact of CR before and after allogeneic and autologous transplantation in multiple myeloma: results from the EBMT NMAM2000 prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(4):505-510. doi:10.1038/bmt.2014.310

72. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*. 2008;93(10):1514-1522. doi:10.3324/haematol.12828
73. Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F, et al. French Jardé's law and European regulation on drug trials: Harmonization and implementation of new rules. *XXXIles Rencontres Natl Pharmacol Rech Clin Pour Innov Thérapeutique Eval Technol Santé - Tables Rondes Giens 2 Au 3 Octobre 2016*. 2017;72(1):73-80. doi:10.1016/j.therap.2016.12.006
74. Aalen OO, Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scand J Stat*. 1978;5(3):141-150.
75. Datta S, Satten GA. Validity of the Aalen–Johansen estimators of stage occupation probabilities and Nelson–Aalen estimators of integrated transition hazards for non-Markov models. *Stat Probab Lett*. 2001;55(4):403-411. doi:10.1016/S0167-7152(01)00155-9
76. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet*. 2002;359(9318):1686-1689. doi:10.1016/S0140-6736(02)08594-X
77. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-346. doi:10.1016/0197-2456(96)00075-X
78. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515-526. doi:10.1093/biomet/81.3.515
79. Therneau TM, Grambsch PM. Testing Proportional Hazards. In: *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Statistics for Biology and Health. Springer-Verlag; 2000:127-152.
80. Therneau T, Grambsch P, Fleming T. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*. 1990;77(1):147-160. doi:10.1093/biomet/77.1.147
81. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2019. <https://www.R-project.org>
82. Therneau TM. *A Package for Survival Analysis in S.*; 2015. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
83. Wreede LC de, Fiocco M, Putter H. mstate: An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models. *J Stat Softw*. 2011;38(1):1-30. doi:10.18637/jss.v038.i07
84. Lee J, Modi D, Jang H, Uberti JP, Kim S. Multistate Models on Pleural Effusion after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Open Access Med Stat*. 2017;7:15-26. doi:10.2147/OAMS.S125465

85. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):55. doi:10.1186/s13045-017-0417-z
86. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047-4053. doi:10.1182/blood-2013-02-485888
87. Helbig G, Wiecezorkiewicz-Kabut A, Markiewicz M, et al. Splenic irradiation before allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Med Oncol*. 2019;36(2):16. doi:10.1007/s12032-019-1245-5
88. Greenland S, Mansournia MA, Altman DG. Sparse data bias: a problem hiding in plain sight. *BMJ*. 2016;352:i1981. doi:10.1136/bmj.i1981
89. Ateliers d'harmonisation de la SFGM-TC. 2011 La recherche de donneurs volontaires de cellules souches hématopoïétiques. Accessed May 24, 2020. <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/53-pregreffe/144-la-recherche-de-donneurs-volontaires-de-cellules-souches-hematopoiétiques>
90. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):861-870. doi:10.1093/ije/dyr213

AUTEUR : Nom : Bossard

Prénom : Jean-Baptiste

Date de soutenance : 19 juin 2020

Titre de la thèse : Impact de la splénectomie sur le projet d'allogreffe de cellules hématopoïétiques chez les patients atteints de myélofibrose : une étude de registre nationale

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Hématologie

DES + spécialité : Hématologie – Maladies du sang

Mots-clés : Myélofibrose, Splénectomie, Allogreffe de cellules hématopoïétiques, Modèles multi-états

Résumé :

Contexte : L'intérêt de la splénectomie pré-greffe chez les patients atteints de myélofibrose (MF) est débattu car les complications post-opératoires risquent d'empêcher la réalisation d'une allogreffe de cellules hématopoïétiques. L'objectif de notre étude était d'évaluer si la splénectomie empêche l'accès à l'allogreffe chez les patients candidats atteints de MF.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective chez l'ensemble des patients atteints de MF pour lesquels une recherche de donneur non-apparenté a été initiée sur le registre France Greffe de Moelle (RFGM), entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} janvier 2017. Les données cliniques ont été recueillies dans le registre ProMISe de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), et dans les dossiers médicaux individuels. Nous avons utilisé un modèle multi-états à quatre états (« Inscription sur le RFGM » ; « Splénectomie » ; « Décès sans allogreffe » et « Allogreffe ») pour évaluer l'association entre la splénectomie et l'incidence d'allogreffe. Les probabilités de transitions ont été calculées au moyen de l'estimateur d'Aalen-Johansen. Les hazard ratios (HR) proviennent de modèles de Cox censurant les événements concurrents.

Résultats : Nous avons inclus 530 patients dans 57 centres. Avec un suivi médian de 6 ans, nous avons observé 81 splénectomies, 99 décès sans allogreffe (90 sans splénectomie et 9 avec splénectomie) et 333 allogreffes (268 sans splénectomie et 65 avec splénectomie). Deux ans après l'inscription, les probabilités de transition étaient estimées à 28,6% pour l'état vivant sans splénectomie ni greffe ; 2,1% pour l'état vivant splénectomisé et non greffé ; 45,7% pour l'état greffé sans splénectomie ; 12,1% pour l'état décès sans greffe ni splénectomie, 10,6% pour l'état greffé sans splénectomie ; et 0,9% pour l'état splénectomisé et décès sans greffe. En analyse bivariée, le HR [intervalle de confiance à 95%] pour l'association entre splénectomie et allogreffe était de 7.2 [5.1-10.3] dans les 4 premiers mois suivant la splénectomie et de 1.2 [0.7-2.0] au-delà. Le hazard ratio pour l'association entre splénectomie et décès était de 1.6 [0.8-3.1].

Conclusion : Ces résultats suggèrent que la splénectomie n'empêche pas la réalisation de l'allogreffe chez les patients atteints de MF.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry Facon

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Beuscart

Madame le Docteur Brigitte Dupriez

Monsieur le Docteur Mathieu Wemeau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Ibrahim Yakoub-Agha