

## Harmonisation du codage des données difficiles et validation des données ProMISe par centre

<b>Responsable</b>	Nicole Raus
<b>Participants</b>	Françoise Bourgue Vion Dury Mor Seny Gueye Nathalie Laurent Laetitia Le Bars Nathalie Leclerc Séverine Leroux Émilie Marin Stéphanie Marion Berta Pires Myriam Renault Ibrahim Yakoub-Agha
<b>Experte</b>	Emmanuelle Polge
<b>Lecteurs</b>	Sylvie Lengay Sandrine Leveille Laure Vincent
<b>Questions posées</b>	Codage concernant les caractéristiques de la maladie ? Par exemple, diagnostic de MDS transformé en LAM... Codage des conditionnements Intensité ? (mini versus maxi) Drogue ? (unité) Place de l'ATG ? (dans le conditionnement ou dans la prophylaxie de la GVH) Codage de la prophylaxie de la GVH ? Codage du suivi ? (rémission, rechute...)

## État actuel de la question

Les difficultés des études prospectives et rétrospectives issues de la base de donnée européenne (ProMISe), et des études propres à chaque centre sont dues à des données insuffisamment mises à jour, manquantes ou incohérentes. Si les données sont erronées, les résultats eux-mêmes seront erronés. Le travail de ce groupe est d'apporter une aide pour parvenir à une base de données « propre », avec un minimum d'erreurs à transmettre, et pour harmoniser la saisie des données.

## Méthodologie

Les difficultés concernant la saisie ont été identifiées par les personnes saisissant dans la base et par les questions récurrentes posées aux data managers français.

Répartition en trois sous-groupes de travail :

- diagnostic et statut de la maladie ;
- conditionnement et prophylaxie de la GVHD ;
- suivi (*follow-up*) des patients.

## Recommandations

### Diagnostic et statut de la maladie

Les données relatives au diagnostic initial ainsi qu'au statut de la maladie au moment de la greffe sont difficiles à colliger, car les dossiers et les comptes rendus de consultation et d'hospitalisation ne renseignent pas toujours tous les items demandés dans ProMISe.

Elles sont indispensables à la réalisation d'études rétrospectives et doivent être aussi exhaustives que possible.

Par ailleurs, une harmonisation de la saisie des données est indispensable afin de disposer des données fiables permettant une bonne analyse statistique.

L'objectif de ce document est de proposer une aide pour une saisie homogène des données.

En cas de difficulté au recueil et à la saisie des données d'un patient, il est recommandé de :

- pré-remplir un MED (*Minimal Essential Data*) papier et de se référer au médecin hématologue (ou autre spécialiste selon la pathologie) pour précision et révision du dossier ;
- d'aller régulièrement consulter les documents d'aide du site de l'EBMT à l'adresse suivante : <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Pages/MED-AB-data-collection-forms.aspx> (la liste des documents utiles sont en annexe) ;
- être présent aux staffs de service et lors des visites médicales pendant l'hospitalisation du patient afin de colliger les données ;
- solliciter les centres référents du malade pour récupérer les données sources (numération, caryotype, etc.) ;

– si la cytogénétique et/ou les marqueurs moléculaires sont demandés, les recommandations suivantes sont applicables quelle que soit la maladie :

- retrouver le premier caryotype du patient,
  - noter chaque marqueur moléculaire ou anomalie cytogénétique du menu déroulant et noter si « *Present* », « *Absent* » ou « *Not evaluated* »,
  - noter le caryotype en clair dans le champ « *Other* » quand le caryotype est complexe ;
- réclamer aux centres l'utilisation de courriers types pour les comptes rendus (Cf. l'atelier RCP dans ce numéro) ;
- lors de la saisie, toujours utiliser le filtre pour le MED-B et utiliser les réponses proposées dans les menus déroulants. NB : *Ne pas utiliser le point d'interrogation dans ces menus déroulants car les items qui apparaîtraient ne seraient pas adaptés à la maladie.*

### Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

La difficulté la plus fréquente : comment enregistrer une leucémie secondaire ?

Les recommandations sont les suivantes :

- LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (SMD) ou un syndrome myéloprolifératif (SMP) :
  - utiliser le formulaire (filtre) SMD ou SMP (la notion de transformation est demandée au moment du diagnostic, au cours du traitement ou lors de la greffe) ;
- leucémie myéloïde chronique (LMC) acutisée ou transformée en LAM ou LAL :
  - utiliser le formulaire (filtre) LMC (le statut phase chronique, accélérée ou blastique est demandé au moment du diagnostic et lors de la greffe) ;
- LAM secondaire à une pathologie maligne autre que celles citées ci-dessus :
  - utiliser le formulaire (filtre) LA.

### Syndrome myélodysplasique

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hémato-poïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire). Les SMD constituent des états préleucémiques évoluant fréquemment en LAM [1].

Difficultés rencontrées à la saisie du diagnostic (*tableaux 1-4*)

Réponses aux différents traitements et stades de la maladie à la greffe

Se référer à : <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Pages/MED-AB-data-collection-forms.aspx>.

**Tableau 1**  
Difficultés de saisie d'un SMD.

Difficultés	Recommandations
Classification FAB, OMS, IPSS non disponible	Se référer aux tableaux ci-dessus et demander confirmation du résultat au médecin
SMD au diagnostic évoluant en LAM puis retour à un SMD à la greffe	Dans tous les cas, à partir de la transformation en LAM le patient reste en transformation de LAM même s'il a répondu à la chimiothérapie. Les patients en rémission complète seront repérés via l'item stat à la greffe
<i>Bone Marrow Investigation</i>	Cytologie = résultats myélogramme Histologie = résultats biopsie ostéo-médullaire (BOM)
Richesse cellulaire affichée en grade et non en « riche, normale, pauvre »	Se référer au laboratoire ayant réalisé l'examen
Fibrose médullaire de la BOM affichée en grade et non en « faible, moyenne, sévère »	Se référer au laboratoire ayant réalisé l'examen
Comment saisir un SMD associé à une myélofibrose ?	Se rapprocher du médecin référent afin de connaître la raison de la greffe : myélofibrose ou SMD et saisir sous ProMISe avec le formulaire adapté

**Tableau 2**  
Classification franco-américano-britannique (FAB) des SMD.

	% de myéloblastes sanguins	% de myéloblastes médullaires
Anémie réfractaire	< 1	< 5
Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (ARSI)	< 1	< 5 avec plus de 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes (AREB)	< 5	5-20
Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes en transformation (AREB-T)	< 5	21-30
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	< 5	5-20

*Primary induction failure/primary refractory.* Échec après un traitement délivré dans l'intention de mettre le patient en rémission complète.

*Complete remission or response (CR).* Myélogramme avec moins de 5 % de blastes et normalisation de la NFS pendant au moins quatre semaines.

*Relapse.* Réapparition de blastes après l'obtention d'au moins une rémission complète.

*Progression.* Présence d'un pourcentage de blastes supérieur à celui du début de traitement ou transformation en leucémie.

*Untreated/upfront.* Le traitement délivré est un traitement de support (transfusions sanguines...) sans but curatif.

Difficultés rencontrées à la saisie de la réponse au traitement et du statut à la greffe (*tableau 5*)

#### Maladies des plasmocytes (*Plasma Cell Disorders*)

Cette classification regroupe les maladies suivantes (*tableau 6*) :

- myélome multiple ;
- leucémie à plasmocytes ;

- plasmocytome(s) solitaire ou multiples ;
- amyloïdose ;
- syndrome de POEMS.

#### Classifications (*tableaux 7-8*)

Difficultés rencontrées à la saisie du diagnostic

La difficulté la plus fréquente est la classification des lésions osseuses.

Les recommandations sont les suivantes :

- prendre en compte les résultats de la TEP et de l'IRM ;
- se référer au médecin ou au radiologue pour savoir s'il s'agit de lésions lytiques mineures ou majeures.

Réponses aux différents traitements et stades de la maladie à la greffe

Se référer à : <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Pages/MED-AB-data-collection-forms.aspx>.

« Plateau » correspond à l'obtention d'un pic stable à trois analyses mensuelles successives.

**Tableau 3**  
Classification OMS des SMD.

	Sang	Moelle
Anémie réfractaire	Anémie, absence ou rares myéloblastes	Dysplasie érythroblastique uniquement < 5 % de myéloblastes < 15 % de sidéoblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénies ; Myéloblastes absents ou rares ; pas de corps d'Auer ; monocytes < $1 \times 10^9/L$	Dysplasie dans au moins 10 % des cellules et dans au moins 2 lignées myéloïdes ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; < à 15 % de sidéoblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéoblastes en couronne (ARSI)	Anémie, absence de myéloblastes	Dysplasie érythroblastique isolée ; < 5 % de myéloblastes ; au moins 15 % de sidéoblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéoblastes en couronne	Cytopénie (bi- ou pancytopénie) ; absence ou rares myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; monocytes < $1 \times 10^9/L$	Dysplasie dans au moins 10 % des cellules et dans au moins 2 lignées myéloïdes ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; au moins 15 % de sidéoblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes 1 (AREB-1)	Cytopénie ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; monocytes < $1 \times 10^9/L$	Dysplasie uni- ou multilignée ; 5 à 9 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB-2)	Cytopénie ; < 5 % à 19 % de myéloblastes $\pm$ corps d'Auer ; monocytes < $1 \times 10^9/L$	Dysplasie uni- ou multilignée ; 10 à 9 % de myéloblastes ; $\pm$ corps d'Auer
SMD non classé	Cytopénies ; myéloblastes absents ou rares, pas de corps d'Auer	Dysplasie unilignée (lignée granuleuse ou mégacaryocytaires) ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer
SMD avec délétion 5q- isolée	Anémie : < 5 % de myéloblastes ; plaquettes normales ou augmentées	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer, délétion isolée 5q-

**Tableau 4**  
Index pronostique international dans les SMD (IPSS).

Paramètre	Critère	Score
Blastes médullaires	< 5 %	0
	5-10 %	0,5
	11-20 %	1,5
	21-30 %	2
Caryotype	Favorable : normal ou del 5q, del 20q, -Y comme anomalie isolée	0
	Intermédiaire : toutes les autres anomalies	0,5
	Défavorable : -7, +8, anomalies complexes (3 anomalies au moins)	1
Nombre de cytopénies PN < $1\ 800/mm^3$ Hb < 10g/dL Plaquettes < $100\ 000/mm^3$	0 ou 1                      2 ou 3	0 0,5

*Partial remission or response (PR).* Répond aux critères suivants : réduction  $\geq 50$  % de l'IG monoclonale dans le sérum et  $> 90$  % ou  $< 0,2$  g/24 h dans les urines de 24 h. Si l'IG monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction de  $\geq 50$  % de l'infiltration

plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage initial était  $\geq 30$  %.

En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous  $\geq 50$  % est exigée s'ils étaient présents avant traitement.

**Tableau 5**  
Difficultés de l'enregistrement du statut de la maladie du SMD.

Difficultés	Recommandations
Réponse au traitement : Évaluation de la réponse au traitement	Si les cytopénies s'améliorent et s'il y a moins de blastes à la numération mais sans obtention de la CR, on ne peut saisir que « <i>Never in CR</i> » sur ProMISe
Statut de la maladie à la greffe Classification OMS et FAB à la greffe	Vérifier le myélogramme et la NFS les plus proches de la date de greffe lors du bilan pré greffe ou avant le début du conditionnement

**Tableau 6**  
Définition des formes cliniques.

MGUS	Pas de symptômes (critères CRAB)	Immunoglobuline (IG) monoclonale détectée mais < 30g/L si IgG <b>Et</b> Plasmocytose médullaire < 10 %
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes (pas de critères CRAB)	IG monoclonale détectée à des taux > 30g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale <b>Et/ou</b> Plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes (critères CRAB)	IG monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines <b>Et/ou</b> Plasmocytose médullaire ≥ 10 %

CRAB : C : hypercalcémie ; R : insuffisance rénale ; A : anémie ; B : atteinte osseuse (*bone*).

**Tableau 7**  
Stade selon la classification de Durie-Salmon.

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	Tous les critères suivants <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10 g/dL</li> <li>• Structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques</li> <li>• Taux faible de l'IG monoclonale IgG &lt; 50 g/L ou IgA &lt; 30 g/L</li> <li>• Chaîne légère de l'IG monoclonale urinaire détectée en électrophorèse &lt; 4 g/24 h</li> </ul>	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 8,5 g/dL</li> <li>• Calcium sérique &gt; 120 mg/L</li> <li>• Lésions lytiques osseuses multiples (grade 3)</li> <li>• Taux élevé de l'IG monoclonale IgG &gt; 70 g/L ou IgA &gt; 50 g/L</li> <li>• Chaîne légère de l'IG monoclonale urinaire détectée en électrophorèse &gt; 12 g/24 h</li> </ul>
Le stade est complété d'une sous-classification en fonction de l'atteinte rénale			
Fonction rénale		Stade A : créatinine sérique < 20 mg/L (< 117 µmol/L) → pas d'atteinte de la fonction rénale	Stade B : créatinine sérique ≥ 20 mg/L (≥ 177 µmol/L) → atteinte de la fonction rénale

**Tableau 8**  
Score pronostique international (ISS).

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	B <sub>2</sub> -microglobuline < 3,5 mg/L <b>et</b> Albumine > 35 g/L	B <sub>2</sub> -microglobuline < 3,5 mg/L <b>et</b> Albumine < 35 g/L <b>Ou</b> 3,5 md/L < B <sub>2</sub> -microglobuline < 5,5 mg/L	B <sub>2</sub> -microglobuline > 5,5 mg/L

*Very good partial response (VGPR).* Répond à au moins un des critères suivants :

- l'IG monoclonale est détectable par immunofixation dans le sérum et les urines mais pas par électrophorèse ;
- réduction  $\geq 90$  % de l'IG monoclonale dans le sérum et les urines ( $< 0,1$  g/24 h) ;
- absence d'augmentation en taille ou en nombre des lésions lytiques si évaluées.

*Complete remission or response (CR).* Répond aux critères suivants :

- absence d'IG monoclonale détectable dans le sérum ou dans les urines ;
- une IG monoclonale détectable, même impossible à quantifier, ne permet pas de conclure à une CR ;
- $< 5$  % de plasmocytes dans la moelle ;
- disparition de tout plasmocyte dans les tissus ;
- absence d'augmentation en taille ou en nombre des lésions lytiques si évaluées.

*Stringent complete remission (sCR).* Répond aux critères suivants :

- RC comme définie ci-dessus ;
- ratio de chaînes légères libres normal ;
- absence de clones cellulaires détectés dans la moelle par immunohistochimie ou immunofluorescence.

*Relapse/progression.* Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :

- IG monoclonale sérique (augmentation absolue doit être  $\geq 5$  g/L) ;
- IG monoclonale dans les urines (augmentation absolue doit être  $\geq 0,2$  g/24 h) ;
- pour les patients dont l'IG monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (augmentation absolue  $> 0,1$  g/L) ;
- pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être  $\geq 10$  %).

Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion.

Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée  $> 115$  mg/L) ne pouvant être attribuée à une autre cause.

Une rechute est considérée lorsque le patient a présenté une CR auparavant. Sinon il s'agit d'une progression.

*Stable disease (no change, no response).* Ne répond pas aux critères de la RC, de la VGPR, de la RP ou de la progression.

*Untreated/upfront.* Le patient n'a jamais été traité pour cette maladie.

Difficulté rencontrée à la saisie de la réponse au traitement et du statut de la maladie à la greffe

La difficulté la plus fréquente : comment évaluer la CR si immunofixation négative et myélogramme non disponible ?

La recommandation est la suivante : vérifier auprès du médecin qu'il s'agit bien d'une CR. Si impossible de vérifier, mettre VGPR.

*Leucémie myéloïde chronique (tableau 9)*

*Leucémie lymphoïde chronique [2] (tableaux 10-11)*

La principale difficulté rencontrée dans la saisie du diagnostic des LLC est celle du stade de la maladie.

## Conditionnement et prophylaxie de la GVH

### Conditionnement

Tout traitement délivré avant j0 doit être saisi dans le conditionnement.

Si un traitement est donné avant et après la greffe, le saisir dans le conditionnement et la prévention de la GVHD (préciser les deux raisons dans l'enregistrement de la greffe sur ProMISe) (figure 1).

Comment saisir le SAL ou ATG ?

Le SAL doit être saisi dans le conditionnement de la greffe.

Comment saisir les doses ?

Toujours spécifier de préférence la dose cumulative totale en milligramme par kilogramme (mg/kg).

Si la dose est saisie en milligramme (dose totale), il est impératif d'avoir précisé le poids et la taille du patient.

Comment classer le conditionnement : myéloablatif ou non myéloablatif ?

Seuls doivent être saisis en myéloablatifs les conditionnements comprenant [3] :

– *total body irradiation* (TBI)  $\geq 8$  Gy en fractionné ou  $\geq 5$  Gy en dose unique ;

– et/ou busulfan  $> 6,4$  mg/kg ou  $> 260$  mg/m<sup>2</sup> en i.v. ou 8 mg/kg *per os* (pour info, la dose de busulfan i.v. de 130 mg/m<sup>2</sup> est équivalent à 3,4 mg/kg).

Tous les autres conditionnements doivent être saisis comme non myéloablatifs (tableau 12).

### Prophylaxie de la GVHD

Tout traitement en post-greffe doit être saisi dans la prévention de la GVHD (tableau 13).

Quand on arrête une drogue en raison d'une intolérance et qu'on en introduit une autre, doit-on saisir celle-ci ? La réponse est oui [4].

**Tableau 9**  
Diagnostic et réponse des LMC.

<b>Diagnostic</b>	
Phase accélérée	Au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• blastes de 10 à 19 % dans le sang périphérique et/ou la moelle osseuse ;</li> <li>• basophiles dans le sang <math>\geq 20</math> % ;</li> <li>• thrombopénie persistante (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) non liée au traitement ;</li> <li>• thrombocytose persistante (<math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math>) ne répondant pas au traitement standard ;</li> <li>• augmentation de la taille de la rate et augmentation de la leucocytose ne répondant pas au traitement standard ;</li> <li>• preuve de l'évolution clonale cytogénétique</li> </ul>
Crise blastique	Au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• blastes <math>\geq 20</math> % dans le sang périphérique ou la moelle osseuse ;</li> <li>• prolifération extra-médullaire ;</li> <li>• grands foyers ou groupes de blastes sur la biopsie de la moelle osseuse</li> </ul>
Phase chronique	Ne répond ni aux critères de la phase accélérée ni aux critères de la crise blastique
<b>Statut de la maladie et réponse au traitement</b>	
voir tableau précédent	Phase accélérée
voir tableau précédent	Crise blastique
voir tableau précédent	Phase chronique
CR hématologique	L'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC <math>&lt; 10 \times 10^9/L</math></li> <li>• hémoglobine <math>&gt; 11,0</math> g/dL</li> <li>• numération plaquettaire <math>&lt; 500 \times 10^9/L</math></li> <li>• formule normale</li> <li>• absence de splénomégalie palpable</li> <li>• absence de maladie extra médullaire</li> </ul>
Rémission cytogénétique	L'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• rémission hématologique</li> <li>• absence de t(9; 22) sur l'ensemble des métaphases</li> </ul>
Rémission moléculaire	L'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• rémission hématologique</li> <li>• rémission cytogénétique (si l'analyse cytogénétique est réalisée)</li> <li>• ces cellules reformant la protéine de fusion BCR/ABL ne sont pas détectables dans le sang périphérique et/ou la moelle osseuse, par une technique de RT-PCR avec une sensibilité comprise entre <math>10^{-5}</math> et <math>10^{-6}</math></li> </ul> Le résultat doit être confirmé par deux tests consécutifs effectués à au moins 4 semaines d'intervalle
Rechute hématologique	Preuve cytologique et/ou histologique reprise de la maladie dans la moelle/sang et/ou dans des sites extra-médullaires (système nerveux central, testicules, peau, etc.) chez un patient présentant une CR hématologique
Rechute cytogénétique ou rechute moléculaire	Présence d'une ou plusieurs métaphases montrant une t(9,22) en cytogénétique standard ou en FISH hypermétaphasique et/ou $> 2$ % de cellules reformant le transcrite de fusion BCR/ABL en FISH interphasique, chez un patient dépourvu de tout signe clinique de la maladie

**Tableau 10**  
Classification de Binet de la LLC.

<b>Stade</b>	<b>Aires lymphoïdes palpables</b>	<b>Hémoglobine <math>&lt; 10</math> g/100 mL Ou Plaquettes <math>&lt; 100\ 000/mm^3</math></b>
<b>A</b>	$< 3$	Non
<b>B</b>	$\geq 3$	Non
<b>C</b>	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables	Oui



**Tableau 11**  
Statut de la maladie ou réponse au traitement.

Rémission complète ou réponse complète (CR)	Tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• absence de clone lymphocytaire dans le sang périphérique</li> <li>• absence d'adénopathie supérieure à 1,5 cm de diamètre</li> <li>• absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie</li> <li>• absence de symptômes constitutionnels</li> </ul>
Rémission partielle ou réponse partielle (PR)	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminution du nombre de lymphocytes dans sang de 50 % ou plus de la valeur pré-thérapeutique ;</li> <li>• diminution de 50 % ou plus du volume des adénopathies présentes avant le traitement, sans augmentation d'un volume d'aucun ganglion ni apparition de nouvelles adénopathies ;</li> <li>• diminution de la taille du foie et/ou de la rate de 50 % ou plus, définie par la palpation, la tomодensitométrie, l'échographie ;</li> <li>• la numération formule sanguine doit montrer l'un des résultats suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- polynucléaires <math>\geq 1\ 500/\mu\text{L}</math> ou augmentation de 50 % par rapport à la valeur initiale sans support par du G-CSF,</li> <li>- plaquettes <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math> ou augmentation de 50 % par rapport à la valeur initiale,</li> <li>- hémoglobine supérieure à 11,0 g/dL ou augmentation de 50 % par rapport à la valeur de base, en l'absence de sans transfusions ou de support par de l'érythropoïétine.</li> </ul> </li> </ul>
Progression	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• progression des adénopathies, définie comme la survenue d'au moins un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- apparition de nouvelles adénopathies d'un diamètre <math>&gt; 1,5\ \text{cm}</math>,</li> <li>- augmentation de 50 % ou plus du diamètre le plus grand de tout site ganglionnaire initialement atteint,</li> <li>- augmentation de 50 % ou plus de la somme des diamètres des adénopathies ;</li> </ul> </li> <li>• Apparition de novo d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie, augmentation du volume d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie présentant de 50 % ou plus, survenue d'une atteinte viscérale ;</li> <li>• augmentation de la lymphocytose sanguine de 50 % ou plus avec au moins 5 000 lymphocytes B/<math>\mu\text{L}</math> ;</li> <li>• transformation en une histologie plus agressive (syndrome de Richter par exemple) ;</li> <li>• survenue d'une cytopénie (neutropénie, anémie ou thrombopénie) attribuable à la LLC</li> </ul>
Maladie stable (pas de changement, pas de réponse)	Les patients qui n'ont pas atteint une RC ou une RP mais qui n'ont pas progressé seront considérés comme porteur d'une maladie stable
Résistance à la chimiothérapie (progression)	Patient ayant reçu une autre ligne de traitement après progression sans obtention d'une rémission complète ou même partielle
Sensible à la chimiothérapie (progression)	Patient ayant reçu une autre ligne de traitement après progression à l'origine d'une rémission complète ou partielle

Drugs (Chemo, MoAB, etc)	value	label
CIC		
Patient		
Treatment date	1980/06/12 1980/06/12 00:00:00	
Chemo	9 9	
Drug treatment		
Indication		
Reason for this drug	9	Conditioning
Reason for this drug 2	10	GvHD Prophylaxis
In-vivo treatment or ex-vivo culture	1	In vivo
Negative or positive selection		
Drug administration		

**Figure 1.** Écran de saisie d'un traitement donné en conditionnement et en prophylaxie de la GVH.

### Suivi ou « *follow-up* »

La qualité des suivis permet d'obtenir une base de données cohérente et exploitable afin de répondre aux objec-

tifs des études et notamment de celles portant sur la survie.

Recommandations EBMT pour les suivis : Référence : « *EBMT submitting data to EBMT* » : <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Datasubmission/Documents/Submitting%20data%20to%20the%20EBMT.pdf> (page 4).

- une fois par an les dix premières années après la greffe ;
- une fois tous les deux ans de 10 à 20 ans après la greffe ;
- une fois tous les cinq ans au-delà de 20 ans après la greffe.

Quand un patient a eu plusieurs greffes, le centre responsable du suivi est le centre dans lequel la dernière greffe a été réalisée.

Avant toute saisie vérifier l'identité du patient :

- initiales, *unique patient number* (UPN), date de naissance, diagnostic de greffe et date de greffe ;



**Tableau 12**  
Exemples de différents conditionnements.

<b>Myeloablative = Yes</b>	End TBI 12 Gy	Endoxan 200 mg/m <sup>2</sup>	TBI 12 Gy	± SAL		
	BuCy120	Endoxan 120 mg/kg	Busulfan (Bu4) 12,8 mg/kg	± SAL		
	BuCy200	Endoxan 200 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan (Bu4) 12,8 mg/kg	± SAL		
	Cordon TBI-Fluda-Endoxan	Endoxan 120 mg/kg	Fludarabine 75 mg/m <sup>2</sup>	TBI 12 Gy		
	VP16-TBI (pédiatrie)	Vepeside (60 mg/kg)	ICT 12 Gy	± SAL		
	F5B3S	Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan (Bu3) 9,6 mg/kg	SAL		
	TBF	Thiotepa 10 mg/kg	Busulfan (Bu3) 9,6 mg/kg	Fludarabine 160 mg/m <sup>2</sup>	SAL 5 mg/kg	
	F5B4S	Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	Busulfan (Bu4) 12,8 mg/kg	SAL		
	AATT bras allogreffe	Busulfan (Bu3) 9,6 mg/kg	Endoxan 120 mg/kg	Fludarabine 125 mg/m <sup>2</sup>		
	<b>Myeloablative = No</b>	Minicord	Fludarabine 200 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 50 mg/kg	TBI 2 Gy	
TBF atténué		Thiotepa	Busulfan (Bu2) 6,4 mg/kg	Fludarabine 120 mg/m <sup>2</sup>		
Aplasia géno		Endoxan 200 mg/kg	SAL (4 à 5j)			
Aplasia phéno		Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 120 mg/kg	TBI 2 Gy (> 14 ans) SAL		
Mini Haplo Baltimore		Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 14,5 mg/kg × 2	TBI 2 Gy	Endoxan post-greffe 50 mg/kg × 2	
RITALLO		Fludarabine 90 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 750 mg/m <sup>2</sup> × 3	Ritux 375 mg/m <sup>2</sup> à j-13, 100 mg/m <sup>2</sup> j-6, j + 1, j + 8 = 675 mg/m <sup>2</sup> → prévention GvH		
LYMPHCORD		Endoxan 50 mg/kg	Fludarabine 200 mg/m <sup>2</sup>	TBI 2 Gy	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> à j-7, j-1	
ZEVALL0		Fludarabine 90 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 750 mg/m <sup>2</sup> × 3	Zevalin		
APCORD		Fludarabine 120 mg/m <sup>2</sup>	Endoxan 120 mg/kg	SAL 2 j		
Micro-greffe		Fludarabine 75 mg/m <sup>2</sup>	TBI 2Gy			
SETRIC		Clofarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	Cytarabine 5 g/m <sup>2</sup>	Endoxan 60 mg/kg	Bu2	
FLAMSA		Amsacrine 240 mg/m <sup>2</sup>	Cytarabine 6 g/m <sup>2</sup>	Fludarabine 120 mg/m <sup>2</sup>	Bu2	

**Tableau 13**

Listes des drogues selon utilisation (conditionnement, prophylaxie ou traitement de la GVH).

<b>Liste des drogues classiquement utilisées en prophylaxie de la GVHD</b>
Cyclosporine
Méthotrexate
Mycophénolate mofétil
Tacrolimus
Rapamune
Prednisone/Méthylprednisolone
<b>Liste des drogues utilisées en prophylaxie de la GVHD seules ou en conditionnement de greffe seules ou associées</b>
Cyclophosphamide en post-greffe
Rituximab en post-greffe
<b>Liste des drogues classiquement utilisées en traitement de la GVHD mais aussi en prévention chez les enfants ou en cas de greffe de cordon</b>
Prednisone/Méthylprednisolone

– avant de saisir une deuxième greffe, vérifier la raison de celle-ci : si le patient a rechuté, il faut saisir un *follow-up* mentionnant cette rechute.

Pour rappel : toujours utiliser les filtres de saisie (*Med-B follow-up* ou *Med-A follow-up* dans le champ « *form about to be entered* ») ! **Ne pas utiliser le bouton « New Record »** pour créer un suivi (*figure 2*).

Vérifier régulièrement au cours de la saisie que le filtre est bien actif (*figure 3*).

Le premier suivi est créé un an après la date de la dernière évaluation de la greffe (*tableaux 14 et 15*).



**Figure 2.** Bouton « New record » à ne pas utiliser pour l'enregistrement d'un suivi.

### Aide à la mise à jour des *follow-up*

Il existe des requêtes préprogrammées qui permettent de récupérer les suivis à faire mensuellement :

Deux méthodes sont possibles :

– Méthode 1

Aller sur l'onglet Report.

*DATA/Standard/Registry/8402/FU/KP2A transplant by month.*

– Méthode 2

Aller sur Export.

*Purpose of export report.*

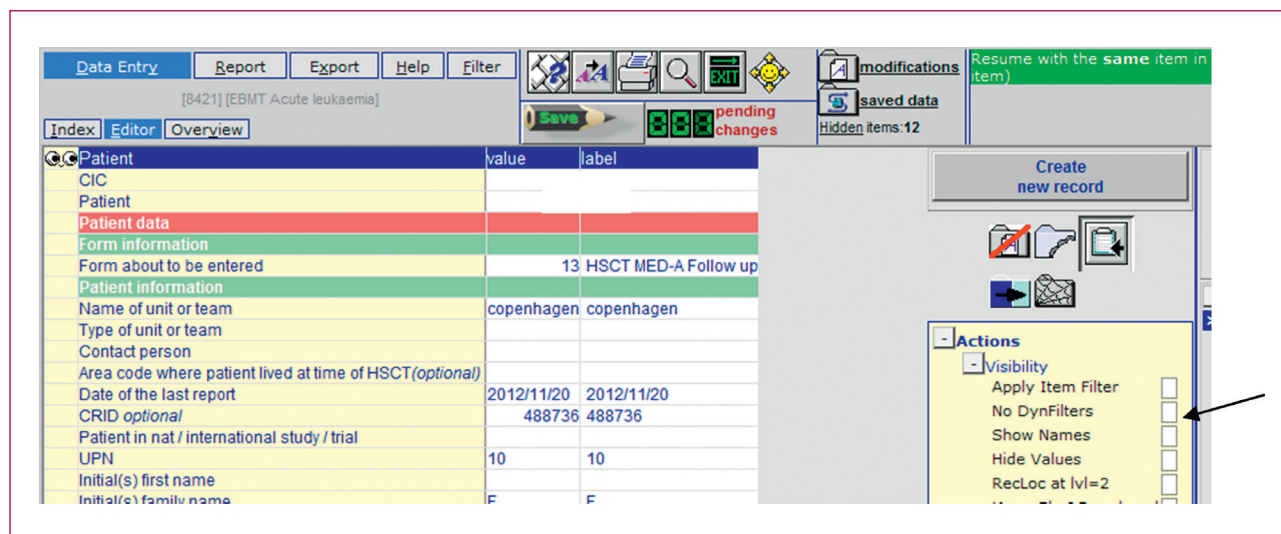
*Data base type EXCEL.*

*Dictionary include DATA + DICT.*

*Item filter: embedded item filter.*

*Registry 8402 Follow-Up: KP2EA transplant by month.*

*Item filter embedded CR F Registry.*



**Figure 3.** Écran de saisie d'un suivi avec filtre activé.

**Tableau 14**  
Difficultés d'enregistrement du suivi d'un patient greffé.

Difficultés	Recommandations
<p>Les suivis annuels sont difficiles à actualiser régulièrement car l'activité des techniciens(nes) d'études cliniques (TEC) n'est pas entièrement dédiée au data management de ProMISe</p> <p>Ex. : protocoles de recherche clinique, coordination des greffes, JACIE, autres. . .</p> <p><b>Quel formulaire remplir : MED-B follow-up ou MED-A follow-up ?</b></p>	<p>Remplir au minimum le <i>MED-A follow-up</i> qui contient toutes les variables indispensables</p> <p>Le <i>MED-B follow-up</i>, formulaire plus complet, est à remplir s'il existe des informations significatives, telles que des complications (infectieuses ou non infectieuses), des traitements additionnels (<i>donor leukocyte infusion [DLI]</i>. . .)</p>
<p>Les patients ne sont plus revus en consultation dans le service de greffe</p> <p>Comment obtenir les informations nécessaires pour le <i>follow-up</i> ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'informer auprès du médecin hématologiste</li> <li>• Appeler le médecin traitant</li> <li>• Appeler la TEC du service de l'extérieur où le patient est suivi (hôpitaux périphériques. . .)</li> <li>• Appeler la mairie de naissance ou de résidence (pour les suivis au-delà de 10 ans ou les perdus de vue). Une lettre type pour les demandes en mairie peut être créée (possibilité d'aide de la SFGM-TC pour la rédaction du texte)</li> </ul>
<p>Le patient n'est plus pris en charge en hématologie mais est suivi en consultation dans un autre service qui envoie des comptes- rendus médicaux un compte-rendu médical a été envoyé</p> <p>Ex. : consultation d'endocrinologie, de néphrologie. . .</p> <p>Peut-on répondre aux questions de ProMISe avec ce type de compte-rendu ?</p>	<p>Se rapprocher du médecin référent ProMISe/Greffe du centre</p> <p>Le compte-rendu même s'il ne parle pas de la maladie hématologique peut nous fournir des informations (rechute, second cancer, raison de visite chez ce spécialiste, soins palliatifs, état clinique. . .)</p> <p>S'il n'y a pas d'information de rechute ou de second cancer et jusqu'à preuve du contraire, il faut saisir « No » dans ProMISe. L'information manquante sur la notion de rechute n'est pas exploitable dans ProMISe.</p>
<p>Au bout de 8-10 ans, le médecin hématologiste dirige le patient vers le médecin traitant</p> <p>Quand solliciter ce médecin traitant ?</p>	<p>Attendre au moins 2-3 ans avant de contacter le médecin traitant qui, en général, répond facilement à la demande oralement</p> <p>Données importantes :</p> <p>Survie, rechute, second cancer, maladie du greffon chronique (GVHDc)</p> <p>Les infections ne sont plus à comptabiliser, sauf complications très significatives</p>
<p>Le médecin traitant ne répond pas à notre demande de renseignements concernant le patient ou est injoignable</p> <p>Quand et comment le patient est-il déclaré perdu de vue ?</p> <p>Quelle est la définition d'un perdu de vue ?</p>	<p>La date de perdu de vue est la date des dernières nouvelles du patient vivant. Saisir « <i>Lost to follow-up</i> » à cette date dans ProMISe</p> <p>Toute information de décès est importante</p> <p>Penser à retourner de temps en temps sur les perdus de vue (si consultation dans un service de votre établissement, contacter ce service)</p>

*KP2A transplant by month.*

*Record filter: embedded record filter.*

*reg8402 regular follow-up transplant month April or August or...*

Vous récupérez un listing avec numéro ProMISe, initiales patient, date naissance, date greffe (toutes les années mais le même mois de greffe soit janvier pour le listing *reg8402 regular follow-up transplant month January*), date dernier suivi et état au dernier suivi.

Si vous triez par date de greffe, vous allez visualiser les suivis tous les un, deux ou cinq ans.

– Les documents suivants se trouvent sur le site de l'EBMT ([www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)) dans l'onglet « *Data management* » :

- *MED-AB Forms Manual*: guide de recueil et de saisie du MED-AB,
- *List of disease classifications*: Classification des maladies applicable au registre ProMISe,
- *Summary of Disease status and Response by disease*: tableau descriptif des statuts et réponses aux traitements ;
  - Utiliser le « *EBMT Handbook* » :
- premier lien : <http://ebmtonline.forumservice.net/> : accès direct à l'*EBMT Handbook* ou,
- deuxième lien : <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>. ■

**Tableau 15**  
Données manquantes, incomplètes ou inexactes des *follow-up*.

Difficultés	Recommandations
Comment saisir le <i>follow-up</i> avec des informations insuffisantes ? Exemple : le patient va bien ; bilan sanguin correct L'item de rechute est absent mais une 2 <sup>e</sup> greffe est enregistrée pour rechute	Recommander au médecin responsable d'être plus précis que « le patient va bien » dans le courrier de suivi, et de préciser le statut de la maladie Si la deuxième greffe est déjà enregistrée, contacter la SFGM-TC ou l'EBMT pour leur demander d'ajouter la rechute entre les deux greffes
Comment saisir une GVHD aiguë tardive ? Date de début de GVHDc et date de fin non précisées	La GVHD aiguë tardive est demandée de façon systématique dans les nouveaux <i>follow-up</i> Pour la date de début de GVHDc, prendre la date de premier compte rendu en attestant Pour la date de fin, prendre le premier compte rendu n'en faisant plus mention
L'item GVHDc n'est pas complété car difficile à déterminer à la lecture du compte-rendu médical Pour renseigner l'item, le(a) TEC fait une interprétation Le patient a une GVHc sans cotation	Recommandation : le médecin doit indiquer le grade de la GvHc dans le compte rendu Si cela n'est pas fait, se rapprocher du médecin référent de la greffe pour définir avec lui le statut de la GVHc Lui fournir la définition du codage GVHc limitée/extensive (à demander auprès de la SFGM-TC) Codage NIH utilisé parfois par le médecin, voir avec lui si une conversion est possible entre le codage NIH et le codage ProMISE
Le patient est décédé sans cause de décès Si le patient relève de plusieurs causes de décès, laquelle doit-on prendre en compte pour la cause principale du décès ?	La cause de décès doit être complétée La rechute prime sur toutes les autres causes de décès ; donc saisir la rechute comme cause principale de décès. Si le patient est décédé de rechute, il n'y a qu'une cause à compléter
Comment saisir un lymphome prolifératif EBV induit ?	Recommandation EBMT : Cette complication doit être enregistrée comme une tumeur secondaire Dans le <i>follow-up</i> , saisir <i>yes</i> dans « <i>secondary malignancy ?</i> » et préciser lymphome dans le champ diagnostic Puis saisir l'EBV en complication infectieuse
Comment coder un chimérisme lorsque l'on a receveur < 0,1 % et donneur MAJORITAIRE sur le compte-rendu ?	Noter donneur = 99,9 %
Comment saisir les « <i>Donor Lymphocytes Infusions</i> » (DLI) ?	Plusieurs DLI peuvent être incluses dans un même cycle si la durée des séances est inférieure à 10 semaines ; les DLI sont alors enregistrées dans le même suivi
Qu'est-ce que le traitement additionnel ? Est-ce le traitement de la rechute ? Peut-on saisir 2 traitements, par exemple un traitement pour la rechute plus une DLI ?	Le traitement additionnel est tout traitement de la maladie post-greffe, programmé ou suite à une rechute En utilisant le filtre <i>Med-B follow-up</i> , on doit d'abord saisir « <i>yes</i> » à « <i>additional treatment</i> », puis « <i>yes</i> » à « <i>additional cell therapy</i> », et après avoir saisi la DLI (ou autre thérapie cellulaire), il est demandé s'il y a eu un autre traitement additionnel

## RÉFÉRENCES

1. HAS. Document de la Haute Autorité de santé (HAS) de janvier 2008 "Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques". réseau ONCOLOR, 2006, 19.

2. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow*

*Transplant* 2009; 15: 1628-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.

3. Manuel Med-AB : <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Documents/MED-ABFormsManual.pdf>, pages 166-8.

4. List of drug names and synonyms: <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Documents/MEDAB0084.pdf>.