



Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point

T. Comont, K. Delavigne, P. Cougoul, S. Bertoli, E. Delabesse, P. Fenaux, O.
Beyne-Rauzy

► To cite this version:

T. Comont, K. Delavigne, P. Cougoul, S. Bertoli, E. Delabesse, et al.. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.581 - 589. 10.1016/j.revmed.2019.04.001 . hal-03488143

HAL Id: hal-03488143

<https://hal.science/hal-03488143>

Submitted on 20 Jul 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point

Management of myelodysplastic syndromes in 2019: an update

T. Comont^{a,b,c}, K. Delavigne^a, P. Cougoul^a, S. Bertoli^{b,c,d}, E. Delabesse^e, P. Fenaux^f and O. Beyne-Rauzy^{a,b,c}

^a Service de médecine interne et immunopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, France.

^b UFR Purpan, Université Toulouse III Paul Sabatier, France.

^c Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, UMR1037-INSERM, ERL5294 CNRS, France.

^d Service d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, France.

^e Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle, France.

^f Service d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

Auteur correspondant : Thibault Comont, *Service de médecine interne et immunopathologie, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopôle, Toulouse, France.*
Tel : +33531156266 ; email : comont.thibault@iuct-oncopole.fr

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point

Management of myelodysplastic syndromes in 2019: an update

Mots clefs : Syndromes myélodysplasiques, revue, traitement, auto-immunité, chélation

Keywords: myelodysplastic syndromes, review, treatment, auto-immunity, chelation

Nombre de mots :

Résumé : 224

Texte principal 4699

Résumé :

Les syndromes myélodysplasiques forment un groupe hétérogène d'hémopathies clonales caractérisé par des cytopénies périphériques et le risque de progression en leucémie aiguë myéloblastique. L'identification de ces pathologies peut parfois être rendue complexe car les manifestations au premier plan peuvent être inflammatoires, auto-immunes ou syndromiques. Le diagnostic repose actuellement sur la cytologie médullaire mais l'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire semble être amené à dépasser le simple intérêt pronostique (diagnostic précoce, prédiction de la réponse thérapeutique). La classification pronostique repose sur le *Revised International Prognostic Scoring System* qui permet également d'orienter la prise en charge thérapeutique. Alors que le traitement des syndromes myélodysplasiques de faible risque repose sur la correction des cytopénies (agents stimulant l'érythropoïèse, transfusions, lenalidomide, etc.), celui des syndromes myélodysplasiques de haut risque a pour objectif le contrôle du clone leucémique (agents hypométhylants, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques seule optique curative). D'autres molécules revêtent une importance particulière pour la prise en charge des complications et participent à l'amélioration de la prise en charge de patients (prophylaxie et traitements anti-infectieux, chélation martiale). Quelle que soit la catégorie pronostique, de nouvelles molécules sont à l'étude avec pour certaines des résultats intéressants (luspatercept, vénétoclax). Cet article a pour but de faire une mise au point sur les connaissances que doit avoir un interniste pour la prise en charge pratique des syndromes myélodysplasiques en 2019.

Abstract

Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of clonal myeloid disorders characterized by peripheral cytopenias and an increased risk of progression to acute myeloid leukemia. Inflammatory, auto-immune or syndromic symptoms can make the diagnosis

difficult. Diagnosis is currently based on bone marrow cytology but cytogenetics and molecular features are currently overpassing their initial prognostic function (allowing early diagnosis and prediction of therapeutic response). The prognostic classification is based on the Revised International Prognostic Scoring System, which also provides guidance for therapeutic management. The treatment of low-risk myelodysplastic syndromes is based on the correction of cytopenias (erythropoiesis stimulating agents, transfusions, lenalidomide, etc.), whereas in high-risk group, the goal is the control of the leukemic clone (hypomethylating agents, allograft of hematopoietic stem cell transplantation). Other molecules are used to manage complications of cytopenias or transfusion (anti-infectious prophylaxis and treatments, martial chelation). New molecules are being studied with some interesting results (luspatercept, venetoclax). This article aims to provide an update on the knowledge that an internist should know for the practical management of myelodysplastic syndromes in 2019.

1. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un ensemble d'hémopathies myéloïdes clonales caractérisé par une hématopoïèse inefficace et se traduisant par des cytopénies périphériques(1) et un risque de progression en leucémie aiguë myéloïdes (LAM) de l'ordre de 30%. Bien que des progrès sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la caractérisation des différentes entités de SMD aient été observés ces dernières années, la prise en charge thérapeutique reste souvent relativement limitée et le pronostic grave, dans les formes de haut risque. Cette revue a pour objectif de faire le point sur l'état actuel de la prise en charge des SMD.

2. Épidémiologie

Les SMD représentent 13% de l'ensemble des diagnostics d'hémopathies et la première hémopathie du sujet de plus de 65 ans, touchant préférentiellement les hommes avec un sex ratio de 1,5-2/1(2,3).

Les formes secondaires représentent 10 à 20% des SMD. L'exposition antérieure à des traitements anticancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie) est associée à l'émergence de t-SMD (*therapy-related SMD*)(4). Les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil) et les inhibiteurs de topo-isomérase II (étoposide, doxorubicine) sont les plus souvent en cause. Certaines expositions professionnelles (benzène, radiations ionisantes, solvants, etc.) peuvent donner lieu à une reconnaissance comme maladie professionnelle(5).

Une méta-analyse récente confirme l'association entre tabagisme, obésité et SMD(6). L'incidence des SMD est augmentée chez les patients porteurs de maladies auto-immunes/inflammatoires (MAII) suggérant un lien physiopathologique entre les deux entités(7). En parallèle certains traitements immunosuppresseurs utilisés couramment dans les MAII sont associés à la survenue de SMD, principalement l'azathioprine(8).

Les SMD peuvent être associés à une prédisposition constitutionnelle. On distingue les maladies génétiques pouvant se compliquer de SMD (trisomie 21, anémie de Fanconi, neurofibromatose de type I, syndrome de Pearson, syndrome de Noonan, maladie de Blackfan-Diamond), des SMD familiaux secondaires à des mutations germinales ponctuelles sur certains gènes myéloïdes (GATA2, RUNX1, TERT/TERC, DDX41, etc.)(9).

Enfin il faut souligner que les SMD peuvent s'associer aux mastocytoses systémiques (mutation *c-kit*)(10) dont la prise en charge est alors particulièrement délicate.

En pratique : il est important d'identifier le caractère secondaire d'un SMD. Il faudra également rechercher des manifestations extra-hématologiques afin de ne pas méconnaître une origine génétique (en interrogeant sur des antécédents familiaux de SMD, LAM, aplasie médullaire et/ou une MAII associée).

3. Circonstances de découvertes

Les SMD sont principalement révélés par des cytopénies périphériques (surtout l'anémie), symptomatiques ou de découverte fortuite. Mais d'autres manifestations, rhumatologiques, dermatologiques ou encore systémiques, peuvent être au premier plan, rendant le diagnostic plus difficile.

3.1 Cytopénies

3.1.1 Anémie

L'anémie est présente chez 90% des patients et peut être responsable d'une altération franche de la qualité de vie (en particulier chez les sujets âgés ou avec co-morbidités) (11). Elle est habituellement normo/macrocytaire et arégénérative. Plus rarement peuvent s'observer des marqueurs d'hémolyse ou une hyperferritinémie pouvant accompagner la dysérythropoïèse ou révéler une anémie hémolytique auto-immune associée.

3.1.2 Thrombopénie

Une thrombopénie peut être présente dans 20-40% des cas, d'origine centrale ou plus rarement périphérique (thrombopénie immunologie (TI) associée). La thrombopénie peut être isolée d'où l'importance de réaliser une exploration médullaire en cas de suspicion de TI chez un patient de plus de 60 ans(12). Cette thrombopénie expose le patient à un risque hémorragique, surtout chez des patients âgés sous anticoagulants (13).

3.1.3 Neutropénie

Une neutropénie est présente dans plus de 50% des cas, associée à des anomalies morphologiques visibles sur le frottis sanguin (dégranulation des polynucléaires neutrophiles). Un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L expose le patient à un risque d'infections bactériennes sévères ou fongiques invasives (aspergillose, mucormycose)(14).

3.2 Autres anomalies de l'hémogramme

D'autres anomalies permettent d'évoquer un SMD :

- monocytose : elle doit faire évoquer lorsqu'elle est significative ($> 1\text{G/L}$ et $>10\%$ des leucocytes) et chronique, une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Il n'est parfois pas évident de la différencier d'une monocytose réactionnelle, mais l'immunophénotype des monocytes sanguins se positionne comme un outil fiable permettant d'argumenter le diagnostic de LMMC lorsque les monocytes de phénotype CD14⁺ CD16⁻ représentent plus de 94% des monocytes(15).

- thrombocytose : elle peut être présente dans les formes de SMD avec délétion 5q (del5q) ou dans l'anémie sidéroblastique avec thrombocytose.

3.3 Syndrome tumoral

La présence d'un syndrome tumoral n'est pas classique dans les SMD et doit faire évoquer une forme de chevauchement avec une néoplasie myéloproliférative (SMD/SMP), une LMMC ou une anémie sidéroblastique (présence fréquente de mutations de *JAK2* ou *SF3B1*)(16).

3.4 Manifestations inflammatoires ou auto-immunes

De nombreuses associations entre MALL et SMD ont été rapportées dans la littérature avec une fréquence de 10-28% et un odd-ratio de 4-5(17–20). Les principales manifestations décrites sont des vascularites, des connectivites comme la polychondrite atrophiante(21,22), première association historiquement décrite, des arthropathies inflammatoires et des dermatoses neutrophiliques dont la fréquence peut atteindre 10-15% des patients (23). On observe une association entre la présence d'une trisomie 8 et la survenue d'une maladie de Behçet(24). Certains patients présentent des manifestations inflammatoires inclassées se rapprochant du syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou d'une maladie de Still. Les cytopénies auto-immunes restent rares mais peuvent poser des problèmes de diagnostic et de prise en charge. L'azacitidine (AZA) semble avoir une action significative sur ces manifestations et permettre une épargne en immunosuppresseur (25). Un essai prospectif est actuellement en cours (NCT02985190) pour valider l'intérêt de l'AZA dans le traitement des MALL cortico-résistantes ou cortico-dépendantes associées aux SMD.

En pratique : un diagnostic de SMD doit être suspecté devant toute cytopénie chronique chez un patient de plus de 60 ans. De plus, il faut savoir évoquer un SMD chez un patient âgé présentant une MALL et des anomalies de l'hémogramme.

4. Confirmation diagnostique

Les différentes anomalies clinico-biologiques ne sont pas spécifiques et la confirmation diagnostique vient de l'analyse cytologique médullaire après réalisation d'un myélogramme.

4.1 Cytologie

Un SMD se définit par la présence d'une dysplasie significative, représentant au moins 10% des cellules d'une lignée. On parle d'atteinte unilignée ou multilignée (si 2 ou 3 lignées sont touchées). Le seuil de 20% de blastes médullaires est retenu pour différencier les SMD avec excès de blastes (5-19% de blastes) des LAM. Les SMD sont classées selon les critères OMS

2008, révisés en 2016(26) (Tableau 1). Ces critères distinguent également une sous-population de SMD avec sidéroblastes, révélés par la coloration de Perl's. La présence de sidéroblastes en couronne est pathologique lorsqu'elle représente au moins 15% des cellules. Ce seuil est abaissé à 5% en cas de mutation de *SF3B1* associée. Des sidéroblastes de type III peuvent se rencontrer en nombre en général peu élevé au cours d'anémies sidéroblastiques secondaires (déficit en cuivre, zinc, alcoolisme, azathioprine, etc.)(27,28).

4.2 Cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques ont pris, ces dernières années, une place majeure dans l'estimation du pronostic et la décision thérapeutique. L'analyse du caryotype est donc indispensable au diagnostic de SMD. La plus récente classification comporte 5 sous-groupes incluant 20 anomalies différentes (Tableau 2)(29). Certaines anomalies sont considérées comme de mauvais pronostic (anomalie du chromosome 7, caractère complexe et/ou monosomique). Ces anomalies cytogénétiques peuvent se modifier au cours de l'évolution d'un SMD ce qui nécessite de renouveler l'examen en cas de suspicion de progression.

4.3 Biologie moléculaire

La grande majorité des SMD présentent une ou plusieurs mutations impliquées dans divers mécanismes de régulation cellulaire (Figure 1). Le principal intérêt est actuellement pronostique, certaines mutations étant associées à un risque de progression(30). Cependant, la mise en évidence de mutation(s) peut avoir également un intérêt thérapeutique (indication d'allogreffe de moelle osseuse, nouveaux traitements comme les inhibiteurs d'IDH1/2, résistance à l'AZA) mais aussi diagnostique, notamment dans les SMD avec sidéroblastes en couronnes (mutation de *SF3B1* dans 80% des cas) ou encore devant une dysplasie modérée (*cf infra*).

4.4 Diagnostic précoce d'hémopathie clonale : l'avenir ?

Le diagnostic de SMD peut s'avérer plus difficile lorsque la dysplasie est modérée. On parle alors de cytopénie idiopathique de signification indéterminée (ou ICUS pour *idiopathic cytopenia of undetermined significance*). Certaines données suggèrent l'intérêt de rechercher le caractère clonal des cytopénies(31) retrouvé dans 40% des cas dans la littérature et dans notre expérience chez 23 patients sur 70 testés (33%). Le terme de cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS pour *clonal cytopenia of undetermined significance*) est alors utilisé. Ces nouvelles distinctions sont importantes car 25% des ICUS vont développer un SMD ou une LAM et ce risque passe de 9 à 82% à 5 ans en présence de mutations.

En pratique : le diagnostic de SMD en 2019 doit comprendre une analyse cytogénétique conventionnelle et de plus en plus souvent de la biologie moléculaire.

4.5 La leucémie myélo-monocytaire chronique, une entité à part

La LMMC se différencie des autres SMD car il s'agit d'une forme frontière avec un syndrome myéloprolifératif caractérisée par une monocytose, ainsi qu'une fréquence élevée de signes généraux, d'un syndrome tumoral clinique, de manifestations auto-immunes, de marqueurs moléculaires telles que les mutations de *TET2*, *AML1* ou *RUNX1*, *ASXL1* et de *RAS*. Le traitement de la LMMC est mal codifié faisant appel à une simple surveillance dans les formes indolentes, à l'hydroxyurée dans les formes prolifératives ou encore l'AZA qui a l'AMM dans cette indication pour des blastes médullaires supérieurs à 10%(32).

5. Stratification du risque et détermination du pronostic

5.1 Scores pronostiques

Les SMD regroupent un ensemble de pathologies hétérogènes dans leur présentation clinico-biologique mais également dans leur pronostic. Plusieurs scores pronostiques ont été proposés mais le principal utilisé reste le score IPSS (pour *International Prognostic Scoring System*), publié en 1997 et basé sur le pourcentage de blastes, le nombre de cytopénies et les données cytogénétiques (Tableau 3). Il sépare les SMD de haut risque (SMD-HR, score supérieur ou égal à 1,5) des SMD de faible risque (SMD-LR pour *low risk*). Cependant, les données plus récentes sur l'importance pronostique de la cytogénétique ont amené à réviser ce score (IPSS-R, Tableau 4), incluant la nouvelle classification cytogénétique détaillée dans le Tableau 2. La signification pronostique du score IPSS-R (survie, risque de transformation en LAM) est résumée dans le Tableau 5. La plupart des mutations somatiques, sauf *SF3B1* et *TET2*, ont une valeur pronostique défavorable, qui augmente avec leur nombre, et qui est souvent indépendante de l'IPSS-R.

5.2 Importance des co-morbidités

Les SMD affectent principalement des sujets âgés qui présentent une ou plusieurs co-morbidités qui peuvent influencer le pronostic indépendamment des facteurs liés à la maladie. Ces dernières années, différents scores associant données hématologiques et facteurs liés au patient (co-morbidités, fragilité) ont été développés(33). Nous avons repris les données de 129 patients âgés de plus de 75 ans et traités par AZA pour un SMD-HR (45 patients) ou une LAM <30% de blastes (33 patients) ou >30% (51 patients) et montré que l'âge et les co-morbidités constituent dans cette population un facteur pronostique(34). Cependant pour les sujets les plus âgés, l'apport d'une évaluation gériatrique standardisée devrait permettre d'apprécier plus finement les facteurs prédictifs de survie et/ou de tolérance aux traitements. Un essai multicentrique est actuellement en cours en France chez les patients ayant un SMD-HR âgés de plus de 70 ans afin de déterminer quels paramètres

sont capables de prédire la survie globale et pourraient aider le clinicien à repérer les patients auxquels le traitement va être bénéfique (étude PREDICTOR).

6. Prise en charge thérapeutique

6.1 Principes

La prise en charge thérapeutique est différente entre SMD-LR et SDM-HR (résumé dans la Figure 2). Alors que le traitement des SMD-LR, qui représentent 2/3 des patients, consiste essentiellement à corriger les cytopénies, le traitement des SMD-HR va cibler la prolifération blastique et l'instabilité chromosomique afin de contrôler le clone leucémique.

6.2 Traitement des SMD-LR

6.2.1 Agents stimulants l'érythropoïèse

L'anémie et la dépendance aux transfusions sont des facteurs clairement identifiés de morbi-mortalité et d'altération de la qualité de vie dans les SMD. Un traitement précoce est donc recommandé. L'érythropoïétine (EPO) est le traitement de première intention pour les patients porteurs de SMD-LR avec une anémie significative (< 10 g/dl et/ou dépendant des transfusions). Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) améliorent la survie chez les répondeurs. Le taux de réponse varie entre 30 et 75% avec une durée médiane de réponse de 24 mois(35,36). Leur introduction précoce semble retarder l'apparition des transfusions. Il existe un protocole thérapeutique temporaire pour les 3 EPO et une extension d'autorisation de mise sur le marché pour l'époïétine alpha. Le dosage de l'EPO sérique (s)EPO est un marqueur prédictif de réponse aux ASE. Un sEPO < 100 UI/L est associé à un taux de réponse supérieur à 70% alors qu'un taux > 500 UI/L est associé à un taux de réponse $< 10\%$ (37). En cas d'inefficacité initiale, une association avec un facteur de croissance granulocytaire peut être proposée (GCSF) à faible dose, ce médicament ayant démontré *in vitro* une action synergique sur l'érythropoïèse et permettant d'obtenir 10 à 20% de réponses supplémentaires.

En pratique : l'EPO sera débutée en cas d'anémie < 10 g/dL et si le taux de sEPO est < 500 UI/L. La dose d'époïétine alpha ou beta se situe entre 20 000 et 80 000 UI par semaine par voie sous-cutanée, à adapter selon le poids et la réponse observée avec un délai habituel d'environ 8 semaines. Pour la darbépoétine, la dose habituelle de départ est de 150 µg par semaine, avec la possibilité d'augmenter à 300 µg par semaine, l'avantage de cette molécule étant de disposer d'un stylo auto-injectable qui permet aux patients d'être autonomes. Dans tous les cas l'objectif est un taux d'hémoglobine compris entre 10,5 et 12 g/dl. En cas de bonne réponse, la dose minimale efficace sera recherchée. A 12 semaines, le traitement doit être interrompu s'il n'est pas efficace. En dehors des effets indésirables en lien avec une

réponse thérapeutique excessive (hypertension par exemple) il faut garder en mémoire le risque d'érythroblastopénie par l'apparition d'auto-anticorps anti-EPO (événement particulièrement rare). En cas de perte de réponse, il faudra penser à rechercher une carence en fer associée parfois visible uniquement sur la réduction du VGM.

6.2.2 Lenalidomide

Chez les patients qui présentent une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del5q) le lenalidomide a l'AMM lorsque les patients sont dépendants des transfusions et lorsque les autres options thérapeutiques (en particulier l'EPO) sont insuffisantes ou inappropriées. Il permet de restaurer la lignée érythroïde, avec un taux de réponse obtenu dans 65-70% et de rémission cytogénétique dans 30-40% des cas, grâce à une action ciblée sur le clone porteur de la délétion 5q. La durée médiane de réponse est de l'ordre de deux ans(38). Il est important de surveiller chez ces patients la survenue d'une mutation de TP 53 qui, si elle est durable, est de mauvais pronostic et doit faire considérer le SMD comme de haut risque. Chez les patients ne présentant pas de del5q, le taux de réponse est moindre mais reste intéressant chez les patients en échec des ASE ayant un rythme transfusionnel élevé(39). Il semble que l'association lenalidomide+EPO permette dans ce cas de doubler le pourcentage d'indépendance transfusionnelle (IT), y compris chez des patients résistants à l'EPO seule(39).

En pratique : Le lenalidomide est utilisé à la posologie initiale de 10 mg/j pendant 21 jours par mois. Le principal effet secondaire est la survenue de cytopénies (neutropénie, thrombopénie) qui peuvent être très profondes le premier mois de traitement et nécessitent une surveillance rapprochée de l'hémogramme. Elles peuvent amener à utiliser du GCSF en cas de neutropénie sévère $<1G/L$, voire dans certains cas conduire à l'interruption et à une adaptation de la posologie (neutropénie $<0,5$ ou plaquettes $<25G/L$). La réponse s'observe en 4 à 6 semaines et le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace. Le risque thrombotique est peu élevé et ne nécessite pas systématiquement de prophylaxie (à discuter en fonction des facteurs de risque).

6.2.3 Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO) ont l'AMM au cours de la thrombopénie immunologique et de l'aplasie médullaire. Leur utilisation dans les SMD-LR avec thrombopénie a été évaluée dans plusieurs études(40,41). Les premiers travaux concernant le romiplostim avaient fait émerger une alerte concernant le risque de transformation leucémique et l'apparition de myélofibrose, ayant amené à un arrêt de l'évaluation de cette molécule (42). Des données plus récentes (suivi à 5 ans) sont rassurantes avec un taux de réponse de 57% et l'absence de sur-risque de LAM(43). D'autres

études ont évalué l'intérêt de l'eltrombopag, montrant des taux de réponse similaires et la diminution des manifestations hémorragiques sans promouvoir l'expansion de clones.

En pratique : l'utilisation d'un ARTPO dans les SMD-LR doit être discutée en cas de thrombopénie symptomatique, en tenant compte des facteurs de risques thrombotiques et après validation en RCP. Il paraît indispensable de se limiter aux patients ayant une blastose médullaire <5%

6.2.4 Les facteurs de croissance granulocytaire

L'utilisation de GCSF peut être discutée chez les patients avec un SMD-LR et présentant une neutropénie sévère symptomatique, bien qu'aucune étude n'ait pu montrer un bénéfice en termes de survie.

6.2.5 L'azacitidine

A la différence de l'autorisation européenne, l'azacitidine (AZA) est également indiquée dans les SMD-LR aux États-Unis. Les différentes études publiées montrent un intérêt chez des patients dépendants des transfusions et en échec des autres traitements (ASE, lenalidomide)(44). Une étude française du GFM sur 93 patients avec l'AZA n'a toutefois constaté de réponse érythroïde significative que dans 20% des cas environ. Rappelons par ailleurs que la décitabine, autre agent hypométhylant (HMA), n'a pas d'AMM en Europe dans les SMD.

En pratique : L'AZA n'est actuellement pas indiquée en France dans les SMD-LR mais peut être discutée en cas d'impasse thérapeutique chez les patients dépendants des transfusions ou thrombopéniques ou encore lors d'association à des manifestations auto-immunes dans le cadre d'un essai du GFM en cours (AZA-SAID).

6.2.6 Autres approches thérapeutiques

Dans le cadre d'une thrombopénie, le danazol, un androgène permet une réponse dans environ 30% des cas avec les précautions d'utilisation habituelles (éliminer un carcinome prostatique et surveiller le bilan hépatique régulièrement). La posologie est de 600mg/j au maximum, à adapter à la réponse et à la tolérance(45)

Certains SMD en particulier des formes hypoplasiques ont des mécanismes physiopathologiques qui se rapprochent de l'aplasie médullaire et peuvent tirer bénéfice de traitements immunosuppresseurs comme le sérum anti-lymphocytaire et la ciclosporine avec, dans des formes très sélectionnées des taux de réponse globale de presque 50% et une IT dans 30%(46).

6.2.7 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'ASCT ne constitue habituellement pas un traitement des SMD-LR. Cependant, des données récentes suggèrent un effet bénéfique sur la survie globale de l'ASCT dans des formes qui comportent certains facteurs de gravité et ne répondent pas aux traitements analysés plus haut (47).

En pratique : l'ASCT doit être discutée en centre expert chez des patients jeunes en échec des autres thérapeutiques, une étude du GFM est en cours.

6.2.8 Luspatercept (ACE-536)

Parmi les nouvelles approches thérapeutiques ayant été évaluées récemment, l'inhibition du TGF- β semble la plus prometteuse dans les SMD-LR. En effet, une des causes de l'inhibition de l'érythropoïèse est l'augmentation de la concentration des ligands de la super famille des TGF- β et parmi ceux-ci le GDF11 et l'activine B, régulateurs négatifs des stades tardifs de l'érythropoïèse. Le luspatercept est décrit comme un «piège» de ces ligands ce qui aboutit à inhiber cette régulation négative. Initialement évalué dans la thalassémie avec des résultats très intéressants, il a par la suite été étudié chez des patients SMD-LR dépendant des transfusions en échec d'EPO, avec des résultats positifs, notamment chez les patients présentant des sidéroblastes en couronne et/ou une mutation de *SF3B1*. Les résultats d'un essai de phase III dans cette population viennent d'être communiqués à l'ASH 2018 avec l'obtention d'une IT de 8 semaines chez 37,9% des patients(48).

De nouveaux essais vont débuter avec cette molécule en 1^e ligne en comparaison à l'EPO.

En pratique : le luspatercept n'est pas disponible pour le moment en France et nous sommes en attente de son AMM.

6.2.9 Soins de supports

6.2.9.1 Transfusions

Les transfusions chroniques érythrocytaires (plus rarement plaquettaires) restent très souvent employées, après échec des ASE. Selon la HAS et l'ANSM, il est recommandé de transfuser au-dessous de 8 g/dL d'hémoglobine, ou à un taux plus élevé en cas de comorbidités ou de retentissement clinique. L'anémie chronique et le traitement transfusionnel érythrocytaire comportent toutefois de nombreux inconvénients : surcharge martiale, fatigue, diminution de la qualité de vie, majoration des complications cardiovasculaires, accidents transfusionnels (hémolyse, surcharge cardiaque chez le sujet âgé).

6.2.9.2 Chélation

L'effet délétère de l'accumulation tissulaire de fer est bien connu dans les hémoglobinopathies constitutionnelles. Les données sont moins importantes dans les SMD mais des complications comme la cirrhose ou surtout une insuffisance cardiaque sont décrits (49). Le taux de surcharge en fer à partir duquel ces complications peuvent survenir est discuté. Si une surcharge asymptomatique hépatique semble survenir dès la transfusion cumulée de 20 CGR, une surcharge cardiaque significative semble n'apparaître généralement qu'après transfusion de 50 CGR au moins. L'IRM cardiaque est un bon examen pour détecter cette surcharge cardiaque, qui vient s'ajouter à la surveillance de la ferritinémie. Une situation particulière est celle des patients potentiellement candidats à une allogreffe, chez qui une surcharge en fer même assez modérée (ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml) paraît associée à une surmortalité post greffe. Chez ces patients (c'est-à-dire à priori tous les SMD-LR régulièrement transfusés âgés de moins de 70 ans et sans contre-indication évidente à la greffe), une chélation du fer doit être entreprise dès ce taux. Pour les autres patients régulièrement transfusés, le taux devant déclencher le début de la chélation est plus discuté. Certaines études suggèrent que la chélation pourrait améliorer la survie, mais elles ne sont pas randomisées (50–53). Alors que la chélation est indiscutable chez les patients ayant un projet d'allogreffe de moelle osseuse ou les sujets jeunes dépendants des transfusions, le bénéfice exact de celle-ci chez les sujets âgés ayant des comorbidités reste à préciser et son indication sera discutée au cas par cas.

Deux médicaments sont disponibles en France, le deferasirox et la déféroxamine, mais ce dernier est très peu utilisé car il nécessite la voie sous-cutanée prolongée, 8 à 10 heures par jour. Il n'est guère utilisé que s'il existe une insuffisance rénale contre indiquant l'emploi du deferasirox. Le deferasirox est administré par voie orale. La posologie habituelle est de 14 mg/kg/j mais peut-être augmentée selon le rythme transfusionnel. Des troubles digestifs sont fréquents (plus de 50% des patients, surtout à type de diarrhée dans 30% des cas) mais l'arrivée récente d'une nouvelle forme galénique (comprimés pelliculés) devrait améliorer la tolérance de ce médicament (54).

En pratique : la chélation martiale doit être envisagée précocement, dès 20 culots érythrocytaire transfusés et/ou un taux de ferritine > 1000 ng/ml, chez des patients potentiellement candidats à une allogreffe si leur SMD s'aggravait. Le moment de son début est plus discuté dans les autres cas. Sous deferasirox (généralement prescrit), il est nécessaire de surveiller initialement les fonctions rénales et hépatiques ; au départ à un rythme hebdomadaire. La réalisation annuelle d'un fond d'œil et d'un audiogramme est recommandée en raison des risques de rétinopathie, d'opacification du cristallin ou de baisse de l'audition sous ces traitements.

6.2.9.3 Prophylaxie anti-infectieuse

Le risque infectieux et sa gravité varient selon le type de SMD, le traitement et le terrain du patient. La neutropénie est le principal facteur de risque de complications infectieuses, exposant principalement le patient à des infections bactériennes (bacilles gram négatif, staphylocoques, etc.) et fongiques invasives (aspergillose pulmonaire, mucormycose).

En pratique, il n'existe pas de données sur l'intérêt d'une antibioprophylaxie au long cours, d'autant plus que l'on prend le risque de favoriser l'émergence de résistance. Par contre, il peut se discuter l'instauration d'une prophylaxie antifongique primaire (neutropénie chronique sévère, corticothérapie ou autre traitement immunosuppresseur) ou secondaire (après une infection fongique invasive) par posaconazole 300 mg/j (55). Il est par ailleurs souvent recommandé, chez les patients très neutropéniques, de disposer à domicile d'une association amoxicilline acide clavulanique et fluoroquinolone à débiter au moindre épisode fébrile, même si cette association n'a pas été validée prospectivement

6.3 Prise en charge des syndromes myélodysplasiques de haut risque

6.3.1 Azacitidine

Alors que la chimiothérapie intensive avait montré de mauvais résultats sur la survie globale, les HMA sont devenus le traitement de référence des SMD-HR (IPSS $\geq 1,5$ ou IPSS-R $> 4,5$). Leur mécanisme d'action supposé est de permettre la réexpression de certains gènes suppresseurs de tumeur dont le promoteur hyperméthylé est inactivé. L'essai de phase III, ayant conduit à l'AMM de l'AZA en Europe pour les SMD-HR (et leucémies aiguës entre 20 et 30% de blastes), a démontré un bénéfice médian en survie de 9,4 mois dans le bras AZA comparativement au traitement conventionnel(56). Le bénéfice est essentiellement en lien avec l'amélioration des cytopénies et la bonne tolérance de cette molécule chez les sujets âgés, car l'effet sur l'histoire naturelle de la maladie n'est que partiel en retardant la survenue de la transformation. En effet le taux de rémission complète (disparition des blastes) est de 10% alors qu'une indépendance transfusionnelle est obtenue dans presque 50% des cas. La réponse est obtenue en médiane après 4 cycles de traitement pendant lesquels on peut observer une aggravation initiale des cytopénies, nécessitant des soins de support.

En pratique : L'AZA est utilisée pour le traitement des SMD-HR à la posologie de 75mg/m²/j, 7 jours tous les 28 jours par voie sous-cutanée (schéma thérapeutique particulièrement adapté à l'ambulatorio, l'hospitalisation de jour, voire l'hospitalisation à domicile). L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait après 6 cycles. Les principaux effets secondaires sont une hémato-toxicité initiale, pouvant majorer le recours transfusionnel et s'associer à des infections pouvant conduire à des hospitalisations. La constipation (liée à l'utilisation des anti émétiques, car l'AZA est plutôt responsable de diarrhée) est fréquente et parfois sévère et nécessite une prévention systématique. Des rougeurs aux points

d'injections sont fréquentes. En cas de toxicité excessive peut se discuter une adaptation du schéma posologique (cycle de 5 jours, espacement des cycles, diminution de la posologie, recours au G-CSF).

La coordination entre les professionnels de santé est un enjeu important de la prise en charge des patients âgés co-morbides. La pluridisciplinarité (oncologues, gériatres, internistes, pharmaciens, médecins généralistes) est une caractéristique du parcours de soins de ces patients.

6.3.2 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'ASCT est le seul traitement curatif des SMD-HR, généralement proposé jusqu'à l'âge de 70 ans environ en l'absence de co-morbidités significatives. Ses résultats s'améliorent au fil des années, grâce notamment à l'utilisation des conditionnements atténués et au meilleur traitement des complications post-greffe. De plus en plus de patients peuvent être allogreffés grâce à des donneurs alternatifs (y compris haploidentiques)(57,58).

6.3.3 Perspectives thérapeutiques

Alors que l'AMM de l'AZA a tout juste 10 ans et qu'il s'agissait de la 1^e obtention d'AMM pour un médicament dans cette indication en Europe, aucune association de l'AZA avec un autre médicament n'a démontré pour l'instant sa supériorité par rapport à l'AZA seule, notamment du fait de l'augmentation du profil de toxicité. De plus, le pronostic des SMD-HR est actuellement sombre après échec ou perte de réponse à l'AZA.

De nouveaux agents sont cependant prometteurs : avant tout les inhibiteurs d'IDH1 et IDH2, utilisés soit en échec d'AZA soit en association avec AZA lorsque la mutation correspondante est présente ; le venetoclax, un inhibiteur de bcl2, vient d'obtenir une AMM en association avec un HMA dans les LAM du sujet âgé, et est actuellement testé dans les SMD-HR ; enfin l'APR 246 , agent « reconformant » des protéines p53 mutées semble donner de bons résultats en association avec AZA dans les SMD-HR avec caryotype complexe et mutation TP 53. L'apparition de ces traitements « ciblés », même si elle concerne encore un nombre limité de patients, incite à réaliser de façon de plus en plus systématique la recherche de mutations comme IDH1, IDH2 et TP 53 dans les SMD-HR(59).

7. Conclusion

Les nouveaux outils cytogénétiques et moléculaires, la prise en considération de facteurs non liés à la maladie (tels que les co-morbidités) ou encore l'évaluation gériatrique standardisée pour les patients les plus âgés, vont permettre d'élaborer dans les années à venir une prise en charge personnalisée des SMD. Parallèlement, la collaboration ville-hôpital est la clé d'un parcours de soin efficace. Bien que de nouveaux traitements aient

montré des résultats encourageants, le pronostic des SMD-HR reste sombre chez les patients ne pouvant pas être allogreffés, l’AZA ne donnant que des résultats transitoires. Pour les SMD de faible risque, le problème principal reste celui du traitement de l’anémie, nécessitant très souvent des transfusions itératives malgré les quelques nouveaux traitements dont nous disposons.

Déclarations d’intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Tableaux et Figures

Tableau 1 : Classification des syndromes myélodysplasiques selon Arber *et al.*(26)

SMD : Syndrome myélodysplasique ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5

Tableau 2 : Valeurs pronostiques des anomalies cytogénétiques d’après Greenberg *et al.*(29)

Tableau 3 : Score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) d’après Greenberg *et al.*(29)

PNN : polynucléaires neutrophiles

Tableau 4 : Pronostic selon le score IPSS-R d’après Greenberg *et al.*(29)

Figure 1 : Mutations somatiques retrouvées dans les syndromes myélodysplasiques, d’après James A. Kennedy and Benjamin L. Eber(30)

Figure 2 : Proposition d’algorithme de prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019

SMD-LR : syndrome myélodysplasique de faible risque ; SMD-HR : syndrome myélodysplasique de haut risque, hb : hémoglobine ; sEPO : érythropoïétine sérique ; ASE : agent stimulant l’érythropoïèse ; *del5q* : délétion du bras long du chromosome 5 ; AHM : agents hypométhylant ; IS : immunosuppresseur ; ASCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; ARTPO : agoniste du récepteur de la thrombopoïétine

Références

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(19):1872-85.
2. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*.2008;112(1):45-52.
3. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica*. 2011;96(1):55-61.
4. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52.
5. Iwanaga M, Hsu W-L, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):428-34.
6. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010; 34(1):1-5.
7. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009;100(5):822-8.
8. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of Therapy for Autoimmune Disease With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):936-43.
9. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica*. 2011; 96(10):1536-42.
10. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129(11):1420-7.
11. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 2018;32(6):1380-92.
12. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds_25_-_purpura_thrombopenique_immunologique_de_lenfant_et_de_ladulte_-_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf
13. Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U, Verma A. Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies. *Leukemia* 2016;30(3):536-44.
14. Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal

prophylaxis? *Mycoses* 2016;59(8):516-9.

15. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015;125(23):3618-26.

16. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis (RARS-T): 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(3):297-310.

17. Al Ustwani O, Ford LA, Sait SJN, Block AMW, Barcos M, Vigil CE, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases--case series and review of literature. *Leuk Res* 2013;37(8):894-9.

18. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):291-300.

19. Segulier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E, et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A case control study and literature review. *Autoimmun Rev* 2019; 18 (1) : 36-42.

20. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* nov 2018;97(11):2015-23.

21. Dion J, Leroux G, Mouthon L, Piette J-C, Costedoat-Chalumeau N. [Relapsing polychondritis: What's new in 2017?]. *Rev Med Interne* 2018;39(6):400-7.

22. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Leroux G, Bout  my J, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1172-8.

23. Beyne-Rauzy O. [Myelodysplastic syndromes]. *Rev Med Interne* 2012;33 Suppl 2:A21-23.

24. Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Trad S, Kahn JE, et al. Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study. *Eur J Haematol* 2019;102(1):63-9.

25. Fraison J-B, Mekinian A, Grignano E, Kahn J-E, Arlet J-B, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2016;43:13-7.

26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.

27. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):653-70, v.

28. Sheqware J, Alkhatib Y. Sideroblastic anemia secondary to zinc toxicity. *Blood* 2013;122(3):311.

29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sol   F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*

2012;120(12):2454-65.

30. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(9):968-74.

31. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129(25):3371-8.

32. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2017;130(2):126-36.

33. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96(3):441-9.

34. Brechemier D, Comont T, Bertoli S, Lozano S, Gerard S, Adoue D, et al. Impact of comorbidities and geriatric assessment in high risk myelodysplastic syndromes over 75 years treated with azacitidine. *Leukemia Research* 2015;39:S46-7.

35. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111(2):574-82.

36. Messa E, Gioia D, Masiera E, Castiglione A, Ceccarelli M, Salvi F, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study. *Haematologica* 2019;104(1):e4-8.

37. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037-46.

38. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456-65.

39. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. avr 2016;30(4):897-905.

40. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014;120(12):1838-46.

41. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4(3):e127-36.

42. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic

syndromes. *Br J Haematol* 2015;169(3):309-23.

43. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2017;178(6):906-13.

44. Fili C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(12):3297-308.

45. Marini B, Bassan R, Barbui T. Therapeutic efficacy of danazol in myelodysplastic syndromes. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(9):1481-9.

46. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018;2(14):1765-72.

47. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer* 2015;121(6):876-82.

48. Fenaux P. The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *ASH Annual Meeting*; 2018 déc 1; San Diego, CA.

49. Killick SB. Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2017;177(3):375-87.

50. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerzi-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34(9):1143-50.

51. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerzi-Bresler A, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97(9):1364-71.

52. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerzi A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res* 2010;34(7):864-70.

53. Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010;207(4):731-50.

54. Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kourakli A, Ruffo GB, Kattamis A, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol* 2017;92(5):420-8.

55. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in

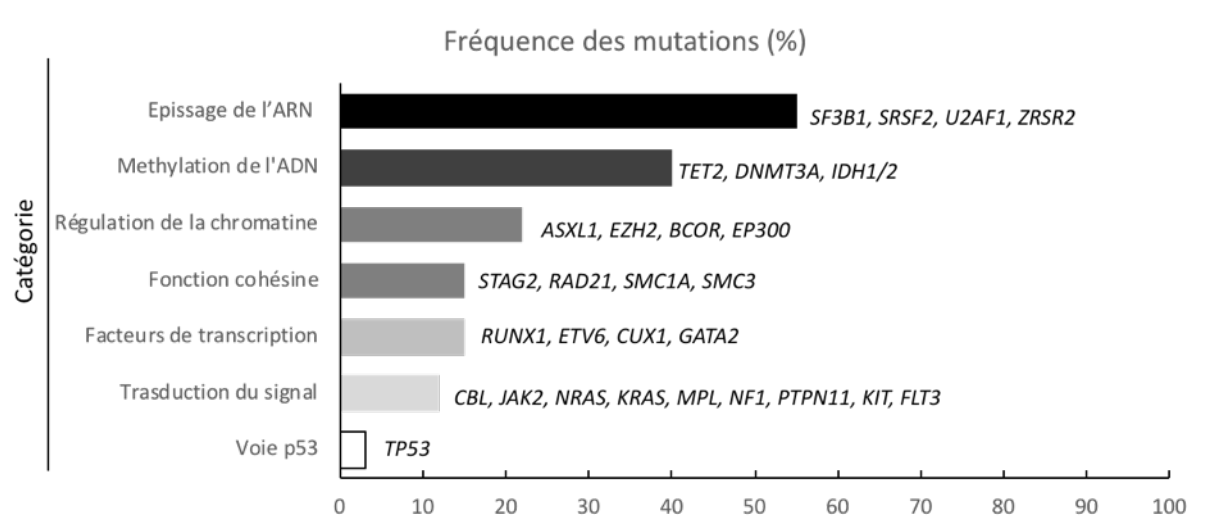
Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(12):3221-30.

56. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223-32.

57. Chang C, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007;110(4):1379-87.

58. Kröger N, Iacobelli S, Franke G-N, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol* 2017;35(19):2157-64.

59. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E. Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(2):146-53.



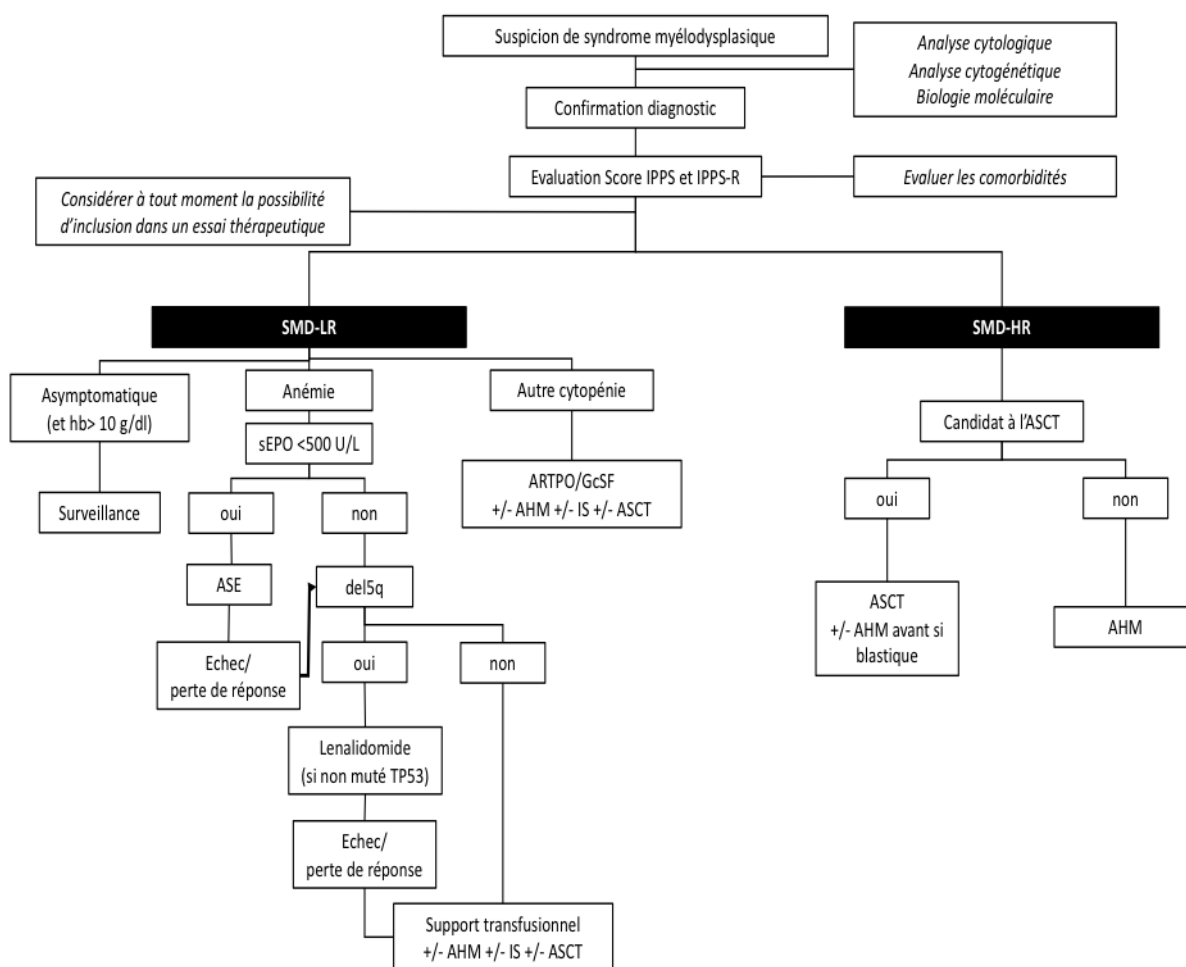


Tableau 1 : Classification des syndromes myélodysplasiques selon Arber *et al.*(26)

Nom	Lignée(s) dysplasique(s)	Cytopénies	Sidéroblastes en couronne	Blastes médullaires (BM) et sanguins (BS)	Caryotype conventionnel
SMD avec atteinte unilignée	1	1 ou 2	< 15% / < 5%*	BM < 5% BS < 1%	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée	2 ou 3	1-3	< 15% / < 5%*	BM < 5% BS < 1%	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte unilignée et sidéroblastes en couronne	1	1 ou 2	> 15% / > 5%	BM < 5% BS < 1%	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée et sidéroblastes en couronne	2 ou 3	1-3	> 15% / > 5%*	BM < 5% BS < 1%	Tous sauf del 5q
SMD avec del 5q isolée	1-3	1-2	aucun	BM < 5% BS < 1%	Del 5q isolée ou associée à 1 anomalie excepté -7 ou del7q
SMD avec excès de blastes-1	0-3	1-3	aucun	BM 5-9% BS 2-4%	Toutes les anomalies
SMD avec excès de blastes-2	0-3	1-3	aucun	BM 10-19% BS 5-19%	Toutes les anomalies
SMD inclassés	Anomalie cytogénétique isolée, atteinte unilignée avec pancytopénie				

SMD : Syndrome myélodysplasique ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5

Tableau 2 : Valeurs pronostiques des anomalies cytogénétiques d'après Greenberg *et al.*(29)

Groupes selon le caryotype (fréquence %)	Anomalies cytogénétiques	Survie médiane (années)	Délai médian d'évolution en LAM (pour 25% des patients), année
Très bon (4%)	-Y, del(11q)	5,4	Non atteinte
Bon (72%)	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), deux anomalies incluant del(5q)	4,8	9,4
Intermédiaire (13%)	Del(7q), +8, +19, i(17q), toute autre anomalie simple ou double dans des clones indépendants	2,7	2,5
Mauvais (4%)	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), deux anomalies incluant -7/del(7q), complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très mauvais (7%)	Complexe avec plus de 3 anomalies	0,7	0,7

Tableau 3 : Score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) d'après Greenberg *et al.*(29)

Score	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points	3 points	4 points
% blastes médullaires	≤ 2%	_____	> 2 < 5%	_____	5-10%	>10%	_____
Cytogénétique	Très bon	_____	Bon	_____	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10	_____	8 < 10	< 8	_____	_____	_____
PNN (G/L)	≥ 0,8	< 0,8	_____	_____	_____	_____	_____
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 - 99	< 50	_____	_____	_____	_____

PNN : polynucléaires neutrophiles

Tableau 4 : Pronostic selon le score IPSS-R d'après Greenberg *et al.*(29)

Groupe pronostique	Nombre de points	Survie médiane (ans)	Transformation leucémique (25%, ans)
Très bon	≤ 1,5	8,8	Non atteinte
Bon	2-3	5,3	10,8
Intermédiaire	> 3-4,5	3	3,2
Défavorable	> 4,5-6	1,6	1,4
Très défavorable	> 6	0,8	0,73