

Prise en charge actuelle des syndromes myélodysplasiques

Rev Med Suisse 2011; 7: 1634-43

J. Caers
C. Bonnet
C. Graux
B. De Prijck
Y. Beguin

Current management of myelodysplastic syndromes

Treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) has improved in recent years with better results of allogeneic stem cell therapy (SCT), the advent of new therapeutic options such as hypomethylating agents and lenalidomide, the introduction of iron chelation therapy and the implication of erythropoietic stimulating agents in the treatment of anemia. In this review, we summarize the different diagnostic and prognostic criteria and outline the different treatment options we have in 2011.

Le traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) s'est amélioré ces dernières années, notamment grâce aux progrès de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, à l'utilisation des agents stimulant l'erythropoïèse et des agents chélateurs, et à l'arrivée de nouveaux médicaments comme les agents hypométhylants et les agents immunomodulateurs tel le lénalidomide. Dans cette revue, nous résumons les différents critères diagnostiques et pronostiques et clarifions les différentes options thérapeutiques en 2011.

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent différentes hémopathies résultant d'une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace (moelle riche mais peu performante) menant à des cytopénies, de la dysplasie et, éventuellement, à une blastose médullaire.^{1,2} De plus, les SMD sont caractérisés par une probabilité marquée de transformation en leucémie myéloblastique aiguë (LMA). Ces myélodysplasies sont, le plus souvent, primitives (80-90% des cas), mais parfois secondaires (10 à 20%) à une exposition toxique (chimiothérapies, dérivés

du benzène, radiations ionisantes) ou associées à une maladie constitutionnelle (syndrome de Down, neurofibromatose).³

L'incidence de cette maladie est estimée à cinq pour 100 000 habitants/an. L'âge médian au diagnostic avoisine 70 ans. Sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 70 à 80 cas pour 100 000 habitants/an au-delà de 80 ans.³

DIAGNOSTIC

Un SMD est souvent découvert fortuitement à la suite d'un bilan de contrôle ou destiné à explorer une autre affection. Dans les autres cas, les premiers signes sont ceux liés aux cytopénies (anémie, neutropénie et thrombopénie). Le diagnostic est posé par l'évaluation du sang périphérique et de la moelle osseuse.⁴ A la biologie, une anémie arégénérative, le plus souvent macrocytaire, est retrouvée dans 90% des cas. Une autre cytopénie y est associée dans 30% des cas. Le diagnostic de certitude est posé sur l'examen incontournable de la moelle osseuse. Le myélogramme montre, en général, une cellularité normale ou augmentée (il existe des SMD avec hypoplasie médullaire), des anomalies morphologiques atteignant une ou plusieurs lignées, avec une blastose inférieure à 20%.⁵ Une coloration de Perls permet de rechercher les sidéroblastes en couronne qui ne sont présents que dans certaines formes de SMD. La biopsie médullaire est utile en cas de doute diagnostique et donne des informations pronostiques par la présence éventuelle d'une fibrose médullaire. L'analyse du caryotype médullaire est primordiale. Elle permet de conforter le diagnostic dans les cas difficiles grâce à la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques typiques (délétion 5 ou 20, monosomie 7, délétion 17, trisomie 8) et est indispensable à l'établissement du score pronostique. Le tableau 1 reprend les différents examens indiqués lors de l'exploration d'un patient suspecté d'être atteint d'un SMD.

Tableau 1. Examens complémentaires dans les syndromes myélodysplasiques (SMD)
ASE: agents stimulant l'érythropoïèse.

Examens obligatoires

- Hémogramme avec réticulocytose
- Cytologie sur frottis sanguin
- Myélogramme avec coloration de Perls
- Biopsie de moelle
- Caryotype médullaire
- Exclusion d'autres causes d'anémie: carence en fer, acide folique ou vitamine B12, pathologies rénales ou hépatiques, hémolyse, syndrome inflammatoire, hypothyroïdie

Examens recommandés

- Dosage sérique d'érythropoïétine (avant traitement par ASE)
- Ferritinémie (avant support transfusionnel)
- Typage HLA du patient et de sa fratrie (avant allogreffe)
- Recherche d'un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH)

CLASSIFICATION

Classification diagnostique

La classification du groupe coopératif franco-américano-britannique (FAB), établie en 1976 puis revue en 1982, définit plusieurs sous-types de SMD. D'usage simple, elle a un impact pronostique.⁶ Elle sera remplacée en 2001 par la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), permettant une meilleure discrimination pronostique de chaque sous-type en précisant: 1) le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde; 2) le pourcentage de blastes médullaires et sanguins, la monocytose sanguine (qui doit être inférieure à 1000/µl) et 3) le rôle diagnostique de la cytogénétique (définissant, entre autre, un nouveau

sous-type, le syndrome myélodysplasique 5q-).⁷ Un pourcentage de blastes supérieur à 20% dans le sang ou la moelle osseuse définit une leucémie myéloïde aiguë, si bien que la classe AREB-T y disparaît. La leucémie myélo-monocytaire chronique correspond maintenant au SMD/SMP de la classification OMS (syndrome frontière entre syndrome myélodysplasique, et syndrome myéloprolifératif, SMP).

Le syndrome 5q- est une entité bien définie qui associe une anémie profonde, macrocytaire avec des taux leucocytaires et plaquettaires souvent normaux. L'évolution vers une LMA est rare et la survie souvent prolongée (médiane de 116 mois). Sur le plan cytologique, il est caractérisé par une hypoplasie de la lignée érythroïde, une dysmégacaryopoïèse remarquable (mégacaryocytes géants, monolobés) et un faible pourcentage de blastes (<5%). La seule anomalie cytogénétique consiste en une délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q).

En 2008, l'OMS a affiné les critères de sa précédente classification afin d'identifier des groupes de patients présentant une évolution homogène quant à leur survie, leurs risques de transformation en LMA et leurs réponses aux traitements. Cette classification est reprise dans le tableau 2.

Classification pronostique

L'évaluation pronostique repose depuis 1997 sur le score IPSS (International prognostic scoring system) dont le calcul combine trois critères: le nombre de cytopénies sanguines, le caryotype (valeur plus ou moins préjorative de certaines anomalies) et le pourcentage de blastes médullaires (tableau 3).⁸ Ce score est prédictif du risque de décès et de celui de transformation leucémique aiguë: 70% des SMD sont

Tableau 2. Classification des syndromes myélodysplasiques par l'Organisation mondiale de la santé

AREB-1: anémie réfractaire avec excès de blastes-1 ; AREB-2: anémie réfractaire avec excès de blastes-2; 5q-: syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5.

	Sang	Moelle
Anémie réfractaire	Anémie, absence de ou rares blastes	Dysplasie érythroblastique isolée <5% de blastes <15% de sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées <5% de blastes, pas de corps d'Auer < à 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie, absence de blastes	Dysplasie érythroblastique isolée <5% de blastes ≥ 15% de sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne	Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées myéloïdes <5% de blastes, pas de corps d'Auer ≥ 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	Cytopénies < 5% de blastes, pas de corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie uni- ou multilignée 5 à 9% de blastes Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2)	Cytopénies < 20% de blastes ± corps d'Auer, monocytose < 1000/µl	Dysplasie uni- ou multilignée 10 à 19% de blastes ± corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5: 5 q -	Anémie avec plaquettes normale ou augmentée < 5% de blastes	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés <5% de blastes, pas de corps d'Auer Délétion isolée (5q)
Syndrome myélodysplasique non classé	Cytopénies, absence de ou rares blastes, pas de corps d'Auer	Dysplasie de la lignée granuleuse ou mégacaryocytaire <5% de blastes, pas de corps d'Auer



Tableau 3. International prognostic scoring system (IPSS): index pronostique international dans les syndromes myélodysplasiques

	0 point	0,5 point	1 point	1,5 point	2 points
Blastes médullaires	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
Caryotype	Normal, -Y Del 5q Del 20q	Autre	Complexe (> 3 anomalies) Anomalies du chromosome 7		
Cytopénies	0/1 lignée atteinte	2/3 lignées atteintes			
Groupes de risque		Points	Survie moyenne		
Risque bas		0 point	11,8 ans		
Risque intermédiaire 1 (Int-1)		0,5-1 point	5,2 ans		
Risque intermédiaire 2 (Int-2)		1,5-2 points	1,8 an		
Risque élevé		≥2,5 points	0,3 an		

de faible risque (médiane de survie de huit ans) et 30% de risque élevé (médiane de survie de dix-huit mois). Certaines critiques de l'IPSS sont récemment apparues. Certains auteurs suggèrent de donner plus de valeur pronostique au caryotype qu'à la blastose. De plus, l'IPSS est initialement basé sur des variables cliniques évaluées au diagnostic ne permettant pas d'être appliquées lors de la progression de la maladie. Afin de répondre à cette dernière question, un nouvel index pronostique, le WHO classification – based pronostic scoring system (WPSS), est publié et intègre la dépendance transfusionnelle aux anciens critères de l'IPSS. Il sépare les patients en cinq groupes avec des médianes de survie de douze à 103 mois (tableau 4).⁹ Lors de l'utilisation de ce modèle, le pronostic initial d'un patient, établi au diagnostic, ne se modifie pas pour autant que son score ne change pas. Ce dernier doit être revu en cas de progression de la maladie. Le désavantage de ce nouvel index vient du caractère subjectif de certains de ses paramètres, comme celui des besoins transfusionnels qui peut varier selon le seuil transfusionnel choisi par le médecin. Récemment, tant l'IPSS que le WPSS ont fait l'objet de réévaluation avec davantage de patients et de recul. Ces versions révisées seront validées dans un futur proche et remplaceront les scores antérieurs.

Comorbidités

Ces scores pronostiques actuels ne tiennent pas compte des autres comorbidités des patients (comme les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale ou hépatique). L'évaluation correcte des comorbidités devient de plus en plus importante dans une décision clinique. L'index de comorbidité de Charlson et l'index de comorbidité utilisé dans la transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT-Cl) ont été proposés.

Récemment, Della Porta et coll.¹⁰ ont publié un index simple et spécifique pour les SMD qui est basé sur cinq différentes variables (tableau 5). Cet index a identifié trois groupes de patients avec différentes survies et risques d'une mort non leucémique. Leurs observations suggèrent que la comorbidité a une signification différente dans les sous-groupes cliniques des SMD (basés sur score WPSS). Chez les patients à faible risque, la présence de comorbidités affecte l'histoire naturelle des syndromes myélodysplasiques en augmentant directement le risque de décès. Chez les patients à haut risque, la pertinence clinique de la comorbidité légère ou modérée est inférieure à la sévérité du syndrome myélodysplasique. Par contre, les comorbidités influencent, chez ces patients, l'éligibilité aux traitements potentiels et la tolérance au traitement.

Tableau 4. WHO classification-based pronostic scoring system (WPSS): index pronostique intégrant le besoin transfusionnel

	0 point	1 point	2 points	3 points
Diagnostic OMS	AR, AR-SC, 5q-	CRDM, CRDM-RS	AREB-1	AREB-2
Caryotype	Normal, -Y Del 5q Del 20q	Autre	Complexe (> 3 anomalies) Anomalies du chromosome 7	
Hémoglobine diminuée (♂ < 9 g/dl, ♀ < 8 g/dl)	Non	Oui		
Groupes de risque		Points	Survie moyenne	
Très bas (0)		0 point	141 mois	
Bas (1)		1 point	66 mois	
Intermédiaire (2)		2 points	48 mois	
Elevé (3-4)		3-4 points	26 mois	
Très élevé (5-6)		5-6 points	9 mois	

OMS: organisation mondiale de la santé; AR: anémie réfractaire; AR-SC: anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne; CRDM: cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée; CRDM-SC: cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne; AREB-1: anémie réfractaire avec excès de blastes-1; AREB-2: anémie réfractaire avec excès de blastes-2; 5q-: syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5.

MDS-CI risque	Somme des scores	Proportion de patients	Survie des patients SMD, score WPSS bas/très bas		Survie des patients SMD, score WPSS intermédiaire		Survie des patients SMD, score WPSS élevé/très élevé	
			12 mois	24 mois	12 mois	24 mois	12 mois	24 mois
Faible	0	65%	99%	97%	99%	86%	73%	49%
Intermédiaire	1-2	29%	95%	89%	89%	71%	70%	46%
Elevé	>2	6%	74%	54%	40%	0%	43%	0%
		Comorbidités		Score final (si comorbidité présente)				
		Maladie cardiaque		2				
		Maladie hépatique (modérée ou sévère)		1				
		Maladie pulmonaire sévère		1				
		Atteinte rénale		1				
		Cancer		1				

SMD: syndromes myélodysplasiques

TRAITEMENT

Traitements supportifs

Le traitement symptomatique est essentiellement basé sur la transfusion de culots globulaires et plaquettaires ainsi que le traitement rapide des infections par une antibiothérapie appropriée. Un algorithme pour la prise en charge des différentes cytopénies est proposé en [figure 1](#). La prise en charge d'un patient atteint d'une myélodysplasie de risque élevé est résumée dans la [figure 2](#). Les transfusions plaquettaires au long terme deviennent rapidement ineffi-

caces suite à l'allo-immunisation. Il est donc indispensable de limiter ces transfusions aux seuls patients présentant un syndrome hémorragique ou devant subir un geste opératoire. Actuellement, plusieurs essais thérapeutiques évaluent l'utilité d'agents thrombopoïétiques (romiplostim, eltrombopag) chez les patients présentant un SMD de faible risque avec thrombopénie. Des taux de réponse de l'ordre de 45 à 55% ont été rapportés dans les premières séries de patients.^{11,12} Toutefois, ces produits peuvent entraîner une augmentation transitoire de la blastose médullaire et doivent

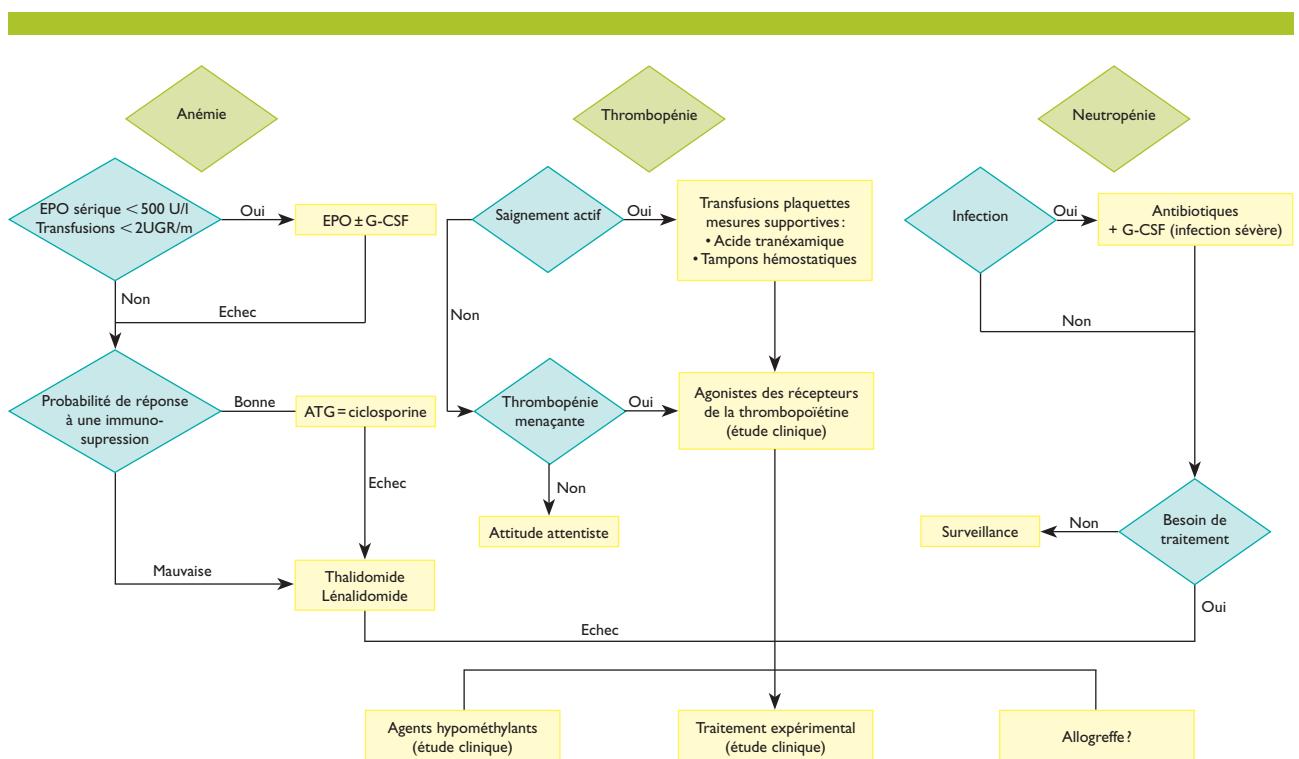


Figure 1. Algorithme pour le traitement d'un patient atteint d'une myélodysplasie de faible risque IPSS (International prognostic scoring system)

EPO: érythropoïétine; G-CSF: granulocyte colony stimulating factor; ATG: globuline antithymocyte.

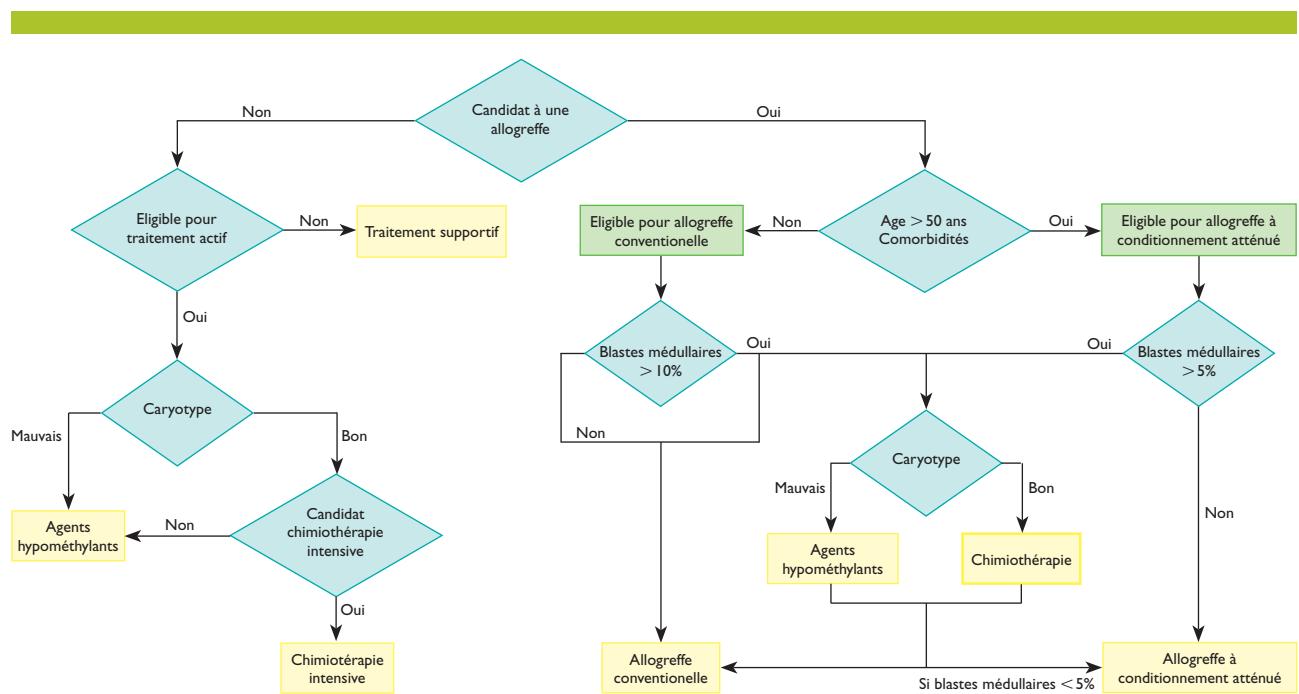


Figure 2. Algorithme pour le traitement d'un patient atteint d'une myélodysplasie de risque élevé

probablement être réservés aux cas sans excès de blastes et présentant un score IPSS bas (faible ou intermédiaire I).

Lorsque l'anémie est symptomatique, un traitement réduisant les besoins transfusionnels et permettant de maintenir un taux d'hémoglobine stable est indiqué. Un traitement par érythropoïétine (EPO) ou autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) est donc recommandé chez les patients ayant une anémie importante. Le rôle bénéfique des ASE dans les SMD de faible risque est démontré dans de nombreuses études, mais les ASE ne sont pas remboursés dans cette indication en Belgique. Environ 40% des SMD répondent adéquatement aux ASE, en particulier les patients dont le taux sérique EPO est inférieur à 200 U/l et ceux dont les besoins transfusionnels sont inférieurs à 2 unités/mois.^{13,14}

Les posologies utilisées sont, pour l'EPO alpha ou bêta, de 30 à 60000 UI par semaine et, pour la darbépoïétine alpha, de 150 à 300 µg/semaine. Il semble donc que, dans le cadre des SMD, des posologies plus élevées que celles utilisées lors du traitement de l'anémie rencontrée chez les patients atteints de tumeurs solides doivent être utilisées. La réponse au traitement est observée dans les huit à douze semaines qui suivent l'introduction des ASE. Passé ce délai, en cas d'inefficacité, le traitement doit être interrompu. En cas de réponse, le traitement est poursuivi de façon à maintenir un taux d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl. Un supplément en fer par voie intraveineuse pourrait être utile si le taux de saturation en fer de la transferrine est bas (<20%). L'addition de G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) (en deux à trois injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les globules blancs entre 5000 et 10000/µl) peut améliorer l'effet des ASE. Des taux de réponse pouvant atteindre 70% des cas de SMD de faible risque peuvent être obtenus, notamment lorsque le taux d'EPO

sérique est inférieure à 500 U/l et les besoins transfusionnels inférieurs à deux unités de globules rouges/mois.¹⁵

Un chélateur de fer peut être prescrit pour réduire le risque lié à la toxicité de la surcharge martiale au niveau hépatique, cardiaque et des glandes endocrines. En l'absence d'inflammation, le dosage de la ferritine sérique est un bon moyen pour évaluer la surcharge martiale de l'organisme. Il est recommandé de débuter un traitement chélateur lorsque le taux de ferritine est supérieur à 1000 ng/ml ou lorsque le patient a reçu plus de vingt concentrés érythrocytaires.¹⁶ Ce traitement n'est indiqué que pour les patients ayant un relativement bon pronostic, c'est-à-dire un IPSS faible ou intermédiaire I, ou ceux qui ont un IPSS plus élevé mais qui pourront bénéficier d'un traitement susceptible d'améliorer l'histoire naturelle de leur maladie comme une allogreffe ou un agent hypométhylant.¹⁷ Actuellement, le traitement chélateur du fer peut être effectué soit par voie parentérale par la déféroxamine (Desféréal), soit par voie orale par le déférasirox (Exjade). La déféroxamine nécessite une perfusion prolongée pour maintenir son efficacité. La dose quotidienne est habituellement de 40 mg/kg/jour. Elle peut être utilisée soit par voie sous-cutanée continue (par un perfuseur portable sur une période de huit à douze heures pendant la nuit), soit par injection sous-cutanée brève sur deux à trois minutes, une à deux fois par jour (efficacité moindre). L'administration de déféroxamine par voie intraveineuse lente, uniquement pendant les transfusions, est inutile. En Belgique, le déférasirox est actuellement remboursé dans les SMD pour la prévention de l'hémochromatose transfusionnelle, en cas d'intolérance ou d'inefficacité de la déféroxamine. La posologie de départ est de 20 mg/kg/j en une seule prise journalière, 30 minutes avant le repas, de préférence le matin en respectant scrupuleusement l'horaire de la prise du médicament. L'adap-



tation des doses se fait par paliers de 5 à 10 mg/kg en fonction de son efficacité. Un suivi des fonctions hépatiques et rénales est requis avec adaptation des doses en cas d'apparition de toxicités.

Traitements actifs

Allogreffe

Il existe actuellement un consensus pour dire que, chez tout patient avec un SMD de risque élevé, si l'âge et l'état général le permettent, l'allogreffe de cellules souches doit être discutée.¹⁷ L'efficacité de l'allogreffe myélo-ablative est bien démontrée dans les SMD.^{18,19} L'allogreffe, après conditionnement non myélo-ablatif (mini-greffe), est moins毒ique que l'allogreffe classique, mais en revanche elle est associée à un risque de rechute plus élevé.^{20,21} Pour cette raison, les patients de moins de 50 ans en bon état général bénéficient, en général, d'une allogreffe classique. Par contre, les sujets âgés de plus de 50 ans ou porteurs de comorbidités peuvent bénéficier d'une allogreffe à conditionnement atténué.

Il n'existe pas de consensus sur le type de conditionnement de la greffe, ni sur la nécessité d'un traitement par chimiothérapie avant la greffe. Le risque de rechute post-greffe semble élevé quand il existe un excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe, surtout en cas de greffes après conditionnement atténué.^{21,22} Dans les formes avec excès de blastes et caryotype normal, une chimiothérapie intensive paraît efficace avec des taux de rémissions de plus de 50%.²³ Les patients porteurs d'un SMD avec caryotype anormal, notamment anomalie du 7 ou caryotype complexe, connus pour leur mauvaise réponse à la chimiothérapie classique, bénéficieront plutôt d'un traitement initial par agents hypométhylants.^{24,25}

Une étude rétrospective analysant l'impact sur la survie du délai entre le diagnostic et la greffe a démontré que les patients ayant un IPSS intermédiaire 2 ou élevé tirent un bénéfice d'une allogreffe précoce (précédée ou non d'un traitement par chimiothérapie ou agents hypométhylants).²⁶ Chez les patients porteurs d'un score IPSS faible, le risque associé à l'allogreffe immédiate dépasse statistiquement le bénéfice attendu.²⁶ Les données sont moins claires pour les patients de risque intermédiaire 1, chez qui le moment de réalisation de l'allogreffe doit donc être minutieusement discuté en fonction des autres facteurs de risque, comme, par exemple, la présence de cytopénies profondes soumettant le patient à des risques infectieux ou d'allo-immunisation dans le cadre des transfusions itératives pouvant compromettre la faisabilité d'une greffe différée.¹⁷

Chimiothérapie intensive

Les résultats obtenus avec les chimiothérapies intensives (association d'anthracyclines et de cytosine arabinoside) sont décevants, en particulier chez les patients présentant des caryotypes défavorables et chez les sujets âgés avec des taux de réponse plus faibles que dans les LMA de novo, des taux de rechute élevés et une survie globale souvent inférieure à un an.^{23,27} Ce type de traitement garde encore une place chez les patients jeunes avec une blastose médullaire élevée (> 10%) et porteurs d'un caryotype normal (ou au moins non défavorable). Le but thérapeutique recher-

ché est d'obtenir la meilleure réponse possible avant l'allogreffe.

Agents déméthylants

Les résultats d'une grande étude de phase III ont montré que l'azacytidine, un agent hypométhylant, améliorait significativement la survie des patients porteurs d'un SMD de haut risque par rapport aux autres traitements disponibles (médiane de survie vingt-quatre mois vs quinze mois).²⁸ Le bénéfice en survie avec l'azacytidine semble lié à un taux moindre de transformation en LMA et à des réponses plus prolongées. L'azacytidine donne des réponses particulièrement intéressantes en cas d'anomalies cytogénétiques, notamment des chromosomes 7, 8, et en cas de cytogénétiques complexes. Sa posologie usuelle est de 75 mg/m²/jour pendant sept jours consécutifs. Administré par voie sous-cutanée, ce traitement peut être réalisé en hôpital de jour. Les cycles sont réalisés tous les 28 jours et un minimum de quatre à six cycles doit être réalisé avant de pouvoir évaluer la réponse thérapeutique. En cas de réponse définie selon les critères de l'International working group (IWG), le traitement est poursuivi jusqu'à progression; dans le cas contraire, il probablement inutile de poursuivre au-delà de six cycles.

La décitabine, autre agent hypométhylant, a démontré son efficacité, en améliorant les taux de réponse et en diminuant le risque de progression vers une LMA lors d'une étude américaine de phase III.²⁹ Par contre, une étude européenne (critiquable sur le plan méthodologique) n'a démontré aucun avantage sur la survie globale, de sorte que la décitabine n'est pas recommandée dans le traitement de première intention des SMD.³⁰

Agents immunomodulateurs

Le traitement des syndromes myélodysplasiques 5q- consiste à corriger l'anémie, voire les éventuelles autres cytopénies. En première intention, le traitement de l'anémie reste basé sur l'utilisation d'une érythropoïétine selon les modalités appliquées dans les autres SMD. Toutefois, la réponse à l'érythropoïétine est souvent inférieure à celle observée dans les autres catégories de SMD. En l'absence de réponse ou en cas de récidive, le traitement fait alors appel à l'utilisation du lénalidomide (Revlimid). Plusieurs études ont démontré l'efficacité de ce traitement dans les syndromes myélodysplasiques 5q-, notamment lorsque la délétion 5q- est isolée.³¹ Dans cette indication, la posologie est nettement moindre que celle utilisée en cas de myéome (5 mg/jour en continu ou 5 à 10 mg/jour, trois semaines sur quatre). La durée de traitement est au minimum de quatre mois, délai nécessaire pour voir apparaître une réponse thérapeutique. Passé ce délai, la poursuite du traitement chez les patients répondeurs n'est pas clairement définie. Il est cependant recommandé, chez ces patients et en l'absence d'effets secondaires, de poursuivre le traitement. Le lénalidomide est susceptible d'induire une neutropénie et/ou une thrombopénie importante, justifiant une surveillance étroite. Dans une étude de phase II étudiant le lénalidomide dans d'autres types de SMD, le taux de correction de l'anémie semble être de l'ordre de 30%.³²

La thalidomide permet de corriger l'anémie dans 30% des

cas résistant aux ESA, essentiellement en l'absence de blastose médullaire excessive.³³ Elle est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie. Au-dessus de 100 mg/jour, elle est souvent mal tolérée dans cette population généralement très âgée (sommolence, constipation, neuropathie périphérique), ce qui rend son utilisation difficile au-delà de quelques mois de traitement.

Agents immunosupresseurs

Dans certains SMD, les cytopénies sont d'origine immune, suite à des proliférations oligoclonales de lymphocytes T ayant une activité inhibitrice sur les cellules souches hématopoïétiques. Cette réaction immune est réversible après traitement par sérum antilymphocytaire, de sorte qu'on peut faire appel à ce type d'agents chez certains patients. Les taux de réponse rapportés avec cette approche thérapeutique se situent entre 30 à 40%.³⁴ Le sérum antilymphocytaire semble particulièrement bénéfique pour les patients jeunes (<60 ans) avec un SMD à moelle pauvre, faiblement transfusés, porteurs du HLA DR15 ou ayant un petit clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne asymptomatique associé.^{34,35}

Adresses

Drs Jo Caers, Christophe Bonnet, Bernard de Prijck et Yves Beguin

Service d'hématologie clinique

Département de médecine

CHU Sart-Tilman

Université de Liège

Drs Jo Caers et Yves Beguin

Laboratoire d'hématologie, GIGA

Université de Liège

4000 Liège, Belgique

jo.caers@chu.ulg.ac.be

cbonnet@ulg.ac.be

bernard.deprijck@chu.ulg.ac.be

yves.beguin@chu.ulg.ac.be

Drs Carlos Graux

Service d'hématologie

Département de médecine

UCL Mont-Godinne

5530 Yvoir, Belgique

carlos.graux@uclovain.be

Implications pratiques

➤ Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace menant à des cytopénies et une dysplasie médullaire, avec éventuellement une blastose médullaire et par une probabilité marquée de transformation en leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

➤ Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est, à ce jour, potentiellement curative dans les SMD. En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à «haut risque», qui comprennent les patients ayant un score IPSS (International prognostic scoring system) élevé et intermédiaire II, de ceux à «faible risque», associant les patients à risque faible et intermédiaire I de l'IPSS.

➤ Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections, reste fondamental dans la plupart des SMD. Un traitement par érythropoïétine (EPO) pourrait réduire les besoins transfusionnels et maintenir un taux d'hémoglobine stable. Un taux sérique d'EPO supérieure à 200 U/l ou un besoin transfusionnel supérieur à deux unités/mois indique une mauvaise réponse à l'érythropoïétine instaurée

➤ L'azacytidine, un agent hypométhylant, améliorait assez nettement la survie des SMD de haut risque. Contrairement au traitement par chimiothérapie intensive, l'avantage de l'azacytidine était observé, quels que soient notamment le type OMS (Organisation mondiale de la santé), le caryotype, etc.

➤ Dans les SMD avec une délétion 5q-, le lénalidomide est à considérer comme un traitement de seconde ligne dans cette situation, après échec d'un traitement par érythropoïétine

➤ Une chélation du fer adéquate, recommandée lorsque le taux de ferritine est supérieur à 1000 ng/ml chez des patients ayant un IPSS faible ou intermédiaire I, peut prolonger la survie dans les SMD de faible risque, multitransfusés

Bibliographie

- Malcovati L, Nimer SD. Myelodysplastic syndromes: Diagnosis and staging. *Cancer Control* 2008;15(Suppl.4):4-13.
- * Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes – Coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005;352:536-8.
- Mufti GJ. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:543-57.
- Tassin F, Hermann JP, Schaaf-Lafontaine N, et al. Myelodysplastic syndromes: Preleukemic syndromes. *Rev Med Liège* 1998;53:357-62.
- * Brunning RD, Germing U, Le Beau MM, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. Lyon: IARC;2008.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
- * Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
- ** Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25:3503-10.
- Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extrahematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:441-9.
- Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2010;28:437-44.
- Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2011;117:992-1000.
- Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: Results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern cooperative oncology group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-400.
- Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: Proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99:344-51.
- Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, 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;120:1037-46.
- Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: Iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:91-6.
- ** Stone RM. How I treat patients with myelodys-



- plastic syndromes. *Blood* 2009;113:6296-303.
- 18** de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: A report on behalf of the Chronic leukaemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000;110:620-30.
- 19** Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002;100:1997-2004.
- 20** Ho AYL, Pagliuca A, Kenyon M, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood* 2004;104:1616-23.
- 21** Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006;108:836-46.
- 22** Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: Outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National marrow donor program. *Blood* 2002;99:1943-51.
- 23** Gardin C, Chaibi P, de Revel T, et al. Intensive chemotherapy with idarubicin, cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with secondary and therapy-related acute myelogenous leukemia. Club de réflexion en hématologie. *Leukemia* 1997;11:16-21.
- 24** Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, et al. Hypomethylating therapy in patients with AML and high-risk MDS and chromosome 5 and 7 abnormalities is associated with an improved outcome compared to conventional chemotherapy. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112:2955.
- 25** Lim Z, Ho AYL, Samuel J, et al. Outcomes of MDS patients with chromosome 7 abnormalities treated with 5-Azacytidine. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110:1449.
- 26** Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-85.
- 27** Wattel E, de Botton S, Luc Lai J, et al. Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: Incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *Br J Haematol* 1997;98:983-91.
- 28** * Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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;10:223-32.
- 29** Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794-803.
- 30** Wijsmans P, Suciu S, Baila L, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: Final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS study groups. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112:226.
- 31** * List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
- 32** Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-I risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
- 33** Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98:958-65.
- 34** Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505-11.
- 35** Lin ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007;21:1436-41.

* à lire

** à lire absolument