

CONSENSUS FRANÇAIS SUR LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (SMD) ET LA LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE : DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS, TRAITEMENT

Mise à jour 2015

Par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

Groupe de travail : P Fenaux*, L Ades M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, A Guerci- Bresler, E Gyan, M Robin, T Prebet, R Itzykson, T Cluzeau, S Natarajan- Amé, A Stamatoullas, E Wattel, S Park, O Beyne Rauzy, E Solary, D Bordessoule, F Isnard, B Quesnel, I Yakoub Agha ,A Toma, S Thépot, T Braun, C Gardin, S Chèze, J Delaunay, S Dimicoli, O Kosmider, A Renneville, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, F Dreyfus, (*coordonnateur)

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes , caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. De plus, les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques de l'adulte.

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100.000 personnes et par an et de 80/100 000 après 75 ans. Leur étiologie est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas toutefois, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais, etc.).

Ce texte s'efforce d'être un consensus entre hématologistes cliniciens et biologistes français sur le sujet, concernant les examens à effectuer devant un syndrome myélodysplasique

suspecté ou confirmé, les classifications à appliquer, tant sur le plan diagnostique que pronostique, et enfin le traitement qui peut être proposé.

I. BILAN DIAGNOSTIQUE

A. Aspects cliniques

L'interrogatoire et l'examen clinique évalueront avant tout le retentissement des cytopénies :

- Retentissement clinique de l'anémie, notamment par rapport au taux d'Hb du patient, tenant compte également de son âge et des comorbidités fréquentes à cet âge (pathologies vasculaires, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire principalement). Les conséquences cliniques de l'anémie restent les symptômes les plus fréquents dans les SMD, qui gênent souvent la qualité de vie du patient, ce d'autant qu'elles peuvent être insuffisamment prises en compte, ou trop facilement rapportées à l'âge

- Antécédents infectieux et leur gravité - Antécédents ou signes hémorragiques , qui peuvent parfois exister même en cas de neutropénie ou thrombopénie modérée, du fait d'un déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles ou des plaquettes, respectivement

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront également :

- l'ancienneté des cytopénies (sur des numérations antérieures) permettant d'apprécier l'évolutivité du SMD

- des agents étiologiques (radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle au benzène ou à ses dérivés, aux radiations ionisantes, aux explosions nucléaires françaises à Reggane (Algérie) puis à Mururoa) dont les derniers peuvent faire l'objet d'une déclaration comme maladie professionnelle ouvrant droit à indemnisation

- un terrain familial avec un ou plusieurs membres de la famille atteint(s) de SMD, LAM, aplasie médullaire voire thrombopénie inexplicquée devant faire suspecter une mutation

constitutionnelle sous jacente (portant sur les gènes GATA 2, RUNX 1, CEBPa, TERC, TERT), même si cela est rare

- des signes de pathologie dysimmunitaire associés, particulièrement fréquents dans les SMD (arthropathie à caractère inflammatoire, vascularite, polychondrite, voire colite inflammatoire etc.)

- des tuméfactions des OHP superficiels (même s'ils sont rares en dehors de la splénomégalie dans la LMMC et parfois dans les ARSI)

- les médicaments concomitants

B. Examens biologiques (tableau 1)

1. Niveau 1 : examens considérés comme obligatoires

L'hémogramme avec le taux des réticulocytes, l'analyse cytologique du frottis sanguin (s'attachant notamment à un décompte précis des monocytes, et la recherche attentive d'un petit nombre de blastes et des signes de dysplasie) et *le myélogramme* avec évaluation de la richesse médullaire, décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne, sont bien entendu indispensables au diagnostic.

- Contrairement aux recommandations faites aux Etats Unis et dans la plupart des pays européens, la majorité des centres français considèrent que la *biopsie ostéo-médullaire* (BOM) n'est pas toujours nécessaire au diagnostic de SMD, sauf en cas de doute diagnostique ou de moelle pauvre à l'aspiration rendant le diagnostic différentiel difficile, notamment avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose. Selon certains auteurs, la dysmyélopoïèse, notamment la dysmégacaryopoïèse, est mieux décrite avec la BOM. Par contre, l'évaluation du pourcentage de blastes doit être effectuée sur le frottis de ponction médullaire, l'évaluation étant toujours plus imprécise à la BOM, y compris après immunomarquage du CD 34

- *Le caryotype médullaire* doit être systématique,. En cas d'échec (moins de 20 mitoses observées, si elles sont toutes normales) il peut être utile de renouveler le prélèvement si ceci a des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient.

Après deux échecs consécutifs, il est important d'avoir recours à la FISH, qui recherchera particulièrement une monosomie 7, une trisomie 8 et, en cas d'aspect morphologique évocateur une délétion 5q ou une inversion 3q, du fait des implications pronostiques et parfois thérapeutiques de ces anomalies. L'analyse par FISH sera également effectuée si seulement ou une 2 mitoses anormales ont été observées, pour confirmer l'existence d'un clone pathologique

- Devant des signes d'évolutivité (aggravation des cytopénies, apparition de nouvelles cytopénies, d'une blastose circulante même modeste ou d'une myélémie), il est indispensable de refaire un myélogramme et un caryotype médullaire si celui-ci peut avoir une conséquence thérapeutique. En cas d'échec de cet examen cytogénétique, il est fortement recommandé de rechercher une monosomie 7 et une trisomie 8 par FISH.

Examens supplémentaires :

Doivent être systématiques :

-Ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel, car elle reste en routine le meilleur paramètre d'évaluation et de suivi de l'hémosidérose transfusionnelle.
- Examens nécessaires à visée de diagnostic différentiel ou pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie : carence en fer(dosage de sidérémie, de la saturation de la transferrine de la ferritinémie), folates sériques et érythrocytaires, vitamine B 12 sérique, créatininémie, bilan biologique hépatique, recherche d'un syndrome inflammatoire, bilirubinémie et haptoglobine, TSH, sérologies VIH, hépatites B et C.
Par ailleurs dans les SMD traités par EPO, il peut être utile de vérifier en cas d'échappement non expliqué par une évolution évidente du SMD l'absence de carence en fer et en folates

induites par la stimulation de l'érythropoïèse (et éventuellement la présence d'anticorps anti EPO, même si la survenue de ces derniers est tout à fait exceptionnelle).

- Le typage HLA du patient et de sa fratrie s'il a moins de 70 ans sauf contre-indication manifeste à une allogreffe, cette dernière pouvant être une option thérapeutique à un moment ou un autre de l'évolution des SMD. Par ailleurs, il est utile dans le cas où un traitement immunosuppresseur est envisagé, car la présence du HLA DR 15 semble un facteur favorable de réponse à ce traitement.

-Le phénotypage érythrocytaire (système Rhésus complet et Kell) est indispensable. Chez les patients régulièrement transfusés, un phénotypage étendu, comportant les déterminations dans les groupes FY1, JK1, MNS3 et MNS4, est fortement recommandé.

2. Niveau 2 : examens recommandés au moins dans certaines situations

a) *Le dosage sérique d'EPO* dans les SMD de faible risque ou intermédiaire I selon l'IPSS classique, qui est un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), incluant EPO recombinante alpha et bêta, et Darbepoïétine) était considéré jusque récemment comme systématique avant d'entreprendre ce traitement. En se basant sur l'absence de technique standardisée de dosage, le fait que les taux élevés sont maintenant assez rares dans les SMD de faible risque avec anémie récente, et que certains patients à taux élevé (y compris supérieur à 500U/l) répondent aux ASE, la Haute Autorité de Santé a proposé de ne pas exiger ce dosage comme prérequis pour un traitement par ASE.

b) *recherche d'un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) caractérisé par la perte d'expression de protéines à ancrage glycosyl phosphatidylinositol (GPI) est recommandée*

en particulier dans les formes de SMD hypoplasiques sur les populations granulocytaires, monocytaires et/ou érythroïdes du sang.

c) *-Mutations constitutionnelles* : Dans un contexte familial de SMD et/ou LAM et/ou aplasie médullaire et en l'absence de maladie génétique connue (type anémie de Fanconi), la recherche de mutations germinales de *GATA2*, *RUNX1*, *CEBPA*, *TERC*, *TERT*, voire *ANKRD26* est indispensable

d) *recherche de mutations somatiques*

A l'heure actuelle, la place de la recherche de mutations somatiques dans la prise en charge des SMD, et notamment leur impact sur la décision thérapeutique, reste incertaine. Les quelques exceptions où la découverte d'une mutation pourrait avoir dès à présent un impact sur le traitement sont toutefois :

-Les SMD de faible risque avec del 5q où la présence d'une mutation du gène TP 53 (codant pour la protéine p53) semble conférer une résistance au lénalidomide et un risque accru d'évolution en LAM, pouvant amener à renforcer rapidement le traitement. En revanche, la détection de p53 en immunocyto- ou histochimie sur moelle ne peut se substituer à la recherche de la mutation du gène, du fait de l'absence de corrélation stricte entre expression de la protéine et mutation du gène

-La LMMC où la présence d'une mutation d'ASXL1 semble aggraver de façon indépendante le pronostic.

-Les LMMC 2 (avec plus de 10% de blastes médullaires) avec caryotype normal , où la découverte d'une mutation NPM1 ou FLT3 ITD suggère une forme frontrière avec une LAM, et peut conduire à envisager un traitement par chimiothérapie intensive.

-Les suspicions de SMD avec myélofibrose, où la découverte de mutations de JAK2, MPL ou CAL-R pourrait plus orienter vers une splénomégalie myéloïde.

La recherche de ces mutations est faite par des laboratoires spécialisés (voir plus bas).

e) *Tumorothèque*: la constitution d'une tumorothèque au diagnostic et en cas de signes d'évolutivité est fortement recommandée. Ceci implique d'informer le patient et de faire signer au préalable au patient un consentement informé qui, dans l'état actuel de la législation, peut être « général », autorisant que des prélèvements soient conservés « à des fins d'examens ultérieurs, notamment pour la recherche ». Cette tumorothèque comportera idéalement : une cellulothèque (cellules mononucléées congelées en DMSO, la conservation d'acides nucléiques (ADN sous la forme de culots cellulaires secs et ARN à partir de cellules lysées en milieu d'extraction dédié), les culots des examens cytogénétiques du patient et une sérothèque.

Il est par ailleurs recommandé d'inclure les données clinico-biologiques des patients dans le registre national des SMD ([www .myelodysplasie.net](http://www.myelodysplasie.net)) accessible par internet et autorisé par la CNIL) après recueil d'un consentement écrit

3. Niveau 3 : examens spécialisés dont l'intérêt pour le diagnostic et la prise en charge du patient reste à ce jour en général à confirmer

a) *recherche de mutations somatiques* (en dehors des cas définis dans le niveau 2)

Des mutations somatiques sont observées dans 80% des SMD (voire proche de 90% si on utilise un panel élargi de gènes (50 gènes) et dans plus de 90% des LMMC.

- Les plus fréquentes touchent les gènes impliqués dans la régulation épigénétique de la transcription (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1, IDH2, UTX), l'épissage (SF3B1, mutation observée dans 80% des anémies sidéroblastiques, SRSF2, ZRSF2, U2AF1), la transcription (RUNX1, TP53, ETV6, BCOR) et plus rarement les

gènes des cohésines (STAG1, STAG2, RAD21, SMC1, SMC3A)

- A l'inverse, les mutations portant sur les gènes impliqués dans la signalisation : FLT3-ITD, CKIT, JAK2, CBL, KRAS, MPL, NPM1 sont rares dans les SMD, en dehors des mutations de NRAS et, dans les ARSI avec thrombocytose, la mutation de JAK2 . La découverte de ces mutations doit plus orienter vers une LAM ou un syndrome myéloprolifératif. La présence des mutations FLT3-ITD ou NPM1, peut annoncer la transformation en LAM. La mutation de CAL-R est également rare, orientant plutôt vers un syndrome myéloprolifératif
- Dans les LMMC, en plus des mutations épigénétiques, (principalement TET2 et ASXL1) et des mutations des gènes d'épissage (surtout SRSF2) , les mutations affectant la voie RAS sont fréquentes dans les formes prolifératives (NRAS, KRAS, BRAF, NF1, CBL)
- Les mutations de SETPB1 sont à rechercher en cas de leucémie myéloïde chronique atypique.

Dans de rares cas, où la morphologie ne permet pas formellement le diagnostic de SMD, et où le caryotype est normal, la découverte d'au moins 2 mutations oriente vers le diagnostic de SMD dans un contexte évocateur. En effet une mutation de TET2 , DNMT3A voire ASXL1 peut être observée chez certains sujets normaux (surtout âgés) dans le cadre d'une hématopoïese clonale, en dehors de toute hémopathie.

Par ailleurs, la valeur prédictive de ces mutations se précise :

- Le nombre de gènes mutés rente a un impact pronostique péjoratif.
- Certaines mutations ont un impact pronostique négatif indépendant du nombre de gènes mutés et des autres facteurs pronostiques: les mutations d'ASXL1 sont les plus caractéristiques.
- D'autres mutations semblent avoir au contraire un impact favorable sur l'évolution: SF3B1, CALR, TET2.
- La présence de mutations du gène TET2 (au moins en l'absence de mutation d'ASXL1) semble associée à une meilleure réponse à l'azacitidine.

La présence de mutations n'intervient pas encore de façon déterminante dans la décision thérapeutique en routine, sauf peut-être dans les cas décrits dans le niveau 2. La situation pourrait évoluer rapidement dans les années qui viennent. Outre les situations décrites dans le niveau 2, citons tout particulièrement :

- les ARS-T, où la présence d'une mutation de JAK2 ou de MPL augmenterait le risque thrombotique
- plus généralement chez les patients avec score IPSS classique de « faible risque », mais dont le score IPSS révisé est plus grave, la présence d'une ou plusieurs mutations défavorables aggrave le pronostic et pourrait constituer un argument supplémentaire pour renforcer le traitement.

Sur le plan technique : l'examen est fait par des laboratoires très spécialisés. Le plus souvent, on proposera des techniques de type « next generation sequencing » (NGS) analysant un panel de 25 gènes environ, largement communs à ceux mutés dans les des LAM et SMP, comportant principalement les gènes : JAK2, KIT, CBL, FLT3, SETBP1, RIT1, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, TET2, EZH2, BCOR, BCORL1, TP53, RUNX1, SF3B1, CSF3R, ASXL1, NRAS, KRAS, U2AF1, SRSF2, PTPN11, CEBPA, WT1, ZRSR2.

Toutefois, lorsqu'on veut analyser un gène ou un nombre limité de gènes, la technique classique en Sanger, plus facilement réalisable par des laboratoires non spécialisés, reste valable même si elle est moins sensible.

b) Immunophénotypage sur moelle

Des anomalies immunophénotypiques des cellules myéloïdes sanguines et médullaires des différentes lignées sont habituelles dans les SMD. Dans des équipes très entraînées à cette technique pour les SMD, assez peu nombreuses en France, elles contribuent au diagnostic de SMD lorsque la morphologie est incertaine et le caryotype normal. Ainsi le score d'Ogata permet de prédire le diagnostic de SMD sur la base d'une diminution des progéniteurs B CD34+CD19+ et de l'expression de marqueurs aberrants, du profil d'expression du marqueur CD45 sur les progéniteurs CD34+ et d'une diminution de la granularité (SSC) avec une sensibilité de 69% et une

spécificité de 92%. Le « RED-score », basé sur la détection de la dysérythropoïèse par une augmentation des coefficients de variation du CD36 et du CD71 sur les érythroblastes médullaire, lorsqu'il est combiné au score d'Ogata, améliore la prédiction de diagnostic de SMD avec une sensibilité de 88%.

La valeur pronostique de l'immunophénotype dans les SMD a été suggérée par plusieurs travaux. L'immunophénotypage pourrait notamment prédire la réponse à certains traitements. Ainsi la présence de marqueurs aberrants sur les blastes semble prédictive d'une mauvaise réponse aux traitements par ASE ou agents hypométhylants, même si ceci est à confirmer de façon prospective

C) cas particulier de la LMMC

La leucémie myélomonocytaire chronique reste définie par les critères de l'OMS (tableau 2). Le diagnostic est évoqué sur une monocytose > 1G/L pendant plus de 3 mois, qui en principe doit dépasser 10% des leucocytes à la formule leucocytaire.

Le bilan clinique et biologique est globalement similaire à celui des SMD. La définition de l'OMS impose d'écarter :

- Une forme trompeuse de LMC en vérifiant l'absence de gène de fusion BCR-ABL.
- S'il existe une éosinophilie, il faut rechercher en FISH un réarrangement de PDGFR1, PDGFRB ou FGFR1, même si ces anomalies sont très rares.

Les mutations les plus fréquentes affectent les gènes TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1 et la voie RAS. Comme dit plus haut, les mutations d'ASXL1 méritent d'être recherchées car elles aggravent le pronostic.

II. CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET CRITERES DE REPONSE

A) *Classifications diagnostiques*

Il est recommandé de classer les patients selon la classification OMS (tableau 2 : OMS). Même si cette classification a éliminé du cadre des SMD les LMMC et les AREB-T, ces 2 entités constituent des formes frontières ou en transition, et sont encore incluses dans de nombreux essais cliniques dans les SMD, ce d'autant que l'AMM de l'azacitidine s'étend à ces 2 formes. Il convient notamment d'effectuer dans les AREB-T (mais également chez les patients ayant une blastose autour de 20%, soit limite entre LAM et SMD avec excès de blastes) et les LMMC ayant plus de 10% de blastes médullaires une confrontation entre les données hématologiques (ancienneté des cytopénies et rapidité de l'évolution notamment de la blastose médullaire, dysplasie multilignée, présence de corps d'Auer dans les blastes) cytogénétiques (présence ou non d'un caryotype « du type SMD » avec del 5q, -7, caryotype complexe), voire moléculaire (présence de mutations du type LAM comme NPM1 ou FLT3 ITD). Ces données permettront de déterminer si, très schématiquement, le patient est plutôt porteur d'une forme d'évolution rapide sans anomalie cytogénétique de type SMD pour laquelle de nombreux auteurs préconisent une chimiothérapie intensive de type LAM (même si la blastose médullaire ne dépasse pas 20%) ou s'il s'agit plutôt de l'évolution relativement lente d'un SMD ancien, avec caryotype défavorable, pour laquelle beaucoup d'auteurs recommanderont plutôt à l'heure actuelle un traitement par hypométhylants .

B) *Classifications pronostiques*

Il est indispensable de classer les patients selon la classification IPSS « classique » en risque faible, intermédiaire I, intermédiaire II et élevé (tableau 3 : IPSS). Il est habituel de regrouper les risques faible et intermédiaire I en « faible risque »

et les risques intermédiaire II et élevé en « haut risque », cette séparation étant très souvent utilisée pour le choix des approches thérapeutiques, tout particulièrement dans les essais cliniques. Cette classification en IPSS « classique » reste d'autant plus indispensable que l'AMM des différents médicaments disponibles dans les SMD est généralement basée sur cette classification

Récemment est en effet apparue une révision du score IPSS (tableau 4 : IPSS- R) qui prend en compte les mêmes paramètres que l'IPSS mais avec une classification cytogénétique différente, et des valeurs seuil différentes pour les blastes médullaires et les cytopénies, et qui donne plus de poids au caryotype. Il est important de l'utiliser systématiquement, notamment pour les patients dont l'IPSS classique est faible ou intermédiaire 1, car 25% environ d'entre eux se retrouvent classés en IPSS révisé plus grave, c'est à dire intermédiaire voire élevé. Il est probable que, chez certains au moins de ces patients, la conduite thérapeutique doive être à l'avenir adaptée à cette gravité supplémentaire

Il faut noter que l'IPSS révisé, comme l'IPSS « classique », ne prend pas en compte certains facteurs pronostiques notamment :

- l'existence d'une dysplasie multilignée, en rappelant toutefois le caractère en partie subjectif de son appréciation,
- l'existence d'une myélofibrose qui, pour un grade OMS ≥ 2 , est péjorative (ce qui souligne l'intérêt de la réalisation d'une biopsie médullaire, au moins une fois au diagnostic),
- l'existence de mutations somatiques. Comme dit précédemment, elles ne contribuent toutefois à ce jour à la décision thérapeutique que dans un nombre limité de cas.

C) Critères de réponse

Il est indispensable d'utiliser ceux de l'IWG version 2006 qui définissent, à côté des réponses classiques de rémission complète et partielle (y compris cytogénétique), « l'amélioration hématologique » (hematological improvement ou HI) sur chacune des lignées myéloïdes (tableau 5), et qui peut prendre aussi en considération l'amélioration de la qualité de vie, mesurée par des tests maintenant couramment utilisés (FACT-AN, QLQC30...)

Cette prise en compte de « l'amélioration hématologique » semble importante, car des travaux suggèrent que l'azacitidine puisse améliorer la survie des patients obtenant une amélioration hématologique en l'absence de RC ou RP.

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES

A) approche générale

Il existe un consensus sur le fait que l'attitude thérapeutique doit être guidée par certains éléments clé :

- Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à ce jour potentiellement curative dans les SMD. Elle implique toutefois l'existence d'un donneur, un âge généralement inférieur à 65 – 70 ans, l'absence de comorbidités majeures et un SMD de risque suffisamment élevé pour que le bénéfice ne soit pas contrebalancé par la toxicité. Si habituellement l'allogreffe n'est retenue que pour les SMD de risque IPSS int 2 ou élevé, il est possible qu'elle bénéficie également à certains patients de risque IPSS plus faible, en particulier chez ceux de score IPSS-R au moins intermédiaire, ou ayant une thrombopénie sévère, ou une anémie résistant à tous les traitements, ou à un SMD avec del 5q isolée avec mutation de p53, mais ceci devra être démontré dans des études prospectives.

-En dehors de l'allogreffe, on sépare généralement les patients en fonction de l'IPSS classique en « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé et intermédiaire II, et ceux à « faible risque » associant les patients à risque faible et intermédiaire I de l'IPSS. D'une façon générale et peut être un peu schématique, on essaiera quand c'est possible chez les patients de risque élevé d'appliquer des traitements visant à empêcher ou au moins ralentir l'évolution globale de la maladie tandis que, chez les patients de faible risque, le traitement visera surtout à corriger les cytopénies, surtout l'anémie. Comme vu plus haut, toutefois, les autres facteurs pronostiques et surtout l'IPSS révisé permettent de reclasser certains patients de risque faible en patients de risque plus élevé, pouvant amener à proposer dans certains cas des traitements plus intensifs.

-Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires, le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre et les transfusions de plaquettes en cas de thrombopénie profonde avec manifestations hémorragiques reste fondamental dans la plupart des SMD.

B) approche détaillée

Les principales propositions thérapeutiques du consensus figurent sur les tableaux 6, 7 et 8. On peut insister ici sur certains éléments :

1. Patients candidats à l'allogreffe (tableau 6)

Si elle reste le seul traitement potentiellement curatif à l'heure actuel des SMD, l'allogreffe comporte certaines incertitudes :

a) Quel conditionnement effectuer ?

Les patients les plus jeunes et sans comorbidités (index de comorbidité < 2), pourront bénéficier d'un conditionnement myélo-ablatif. Il est cependant rarement appliqué, compte tenu de l'âge de la grande majorité des SMD candidats à l'allogreffe. La plupart des patients auront donc un conditionnement d'intensité réduite. Des conditionnements séquentiels associant une chimiothérapie intensive suivie d'un conditionnement d'intensité réduite ont donné des résultats intéressants chez des patients à haut risque de rechute, y compris chez des patients relativement âgés et avec comorbidités. Le bénéfice de cette stratégie reste à tester prospectivement.

b) Faut-il faire l'allogreffe d'emblée ou la faire précéder d'un traitement et en particulier d'une chimiothérapie intensive ou d'un agent hypométhylant ?

Il n'existe pas d'études prospectives pour répondre à cette question, les quelques études prospectives menées ayant été des échecs faute d'inclusions en nombre suffisant. On peut se baser sur quelques éléments :

- Lorsque le taux de blastes médullaires est faible (<5-10%), la greffe est habituellement proposée d'emblée. Lorsqu'il existe un net excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe (schématiquement $\geq 10\%$), le risque de rechute post-greffe est élevé. Il est généralement admis qu'un traitement préalable par chimiothérapie intensive ou agents hypométhylants est utile pour réduire la blastose médullaire (en l'absence d'études prospective comparatives, il s'agit d'un consensus).

- La chimiothérapie intensive prégreffe est peu efficace en cas de caryotype anormal, surtout d'anomalies cytogénétiques complexes, mais paraît au contraire assez efficace (taux de RC de 50% et plus) dans les formes avec net excès de blastes (AREB 2 et AREB-T/LAM selon la classification OMS) et caryotype normal. Dans ces cas, elle reste le moyen le plus efficace pour obtenir une réduction rapide de la blastose médullaire avant greffe.

- Les agents hypométhylants semblent avoir une efficacité particulière en cas de caryotype anormal, notamment anomalie du 7 ou caryotype complexe, mais entraînent une réduction plus « lente » de la blastose médullaire. Étant moins myélotoxiques que la chimiothérapie intensive, ils peuvent toutefois être amenés à mener le patient à l'allogreffe en meilleur état général.

c) Quand faut-il réaliser l'allogreffe ?

Même si elles sont rétrospectives, les analyses multicentriques menées chez des patients de moins de 60 ans et 60 à 70 ans suggèrent que les patients ayant un IPSS intermédiaire 2 ou élevé bénéficient (en terme « d'années de vie gagnées », même si cette notion peut être critiquée) d'une allogreffe rapide (précédée ou non de chimiothérapie ou d'hypométhylants).

Par contre, chez les patients ayant un score IPSS faible, le risque de réaliser l'allogreffe immédiatement dépasse statistiquement le bénéfice attendu. Les données sont moins tranchées pour les patients de risque intermédiaire 1, chez qui le moment de réalisation de l'allogreffe doit donc être précisément discuté en fonction d'autres facteurs de risque. Ces facteurs de risque pourraient inclure le fait d'être reclassé dans le groupe intermédiaire voire élevé de l'IPSS révisé, le fait d'avoir une myélofibrose de grade ≥ 2 , des mutations somatiques défavorables, des cytopénies sévères avec un échec au traitement classique de première voire de deuxième ligne.

d) Quel donneur ? Les résultats des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés sont probablement identiques à ceux des allogreffes familiales si la compatibilité est de 10/10. Les résultats des greffes avec donneur comportant une disparité HLA sont significativement moins bons avec une perte de survie d'environ 10%, quel que soit l'antigène HLA différent. Pour ce qui est des allogreffes à partir d'unités de sang placentaire, il n'y a pas d'études comparatives publiées dans les SMD mais seulement dans les LAM, où les

résultats semblent proches des résultats à partir de donneur non apparenté. Les greffes à partir de donneur haplo-identiques peuvent être envisagées chez les patients sans donneur HLA identique. On manque encore de données actuellement pour proposer ces alternatives, en l'absence de résultat de protocoles prospectifs.

2. Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire II) en dehors de l'allogreffe (tableau 7)

a) Chimiothérapie intensive

Il existe un consensus sur les éléments suivants :

- Elle donne 40 à 60 % de RC, mais une médiane de durée de RC courte de 10 à 12 mois et moins de 10 % de rémissions très prolongées (ces rémissions très prolongées correspondaient en fait très souvent à des AREB-T à caryotype normal de la classification FAB, maintenant classées en LAM par l'OMS).
- Ces résultats assez favorables ne sont observés qu'en dessous de 60 à 65 ans. Chez les sujets plus âgés, ce traitement a une forte toxicité, liée aux cytopénies plus prolongées qu'il entraîne dans les SMD (par rapport aux LAM de novo).
- Aucune association ne paraît supérieure à l'association anthracyclines-Ara C. Pour l'AraC, il est fréquent de recourir aux doses intermédiaires ou élevées, mais il n'est pas démontré qu'elles soient supérieures aux doses conventionnelles.
- Les anomalies cytogénétiques, en particulier complexes, sont associées à une réponse défavorable.
- Il n'existe pas de consensus concernant le moment où décider d'une chimiothérapie chez le sujet jeune: faut-il le faire rapidement, faut-il attendre que les cytopénies deviennent préoccupantes ou que la transformation en LAM soit survenue ?

Ces éléments, joints aux résultats récents obtenus avec l'azacytidine, amènent à restreindre le champ de la chimiothérapie intensive de première ligne aux formes avec blastose médullaire élevée (>10 %), à caryotype normal (ou au moins non défavorable) survenant chez les moins de 60 à, 65 ans, surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe.

Il faut mettre à part certains SMD de type AREB 2 où des éléments comme l'âge souvent relativement jeune du patient, la rapidité d'évolution des cytopénies et/ou de la blastose médullaire, la présence de corps d'Auer dans les blastes, une cytogénétique normale et des mutations du type LAM (NPM1, FLT3 ITD) peuvent amener à considérer plus le patient comme une LAM débutante et à débiter une chimiothérapie de type LAM, indépendamment de l'idée d'une allogreffe ultérieure.

b) AraC à faible dose (20 mg/m²/jour en une ou deux fois, deux semaines par mois)

- Ce traitement induit environ 15 % de RC et 20 % de RP, durant 3 à 18 mois en général (très courtes pour les RP).
- Les cytopénies qu'il induit, notamment après la première cure, sont associées à une morbi-mortalité substantielle et nécessitent une surveillance attentive.

- Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables.

- Ce traitement donne des résultats moins bons que l'azacytidine, particulièrement en cas de caryotype normal, et ne semble plus avoir de place dans les SMD.

c) Azacitidine (AZA)

- L'AZA, à la suite de l'essai international AZA 001 ayant permis d'obtenir son AMM en Europe, est devenu le traitement de référence de première ligne de la grande

majorité des SMD de risque int 2 et élevé de l'IPSS classique.

- Cette AMM s'étend aux LMMC ayant une blastose médullaire supérieure à 10% sans critères majeurs de myéloprolifération (en pratique, leucocytes <13G/l).
- L'AZA agit lentement, les réponses n'étant souvent observées qu'après 3-4 voire 6 cycles. Il est donc recommandé de ne pas conclure à un échec avant 6 cycles, sauf progression franche, à fortiori transformation en LAM.
- Les taux de réponse majeure du type RC RP obtenus avec AZA même après 6 cycles sont modestes, environ 30% . La majorité des réponses correspondent à une amélioration des cytopénies (« HI », avec réduction du besoin transfusionnel en GR et/ou amélioration de la thrombopénie) sans réduction nette de la blastose médullaire. Les résultats de plusieurs études suggèrent que la simple amélioration des cytopénies est associée à un bénéfice en terme de survie, justifiant la poursuite du traitement. Souvent d'ailleurs, ils évoluent en RP ou RC après quelques mois de traitement supplémentaire.
- Seule la posologie de 75mg/m²J en SC 7 jours toutes les 4 semaines est validée dans les SMD de haut risque. Pour des raisons pratiques (absence d'injections possibles les week ends) de nombreux centres effectuent un schéma d'administration du J1 au J5, puis J8 et 9. Les schémas à 5 jours par mois, par contre, ne sont pas validés dans les SMD de haut risque.
- En l'absence d'études évaluant la durée optimale de réponse chez les répondeurs, il est recommandé (libellé de l'AMM) de les traiter jusqu'à réévolution.
- L'AZA donne des réponses particulièrement intéressantes en cas de monosomie 7 isolée et à un moindre degré en cas d'anomalies cytogénétiques complexes (chez ces patients elle semble supérieure à la chimiothérapie et s'avère meilleure que le traitement symptomatique).
- La toxicité de l'AZA, en particulier la survenue de cytopénies, est suffisamment modérée pour permettre une

prise en charge généralement ambulatoire. Une surveillance étroite de l'hémogramme (hebdomadaire au départ) est toutefois indispensable et des hospitalisations pour traitement des complications, notamment infectieuses, peuvent s'avérer nécessaires. Les patients doivent être informés de ces contraintes et de ces risques avant la mise en route du traitement.

- Les réactions locales aux points d'injections sont fréquentes et peuvent nécessiter des traitements locaux (émollients, dermocorticoïdes). En cas de réactions sévères, les injections peuvent être effectuées en IV.

d) Décitabine

La Décitabine, autre agent hypométhylant, n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement des SMD, les 2 études de phase III où elle a été testée contre traitement symptomatique n'ayant pas démontré un avantage significatif en survie. Elle semble donner une myélosuppression plus importante.

e) Traitements en cours d'essai

De nombreux agents sont actuellement testés dans les SMD de haut risque :

- après échec d'AZA (échec primaire après 6 cycles, ou rechute après une réponse initiale), soit en monothérapie, soit en association avec l'AZA (approche de type « add on »)
- ou en première ligne en association avec l'AZA
- Aucun de ces traitements ne peut cependant être recommandé à l'heure actuelle en dehors d'essais thérapeutiques.

3. Traitements des SMD de faible grade (tableau 8)

- Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie. Quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques, l'abstention thérapeutique est généralement proposée.

- Lorsque l'anémie est symptomatique, on préfère instaurer des traitements susceptibles de la corriger et éviter les transfusions globulaires, par rapport à un traitement transfusionnel pour lequel le taux d'hémoglobine est rarement maintenu au dessus de 10g/dl, ce qui est généralement associé à une symptomatologie clinique avec altération de la qualité de vie (fatigue, etc...) voire à des complications cardio vasculaires.

a. Traitement de l'anémie

- Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE : EPO recombinante ou Darbepoïétine).

De nombreuses études ont montré que des taux de réponses érythroïdes de 50 à 60% peuvent être obtenus avec les ASE chez les patients présentant des SMD de faible risque avec un taux d'EPO endogène < 500 U/l. On recommande de mettre en route un traitement par ASE chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas dépendants de transfusions, de préférence si le taux d'EPO sérique est < 500 U/l (le taux de réponse est plus faible au-delà de ce taux).

Les doses efficaces sont généralement, pour l' EPO alpha ou bêta de 30000 à 60000 U/semaine, et pour la Darbepoïétine alpha de 150 à 300 µg/semaine.

L'addition de G-CSF à faible dose (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5000 et 10000/mm³) peut améliorer l'effet des EPO et de la darbepoïétine dans 20% des cas environ.

Les réponses sont à évaluer au bout de 12 semaines. En cas de réponse, le traitement doit être ajusté de façon à maintenir le

taux d'Hb entre 10,5 g et 12 g selon les recommandations de l'ANSM.

Le traitement par ASE est moins efficace chez les patients avec délétion 5q, particulièrement s'ils sont transfusion dépendants. Il est toutefois recommandé de les utiliser en première ligne chez ces patients, quitte à passer rapidement au Lénalidomide (voir plus bas).

Les EPO et la Darbepoietine n'ont actuellement pas d'AMM pour les SMD en Europe mais font en France l'objet d'une recommandation d'utilisation par la HAS (donc, utilisation hors AMM ou dans le cadre de protocoles d'utilisation temporaire de l'ANSM)

- lénalidomide

L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec del 5q avec dépendance transfusionnelle et un score IPSS faible ou intermédiaire 1 répond dans 70% des cas environ au lénalidomide et une AMM européenne existe dans cette indication, si la del 5q est isolée, à la dose de 10 mg/j 3 semaines /4, après échec d'ASE.

Le lénalidomide est susceptible d'induire chez ces patients, pendant les 8 à 12 premières semaines du traitement, une neutropénie et /ou une thrombopénie importantes, justifiant une surveillance hebdomadaire de la numération, et l'administration de G-CSF en cas de neutropénie, d'antibiotiques à large spectre en cas de fièvre, et un arrêt transitoire en cas de thrombopénie $<25000/\text{mm}^3$.

Les autres traitements sont considérés comme de seconde ligne, et à priori à utiliser essentiellement dans des essais cliniques :

- thalidomide (utilisation hors AMM)

Il est efficace sur l'anémie dans 30% environ des cas résistant aux ASE, essentiellement en l'absence de blastose médullaire

excessive. Il est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie. Au-delà de 100 mg/jour (voire moins) il est cependant très souvent mal toléré dans cette population généralement très âgée (sommolence, constipation, neuropathie périphérique qui rendent difficile l'utilisation pendant plus de quelques mois).

- agents hypométhylants (utilisation hors AMM pour les SMD de faible risque) : Ils se sont avérés capables d'induire une indépendance transfusionnelle dans environ 30 à 40% des SMD de faible risque avec anémie résistante aux ASE, mais aussi des réponses plaquettaires. Par ailleurs, le taux de réponse sur la thrombopénie semble identique à celui observé sur la lignée rouge. Le taux d'indépendance transfusionnelle obtenu dans un essai du GFM ayant inclus 93 patients de risque IPSS faible ou int 1 n'était toutefois que de 20% environ.

-traitement immunosuppresseur : Il est basé sur la constatation, dans certains SMD, de proliférations oligoclonales T ayant une activité inhibitrice sur les CFU-GM, réversibles après traitement par sérum antilymphocytaire (SAL). Les taux de réponse rapportés sont de 30 à 35 %, le plus souvent multilignées, chez les patients résistants aux ASE. Le SAL semble plus efficace chez les sujets ayant les caractéristiques suivantes : âge inférieur à 60 ans, transfusions depuis moins de 2 ans en CGR, présence de 2 cytopénies au minimum, absence d'excès de blastes médullaires, caryotype normal, HLA DR15, et présence d'une hypocellularité médullaire, d'un petit clone HPN asymptomatique ou une trisomie 8 isolée. Il peut être associé, comme dans les aplasies médullaires, à la ciclosporine. Par ailleurs, par analogie à ce qui est observé dans les aplasies médullaires, et même si ceci n'est pas démontré dans les SMD, il semble qu'on puisse recommander l'utilisation du SAL de cheval plutôt que celui de lapin.

- lenalidomide (en dehors des cas avec del 5q). Il donne environ 25% d'indépendance transfusionnelle érythrocytaire en cas de résistance aux ASE. Il peut induire une neutropénie et

une thrombopénie, toutefois nettement moins prononcées qu'en cas de del 5q. Dans une étude randomisée du GFM chez des patients résistant aux ASE, l'association Lenalidomide- EPO bêta a donné un taux de réponse érythroïde supérieur au lenalidomide seul.

b. Traitement de la neutropénie

La place du G- CSF au long cours n'est pas démontrée. S'il est capable de corriger la neutropénie dans 2/3 des cas environ, il n'a pas d'effet significatif sur la diminution de l'incidence du risque infectieux et sur la survie. Cette utilisation au long cours pourrait de plus comporter, dans les SMD à risque élevé et même si cela n'est pas démontré, un risque de majoration de la blastose.

On peut par contre proposer le G CSF dans des cas ciblés pour de courtes durées :

-dans des SMD de faible risque : en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients très neutropéniques, ou en cas de traitement par Lénalidomide (surtout pendant les premières semaines du traitement).

-dans des SMD de haut risque traités par allogreffe, chimiothérapie ou AZA.

C. Traitement de la thrombopénie

- Des essais thérapeutiques utilisant le Romiplostim et l'Eltrombopag , analogues du récepteur de la TPO, sont actuellement en cours, y compris en France, dans les SMD de faible risque avec thrombopénie. Des taux de réponse de l'ordre de 55% ont été rapportés avec le Romiplostim à forte dose (de l'ordre de 750ug/semaine), mais une augmentation de la blastose médullaire, généralement réversible à l'arrêt du traitement, a été observée chez 15% des patients environ. Un essai de phase III comparant Romiplostim et placebo dans des SMD de faible risque avec thrombopénie avait confirmé ces

taux de réponse plaquettaire mais avait fait suspecter un risque accru de transformation en LAM dans le bras Romiplostin, même s'il n'a pas été confirmé avec un suivi plus long. De ce fait, le Romiplostin, de même que l'Eltrombopag, pour lequel l'expérience clinique est beaucoup plus limitée dans les SMD, ne peuvent actuellement être utilisés que dans des essais cliniques, chez des patients sans excès de blastes médullaires. Le Romiplostin s'est également avéré capable, dans des essais randomisés, de réduire l'importance de la thrombopénie et/ou sa durée et/ou de réduire le besoin transfusionnel plaquettaire après Azacitidine et Décitabine dans les SMD de haut risque, et Lénalidomide dans les SMD de faible risque avec del 5q.

- Les androgènes, notamment le Danazol (ce dernier à la dose de 400 à 600 mg/jour) donnent environ 30 % de réponses plaquettaires, certaines d'entre elles pouvant être durables et associées à une androgénodépendance. Le mécanisme d'action des androgènes sur la thrombopénie des SMD reste incertain, mais leur efficacité ne semble pas impliquer l'existence d'une composante périphérique dans cette thrombopénie. Leur prescription implique également de s'assurer de l'absence de contre-indication (tumeur androgène-dépendante et thrombose notamment) à un traitement hormonal avant la mise en route du traitement

- Comme il a été vu plus haut, le traitement immunosuppresseur et les agents hypométhylants peuvent être actifs dans 30% environ des thrombopénies des SMD de faible risque, et pourraient être particulièrement indiqués s'il existe plusieurs cytopénies.

- Enfin lorsque dans un SMD de faible risque, la thrombopénie paraît nettement plus importante que les autres cytopénies, la recherche d'un composant périphérique peut être justifiée, ce qui peut motiver la réalisation d'une étude de durée de vie des plaquettes si elle est possible. Dans les cas où la durée de vie

est nettement diminuée, des traitements du type PTAI sont parfois appliqués avec succès, y compris la splénectomie.

4. Traitements symptomatiques

Leur rôle dans les SMD reste fondamental.

a. Transfusions érythrocytaires.

Elles ne comportent pas de particularité par rapport aux autres hémopathies, sinon le fait qu'elles sont à envisager sur le long terme, et qu'il s'agit généralement de sujets âgés chez qui la tolérance à l'anémie est habituellement médiocre. On peut donc se baser sur les recommandations de L'ANSM, la HAS et la société française d'hématologie concernant les transfusions chroniques de concentrés érythrocytaires en général:

- Le seuil critique d'Hb se situe à 8 g/dL. Il ne semble pas nécessaire de fixer un seuil plus élevé en l'absence de facteurs supplémentaires de risque cardiovasculaire, mais un seuil plus bas de transfusion de CGR n'est pas souhaitable. Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g/dL dans toutes les circonstances qui augmentent de façon significative la consommation d'O₂, telles que les infections sévères, broncho-spasme, complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire), etc Chez les patients âgés de plus de 65 à 70 ans, notamment, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g/dL.
- Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'augmentation du taux d'hémoglobine souhaitée, est en général chez l'adulte de 2 CGR, renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil souhaité, ou au contraire d'un seul CGR par jour 2 à 3

jours de suite en cas de surcharge volémique difficile à contrôler.

- Il est fortement recommandé pour les transfusions de tenir compte, dans les SMD étant amenés à être transfusés régulièrement, du phénotype érythrocytaire étendu prenant en compte la compatibilité, outre l'ensemble du système RH et du système Kell, des systèmes FY1, JK1, MNS3 et MNS4

D'une façon générale, il est souhaitable lors de chaque série de transfuser un nombre suffisant de concentrés érythrocytaires, le cas échéant sur plusieurs de façon à remonter le taux d'Hb au-dessus de 11 g environ, pour éviter que le patient ait en permanence un syndrome anémique. La transfusion de seulement 2 concentrés érythrocytaires sur une seule journée, décidée lorsque le taux d'Hb devient inférieur à 8g/dl (et souvent mise en œuvre plus près de 7g) et qui maintient le plus souvent les patients au-dessous de 10g/dL d'Hb n'est généralement pas un traitement transfusionnel optimal.

b. Transfusions plaquettaires

Compte-tenu de la nécessité d'envisager ce traitement au long terme avec les risques d'inefficacité rapide par allo-immunisation, il faut en réduire les indications en dehors bien entendu des traitements myélosuppresseurs ou lors d'un geste opératoire, ou chez les patients ayant un syndrome hémorragique.

On peut se baser sur les recommandations de l'ANSM, de la HAS et de la SFH concernant les transfusions plaquettaires en général, peut être à adapter pour ce qui est des transfusions prophylactiques chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur :

- Une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour tout traitement thrombopéniant (sont concernés pour les SMD :

chimiothérapie, agents hypométhylants, lénalidomide, conditionnement d'allogreffe). Le seuil de transfusion prophylactique peut toutefois être discuté par rapport aux règles habituelles de transfusion prophylactique (10 G/l en l'absence de facteur de risque 20 G/l en cas de : fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, infection, hypertension artérielle, mucite de grade ≥ 2 , lésion à potentiel hémorragique, chute brutale de la numération plaquettaire en 72 heures ; 50 G/l en cas de traitement anticoagulant ou coagulopathie –CIVD ou fibrinolyse) :. En effet, la situation de loin la plus fréquente de thrombopénie liée ou aggravée par la myélosuppression dans les SMD est celle de sujets âgés traités par AZA à domicile (et non sous surveillance hospitalière) et qui peuvent avoir un déficit fonctionnel plaquettaire (thrombopathie acquise des SMD) surajouté. De ce fait, le seuil prophylactique de 10G/l n'est pas validé dans cette situation, et un seuil de 20 G/l pourrait être considéré comme plus raisonnable , même s'il n'a pas été validé par des études prospectives.

- Une attitude transfusionnelle seulement curative (c'est à dire en présence d'un syndrome hémorragique) est proposée dans les SMD en l'absence de traitement myélosuppresseur envisagé.

c. Prophylaxie et traitement des infections

Il est identique à celui des infections survenant plus généralement chez les patients neutropéniques. A la neutropénie se surajoute cependant souvent dans les SMD un déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles qui accroît le risque infectieux.

Il est donc recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie (spontanée ou induite par chimiothérapie, agents hypométhylants ou lénalidomide) de disposer à l'avance d'antibiotiques à large spectre à débiter au moindre problème infectieux. Aucune association n'a été étudiée de façon prospective dans les SMD. Par analogie avec les patients ayant une neutropénie liée à une chimiothérapie et suivis en

ambulatoire, on pourrait proposer d'utiliser l'association amoxicilline- acide clavulanique 2 à 3g/ j + ciprofloxacine 0,75 g , 2 fois par jour, mais cette association n'est donc pas validée dans le cas des SMD

Une prophylaxie antibiotique par fluoroquinolone voire antifongique chez les patients sous AZA, neutropéniques de façon prolongée , utilisée par certains, est également non validée.

d. Traitement chélateur du fer

Le rôle pathogène de la surcharge en fer dans les SMD multi transfusés reste très discuté, et de ce fait également l'intérêt d'un traitement chélateur du fer, en l'absence d'essais prospectifs.

- Bien que cela soit moins clairement démontré que dans les thalassémies et les hémochromatoses constitutionnelles, il est très probable que la surcharge en fer a un rôle toxique à terme sur le foie, les glandes endocrines et surtout le coeur. Il est également probable qu'un traitement chélateur du fer pourrait diminuer ce risque. Le principal débat actuel est de déterminer à partir de combien de transfusions et/ou de niveau de surcharge en fer les patients sont à risque de complication, amenant à indiquer un traitement chélateur du fer.

-La ferritine sérique est un bon moyen d'évaluer la surcharge en fer dans les SMD. L'IRM hépatique et cardiaque (avec mesure du T2*, influencée de façon spécifique par la surcharge en fer) méritent d'être plus régulièrement effectuées dans cette indication, selon des protocoles d'examen bien définis . La biopsie hépatique est contre indiquée, notamment du fait des risques de saignement (thrombopénie, thrombopathie...).

- Chez les patients ayant reçu plus de 60 à 70 concentrés érythrocytaires, ou qui ont une ferritinémie supérieure à 2000-2500 ng/ml, la fréquence de la surcharge cardiaque en fer démontrée à l'IRM devient importante, leur faisant potentiellement courir un risque, surtout s'il existe une

cardiopathie sous-jacente. Le traitement chélateur paraît indiqué chez ces patients s'ils ont un relativement bon pronostic, c'est à dire un IPSS faible ou intermédiaire I, ou un IPSS plus élevé mais s'ils peuvent bénéficier d'un traitement susceptible d'améliorer le cours de la maladie comme une chimiothérapie ou un agent hypométhylant.

- Chez les patients allogreffés, il a été montré par plusieurs études, même si c'est de façon rétrospective, qu'une surcharge martiale même modérée (avec une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml) était associée à une survie inférieure, en raison d'un accroissement de la mortalité liée à la greffe (et non à une augmentation de la fréquence des rechutes). Bien que les causes précises de ce phénomène ne soient pas connues, il paraît important d'essayer d'amener les patients à l'allogreffe après réduction de cette surcharge en fer si elle existe, ou la prévenir chez les patients qui pourraient être un jour candidats à l'allogreffe. En pratique donc, chez tous les patients atteints de SMD âgés de moins de 65 à 70 ans, sans contre-indication évidente à la greffe), il paraît important de débiter la chélation dès que la ferritinémie dépasse 1000 ng/ml, ou si le patient a reçu 20 à 30 concentrés érythrocytaires.

- chez les patients plus âgés (qui ne seront donc jamais candidats à 'allogreffe), l'intérêt de débiter le traitement chélateur dès que la ferritinémie dépasse 1000 ng/ml, ou dès le patient a reçu 20 à 30 concentrés érythrocytaires, fait actuellement l'objet d'études prospectives

Actuellement, le traitement chélateur du fer est effectué dans la grande majorité des cas par voie orale par le deferasirox (Exjade). La voie parentérale par la deferoxamine (Desféral) est parfois préférée pour obtenir une réduction rapide de la surcharge en fer, ou en cas d'insuffisance rénale contre indiquant le déférasirox (en pratique, clearance de la créatinine inférieure à 50ml/mn). La déféripone (Ferriprox) est un autre agent chélateur par voie orale, n'ayant toutefois pas l'AMM dans les SMD :

- *Deferasirox* (Exjade)

Il a une AMM pour la prévention de l'hémochromatose transfusionnelle, y compris dans les SMD, en principe en cas d'intolérance (pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique même s'il est rare) ou d'inefficacité du desféral, à la posologie quotidienne de 20 à 40 mg/kg/j. Il présente l'avantage d'être un traitement par voie orale. Ses effets secondaires sont la possibilité d'une insuffisance rénale en général modérée nécessitant une surveillance régulière de la fonction rénale mais aussi des troubles digestifs parfois invalidants justifiant une adaptation des doses.

- *Deferoxamine*

Elle peut être utilisée :

- Soit par voie sous cutanée continue 3 à 7 jours par semaine, par le biais d'un perfuseur portable ou d'un infuseur sur une période de 8 à 12 h pendant la nuit. La dose quotidienne est habituellement de 40 mg/kg/jour, soit environ 3 g/jour.

- Soit éventuellement par injection sous -cutanée directe sur 2 à 3 mn une à deux fois par jour. La dose injectée ne doit pas excéder 1 à 1,5 g/injection ni le volume 10 ml.

- Soit par voie intra-veineuse sur 24 heures par le biais d'un infuseur ou d'une pompe. Cette voie doit être réservée à une stricte indication médicale (cardiopathie hémochromatosique symptomatique) avec surveillance étroite du fait du risque de complications infectieuses.

L'utilisation de la Desferoxamine au long cours implique une recherche régulière de rétinopathie et de troubles de l'audition de manière annuelle (FO , audiogramme) et au moindre signe d'appel. Des réactions d'hypersensibilité aux points d'injection ne sont pas rares. Exceptionnellement peuvent survenir des chocs anaphylactiques.

- *Défériprone*

Utilisée à la dose de 75 mg/kg/jour. Son efficacité chélatrice globale est moindre que celle du Desféral, et elle n'est pas aussi bien démontrée que celle de ce dernier dans les SMD. Par ailleurs, elle n'a pas d'AMM pour les SMD et comporte un risque de l'ordre de 1% de neutropénie importante.

5) Traitement de la LMMC

-en l'absence de signes de myéloprolifération (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, voire localisations viscérales), le traitement de la LMMC ne semble pas devoir différer de celui des autres SMD ayant les mêmes caractéristiques (à la monocytose près), en terme de blastes médullaires et de caryotype . Il existe notamment une AMM pour l'AZA dans les LMMC de type 2 (ayant plus de 10% de blastes médullaires) sans myéloprolifération majeure (en pratique, leucocytes < 13 G/l).

- en présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement myélofreinateur de référence, même si son efficacité est limitée. Des essais de phase II avec les agents hypométhylants, notamment la décitabine, ont toutefois donné des résultats préliminaires encourageants, et un essai comparant la décitabine et l'hydroxyurée dans ce contexte vient de débuter en France.

-Chez les sujets les plus jeunes chez lesquels une greffe de cellules souches allogéniques est envisageable, il devient licite de rechercher une mutation d'ASXL1 dont la valeur pronostique péjorative est maintenant bien établie