

**PROPOSITIONS POUR UN CONSENSUS FRANÇAIS SUR LES SYNDROMES
MYELOYDYSPLASIQUES (SMD) :
DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS, TRAITEMENT**

**Par le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM)
Groupe de travail : M Fontenay, S Raynaud, C Rose,
C Gardin, B Varet, E Baumelou, JY Cahn, E Gyan,
L Bardiaux, G Socié, Ph Guardiola, H Dombret,
D Bordessoule, S Vaultier, F Dreyfus, P Fenaux*.
(*coordonnateur)**

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, 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 pré-leucémiques chez 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. Leur étiologie est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, 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

1. 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 (atteinte vasculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire principalement).
- Antécédents infectieux et leur gravité
- Antécédents et signes hémorragiques

Ils rechercheront également :

- l'ancienneté des cytopénies, permettant d'apprécier l'évolutivité du SMD
- des agents étiologiques (radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle notamment au benzène ou à ses dérivés, cette dernière pouvant faire l'objet d'une déclaration comme maladie professionnelle ouvrant droit à indemnisation)
- des signes de pathologie dysimmunitaire associés, particulièrement fréquents dans les SMD (arthropathie, vascularite, polychondrite, voire colite inflammatoire etc.)
- des tuméfactions des OHP superficiels
- les médicaments concomitants

2. Examens biologiques (tableau 1)

Répartition des examens, dans le cadre du programme RuBIH 2004

Une enquête rapide auprès de 36 centres parmi les 40 centres répertoriés au sein du Groupe Français des Myélodysplasies nous a permis de constater que nous disposons dans toutes les régions de centres capables de prendre en charge les examens de niveau A et B.

Le niveau A correspond aux analyses « indispensables/obligatoires », c'est-à-dire obligatoires si cliniquement possible, indispensables au diagnostic ou à la

stratification thérapeutique individuelle, et valables pour tous les patients, inclus dans un protocole ou non.

Il s'agit du frottis sanguin, myélogramme, caryotype et FISH pour la détection de la monosomie 7 (CEP7) qui devront être disponibles dans tous les centres.

Le niveau B « recommandé/protocolaire » s'applique aux analyses souhaitables mais pas obligatoires pour la prise en charge individuelle des malades hors-protocole, et obligatoire pour les malades protocolaires. Certains centres régionaux seront sollicités pour la réalisation de la FISH del(5q) (sondes EGR1/D5S23/72), du dosage fonctionnel de la PGP, la recherche d'un clone HPN, le typage HLA –DR, l'immunophénotypage du sang et de la moelle, le génotypage ou la quantification de transcrits.

a. Niveau A : examens indispensables/obligatoires

- L'hémogramme avec le taux des réticulocytes, l'analyse cytologique du frottis sanguin et le myélogramme avec 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.

Par contre, contrairement aux recommandations faites aux Etats Unis et dans de nombreux pays européens, il existe un assez large consensus français sur le fait que la biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'est pas nécessaire au diagnostic de SMD, sauf en cas d'hypocellularité rendant le diagnostic différentiel difficile avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose et ce même si la dysmyélopoïèse, notamment la dysmégacaryopoïèse, est souvent mieux décrite avec la BOM.

- Le caryotype médullaire doit être systématique, sauf chez des sujets très âgés où le diagnostic de SMD est certain, et où le caryotype n'aurait aucune conséquence thérapeutique. En cas d'échec complet (inférieur à 10 mitoses) ou d'échec partiel (inférieur à 20 mitoses), 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, ici encore si cela peut avoir des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient. Le recours à la FISH nous semble également nécessaire devant une pancytopenie à caryotype normal, chez un sujet jeune, pour éliminer une monosomie

7 qui représente un facteur de mauvais pronostic indépendant. Il est nécessaire d'utiliser une sonde centromérique du chromosome 7. Par contre, l'utilisation d'une sonde commerciale telle que D7S522 pour détecter une délétion du bras long du chromosome 7 n'est pas recommandée car aucune d'entre elles ne couvre l'ensemble des quatre régions potentiellement délétées. Pour ce qui est des autres sondes (en particulier pour détecter la délétion 5q, la trisomie 8, la délétion 20q et la part du chromosome Y ou la délétion 17p), nous ne les plaçons pas dans ces examens à caractère obligatoire, dans la mesure où, par rapport au caryotype conventionnel et aux autres éléments pronostiques, elles apportent très rarement une information pronostique supplémentaire. Une exception pourrait être l'utilisation d'une sonde 5q dans les cas où l'analyse morphologique fait suspecter un syndrome 5q- mais que le caryotype conventionnel ne retrouve pas la del(5q), compte tenu de l'efficacité possible du lénalidomide si la technique FISH retrouve la del(5q).

- Devant des signes d'évolutivité (aggravation des cytopénies, apparition de nouvelles cytopénies, d'une petite blastose circulante ou d'une myélémie), il est indispensable de refaire un myélogramme et un caryotype médullaire si celui-ci peut avoir une conséquence pronostique et thérapeutique pour le patient. En cas d'échec de cette cytogénétique, il est fortement recommandé de rechercher une monosomie 7 en FISH.

Examens biochimiques

Doivent être systématiques :

- Dosage sérique d'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire 1 car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante .
- Ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel chez les patients porteurs de SMD de risque faible ou intermédiaire 1, qui reste en routine le meilleur paramètre d'évaluation et de suivi de l'hémosidérose transfusionnelle.
- Examens nécessaires à visée de diagnostic différentiel dans les formes sans excès de blastes, ou nécessaires pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie sont la sidérémie et la transferrinémie, le dosage des folates sériques et érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique, la créatininémie, le bilan biologique hépatique, la recherche d'un syndrome inflammatoire, la bilirubinémie et l'haptoglobulinémie, le dosage de la TSH et les 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 liée à la stimulation de l'érythropoïèse, et la présence d'anticorps anti EPO, même si ces évènements sont rares.

Typage HLA`et érythrocytaire

Le typage HLA du patient âgé de 65 ans ou moins et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe (classique ou à conditionnement atténué) ou une chimiothérapie intensive sont une option thérapeutique envisagée à un moment ou un autre de l'évolution des SMD.

Le phénotypage érythrocytaire est bien sur indispensable chez tous les patients.

b. Niveau B : examens recommandés/protocolaires

- - Le dosage fonctionnel de la PGP pour la prise en charge thérapeutique, si une chimiothérapie intensive est envisagée. Le dosage fonctionnel de la PGP est recommandé par la technique d'étude de l'efflux de rhodamine 123 en présence ou en l'absence d'agents réversants tels que vérapamil ou quinine.
- L'immunophénotypage du sang et de la moelle recommandé pour le diagnostic de LAM secondaire à un SMD (en particulier le marqueur CD34) et en cours d'évaluation pour le diagnostic des SMD primitifs.
- La 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. La technique de référence est l'étude de l'expression en cytométrie en flux des marqueurs CD59 et CD55 sur les populations granulocytaires et/ou érythroïdes du sang et de la moelle.
- Indépendamment d'une allogreffe, le typage HLA DR semble être intéressant si un traitement immunosuppresseur est envisagé, car la présence d'HLA DR 15 pourrait avoir une valeur prédictive positive de réponse.

- Tumorothèque: la constitution d'une tumorothèque au diagnostic et en cas de signes d'évolutivité est 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, est « général », autorisant que des prélèvements soient conservés « à

des fins d'examens ultérieurs, notamment pour la recherche ». Cette tumorothèque comportera :

- Cellulothèque : cellules mononucléées congelées en DMSO
- Frottis congelés non fixés conservés à -20°
- Conservation d'acides nucléiques : ADN sous la forme de culots cellulaires secs et ARN à partir de cellules lysées en milieu d'extraction dédié
- Culots de cytogénétique
- Sérothèque.

Il est par ailleurs recommandé d'inclure les données clinico-biologiques des patients dans le registre des SMD (accessible par internet et autorisé par la CNIL).

c. Analyses en cours d'évaluation

Certaines analyses sont réalisées au cours de protocoles de recherche clinico-biologiques. Cependant, une partie de ces analyses pourraient être conseillées pour la prise en charge des patients, notamment les patients jeunes, car apportant une information diagnostique ou pronostique qui peut modifier cette prise en charge.

Biologie moléculaire de niveau B :

De nombreuses anomalies moléculaires, non spécifiques, sont rapportées

- a. Genotypage : La détection des mutations activatrices de N-ras est recommandée chez le sujet âgé de moins de 65 ans qui n'ont pas de facteur pronostique défavorable évident (IPSS faible ou int1), car leur découverte semble traduire un risque évolutif défavorable. Il est nécessaire d'utiliser des techniques de détection sensibles du fait de l'aspect chimérique des moelles telles que DGGE (électrophorèse en gradient dénaturant) et dHPLC (high performance liquid chromatography en conditions dénaturantes)
- b. Les autres mutations (FLT3-ITD, p53) sont soit corrélées à d'autres facteurs de mauvais pronostic (p53), soit rares (FLT3-ITD) et leur recherche systématique n'est donc pas recommandée.

- c. La détection des polymorphismes des gènes codant des enzymes de détoxification telles que GSTT1, GSTM1, CYP1A1, CYP2C19, SULT1A1, NQO1 est en cours d'évaluation en termes de valeur pronostique pour la réponse au traitement.
- d. L'utilisation récente des agents déméthylants conduit à l'évaluation de l'intérêt de l'étude de la méthylation de promoteurs de gènes tels que le gène codant l'inhibiteur p15 et la cadherine E.
- e. De même doivent être évaluées la valeur pronostique de l'expression de WT-1 pour le suivi de la maladie résiduelle et la valeur pronostique de l'expression du transcrit hTERT (human telomerase reverse transcriptase) en RT-PCR quantitative.

d. Examens non recommandés

Le recours à la BOM systématique est déconseillé sauf si échec du Myélogramme du fait d'une hypocellularité médullaire ou en cas de fibrose médullaire.

La culture des progéniteurs hématopoïétiques ne peut être recommandée pour le diagnostic des SMD primitifs en l'absence de définition de critères diagnostiques et de standardisation des techniques.

II. CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET CRITERES DE REPONSE

1. Classifications diagnostiques

Il est recommandé de classer les patients à la fois selon la classification FAB et la classification OMS (tableaux 2 et 3) qui sont complémentaires.

. De plus, dans les protocoles thérapeutiques actuels, est utilisée l'une ou l'autre ou les deux selon les cas.

L'utilisation des 2 classifications a notamment comme intérêt de faire une place à part aux AREB-T et aux LMMC, qui restent incluses dans les SMD dans de nombreux essais thérapeutiques, et de faire rechercher une dysplasie multilignée, qui semble avoir une valeur pronostique.

- Concernant les patients ayant une AREB-T selon les critères FAB, il convient d'effectuer une confrontation entre les données hématologiques, cytogénétiques, l'ancienneté des cytopénies, et peut être d'autres signes comme une dysplasie multilignée, pour déterminer si le patient est plus porteur d'une forme à évolution rapide proche d'une LAM ou s'il s'agit plutôt de l'évolution relativement lente d'un syndrome myélodysplasique ancien. Ce n'est qu'à partir de cette confrontation clinico-biologique que peuvent être valablement discutées les indications thérapeutiques.

- De même, les LMMC dont les leucocytes ne dépassent pas 12 ou 13000 sont proches des autres SMD, à ceci près qu'existe une monocytose circulante, et sont encore généralement incluses dans des protocoles de SMD. Les formes plus hyperleucocytaires et franchement prolifératives avec splénomégalie, par contre, sont plus proches des SMP d'un point de vue clinique.

2. Classifications pronostiques

- Il est indispensable de classer les patients selon la classification IPSS en risque faible, intermédiaire I, intermédiaire II et élevé (tableau 4). Il est classique de regrouper les risques faible et intermédiaire I entre «faible risque» et les risques intermédiaire-2 et élevé en « haut risque », cette séparation étant souvent utilisée pour le choix des approches thérapeutiques.

Pour les patients classés en risque intermédiaire-2 ou élevé, il peut être utile de distinguer ceux qui sont dans ces catégories en raison principalement d'un caryotype complexe et ceux qui le sont en raison d'une blastose médullaire supérieure à 10 % car ces sous-types pourraient avoir des réponses différentes aux approches thérapeutiques dont nous disposons.

- En plus de la classification IPSS, d'autres paramètres pourraient avoir une valeur pronostique indépendante mais ceci reste à confirmer :

- l'existence d'une dysplasie multilignée (ce qui justifie de l'analyser selon les critères OMS)
- le niveau d'expression ou les anomalies de certains gènes, comme l'expression de la PGP, les mutations de RAS ou d'autres gènes

3. Critères de réponse

Il est fortement conseillé d'utiliser ceux de l'IWG qui définissent, à côté des notions classiques de rémission complète et partielle (y compris cytogénétique), « l'amélioration hématologique » (hematological improvement), mineure ou majeure, 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...)

(A noter quelques discordances dans les critères de rémission partielle entre la classification IWG pour les SMD et les critères de réponse récemment modifiés pour les LAM, rappelés dans le tableau 6, ce qui peut poser des problèmes dans l'interprétation des résultats pour les formes frontières, comme les AREB-T)

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES

Il existe un consensus sur le fait que cette attitude thérapeutique doit être guidée par certains éléments-clés :

- Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à ce jour potentiellement curative dans les SMD. Tout doit donc être mis en œuvre pour qu'elle puisse être envisagée, en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur, apparenté ou non.

- En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer, même si cela est quelquefois un peu schématique, les patients à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé et intermédiaire-2, de ceux à « faible risque » associant les patients à risque faible et intermédiaire-1 de l'IPSS. Lorsqu'aucun caryotype n'a pu être obtenu après deux tentatives (et si possible un examen par FISH), on peut schématiquement séparer les patients ayant plus de 10 % de blastes en haut risque et ceux ayant moins de 10 % de blastes en faible risque. Cependant, pour ces derniers, cette approximation comporte un risque de sous évaluer la gravité, d'où l'intérêt d'une analyse en FISH notamment pour le chromosome 7.

Il faut cependant souligner certaines insuffisances de l'IPSS, qui ne prend pas en compte par exemple le rythme transfusionnel (et les risques d'hémochromatose que cela fait courir), ou encore ne reconnaît pas le caractère péjoratif de certaines anomalies chromosomiques, comme les anomalies en 3q26.

- Les traitements symptomatiques, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre restent fondamentaux dans la plupart des SMD.

Les principales propositions thérapeutiques du consensus figurent sur les tableaux 7, 8 et 9. On peut insister ici sur certains éléments :

1. Patients allogreffables (tableau 7)

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

a) Faut-il effectuer une allogreffe à conditionnement classique ou atténué ?

- L'efficacité de l'allogreffe classique est bien démontrée en matière de SMD, et sa toxicité également bien évaluée. Par contre, le recul manque encore pour l'allogreffe à conditionnement atténué, notamment en terme « d'éradication » du clone SMD et elle reste assez largement une procédure expérimentale
- il semble donc que, dans l'état actuel, on ne puisse pas substituer l'allogreffe à conditionnement atténué à l'allogreffe classique. Pour autant, les sujets âgés de

plus de 50 à 55 ans ou présentant des comorbidités (c'est-à-dire la grande majorité des SMD) ne peuvent pas être candidats à l'allogreffe classique. En l'absence d'autres possibilités curatives chez eux, et compte tenu des résultats préliminaires des allogreffes à conditionnement atténué dans les SMD (et d'autres hémopathies myéloïdes), ce traitement mérite d'être envisagé le plus souvent possible, dans le cadre des essais de la SFGM, du GFM, de l'EBMT, etc...

b) Quel conditionnement effectuer pour l'allogreffe ?

Tant pour l'allogreffe classique que l'allogreffe à conditionnement atténué, aucun conditionnement ne semble avoir fait clairement la preuve d'une supériorité par rapport aux autres.

c) Faut-il faire précéder l'allogreffe d'un traitement et en particulier d'une chimiothérapie intensive ?

Il n'existe pas de consensus. On peut se baser sur quelques éléments :

- Lorsqu'il existe un excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe (schématiquement, > 10 % dans les allogreffes classiques, et peut être dès que les blastes dépassent 5 % dans les allogreffes à conditionnement atténué), le risque de rechute post-greffe est très élevé (ce qui amène à vouloir réduire cette blastose avant la greffe)
- Les patients en échec de chimiothérapie intensive ont de très mauvais résultats après l'allogreffe (à la fois en raison d'une toxicité importante et d'un risque élevé de rechute post-allogreffe)
- La chimiothérapie intensive est peu efficace en cas 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 et caryotype normal (AREB2 selon la classification OMS, AREB >10% et AREB-T selon la classification FAB).

En réalité, seul des essais prospectifs, comme celui mis actuellement en place par l'EBMT, pourront répondre à cette question.

d) Quand faut-il réaliser l'allogreffe ?

Même si elle est rétrospective, une analyse conjointe de l'IBMTR et de l'équipe de Seattle publiée en 2004 suggère que les patients ayant un IPSS intermédiaire-2 ou élevé ont un bénéfice (en terme « d'années de vie gagnées », même si cette notion peut être critiquée) en cas d'allogreffe rapide (précédée ou non de chimiothérapie).

Par contre, chez les patients en score IPSS faible, le risque de réaliser l'allogreffe immédiatement dépasse statistiquement le bénéfice. 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.

Les conclusions de cette étude paraissent actuellement assez largement appliquées en France.

e) Quelle doit être la source de cellules souches pour l'allogreffe : sang ou moelle ? Cette discussion n'est pas spécifique aux SMD et doit faire la part, comme dans les autres maladies, entre risque de rechute et risque de GVH notamment chronique. La tendance actuelle est de proposer l'utilisation de cellules souches périphériques en cas de risque élevé de rechute, ce qui est notamment le cas des SMD arrivant à l'allogreffe avec un excès de blastes médullaires. Une étude prospective de l'EBMT est en cours pour répondre à cette question.

f) Les résultats publiés des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés sont moins bons que ceux des allogreffes intra-familiales. Cependant, comme dans les autres hémopathies malignes, ces résultats concernent encore souvent des patients allogreffés avant l'utilisation à large échelle des typages HLA en biologie moléculaire. Les résultats plus récents, avec des identités HLA 10 sur 10, paraissent meilleurs et peut être aussi bons que ceux des allogreffes familiales.

2. Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire-2) en dehors de l'allogreffe (tableau 8)

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 correspondent le plus souvent à des AREB-T à caryotype normal, 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*) et ont une durée de RC très courte.

- Aucune association ne paraît supérieure à l'association anthracyclines-Ara C. Pour l'AraC, il est fréquent de recourir aux doses intermédiaires ou élevées, bien qu'il ne soit pas démontré qu'elles sont supérieures aux doses conventionnelles.

- Les anomalies cytogénétiques, en particulier complexes, sont associées à une réponse très 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 ?

b. Cytarabine 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 sont compatibles avec une prise en charge généralement ambulatoire.

- Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques, surtout d'anomalies complexes.

- L'addition de facteur de croissance granulocytaire ne semble pas apporter de bénéfice.

.

- Il n'est actuellement pas possible de dire si la cytarabine à faible dose donne de meilleurs ou de moins bons résultats que les agents déméthylants.

- Ce traitement paraît être indiqué entre 60-65 ans et 75 ans et plus, en fonction de l'état général. Cependant, la seule étude contrôlée utilisant la cytarabine à faibles doses (par rapport à un traitement symptomatique) n'a pas conclu à un bénéfice de survie en faveur de ce traitement.

c. Agents déméthylants

Il s'agit de la 5-azacytidine et de la decitabine .

- Les taux de réponse avec les agents déméthylants semblent proches de ceux obtenus avec Cytarabine à faible dose. Deux études randomisées récentes ont

montré que la 5-azacytidine d'une part et la decitabine d'autre part entraînaient un bénéfice significatif en terme de transformation en LAM et de survie dans les SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé par rapport à un traitement symptomatique. Une étude randomisée plus ancienne, avec la cytarabine, n'avait pas conclu à un bénéfice de cette dernière en terme de survie dans les SMD en général par rapport au traitement symptomatique. Il nous paraît cependant trop tôt pour conclure à la supériorité d'une de ces drogues par rapport aux autres. Une étude actuelle qui randomise, entre autres, la 5-azacytidine et la cytarabine à faibles doses dans les SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé devrait nous aider à répondre à cette question.

- Des données préliminaires, portant sur un certain nombre de patients traités avec les agents déméthylants, particulièrement la décitabine, suggèrent que ces drogues pourraient donner des taux de réponse intéressants en cas d'anomalies cytogénétiques, notamment d'anomalies cytogénétiques complexes. Si ces données étaient confirmées elles seraient importantes, car on sait que la cytarabine à faibles doses est peu efficace dans ce cas.

- La toxicité des agents déméthylants, en particulier la survenue de cytopénies, est suffisamment modérée pour permettre une prise en charge généralement ambulatoire (en dehors des périodes d'injection pour la décitabine, qui nécessitent une hospitalisation car elles sont effectuées en perfusion IV prolongée ; la 5 azacytidine est injectée, elle, par voie SC).

- Il s'agit donc d'un traitement particulièrement adapté aux patients de 60-65 ans à 75 ans et plus en fonction de l'état général.

- La 5-azacytidine ne peut actuellement (octobre 2005) être obtenue que dans l'essai de phase III international en cours (randomisé entre la chimiothérapie intensive ou la cytarabine à faible dose) ou en ATU nominative. La décitabine ne peut pas, à l'heure actuelle, être obtenue en France que dans d'un protocole EORTC en cours.

d. Traitements en cours d'essai

Il s'agit actuellement :

- des inhibiteurs de farnesyltransférase (Tipifarnib, Lonafarnib).
- du trioxyde d'arsenic
- du bortézomib

- d'agents inhibiteurs d'histone déacetylase, comme l'acide valproïque
- d'associations de ces agents avec de la cytarabine à faible dose ou des agents hypométhylants ou les rétinoïdes.

Aucun de ces traitements ne peut être recommandé à l'heure actuelle en dehors d'essais thérapeutiques.

3. Traitements des SMD de faible grade (tableau 9)

- Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie. On propose donc généralement l'abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques

- L'anémie est la manifestation la plus fréquente dans les SMD et atteint plus de 80% des patients. Au diagnostic, 80% des patients présentent un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. L'anémie chronique compromet rarement le pronostic vital, mais induit une co-morbidité et peut compromettre la qualité de vie.

- Lorsque l'anémie est symptomatique, on préfère de plus en plus fréquemment instaurer un traitement susceptible de prévenir les transfusions, et de maintenir en permanence un taux d'Hb > 10-11 g/dL, par rapport à un traitement transfusionnel simple où par définition le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g/dL d'Hb, ce qui est généralement associé à une symptomatologie clinique avec altération de la qualité de vie (fatigue, etc...).

a. Traitement de l'anémie

- EPO recombinante

Si un traitement autre que purement transfusionnel de l'anémie est envisagé (et il l'est maintenant par la majorité des spécialistes) on recommande de mettre en route un traitement par EPO recombinante chez les patients ayant moins de 9 à 10 g/dL d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, à condition d'un taux d'EPO sérique < 500 U/l (le taux de réponse est faible au delà de ce taux) et en l'absence de del(5q) au caryotype (ces derniers patients relevant du lénalidomide, voir plus bas)

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

L'addition de G-CSF (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5 et 10 G/L) améliore nettement l'effet des EPO alpha et bêta. Une récente étude du GFM, à confirmer, suggère que cette addition serait moins importante avec la Darbepoietine alfa. Certains cliniciens préfèrent (« désescalade ») commencer le traitement par EPO à forte dose (60000U /semaine ou 300 µg) + G-CSF, quitte, en cas de réponse, à essayer de diminuer l'EPO et/ou arrêter le G-CSF. D'autres préfèrent (« escalade ») commencer par l'EPO seule à faible dose (30000 U/semaine), quitte à augmenter puis ajouter du G-CSF en cas de non réponse.

Les réponses sont à évaluer au bout de 12 semaines pour chaque posologie ou association. En cas de réponse, le traitement doit être ajusté de façon à maintenir le taux d'Hb entre 11 g/dL et 12 g/dL selon les recommandations de l'AFSSAPS.

Rappelons enfin que les EPO et la Darbepoietine alfa n'ont actuellement pas l'AMM pour les SMD en France.

- Lénalidomide

L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec del(5q) et un score IPSS faible ou intermédiaire-1, répond dans 65% des cas environ au lénalidomide (CC 5013, Revlimid), un dérivé de la thalidomide. Actuellement (octobre 2005), ce produit ne peut être utilisé que dans le cadre d'un essai multicentrique européen. Le lénalidomide est susceptible d'induire, chez ces patients, une neutropénie et /ou une thrombopénie importantes, justifiant une surveillance étroite de la numération. Par contre, il n'a pas les effets secondaires de la thalidomide (sommolence, constipation, neuropathie périphérique).

Le taux de réponse sur l'anémie, dans les SMD avec del(5q) mais IPSS intermédiaire-2 ou élevé n'est pas connu. Celui de l'anémie des SMD sans del(5q) avec IPSS faible ou intermédiaire-1 semble être de l'ordre de 30%. Dans ces 2 dernières indications, toutefois, le produit n'est pas (octobre 2005) disponible en Europe.

- Thalidomide

Ce traitement est efficace sur l'anémie dans 30% des cas environ, essentiellement en l'absence de blastose médullaire excessive. Il est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie, Au delà de 150 à 200 mg/jour (voire moins) il est souvent mal tolérée dans cette population généralement très âgée (somnolence, constipation, neuropathie périphérique).

La thalidomide peut actuellement être utilisée en France dans le cadre d'un essai du GFM (à très faible dose, 50 à 100 mg/j) ou, en cas de critère de non inclusion à cet essai, sous forme d'ATU nominative. On peut proposer ce traitement aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dL), un taux d'EPO supérieur à 500 U/ l ou résistants aux EPO recombinantes, une blastose médullaire < 5%, et à faible dose (50 à 200 mg/jour).

b. Traitement de la neutropénie

La place du G-CSF n'est pas démontrée. S'il est capable de corriger la neutropénie dans 2/3 des cas environ, l'effet sur la diminution de l'incidence du risque infectieux et sur la survie n'est pas démontré. L'utilisation de G-CSF n'est donc pas, d'une façon générale, recommandée, en particulier dans les SMD à risque élevé où, même si cela n'est pas démontré, pourrait exister un risque de majoration de la blastose.

On pourrait, le cas échéant proposer le G-CSF dans des cas très ciblés de SMD sans excès de blastes médullaires majeur (par exemple, 10 à 15%) :

- Soit pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients très neutropéniques.
- Vaire au long cours, à faible dose, chez les patients neutropéniques faisant des infections répétées.

c. Traitement de la thrombopénie

Il n'existe actuellement pas de facteur thrombopoïétique disponible dans des essais thérapeutiques dans les SMD.

Les androgènes, notamment le Nilevar ou le Danazol (ce dernier à la dose de 400 à 600 mg/jour) donnent environ 30 % de réponses, certaines d'entre elles pouvant être durables et associées à une androgénodépendance. Le mécanisme d'action des androgènes dans les SMD reste cependant incertain.

d. Traitement immunosuppresseur dans les SMD

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 anti-lymphocytaire (SAL).

Le SAL, seul ou associé à la cyclosporine, donne 10 à 30% de réponses, à type d'amélioration des cytopénies. Les résultats apparaissent meilleurs dans les formes des sujets relativement jeunes sans excès de blastes avec plusieurs cytopénies, caryotype normal, HLA DR 15, ayant une maladie relativement récente, nécessitant des transfusions érythrocytaires depuis moins d'un an et peut être en cas de présence d'un clone HPN.

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 médiocre. On peut donc se baser sur les recommandations de l'AFSSAPS et du Collège Hospitalo-Universitaire Professionnel (CHUP) des hématologues Français concernant les transfusions chroniques de concentrés érythrocytaires en général :

- Le seuil critique d'Hb pour des transfusions érythrocytaires se situe généralement à 8 g/dL. Toutefois, il a généralement été fixé pour des populations plus jeunes, hospitalisées, etc.. On est généralement, avec les SMD, en présence d'une population plus âgée, qu'il s'agit de laisser aussi ambulatoire que possible. La finalité de la transfusion est ainsi de participer au maintien optimal d'un certain degré de qualité de vie. Il convient d'évaluer l'impact de la transfusion sur l'asthénie physique aux efforts de la vie courante, son retentissement sur les capacités intellectuelles voire le comportement pour fixer le seuil transfusionnel, qui sera aussi individualisé que possible
- Un seuil de transfusions plus bas que 8g/dl ne paraît en tout cas pas souhaitable.

- Il est par ailleurs nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g/dL dans toutes les circonstances qui augmentent de façon substantielle la consommation d'O₂, telles que les infections sévères, les broncho-spasmes, les complications pulmonaires, les complications cardiaques réduisant la réserve cardiaque (ischémie myocardique, fibrillation auriculaire), etc. Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de la concentration d'Hb souhaitée, est en général chez l'adulte de 2 ou 3 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.

-

D'une façon générale, il est donc souhaitable lors de chaque série de transfuser un nombre suffisant de concentrés érythrocytaires, le cas échéant sur plusieurs jours de façon à remonter le taux d'Hb au dessus de 11 g/dL environ, pour éviter que le patient ait en permanence un syndrome anémique.

La transfusion de seulement 2 concentrés érythrocytaires par série sur une seule journée, décidée lorsque le taux d'Hb devient inférieur à 8g/dL (et souvent mise en œuvre plus près de 7g/dL) et qui maintient le plus souvent les patients au-dessous de 10g/dL d'Hb n'est pas un traitement transfusionnel optimal.

- En raison du risque de transfusions itératives, la sélection de CGR phénotypés dans les systèmes Rh et Kell est nécessaire. En dehors d'indications particulières (allogreffe de cellules souches hématopoïétique, alloimmunisation, réactions transfusionnelles, risque de surcharge volémique, ...), la sélection de CGR CMV négatifs, phénotypés étendus, irradiés, déplasmatisés ou réduit de volume n'est pas indiquée».

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 ou moins de 10000 plaquettes.

On peut aussi se baser sur les recommandations de l'AFSSAPS et du CHUP concernant les transfusions plaquettaires en général :

- Une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour toute chimiothérapie thrombopénisante, associée ou non à une irradiation corporelle, avec ou sans réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques. Le seuil de transfusion prophylactique doit être modulé en fonction des facteurs de risque suivants :

aucun facteur de risque : 10 G.L-1 (Grade A) ;

fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, infection, hypertension artérielle, mucite de grade ≥ 2 , lésion à potentiel hémorragique 4, chute brutale de la NP en 72 heures : 20 G.L-1 (Grade B) ; traitement anticoagulant, coagulopathie (CIVD-fibrinolyse) : 50 G.L-1 (Grade C)

- Une attitude transfusionnelle curative (c'est à dire en présence d'un syndrome hémorragique), est proposée dans les SMD pour lesquels une chimiothérapie lourde ou une allogreffe ne sont pas envisagées.

c. 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 (peu exploré en pratique) qui accroît le risque infectieux.

Il est donc recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie 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, on pourrait proposer d'utiliser l'association amoxicilline- acide clavulanique 3g/ j + ciprofloxacine 1g/ j, mais elle n'est donc pas validée dans le cas des SMD.

d. Traitements chélateurs du fer

Un consensus s'est dégagé à la suite d'une étude au sein du GFM et d'une réunion internationale qui s'est tenue lors du Congrès International des SMD à Nagasaki en mai 2005. Le consensus porte sur les éléments suivants :

- 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, le cœur et les glandes endocrines. Il est très probable que le traitement chélateur du fer limite ce risque même si cela n'est pas formellement démontré dans des études randomisées comme pour les thalassémies.

- La ferritine sérique est un bon moyen d'évaluer la surcharge en fer dans les SMD. L'IRM hépatique et cardiaque 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...).

- Il est suggéré, chez les patients régulièrement transfusés, de suivre le taux de ferritinémie tous les trois mois environ et de débiter un traitement chélateur du fer pour une ferritinémie supérieure à 1000 -1500 ng/ml et ayant reçu plus de 20 concentrés érythrocytaires.

- Le traitement est indiqué pour les patients ayant un relativement bon pronostic, c'est à dire un IPSS faible ou intermédiaire I, ou qui pourront bénéficier d'un traitement actif comme une allogreffe ou une chimiothérapie.

- Le traitement sera à poursuivre tant que la surcharge en fer persiste sauf si le pronostic devient défavorable.

Actuellement, le traitement chélateur du fer peut être effectué soit par voie parentérale par la deferoxamine (Desféral), traitement de référence, soit par voie orale par la deferiprone (Ferriprox).

- Deferoxamine

Celle-ci 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 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 24heures 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. Par ailleurs, l'utilisation sur une brève période IV (1 à 2h) au décours ou avant les transfusions érythrocytaires n'est pas suffisamment efficace et n'est pas recommandée.

- Les injections SC de Desféral doivent être alternées sur différents sites au niveau des membres supérieurs, des membres inférieurs et de l'abdomen.

L'utilisation de Desféral au long cours implique une recherche régulière de rétinopathie et de troubles de l'audition de manière annuelle (fond d'oeil, 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.

- Deferiprone

Utilisée à la dose de 75 mg/kg/jour. Son efficacité chélatrice globale est moins grande que celle du Desféral, et elle n'est pas aussi bien démontrée que celle du Desféral dans le cas des SMD. Par ailleurs, elle n'a pas l'AMM pour les SMD. Dans l'état actuel, la proposition est de l'utiliser :

Soit en cas de complications liées au Desféral de type choc anaphylactique, rétinopathie, atteinte auditive.

Soit en association avec le Desféral pour réduire le nombre d'injections.

- Autres agents chélateurs du fer

L'ICL670 est un chélateur du fer par voie orale actuellement en cours d'essai, y compris dans les SMD.

5) Traitement de la LMMC

La LMMC, dans la classification OMS, a été « sortie » des SMD dans sa forme « proliférative » (GB > 13 G/L).

- 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 présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement myélofreinateur de référence, même si son efficacité est malheureusement limitée.

Tableau 1 : examens biologiques dans les SMD

Tableau 2 : FAB classification

MDS Subtype	% of Peripheral Blasts	% Bone Marrow Blasts	% of MDS Diagnoses
Refractory Anemia	<1	<5	10-40
Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts	<1	<5	10-35
Refractory Anemia with Excess Blasts	<5	5-20	25-30
Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation	>5	21-29	10-30
Chronic Myelomonocytic Leukemia	<5	<20	10-20

According to the French-American-British group (FAB), MDS consists of five clinical syndromes. The classification is based upon blood and bone marrow morphology. The morphological criteria of subdividing MDS into the five syndromes are:

- the number of blasts and ringed sideroblasts in the bone marrow,
- the number of blasts and monocytes in the peripheral blood
- the presence of Auer rods.

The five subtypes of MDS according to FAB are:

1. Refractory Anaemia (RA) with bone marrow myeloblasts less than 5% of the hematopoietic cells, and peripheral blood blasts less than 1%. Ringed sideroblasts may or may not be present in the bone marrow.
2. Refractory Anaemia with ringed sideroblasts (RARS) with RA presenting with ringed sideroblasts making up 15% or more of the erythroid precursors.
3. Refractory Anaemia with excess blasts (RAEB) with 5 – 20 % of the bone marrow cells is made up of myeloblasts. Peripheral blood blasts are less than 5%. Here, the number of ringed sideroblasts doesn't make a difference. Moreover, there is a higher risk of transformation into leukemia.
4. Refractory Anaemia with excess blasts in transformation (RAEB-t) with about 20 – 30% of the bone marrow cells is made up of myeloblasts and the peripheral blood blasts being less than 5%. Auer Rods are usually present. The number of ringed sideroblast doesn't make a difference.
5. Chronic Myelomonocytic leukemia (CMML) with monocytes' count greater than 109/L with any of the subtypes presented earlier

Tableau 3: WHO classification

It introduces some modifications compared to FAB classification:

- It divides the categories RA and RARS into 2 subgroups, according to whether the diseases limited to red cell precursors or also involves granulocytic and /or platelet precursors
- It considers separately MDS having the 5q [5q -].chromosomal deletion
- It separates RAEB in RAEB-1 (5 to 10 % of blasts medullar) and the RAEB-2 (11 to 20 % of marrow blasts).

It considers the following groups:

- Pure Refractory Anemia (PRA)
- Pure RA with ringed sideroblasts (PRARS)
- Refractory Cytopenias with multilineage dysplasia (RCMD)
- RCMD with ringed sideroblasts (RSMD)
- Refractory Anaemia with excess of blasts (RAEB):
 - RAEB-1 (> 5 %; < 10 % of marrow blasts)
 - RAEB-2 (> 10 %; < 20 % of marrow blasts)
- unclassifiable MDS
- MDS associated with isolated 5q- (5q -syndrome)

Tableau 4: International Prognostic scoring system (IPSS)

	Points				
	0	0.5	1	1.5	2
%marrow blastes	< 5%	5%-10%	-	11%-20%	21%-30%
Karyotype #	fav.	interm.	défav.	-	-
cytopénia	0-1	2-3	-	-	

#Karyotype	good	intermédiaire	poor
	normal	Other	anomalies du 7
	-Y		anomalies
	del(5q)		complexes
	del(20q)		(≥ 3 anomalies)

Bas risque (Low) :	score = 0
Risque intermédiaire 1 (INT-1) :	score de 0.5 à 1
Risque intermédiaire 2 (INT-2) :	score de 1.5 à 2
Haut risque (High) :	score ≥ à 2.5

Table 5 : IWG response criteria in MDS

ALTERING DISEASE NATURAL HISTORY
1. Complete remission (CR)
<i>Bone marrow evaluation:</i> Repeat bone marrow showing less than 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines, with no evidence for dysplasia. [‡] When erythroid precursors constitute less than 50% of bone marrow nucleated cells, the percentage of blasts is based on all nucleated cells; when there are 50% or more erythroid cells, the percentage blasts should be based on the nonerythroid cells.
<i>Peripheral blood evaluation</i> (absolute values must last at least 2 months) Hemoglobin greater than 11 g/dL (untransfused, patient not on erythropoietin) Neutrophils 1500/mm ³ or more (not on a myeloid growth factor) Platelets 100 000/mm ³ or more (not on a thrombopoetic agent) Blasts, 0% No dysplasia [*]
2. Partial remission (PR) (absolute values must last at least 2 months): All the CR criteria (if abnormal before treatment), except:
<i>Bone marrow evaluation:</i> Blasts decreased by 50% or more over pretreatment, or a less advanced MDS FAB classification than pretreatment. Cellularity and morphology are not relevant.
3. Stable disease Failure to achieve at least a PR, but with no evidence of progression for at least 2 months.
4. Failure Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in the percentage bone marrow blasts, or progression to an MDS FAB subtype more advanced than pretreatment.
5. Relapse after CR or PR one or more of the following: a) Return to pretreatment bone marrow blast percentage. b) Decrement of 50% or greater from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets. c) Reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL or transfusion

dependence.[§]

6. Disease progression

- a) For patients with less than 5% blasts: a 50% or more increase in blasts to more than 5% blasts.
- b) For patients with 5% to 10% blasts: a 50% or more increase to more than 10% blasts.
- c) For patients with 10% to 20% blasts: a 50% or more increase to more than 20% blasts.
- d) For patients with 20% to 30% blasts: a 50% or more increase to more than 30% blasts.
- e) One or more of the following: 50% or greater decrement from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets, reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence.[§]

7. Disease transformation

Transformation to AML (30% or more blasts).

8. Survival and progression-free survival

(See Table 2.)

CYTOGENETIC RESPONSE

(Requires 20 analyzable metaphases using conventional cytogenetic techniques.)

Major: No detectable cytogenetic abnormality, if preexisting abnormality was present.

Minor: 50% or more reduction in abnormal metaphases.

Fluorescent in situ hybridization may be used as a supplement to follow a specifically defined cytogenetic abnormality.

QUALITY OF LIFE

Measured by an instrument such as the FACT Questionnaire.

Clinically useful improvement in specific domains:

Physical

Functional

Emotional

Social

Spiritual

HEMATOLOGIC IMPROVEMENT (HI)

(Improvements must last at least 2 months in the absence of ongoing cytotoxic therapy.)

Hematologic improvement should be described by the number of individual, positively affected cell lines (eg, HI-E; HI-E + HI-N; HI-E + HI-P + HI-N).

1. Erythroid response (HI-E)

Major response: For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, greater than 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, transfusion independence.

Minor response: For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, 1 to 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, 50% decrease in transfusion requirements.

2. Platelet response (HI-P)

Major response: For patients with a pretreatment platelet count less than 100000/mm³, an absolute increase of 30 000/mm³ or more; for platelet transfusion-dependent patients, stabilization of platelet counts and platelet transfusion independence.

Minor response: For patients with a pretreatment platelet count less than 100 000/mm³, a 50% or more increase in platelet count with a net increase greater than 10 000/mm³ but less than 30 000/mm³.

3. Neutrophil response (HI-N)

Major response: For absolute neutrophil count (ANC) less than 1500/mm³ before therapy, at least a 100% increase, or an absolute increase of more than 500/mm³, whichever is greater.

Minor response: For ANC less than 1500/mm³ before therapy, ANC increase of at least 100%, but absolute increase less than 500/mm³.

4. Progression/relapse after HI: One or more of the following: a 50% or greater decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets, a reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence.[§]

For a designated response (CR, PR, HI), all relevant response criteria must be noted

on at least 2 successive determinations at least 1 week apart after an appropriate period following therapy (eg, 1 month or longer).

*The presence of mild megaloblastoid changes may be permitted if they are thought to be consistent with treatment effect. However, persistence of pretreatment abnormalities (eg, pseudo-Pelger-Hüet cells, ringed sideroblasts, dysplastic megakaryocytes) are not consistent with CR.

In some circumstances, protocol therapy may require the initiation of further treatment (eg, consolidation, maintenance) before the 2-month period. Such patients can be included in the response category into which they fit at the time the therapy is started.

§In the absence of another explanation such as acute infection, gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so on.

Tableau 7 : Allogreffe de CSH dans les SMD

Patient ayant un donneur HLA identique

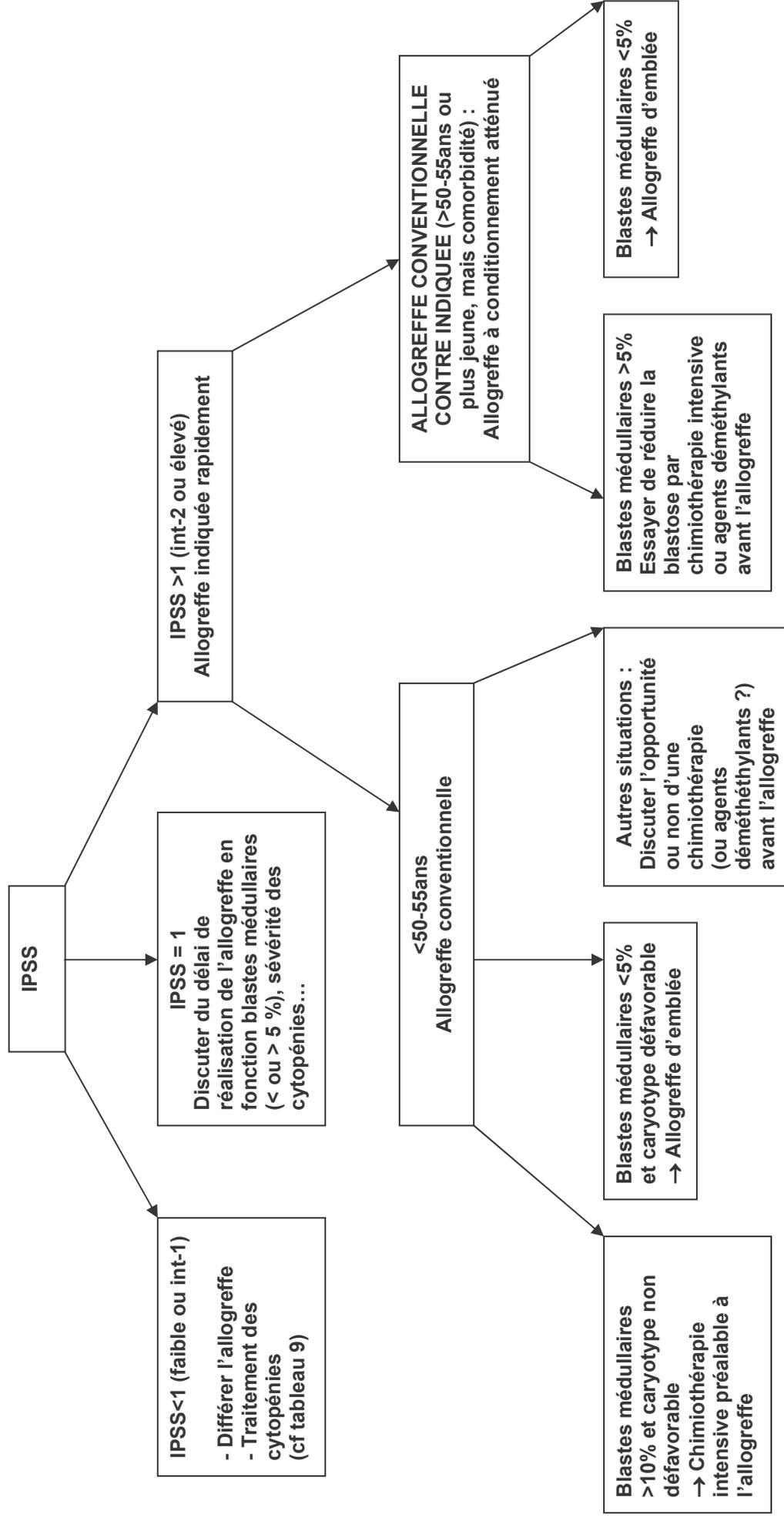


Tableau 8 : Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe

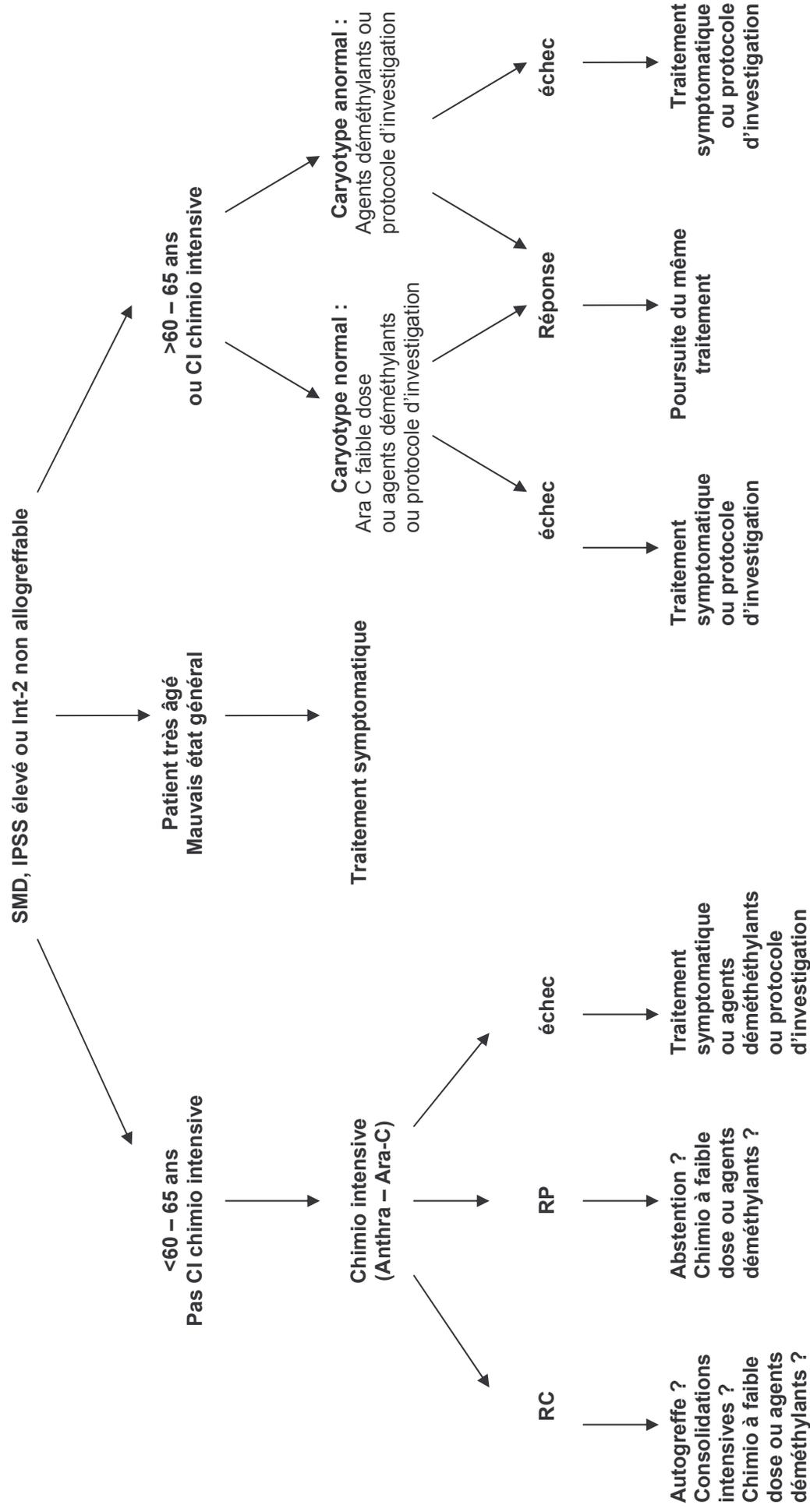


Tableau 9 : Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int-1)

