

CONSENSUS FRANÇAIS SUR LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD) : DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS, TRAITEMENT

MISE À JOUR Juillet 2008

**Par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
Groupe de travail : L Ades M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, C Gardin, A Guerci, B Varet, JY Cahn, E Gyan, L Bardiaux, G Socié, E Raffoux, T Prebet, S de Botton, S Ame-Natarajan, A Stamatoullas, G Leroux ; F Picard, S Park, ; O Beyne Rauzy, E Solary, H Dombret, D Bordessoule, B Quesnel, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, 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 (notamment sur des numérations anciennes), 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 à caractère inflammatoire, vascularite, polychondrite, voire colite inflammatoire etc.)
- des tuméfactions des OHP superficiels
- les médicaments concomitants

2. Examens biologiques (tableau 1)

a. 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 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.

- Contrairement aux recommandations faites aux Etats Unis et dans la plupart des pays européens, il existe un assez large consensus français sur le fait que la biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'est pas systématiquement indispensable au diagnostic de SMD, sauf en cas de doute diagnostique ou de moelle pauvre à l'aspiration rendant le diagnostic différentiel difficile 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 biopsie, y compris après immunomarquage du CD 34

- Le caryotype médullaire doit être systématique, sauf bien sûr chez des sujets très âgés où le diagnostic de SMD est certain, et où le caryotype n'aurait aucune conséquence thérapeutique, **ce qui fait hésiter à faire chez ces patients un second myélogramme**. En cas d'échec complet (inférieur à 10 mitoses) ou d'échec partiel (inférieur à 15 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 si cela peut avoir des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient.

Cet examen par FISH recherchera une monosomie 7, une trisomie 8 et au moindre doute une délétion 5q, du fait des implications pronostiques et parfois thérapeutiques de ces anomalies

- 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 :

-Ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel, qui reste en routine le meilleur paramètre d'évaluation et de suivi de l'hémosidérose transfusionnelle.

- Examens nécessaires à visée de diagnostic différentiel ou à éliminer une cause supplémentaire d'anémie : carence en fer (dosage de sidérémie et de transferrinémie), folates sériques (et aussi érythrocytaires), vitamine B 12 sérique, créatininémie, bilan biologique hépatique, recherche d'un syndrome inflammatoire, bilirubinémie et haptoglobulinémie, 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 liée à 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).

-Typage HLA`

Le typage HLA du patient et de sa fratrie doit être systématique s'il a 70 ans ou moins, une allogreffe (classique ou à conditionnement atténué) 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 est bien sûr indispensable

b. Niveau 2 : examens recommandés

- Le dosage sérique d'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire I qui est un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ESAs, incluant EPO recombinante alpha et bêta, et Darbepoïétine) était considéré jusque récemment comme systématique. 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 à l'EPO recombinante, la Haute Autorité de Santé a proposé de ne pas exiger ce dosage comme prérequis pour un traitement par EPO
- Immunophénotypage du sang et de la moelle recommandé pour le diagnostic de LAM secondaire à un SMD (CD34)
- **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 sur les populations granulocytaires et/ou érythroïdes du sang.
- **La recherche d'une mutation Jak2 V617F sur le sang paraît utile dans les formes avec thrombocytose,**
- 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 registre national des SMD ([www .myelodysplasie.net](http://www.myelodysplasie.net)) accessible par internet et autorisé par la CNIL)

c. Niveau 3 : à évaluer

Les examens de niveau 3 sont le souvent réalisés au cours de protocoles de recherche clinico-biologiques. Cependant, certains pourraient être conseillés à l'avenir s'ils s'avéraient utiles pour la prise en charge des patients, car apportant une information diagnostique ou pronostique qui peut modifier cette prise en charge.

-Immunophénotypage du sang et de la moelle recommandé pour le diagnostic de LAM secondaire à un SMD (CD34) (et en cours d'évaluation pour le diagnostic et l'évaluation pronostique des SMD primitifs).

-L'utilisation récente du lenalidomide dans les SMD avec del5q pourrait conduire à l'évaluation du profil d'expression génique prédictif de la réponse au traitement par microarrays.récemment suggéré (Ebert, PLOS, 2008)

-De même, l'utilisation récente des agents déméthylants conduit à l'évaluation de l'intérêt pronostique pour leur efficacité de l'étude de la méthylation de promoteurs de gènes par des techniques comme l'immunocapture des cytosines méthylées et l'analyse en microarrays de fragments d'ADN

d. Examens non recommandés (en dehors de programmes de recherche)

-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.

-La recherche de mutations génétiques (ras, p 53, FLT3, AML1....) ou de méthylation de tel ou tel gène (comme p 15) par les méthodes habituelles ne semble pas apporter d'information pronostique indépendante ou orienter vers tel ou tel traitement et n'est pas justifiée en routine

(e. 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 a permis de constater qu'il existe dans toutes les régions des centres capables de prendre en charge les examens de niveau 1 et 2.

NIVEAU 1 : Diffusion à tous les centres

Frottis sanguins, myélogramme, caryotype et FISH devront être disponibles dans tous les centres.

Pour la FISH, deux niveaux de recommandation d'utilisation existent : obligatoire (CEP7 pour détecter une monosomie 7), et optionnel à évaluer [CEP8, EGR1/D5S23/72 pour détecter la trisomie 8 et la délétion (5q)].

NIVEAU 2 : Régionalisation

Certains centres régionaux seront sollicités pour la réalisation du dosage fonctionnel de la PGP et , le typage HLA –DR, la recherche d'un clone HPN , et l'immunophénotypage du sang et de la moelle.

NIVEAU 3 : Oligocentralisation

La biologie moléculaire [et l'analyse prédictive de la réponse aux traitements par lenalidomide ou par agents déméthylants sera réalisée de manière oligocentrique, si ces](#)

derniers examens confirment un intérêt prédictif de la réponse clinique

II. CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET CRITERES DE REPONSE

1. Classifications diagnostiques

Il est recommandé de classer les patients selon la classification OMS (tableau 2). Il faut se rappeler cependant que, cette classification a éliminé du cadre des SMD les LMMC et les AREB-T. Ces dernières constituent en fait des formes frontières ou en transition, et sont encore incluses dans de nombreux essais SMD. Il convient donc d'effectuer chez ces patients 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.. Par contre, Les formes plus hyperleucocytaires et franchement prolifératives avec splénomégalie, sont plus proches des SMP d'un point de vue clinique, et relèvent sans doute d'autres traitements.

2. Classifications pronostiques

Il est indispensable de classer les patients selon la classification IPSS en risque faible, intermédiaire I, intermédiaire II et élevé (tableau 3). 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.

Certaines critiques de l'IPSS sont récemment apparues :

- Pour les patients classés intermédiaire II ou haut risque, 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 différentes approches thérapeutiques dont nous disposons.
- Une grande étude allemande, autrichienne et US suggère l'intérêt de donner dans l'IPSS plus de valeur pronostique au caryotype qu'actuellement par rapport au % de blastes médullaires . Elle confirme par ailleurs le caractère péjoratif d'une anomalie comme 3q26, qui n'a plus sa place dans les caryotypes « intermédiaires »
- d'autres paramètres semblent avoir une valeur pronostique indépendante notamment :

- l'existence d'une dysplasie multilignée (ce qui justifie de l'analyser selon les critères OMS), en rappelant toutefois le caractère en partie subjectif de son appréciation

- la fréquence transfusionnelle, qui a aussi une valeur pronostique, au moins en partie par le biais de la surcharge en fer

Récemment, la dysplasie multilignée, et la fréquence transfusionnelle ont été intégrées dans un score pronostique modifié par rapport à l'IPSS, le « WPSS ». Ce score WPSS, outre qu'il complique la situation, repose cependant en partie sur au moins 2 paramètres ayant une composante « subjective » : la dysplasie multilignée et la fréquence transfusionnelle, cette dernière

pouvant notamment varier selon le seuils choisis pour transfuser. La plupart des centres restent donc fidèles, au moins pour le moment, à l'IPSS

-

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) sur chacune des lignées myéloïdes (tableau 6), et qui peut prendre aussi en considération l'amélioration de la qualité de vie, mesurée par des tests maintenant couramment utilisés (FACT-AN, QLQC30...).

Ces critères de réponse viennent d'être modifiés, passant de l'IWG 2000 à l'IWG 2006. La raison en est que les critères de « réponse mineure » de la version 2000 n'étaient parfois pas suffisamment stricts, amenant à constater des « réponses » avec certains traitements symptomatiques, qui étaient en fait liées à des oscillations modérées.. De plus, l'IWG 2006 a permis de définir des « réponses médullaires », avec disparition de l'excès de blastes mais persistance de cytopénies, non reconnues auparavant. Cependant, à l'inverse, certaines des réponses mineures selon les critères de l'IWG 2000, reconnues comme échecs dans l'IWG 2006, peuvent être assez durables, amenant à conserver les 2 systèmes pour ces cas « limites »

III. APPROCHES THERAPEUTIQUES

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

- -Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoiétiques 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 ce d'autant que, ces dernières années,, grâce au meilleur appariement donneur receveur, à l'amélioration du traitement symptomatique (par exemple l'avènement de nouveaux antifongiques plus efficaces) et à l'apparition des greffes dites à conditionnement 'atténué', son pronostic s'est amélioré dans toutes les hémopathies malignes

-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 II, de ceux à « faible risque » associant les patients à risque faible et intermédiaire I de l'IPSS

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

-Depuis la première rédaction de ces recommandations (mars 2006), d'indiscutables progrès ont été réalisés, auquel d'ailleurs le GFM a contribué, et notamment :

a) Les résultats d'une grande étude internationale de phase III montrant que l'azacytidine, un agent hypométhylant, améliorerait assez nettement la survie des SMD de haut risque (médiane 24,4 mois), par rapport aux traitements disponibles jusqu'ici (traitement symptomatique, chimiothérapie à forte dose, AraC à faible dose ; médiane 15 mois) (ASH 2007). L'avantage de l'azacytidine était observé quel que soit notamment le type OMS, le caryotype, etc... Cette étude, venant clairement confirmer des résultats américains, amène à considérer l'azacytidine comme un traitement de référence dans les SMD de risque élevé. L'autre agent hypométhylant, la décitabine, n'a à l'heure actuelle pas encore démontré de bénéfice sur la survie dans les SMD par rapport au traitement symptomatiques

b) la confirmation de l'effet remarquable du lénalidomide dans l'anémie des SMD de faible risque avec délétion 5q (List, NEJM, 2006). D'un autre côté, l'EMA a émis des doutes sur le fait que le lénalidomide, dans quelques cas, ait pu accélérer la progression des SMD de faible risque avec del 5q vers une LAM

c) la forte suggestion grâce à 2 études (une du GFM, l'autre italo-nordique), qu'un traitement par EPO ou Darbépoïétine n'augmente pas le risque d'évolution en LAM, mais améliore la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel, sans doute en réduisant le nombre de complications de l'anémie (accidents cardio vasculaires....) et les effets néfastes de la surcharge en fer (Park, Blood, 2008 ; Jadersten, JCO, 2008)

d) La forte suggestion qu'une chélation adéquate du fer puisse prolonger la survie dans les SMD de faible risque multi-transfusés (étude du GFM, ASH 2007)

Notons toutefois qu'à ce jour, en dehors des agents chélateurs du fer, aucune de ces drogues n'a encore obtenu, en Europe, d'AMM, ce qui justifie des recommandations documentées de la part de notre groupe

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 partiellement 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 actuels très encourageants des allogreffes à conditionnement atténué dans les SMD (et d'autres hémopathies myéloïdes), ce traitement mérite d'être envisagé le plus souvent possible, si possible dans le cadre d'essais cliniques...

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. Par ailleurs, il n'y a pas d'un côté conditionnement classique et de l'autre conditionnement atténué, mais il peut exister des intermédiaires « un peu plus ou un peu moins » intensifs. Le choix sera donc fait en fonction de l'état général du patient et ses comorbidités , ainsi que du stade de la maladie au moment de la greffe (évalué notamment par le pourcentage de blastes médullaires)

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

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 semble 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 rechûte post allogreffe)

- La chimiothérapie intensive est peu efficace en cas de caryotype anormal, et surtout d'anomalies cytogénétiques du chromosome 7 ou complexes, mais paraît au contraire assez efficace (taux de RC de 50% et plus) dans les formes avec net excès de blastes (AREB 2 selon la classification OMS, et AREB-T selon la classification FAB), et caryotype normal. Dans ces cas, elle permet d'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. Etant moins myélotoxiques que la chimiothérapie intensive, ils peuvent toutefois amener le patient à l'allogreffe en meilleure condition générale

En réalité, seul des essais prospectifs, pourront répondre définitivement à ces questions

d) Quand faut-il réaliser l'allogreffe ?

Même si elle est rétrospective, une analyse conjointe de l'IBMTR et de l'équipe de Seattle, (Blood, 2004) suggère 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

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 rechûte et risque de GVH notamment chronique. La tendance actuelle est de proposer l'utilisation de cellules souches périphériques en cas de risque élevé de rechûte, 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. De plus, l'utilisation de cellules souches périphériques est largement recommandée lors de greffe à conditionnement non myéloablatif.

f) Les résultats des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés publiés sont maintenant apparemment identiques à ceux des allogreffes familiales. pour peu que les typages HLA soient effectués en haute résolution et que la compatibilité soit de 10/10. Par ailleurs, de plus en plus d'allogreffes dans les SMD sont faites avec des cellules souches de cordon ombilical. Cette approche est cependant à réserver aux centres habitués à ce type de procédure, le plus souvent dans le cadre d'essais cliniques.

2. Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire II) 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).

- 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 ?

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

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 généralement compatibles avec une prise en charge généralement ambulatoire, mais peuvent être profondes, notamment après la première cure.

- Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables.
- L'addition de facteur de croissance granulocytaire ne semble pas apporter de bénéfice.
- Ce traitement donne des résultats moins bons que les hypométhylants en cas de caryotype anormal, mais probablement aussi en cas de caryotype normal
- *Les résultats récents obtenus avec l'azacytidine amènent à se demander s'il reste une place pour ce traitement, Si l'on veut l'utiliser, il faut s'assurer au préalable que le caryotype n'est pas défavorable*

c. Agents déméthylants

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

- Les taux de réponse (RC-RP) avec les agents déméthylants semblent proches de ceux obtenus avec Cytarabine à faible dose. Cependant l'étude de phase III comparant azacytidine et, notamment, AraC à faible dose, montre un bénéfice de survie avec l'azacytidine, qui semble lié à une moindre progression vers la LAM,, et à des réponses plus durables
- Les agents hypométhylants donnent des réponses particulièrement intéressantes en cas d'anomalies cytogénétiques, notamment des chromosomes 7, 8, et d'anomalies cytogénétiques complexes. Toutefois leur supériorité par rapport à l'AraC à faible dose s'étend aux patients avec caryotype normal
- . - La toxicité des agents hypométhylants, 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 decitabine, qui nécessitent une hospitalisation car elles sont effectuées en perfusion IV prolongée ; la 5 azacytidine est injectée ,elle, par voie SC).
- la 5-azacytidine peut être actuellement (octobre 2008) obtenue en ATU nominative dans les SMD de risque int 2 ou élevé.

d. Traitements en cours d'essai

Il s'agit actuellement principalement (octobre 2008):

- D'agents inhibiteurs d'histone deacetylase, comme l'acide valproïque et des molécules de 2^{ème} génération (Vorinostat, MGCD 0103, LBH 589)
 - de nouvelles chimiothérapies (clofarabine, clorétazine)
 - D'associations de ces agents avec des agents hypométhylants
- 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.
- 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, 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 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

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

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 ESA 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 transfusés, 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 béta de 30000 à 60000 U/semaine en une à trois fois, et pour la Darbepoïétine alpha 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 5000 et 10000/mm³) peut améliorer l'effet des EPO et de la darbepoïétine,. Certains cliniciens préfèrent (« désescalade ») commencer le traitement par EPO à forte dose (60000U /semaine ou 300 ug) + 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 et 12 g 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 (donc, utilisation hors AMM)

- lénalidomide

L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec del 5q et un score IPSS faible ou intermédiaire 1, répond dans 75% des cas environ au lénalidomide (CC 5013, Revlimid) , un dérivé de la thalidomide. Actuellement (octobre 2008), ce produit ne peut être utilisé qu'en utilisation hors AMM, à une dose nettement inférieure à celle utilisée dans le myélome (5 mg/j en continu à 10mg/j, 3 semaines/4)

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 étroite 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/mm³. De plus, l'EMEA a émis des

doutes sur le fait que le lénalidomide, dans quelques cas, ait pu accélérer la progression des SMD de faible risque avec del 5q vers une LAM

Pour ces 2 raisons il paraît recommandé (et particulièrement chez les sujets très âgés ou fragiles) d'effectuer une tentative d'ESA avant d'envisager le lénalidomide, même si on sait que les ESA sont moins efficaces dans les formes avec délétion 5q

Par contre, ce produit n'a pas les effets secondaires de la thalidomide (somnolence, constipation, neuropathie périphérique)

Le taux de réponse sur l'anémie, dans les SMD avec del 5q mais IPSS intermédiaire 2 et dans les SMD sans del 5q avec IPSS faible ou int 1 semble être de l'ordre de 30%. Dans ces 2 dernières indications, le produit n'est pas (octobre 2008) disponible en France en dehors d'essais cliniques

Les autres traitements sont considérés comme de seconde ligne :

- thalidomide

Il est efficace sur l'anémie dans 30% des cas résistants aux ESA environ, 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 souvent mal toléré dans cette population généralement très âgée (somnolence, constipation, neuropathie périphérique qui rend difficile l'utilisation pendant plus de quelques mois)

La thalidomide peut actuellement être utilisée en France hors AMM, dans les SMD de faible grade

- agents hypométhylants : Ils se sont avérés capables d'induire une indépendance transfusionnelle dans environ 30 à 40% des SMD de faible risque avec anémie, résistants aux ESA. Par ailleurs, le taux de réponse sur la thrombopénie semble identique à celui observé sur la lignée rouge. L'ATU actuelle pour les agents hypométhylants ne s'applique

cependant pas (octobre 2008) aux SMD de faible grade mais des essais cliniques sont en cours d'activation

-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)

Il fait maintenant appel au Sérum anti lymphocytaire de lapin (ATG). Les taux de réponse rapportés sont de 30 à 40 %, le plus souvent multilignées, chez les patients résistant aux ESA. Le SAL semble particulièrement bénéficier aux sujets de moins de 60 ans, transfusés depuis moins de 2 ans en CGR, sans excès de blastes et avec caryotype normal porteurs du HLA DR15, et peut être aux patients avec hypocellularité médullaire, ayant un petit clone HPN asymptomatique ou une trisomie 8 isolée. Un travail récent du NIH suggère, comme dans les aplasies médullaires, l'intérêt de l'associer à la ciclosporine

- lenalidomide (en dehors des cas avec del 5q). Il donne environ 30% d'indépendance transfusionnelle érythrocytaire en cas de résistance aux ESA. Il peut induire une neutropénie et une thrombopénie, toutefois nettement moins prononcées qu'en cas de del 5q

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

- Soit pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients très neutropéniques.

- Voire exceptionnellement au long cours, à faible dose, chez les patients neutropéniques faisant des infections répétées.

C. Traitement de la thrombopénie

- Des essais thérapeutiques utilisant un analogue du récepteur de la TPO (AMG 531) dans les SMD de faible risque avec thrombopénie est actuellement activé, y compris en France. Des taux de réponse de l'ordre de 55% ont été rapportés sur une première série de 60 patients environ . Toutefois, ce produit peut entraîner des augmentations transitoires des blastes médullaires et doit être réservé aux cas sans excès de blastes et qui ont un IPSS faible ou int 1

- Les androgènes, notamment 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

-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 paraissent particulièrement indiqués en cas d'existence de 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 amener jusqu'à la réalisation d'une étude de durée de vie des plaquettes. 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 médiocre. On peut donc se baser sur les recommandations de L'AFSSAPS et du Collège hospitalo universitaire professionnel (CHUP) des hématologistes Français 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. Par contre un seuil plus bas de transfusion de CGR ne paraît pas souhaitable
 - Il peut être nécessaire de maintenir un seuil supérieur à 8 g.dL-1 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 Chez les patients âgés de plus de 55 ans, il peut être licite de maintenir un seuil plus élevé, de 9 à 10 g.dL-1.
 - Le volume transfusé, calculé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'[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 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 erythrocytaires 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) et qui maintient le plus souvent les patients au dessous de 10g d'Hb n'est 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 ou moins de 10000 plaquettes.

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

- Une attitude transfusionnelle prophylactique est recommandée pour tout traitement thrombopéniant (chimiothérapie, agent hypométhylant, lénalidomide 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 hémorragique⁴, 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 polys neutros (peu exploré en pratique) 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, 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

Par ailleurs, la prophylaxie antibiotique par quinolones (levofloxacine notamment) voire antifongique, chez les patients neutropéniques de façon prolongée (notamment ceux qui sont traités par agents hypométhylants) mériterait sans doute d'être évaluée

c. 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 (avec mesure du T2*) 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 débuter 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 ont un IPSS plus élevé mais qui pourront bénéficier d'un traitement susceptible d'améliorer le cours de la

maladie comme une allogreffe une chimiothérapie ou un agent hypométhylant

- Le traitement sera à poursuivre tant que la surcharge en fer persiste sauf si le pronostic devient défavorable. **ou si une comorbidité majeure se surajoute, limitant l'espérance de vie du patient.**

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 le deferasirox (Exjade) ou la deferiprone (Ferriprox, ce dernier agent n'ayant toutefois pas l'AMM dans cette indication).

- 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 (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.

- Deferasirox (Exjade)

Il a obtenu récemment l'AMM pour la prévention de l'hémochromatose transfusionnelle, y compris dans les SMD, en cas d'intolérance (type choc anaphylactique, rétinopathie, atteinte auditive)

ou d'inefficacité du desféral, à la posologie quotidienne de 20 à 40 mg/kg/j. Il a le gros avantage d'être utilisé par voie orale.. Ses effets secondaires, sont la possibilité d'une insuffisance rénale en général modérée nécessitant une surveillance régulière de la fonction rénale et des troubles digestifs parfois invalidants justifiant une adaptation des doses

- 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.** et comporte un risque de l'ordre de 1% de neutropénie importante

5) Traitement de la LMMC

Il reste assez décevant

-en l'absence de signes de myéloprolifération (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, voire localisations viscérales) le traitement de la LMMC ne semble pas devoir être différent de celui des autres SMD ayant les mêmes caractéristiques (à la monocytose près), en terme de blastes médullaires et de caryotype

- en présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement myélofreinateur de référence, même si son efficacité est malheureusement limitée. Des essais de phase II avec les agents hypométhylants, notamment la décitabine, ont toutefois donné des résultats préliminaires encourageants

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

	<i>Bas risque (Low) :</i>	<i>score = 0</i>
	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 2006 response criteria in MDS (LES RAJOUTER)

Tableau 7 : Allogreffe de CSH dans les SMD

Patient ayant un donneur HLA identique

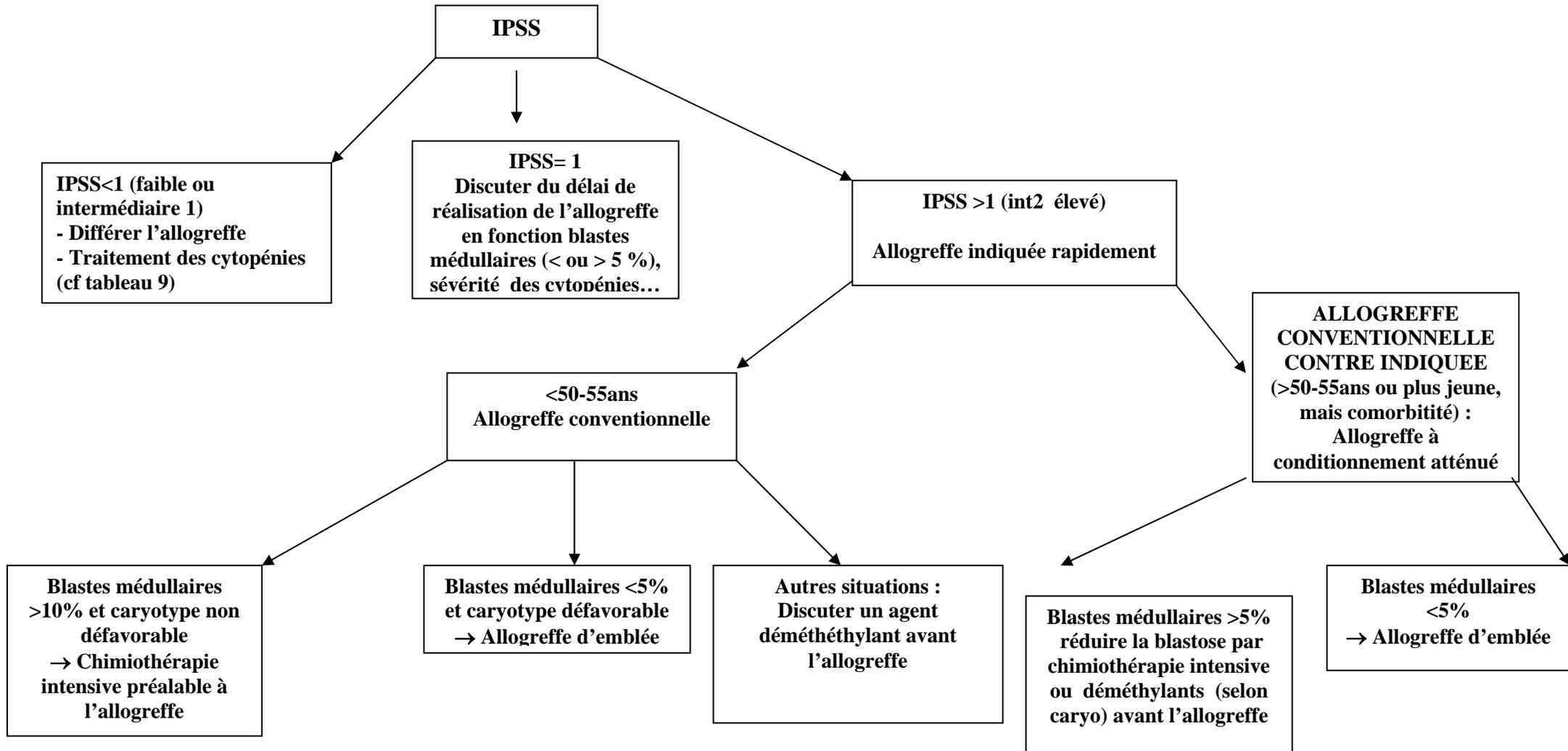


Tableau 8 : Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe

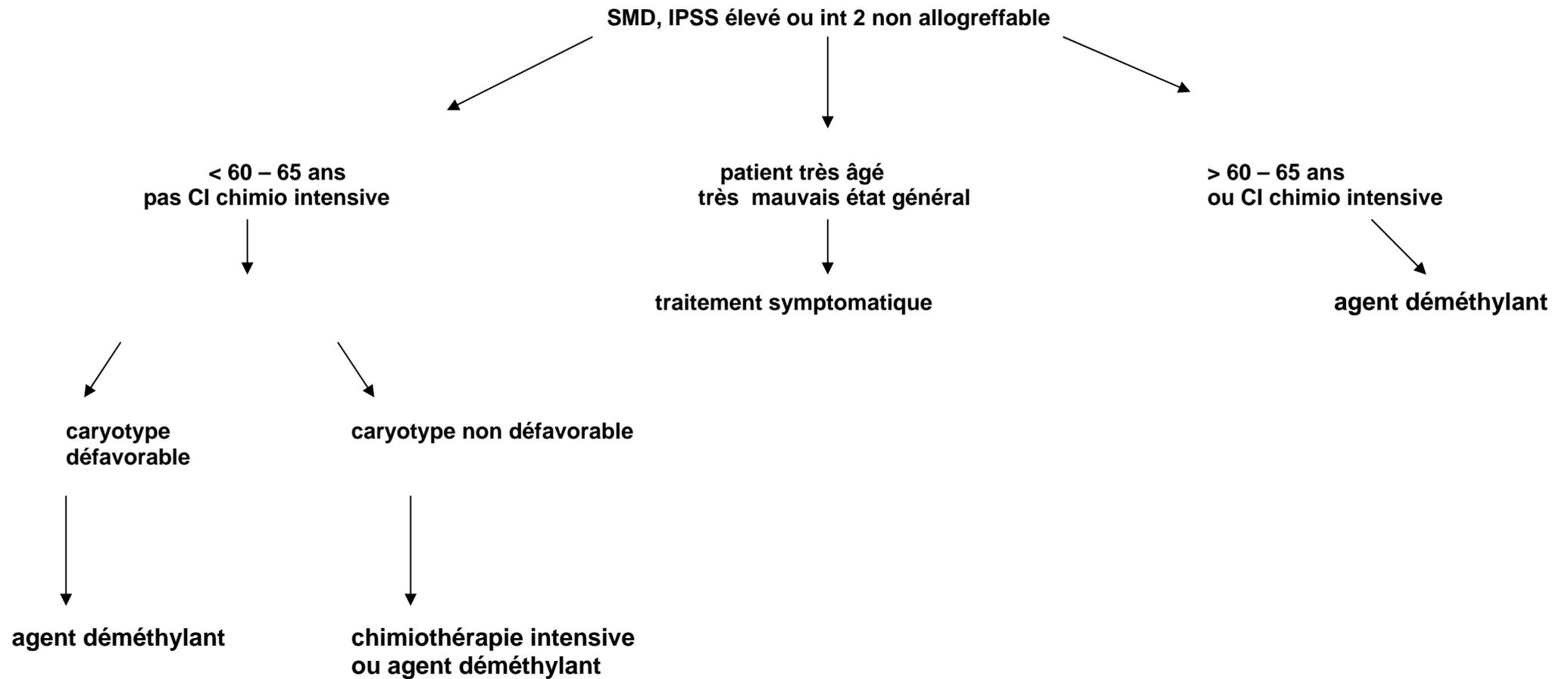


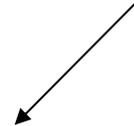
Tableau 9 : Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int1)

Cytopénies modérées et asymptomatiques



Abstention

Cytopénies symptomatiques



**Hb < 10 g/dl
pas de del5q**



del 5q



**lenalidomide
ou EPO**

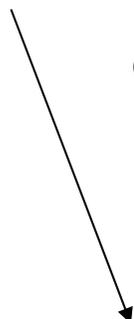
**EPO < 500
ou < 2CG/mois**



-

EPO +/- G-CSF

**EPO > 500
et < 2CG/mois**



**(thalidomide,
lenalidomide,
hypométhylant ...)**

**thrombopénie
< 50000/mm3**



**androgènes ou
protocole d'investigation
(analogue TPO...)**

**neutropénie < 500/mm3
et épisodes infectieux
répétés :
-G-CSF en cures courtes
en cas d'infections
sévères ? ou à faible dose
au long cours**

Ou sérum anti lymphocytaire pu Transfusions + chélation du fer