



**HAL**  
open science

**Évaluation de la tolérance d'un traitement par azacitidine d'une cohorte de patients "non sélectionnés" dans le cadre d'une prise en charge clinique courante d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë**

Valérian Rivet

► **To cite this version:**

Valérian Rivet. Évaluation de la tolérance d'un traitement par azacitidine d'une cohorte de patients "non sélectionnés" dans le cadre d'une prise en charge clinique courante d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00625468

**HAL Id: dumas-00625468**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00625468v1>**

Submitted on 22 Sep 2011

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2011

**EVALUATION DE LA TOLERANCE D'UN TRAITEMENT PAR AZACITIDINE  
D'UNE COHORTE DE PATIENTS « NON SELECTIONNES » DANS LE CADRE  
D'UNE PRISE EN CHARGE CLINIQUE COURANTE D'UN SYNDROME  
MYELOYDYSPLASIQUE OU D'UNE LEUCEMIE AIGUË**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

**VALERIAN RIVET**

Né le 30 juillet 1987

A St Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE LE 16 SEPTEMBRE 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Dr. JOYEUX-FAURE MARIE

Membres :

Dr. SCHIR EDITH

Pr. CALOP JEAN

Dr. ROUSTIT MATTHIEU

Dr. ALEXANDRE TESSIER



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**  
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2010-2011**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 27/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE



**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)**

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 27/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 08/09/2009

1

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



# Remerciements

Il est, pour moi, important de remercier plusieurs personnes qui m'ont aidé et soutenu tout au long de ce travail.

Je remercie, tout d'abord, le président de jury, Madame Marie Joyeux-Faure pour sa disponibilité, sa gentillesse et son aide.

Je tiens également à remercier tout particulièrement le Professeur Jean Calop pour m'avoir transmis son expérience au cours de l'élaboration du sujet et tout au long de la rédaction de cette thèse.

Je remercie, par ailleurs, Madame Edith Schir, Monsieur Matthieu Roustit et le Docteur Alexandre Tessier pour leur implication dans ce travail.

Enfin, je tiens à remercier le Docteur Laurence Sanhes et le Docteur Fabienne Vacheret pour la patience dont elles ont fait preuve à mon égard et pour l'aide précieuse qu'elles m'ont apporté.

# Table des matières

<b>Liste actualisée des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble (Professeurs et Maîtres de conférences) .....</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>5</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>6</b>
<b>Tableaux.....</b>	<b>11</b>
<b>Figures .....</b>	<b>12</b>
<b>Abréviations.....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>Chapitre 1 : Revue de bibliographie.....</b>	<b>17</b>
Partie A : Les syndromes myélodysplasiques .....	18
1. Définition .....	18
2. Epidémiologie .....	18
3. Physiopathologie .....	19
3.1. Etiologie .....	19
3.1.1. Chimiothérapie/radiothérapie et SMD .....	19
3.1.2. Syndromes myélodysplasiques et toxiques .....	19
3.1.3. Syndromes myélodysplasiques et maladies génétiques .....	21
3.2. Mécanismes des cytopénies .....	21
3.2.1. Clonalité .....	21
3.2.2. Anomalies du caryotype.....	22



3.2.3. Mutations.....	23
3.2.4. Rôle de l'apoptose.....	23
3.2.5. Modifications épigénétiques .....	24
3.2.6. Haploinsuffisance et syndrome 5q-.....	25
3.2.7. Perturbation de la réponse immunitaire .....	26
4. Diagnostic.....	26
4.1. Epidémiologie .....	26
4.2. Circonstances de découverte .....	27
4.3. Diagnostic clinique.....	27
4.4. Examens complémentaires .....	27
4.4.1. La numération formule sanguine.....	28
4.4.2. Le myélogramme.....	28
4.4.3. Le caryotype médullaire.....	29
4.4.4. La biopsie ostéomédullaire (BOM).....	29
4.4.5. Autres examens .....	29
4.5. Diagnostic différentiel.....	30
5. Classification des syndromes myélodysplasiques.....	30
5.1. Classification diagnostic .....	30
5.1.1. Classification FAB .....	30
5.1.2. Classification OMS 2001 .....	31
5.1.3. Classification OMS 2008 .....	32
5.2. Classification pronostic .....	37

5.2.1. La score IPSS .....	37
5.2.2. Le score WPSS.....	38
5.2.3. Critères de réponse .....	40
6. Prise en charge .....	41
6.1. Prise en charge des patients allogreffables.....	41
6.2. Prise en charge des SMD de bas risque (IPSS faible ou intermédiaire-1) .....	42
6.2.1. Traitement de l'anémie.....	42
6.2.2. Traitement de la neutropénie.....	44
6.2.3. Traitement de la thrombopénie .....	44
6.2.4. Traitements immunosuppresseurs .....	44
6.3. Prise en charge des SMD de haut risque (IPSS élevé ou intermédiaire-2) .....	45
6.3.1. Chimiothérapie intensive.....	45
6.3.2. Cytarabine à faible dose .....	45
6.3.3. Les agents hypométhylants .....	45
6.4. Prise en charge des LMMC .....	46
6.5. Traitements symptomatiques.....	46
6.6. Essais thérapeutiques en cours .....	47
Partie B : VIDAZA® - Azacitidine.....	48
1. Structure chimique et classe pharmacologique .....	48
2. Données de pharmacodynamie.....	48
3. Données pharmacocinétiques .....	49
4. Données de stabilité .....	50

5. Efficacité .....	50
5.1. Intérêt dans les SMD de haut risque et dans les LAM .....	50
5.2. Intérêt dans les SMD de bas risque .....	54
5.3. Intérêt chez les patients de plus de 75 ans.....	55
5.4. Intérêt en cas de greffe de CSH.....	55
6. Indications thérapeutiques.....	56
7. Contre-indications physiopathologiques .....	57
8. Interactions médicamenteuses.....	57
9. Posologie et mode d'administration.....	58
10. Azacitidine utilisé en association .....	59
11. Commission de transparence et données économiques.....	60
Partie C : Tolérance de l'azacitidine .....	62
1. Données de la littérature.....	62
1.1. Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1/100$ ) .....	62
1.1.1. Toxicité hématologique.....	63
1.1.2. Affections gastro-intestinales .....	66
1.1.3. Anomalies au site d'administration et troubles généraux .....	67
1.1.4. Autres effets indésirables .....	68
1.2. Effets indésirables rares ou peu fréquents ( $< 1/100$ ).....	69
1.2.1. Atteintes rénales et troubles ioniques.....	69
1.2.2. Atteintes hépatiques .....	70
1.2.3. Atteintes cardiaques .....	70

1.2.4. Atteintes pulmonaires.....	71
1.3. Evolution de la tolérance au cours du traitement .....	72
1.4. Tolérance de la personne âgée (> 75 ans) .....	74
1.5. Tolérance suivant le schéma d'administration .....	74
2. Données de pharmacovigilance.....	75
2.1. Effets indésirables attendus .....	76
2.2. Effets indésirables cutanés .....	77
2.3. Atteintes pulmonaires.....	77
2.4. Troubles neurologiques .....	78
2.5. Atteintes rénales et troubles ioniques.....	79
2.6. Autres effets indésirables déclarés .....	79
<b>Chapitre 2 : Matériel et méthodes .....</b>	<b>82</b>
<b>Chapitre 3 : Résultats .....</b>	<b>87</b>
<b>Chapitre 4 : Discussion .....</b>	<b>99</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>104</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>106</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>114</b>
<b>Serment des Apothicaires .....</b>	<b>129</b>

# Tableaux

Tableau 1. Classification OMS 2008 des syndromes myélodysplasiques (Vardiman J.W., <i>et al.</i> 2008) .....	33
Tableau 2. Score IPSS (Greenberg P., <i>et al.</i> 1997) .....	37
Tableau 3. Score WPSS (Malcovati L., <i>et al.</i> 2007) .....	39
Tableau 4. Effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans l'étude AZA-001 et CALGB 9221 (Santini V., <i>et al.</i> 2010) .....	64
Tableau 5. Effets indésirables les plus fréquents en fonction des cycles (Santini V., <i>et al.</i> ) ....	73
Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude .....	88
Tableau 7. Cytopénies présentes au début de l'étude .....	90
Tableau 8. Effets indésirables les plus fréquents survenus dans l'étude .....	91
Tableau 9. Fréquences et taux des infections de grade 3/4 .....	92
Tableau 10. Fréquences et taux des hémorragies de grade 3/4 .....	93
Tableau 11. Fréquences des effets indésirables les plus fréquents en fonction des cycles .....	94
Tableau 12. Score moyen et persistance des effets indésirables évalués par notre questionnaire .....	97

# Figures

Figure 1. Lien entre consommation de tabac et SMD dans 10 études cas-témoins (Du Y., <i>et al.</i> 2010).....	20
Figure 2. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (Tefferi A., <i>et al.</i> 2009).....	22
Figure 3. Voies d'activation de l'apoptose (Tormo M., <i>et al.</i> 2010).....	24
Figure 4. Structure de l'azacitidine (Siddiqui M.A.A., <i>et al.</i> 2005) .....	48
Figure 5. Nombre de cas déclarés à la pharmacovigilance suivant l'effet indésirable concerné .....	76

# Abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AR** : Anémie Réfractaire

**AREB** : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos

**AREB-t** : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos en transformation

**ARS** : Anémie Réfractaire Sidéroblastique

**ARS-T** : Anémie Réfractaire Sidéroblastique avec Thrombocytose majeure

**ASE** : Agents stimulant l'érythropoïèse

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ATRA** : Acide Tout Trans-rétinoïque

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**AUC** : Aire sous la courbe

**BOM** : Biospie ostéo-médullaire

**BPCO** : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive

**CALGB** : Cancer And Leukemia Group B

**CDK** : Cyclin-Dependant Kinase

**CPA** : Concentré plaquettaire issu d'aphérèse

**CRDM** : Cytopénies Réfractaires avec Dysplasie Multilignée

**CRDU** : Cytopénies Réfractaires avec Dysplasie Unilignée

**CYP** : Cytochrome P 450

**Del (5q)** : Délétion 5q

**DLT** : Dose limiting toxicity

**DNMT** : DNA méthyltransférase

**EBV** : Epstein-Barr Virus

**EMA** : Agence Européenne du Médicament

**ECOG PS** : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

**EORTC QLQ-C30** : European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30

**EPO** : Erythropoïétine

**FAB** : French-American-British classification



**FISH** : Fluorescence In Situ Hybridization  
**FLIP** : FLICE [Fas-associated death-domain-like IL-1 converting enzyme]-Inhibitory Protein  
**GFM** : Groupe Français des Myélodysplasies  
**GST** : Glutathion transférase  
**GVHD** : Greffon versus host disease  
**GVL** : Greffon versus leukemia  
**HDAC** : Histone désacétylase  
**IDM** : Infarctus du myocarde  
**IPSS** : International Pronostic Scoring System  
**IWG** : International Working Group  
**IV** : Intra-veineux  
**LAM** : Leucémie Aiguë Myéloblastique  
**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique  
**LMMC** : Leucémie Myéломonocytaire Chronique  
**MTD** : Maximal tolerated dose  
**NCI CTC** : National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria  
**NF- $\kappa$ B** : Nuclear Factor kappa of B cells  
**NR** : Neutropénie Réfractaire  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PNN** : Polynucléaire neutrophile  
**RC** : Réponse complète  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RP** : Réponse partielle  
**SC** : Sous-cutanée  
**SFH** : Société Française d'Hématologie  
**SMD** : Syndrome myélodysplasique  
**SMP** : Syndrome myéloprolifératif  
**SMR** : Service Médical Rendu  
**SULT** : Sulfotransférases  
**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
**TR** : Thrombopénie Réfractaire  
**TRAIL** : TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

**T<sub>reg</sub>** : Lymphocytes T de régulation

**TPO** : Trombopoïétine

**UGT** : UDP-glucuronosyl-transférase

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**WHO** : World Health Organization

**WPSS** : WHO-classification-based Pronostic Scoring System

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies malignes caractérisées par une inefficacité de l'hématopoïèse se traduisant par des cytopénies périphériques et une progression fréquente vers une leucémie aiguë. Depuis plusieurs années, de nombreux syndromes myélodysplasiques, notamment chez les patients très âgés et possédant des comorbidités, n'étaient pris en charge que par des soins de support. Des traitements de chimiothérapies sont, encore aujourd'hui, proposés aux patients atteints de syndromes myélodysplasiques de haut risque ou acutisés. Mais pour ces traitements, les exacerbations des cytopénies et les complications de la myélosuppression, principalement infectieuses et hémorragiques, sont fréquentes et détériorent, d'une façon importante, l'état clinique déjà fragile du patient. Depuis décembre 2008, l'azacitidine (Vidaza®), agent hypométhylant, possède une AMM dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire-2 et élevé, des leucémies myélomonocytaires chroniques avec 10-29% de blastes et des leucémies aiguës myéloblastiques avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples. En 2009, Fenaux *et al* démontre l'amélioration de la survie, déjà suggérée par l'étude CALGB 9221 en 2002, avec cette molécule par rapport aux traitements conventionnels. De plus, l'azacitidine apparaît comme un traitement bien toléré dans les études cliniques. Les effets indésirables rapportés sont, pour la plupart, de faible gravité et les complications sévères semblent liées à la pathologie sous-jacente dans la majorité des cas. Mais quand est-il de la tolérance du Vidaza® dans une pratique clinique courante, chez des patients souvent plus âgés et présentant un état général plus altéré que ceux inclus dans les études cliniques ? La nature et les incidences des effets indésirables sont-elles similaires ? Les complications graves du traitement et les toxicités suggérées par les données de pharmacovigilance sont-elles plus fréquentes ? Les patients considèrent-ils que leur tolérance au traitement est bonne ? L'azacitidine, étant administré au long cours, le pharmacien officinal ou hospitalier a, enfin, un rôle important de prévention et de prise en charge des effets indésirables et se doit ainsi d'avoir une connaissance approfondie de la tolérance de ce traitement. Cette thèse a donc pour but d'évaluer, dans une cohorte de patients « non-sélectionnés », la tolérance du Vidaza® afin d'apporter aux pharmaciens cliniciens des informations nécessaires à l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

# **Revue de bibliographie**

# A. Les syndromes myélodysplasiques

## 1. Définition

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies malignes caractérisées par des anomalies qualitatives et quantitatives de l'hématopoïèse.

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections liées à une anomalie monoclonale des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes responsables d'une ou plusieurs cytopénies. Ceci contraste avec une moelle généralement riche où s'accumulent des cellules à morphologies anormales (cellules dysplasiques) ayant des capacités de prolifération et de différenciation altérées.

Les SMD évoluent souvent en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Ils constituent l'état pré-leucémique le plus fréquent chez l'adulte.

## 2. Epidémiologie

Les SMD prédominent chez les sujets âgés avec une médiane d'âge, au diagnostic, de 70 ans<sup>(1)</sup>. Parmi les adultes, seulement 8 à 10% des sujets atteints ont moins de 50 ans lorsque la pathologie est découverte<sup>(2)</sup>. Les SMD durant l'enfance sont extrêmement rares (incidence d'environ 0.1/100 000)<sup>(3)</sup>.

L'incidence des SMD varie de 1 à 9.3 pour 100 000 personnes et par an suivant les pays. En France elle est d'environ 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an<sup>(1)</sup>.

La cause n'est généralement pas connue. Les SMD sont primitifs dans la majorité des cas. Toutefois, dans 15 à 20% des cas, l'hémopathie est liée à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie<sup>(1)</sup>. Plus rarement la maladie survient après une exposition à un toxique : benzène, hydrocarbures aromatiques, etc.

## ***3. Physiopathologie***

### **3.1. Etiologie**

#### **3.1.1. Chimiothérapie/radiothérapie et SMD**

L'utilisation de molécules de chimiothérapie peut être à l'origine de SMD secondaires. Des syndromes myélodysplasiques secondaires ont en effet été observés à la suite de traitements contre la maladie d'Hodgkin, les lymphomes non Hodgkinien, les myélomes multiples et à la suite de traitements contre le cancer du sein, des testicules ou des ovaires. Ils apparaissent généralement chez des patients jeunes et entraînent des cytopénies plus importantes et des dysplasies plus nombreuses. Des anomalies du caryotype sont souvent retrouvées. Les molécules les plus souvent en cause sont les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase II<sup>(3)</sup>. Les SMD secondaires à un agent alkylant surviennent entre 5 et 7 ans après le traitement et impliquent fréquemment des anomalies des chromosomes 5 ou 7. Il est intéressant de noter que le cyclophosphamide semble induire moins de SMD que les autres agents alkylants<sup>(2,4)</sup>. La période de latence pour les SMD secondaires aux inhibiteurs de topoisomérase II est plus longue (approximativement 2 ans). Ces syndromes myélodysplasiques sont le plus souvent associés à une translocation 11q23<sup>(3)</sup>. Dans les deux cas, le risque de SMD secondaire augmente avec l'augmentation de la durée du traitement et des doses administrées au patient<sup>(2,3,4)</sup>.

La radiothérapie seule semble constituer un très faible risque d'apparition de syndromes myélodysplasiques secondaires<sup>(4)</sup>. La synergie entre la radiothérapie et la chimiothérapie est, par ailleurs, soit minime soit inexistante<sup>(4)</sup>. Certaines études ont toutefois retrouvé un faible lien entre SMD et radiation<sup>(5,6)</sup> notamment lorsque l'exposition à but diagnostic (rayons X) était associée à une exposition professionnelle<sup>(6)</sup>.

#### **3.1.2. Syndromes myélodysplasiques et toxiques**

Le benzène est un facteur de risque connu. Plusieurs études cas-témoins ont montré son implication dans la survenue des SMD<sup>(4,5)</sup>. Les syndromes myélodysplasiques surviennent en moyenne 9 et 10 ans après l'exposition.

La cigarette contient une quantité importante de benzène ainsi que d'autres agents carcinogènes connus ou potentiels (ethylbenzène, octane, isomères du xylène, etc.). La majorité des études s'étant intéressée au lien entre consommation de tabac et SMD ont rapporté une augmentation du risque chez les fumeurs<sup>(5,7)</sup>. Une méta-analyse récente regroupant 10 études cas-témoins a confirmé ce lien<sup>(8)</sup> (OR = 1.45, 95% CI: 1.21-1.74) (Figure 1). Le risque de survenue de SMD semble augmenter avec l'intensité de la consommation de tabac<sup>(5,7)</sup>. Ce risque reste significatif jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la cigarette<sup>(5,7)</sup>.

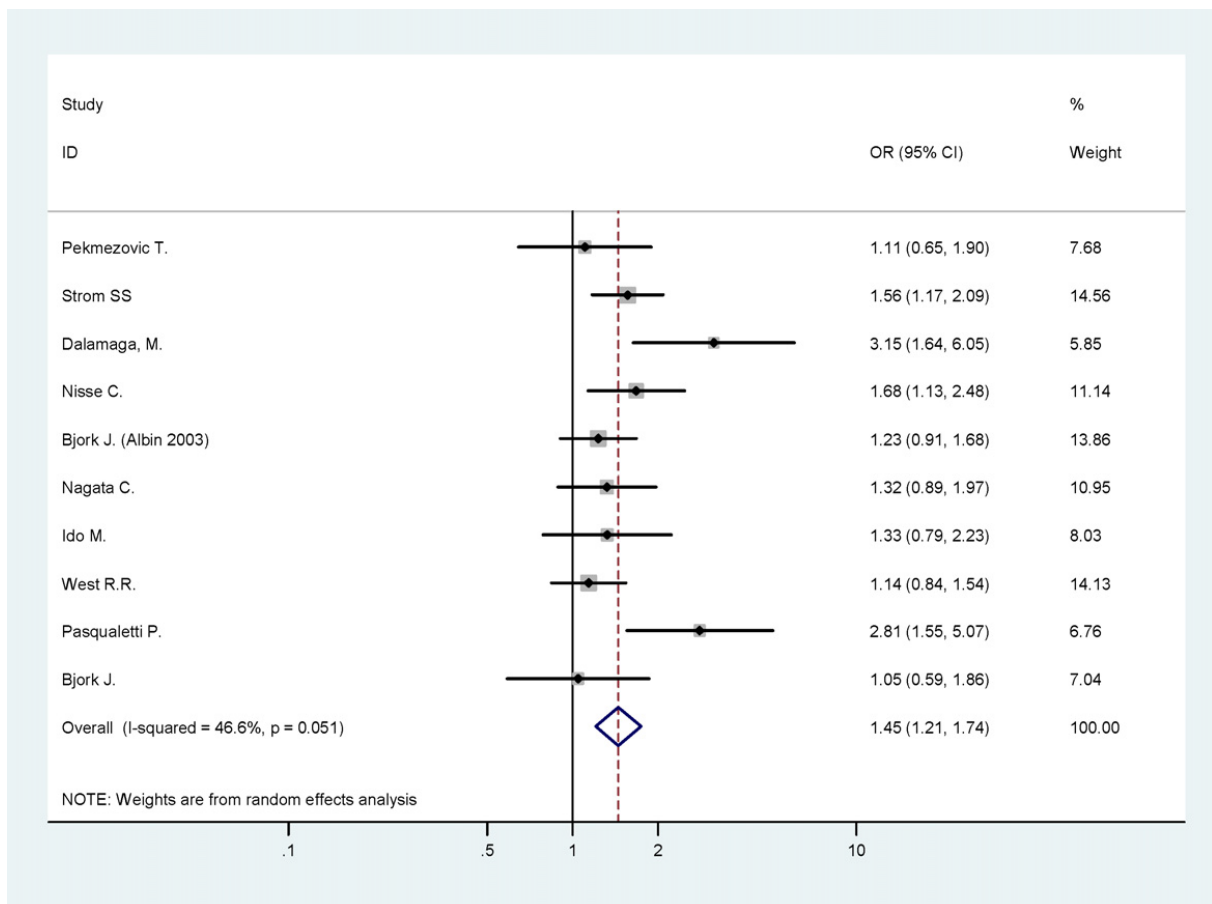


Figure 1. Lien entre consommation de tabac et SMD dans 10 études cas-témoins (Du Y., *et al.* 2010)<sup>(8)</sup>

Le lien entre consommation d'alcool et SMD est plus discuté. Des résultats divergents apparaissent dans les études<sup>(5,9,10)</sup>. L'étude de Strom *et al* a étudié l'évaluation du risque en fonction du type d'alcool consommé. Aucun risque significatif n'a été retrouvé chez les consommateurs d'alcool. A l'inverse, la consommation modérée de vin a semblé être un facteur protecteur vis-à-vis des SMD<sup>(5)</sup>. La méta-analyse de Du *et al* ne retrouve pas non plus



de risque significatif mais elle met en évidence un risque très élevé lorsque la consommation d'alcool est associée à une consommation de tabac (OR = 9.54, 95% CI: 3.52-25.82)<sup>(8)</sup>.

L'implication des herbicides et des pesticides est également très discutée. Certaines études<sup>(5)</sup>, mais pas toutes<sup>(6,11)</sup>, ont montré une augmentation du risque de survenue de SMD après exposition. D'autres toxiques tels que les teintures pour cheveux pourraient également avoir un rôle dans l'apparition des syndromes myélodysplasiques<sup>(10)</sup>.

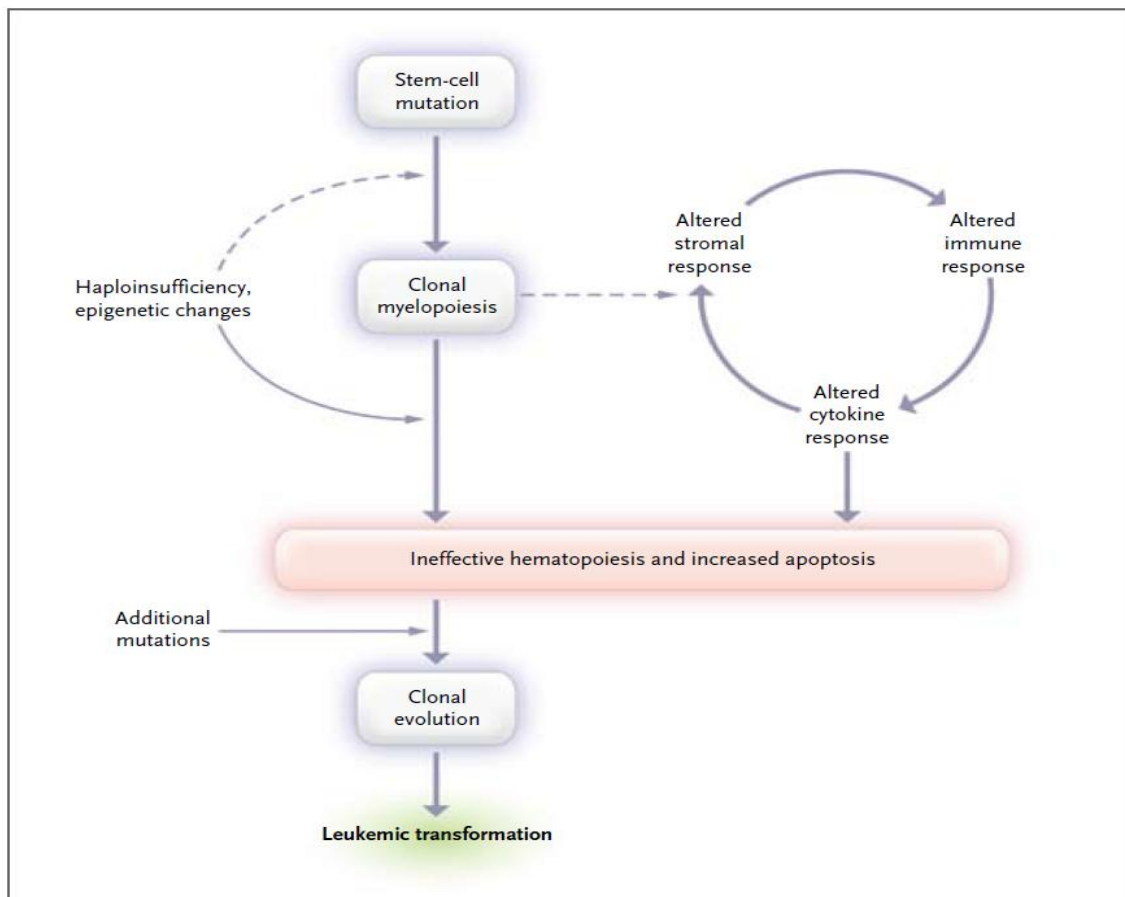
### 3.1.3. Syndromes myélodysplasiques et maladies génétiques

Certains syndromes et maladies génétiques favorisent l'apparition de SMD durant l'enfance. On peut citer notamment le syndrome de Shwachman-Diamond et le syndrome de Down, la maladie de Fanconi, la maladie de Blackfan-Diamond, la dyskératose congénitale, la neutropénie congénitale sévère, la neurofibromatose de type 1<sup>(2,12)</sup>. Des anomalies du chromosome 7 sont alors fréquemment retrouvées.

## **3.2. Mécanismes des cytopénies**

### 3.2.1. Clonalité

Les syndromes myélodysplasiques sont le résultat d'une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques impliquant fréquemment la lignée myéloïde. L'expansion du clone anormal a pour conséquence une hématopoïèse inefficace avec production de cellules porteuses d'anomalies morphologiques et fonctionnelles. Le rôle majeur de l'apparition d'un clone dans la physiopathologie des SMD est souligné par Tefferi *et al*<sup>(12)</sup> qui considère que ce phénomène est le mécanisme initial de survenue de la maladie (Figure 2).



**Figure 2. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (Tefferi A., *et al.* 2009)<sup>(12)</sup>**

### 3.2.2. Anomalies du caryotype

Bien qu'il n'existe pas d'anomalies chromosomiques pathognomoniques comme dans les leucémies aiguës, des altérations du caryotype sont retrouvées dans 50 à 60% des SMD<sup>(2,13)</sup>. On les retrouve le plus fréquemment chez les patients atteints d'anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1) et d'anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2). Les délétions sont les anomalies les plus courantes notamment les délétions survenant sur les chromosomes 5 et 7. Des translocations ainsi que le gain ou perte de chromosomes ont été décrits : la monosomie 7 et la trisomie 8 sont fréquemment retrouvées<sup>(12)</sup>. D'autres anomalies telles que la perte du chromosome Y, la délétion 20q, l'isochromosome 17q et la délétion 7p semblent plus fréquentes à des stades plus avancés de la maladie. Par ailleurs, un caryotype complexe ( $\geq 3$  anomalies) est retrouvé chez 10 à 20% des patients<sup>(13)</sup>.

### 3.2.3. Mutations

Diverses mutations ont été décrites dans les syndromes myélodysplasiques. Les plus fréquemment rencontrées concernent les gènes *RUNX1*, *TP53* et *NRAS*<sup>(13)</sup>. Les mutations du gène *TP53* (gène suppresseur de tumeur) seraient présentes dans 5% des SMD. Celles des gènes *RAS* (*NRAS*, *HRAS* et *KRAS*) seraient retrouvées dans environ 30% des syndromes myélodysplasiques, en particulier dans les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC)<sup>(2)</sup>. Plus récemment des anomalies des gènes *TET2* et *ASLX1* ont été décrites. *TET2* semble être un gène suppresseur de tumeur tandis qu'*ASLX1* coderait pour une protéine intervenant dans la régulation du remodelage de la chromatine<sup>(12)</sup>. Le rôle de ces mutations dans l'apparition ou la progression de la pathologie reste mal connu.

### 3.2.4. Rôle de l'apoptose

Des anomalies de l'apoptose sont observées dans les syndromes myélodysplasiques. L'apoptose semble être augmentée dans les stades précoces de la maladie et dans les SMD de bas risque tandis qu'elle semble être au contraire diminuée dans les stades plus avancés et dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque<sup>(13)</sup>. Deux voies différentes conduisent à la mort cellulaire programmée : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (Figure 3). La voie extrinsèque est régulée par plusieurs molécules notamment Fas et Fas ligand, le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) et le TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). FLIP (FLICE [Fas-associated death-domain-like IL-1 converting enzyme]-inhibitory protein) est une molécule anti-apoptotique qui régule Fas, le TNF- $\alpha$  ainsi que le signal TRAIL et interfère avec le récepteur permettant l'activation de la caspase 8. L'activation de la voie intrinsèque dépend d'un équilibre entre des protéines pro-apoptotiques type *Bax* et *Bak* et des protéines anti-apoptotiques type *Bcl-2* et *Bcl-X<sub>L</sub>* mettant en jeu la mitochondrie.

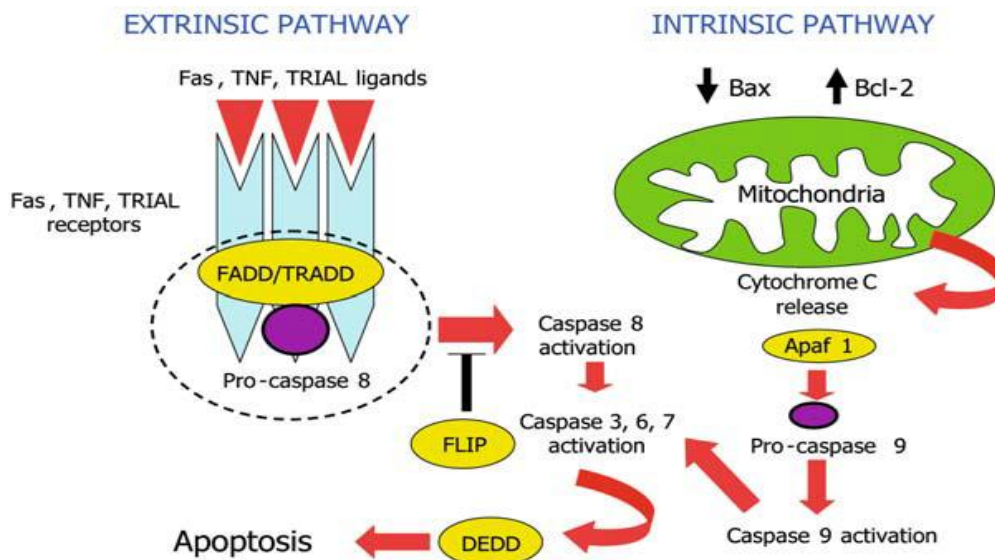


Figure 3. Voies d'activation de l'apoptose (Tormo M., *et al.* 2010)<sup>(13)</sup>

Les cellules clonales rencontrées dans les syndromes myélodysplasiques de bas risque sont hypersensibles au Fas ligand entraînant une activation anormalement élevée de la caspase 3. A l'inverse, Fas ligand est diminué dans les stades plus avancés de la maladie. De plus, l'expression de la protéine FLIP augmente au cours de la progression de la maladie accentuant la régulation de la voie extrinsèque. Par ailleurs, des gènes pro-apoptotiques sont surexprimés dans les SMD de bas risque tandis que l'expression de gènes anti-apoptotiques est augmentée dans les SMD de haut risque perturbant la voie intrinsèque. Enfin, le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa of B cells) semble jouer un rôle important dans la dérégulation de l'apoptose au cours des syndromes myélodysplasiques puisque celui-ci régule l'expression de plusieurs gènes anti-apoptotiques notamment le gène *Bcl-2*, le gène *Bcl-X<sub>L</sub>* et le gène codant pour la protéine FLIP<sup>(13)</sup>. Il est clair que la dérégulation de l'apoptose constitue un mécanisme majeur dans l'apparition et la progression de la pathologie.

### 3.2.5. Modifications épigénétiques

La méthylation de l'ADN est un mécanisme important de la régulation de la transcription des gènes. Cette méthylation est réalisée au niveau de sites cytosine-guanosine dinucléotides (sites CpG) situés proche ou au niveau de promoteurs de gènes par des DNA méthyltransférases (DNMTs). Les DNMTs comptent trois sous types : DNMT 1 responsable du maintien de la méthylation déjà existante, DNMT 3a et DNMT 3b qui ont pour rôle la

méthylation *de novo*. La méthylation des sites CpG entraîne une modification de la structure du nucléosome qui devient compacte empêchant l'accès aux protéines nécessaires à la transcription. Bien que cette méthylation permette la régulation de la transcription, elle est néanmoins insuffisante pour expliquer, seule, l'inhibition de l'expression génique. En réalité les DNMTs recrutent des histones désacétylases (HDACs) au niveau des promoteurs. La désacétylation des histones empêche également le recrutement des facteurs de transcription, des histones acétylases et des co-activateurs au niveau de la chromatine. Ainsi l'expression des gènes dépendant de ce promoteur est inhibée<sup>(14)</sup>.

De façon physiologique, ce mécanisme permet d'inhiber la transcription de certains gènes ou parties du génome telle que la zone péri-centrométrique de l'hétérochromatine ou le chromosome X inactivé chez les femmes<sup>(14)</sup>. Cependant, la méthylation anormale de certains promoteurs peut induire un processus tumoral. La méthylation de gènes réparateurs d'ADN tels que les gènes *MLH1* et *MGMT* peut entraîner une instabilité des microsatellites et ainsi augmenter la fréquence des mutations au sein du génome. Une méthylation anormale peut également induire une désamination de l'ADN augmentant sa capacité à capter des éléments carcinogènes ou absorber les rayonnements ultra-violet<sup>(14)</sup>. Une méthylation anormale pourrait enfin avoir un rôle majeur dans la survenue de cancers somatiques constituant la première des deux étapes lors du processus appelé « perte d'hétérozygotie »<sup>(14)</sup>.

Dans le cas des syndromes myéodysplasiques, la méthylation de plusieurs promoteurs de gènes a été étudiée. L'inhibition de la transcription du gène *p15<sup>INK4b</sup>* est souvent citée<sup>(13,14)</sup>. Ce gène code pour une protéine régulant le cycle cellulaire en inhibant les CDK (« cyclin-dependent kinase ») 4 et 6. Il a été montré que les patients avec une hyperméthylation du *p15<sup>INK4b</sup>* ont une durée de survie plus courte que les patients ayant une méthylation normale. La méthylation de ce gène semble également corrélée au pourcentage de blastes<sup>(13)</sup>. D'autres méthylations anormales sur des promoteurs de gènes tels que *RIL* (« reversion candidate LIM ») pourraient être en cause dans certains SMD<sup>(13)</sup>. Enfin, une étude publiée en 2009 a souligné le rôle de la méthylation de l'ADN dans le mécanisme de progression des SMD en LAM<sup>(15)</sup>.

### 3.2.6. Haploinsuffisance et syndrome 5q-

Le syndrome 5q- est reconnu depuis la publication de la classification OMS 2001<sup>(16)</sup>. Dans l'étude publiée par Boulwood J *et al*, bien que de nombreux gènes soient cités, le

mécanisme physiopathologique responsable de ce syndrome reste mal expliqué<sup>(16)</sup>. Plus récemment, différentes observations mettent en cause l'haploinsuffisance qui correspond à la perte d'un seul allèle d'un gène dans l'apparition du syndrome 5q<sup>(13)</sup>. L'expression du gène est alors diminuée et les protéines produites ne sont alors pas suffisantes pour assurer leurs fonctions. La diminution de l'expression du gène *RPS14*, responsable de la synthèse de la sous-partie 40S du ribosome, dans une culture de progéniteurs myéloïdes, induit par exemple un phénotype proche du syndrome 5q<sup>(12)</sup>. De nombreux gènes sont concernés par ce phénomène : *SPARC*, *EGRI*, *CTNNA1*, *CDC25C*, *APC*, *NMPI* et pourraient être en cause dans l'apparition de ce syndrome<sup>(13)</sup>.

### 3.2.7. Perturbation de la réponse immunitaire

Une perturbation de la réponse immunitaire est présente chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques. Des études ont montré une expansion polyclonale des lymphocytes T helpers (CD4+) et une expansion oligoclonale des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) dans le sang et la moelle osseuse des patients atteints<sup>(12,13,17)</sup>. L'action des cellules T conduit à une suppression des progéniteurs érythroïdes (CFU-E) et des progéniteurs granulocytaires (CFU-GM) contribuant ainsi à l'inefficacité de l'hématopoïèse<sup>(17)</sup>. Par ailleurs, dans les syndromes myélodysplasiques de bas risque, une diminution des lymphocytes T de régulation (CD4+, CD25<sup>high</sup> and FOXP3+) a été observée et semble également contribuer à la perturbation de l'hématopoïèse<sup>(12,13)</sup>. L'efficacité de certains traitements immunosuppresseurs dans les SMD conforte cette théorie<sup>(17)</sup>. Enfin dans les stades plus avancés de la maladie, une augmentation des cellules T<sub>reg</sub> affaiblit l'activité antitumorale du système immunitaire et favorise peut-être la progression de la pathologie<sup>(12,13)</sup>.

## **4. Diagnostic**

### **4.1. Epidémiologie**

L'épidémiologie apporte tout d'abord des données importantes qu'il faut prendre en compte lors du diagnostic. Les syndromes myélodysplasiques sont des pathologies du sujet âgé<sup>(1)</sup>. Les SMD chez l'enfant sont rares<sup>(3)</sup>. A noter que ces pathologies semblent toucher plus fréquemment les hommes que les femmes. Le sex-ratio est en effet de 1,5 à 2<sup>(2)</sup>.

## 4.2. Circonstances de découverte

Les SMD sont généralement découverts à la suite d'un hémogramme réalisé fortuitement, plus rarement lors d'une exploration d'un syndrome anémique, infectieux ou hémorragique. Un syndrome myélodysplasique est parfois découvert durant la surveillance d'un patient exposé aux radiations ionisantes ou à un traitement à fort risque leucémogène.

## 4.3. Diagnostic clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront l'ancienneté des cytopénies, un agent étiologique éventuel (notamment radiothérapie, chimiothérapie, exposition professionnelle au benzène ou aux radiations ionisantes), des signes d'une pathologie dysimmunitaire (arthropathie à caractère inflammatoire, vascularite, polychondrite, colite inflammatoire, etc.)<sup>(1,18)</sup>. Ils rechercheront aussi l'existence de tuméfactions des organes hématopoïétiques superficiels, retrouvées dans un tiers des cas de LMMC<sup>(1,2,18)</sup>.

Certains signes non spécifiques sont importants à rechercher parce qu'ils sont la conséquence des cytopénies : les signes d'anémie, les signes d'infections liées à une possible neutropénie ainsi que les signes d'hémorragies conséquences d'une baisse éventuelle des plaquettes<sup>(1,2)</sup>. Dans la plupart des cas, les infections sont causées par des bacilles gram négatif ou cocci gram positif. Les infections fongiques sont plus rares<sup>(2)</sup>. Les hémorragies sont généralement observées lorsque la thrombopénie est profonde mais il arrive que de graves saignements apparaissent avec une thrombopénie modérée du fait de l'existence d'une thrombopathie associée<sup>(2)</sup>.

## 4.4. Examens complémentaires

Le référentiel du Groupe Français des Myélodysplasies<sup>(1)</sup> (GFM) ou celui de la Société Française d'Hématologie<sup>(18)</sup> (SFH) précisent les examens biologiques ou biochimiques considérés comme indispensables pour le diagnostic de syndrome myélodysplasique et ceux qui sont simplement recommandés.



#### 4.4.1. La numération formule sanguine

Un hémogramme avec réticulocytes ainsi qu'un frottis sanguin sont indispensables. Ce sont les premiers examens à réaliser dans le cas d'une suspicion de syndrome myélodysplasique. Les SMD sont caractérisés par des anomalies qualitatives ou quantitatives des trois lignées d'importance et de gravité variables.

Une anémie est retrouvée dans 85% des cas. Elle est le plus souvent normochrome macrocytaire et associée à des anomalies morphologiques des érythrocytes mises en évidence par le frottis : anisocytose, poïkylocytose, shizontes<sup>(2)</sup>, etc.

Une neutropénie est présente dans un cas sur deux, associée généralement à des anomalies des polynucléaires neutrophiles à type d'hypogranulation, d'hypolobulation plus rarement. A l'inverse, une monocytose est parfois retrouvée notamment dans les LMMC<sup>(2)</sup>.

Une thrombopénie est présente lors du diagnostic dans environ 30% des cas. Un frottis montre fréquemment des plaquettes géantes avec une faible granulation ou des micromégacaryocytes. Des anomalies qualitatives sont, dans certains cas, responsables d'hémorragies importantes<sup>(2)</sup>. Une thrombocytémie est présente dans certaines formes particulières comme le syndrome 5q<sup>-(16)</sup>.

Des lymphopénies sont rares dans les syndromes myélodysplasiques. Des déficits quantitatifs ou qualitatifs en lymphocytes T ont néanmoins été décrits<sup>(2)</sup>.

#### 4.4.2. Le myélogramme

L'aspiration de moelle osseuse constitue également un examen obligatoire pour poser le diagnostic de SMD. Le myélogramme retrouve le plus souvent une moelle normo- ou hypercellulaire. Elle est hypocellulaire dans de rares cas. Les anomalies les plus couramment retrouvées sont la mégaloblastose érythroïde, l'hypogranulation ou l'hypolobulation des granulocytes ainsi que la présence de micromégacaryocytes ou de larges mégacaryocytes mononuclés. La coloration de Perls doit, par ailleurs, être systématiquement réalisée afin de révéler les sidéroblastes en couronne (dus à des anomalies mitochondriales libérant le fer). Le nombre de blastes médullaires est, de plus, un élément important pour le diagnostic, la classification et l'évaluation du pronostic de la pathologie<sup>(2)</sup>. Cet examen permet, enfin, d'éliminer d'autres diagnostics notamment les carences vitaminiques.

#### 4.4.3. Le caryotype médullaire

Le caryotype médullaire est systématiquement réalisé. Il vise à déterminer l'existence de certaines anomalies caryotypiques qui ont généralement une incidence sur le diagnostic et le traitement. En cas d'échec (< 20 mitoses), il semble essentiel de renouveler l'examen. Après deux échecs consécutifs, il est important d'avoir recours à une étude par FISH (« fluorescence in situ hybridization »). Cet examen recherchera une monosomie 7, une trisomie 8 ou une délétion 5q si le tableau clinique est évocateur<sup>(1,18)</sup>.

#### 4.4.4. La biopsie ostéomédullaire (BOM)

Contrairement aux recommandations faites aux Etats-Unis et dans la plupart des pays européens, la BOM n'est pas considérée en France comme un examen indispensable. La biopsie de moelle osseuse semble plus efficace pour décrire une dysmyélopoïèse notamment une dysmégacaryopoïèse. L'évaluation du nombre de blastes est cependant toujours plus imprécise et doit systématiquement être réalisée sur le frottis d'une ponction médullaire<sup>(1)</sup>. L'examen peut néanmoins être utile lorsqu'il subsiste un doute sur le diagnostic ou lorsque la ponction révèle une moelle hypocellulaire. La BOM est ainsi recommandée lorsqu'une aplasie médullaire ou une myélofibrose (15-20% des SMD) est présente<sup>(1,2,18)</sup>.

#### 4.4.5. Autres examens

Plusieurs examens ont un intérêt conséquent dans le choix et le suivi des traitements. Le dosage de la ferritinémie est un examen biologique à réaliser systématiquement avant la mise d'un support transfusionnel<sup>(1,18)</sup>. Le dosage sérique d'érythropoïétine (EPO) est obligatoire dans les SMD de bas risque pour lesquels un traitement par EPO est souvent proposé<sup>(1,18)</sup>. Le typage HLA est recommandé chez tous les patients de moins de 65 ans dans l'hypothèse d'une allogreffe de moelle osseuse<sup>(18)</sup>.

La recherche de la mutation JAK 2 (V617F) est un examen indispensable pour les formes avec thrombocytose. Cette mutation est fréquemment positive dans les anémies réfractaires sidéroblastiques avec thrombocytose<sup>(18)</sup>.

## 4.5. Diagnostic différentiel

Une anémie macrocytaire voire une pancytopenie peuvent tout d'abord être expliquées par une carence en vitamine B12 ou en folates, la prise de toxiques ou la prise de certains médicaments (triméthoprim, méthotrexate, phénobarbital, hydantoïne, biguanides, colchicine, etc). Le diagnostic de carence est rapidement confirmé par un dosage sanguin ou érythrocytaire de ces vitamines<sup>(2)</sup>. Dans le cas d'un excès de sidéroblastes en couronne, il est nécessaire d'écarter une consommation importante d'alcool, la prise de certains toxiques ou plus rarement la présence d'une anémie sidérolastique congénitale<sup>(2)</sup>. Lorsqu'un excès de blastes apparaît dans les analyses, la difficulté est de distinguer un syndrome myélodysplasique d'une LAM définie par une blastose médullaire supérieure à 20%<sup>(2,19)</sup>. Par ailleurs, une infection virale doit être recherchée. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) notamment, peut s'accompagner d'une dysmyélopoïèse<sup>(2)</sup>. Enfin, le diagnostic de splénomégalie myéloïde est rapidement éliminé devant la présence d'une dysplasie et l'absence de splénomégalie que l'on retrouve normalement chez les patients souffrant de cette pathologie<sup>(2)</sup>.

## 5. Classification des syndromes myélodysplasiques

### 5.1. Classification diagnostic

#### 5.1.1. Classification FAB

La classification French-American-British (FAB) a été élaborée en 1982 par Bennett *et al*<sup>(20)</sup>. Elle comporte cinq formes différentes : l'anémie réfractaire (AR), l'anémie réfractaire sidérolastique (ARS), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t) et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Ces cinq formes se distinguent par le nombre de blastes médullaires ou circulants, la présence de dysplasies, le nombre de sidéroblastes en couronne ainsi que le nombre de monocytes circulants. Les sous-types diffèrent également par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aiguë<sup>(2,20)</sup>.

Bien que cette classification reste très utilisée elle présente cependant certaines limites. L'inclusion des LMMC, tout d'abord, est un sujet de controverses. Plusieurs auteurs soulignent le fait que les LMMC, possédant à la fois des caractères dysplasiques et

prolifératifs, ne devraient pas être incluses dans la classification des syndromes myélodysplasiques<sup>(21,22,23)</sup>. Une forte hétérogénéité est également observée au sein de certains groupes notamment le groupe des AREB et des ARS<sup>(21)</sup>. De plus, l'existence du groupe des AREB-t est remis en cause. En effet, les AREB-t sont difficiles à distinguer de certaines LAM avec lesquelles elles partagent des pronostics similaires<sup>(21,22)</sup>. Des controverses concernent par ailleurs le syndrome 5q- non défini par la classification FAB qui présente néanmoins des caractéristiques spécifiques<sup>(16,22)</sup>. Enfin certaines formes atypiques, comme les SMD hypoplasiques, les SMD hypercellulaires ou les SMD associés à une myélofibrose ne peuvent pas être classés puisque que la classification FAB ne prévoit pas de groupe pour les SMD inclassables<sup>(2,20,21,23)</sup>.

### 5.1.2. Classification OMS 2001

Dès 1999, un panel d'experts travaillant pour la World Health Organization (WHO) a proposé une nouvelle classification des syndromes myélodysplasiques. Elle se distingue de la classification FAB par différents points. Premièrement, elle précise le nombre de lignées dysplasiques. Les atteintes multilignées étant liées à un plus mauvais pronostic et à un risque accru d'acutisation, elles sont dorénavant distinguées des atteintes de la lignée érythroïde seule. Ainsi, on note l'apparition du groupe des cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) et des CRDM avec sidéroblastes en couronne. Deuxièmement, on note la disparition des AREB-t qui entrent maintenant dans la classification des leucémies aiguës et des LMMC classées au sein des formes frontières (syndrome myélodysplasiques/myéloprolifératifs). En raison de l'importance de la blastose médullaire pour l'évaluation du pronostic, on distingue dorénavant les AREB-1 (5 à 9% de blastes) des AREB-2 (10 à 20% de blastes). Cette nouvelle classification introduit également le groupe des « syndromes myélodysplasiques inclassables » ainsi que le groupe des SMD avec délétion 5q [del(5q)] isolée<sup>(24)</sup>.

Plusieurs auteurs ont étudié cette nouvelle classification<sup>(21,22,23,25)</sup>. Dans un article publié en 2004, Howe *et al* a analysé 103 cas de syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un premier temps par la classification FAB puis reclassés selon la classification OMS 2001 par trois pathologistes<sup>(22)</sup>. Dans 92% des cas, le même diagnostic a été posé par les trois cliniciens. Seulement 8 cas ont dû être réétudiés. Les difficultés rencontrées concernaient notamment le seuil de 10% pour le diagnostic d'une dysplasie, la distinction des AREB-1 et

des AREB-2 ainsi que sur le seuil de 15% de sidéroblastes en couronne pour le diagnostic des ARS. La nouvelle classification semble améliorer l'homogénéité dans les groupes en termes de pronostic et de risque d'acutisation. En effet, une survie plus importante et un risque diminué de progression en leucémie aigüe ont premièrement été retrouvés pour le groupe des AREB-1 par rapport au groupe des AREB-2 justifiant la distinction de ces deux entités<sup>(21,22,23,25)</sup>. Par ailleurs, plusieurs publications ont mis en évidence des survies et des risques d'acutisation à l'avantage des atteintes de la lignée érythroïde seule comparés aux atteintes multilignées<sup>(21,25)</sup>. De plus, Howe *et al* a retrouvé une meilleure réponse à un traitement par EPO + G-CSF pour les patients atteints de AR et d'ARS par rapport respectivement aux patients atteints d'une CRDM et CRDM avec sidéroblastes montrant l'intérêt de l'introduction de ces groupes<sup>(22)</sup>. La définition du groupe des SMD avec del(5q) isolée paraît également justifiée : les patients atteints d'un syndrome 5q- ont un pronostic plus favorable que les patients atteints d'un autre SMD<sup>(16)</sup>.

Certains auteurs ont également critiqué la classification OMS 2001. Le nombre de patients classés dans le groupe « SMD inclassable » paraît important dans certaines études<sup>(23)</sup>. Comme le signale Nösslinger *et al*, les SMD avec une dysplasie sur une seule lignée (autre que la lignée érythroïde) associée à un nombre de blastes inférieur à 5% ne peuvent être classés ailleurs que dans le groupe des « SMD inclassables » en se basant sur la classification OMS 2001. Par ailleurs, les CRDM et les CRDM avec sidéroblastes en couronne semblent avoir le même pronostic<sup>(21,25)</sup> et certains auteurs suggèrent de rassembler ces deux sous-types<sup>(21)</sup>. Ces limites ont conduit à certaines modifications lors de la révision de la classification.

### 5.1.3. Classification OMS 2008

Une nouvelle classification est ainsi proposée par l'OMS en 2008. Cette classification affine certains sous-types en introduisant de nouvelles données telles que la présence de corps d'Auer qui oriente le diagnostic vers une AREB-2. Les AREB-1 et les AREB-2 sont dorénavant définies aussi par le nombre de blastes circulants. On note également l'apparition du groupe des cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU). Pour finir, les SMD avec myélofibrose ne sont pas reconnus comme une entité particulière. Vardiman *et al* recommande leurs classements au sein des groupes existants et d'y ajouter le terme

« hypoplasique » ou « myélofibrose »<sup>(19)</sup>. La classification OMS comporte dorénavant sept groupes distincts (Tableau 1) :

Disease	Blood findings	BM findings
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD): (refractory anemia [RA]; refractory neutropenia [RN]; refractory thrombocytopenia [RT])	Unicytopenia or bicytopenia* No or rare blasts (< 1%)†	Unilineage dysplasia: ≥ 10% of the cells in one myeloid lineage < 5% blasts < 15% of erythroid precursors are ring sideroblasts
Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	Anemia No blasts	≥ 15% of erythroid precursors are ring sideroblasts Erythroid dysplasia only < 5% blasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	Cytopenia(s) No or rare blasts (< 1%)† No Auer rods < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes	Dysplasia in ≥ 10% of the cells in ≥ 2 myeloid lineages (neutrophil and/or erythroid precursors and/or megakaryocytes) < 5% blasts in marrow No Auer rods ± 15% ring sideroblasts
Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	Cytopenia(s) < 5% blasts† No Auer rods < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5%-9% blasts‡ No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	Cytopenia(s) 5%-19% blasts‡ Auer rods ±‡ < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10%-19% blasts‡ Auer rods ±‡
Myelodysplastic syndrome—unclassified (MDS-U)	Cytopenias < 1% blasts†	Unequivocal dysplasia in < 10% of cells in one or more myeloid lineages when accompanied by a cytogenetic abnormality considered as presumptive evidence for a diagnosis of MDS (see Table 6) < 5% blasts
MDS associated with isolated del(5q)	Anemia Usually normal or increased platelet count No or rare blasts (< 1%)	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei < 5% blasts Isolated del(5q) cytogenetic abnormality No Auer rods

\*Bicytopenia may occasionally be observed. Cases with pancytopenia should be classified as MDS-U.

†If the marrow myeloblast percentage is < 5% but there are 2% to 4% myeloblasts in the blood, the diagnostic classification is RAEB-1. Cases of RCUD and RCMD with 1% myeloblasts in the blood should be classified as MDS-U.

‡Cases with Auer rods and < 5% myeloblasts in the blood and less than 10% in the marrow should be classified as RAEB-2. Although the finding of 5% to 19% blasts in the blood is, in itself, diagnostic of RAEB-2, cases of RAEB-2 may have < 5% blasts in the blood if they have Auer rods or 10% to 19% blasts in the marrow or both. Similarly, cases of RAEB-2 may have < 10% blasts in the marrow but may be diagnosed by the other 2 findings, Auer rod+ and/or 5% to 19% blasts in the blood.

**Tableau 1. Classification OMS 2008 des syndromes myéلودysplasiques (Vardiman J.W., et al. 2008)<sup>(19)</sup>**

### Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU)

Ce groupe représente 10 à 20% des syndromes myéلودysplasiques. Il regroupe les anémies réfractaires (AR), déjà définies par la classification FAB et OMS 2001, auxquelles s'ajoutent les neutropénies réfractaires (NR) et les thrombopénies réfractaires (TR). Pour ce sous-type, on note la présence dans la moelle d'une dysplasie unilignée qui concerne plus de 10% des cellules de la lignée concernée. Les blastes sont inférieurs à 5% et les sidéroblastes

en couronne inférieurs à 15% dans la moelle. Les blastes circulants sont souvent absents ou rares (< 1%). On retrouve le plus souvent un cytopénie isolée, plus rarement une bicytopénie, qui concerne généralement la lignée dysplasique. Des anomalies cytogénétiques sont fréquemment retrouvées (jusqu'à 50% des cas). Par ailleurs, le pronostic des CRDU est bon. Chez les patients atteints d'AR par exemple, la survie à 2 ans est supérieure à 90%. L'évolution vers une leucémie aiguë est rare.

### **Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne**

Cette entité était déjà présente dans les classifications FAB et OMS 2001. Elle représente entre 3 et 11% des SMS et est définie par une anémie, une dysérythropoïèse et la présence de sidéroblastes dans plus de 15% des précurseurs érythroïdes. Les blastes médullaires sont inférieurs à 5% et les blastes circulants sont absents. La médiane de survie est de 69 à 108 mois. L'évolution vers une leucémie aiguë survient dans seulement 1 à 2% des cas.

### **Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée**

Les CRDM constituent un groupe fréquemment rencontré (environ 30% des SMD). Il est caractérisé par une ou plusieurs lignées associées à une dysplasie de 2 ou 3 lignées dans la moelle. Le pourcentage de blastes ne dépasse pas 5% dans la moelle et 1% dans le sang. Les corps d'Auer sont absents. Comme pour les CRDU, la fréquence des anomalies retrouvées chez les patients peut atteindre 50% des cas. L'évolution des CRDM est variable et dépend du nombre de cytopénies, du degré de la dysplasie ainsi que de la nature et de la complexité des anomalies cytogénétiques. La fréquence des progressions en leucémie aiguë est voisine de 10% à 2 ans et la médiane de survie est d'environ 30 mois.

### **Anémie réfractaire avec excès de blastes**

La distinction déjà proposée dans la classification OMS 2001 a normalement été maintenue dans la nouvelle classification. Les AREB constituent le groupe le plus souvent rencontré (environ 40% des SMD) et sont caractérisés par un risque élevé d'évolution en leucémie aiguë.



Les AREB-1, tout d'abord, sont soit définies par une blastose médullaire de 5 à 9% soit par un nombre de blastes circulant de 2 à 4%. Les corps d'Auer sont absents. Ces formes évoluent en leucémie aiguë dans approximativement 25% des cas. La médiane de survie est de 16 mois.

Les AREB-2 sont soit définies par une blastose médullaire de 10 à 20%, soit par un nombre de blastes dans le sang de 5 à 19% soit enfin par la présence de corps d'Auer dans le sang ou la moelle. La fréquence des progressions en leucémie aiguë est de plus de 30% et la médiane de survie atteint seulement 9 mois. Il faut noter que les AREB-2 avec une blastose périphérique importante ont un pronostic qui se rapproche de celui des LAM avec dysmyélopoïèse.

Enfin, environ 15% des syndromes myélodysplasiques s'accompagnent d'une myélofibrose et font maintenant partie du groupe des AREB. Les AREB avec myélofibrose sont définies par une dysplasie d'au moins 2 lignées associées à la présence d'un réseau de réticuline diffus et épais. La valeur pronostic de la myélofibrose reste à déterminer.

### **Syndrome myélodysplasique avec del(5q) isolée**

On retrouve dans ce groupe l'ensemble des SMD associés à une délétion survenant sur le chromosome 5. Les délétions 5q associées à une autre anomalie cytogénétique, à l'exception de la perte du chromosome Y, sont exclues de ce groupe. Les SMD avec un nombre de blastes médullaires supérieur à 5% sont également exclus.

Dans un article publié en 1994, Boultwood *et al* définit le syndrome 5q- à l'aide de trois signes cliniques : la présence d'une anomalie macrocytaire, un nombre élevé ou normal de plaquettes et la présence d'une hypolobulation des mégacaryocytes. Le nombre de blastes médullaire, par ailleurs, est inférieur à 5%. Ce syndrome est caractérisé par une prédominance féminine, un pronostic favorable ainsi qu'un faible risque d'acutisation<sup>(16)</sup>.

Ce groupe englobe également certains syndromes myélodysplasiques avec del(5q) isolée mais dont la clinique ne permet pas le diagnostic de syndrome 5q-. Certains patients notamment, ont une mutation de la tyrosine kinase JAK2 (V617F) associée à la délétion 5q. En l'absence de données suffisantes, l'OMS recommande de classer préférentiellement ces patients dans le groupe des syndromes myélodysplasiques avec del(5q) isolée plutôt que dans celui des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

## **Syndromes myélodysplasiques inclassables**

Cette entité regroupe l'ensemble des SMD ne pouvant être classés dans aucun des groupes précédents. Ces syndromes myélodysplasiques doivent faire l'objet d'un suivi rapproché permettant la détection d'une évolution vers un SMD plus spécifique. La classification OMS 2008 précise trois situations différentes :

- Présence de rares blastes circulants (1%) sans excès de blaste médullaire
- Présence d'une pancytopenie avec dysplasie médullaire d'une seule lignée
- Présence d'une cytopénie sans dysplasie significative, avec anomalie cytogénétique

La valeur pronostic et la médiane de survie ne sont pas encore connues pour ce type de syndrome myélodysplasique.

## **Syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)**

Cet ensemble regroupe des SMD pour lesquels il existe, au moment du diagnostic, à la fois des signes évocateurs de SMD et à la fois des signes évocateurs de SMP. Des cytopénies, dysplasies sont ainsi associées à des hyperleucocytoses, des thrombocytoses et des splénomégalies. Quatre formes particulières font partie de ce groupe :

- **Leucémie myéloïde chronique atypique** : pathologie rare ayant un pronostic péjoratif (médiane de survie de 11 à 25 mois), une évolution rapide en leucémie aiguë et se rapprochant de la leucémie myéloïde chronique (LMC) mais pour laquelle la recherche du chromosome de Philadelphie est négative.
- **Leucémie myélomonocytaire chronique** : pathologie caractérisée par une monocytose et divisée en deux entités (LMMC-1 et LMMC-2) suivant la blastose médullaire et périphérique. Des anomalies cytogénétiques sont fréquemment retrouvées. La médiane de survie est de 20 à 40 mois.
- **Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile** : pathologie hématologique clonale de l'enfant survenant le plus souvent avant 3 ans dont le caractère prolifératif touche principalement la lignée granulocytaire ou monocytaire. Les mutations des voies RAS/MAPK sont caractéristiques. La médiane de survie sans traitement est d'un an seulement.

- **Anémie réfractaire sidéroblastiques avec thrombocytose majeure (ARS-T) :**  
pathologie associant anémie, présence de sidéroblastes en couronne et thrombocytose majeure. La mutation V617F de JAK2 peut être retrouvée chez 50 à 75 % des patients. Le pronostic est meilleur que les autres SMD/SMP (médiane de survie de 40 mois).
- **Syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs inclassables :**  
pathologie avec des caractères myélodysplasiques et myéloprolifératifs associés à des blastes médullaires inférieurs à 20% mais ne rentrant pas dans les sous-groupes définis précédemment.

## 5.2. Classification pronostic

### 5.2.1. La score IPSS

Le score IPSS (International Pronostic Scoring System) a été proposé en 1997. Dans une étude, Greenberg *et al* montrait l'importance de trois facteurs dans l'évaluation du pronostic des syndromes myélodysplasiques<sup>(26)</sup>. Des analyses statistiques successives ont en effet permis de montrer que le nombre de blastes médullaires, la cytogénétique et le nombre de cytopénies avaient des conséquences à la fois sur la médiane de survie et à la fois sur le risque d'évolution en LAM. A partir de ces résultats, le score IPSS a été élaboré afin d'envisager l'évolution de la maladie et déterminer les patients qui devaient être traités (Tableau 2).

Prognostic Variable	Score Value				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
BM blasts (%)	<5	5-10	—	11-20	21-30
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias	0/1	2/3			

Scores for risk groups are as follows: Low, 0; INT-1, 0.5-1.0; INT-2, 1.5-2.0; and High,  $\geq 2.5$ .

\* Good, normal, -Y, del(5q), del(20q); Poor, complex ( $\geq 3$  abnormalities) or chromosome 7 anomalies; Intermediate, other abnormalities.

Tableau 2. Score IPSS (Greenberg P., *et al.* 1997)<sup>(26)</sup>

A partir des trois paramètres, quatre groupes caractérisés par des survies et des risques d'évolution en LAM différents sont définis (Annexe 1) :

- **Faible risque** (score = 0)
  - Médiane = 5.7 ans
  - Incidence de LAM 25% à 10 ans
- **Risque intermédiaire-1** (score = 0.5-1)
  - Médiane = 3.5 ans
  - Incidence de LAM 25% à 3.3 ans
- **Risque intermédiaire-2** (score = 1.5-2)
  - Médiane = 1 an
  - Incidence LAM 25% à 1 an
- **Risque élevé** (score > 2)
  - Médiane = 4.5 mois
  - Incidence LAM = 75%

Dans la même étude, la valeur pronostic de ce score a ensuite été comparée à celle d'autres scores pronostics (« Spanish » et « Lille systems ») et à celle de la classification FAB. Dans tous les cas, le score IPSS a eu une efficacité plus importante de façon significative<sup>(26)</sup>. Les difficultés pour obtenir des informations pronostics précises à partir de la classification FAB semblent être du aux fortes variations du nombre de blastes observées au sein des groupes<sup>(26)</sup>. Ce score apporte donc des données complémentaires à la classification de FAB. Une publication plus récente de Malcovati *et al* a montré que le score IPSS avait également un intérêt pronostic au sein même des groupes de la classification OMS 2001<sup>(25)</sup>.

### 5.2.2. Le score WPSS

Plusieurs observations ont conduit à l'élaboration d'un nouveau score pronostic. Une étude plus ancienne a tout d'abord montré que la dépendance transfusionnelle était un facteur pronostic important<sup>(25)</sup>. De plus, le score IPSS permet de déterminer l'évolution de la maladie de manière efficace seulement au moment du diagnostic. Il n'est pas adapté pour évaluer le pronostic au cours du temps<sup>(27)</sup>.

Un score dynamique, le score WPSS (WHO-classification-based Pronostic Scoring System), a donc été proposé par Malcovati *et al* en 2007<sup>(27)</sup>. La dépendance transfusionnelle (définie par au moins une transfusion toutes les huit semaines pendant quatre mois) devient un élément important du pronostic. Le score WPSS prend également en compte la classification OMS 2001 et la cytogénétique (Tableau 3). Le score « time-dependent » WPSS permet, lui, une évaluation pronostique au moment du diagnostic puis tout au long de l'évolution de la pathologie (Annexe 2).

Variable	0	1	2	3
WHO category	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	—
Transfusion requirement†	No	Regular	—	—

NOTE. Risk groups were as follows: very low (score = 0), low (score = 1), intermediate (score = 2), high (score = 3 to 4), and very high (score = 5 to 6). Abbreviations: MDS, myelodysplastic syndrome; RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; 5q-, myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) and marrow blasts less than 5%; RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCMD-RS, refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts; RAEB-1, refractory anemia with excess of blasts-1; RAEB-2, refractory anemia with excess of blasts-2. \*Karyotype was as follows: good: normal, -Y, del(5q), del(20q); poor: complex ( $\geq$  three abnormalities), chromosome 7 anomalies; and intermediate: other abnormalities. †RBC transfusion dependency was defined as having at least one RBC transfusion every 8 weeks over a period of 4 months.

**Tableau 3. Score WPSS (Malcovati L., *et al.* 2007)<sup>(27)</sup>**

Cinq groupes sont ainsi définis<sup>(27)</sup> :

- **Très faible risque** (score = 0, survie de 136 mois)
- **Faible risque** (score = 1, survie de 63 mois)
- **Risque intermédiaire** (score = 2, survie de 44 mois)
- **Risque élevé** (score = 3-4, survie de 19 mois)
- **Risque très élevé** (score = 5-6, survie de 8 mois)

Malheureusement ce score repose sur deux paramètres à caractères « subjectifs » : la dépendance transfusionnelle et la dysplasie multilignée rentrant dans la classification OMS 2001<sup>(1)</sup>. Par ailleurs, la dépendance peut varier de façon importante suivant la stratégie de transfusion choisie par l'équipe médicale (transfusion seulement lors d'anémie sévère ou transfusion en fonction des besoins du patient)<sup>(1,27)</sup>. De ce fait, l'utilisation du score WPSS reste, encore aujourd'hui, anecdotique comparée au score IPSS.

### 5.2.3. Critères de réponse

La réponse à un traitement utilisé dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques est évaluée par les critères IWG (International Working Group). Ces critères ont été proposés une première fois en 2000 avant d'être modifiés en 2006<sup>(28)</sup>. Cheson *et al* propose ainsi des critères définissant notamment une rémission complète (RC), une rémission partielle (RP), une rémission complète médullaire, une maladie stable ou encore une progression (regroupés dans le terme d'« altération naturelle de la maladie »). Il définit également l'amélioration cytogénétique et l'amélioration hématologique pour chacune des lignées (Annexe 3 et 4).

Malgré les avantages apportés par les critères IWG 2000, des critiques sont néanmoins apparues. Certaines réponses telles que les réponses hématologiques mineures ou les réponses cytogénétiques majeures et mineures n'avaient pas montré d'intérêt en terme de survie. La disparition de la dysplasie nécessaire à la définition d'une RC n'avait pas non plus d'incidence clinique et sa détection était, de plus, subjective. D'autres controverses ont porté sur la durée nécessaire à la définition d'une rémission complète ou partielle (4 ou 8 semaines)<sup>(28)</sup>.

Différentes modifications sont donc apparues dans la version IWG 2006. D'une part, la définition d'une réponse complète est dorénavant définie par une blastose médullaire inférieure à 5% et n'est pas obligatoirement associée à une disparition de(s) dysplasie(s). D'autre part, la durée d'une rémission doit être maintenue durant au minimum 4 semaines. Cheson *et al* souligne toutefois qu'une durée de 8 semaines est plus adaptée pour les SMD de bas risque (la durée minimale est également de 8 semaines pour l'amélioration hématologique). On note aussi l'apparition de la rémission complète médullaire non définie dans la version précédente. Les réponses hématologiques majeures et mineures ont été rassemblées et la réponse neutrophile est dorénavant caractérisée par une augmentation d'au moins  $1 \times 10^9$  PNN (et non plus  $1,5 \times 10^9$ ). Enfin les critères IWG 2006 reconnaissent des réponses sur le long terme : les cytopénies intermittentes parfois causées par le traitement n'empêchent plus la définition d'une réponse soit complète soit partielle<sup>(28)</sup>.

L'étude de Park. S *et al* est l'une des seules études à avoir comparé les critères IWG 2000 et IWG 2006<sup>(29)</sup>. Dans cette étude évaluant l'intérêt d'un traitement par l'EPO dans les SMD, les 88 patients ayant une réponse hématologique mineure avec la classification IWG 2000 sont devenus des patients répondeurs pour 32 d'entre eux et non répondeurs pour les 56

autres en se basant sur les critères IWG 2006. La comparaison des patients répondeurs et non répondeurs n'a pas montré de différence sur la durée de la réponse et les auteurs ont conclu que les critères IWG 2006 pouvaient entraîner une sous-estimation de certaines réponses à un traitement.

## ***6. Prise en charge***

La prise en charge des syndromes myélodysplasiques et le choix des traitements sont en majeure partie déterminés par le score IPSS défini pour chaque patient. Par ailleurs, l'allogreffe de cellules souches étant aujourd'hui le seul traitement potentiellement curatif, il est important de différencier les sujets candidats à une greffe des sujets ne pouvant bénéficier de cette prise en charge.

### **6.1. Prise en charge des patients allogreffables**

La décision de la réalisation d'une allogreffe est prise en fonction de l'âge, des comorbidités du patient et de l'existence d'un donneur potentiel (Annexe 5). Une greffe de cellule souche est généralement proposée lorsque le patient est âgé de moins de 50-55 ans sans co-morbidité<sup>(1,18)</sup>. Dans ce cas un conditionnement conventionnel est envisagé. Un conditionnement atténué est parfois utilisé chez des patients plus âgés (> 50-55 ans), présentant des co-morbidités ou en mauvais état général chez qui un conditionnement conventionnel n'est pas envisageable. L'allogreffe à conditionnement atténué est moins toxique mais est en revanche associée à un risque plus élevé de rechutes<sup>(18)</sup>.

Un traitement précédant la greffe par chimiothérapie intensive ou par agent hypométhylant est parfois discuté. Cette pratique est liée à l'observation d'un risque élevé de rechute post-greffe lorsqu'il existe un excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe<sup>(1)</sup>. Malgré l'absence de consensus, on précède généralement l'allogreffe classique d'une chimiothérapie intensive lorsque la blastose médullaire est supérieure à 10% et que le patient présente un caryotype normal. Un agent hypométhylant est préféré lorsque la forte blastose médullaire est associée à un caryotype anormal (surtout les anomalies du chromosome 7 ou complexes)<sup>(1)</sup>. Un traitement préalable est également recommandé dans les greffes non myéloablatives<sup>(18)</sup>.

Des discussions concernent par ailleurs le moment de la réalisation de la greffe. Récemment, une étude rétrospective a montré que les patients ayant un IPSS intermédiaire-2 ou élevé doivent subir l'allogreffe rapidement tandis que chez les patients ayant un score IPSS faible, le bénéfice en terme de survie est plus important si l'on reporte l'allogreffe<sup>(1)</sup>.

Enfin l'origine des cellules souches est également discutée. Les allogreffes à partir de cellules souches périphériques sont associées à un risque de rechute faible par rapport aux allogreffes à partir de cellules souches provenant de la moelle osseuse mais le risque de réactions du greffon contre l'hôte (GVH) est en revanche plus élevé. Les cellules souches périphériques sont actuellement les plus utilisées notamment en cas de SMD avec excès de blastes pour lesquelles les risques de rechute après la greffe sont importants<sup>(1)</sup>.

La guérison est obtenue dans environ 40% des cas, 30% des patients rechutent et 30% décèdent durant la procédure<sup>(2)</sup>.

## **6.2. Prise en charge des SMD de bas risque (IPSS faible ou intermédiaire-1)**

La prise en charge de ces patients repose sur la surveillance de l'évolution de la maladie et la correction des cytopénies. Une abstention est généralement proposée quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques. Lorsqu'un traitement est décidé, le choix se fera en fonction de la lignée touchée et des caractéristiques du patient (âge, cytogénétique, système HLA, etc.) (Annexe 6).

### 6.2.1. Traitement de l'anémie

#### **Traitement par agents stimulant l'érythropoïétine (ASE)**

Bien que les ASE n'aient pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché), ils restent un traitement important des SMD de bas risque. Les différentes études évaluant leurs intérêts ont été contradictoires<sup>(30)</sup>. Récemment, deux études rétrospectives ont néanmoins montré un bénéfice de survie d'un traitement par EPO recombinante (associée ou non à un facteur de croissance granulocytaire)<sup>(29,31)</sup>. L'étude de Park S *et al* met également en évidence les facteurs favorisant une bonne réponse au traitement : un taux d'EPO endogène < 200 UI/l, une absence de transfusion et un score IPSS intermédiaire-1 ou faible<sup>(29)</sup>.



Un traitement par EPO recombinante est recommandé dans les SMD de risque faible, si le taux endogène d'EPO est inférieur à 500 UI/l et si le rythme transfusionnel est faible (< 2 culots de globules rouges par mois). Les doses efficaces sont généralement de 60000 UI par semaine pour l'EPO alpha ou bêta et de 300 µg par semaine pour la darbepoïétine. La réponse au traitement doit être évaluée au bout de 12 semaines minimum. Elle est de l'ordre de 40 à 60%<sup>(18)</sup>. L'association au G-CSF pourrait améliorer l'effet des ASE<sup>(1)</sup>.

## **Lénalidomide**

Une première étude publiée en 2005 avait testé le lénalidomide chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques associés à une anémie symptomatique ou à une dépendance transfusionnelle mettant en évidence des réponses importantes chez les patients avec une del(5)(q31.1)<sup>(32)</sup>. Une étude de phase II a donc été réalisée chez 148 patients souffrant d'un SMD de bas risque et présentant cette anomalie<sup>(33)</sup>. Au bout de 24 semaines de traitement (10 mg de lénalidomide par jour en continu ou seulement 21 jours par mois), une réponse a été observée chez 76% des patients, 67% sont devenus indépendants vis-à-vis des transfusions et une rémission cytogénétique (complète et partielle) a été retrouvée chez 73% d'entre eux.

L'efficacité de ce traitement est à contraster avec la forte toxicité d'une part. Les principaux effets indésirables sont la neutropénie et la thrombopénie survenant, dans l'étude de List *et al*, chez respectivement 54.7 et 43.9% des patients (toxicité de grade 3-4)<sup>(33)</sup>. 20% des patients ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables. D'autre part, l'EMA a émis des doutes concernant une accélération de la progression de certains SMD vers une LAM par le lénalidomide<sup>(1)</sup>.

Le lénalidomide constitue donc un traitement efficace des anémies dans les SMD avec del(5q) associée. Ce traitement est utilisé (hors AMM) en seconde ligne, après échec d'un traitement par ASE. La posologie recommandée est de 5 mg par jour en continue ou 10 mg trois semaines sur quatre<sup>(1,18)</sup>.

## **Thalidomide**

Le thalidomide est efficace sur l'anémie dans environ 30% des cas. Cependant sa forte toxicité (sommolence, constipation, anémie) au-delà de 100 mg par jour limite son utilisation (hors AMM)<sup>(1,18)</sup>.

### 6.2.2. Traitement de la neutropénie

Le G-CSF peut être utilisé, en courte durée, en cas d'épisodes infectieux graves ou chez des patients neutropéniques présentant des infections répétées (à la posologie de 0.5 à 1 µg/kg/j). En dehors de ces cas, son utilisation permet souvent de corriger une neutropénie (75% des cas) mais n'améliore ni la survie ni le pronostic<sup>(1,18)</sup>.

### 6.2.3. Traitement de la thrombopénie

En dehors des essais thérapeutiques, il n'existe pas de facteur thrombopoïétique disponible pour corriger une thrombopénie. Les androgènes en particulier le danazol est parfois administré à certains patients à la posologie de 400 à 600 mg par jour. Il donne environ 30% de réponse<sup>(1,18)</sup>.

### 6.2.4. Traitements immunosuppresseurs

Dans une étude de phase II, le sérum antilymphocytaire (SAL) a montré un intérêt à la fois sur la dépendance transfusionnelle et à la fois sur les neutropénies et les thrombopénies<sup>(34)</sup>. Molldrem JJ *et al* a ainsi testé ce traitement (à la posologie de 40 mg/kg/j pendant 4 jours) sur 61 patients atteints d'un SMD et dépendant de la transfusion sanguine. Le critère principal de l'étude (dépendance transfusionnelle maintenue pendant un minimum de huit mois) a été obtenu chez 34% des patients. Le SAL a aussi permis une amélioration du nombre de plaquettes et des PNN chez des patients souffrant d'une thrombopénie ou d'une neutropénie importante (respectivement 76% et 45%).

Les facteurs de réponse à ce traitement sont notamment un âge inférieur à 60 ans, un caryotype normal porteur du phénotype HLA-DR15, une absence de blaste ainsi qu'une dépendance transfusionnelle datant de moins d'un an<sup>(1,18,30)</sup>.

### **6.3. Prise en charge des SMD de haut risque (IPPS élevé ou intermédiaire-2)**

Contrairement aux syndromes myélodysplasiques de bas risque, la majorité des SMD de haut risque justifient un traitement. Les différentes possibilités thérapeutiques sont résumées dans l'annexe 7.

#### 6.3.1. Chimiothérapie intensive

La chimiothérapie intensive donne 40 à 60% de RC mais les réponses sont malheureusement souvent de courte durée (médiane de 10 à 12 mois) et on observe seulement 5 à 10% de rémissions prolongées. Un bénéfice de survie n'est retrouvé que chez les patients en RC ou en RP. L'association anthracycline-Ara C est le plus souvent utilisée.

La chimiothérapie intensive est dorénavant réservée aux formes avec blastose médullaire élevée (>10%), à caryotype normal survenant chez des patients de 60 à 65 ans<sup>(1,18)</sup>.

#### 6.3.2. Cytarabine à faible dose

La cytarabine à la posologie de 20 mg/m<sup>2</sup>/j en une à deux fois, deux semaines par mois, entraîne environ 15% de RC et 20% de RP. Mais ces réponses sont courtes (3 à 18 mois en général) et ce traitement n'est pas associé à un gain de survie global. L'utilisation de la cytarabine à faible dose est aujourd'hui anecdotique et réservée à de rares patients chez qui le caryotype n'est pas défavorable<sup>(1,18)</sup>.

#### 6.3.3. Les agents hypométhylants

Les agents hypométhylants (5-azacitidine et décitabine) sont tout d'abord mieux tolérés que la chimiothérapie intensive ou la cytarabine à faible dose. Des études de phase II et de phase III ont par ailleurs montré leurs intérêts dans la prise en charge des SMD de haut risque particulièrement en cas d'anomalies des chromosomes 7, 8 et d'anomalies cytogénétiques complexes.

Une étude de phase III a comparé en 2006 la décitabine + soins de support contre soins de support seuls<sup>(35)</sup>. L'ajout de la décitabine a augmenté de façon significative les rémissions

complètes et les améliorations hématologiques. Kantarjian H *et al* a également retrouvé un délai augmenté avant la progression en LAM ou avant le décès dans le bras décitabine. Cette augmentation est apparue significative pour les SMD de haut risque (12.1 contre 7.8 mois,  $p = 0.03$ ). Les auteurs n'ont cependant pas mis en évidence d'amélioration significative de la survie globale avec l'ajout de la décitabine. Le faible nombre de cycles reçu par les patients (3 cycles en moyenne) pourrait être la cause de cette absence de significativité. La décitabine dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (ATU) dans les SMD (et LAM) après échec de l'azacitidine.

Le 5-azacitidine (AZA) a lui montré, dans l'étude de phase III AZA-001, une amélioration de la survie globale comparée à la cytarabine à faible dose, la chimiothérapie intensive ou les soins de support seuls<sup>(36)</sup>. L'AZA est dorénavant la référence dans le traitement des SMD de haut risque.

#### **6.4. Prise en charge des LMMC**

La prise en charge des LMMC dépend du caractère soit prolifératif soit dysplasique qui domine le tableau clinique. En absence de signe myélodysplasique, le traitement ne sera pas différent du traitement des autres SMD. En présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement de référence même si son efficacité est décevante. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt des agents hypométhylants dans cette indication<sup>(1,18)</sup>.

#### **6.5. Traitements symptomatiques**

Les transfusions en concentrés érythrocytaires sont fondamentales lors de l'aggravation des cytopénies. Le choix est aujourd'hui de transfuser un nombre suffisant de plaquettes de façon à avoir un taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl et éviter que le patient ait en permanence un syndrome anémique. Compte tenu du caractère toxique de la surcharge de fer sur divers organes, un traitement chélateur du fer est recommandé lorsque la ferritinémie dépasse 1000 à 1500 ng/ml chez les patients souffrant d'un SMD de bas risque. La déféroxamine par voie sous-cutanée est le traitement de référence. Le déférasirox, administré par voie orale, possède également l'AMM dans cette indication<sup>(1,18)</sup>.

De même des transfusions en CPA (concentrés plaquettaires issus d'aphérèse) sont parfois nécessaires. Du fait des risques importants d'inefficacité par allo-immunisation, les indications sont restreintes à certaines situations particulières : traitement immunosuppresseur, geste opératoire, syndrome hémorragique grave et nombre de plaquettes inférieur à 10 G/l<sup>(1,18)</sup>.

Enfin, la prise en charge des infections repose sur la prise sans délai d'antibiotiques à large spectre et l'hospitalisation en cas d'absence d'amélioration ou au contraire d'aggravation du syndrome infectieux<sup>(1,18)</sup>.

## 6.6. Essais thérapeutiques en cours

Différentes molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement des SMD de haut risque. C'est le cas par exemple de la clofarabine qui pourrait être utile lorsqu'un patient ne répond pas ou ne répond plus aux agents hypométhylants<sup>(37)</sup>. D'autres molécules comme les agents inhibiteurs d'histones deacétylases (acide valproïque, phénylbutyrate, vorinostat) font également l'objet d'essais cliniques en association aux agents hypométhylants<sup>(37)</sup>. L'intérêt du lénalidomide dans les SMD de bas risque associé à une del(5q) est maintenant connu<sup>(32,33)</sup> et ce traitement est actuellement testé dans la prise en charge des SMD de haut risque<sup>(37)</sup>.

Un analogue du récepteur de la thrombopoïétine (TPO), le romiplostin est en cours d'étude pour la correction des thrombopénies dans les SMD de bas risque. Les premières études donnent des résultats prometteurs : cette molécule permet d'améliorer la thrombopénie chez environ 50% des patients<sup>(37)</sup>. Son utilisation reste toutefois prudente du fait d'un risque possible d'induction de myélofibrose ou de transformation en leucémie aiguë.

## B. VIDAZA® - Azacitidine

### 1. Structure chimique et classe pharmacologique

L'azacitidine ou 4-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one est un analogue nucléotidique des bases pyrimidiques. Sa formule brute est  $C_8H_{12}N_4O_5$ . Sa structure est proche de celle de la cytidine (Figure 4)<sup>(38,39)</sup>. Le Vidaza® (laboratoire Celgene) fait partie de la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs<sup>(40)</sup>.

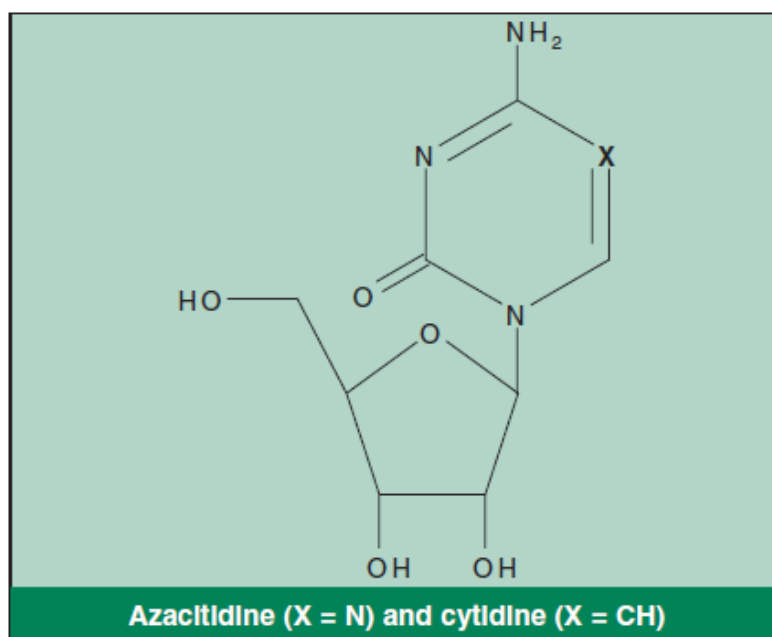


Figure 4. Structure de l'azacitidine (Siddiqui M.A.A., *et al.* 2005)<sup>(39)</sup>

### 2. Données de pharmacodynamie

Cette analogie de structure explique en partie le mécanisme d'action de l'azacitidine. Après sa métabolisation en 5-aza-2'-desoxy-cytidine-triphosphate, la molécule est incorporée dans l'ADN à la place d'une cytosine. Le groupement azacytosine-guanine dinucléotide est reconnu par une ADN méthyltransférase. L'enzyme crée normalement une liaison covalente avec le carbone en position 6 du cycle qui est ensuite éliminée par bêta-élimination avec le carbone en position 5. Mais la liaison est maintenue avec l'azacitidine puisque l'azote en position 5 empêche la rupture de la liaison. L'ADN méthyltransférase reste ainsi bloquée (Annexe 4)<sup>(41)</sup>. L'hypométhylation résultant de ce mécanisme permet de rétablir l'expression

de certains gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et les voies de régulation du cycle cellulaire.

L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne également une inhibition de la réplication avec, de ce fait, une action sur les cellules en phase S. Par ailleurs, cette molécule peut être incorporée dans l'ARN et ainsi inhiber la synthèse des protéines avec donc, cette fois, une action principalement sur les cellules en phase G1<sup>(39,42)</sup>. L'incorporation au sein de l'ARN semble prépondérante pour de faibles concentrations d'azacitidine (2-8 µmol/l) tandis que pour de plus fortes concentrations (16 µmol/l) l'azacitidine semble avoir une action à la fois sur l'ARN et sur l'ADN<sup>(39)</sup>.

Enfin, l'azacitidine permettrait également une dérégulation de certains facteurs tels que l'oncostatin M, les interleukines 6 et 11 libérés par les monocytes au cours de la pathologie<sup>(39)</sup>.

### ***3. Données pharmacocinétiques***

La pharmacocinétique de l'azacitidine a été étudiée dans une étude randomisée incluant six patients atteints de SMD<sup>(42)</sup>. La posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> a été utilisée dans l'étude. La voie sous-cutanée (SC) et la voie intraveineuse (IV) ont été étudiées. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) reprend l'ensemble de ces données<sup>(43)</sup>.

L'azacitidine est rapidement absorbé par voie sous-cutanée. La concentration maximale de 750 ± 403 ng/ml est atteinte au bout de 30 minutes. La voie sous-cutanée présente une bonne biodisponibilité (89% en se basant sur le ratio des aires sous la courbe). Les concentrations maximales des deux voies d'administration ont toutefois une différence importante : 687 ng/ml pour la voie SC contre 2580 ng/ml pour la voie IV.

L'azacitidine est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution est de 76 ± 26 l (calculé après une injection intraveineuse).

La métabolisation est médiée par hydrolyse spontanée et par désamination faisant intervenir une cytidine désaminase. La métabolisation de l'azacitidine ne fait pas intervenir les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), les sulfotransférases (SULT) ou les glutathion transférases (GST)<sup>(43)</sup>.

La clairance systémique est de 147 ± 47 l/h après administration IV (167 L/h avec la voie SC) avec une demi-vie de 41 ± 8 minutes. Il est important de noter que la demi-vie de l'azacitidine est environ deux fois supérieure pour la voie sous-cutanée que pour la voie

intraveineuse. L'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites est majoritairement rénale. Des études avec injection de  $^{14}\text{C}$  azacitidine ont en effet retrouvé 50-85% de la radioactivité administrée dans les urines tandis que moins de 1% seulement a été retrouvé dans les selles.

#### **4. Données de stabilité**

Après reconstitution (avec de l'eau pour préparation injectable), la durée de stabilité du produit est de 45 minutes à 25°C et de 8 heures entre 2 et 8°C<sup>(43)</sup>. Une étude publiée en 1984 a comparé la stabilité de différentes solutions d'azacitidine en fonction de la concentration, du solvant et de la matière du contenant. L'utilisation de chlorure de sodium ou du ringer lactate en solvant n'a pas semblé augmenter la durée de conservation de l'azacitidine à température ambiante. Les solutions contenant du glucose 5% ont eu une conservation plus courte que les autres solutions<sup>(44)</sup>. L'eau pour préparation injectable est donc le solvant utilisé en pratique. La stabilité courte de l'azacitidine oblige une préparation rapide et extemporanée des seringues.

Récemment, Duriez *et al* a montré que l'azacitidine reconstitué de façon aseptique (concentration à 25 mg/ml) pouvait être conservé pendant 8 jours à une température de -20°C. Après ce délai et après une décongélation du produit pendant 30 minutes, la concentration trouvée était égale à 97% de la concentration initiale, aucune coloration n'était apparue et les produits de dégradation ou impuretés étaient présents dans des proportions minimales. Bien que le risque microbiologique ne fût pas pris en compte dans l'étude, les auteurs ont conclu qu'il était désormais possible de préparer les seringues de Vidaza® à l'avance permettant notamment une diminution du coût du traitement<sup>(45)</sup>. Cette méthode de conservation pourrait également faciliter la préparation des seringues pour le week-end dans les centres qui n'ont pas les moyens d'assurer ce service.

#### **5. Efficacité**

##### **5.1. Intérêt dans les SMD de haut risque et dans les LAM**

Le dossier du Vidaza® repose sur 4 études. Deux études cliniques sont des études non comparatives de phase II : l'étude CALGB 8921 et l'étude CALGB 8421. Respectivement 72



et 48 patients atteints de SMD (AREB, AREBt ou LMMC) ont été inclus dans ces études. Dans les deux études les patients ont été traités par de l'azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> en SC pendant 7 jours consécutifs tous les 28 jours avec un minimum de 4 cycles. Des pourcentages de réponse globale élevés ont été retrouvés : 13.9% dans l'étude CALGB 8921 et 18.8% dans l'étude CALGB 8421. Dans l'étude CALGB 8921, la médiane de survie a été de 11,6 mois et le délai avant le décès ou la transformation en LAM a été de 10.1 mois. Les deux autres études du dossier de l'azacitidine sont des études comparatives de phase III : l'étude CALGB 9221 et l'étude AZA-001<sup>(40)</sup>.

### **Etude AZA-001<sup>(36)</sup>**

L'étude AZA-001 est une étude multicentrique randomisée. 358 patients ont été inclus. La majorité était atteint d'un syndrome myélodysplasique de haut risque (score IPSS intermédiaire-2 ou élevé). Seulement 18 patients (5%) avaient un score IPSS intermédiaire-1. 113 patients (32%) étaient atteints de LAM selon les critères de la classification WHO. Avant la randomisation, les patients ont été répartis en trois groupes suivant le traitement conventionnel choisi par les investigateurs comme étant le plus adapté au patient (soins de support seuls, cytarabine à faible dose ou chimiothérapie intensive). Une randomisation a ensuite été réalisée : 179 patients ont reçu l'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup> en SC pendant 7 jours tous les 28 jours) et 179 patients ont reçu le traitement conventionnel. Les soins de support seuls ont été choisis pour 105 d'entre eux. 49 ont reçu de la cytarabine à faible dose (20 mg/m<sup>2</sup> en SC pendant 14 jours tous les 28 à 42 jours) et enfin 25 ont reçu une chimiothérapie intensive comportant un cycle d'induction (cytarabine [100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour en IV continue pendant 7 jours] associée le plus souvent à la daunorubicine [45 à 60 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J3]) suivi d'un ou deux cycles de consolidation.

L'âge médian des patients était de 69 ans (de 38 à 88 ans). Les patients sous Vidaza® ont reçu en moyenne 9 cycles de traitement. Les patients traités par la cytarabine à faible dose ont reçu en moyenne 4.5 cycles et enfin le traitement par chimiothérapie intensive a été d'une durée d'1 cycle en moyenne. L'azacitidine a permis une augmentation statistiquement significative de la médiane de survie globale (critère principal) : 24.5 mois contre 15 mois dans le groupe traitement conventionnel (p<0.0001) (Annexe 5). Le risque relatif de décès a été de 0.58 (IC 95% : 0.43-0.77). Ce bénéfice en terme de survie globale a été retrouvé après trois cycles de traitement et quelque soit la cytogénétique du patient (Annexe 6). Une

importante différence de survie globale a été retrouvée chez les patients présentant une anomalie du chromosome 7 (monosomie 7 ou délétion 7q) : 13.1 mois pour le groupe azacitidine contre seulement 4.6 mois pour le groupe traitement conventionnel (HR : 0.34, IC 95% : 0.17-0.67 ; p=0.0017).

Une analyse détaillée a ensuite montré une différence de survie avec l'azacitidine versus soins de support seuls (p=0.004) et versus cytarabine à faible dose (p=0.0006) mais pas versus chimiothérapie intensive. Le faible nombre de patient dans ce groupe peut être à l'origine de cette observation.

Par ailleurs, le délai avant acutisation a été également en faveur de l'azacitidine par rapport au groupe traitement conventionnel : respectivement 17.8 mois contre 11.5 mois (HR : 0.50, IC 95% : 0.35-0.70 ; p<0.0001). Mais cette différence n'a, en réalité, été significative seulement par rapport au groupe soins de support seuls.

Fenaux *et al* a également comparé les deux groupes en termes de taux de réponses évalués selon les critères IWG. La proportion des réponses complètes et des réponses partielles a été plus élevée avec l'azacitidine (respectivement p=0.015 et p=0.0094). Les différences des réponses complètes n'ont cependant pas été significatives entre le groupe azacitidine et le groupe chimiothérapie intensive tandis que les différences des réponses partielles n'ont été significatives qu'entre le groupe azacitidine et le groupe soins de support seuls. Le délai avant progression de la maladie ou le décès a été plus élevé avec le Vidaza® comparé aux traitements conventionnels (p=0.047). L'amélioration des taux de plaquettes et de globules rouges a de plus été plus fréquemment observée dans le groupe azacitidine mais pas les améliorations des neutropénies. L'indépendance transfusionnelle a enfin été plus importante avec le Vidaza® (p<0.0001).

Globalement, l'étude montre que l'azacitidine permet à la fois un allongement de la survie des patients et permet également une amélioration sur le plan hématologique. Le Vidaza® a montré une efficacité à la fois chez les patients atteints de SDM de haut risque et à la fois chez ceux souffrant d'une LAM. Les anomalies cytogénétiques du chromosome 7, constituant normalement un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement, n'a pas semblé diminuer l'action de l'azacitidine.

## **Etude CALGB 9221<sup>(46,47)</sup>**

L'étude du Cancer And Leukemia Group B (CALGB) 9221 est une étude randomisée ayant comparée l'azacitidine en association à un traitement symptomatique optimal par rapport à un traitement optimal seul. 191 patients ont été inclus. 170 patients (89%) étaient atteints de l'un des cinq sous-types de la classification FAB. 20 patients (10%) souffraient d'une LAM. Pour les SMD de bas risque, une dépendance transfusionnelle et/ou une thrombopénie et/ou une neutropénie devaient être présentes pour que le patient soit inclus dans l'étude. Dans le groupe azacitidine, 99 patients ont reçu une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> en SC pendant 7 jours (à J1, J29, J57 et J85) avec un minimum de quatre cycles associée à un traitement symptomatique. 92 patients ont reçu seulement les traitements symptomatiques. Après quatre cycles, l'étude permettait un cross-over des patients du groupe soins de support seuls vers le groupe azacitidine.

Les réponses (définies par les critères IWG dans l'étude) ont été plus nombreuses dans le groupe azacitidine : 60% (dont 7% de RC et 16% de RP) contre 0% ( $p < 0.0001$ ). En ce qui concerne plus spécifiquement les patients atteints de LAM, 7% ont eu une RC ou une RP avec le traitement contre 0% dans le groupe soins de support seuls. La dépendance transfusionnelle a par ailleurs été diminuée sous Vidaza® tandis qu'elle s'est aggravée ou est restée stable avec les traitements symptomatiques seuls. L'étude n'a toutefois pas permis de mettre en évidence une différence significative en ce qui concerne la médiane de survie (20 mois dans le groupe azacitidine contre 14 mois pour le groupe soins de support seuls). Cependant le cross-over de 55% des patients recevant les traitements symptomatiques seuls rend difficile l'interprétation des résultats. Une analyse ultérieure reclassant les patients en trois groupes (les patients avec soins de support seuls n'ayant pas bénéficié du cross-over ou ayant bénéficié du cross-over après six mois, les patients avec soins de support seuls ayant bénéficié du cross-over avant six mois et enfin les patients traités par azacitidine) a permis de révéler une différence significative de la survie médiane entre les patients traités par azacitidine et les patients avec soins de support seuls n'ayant pas bénéficié du cross-over ou ayant bénéficié du cross-over après six mois ( $p = 0.003$ ). Cette donnée est malheureusement de faible niveau de preuve. De plus, on note que le délai avant le décès ou la transformation en LAM a été significativement plus élevé dans le groupe des patients traités par Vidaza® (21 mois contre 12 mois,  $p = 0.007$ ). Cette observation a semblé être accentuée dans les SMD considérés

comme de haut risque par les auteurs (AREB, AREBt et LMMC) (21 mois contre 8 mois,  $p=0.004$ ).

Cette étude a été complétée par une intéressante comparaison de la qualité de vie des patients dans chacun des groupes. Des questionnaires ont été transmis aux patients avant la randomisation puis des interviews téléphoniques ont été réalisées à J50, J106 et enfin à J182. L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée principalement à l'aide de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30* (composé de 30 items s'intéressant principalement aux symptômes possibles de la pathologie cancéreuse). La qualité de vie des patients traités par Vidaza® a semblé plus mauvaise au début du traitement mais s'est améliorée ensuite tandis que la qualité de vie des patients recevant seulement les soins de support s'est progressivement aggravée. A partir de J50, la qualité de vie des patients du groupe azacitidine a été meilleure. Par ailleurs, la qualité de vie des patients ayant bénéficié du cross-over s'est améliorée après l'introduction de l'azacitidine notamment en ce qui concerne la fatigue ( $p=0.0031$ ), la dyspnée ( $p= 0.0003$ ) et la fonction physique ( $p=0.018$ ).

Malgré l'absence de différence significative en terme de survie, cette étude a permis de montrer l'intérêt du Vidaza® notamment pour les SMD de haut risque et LAM sur le plan hématologique, des réponses au traitement ainsi que sur le plan de la qualité de vie du patient.

## 5.2. Intérêt dans les SMD de bas risque

L'étude CALGB 9221 détaillée précédemment a inclus 44 patients atteints d'un syndrome myélodysplasique de bas risque. 22 patients atteints de RA ou RARS ont été traités par Vidaza®. Une réponse complète a été observée chez 9% d'entre eux et une réponse partielle chez 18%. En comparaison, les taux de réponse chez les patients atteints de RAEB, RAEBt et LMMC ont été de 8% pour les RC et de 15% en ce qui concernent les RP<sup>(46)</sup>.

D'autres études plus récentes ont également apporté des données concernant l'efficacité du Vidaza® dans cette indication<sup>(48,49)</sup>. Une étude italienne a tout d'abord inclus 74 patients atteints de syndromes myélodysplasiques de bas risque et traités par des injections sous-cutanées d'azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ou de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les mois. Le taux de réponse globale (« overall reponse») a été de 45% dont 10% de réponse complète, 9.5% de réponse partielle<sup>(48)</sup>. Une étude américaine sur 94 patients souffrant d'un SMD de bas risque

(151 patients au total dans l'étude) ayant reçu de l'azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> a retrouvé une réponse hématologique (majeure+mineure) chez 47% d'entre eux. Une indépendance transfusionnelle a de plus été obtenue chez la majorité (65%) des patients qui étaient dépendants au début de l'étude<sup>(49)</sup>.

Des études sont en cours pour mieux évaluer l'intérêt du Vidaza® dans cette indication. Une étude du Groupe Français des Myélodysplasies (GFM) s'intéresse actuellement à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> pendant cinq jours seulement dans la prise en charge des SMD de bas risque. Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.

### **5.3. Intérêt chez les patients de plus de 75 ans**

Une publication s'est intéressée aux 87 patients de plus de 75 ans inclus dans l'étude AZA-001. 39 patients ont été randomisés dans le groupe azacitidine et 49 dans le groupe traitement conventionnel. Le nombre moyen de cycle d'azacitidine reçu a été de 7.5. Après ajustement, une amélioration significative de la survie globale a été retrouvée (HR : 0.48, IC 95% : 0.26-0.89 ; p=0.0193). Après deux ans, le nombre de patients en vie a été significativement plus élevé dans le groupe azacitidine que dans le groupe traitement conventionnel : respectivement 55% contre seulement 15% (P<0.001). La différence observée concernant l'indépendance transfusionnelle a été en faveur de l'azacitidine mais n'a pas été statistiquement significative<sup>(50)</sup>.

L'azacitidine semble donc avoir un intérêt chez les patients âgés. Cet intérêt est d'autant plus important que chez ces patients l'abstention thérapeutique avec soins de support est l'option la plus fréquemment choisie : dans l'étude AZA-001, elle a été choisie chez 69% des patients de plus de 75 ans<sup>(50)</sup>.

### **5.4. Intérêt en cas de greffe de CSH**

Le Vidaza® a été étudié dans différentes indications chez des patients candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'azacitidine a tout d'abord été testé en traitement pré-greffe. Une étude publiée en 2006 sur 34 patients candidats pour une greffe a retrouvé des résultats équivalents entre un conditionnement par azacitidine et un conditionnement conventionnel (principalement chimiothérapie d'induction) en ce qui concerne la survie globale et la survie sans progression à un an<sup>(51)</sup>.

Une maintenance après la greffe a par ailleurs été envisagée. L'azacitidine pourrait, en augmentant l'expression de l'antigène humain DR1 ainsi que d'autres antigènes, augmenter l'effet du GVL (« greffon versus leukemia »). Le Vidaza® semble également inhiber la prolifération et l'activation des lymphocytes T de régulation augmentant encore l'effet du GVL recherché lors d'une greffe<sup>(52)</sup>. Une étude de phase I a inclus 40 patients atteints d'un SMD de haut risque ou d'une LAM. Trois dosages d'azacitidine ont été étudiés (8, 16 et 24 mg/m<sup>2</sup>). 11 patients ont rechuté dont seulement 3 pendant la maintenance. La mortalité à J30 et à J100 ont été respectivement de 5% et 12%<sup>(53)</sup>.

Enfin, étant donné le peu de traitements disponibles après une rechute suite à une greffe, l'azacitidine a aussi été proposé dans cette indication. Une étude sur six patients a retrouvé des résultats intéressants dans cette indication mais les réponses observées ont malheureusement été de courtes durées<sup>(54)</sup>.

Le Vidaza® ne semble pas augmenter le risque de GVHD (« greffon versus host Disease »)<sup>(53,54)</sup> et pourrait avoir un intérêt chez les patients candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les données actuelles ne permettent cependant pas de recommander ce traitement dans ces différentes indications. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires.

## ***6. Indications thérapeutiques***

Actuellement, l'azacitidine a une autorisation de mise sur le marché, uniquement chez les patients de plus de 18 ans, dans trois indications<sup>(43)</sup> :

- Un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaires-2 ou élevé selon le score IPSS
- Une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif
- Une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie multilignée, selon la classification de l'OMS

## **7. Contre-indications physiopathologiques**

Les contre-indications du traitement sont peu nombreuses. Le RCP du Vidaza® renseigne les contre-indications suivantes<sup>(43)</sup> :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients (Mannitol)
- Tumeur hépatique maligne à un stade avancé
- Allaitement

Si on comprend aisément la contre-indication chez les patients présentant une hypersensibilité au produit ou chez les patientes allaitant, la contre-indication en cas de tumeur hépatique maligne à un stade avancé paraît moins évidente. Cette contre-indication provient de différentes observations de comas apparus chez des patients traités par azacitidine et présentant des métastases hépatiques<sup>(50)</sup>. En cas d'insuffisance hépatique sévère, une surveillance importante est également nécessaire<sup>(43)</sup>.

La molécule étant éliminée en majeure partie par voie rénale, une altération de la fonction rénale oblige à une surveillance stricte même si elle ne constitue pas une contre-indication absolue au traitement. En cas d'élévation importante de la créatinine ou de l'urée ( $\geq 2$  fois la limite supérieure de la valeur normale), le cycle doit être différé jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale ou à leur niveau de base. La dose du cycle suivant doit aussi être diminuée de moitié<sup>(43)</sup>. Une diminution inexplicquée du taux de bicarbonate sérique ( $< 20$  mmol/l) oblige également à diminuer la dose du cycle suivant de 50%<sup>(43)</sup>.

## **8. Interactions médicamenteuses**

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée concernant l'azacitidine<sup>(43)</sup>. Des études se sont néanmoins intéressées à l'effet inducteur ou inhibiteur possible du Vidaza® sur les isoenzymes du CYP P450<sup>(55,56)</sup>. Des essais menés chez l'animal ont montré que l'azacitidine pourrait inhiber certains cytochromes<sup>(55)</sup>. Cependant des résultats contradictoires ont été obtenus dans une étude in vitro sur des hépatocytes humains. Pour des concentrations supérieures à 100  $\mu\text{mol/l}$  (équivalent à 30 fois la concentration en pratique clinique) l'azacitidine n'a pas induit les CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. L'azacitidine à des concentrations de 1 à 10  $\mu\text{mol/l}$  n'a pas non plus induit les cytochromes 1A2, 2C19 et 3A4. Des doutes subsistent néanmoins sur une possible inhibition du CYP1A2 et 2E1 et des

interactions pourraient avoir lieu si l'azacitidine est associée à une des molécules fortement métabolisées par ces cytochromes (ondansétron, imatinib, théophylline, clozapine, olanzapine, duloxétine, miansérine, imipramine, méthadone)<sup>(56)</sup>.

Par ailleurs, le métabolisme de l'azacitidine n'étant pas dépendant des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) ou des UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), le potentiel d'interaction avec cette molécule semble donc très faible<sup>(43)</sup>.

## ***9. Posologie et mode d'administration***

La dose d'azacitidine recommandée est de 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle quotidiennement pendant 7 jours consécutifs suivis d'une période de repos de 21 jours. Le cycle complet dure ainsi 28 jours et est répété tous les mois<sup>(43)</sup>.

Dans l'étude AZA-001, l'amélioration de la survie globale dans le groupe azacitidine est apparue seulement après trois cycles de traitement et s'est maintenue avec la suite du traitement (Annexe 6). De plus, une réponse hématologique a été obtenue après six cycles chez 81% des patients. Le maintien du traitement durant trois cycles supplémentaires a permis à 9% des patients d'obtenir une réponse<sup>(36)</sup>. Il est donc recommandé d'administrer au patient un minimum de six cycles et de le continuer tant qu'il apporte des bénéfices aux patients ou jusqu'à progression de la pathologie<sup>(43)</sup>.

D'autres schémas d'administration ont été étudiés dans une étude américaine publiée en 2009. 151 patients (63% atteints d'un SMD de bas risque et 30% de patients souffrant d'une AREB) ont été inclus puis classés dans trois groupes : 50 patients ont été traités suivant le schéma 5-2-2 (75 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours puis arrêt pendant 2 jours puis enfin de nouveau 2 jours d'azacitidine à 75 mg/m<sup>2</sup>), 48 suivant le schéma 5-2-5 (50 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours puis arrêt de 2 jours puis 50 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours) et enfin 50 patients suivant le schéma 5 (75mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours consécutifs). Les trois schémas ont paru équivalents en terme d'efficacité. Une réponse hématologique a été observée chez respectivement 44%, 45% et 56% des patients. Une indépendance transfusionnelle a été obtenue chez 50% des patients du groupe schéma 5-2-2, 55% du groupe schéma 5-2-5 et enfin 64% du groupe schéma 5. La tolérance du traitement a été à l'avantage du groupe schéma 5 dans lequel le nombre de patients ayant reçu l'intégralité des six cycles a été plus élevé (64% contre 44% pour le groupe schéma 5-2-2 et 49% pour le groupe schéma 5-2-5) et dans lequel les effets indésirables sévères ont été moins fréquents (respectivement 30% contre 54% et 40%). Les



trois modes d'administration ont donc semblé efficaces et bien tolérés. Cependant, l'étude n'a pas comparé ces trois schémas au schéma recommandé (75 mg/m<sup>2</sup> pendant 7 jours consécutifs) et la durée de la survie globale n'a pas non plus été un critère d'évaluation<sup>(49)</sup>. Il est donc difficile encore aujourd'hui de privilégier l'un de ces schémas par rapport au protocole à 75 mg/m<sup>2</sup> pendant 7 jours consécutifs.

La voie sous-cutanée, ayant montré une bonne biodisponibilité<sup>(42)</sup> et une tolérance acceptable, est actuellement la voie recommandée pour l'administration de l'azacitidine<sup>(43)</sup>. La voie intraveineuse a été utilisée mais son utilisation reste rare et réservée aujourd'hui aux patients chez qui la voie sous-cutanée est impossible ou mal tolérée. L'azacitidine par voie orale est actuellement en cours d'évaluation. L'important catabolisme par des cytidines désaminases et l'hydrolyse subie par la molécule en milieu aqueux a tout d'abord empêché l'utilisation de cette voie d'administration mais une formulation permet désormais à la molécule d'être active per os<sup>(52)</sup>. Une étude de phase I publiée en 2009 a étudié l'azacitidine par voie orale chez 40 patients. Le premier cycle a été administré par voie SC puis les cycles suivants per os. Les doses ont été progressivement augmentées (de 120 à 600 mg) selon la méthode standard 3+3. La dose tolérée la plus élevée a été 480 mg. 29% des patients ont eu une RC et 43% une RP. Le traitement a, de plus, semblé bien toléré (pour des doses inférieures à 600 mg) mais les expositions à l'azacitidine, déterminées à l'aide des aires sous la courbe (AUC), ont été très irrégulières allant de 15% à 74% (la biodisponibilité a été de 5% à 35%)<sup>(57)</sup>. Les études de phases II et III seront évidemment nécessaires pour vérifier l'efficacité de cette voie d'administration.

## ***10. Azacitidine utilisé en association***

Différentes molécules ont été testées en association avec l'azacitidine. Plusieurs études se sont tout d'abord intéressées au Vidaza® associé à des inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)<sup>(58,59,60)</sup>. Les deux molécules combinées permettraient ainsi, par deux mécanismes différents, une réactivation de certains gènes jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire<sup>(52)</sup>. Soriano AO *et al* a publié des résultats encourageants concernant l'association AZA + Acide valproïque + ATRA (acide tout trans-rétinoïque). Chez 53 patients atteints de LAM ou de SMD, une réponse a été obtenue dans 42% des cas dont une réponse complète chez 22% des sujets traités. L'apparition d'une réponse a semblé plus rapide avec l'association qu'avec l'azacitidine seul<sup>(58)</sup>. En 2008, une étude de phases I/II a évalué la

toxicité et l'efficacité de l'association azacitidine plus vorinostat chez 20 patients atteints de SMD ou de LAM<sup>(59)</sup>. L'association testée a paru bien tolérée. Une réponse a été observée chez 82% des patients. L'association a permis d'obtenir une réponse complète et une réponse partielle chez respectivement 5 et 1 patients. Le mocetinostat (MGCD0103), également inhibiteur des histones désacétylases administré par voie orale, associé à l'azacitidine est également en cours d'évaluation dans différentes pathologies malignes dont les syndromes myélodysplasiques<sup>(60)</sup>.

L'association du lénalidomide avec le Vidaza® a également fait l'objet d'une publication. En 2008, Sekeres MA *et al* a inclus 19 patients souffrant de SMD de haut risque dans une de phase I. 1 seul patient présentait une del(5q). La réponse globale a été de 71% dont 7 (41%) RC et 1 (6%) RP. Aucune DLT (« Dose Limiting Toxicity ») n'est apparue et la dose maximale tolérée (MTD) n'a pas été obtenue<sup>(61)</sup>. Le thalidomide, molécule structurellement proche du lénalidomide, a été également testé dans la prise des SMD et des LAM. De bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance ont été publiés par Raza *et al* en 2008<sup>(62)</sup>.

Le TNF- $\alpha$  pouvant être l'une des causes d'apparition d'un syndrome myélodysplasique du fait d'une action pro-inflammatoire inhibant l'hématopoïèse normale, une étude a évalué le potentiel de l'etanercept (récepteur soluble du TNF- $\alpha$ ) à la dose de 25 mg associé à l'azacitidine. Une réponse a été obtenue chez 23 des 32 patients inclus (réponse globale de 72%). 9 patients ont eu une réponse complète au traitement. Les réponses ont été obtenues dans les trois premiers mois et le maintien du traitement n'a pas semblé augmenter les taux de réponses. Des thrombopénies et des neutropénies ont été les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquemment rencontrés dans l'étude<sup>(63)</sup>.

L'association du Vidaza® a semblé une approche intéressante en terme d'efficacité. Les réponses ont, de plus, semblées être plus rapidement obtenues que pour l'azacitidine utilisé seul<sup>(58,60,63)</sup> et parfois plus prolongées<sup>(63)</sup>. Des études comparatives incluant des nombres de patients plus importants doivent cependant être effectuées avant que ces associations ne soient utilisées en routine.

## ***11. Commission de transparence et données économiques***

Au vue des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, la commission de transparence a considéré que le Vidaza® pourrait avoir un impact important à

la fois en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. Par ailleurs, ce traitement, en diminuant le besoin transfusionnel et le nombre de jours d'hospitalisation, pourrait également diminuer le recours au système de santé et le coût de la prise en charge des patients. La population cible prévalente du Vidaza® a été estimée à 3400 patients. La commission de transparence a finalement conclu que le service médical rendu ainsi que l'amélioration du service médical rendu de l'azacitidine sont importants (ASMR de niveau II)<sup>(40)</sup>.

Le Vidaza® est actuellement disponible en flacon de 100 mg (25 mg/l) en poudre pour solution injectable. Ce médicament fait partie de la réforme de la tarification à l'acte (T2A). Le prix d'un flacon hors taxe est d'environ 354 euros (361.434 € TTC). Ce conditionnement n'est malheureusement pas adapté. La posologie recommandée étant de 75 mg/m<sup>2</sup>, les doses d'azacitidine administrées sont généralement supérieures à 100 mg (comprises entre 105 et 150 mg). Pour un adulte moyen (surface corporelle égale à 1.73 m<sup>2</sup>), la dose est de 130 mg et 1.3 flacons sont donc nécessaires soit une perte des deux tiers du deuxième flacon. Le laboratoire s'est néanmoins engagé à développer un conditionnement plus adapté<sup>(40)</sup>.

## C. Tolérance de l'azacitidine

### 1. Données de la littérature

Comme pour la plupart des molécules anticancéreuses, l'azacitidine peut provoquer des effets indésirables fréquents et de gravité parfois importante. Dans l'étude CALGB 9221, l'ensemble des patients a eu au moins un effet indésirable<sup>(64)</sup> et dans l'étude AZA-001, un effet indésirable, parmi les plus fréquents, a été observé chez 97.7% des patients<sup>(64)</sup>. L'âge avancé des patients, les différents schémas d'administration étudiés ainsi que l'administration au long cours de ce traitement obligent à une évaluation détaillée de sa tolérance.

#### 1.1. Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1/100$ )

Les effets indésirables les plus fréquents de l'azacitidine sont associés à la pharmacologie de l'azacitidine et correspondent, pour la plupart, aux effets couramment rencontrés avec les molécules anticancéreuses. On retrouve ainsi la myélotoxicité, certaines infections et manifestations hémorragiques et l'asthénie. Les troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, sont également classés comme « très fréquents » dans le RCP du Vidaza® (Annexe 8). D'autres effets indésirables plus spécifiques à ce traitement sont aussi fréquemment observés. C'est notamment le cas de la constipation ou des érythèmes et réactions au point d'injection liés à l'administration sous-cutanée du produit. Santini *et al* a réanalysé, dans un article publié en 2010, les effets indésirables survenus durant l'étude AZA-001 et l'étude CALGB 9221. L'évaluation de la tolérance a été différente dans chacune des études. Dans l'étude AZA-001, les effets indésirables ont été répertoriés de façon prospective à l'aide des critères NCI CTC (« National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria ») version 2.0. Dans l'étude CALGB 9221, l'évaluation de la tolérance a été réalisée de façon rétrospective à partir des critères CALGB Expanded CTC<sup>(64)</sup>. Le RCP du Vidaza® résume aussi l'ensemble des effets indésirables<sup>(43)</sup>.

### 1.1.1. Toxicité hématologique

#### **Cytopénies**

La toxicité hématologique a été la toxicité la plus fréquente dans les deux études de phase III : AZA-001 et CALGB 9221 (Tableau 4). Les trois lignées sanguines peuvent être touchées. Les thrombopénies (tous grades confondus) ont toutefois paru légèrement plus fréquentes dans les études : 69.7% des patients dans l'étude AZA-001 et 68.7% dans l'étude CALGB 9221 ont été atteints. En comparaison, les anémies et les neutropénies ont respectivement été observées chez 51.4-74% et 65.7-34% des patients. Les grades 3/4 ont, par ailleurs, constitué une part importante des cytopénies. En effet, près de 93% des neutropénies et près de 84% des thrombopénies observées dans l'étude AZA-001 ont été des cytopénies de grade 3/4. Cependant, les cytopénies sévères, notamment neutropénies et thrombopénies, ont été prises en charge dans la majorité des cas par une simple réduction de dose. Les arrêts de traitement ont été rares. Dans l'étude AZA-001, 14% des patients ont nécessité un ajustement du traitement pour cause d'effets indésirables dont 71% ont pu être gérés par une réduction de dose. Par ailleurs, l'aggravation d'une cytopénie a, dans la plupart des cas, été prise en charge seulement par report d'un cycle ou par la réalisation d'une transfusion. 87% des anémies et 29% des thrombopénies ont été prises en charge par une transfusion dans l'étude AZA-001.

Adverse event <sup>2</sup>	Percent of patients			
	AZA-001 (N = 175)		CALGB 9221 (N = 150)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Patients with at least 1 individual AE occurring in ≥ 20% of patients in the azacitidine group in AZA-001	97.7	80.0	100.0	92.7
Anemia	51.4	13.7	74.0	60.7
Neutropenia	65.7	61.1	34.0	24.0
Thrombocytopenia	69.7	58.3	68.7	56.0
Constipation	50.3	1.1	39.3	3.3
Diarrhea	21.7	0.6	40.0	3.3
Nausea	48.0	1.7	67.3	5.3
Vomiting	26.9	0	48.0	2.7
Fatigue	24.0	3.4	47.3	5.3
Injection-site erythema	42.9	0	33.3	0.7
Injection-site reaction	29.1	0.6	3.3	0
Pyrexia	30.3	4.6	51.3	2.0

<sup>1</sup>Greater than or equal to 20% of azacitidine-treated patients in AZA-001.

<sup>2</sup>Multiple reports of the same preferred term for a patient are counted only once.

**Tableau 4. Effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans l'étude AZA-001 et CALGB 9221 (Santini V., *et al.* 2010)<sup>(64)</sup>**

La myélotoxicité a été transitoire dans la majorité des cas (durée de 8 à 16 jours dans les études cliniques) avec une majorité de patients (> 86%) n'ayant plus de cytopénie au moment de la cure suivante<sup>(39,46,52,64)</sup>.

Cette toxicité est cependant difficile à évaluer. La pathologie sous-jacente peut en effet être en cause dans l'apparition des cytopénies. La comparaison de la toxicité hématologique entre les groupes azacitidine et soins de support seuls est un moyen de confirmer cette hypothèse. Etrangement, on retrouve que chez les patients du groupe soins de support seuls, les cytopénies ont également été fréquentes et parfois graves : 67 à 72 (66 à 71%) des 105 patients du groupe soins de support seuls de l'étude AZA-001 ont par exemple souffert d'une anémie, neutropénie ou thrombopénie<sup>(36)</sup>. Il est, de ce fait, important de s'intéresser à l'incidence d'infections et d'hémorragies, conséquences directes des cytopénies, afin d'évaluer réellement la toxicité hématologique de l'azacitidine.

## Infections et hémorragies

Dans le RCP du Vidaza® différentes infections sont répertoriées comme effets indésirables fréquents : pneumonies, rhinopharyngites, septicémie associée à une neutropénie, infections urinaires, herpès. L'évaluation de la tolérance réalisée dans les deux études de phase III retrouve des taux d'infections de grade 3/4, de 19% dans l'étude CALGB 9221 à 48% dans l'étude AZA-001. Les infections les plus fréquentes ont été les pneumonies survenues chez 5 à 12% des patients, suivies des sepsis (de 1 à 5% des patients). 3 infections dans l'étude AZA-001 (1 infection par *Clostridium difficile*, 1 sepsis et 1 aspergillose broncho-pulmonaire) et 4 (dont 1 pneumonie) dans l'étude CALGB 9221 ont été à l'origine d'un arrêt de traitement.

Dans les deux études, la prophylaxie par antibiotiques par voie intraveineuse n'était pas autorisée. Dans l'étude CALGB 9221, la prophylaxie par voie orale était cependant permise pour des patients ayant un taux de neutrophiles inférieur à 0.15 G/l<sup>(64)</sup>. Ainsi, dans l'étude AZA-001, 60% des infections ont nécessité un traitement antibiotique IV<sup>(36)</sup>. 13% des patients ont par ailleurs été traités par G-CSF (permis en cas d'infection associée à une neutropénie)<sup>(64)</sup>. Dans l'étude CALGB 9221, 76% des patients ont eu un antibiotique systémique. L'utilisation du G-CSF était interdite dans cette étude.

Du fait de l'apparition possible de thrombopénie, les hémorragies sont un effet indésirable possible de l'azacitidine. Dans les deux études de phase III, les hémorragies de grade 3/4 sont apparues chez 13 à 32% des patients. Les sites des hémorragies ont été variés. Les épistaxis ont été les hémorragies les plus fréquentes avec 10 cas (8.8% des patients traités par azacitidine) observés dans l'étude AZA-001 et 7 cas (4,7%) observés dans l'étude CALGB 9221. Des gingivorragies sont apparues chez 2 à 2,6% des patients traités. 3 patients (2.6%) ont par ailleurs souffert d'une hémorragie cérébrale dans l'étude AZA-001.

D'une manière similaire aux cytopénies, nous pouvons nous demander si les infections et les hémorragies sont réellement un effet indésirable de l'azacitidine ou si elles sont une conséquence de la pathologie sous-jacente. Pour tenter de répondre à cette question, Santini *et al* a calculé le risque relatif (RR) d'infections et d'hémorragies à partir des taux rapportés dans l'étude AZA-001. Il est apparu que ni le risque d'infections, ni le risque d'hémorragies n'ont augmenté avec l'utilisation du Vidaza® : respectivement RR=1.00 (IC 95% : 0.81-1.22 ; p=1.00) et RR=1.11 (IC 95% : 0.87-1.42 ; p=0.43)<sup>(64)</sup>. Il semblerait donc que la

pathologie sous-jacente joue un rôle important dans la survenue de cette toxicité et que l'azacitidine ne fasse qu'aggraver le risque d'infections et d'hémorragies.

### 1.1.2. Affections gastro-intestinales

#### **Constipation**

La constipation a été l'effet indésirable non-hématologique le plus fréquent dans l'étude AZA-001, touchant plus de 50% des patients traités par Vidaza®. Des pourcentages similaires ont été rapportés par d'autres études<sup>(49)</sup>. L'âge avancé des patients (moyenne d'âge de 69 ans dans l'étude AZA-001) pourrait être un élément expliquant cette fréquence élevée. Mais dans l'étude AZA-001, la durée médiane de cet effet indésirable a été de 8 jours ce qui correspond approximativement aux 7 jours durant lesquels ont lieu les injections de Vidaza®. Il semble donc que la constipation ne soit présente que durant les périodes d'administration du traitement et que l'âge avancé des patients ne soit pas à l'origine des fortes incidences de cet effet indésirable. Dans la majorité des cas, la prise en charge de la constipation ne nécessite que la prescription d'un laxatif osmotique<sup>(65)</sup>.

Certains adjuvants associés au Vidaza®, notamment l'ondansétron, pourrait être à l'origine ou accentuer les constipations induites par l'azacitidine. Dans l'étude AZA-001, 127 des 358 patients inclus (36%) ont été traités par ondansétron (posologie non précisée). Plusieurs auteurs mettent en évidence l'implication de cet antiémétique dans la survenue des constipations<sup>(64,65)</sup>. Les fréquences observées durant les études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ondansétron ont toutefois été beaucoup plus faibles que celles observées avec l'azacitidine (2 à 14% des patients suivant les études, la voie de l'administration utilisée et la durée du traitement)<sup>(66,67)</sup>. Il paraît donc probable que l'ondansétron ne fasse qu'aggraver les constipations provoquées par le Vidaza®.

#### **Diarrhées**

Les diarrhées ont semblé moins fréquentes que la constipation. Cette toxicité est apparue chez seulement 21% des patients dans l'étude AZA-001. Cette toxicité est, de plus, transitoire (durée médiane de 3 à 8 jours seulement) et de faible gravité dans la majorité des



cas : seulement 0.6% à 3.3% de diarrhées de grade 3/4 ont été observées dans les études cliniques.

### **Nausées et vomissements**

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables courants des traitements anticancéreux. Chez les patients traités par Vidaza®, ces effets indésirables ont également été fréquents. Dans l'étude CALGB 9221, 67.3% des patients ont eu des nausées et près de la moitié (48%) ont souffert de vomissements. Mais ces effets sont de faible gravité dans la plupart des cas (92.1 à 96.5% des nausées et 94.4 à 100% des vomissements ont été de grade 1/2) et ne semblent présents que durant les 7 jours d'administration du traitement (durée maximale de 10 jours retrouvée dans les études de phase III). La prise d'un antagoniste 5HT3 (sétro) voir de métoprolamide avant chaque injection semble suffisante pour limiter cette toxicité<sup>(65)</sup>.

### 1.1.3. Anomalies au site d'administration et troubles généraux

#### **Réactions au point d'injection**

Le résumé des caractéristiques du produit rapporte à la fois des douleurs, des érythèmes ainsi que des réactions (sans autre précision) au niveau du site de l'injection. L'administration par voie sous-cutanée entraîne fréquemment ces effets indésirables. Il est ainsi conseillé de ne pas purger l'air de l'aiguille lors de l'administration, de limiter le volume par seringue à seulement 4 ml d'azacitidine et de changer régulièrement de site d'injection afin de limiter la toxicité locale<sup>(43,65)</sup>. Malgré ces recommandations, un érythème au site d'injection est apparu chez 33.3-42.9% des patients dans les deux études cliniques. Une réaction est, apparue chez 3.3-29.1% des patients traités par Vidaza®.

Mais la gravité des réactions au point d'injection semble limitée (les réactions de grades 3/4 ont été quasiment nulles dans les études cliniques), une minorité de ces lésions (< 12% dans l'étude AZA-001) nécessite la prescription d'un traitement adjuvant et seuls de très rares cas obligent à l'administration de l'azacitidine par voie intraveineuse.

Malgré cela, il est important de noter que les durées retrouvées pour ces effets indésirables ont été élevées : les érythèmes ont eu une durée de 12-30 jours et les réactions

une durée de 12-18 jours. Les effets indésirables locaux persistent donc longtemps après la fin des 7 jours d'administration du traitement.

### **Asthénie**

L'asthénie fait également partie des effets indésirables classés comme « très fréquents » dans le RCP du Vidaza®. Une fatigue a, en effet, été retrouvée chez 24% à 43.3% dans les études de phase III. Des fréquences plus importantes (56%) ont même été retrouvées dans certaines études<sup>(49)</sup>. La majorité des asthénies ont été de faible gravité (85.6 à 88.8% de grade 1/2 dans les études cliniques). La durée de cet effet indésirable a été très variable allant de 8 jours seulement dans l'étude AZA-001 à 33 jours dans l'étude CALGB 9221. Il est donc difficile de savoir si l'asthénie est un effet indésirable transitoire ou persistant.

### **Fièvre**

La fièvre est liée à la survenue de cytopénie perturbant l'immunité du patient. Cet effet indésirable a été observé respectivement chez 30.3% et 51.3% des patients des études AZA-001 et CALGB 9221. La durée médiane a été seulement de 5 à 7 jours.

#### **1.1.4. Autres effets indésirables**

Les troubles respiratoires peuvent parfois compliquer un traitement par azacitidine. La dyspnée est l'un des plus fréquemment rencontrés. Dans l'étude CALGB 9221, une dyspnée a concerné 47 patients (31.4%)<sup>(68)</sup>. La présence d'une anémie chez un patient peut parfois s'accompagner d'une dyspnée (syndrome anémique). L'importante proportion de patients ayant une faible valeur d'hémoglobine dans les études cliniques est donc susceptible d'avoir augmenté la fréquence de ce trouble respiratoire.

La perturbation du système digestif et l'apparition fréquente de nausées ou de vomissements entraînent souvent des pertes d'appétit chez les patients traités par un anticancéreux. Une anorexie a été retrouvée chez plus de 20% des patients dans l'étude CALGB 9221<sup>(68)</sup>. La perte de poids, renseignée comme un effet indésirable fréquent dans le RCP de l'azacitidine, n'a pas fait partie des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ni dans l'étude AZA-001 ni dans l'étude CALGB 9221<sup>(64,68)</sup>.

La douleur a été un effet indésirable courant. Dans l'étude CALGB 9221 les céphalées, les arthralgies et les douleurs à un membre (« pain in limb ») ont fait partie des effets indésirables les plus souvent observés : 36 patients (24%) ont souffert d'arthralgie, 34 (22.7%) de céphalées et enfin 34 (22.7%) de douleurs à un membre<sup>(68)</sup>. Il est néanmoins probable que l'azacitidine ne soit pas totalement en cause et que l'âge avancé des patients traités ainsi que leurs nombreuses co-morbidités soient également responsables de certaines de ces douleurs. Par ailleurs, des traitements adjuvants tels que les sétrons sont connus pour occasionner des céphalées<sup>(66,67)</sup> et peuvent aussi être à l'origine ou avoir aggravé cet effet indésirable.

Certaines anomalies cutanées (en dehors des réactions au site d'injection) peuvent apparaître lors d'un traitement par Vidaza®. Des ecchymoses ont, par exemple, touché près de 30 % des patients dans l'étude CALGB 9221<sup>(68)</sup>. Les études cliniques n'ont pas rapporté d'autres troubles cutanés.

Bien que les vertiges soient classés dans le RCP du Vidaza® comme « très fréquents », l'incidence de cet effet indésirable a été faible (< 20%) dans les études AZA-001 et CALGB 92210.

## **1.2. Effets indésirables rares ou peu fréquents (< 1/100)**

### **1.2.1. Atteintes rénales et troubles ioniques**

L'azacitidine est éliminée majoritairement par voie rénale et certaines complications incluant augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale et acidose tubulaire, ont été mises en évidence par certains auteurs<sup>(69)</sup>. Peterson *et al* rapporte également des troubles ioniques. Les hypophosphatémies et des baisses du taux de bicarbonates ont été les plus fréquentes, survenant respectivement durant 66% et 73% des cures de chimiothérapies. Des perturbations de la kaliémie (59%) et des hypomagnésémies (27%) ont également été observées<sup>(69)</sup>. Il est cependant difficile de connaître la réelle toxicité rénale du Vidaza® puisque, dans cette étude, les patients ont été exposés à de plus fortes doses que celles utilisées actuellement (de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup>) ainsi qu'à des traitements potentiellement néphrotoxiques (cyclophosphamide, prednisone, gentamycine et tobramycine, amphotéricine B). A la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>, des augmentations de la créatininémie sont survenues dans certaines études<sup>(70)</sup> parfois à des fréquences élevées<sup>(58)</sup> mais le Vidaza® était associé à

d'autres molécules dans ces études (tacrolimus, méthotrexate, valproate de sodium). Les deux études de phase III n'ont de plus rapporté aucun trouble rénal associé à la prise d'azacitidine.

Seule l'hypokaliémie fait partie des effets indésirables fréquents dans le RCP du Vidaza®. Une surveillance des électrolytes et de la fonction rénale semble tout de même importante, ce d'autant que certaines perturbations (augmentation de la créatinémie ou baisse des bicarbonates) obligent à des modifications de posologie ou d'espacement des cures.

### 1.2.2. Atteintes hépatiques

Les anomalies du bilan hépatique doivent être surveillées avec attention lors d'un traitement par azacitidine. D'anciennes études ont mis en évidence une toxicité hépatique et l'apparition de coma chez des patients présentant des métastases hépatiques et traités par des administrations sous-cutanées de Vidaza®<sup>(52)</sup>. Une contre-indication concerne donc les patients avec une tumeur hépatique mais le résumé des caractéristiques du produit ne renseigne aucune toxicité hépatique.

Parmi les études cliniques, les données sont rares. Certaines rapportent des atteintes hépatiques dont la majorité sont des perturbations du bilan hépatique sans signe clinique<sup>(58,62,70)</sup>. A noter que dans deux de ces études cependant, l'azacitidine était associé au valproate de sodium<sup>(58)</sup> ou au posaconazole<sup>(70)</sup>, deux molécules connues pour causer de fréquentes hépatotoxicités. Dans les deux études de phase III, aucun effet indésirable hépatique n'a été signalé. La base de données Hépatox semble néanmoins montrer une toxicité hépatique possible de l'azacitidine. 9 cas d'atteintes hépatiques ont en effet été répertoriés : 5 atteintes sans signe clinique associé et 4 hépatites dont 2 hépatites massives<sup>(71)</sup>.

### 1.2.3. Atteintes cardiaques

Des cas de fibrillations auriculaires ont été rapportés dans différentes études : 1 dans l'étude associant azacitidine et lénalidomide<sup>(61)</sup> et 2 dans l'étude évaluant l'association azacitidine et thalidomide<sup>(62)</sup>. Dans la première, la discussion de l'incrimination du Vidaza® dans la survenue de l'effet indésirable cardiaque n'a pas été mentionnée tandis que dans la seconde, les auteurs concluent que la mise en cause du traitement est « possible » pour l'une des deux fibrillations auriculaires. Dans cette même étude, un patient a souffert d'une

péricardite. Pour ce trouble cardiaque, Raza *et al* a une nouvelle fois considéré que l'implication de l'azacitidine était « possible ».

Au cours d'une étude de phase II comparant différents protocoles d'administration du Vidaza® chez 151 patients, 5 insuffisances cardiaques sont survenues mais toutes étaient présentes avant le début du traitement et les aggravations de la fonction cardiaque n'ont pas été liées à l'azacitidine selon les auteurs<sup>(49)</sup>.

Par ailleurs, durant les études AZA-001 et CALGB 9221, deux décès ont été liés à des anomalies cardiaques pour chacune d'elles. Dans la première, 2 infarctus du myocarde (IDM) ont été à l'origine des décès. Pour l'un, l'azacitidine n'a pas été incriminé. Pour l'autre les auteurs ont considéré que le traitement pouvait être à l'origine de l'événement. Le patient avait toutefois des antécédents d'IDM, de thromboses et souffrait de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans la seconde étude, les décès sont survenus à la suite d'un arrêt cardiaque et d'une coronaropathie. Silverman *et al* a conclu que ces deux événements étaient une conséquence de la pathologie sous-jacente mais qu'ils pouvaient avoir été aggravés par la prise d'azacitidine.

Bien que certains effets indésirables cardiaques soient apparus, il est difficile de conclure sur une éventuelle toxicité cardiaque du Vidaza® au vue des données disponibles dans la littérature. L'étude des données de pharmacovigilance a alors une importance considérable pour déterminer si l'azacitidine peut réellement être à l'origine de troubles cardiaques.

#### 1.2.4. Atteintes pulmonaires

Outre les infections pulmonaires apparues avec des fréquences plus ou moins élevées dans les études cliniques, les atteintes pulmonaires ont semblé extrêmement rares d'après les données de la littérature : seulement 2 insuffisances respiratoires ont, en effet, été décrites dans chacune des études de phase III<sup>(64)</sup>.

Deux cas de pneumopathies interstitielles sont décrits dans la littérature, l'une apparue chez une femme de 55 ans et l'autre chez un homme de 56 ans<sup>(72,73)</sup>. Les deux patients ont été traités par azacitidine pour un syndrome myélodysplasique. Le premier cas de pneumopathie interstitielle a été associé à une forte hyperthermie et s'est compliqué d'une hypoxie puis d'une détresse respiratoire aiguë<sup>(72)</sup>. Les symptômes sont apparus après seulement 5 jours d'azacitidine. Aucune autre étiologie (infection, autre traitement, pathologie maligne) n'a pu

expliquée l'hyperthermie ou la toxicité pulmonaire. La patiente a répondu à de fortes doses de méthylprednisolone (100 mg × 2/jour). Dans le second cas, une biopsie a révélé, chez le patient, des éléments (granulomatoses bronchocentriques) suggérant une cause iatrogène<sup>(73)</sup>. L'arrêt du Vidaza® et la prescription de corticoïdes ont permis une guérison du patient. Dans les deux cas, l'utilisation du score de Naranjo (« the Naranjo adverse drug reaction probability scale score ») a indiqué que l'implication de l'azacitidine était probable<sup>(72,73)</sup>.

Un cas de fibrose pulmonaire (interstitielle et alvéolaire) concernant un patient de 71 ans a également été décrit. L'atteinte pulmonaire est apparue à la suite de la première cure de Vidaza® et a été mise en évidence par biopsie. Les traitements concomitants du patient n'ont pas été susceptibles de causer la fibrose et les examens n'ont, de plus, pas révélé d'infections. Le score de Naranjo a montré, une nouvelle fois, que l'azacitidine était la cause probable de l'atteinte pulmonaire. Le patient est décédé des suites de cette toxicité<sup>(74)</sup>.

### **1.3. Evolution de la tolérance au cours du traitement**

Santini *et al* a comparé la fréquence des effets indésirables les plus souvent observés dans les études AZA-001 et CALGB 9221 en fonction de la période du traitement. Pour l'ensemble des effets indésirables hématologiques et non-hématologiques, le pourcentage de patients atteints a été maximal durant les cycles 1 et 2 puis a diminué jusqu'au cycle 6 (Tableau 5). Pour la thrombopénie par exemple, la fréquence durant les cycles 5 et 6 a été deux fois plus faible que durant les cycles 1 et 2. Les troubles digestifs ont également été très atténués. La fréquence des diarrhées a quasiment été divisée par quatre entre les cycles 1-2 et les cycles 5-6 dans l'étude AZA-001. On note toutefois que pour certains effets indésirables (cytopénies, constipation, fièvre), la fréquence augmente de nouveau à partir du cycle 9 mais il est probable que ce phénomène soit dû à une aggravation de la pathologie sous-jacente<sup>(64)</sup>.

System organ class preferred term <sup>2</sup>	Percent of patients by cycles									
	AZA-001					CALGB 9221				
	Cycles 1-2 (N = 175)	Cycles 3-4 (N = 147)	Cycles 5-6 (N = 130)	Cycles 7-8 (N = 107)	Cycles 9-10 (N = 89)	Cycles 1-2 (N = 150)	Cycles 3-4 (N = 122)	Cycles 5-6 (N = 83)	Cycles 7-12 <sup>3</sup> (N = 66)	
Anemia	32.6	18.4	13.8	11.2	13.5	66.7	52.5	34.9	28.8	
Neutropenia	50.3	31.3	27.7	18.7	20.2	26.7	24.6	21.7	22.7	
Thrombocytopenia	54.3	29.9	25.4	19.6	21.3	58.0	44.3	30.1	40.9	
Constipation	35.4	19.7	13.1	9.3	16.9	22.0	9.0	3.6	16.7	
Diarhea	12.0	7.5	3.8	4.7	4.5	21.3	13.9	10.8	10.6	
Nausea	36.0	19.0	11.5	14.0	11.2	44.7	21.3	21.7	24.2	
Vomiting	17.7	10.9	5.4	7.5	5.6	32.7	8.2	9.6	9.1	
Fatigue	12.6	9.5	3.1	5.6	3.4	27.3	15.6	15.7	22.7	
Injection-site erythema	34.9	21.1	17.7	15.9	11.2	23.3	11.5	6.0	9.1	
Injection-site reaction	20.6	12.9	9.2	9.3	9.0	2.7	0	1.2	0	
Pyrexia	16.0	6.1	3.8	5.6	6.7	24.7	21.3	14.5	25.8	

<sup>1</sup>Greater than or equal to 20% of azacitidine-treated patients in AZA-001.

<sup>2</sup>Multiple reports of the same preferred term during a cycle are counted once.

<sup>3</sup>CALGB 9221 data were not reported in the same cycle groupings as AZA-001 after cycles 5-6.

**Tableau 5. Effets indésirables les plus fréquents en fonction des cycles (Santini V., *et al*)<sup>(64)</sup>**

De plus, dans l'étude AZA-001, plus de la moitié (13 sur 21) des décès survenus chez des patients traités par Vidaza® ont eu lieu durant les deux premiers cycles du traitement (13 sur 21). Les causes des décès ont principalement été des infections et des hémorragies<sup>(64)</sup>.

Il semble donc que la tolérance de l'azacitidine s'améliore au cours du traitement avec une nette diminution de l'incidence des effets indésirables et du nombre de décès après le deuxième cycle. Cette observation peut être mise en relation avec l'amélioration de la qualité de vie observée au cours du traitement par Kornblith *et al* chez les patients de l'étude CALGB 9221<sup>(47)</sup> d'autant que 12 des 30 items du questionnaire EORTC QLQ-C30 utilisé dans l'étude ont concerné des effets indésirables possibles du Vidaza® (fatigue, nausées, vomissements, douleurs, dyspnée)<sup>(75)</sup>. Ce phénomène est toutefois difficile à expliquer. Il paraît probable qu'une diminution des cytopénies liée à l'amélioration de la pathologie au fur et à mesure des cures soit l'une des raisons expliquant la baisse des effets indésirables hématologiques, de la fièvre ou des dyspnées. Mais cette hypothèse ne permet cependant pas d'expliquer l'amélioration des troubles digestifs ou des réactions au site d'injection.

L'évolution favorable de la tolérance de l'azacitidine est une donnée importante dans le choix du maintien du Vidaza® en cas de survenue d'une forte toxicité durant les premiers cycles et pourrait parfois être transmise au patient pour l'aider à surmonter le début du traitement.

## **1.4. Tolérance de la personne âgée (> 75 ans)**

A la suite de l'analyse des patients de plus de 75 ans de l'étude AZA-001, Seymour *et al* conclut qu'il n'y a apparemment pas de différence entre la tolérance des personnes de plus de 75 ans et celles de moins de 75 ans. Les incidences des effets indésirables dans ce sous-groupe ont, en effet, été comparables à celles obtenues avec l'ensemble des patients (de tous âges). 82% des patients de plus de 75 ans et 80% de ceux de tous âges ont eu au moins un effet indésirable de grade 3/4. L'incidence des cytopénies et des infections a de plus paru similaire.

Différents éléments rendent cependant les conclusions discutables. Tout d'abord, le nombre de patients de plus de 75 ans et traités par azacitidine a été faible (38 patients). Une majorité d'entre eux étaient de plus dans un excellent état physique au début de l'étude : 92% avaient en effet un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) de 0-1. Par ailleurs, les fréquences de plusieurs effets indésirables, notamment celles des constipations et des réactions (et érythèmes) au point d'injection n'ont pas été renseignées dans l'article. Enfin, dans cette population de patients, la comparaison de la tolérance du groupe azacitidine et du groupe traitement conventionnel n'a pas été à l'avantage du Vidaza® : tous les effets indésirables de grade 3/4 « d'intérêt » sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par azacitidine. Il faut toutefois noter que 67% des patients du groupe traitement conventionnel n'ont été pris en charge que par des soins de support seuls. Néanmoins, l'incidence des neutropénies de grade 3/4 a été plus de trois fois plus fréquente que dans le groupe traitement conventionnel (61% contre 17%). Les infections (de grade 3/4) ont également été plus nombreuses (39% contre 26%), de même que les arrêts de traitements pour cause d'effets indésirables (13% contre 8%)<sup>(50)</sup>. Il paraît donc important d'obtenir des données supplémentaires sur la tolérance des personnes dont l'âge est plus élevé.

## **1.5. Tolérance suivant le schéma d'administration**

Dans l'étude de Lyons *et al* comparant trois schémas d'administration différents (schéma 5-2-2, schéma 5-2-5 et schéma 5 jours consécutifs), la tolérance de chacun des trois schémas a été évaluée à l'aide des critères NCI CTC version 3.0. Le schéma d'administration 5 jours consécutifs a semblé le mieux toléré entraînant le moins d'arrêt de traitement pour



cause d'effet indésirable et le moins d'effets indésirables sévères. Le nombre de patients ayant reçus six cures complètes était également à l'avantage de ce schéma par rapport aux schémas 5-2-2 et 5-2-5 : 32 (64%) contre respectivement 22 (44%) et 25 (49%). Dans tous les cas, les effets indésirables les plus fréquents sont principalement apparus durant les trois premiers cycles et ont été similaires à ceux observés avec une administration sur 7 jours consécutifs. Les doses cumulées différentes des trois schémas rendent cependant la comparaison difficile. La faible dose cumulée du schéma 5 jours consécutifs (375 mg/m<sup>2</sup>) explique probablement la meilleure tolérance observée avec ce schéma<sup>(49)</sup>.

L'évaluation de la tolérance du schéma 5-2-2 est particulièrement intéressante puisque ce schéma est utilisé en France par certains centres hospitaliers. La comparaison avec l'administration sur 7 jours consécutifs est possible puisque les doses cumulées des deux schémas est identiques (525 mg/m<sup>2</sup>). Le nombre de patients souffrant de constipation et de nausées a été équivalent dans l'étude AZA-001 (schéma 7 jours consécutifs) et dans le groupe 5-2-2 de l'étude de Lyons *et al.* La fréquence des érythèmes au site d'injection a par contre été plus importante avec le schéma 5-2-2 : 55% contre 42.9% dans l'étude AZA-001 et 33.3% dans l'étude CALGB 9221 (schéma 7 jours consécutifs également)<sup>(49,64)</sup>. A l'inverse, l'espacement des injections a semblé diminuer le nombre de cytopénies. Le nombre de neutropénie de grade 3/4 a, par exemple, été seulement de 21 pour 50 patients (42%) traités par le schéma 5-2-2 (61,1% dans l'étude AZA-001). La fréquence des anémies et des thrombopénies a également semblé moins élevée avec ce schéma. Le faible pourcentage de patients ayant souffert d'une infection avec une administration 5-2-2 (22%) comparé à celui observé dans l'étude AZA-001 (55%) est probablement lié au faible nombre de cytopénies.

Pour les trois schémas, la tolérance du traitement a été bonne. Les quelques différences observées sont expliquées par les différences de doses cumulées. Une comparaison indirecte montre par ailleurs qu'une administration selon le schéma 5-2-2 n'entraîne pas d'aggravation significative de la toxicité du Vidaza®.

## ***2. Données de pharmacovigilance***

Une autorisation a été demandée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (C.R.P.V) du CHU de Grenoble pour l'exploitation des cas déclarés à la suite d'un traitement par azacitidine. 42 déclarations sont répertoriées dans la base de données nationale (consultée le 10 Juin 2011). 27 d'entre elles ont été considérées comme graves (décès, mise en jeu du

pronostic vital, hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation). Pour 18 déclarations, plusieurs effets indésirables ont été déclarés pour le même patient. La répartition du nombre de cas suivant l'effet indésirable concerné est donnée par la figure 5.

## 2.1. Effets indésirables attendus

Parmi les effets indésirables attendus, on retrouve notamment les infections et les hémorragies associées respectivement aux atteintes de la lignée des neutrophiles et de la lignée plaquettaire. Parmi les 10 infections déclarées, on retrouve 3 aplasies fébriles, 1 herpès, 1 érysipèle, 1 lymphangite, 2 abcès (1 dentaire et 1 péri-amygdalien) et 2 cellulites. 2 infections (1 aplasie fébrile et 1 cellulite) ont évolué vers un sepsis. Toutes les infections ont été considérées comme graves mais elles ont néanmoins toutes eu une évolution favorable. La seule hémorragie déclarée a été une hématurie. Les cas de constipation (1 cas), de fièvre (1 cas) et d'hypersensibilité (2 cas) sont également des effets indésirables attendus au vue des données de la littérature. 1 cas de myalgies a aussi été déclaré. Le patient s'est plaint, après la première cure de Vidaza®, de fortes crampes au niveau des membres inférieurs. Une corticothérapie (20 mg/jour) a permis d'améliorer la symptomatologie. Les douleurs sont ensuite réapparues lors de la cure suivante.

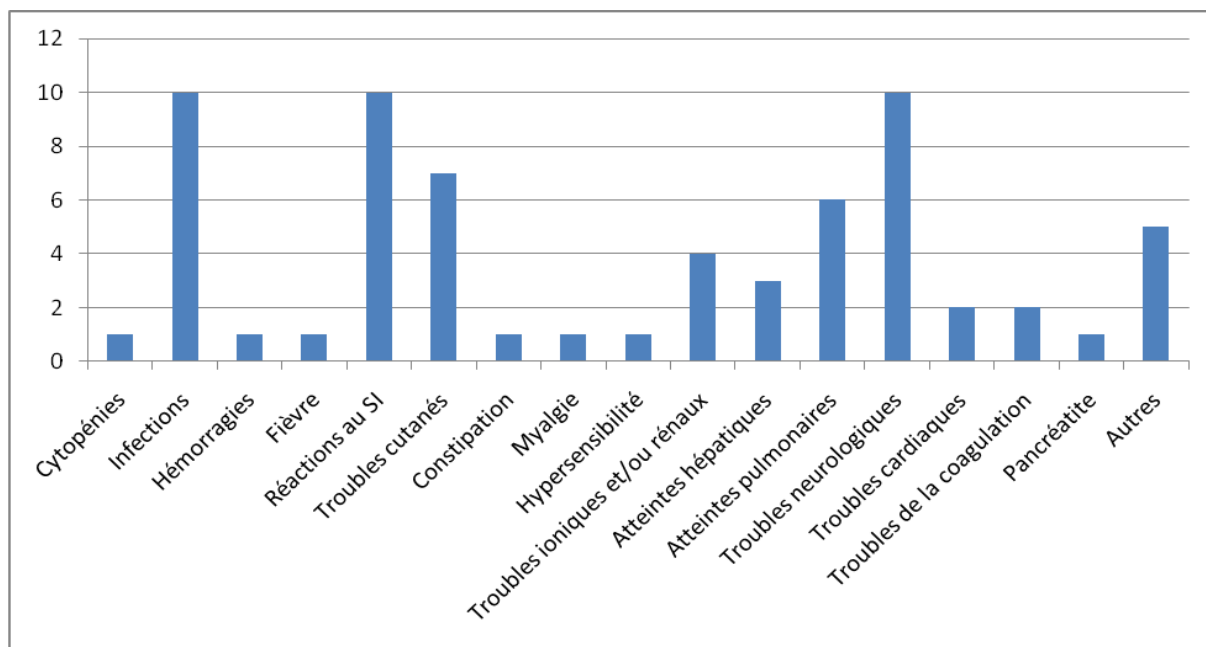


Figure 5. Nombre de cas déclarés à la pharmacovigilance suivant l'effet indésirable concerné

Les réactions au site d'injection sont aussi des effets indésirables connus de l'azacitidine. 10 cas ont été déclarés à la pharmacovigilance. Pour la plupart d'entre eux, l'effet a été de faible gravité : 3 érythèmes (dont 2 érythèmes associés à un prurit), 2 nodules cutanés, 1 inflammation au point d'injection, 1 abcès et 1 prurit. Mais 1 cas de dermatose neutrophilique (probable syndrome de Sweet) a été déclaré et 1 nécrose au point d'administration a aussi été observée malgré que la dose d'azacitidine ait été répartie dans deux seringues et injectée au niveau de deux sites différents.

## **2.2. Effets indésirables cutanés**

En dehors des réactions au site d'injection, peu d'effets indésirables cutanés ont été décrits dans les études cliniques (à l'exception des ecchymoses) bien que certains soient considérés comme « très fréquents » dans le RCP de l'azacitidine<sup>(43)</sup>. Dans la base de données nationale de pharmacovigilance, 7 cas ont été décrits. Parmi eux, on retrouve 2 éruptions maculeuses (l'une au niveau de la cuisse et l'autre apparue au niveau du dos), 1 éruption érythémateuse, associée à 1 prurit, apparue au niveau du tronc et de la racine des membres, 1 eczéma au niveau du visage, 1 nodule cutané et enfin 1 érythème infiltratif. Pour 2 patients, l'un atteint d'éruption maculeuse et l'autre de nodules et d'érythème infiltratif, le Vésanoïd® (trétinoïne) était associé au Vidaza® et a probablement été la cause des troubles cutanés. Toutes les atteintes ont pu être traitées. Il faut tout de même noter que certaines lésions ont été étendues (l'éruption érythémateuse a atteint jusqu'à 30% de la surface corporelle du patient) et que d'autres sont apparues longtemps après la dernière injection d'azacitidine (l'une des deux éruptions maculeuses est survenue 14 jours après et l'eczéma 10 jours après).

## **2.3. Atteintes pulmonaires**

6 cas de toxicité pulmonaire ont été déclarés à la pharmacovigilance : 2 pneumopathies interstitielles, 1 hypertension pulmonaire secondaire à un syndrome interstitiel, 1 épanchement pleural et 1 hémithorax associé à 1 pleurésie. Tous les cas ont été considérés comme graves. Les 2 cas de pneumopathies interstitielles et le syndrome interstitiel ont entraîné le décès du patient. Pour l'ensemble des cas déclarés, le Vidaza® a été le seul médicament suspecté dans l'apparition de l'effet indésirable. Pour l'un des deux cas de pneumopathies interstitielles cependant, l'effet était déjà survenu chez le patient à la suite

d'un traitement par cytarabine. Ce même patient a, par ailleurs, reçu du méthotrexate peu de temps avant l'apparition de la toxicité pulmonaire. En ce qui concerne le cas d'épanchement pleural (associé à un épanchement péricardique et à un épanchement péritonéal), la cause a, en réalité, été une embolie pulmonaire d'origine probablement maligne puisque le liquide pleural prélevé était riche en cellules tumorales. Ces données semblent tout de même conforter le risque de toxicité pulmonaire associé au Vidaza®. Le risque de pneumopathie interstitielle, déjà décrit dans la littérature, est à particulièrement surveiller du fait de la gravité de cet effet indésirable.

## 2.4. Troubles neurologiques

10 effets neurologiques font partie de la base de données de pharmacovigilance. Les cas déclarés ont été de nature et de gravité variées allant des paresthésies (1 cas) et des neuropathies périphériques (1 cas) jusqu'à l'épilepsie (1 cas) et les convulsions grand mal (1 cas). Les autres cas déclarés ont été : 1 encéphalopathie, 1 cas de troubles psychomoteurs, 2 cas de tremblements dont 1 de type parkinsonien et 1 état confusionnel. Un seul patient a présenté 5 des 10 effets indésirables déclarés (sommolence, encéphalopathie, troubles psychomoteurs, tremblements et état confusionnel). Chez ce patient, le valproate de sodium était également suspecté. Ce médicament a probablement été la cause des troubles neurologiques puisqu'un dosage de la dépakinémie a retrouvé une valeur élevée (148 µg/ml ; valeur toxique > 144 µmol/l). De plus, une nouvelle cure de Vidaza® associée à une plus faible dose de valproate de sodium n'a pas entraîné la réapparition des effets indésirables neurologiques. Concernant les deux patients qui ont souffert d'épilepsie, l'un avait déjà souffert de ce trouble neurologique. Le patient atteint de paresthésies et de douleurs neuropathiques était également traité par ciprofloxacine, cyclosporine, voriconazole et entecavir. Pour ce patient, même si le rôle du Vidaza® dans l'apparition des effets neurologiques est incertain, la cause retenue a toutefois été l'alcoolisme chronique dont souffrait également le patient, éventuellement aggravé par la ciprofloxacine.

Il est difficile de mettre clairement en cause le Vidaza® dans l'apparition de ces effets indésirables neurologiques. Le nombre important de cas déclarés oblige toutefois à prendre en compte ces données et à vérifier l'absence de tels effets indésirables chez les patients lors d'un traitement par azacitidine.

## 2.5. Atteintes rénales et troubles ioniques

Concernant les troubles ioniques, 1 cas d'hypokaliémie (3.24 mmol/l), survenue malgré un traitement par Diffu-K® (potassium), chez une femme de 60 ans et une baisse des bicarbonates sanguins (19 mmol/l), associée à une hématurie, chez un homme de 78 ans ont fait l'objet d'une déclaration. Pour le premier cas, la patiente était aussi traitée par de la prednisone dont l'hypokaliémie est l'un des effets indésirables possibles. Les deux cas n'ont pas été considérés comme graves. Ces effets indésirables sont cohérents avec les données de la littérature.

Par ailleurs, 2 cas d'insuffisance rénale ont été déclarés à la pharmacovigilance. Pour l'un d'eux, l'insuffisance rénale a été sévère (clairance à la créatininémie de 25 ml/min) et a nécessité une hospitalisation en service de néphrologie. Pour ce patient l'Exjade® (Déférasirox) était également suspecté. Pour le second patient, les causes non médicamenteuses d'insuffisance rénale ont été éliminées et le Vidaza® a, de plus, été le seul médicament suspecté. L'atteinte rénale a été réversible dans les deux cas.

## 2.6. Autres effets indésirables déclarés

Seulement 3 cas ont concerné des atteintes hépatiques : 1 hépatite cytolitique et 1 cholestase survenues chez un patient de 71 ans ainsi qu'une 1 hépatite cytolitique chez un patient de 52 ans. Pour les deux patients, la toxicité hépatique a été réversible. D'autres traitements ont peut-être été la cause de l'atteinte hépatique (ondansétron pour le premier patient et atovaquone pour le second) et une réactivation de l'Epstein-Barr Virus (EBV) n'a pas non plus été exclue chez les deux patients. Dans un cas, le bilan hépatique s'est normalisé après l'arrêt du Vidaza® et de l'atovaquone (après la 3<sup>ème</sup> cure). Pour l'autre, le bilan s'est normalisé spontanément au cours de la 5<sup>ème</sup> cure d'azacitidine.

Concernant les atteintes cardiaques, un cas d'épanchement péricardique a été déclaré. Celui-ci a cependant été associé à un épanchement pleural et péritonéal compliquant une embolie pulmonaire de cause vraisemblablement maligne. Une déclaration rapporte, par ailleurs, un infarctus du myocarde (IDM) associé à des douleurs thoraciques survenues au J3 de la première cure de Vidaza®. L'implication de l'azacitidine est difficile à établir puisque le patient avait déjà subi un IDM et présentait plusieurs facteurs de risque (hypertension

artérielle, tabagisme, dyslipidémie). Le Zophren®, prescrit en traitement adjuvant, a par ailleurs été suspecté.

Un cas de pancréatite aiguë (score D de score III de Balthazar) est aussi présent dans la base de données de la pharmacovigilance. L'événement est survenu durant un épisode infectieux (pneumopathie bilatérale) et le patient a, de plus, reçu plusieurs antibiotiques (ceftriaxone et ciprofloxacine puis et amikacine) pouvant être en cause. L'état du patient s'est amélioré après la disparition de la fièvre et l'arrêt du Vidaza®. Le rôle de l'azacitidine n'est donc par certain. Une surveillance de nouveaux cas semble néanmoins importante.

Un cas d'embolie pulmonaire et de phlébite a aussi été déclaré. Dans l'apparition de ces troubles de la coagulation, le Vidaza® n'a pas semblé être en cause. Une étiologie paranéoplasique a en effet été retenue pour cette patiente. La base de données de la pharmacovigilance comporte aussi le cas d'une patiente présentant cyanose au niveau de deux orteils et du pied, douleurs aux extrémités et troubles de la marche. Les troubles ont été traités par Kardégic® (acétyl-salicylate de Lysine) et Ilomédine® (iloprost). Un syndrome d'hyperviscosité ou une cause iatrogène ont été considérés comme vraisemblables. 1 cas d'épanchement péritonéal (associé au cas d'épanchement péricardique et pleural) et 1 cas d'œdème conjonctival ont enfin été déclarés.

En conclusion, la tolérance de l'azacitidine a été bonne dans les études cliniques malgré des effets indésirables fréquents. L'incidence élevée des cytopénies n'a pas semblé entraîner une augmentation des infections ni des hémorragies bien que la majorité d'entre elles aient été de grade 3/4. De plus, les effets indésirables non-hématologiques ont été, pour la plupart, transitoires ou prises en charge facilement par la simple prescription d'un traitement adjuvant. Par ailleurs, d'après les données de la littérature, les arrêts de traitement du fait de l'apparition d'une forte toxicité ont été minimes et l'azacitidine n'a semblé être impliqué dans le décès de patients que dans de très rares cas. Enfin, des schémas d'administration du Vidaza® tel que le schéma 5-2-2, utilisé par certains établissements français, n'a pas été associé à une aggravation de la tolérance de ce traitement.

Cependant, comme dans toute étude clinique, certains critères d'exclusion ont, d'une part, entraîné une « sélection » des patients inclus. Dans l'étude CALGB 9221 par exemple, les différents critères d'éligibilité ont été notamment une espérance de vie supérieure ou égale

à 2 mois, un performance status (PS) inférieur ou égal à 2 ainsi qu'un bilan hépatique normal (ASAT/ALAT  $\leq 2 \times \text{ULN}$  ; bilirubine totale  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) et de faibles valeurs de la créatinémie ( $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ )<sup>(46)</sup>. De même, dans l'étude AZA-001, un patient ne pouvait être inclus que si son espérance de vie était suffisante ( $\geq 3$  mois) et si son PS était compris entre 0 et 2<sup>(36)</sup>. D'autre part, la moyenne d'âge dans les deux études a été faible compte tenu de la moyenne d'âge des patients atteints de syndromes myélodysplasiques : 69 ans dans l'étude AZA-001 et seulement 68 ans dans l'étude CALGB 9221. L'analyse du sous-groupe des patients de plus de 75 ans de l'étude AZA-001, réalisée par Seymour *et al*, n'a pas révélé d'aggravation de la tolérance par rapport aux patients de moins de 75 ans. Toutefois le faible nombre de patients, l'absence de certaines données et toxicité plus forte observée par rapport au groupe traitement conventionnel empêchent, selon nous, de conclure sur la tolérance des personnes d'un âge avancé<sup>(50)</sup>. L'ensemble de ces éléments a pu occasionner un biais dans l'évaluation de la toxicité du traitement qui a ainsi pu être sous-estimée.

Il paraît donc important d'étudier la tolérance du Vidaza® chez des patients ne rentrant dans aucun critère d'éligibilité, présentant un âge souvent plus important et parfois un état physique plus dégradé que dans les études cliniques citées précédemment. A notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué la tolérance d'un traitement par azacitidine en pratique courante chez des patients « non sélectionnés ». Dans ce but, nous nous sommes intéressés à la tolérance d'une cohorte de patients traités par Vidaza® dans un Centre Hospitalier Français afin de la comparer à celle rapportée par les différentes études cliniques.

# **Matériel et méthodes**



Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés à la tolérance d'une cohorte de patients « non sélectionnés » traités par azacitidine. L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'incidence, la gravité ainsi que la nature des effets indésirables survenus. L'évolution de la tolérance au cours du traitement ainsi que la prescription de médicaments adjuvants ont également été des critères permettant d'évaluer la tolérance de notre cohorte. Par ailleurs, un premier objectif secondaire est de comparer les données obtenues dans notre étude à celles rapportées dans les études AZA-001 et CALGB 9221. Un second objectif secondaire consiste d'une part à déterminer, en se basant sur le ressenti des patients, quels effets indésirables sont les plus gênants ou les plus handicapants, et d'autre part à s'intéresser à la persistance de ces effets en dehors des cures de Vidaza®.

### **Caractéristique de l'étude**

Cette étude est une étude monocentrique réalisée entre janvier et avril 2011. La première partie consiste en une analyse rétrospective des effets indésirables rapportés dans le dossier médical des patients. Certaines informations ont également pu être complétées auprès du médecin référent. La seconde partie est une étude prospective basée sur un questionnaire transmis aux patients en cours de traitement.

### **Patients**

Tous les patients ayant reçu au moins une cure complète d'azacitidine ont été inclus dans l'étude quels que soient leur âge, leur pathologie, leurs co-morbidités, leur état physique ou leurs conditions socio-économiques. Aucune sélection n'a été réalisée dans la constitution de notre cohorte. Les patients faisant partie d'un essai clinique comportant l'administration d'azacitidine et ayant reçu au minimum une cure complète de ce traitement ont également été inclus dans notre étude. Pour la deuxième partie de l'étude, seuls les patients suivant actuellement un traitement par azacitidine et acceptant de répondre au questionnaire après avoir reçu une information concernant l'objectif et le protocole de l'étude ont été inclus.

## **Données personnelles recueillies**

Les antécédents médicaux, notamment les antécédents oncologiques et de radiothérapie de même que les traitements en cours du patient ont été répertoriés. Plusieurs données biologiques ont par ailleurs été récupérées sur la dernière analyse disponible avant la première administration d'azacitidine : taux de leucocytes (G/l), taux de neutrophiles (G/l), taux de thrombocytes (G/l), taux de monocytes ainsi que la valeur de la créatinémie ( $\mu\text{mol/l}$ ), des transaminases (UI/l), des phosphatases alcalines (UI/l) et des gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) (UI/l). Enfin, le nombre de cures (complètes) reçues par chaque patient ainsi que les dates de début et fin du traitement ont été notées. Ces données ont permis le calcul de la période d'exposition au Vidaza®, correspondant au temps entre la première administration d'azacitidine et jusqu'à 42 jours suivant la dernière injection reçue par le patient. Dans le cas où le traitement n'était pas arrêté au moment de l'étude, la période d'exposition a été considérée comme équivalente au temps entre la première injection et jusqu'à 42 jours suivant la dernière reçue avant le recueil des données. L'exposition totale (en « patient-année ») a ensuite été déterminée en additionnant l'ensemble des expositions (en année) multiplié par le nombre de patients de l'étude.

## **Recueil des effets indésirables**

L'ensemble des effets indésirables survenus durant la période d'exposition du Vidaza® ont été recueillis. La période du traitement a aussi été renseignée pour chaque effet indésirable. La gravité de la toxicité observée a été évaluée à l'aide des critères NCI CTC (« National Institute's Common Toxicity Criteria ») version 2.0, version également utilisée dans l'étude AZA-001<sup>(36)</sup>. Dans le cas où une ou plusieurs cytopénies étaient présentes chez un patient avant le début du traitement, seule une augmentation de la gravité (diminution du grade) a été considérée comme un effet indésirable de l'azacitidine. La réalisation de transfusions ainsi que la prescription d'EPO (érythropoïétine), de facteurs de croissance, d'antibiotiques ou de tout autre traitement adjuvant ont également été répertoriés.

## **Questionnaire**

Un questionnaire composé de 28 items a été réalisé pour cette étude (Annexe 8) en se basant sur le questionnaire QLQ-C30 (version 3) élaboré par l'EORTC (European

Organization for Research and Treatment of Cancer)<sup>(75)</sup> et validé pour l'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'une pathologie cancéreuse<sup>(76)</sup>. Les items 1 à 17 de notre questionnaire ont permis l'évaluation de la fréquence des effets indésirables classés comme « très fréquents » dans le RCP du Vidaza®<sup>(43)</sup>. Parmi eux, 11 items, qui ont concerné la douleur, l'asthénie, la dyspnée, l'anorexie, les nausées et vomissements et la constipation, ont été tirés du questionnaire QLQ-C30. Pour chacun des items 1 à 17, une question supplémentaire a permis de mettre en évidence la persistance de l'effet indésirable en dehors des cures d'azacitidine. La graduation des réponses choisie pour ces items (« pas du tout », « un peu », « assez », « beaucoup ») a également été similaire à celle du questionnaire QLQ-C30. Les items 18 et 19 ont respectivement permis, d'une part, de connaître l'effet indésirable le plus gênant pour le patient et, d'autre part, de savoir si d'autres effets indésirables étaient survenus durant le traitement. Les items 20 et 21 ont eu pour objectif de déterminer si, selon le patient, la tolérance s'est améliorée au cours du traitement. Les items 22 et 23 ont permis de savoir si une alternance des sites d'injection était souvent réalisée et de connaître ainsi le(s) site(s) les moins désagréables pour le patient. Les items 24 à 27 se sont intéressés aux traitements adjuvants et enfin l'item 28 était une question d'ordre général sur le ressenti du patient concernant sa tolérance.

Le questionnaire a été proposé au patient lors d'une venue au Centre Hospitalier pour une administration de Vidaza®. Une aide était fournie aux patients qui le souhaitaient pour la lecture des questions. Le questionnaire fût soumis, au préalable, à 10 patients de catégories socio-professionnelles différentes, afin de s'assurer de la compréhension des questions et du temps de saisie raisonnable du questionnaire.

### **Analyse statistique**

Dans une première partie, la fréquence des effets indésirables a été calculée. De la même façon que dans les études AZA-001 et CALGB 9221, l'incidence par cycle des effets indésirables les plus fréquents, définis par une incidence égale ou supérieure à 20%, a été calculée en ne prenant en compte que les patients ayant reçu au moins six cures complètes de Vidaza®<sup>(64)</sup>. Concernant les infections et les hémorragies, nous avons déterminé le nombre d'événements survenus dans notre cohorte puis calculé, pour chacun d'eux, le taux par « patient-année ». Ce taux a été calculé en divisant le nombre d'événements observés par l'exposition totale au traitement définie précédemment. Les données des études AZA-001 et

CALGB 9221 disponibles ne nous ont malheureusement pas permis de réaliser de comparaison statistique. Les fréquences des différents effets indésirables ainsi que les taux par « patient-année » obtenus dans notre étude ont donc été comparés à ceux rapportés dans les deux études de phase III par simple comparaison indirecte.

Concernant l'exploitation des données du questionnaire, un score (de 0 à 100) a été calculé pour chaque effet indésirable évalué grâce aux items 1-17 en suivant la méthode de l'EORTC (Annexe 9)<sup>(77)</sup>. Un score élevé correspond à un effet indésirable survenant fréquemment pour les personnes interrogées tandis qu'à l'inverse, un score faible correspond à un effet indésirable atteignant peu de patients. Suivant la même méthode, un score (de 0 à 100) de « tolérance générale » a été obtenu en fonction de la réponse choisie par le patient à l'item 28. Un score faible signifie que, selon le patient, le traitement a été bien toléré. A l'inverse, un score élevé reflète une mauvaise « tolérance générale ».

Les différentes analyses statistiques et calcul de fréquences ont été réalisés à l'aide du logiciel JMP® version 7.0.1 (SAS Institute Inc.).

# Résultats

Entre Janvier 2008 et Avril 2011, 67 patients ont été traités par azacitidine dans notre établissement. Pour 5 patients, les données ont été insuffisantes puisqu'une partie de la prise en charge a été réalisée dans un autre Centre Hospitalier. 6 patients n'ont pas reçu une cure complète de Vidaza®. Au final 56 patients ont composé notre cohorte. Les caractéristiques des ces patients sont présentées dans le tableau 6.

	Nombre de patients traités par azacitidine (%)
<b>Age (années)</b>	<b>73.5</b>
< 65	11 (19.6)
≥ 65	45 (80.4)
<b>Sexe</b>	
Masculin	33 (58.9)
Féminin	23 (41.1)
<b>Classification OMS 2008</b>	
AREB-1	12 (21.4)
AREB-2	17 (30.4)
CRDM	1 (1.8)
ARS	2 (3.6)
Syndrome 5q-	1 (1.8)
LMMC-1	3 (5.4)
LMMC-2	2 (3.6)
LAM	17 (30.4)
Autres	1 (1.8)
<b>Score IPSS</b>	
Faible	0 (0)
Intermédiaire-1	10 (17.9)
Intermédiaire-2	21 (37.5)
Elevé	7 (12.5)
Indéterminé	18 (32.1)
<b>Valeur du caryotype</b>	
Favorable	26 (46.4)
Intermédiaire	11 (19.6)
Défavorable	18 (32.1)
Indéterminé	1 (1.8)
<b>ECOG Performance Status (PS)</b>	
0	32 (57.1)
1	11 (19.6)
≥ 2	8 (14.2)
Indéterminé	5 (8.9)

**Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude**

La moyenne d'âge ( $\pm$  Sd) de notre cohorte est de 73.5 ans ( $\pm$  9.4). Une forte majorité de patients (> 80%) avaient plus de 65 ans dans notre étude. Comme attendu, l'âge des patients est en moyenne plus élevé que ceux des études AZA-001 et CALGB 9221. Par ailleurs, bien que la majorité des patients (76.7%) aient un bon état général (PS = 0-1) au début du traitement, le pourcentage de patients avec un performance status élevé (PS  $\geq$  2) a néanmoins été supérieur à ceux rapportés dans les études de phase III (14.2% contre 7% dans l'étude AZA-001 et 7.3% dans l'étude CALGB 9221). Les patients ayant un SMD de haut risque ont été les plus nombreux : 21 patients (37.5%) avaient un score IPSS intermédiaire-2 et 7 patients (12.5%) avaient un score élevé. A noter toutefois qu'une part non négligeable de patients (17.9%) souffrait d'un SMD de bas risque. Enfin, 19.6% des patients avaient des antécédents de pathologies oncologiques et 3.6% avaient des antécédents de radiothérapie. 11 patients (19.6%) ont été traités par au moins une cure de chimiothérapie avant le traitement par Vidaza®. Enfin 3 patients ont été inclus dans l'étude GFM-AZA-EPO (étude comparative azacitidine + EPO contre azacitidine seul chez les SMD de bas risque) avant de continuer un traitement par Vidaza® seul.

51 patients ont été traités par des injections de 75 mg/m<sup>2</sup> de Vidaza® suivant le schéma 5-2-2 (5 jours d'administration consécutifs puis 2 jours d'arrêt et enfin 2 nouveaux jours de traitement soit une dose cumulée totale par cycle de 525 mg/m<sup>2</sup>). Seulement 5 patients ont été traités par de l'azacitidine à 75 mg/m<sup>2</sup> suivant le schéma 5 jours consécutifs (soit une dose cumulée par cycle de 325 mg/m<sup>2</sup>). Le nombre moyen de cycles reçu a été de 8 cycles. La durée d'exposition du Vidaza® a été de 39.7 « patient année ». Comme dans les études AZA-001 et CALGB 9221, la majorité des patients souffrait d'une ou plusieurs cytopénies au début du traitement (Tableau 7).

Sur 26 patients suivant actuellement un traitement par azacitidine, 22 ont rempli notre questionnaire. La moyenne d'âge de ce sous-groupe a été de 76 ans. 12 patients (54.5%) souffraient d'un SMD de haut risque, 4 (18.2%) d'un SMD de bas risque et enfin 5 patients (22.7%) d'une LAM. 20 patients ont été traités par azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> avec le schéma 5-2-2 et seulement 2 patients par azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> avec le schéma 5 jours consécutifs. Le nombre moyen de cycles reçu pour ce sous-groupe a été de 8 cycles.

Cytopénies au début de l'étude	Nombre de patients traités par azacitidine (%)
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	
Grade 0-2	42 (75.0)
Grade 3	13 (23.2)
Grade 4	1 (1.8)
<b>Neutrophiles (G/l)</b>	
Grade 0-2	29 (51.8)
Grade 3	18 (32.1)
Grade 4	9 (16.1)
<b>Plaquettes (G/l)</b>	
Grade 0-2	32 (57.1)
Grade 3	19 (33.9)
Grade 4	5 (8.9)

Tableau 7. Cytopénies présentes au début de l'étude

### Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ )

*Cytopénies.* Les cytopénies ont été l'effet indésirable le plus fréquemment observé dans notre étude (Tableau 8). L'incidence des thrombopénies (62.5%) a été plus faible que celles rapportées dans les études AZA-001 et CALGB 9221 (respectivement 69.7% et 68.7%) et contrairement à ces deux études, ce sont les neutropénies qui ont été les plus fréquentes touchant plus de 80% des patients. Quelque soit la lignée atteinte, la gravité a été importante dans la plupart des cas : 95.6% des neutropénies, 85.7% des thrombopénies et 76.7% des anémies ont été de grade 3/4.

*Constipation.* La constipation a également fait partie des effets indésirables les plus fréquents. En effet, 46.4% (25/56) des patients ont souffert d'au moins un épisode de constipation au cours du traitement. Cette incidence est comparable à celles des études de phase III. Par ailleurs, bien que la majorité des épisodes ait été de faible gravité (92.2% des constipations ont été de grade 1/2), des complications sévères du traitement sont tout de même à noter. Une patiente de 65 ans a notamment souffert d'un syndrome occlusif à la suite du premier cycle de Vidaza® (constipation de grade 4) qui a conduit à son hospitalisation.

*Asthénie.* Une asthénie a été observée chez 31 patients (55.4%). Les incidences des asthénies de grade 3/4 sont comparables à celles retrouvées dans les études AZA-001 et CALGB 9221 mais nous remarquons toutefois que l'incidence des asthénies tous grades confondus a été plus élevée que dans ces deux études.



**Tableau 8. Effets indésirables les plus fréquents survenus dans l'étude**

Effets indésirables <sup>2</sup>	Pourcentage des patients					
	<b>Etude N = 56</b>		AZA-001 N = 175		CALGB 9221 N = 150	
	<b>Tous grades</b>	<b>Grade 3/4</b>	Tous grades	Grade 3/4	Tous grades	Grade 3/4
Patients avec au moins 1 effet indésirable observé $\geq$ 20% des patients de l'étude	<b>100</b>	<b>92.9</b>	97.7	80.0	100.0	92.7
Anémie	<b>53.6</b>	<b>41.1</b>	51.4	13.7	74.0	60.7
Neutropénie	<b>80.3</b>	<b>76.8</b>	65.7	61.1	34.0	24.0
Thrombopénie	<b>62.5</b>	<b>53.6</b>	69.7	58.3	68.7	56.0
Constipation	<b>46.4</b>	<b>3.6</b>	50.3	1.1	39.3	3.3
Dyspnée	<b>44.6</b>	<b>0</b>	-	-	31.3	-
Nausées	<b>25</b>	<b>1.8</b>	48.0	1.7	67.3	5.3
Vomissements	<b>23.2</b>	<b>1.8</b>	26.9	0	48.0	2.7
Asthénie	<b>55.4</b>	<b>5.4</b>	24.0	3.4	47.3	5.3
Fièvre	<b>41.1</b>	<b>1.8</b>	30.3	4.6	51.3	2.0
Amaigrissement	<b>28.6</b>	<b>3.6</b>	-	-	-	-
Réaction au site d'injection	<b>21.4</b>	<b>0</b>	29.1	0.6	3.3	0

<sup>1</sup> Effets indésirables apparus chez plus de 20% des patients

<sup>2</sup> De multiples observations d'un même effet indésirable chez un patient ont été comptées qu'une fois

*Réactions au site d'injection.* Les réactions aux points d'injections ont concerné 21.4% (12/56) des patients. Les incidences rapportées dans les études de phase III sont très différentes mais semblent correspondre approximativement à nos données. Aucune réaction de grade 3/4 n'a, par ailleurs, été rapportée dans notre étude.

*Amaigrissement et dyspnées.* Contrairement aux études AZA-001 et CALGB 9221, un amaigrissement a été observé chez plus de 20% des patients (28.6%). La perte de poids a été supérieure à 20% du poids corporel (grade 3) pour 2 d'entre eux (3.6%). Par ailleurs, l'incidence des dyspnées a été élevée dans notre étude (44.6% des patients). En comparaison, cet effet indésirable a été observé chez 31.3% des patients de l'étude CALGB 9221 et moins de 20% des patients de l'étude AZA-001 (fréquence exacte non connue).

### **Infection et hémorragies**

Une infection est survenue chez 42.9% (24/56) des patients et le taux d'infections nécessitant la prescription d'antibiotiques intraveineux par exposition en « patient-année » a été de 0.45. En comparaison, 59.1% des patients de l'étude CALGB 9221 ont souffert d'une

infection et le taux d'infections nécessitant une antibiothérapie IV a été de 0.60 dans l'étude AZA-001. Par ailleurs, le taux d'infections de grade 3/4 par exposition en « patient-année » a été de 0.53. Le taux retrouvé dans l'étude AZA-001 a été similaire (0.51) tandis que celui de l'étude CALGB 9221 a été plus faible (0.21). Le nombre et le taux des infections de grade 3/4 sont présentées dans le tableau 9.

**Tableau 9. Fréquences et taux des infections de grade 3/4**

	Nombre d'événements (Taux par exposition en « patient-année »)		
	<b>Etude N = 56</b>	AZA-001 <sup>1</sup> N = 114	CALGB 9221 N = 150
Infections – total <sup>2</sup>	<b>21 (0.53)</b>	55 (0.51)	29 (0.21)
Bactériémie	<b>0 (0)</b>	1 (0.01)	0 (0)
Bronchite	<b>2 (0.05)</b>	0 (0)	1 (0.01)
Cellulite	<b>0 (0)</b>	2 (0.02)	1 (0.01)
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	<b>0 (0)</b>	3 (0.03)	0 (0)
Infection respiratoire basse	<b>1 (0.02)</b>	2 (0.02)	0 (0)
Neutropénie fébrile	<b>4 (0.10)</b>	3 (0.03)	0 (0)
Pneumonie	<b>4 (0.10)</b>	14 (0.13)	7 (0.05)
Sepsis	<b>6 (0.15)</b>	6 (0.06)	2 (0.01)
Infection urinaire	<b>2 (0.05)</b>	3 (0.03)	0 (0)

<sup>1</sup> Seuls les patients présélectionnés pour recevoir les soins de support seuls et ensuite randomisés dans le groupe azacitidine ont été inclus

<sup>2</sup> Des effets indésirables non listés ont été inclus pour des données

Les sepsis et les pneumonies ont été, comme dans les deux études cliniques, les infections sévères les plus fréquentes. Dans notre étude, 4 neutropénies fébriles ont été observées ce qui correspond à un taux par « patient-année » (0.10) plus élevé que dans les études de phase III. Concernant les infections tous grades confondus (Annexe 10), nous remarquons les taux élevés des furoncles (0.10) et des infections herpétiques (0.08).

Le taux des hémorragies de grade 3/4 par exposition en « patient-année » a été élevé dans notre étude : 0.58 contre 0.34 dans l'étude AZA-001 et 0,14 dans l'étude CALGB 9221 (Tableau 10). Parmi les hémorragies sévères, on retrouve un nombre important d'épistaxis et de gingivorragies (respectivement 8 événements ; taux par « patient-année » de 0.2 et 7 événements ; 0.19). Un hématome sous dural est apparu chez deux patientes (0.05). Pour l'un des hématomes, la cause probable a été des chutes à répétition associées à une thrombopénie de grade 4 présente avant le début du traitement. Pour la seconde patiente, une thrombopénie sévère était également présente avant l'administration de Vidaza®. En ce qui concerne les

hémorragies tous grades confondus (Annexe 11), les épistaxis et les gingivorragies restent les hémorragies les plus fréquemment rencontrées. Des hémorragies buccales et des pétéchies sont également à noter (3 événements ; 0.08 pour chacune des deux localisations).

**Tableau 10. Fréquences et taux des hémorragies de grade 3/4**

	Nombre d'événements (Taux par exposition en « patient-année »)		
	<b>Etude</b> <b>N = 56</b>	AZA-001 <sup>1</sup> N = 114	CALGB 9221 N = 150
Hémorragie – total <sup>2</sup>	<b>23 (0.58)</b>	37 (0.34)	20 (0.14)
Hémorragie gastro-intestinal	<b>1 (0.02)</b>	1 (0.01)	0 (0)
Gingivorragies	<b>8 (0.2)</b>	3 (0.03)	3 (0.02)
Hémorragie hémorroïdaire	<b>0 (0)</b>	1 (0.01)	0 (0)
Méléna	<b>0 (0)</b>	0 (0)	1 (0.01)
Hémorragie buccale	<b>3 (0.08)</b>	2 (0.02)	1 (0.01)
Hémorragie rectale	<b>0 (0)</b>	2 (0.02)	2 (0.01)
Epistaxis	<b>7 (0.19)</b>	10 (0.09)	7 (0.05)
Hémorragie cérébrale	<b>2 (0.05)</b>	3 (0.03)	0 (0)
Hémoptysies	<b>1 (0.02)</b>	-	-
Hématurie	<b>1 (0.02)</b>	2 (0.02)	0 (0)

<sup>1</sup> Seuls les patients présélectionnés pour recevoir les soins de support seuls et ensuite randomisés dans le groupe azacitidine ont été inclus

<sup>2</sup> Des effets indésirables non listés ont été inclus pour ces données

## Evolution de la tolérance

L'incidence des effets indésirables les plus fréquents survenus dans notre étude sont rassemblées dans le tableau 11. A l'exception des dyspnées, des amaigrissements, des infections et des hémorragies, les incidences des effets indésirables les plus fréquents ont été maximales durant les cycles 1-2 ou 3-4 puis ont ensuite été plus faibles durant les cycles suivants. L'incidence de la constipation notamment, a chuté après les cycles 1-2 passant de 36.1% à seulement 8.3%. La fréquence des nausées a également baissé après les cycles 1-2 mais a augmenté de nouveau lors des cycles 9-10. Concernant les dyspnées et les amaigrissements, l'incidence a globalement été stable au cours du traitement pour les deux effets indésirables avec toutefois un maximum observé lors des cycles 7-8. Enfin, les hémorragies et les infections ont été plus fréquentes à partir des cycles 5-6 avec un maximum observé au cycle 7-8 pour les hémorragies et au cycle 5-6 pour les infections (incidence respectivement de 16% et 16.7%).

**Tableau 11. Fréquences des effets indésirables les plus fréquents en fonction des cycles**

<b>Effets indésirables<sup>2</sup></b>	<b>Cycles 1-2</b> (N = 36)	<b>Cycles 3-4</b> (N =36)	<b>Cycles 5-6</b> (N =36)	<b>Cycles 7-8</b> (N = 25)	<b>Cycles 9-10</b> (N = 18)
Neutropénie	63,9	47,2	44,4	44,0	33,3
Thrombopénie	52,8	25,0	25,0	24,0	11,1
Anémie	41,7	22,2	30,6	16,0	5,6
Asthénie	33,3	30,6	25,0	24,0	16,7
Constipation	36,1	8,3	13,9	8,0	5,6
Dyspnée	13,9	16,7	13,9	20,0	5,6
Fièvre	13,9	16,7	8,3	16,0	0
Infections	8,3	11,1	16,7	8,0	11,1
Amaigrissement	13,9	11,1	11,1	16,0	5,6
Hémorragies	11,1	8,3	2,8	16,0	11,1
Nausées	22,2	5,6	11,1	4,0	22,2
Vomissements	11,1	8,3	5,6	0	5,6

<sup>1</sup> Effets indésirables apparus chez plus de 20% des patients

<sup>2</sup> De multiples observations d'un effet indésirable survenues dans un même cycle ont été comptées qu'une fois

### **Effets indésirables rares ou peu fréquents**

*Diarrhées.* 17.9% (10/56) des patients ont souffert d'un épisode de diarrhée au cours de leur traitement (Annexe 12). Les données des études de phase III nous rapportent des fréquences plus élevées pour cet effet indésirable : 21.7% des patients dans l'étude AZA-001 et 40% des patients de l'étude CALGB 9221. Seulement 1 patient (1.8%) a présenté des épisodes de diarrhées de grade 3/4.

*Erythème au site d'injection.* Comme pour les diarrhées, l'incidence des érythèmes au site d'injection a été beaucoup plus faible que dans les deux études cliniques. Seulement 10.7% des patients de notre étude ont été atteints par cet effet indésirable contre plus de 40% des patients inclus dans l'étude AZA-001 et plus de 30% des patients inclus dans l'étude CALGB 9221. Tous les érythèmes survenus dans notre étude ont été de faible gravité (grade 1/2).

*Toxicité cutanée.* En dehors des réactions au point d'injection, 11 patients (19.6%) ont présenté une toxicité cutanée dont notamment 2 érythèmes, 2 lésions nodulaires, 1 éruption maculaire et 1 desquamation érythémateuse. Les localisations ont été variées : dos (2 événements), face (1), abdomen (2), tronc (1). Par ailleurs, 6 patients ont également souffert de prurit (en dehors du site d'injection) durant le traitement. A noter que pour l'une des patientes (souffrant d'éruption maculaire), l'atteinte cutanée a été importante. Les lésions ont été associées à un prurit intense nécessitant la prescription d'un corticoïde et d'un antihistaminique. Elles ont, de plus, été étendues (atteinte du tronc et des cuisses) et n'ont

disparu qu'au bout de trois semaines. Un report du cycle en cours a été nécessaire chez cette patiente du fait de la toxicité cutanée.

*Myalgies.* 12.5% (7/56) des patients se sont plaints de myalgies. Il faut noter que 3 des 7 patients suivaient un traitement pouvant être à l'origine de cet effet indésirable (atorvastatine, simvastatine et fénofibrate). Les douleurs ont majoritairement été observées au niveau des membres inférieurs. Pour 3 patients, les myalgies ont été décrites comme des crampes musculaires.

*Autres effets indésirables.* Dans notre étude, 17.9% (10/56) des patients ont souffert de muscites au cours du traitement par azacitidine. L'incidence de cet effet indésirable dans les études AZA-001 et CALGB 9221 n'est malheureusement pas connue.

Une dysgueusie a été observée chez 3 patients (5.4%). Aucun autre médicament susceptible d'avoir occasionné cet effet indésirable ni aucun antécédent de trouble du goût n'étaient présents chez les patients concernés.

Par ailleurs, une augmentation de la créatininémie est survenue chez 5.4% (3/56) des patients. Dans les trois cas, l'augmentation a été peu importante ( $\leq 3 \times$  limite supérieure haute) et n'a pas été associée à une atteinte rénale. Aucun des trois patients n'avait d'insuffisance rénale au début de l'étude. 1 patient a reçu des médicaments potentiellement néphrotoxiques (gentamycine) durant le traitement. Par ailleurs, 1 hypomagnésémie et 1 hypokaliémie ont été observées. Pour l'épisode d'hypokaliémie, d'autres médicaments pris par le patient (furosémide) ont pu être à l'origine du trouble ionique.

Concernant les atteintes pulmonaires, en dehors des dyspnées et des infections pulmonaires, seul 1 épanchement pleural a été observé chez un patient de 80 ans.

Les troubles neurologiques ont concerné 6 patients (10.7%). 4 patients ont souffert de douleurs neurologiques (sciatalgies), 1 patient a été atteint de paresthésies et enfin 1 patient a souffert de somnolence. Parmi eux, 1 patient avait des antécédents de sciatalgies et 1 souffrait déjà d'hernie discale, pouvant être la cause de douleurs neurologiques, avant le début du traitement.

Par ailleurs, 4 atteintes hépatiques sont à noter : 3 augmentations des enzymatiques hépatiques (dont une augmentation des transaminases de grade 4) et 1 ictère cutanéomuqueux associé à un épisode infectieux (neutropénie fébrile). Seul l'un des patients avait un bilan hépatique perturbé avant le début du traitement. Aucune atteinte n'a entraîné de lésion hépatique irréversible.

Nous avons enfin relevé 3 troubles cardiaques chez 3 patients différents (5.4%) : 1 fibrillation paroxystique (1 seul épisode observé) et 2 arythmies complètes par fibrillation auriculaire (ACFA) survenues chez deux patients au cours d'un sepsis. Aucun patient n'avait d'antécédent de trouble du rythme cardiaque avant le début du traitement.

### **Décès et arrêt de traitement**

20 patients (35.7%) ont arrêté le Vidaza®. La cause la plus fréquente a été une absence d'amélioration ou une aggravation de la pathologie qui a concerné 8 patients (14.3%). Les autres causes d'arrêt de traitement ont été la réalisation d'une greffe de moelle osseuse pour 3 patients (5.4%) et la volonté du patient pour 2 d'entre eux (3.6%, 1 à la suite d'un fort amaigrissement et 1 à cause de douleurs au site d'injection). Enfin 7 patients (12.5%) ont stoppé leur traitement pour cause d'effet indésirable dont 5 (8.9%) ont été considérés comme étant liés à l'azacitidine (2 sepsis, 1 amaigrissement, 1 toxicité cutanée et 1 sans précision). Les arrêts de traitement pour cause d'effet indésirable n'ont pas été plus fréquents que dans les études AZA-001 et CALGB 9221 (respectivement 10.3% et 18% des patients).

12 patients (21.4%) sont décédés durant le traitement. La cause de ces 5 décès n'était pas connue. Pour 2 patients (3.6%) décédés durant les deux premiers cycles, la pathologie sous-jacente est la cause probable du décès. Parmi les 5 décès survenus après le deuxième cycle du traitement, l'azacitidine a peut-être été à l'origine de 2 d'entre eux (3.6%, 1 sepsis et 1 hématome sous-dural). Du fait de l'absence de données concernant plusieurs décès, la comparaison avec les deux études de phase III apparaît difficile.

### **Ressenti du patient**

Selon les patients interrogés, l'effet indésirable le plus gênant a été la constipation (score en moyenne de 51.5 sur 100) suivi de l'asthénie (42.9/100) et des réactions aux points d'injection (36.4/100) (Tableau 12). Parmi ces effets indésirables, seule l'asthénie a semblé persister en dehors des jours d'administration du Vidaza® pour une faible majorité de patients (58.8%). La plupart des patients souffrant de constipation, nausées et vomissements ont en effet déclarés que le trouble digestif n'était pas présent en dehors des cures.

L'anorexie et les dyspnées ont également obtenu un score élevé. Un nombre important de patients ont donc souffert de ces deux effets indésirables, d'autant que, dans la plupart des

cas, l'anorexie et les dyspnées ont semblé persister en dehors des cures d'azacitidine. A l'inverse, nous remarquons que les diarrhées ainsi que les nausées et les vomissements ont eu un score faible en moyenne : respectivement 10.6, 9.1 et 1.5 (sur 100). D'une façon attendue, les nausées et les vomissements ont paru ne gêner les patients que durant les jours d'administration du Vidaza® tandis que dans la majorité des cas (80%) les diarrhées ont semblé persister après la fin des cures.

<b>Effets indésirables</b>	<b>Score moyen</b>	<b>Pourcentage de patients déclarant que l'effet est présent en dehors des cures</b>
Constipation	51.5	35.7
Asthénie	42.9	58.8
Réactions au site d'injection	36.4	25
Douleur	24.2	75
Anorexie	19.7	66.7
Dyspnée	18.2	72.7
Fièvre	16.7	71.8
Vertiges	15.1	100
Troubles cutanés	10.6	100
Diarrhées	10.6	80
Nausées	9.1	25
Céphalées	6.1	100
Hémorragies	3.0	100
Vomissements	1.5	0

**Tableau 12. Score moyen et persistance des effets indésirables évalués par notre questionnaire**

A la question 18 de notre questionnaire, 6 patients (27.3%) ont déclaré que la constipation était l'effet indésirable le plus gênant, 3 (13.6%) ont considéré que c'était la fatigue et 3 autres que c'était les réactions aux points d'injection. Les nausées ont été l'effet indésirable le plus gênant pour seulement 2 patients (9%). Par ailleurs, 2 patients (9%) ont déclaré avoir souffert de dysgeusies pendant leur traitement et 2 autres (9%) ont déclaré être atteints de crampes au niveau des membres inférieurs. Enfin la majorité des patients (63.6%) ont trouvé que la tolérance du traitement s'était améliorée après les premières cures de Vidaza®.

Concernant le site d'injection, 77.3% des patients interrogés ont déjà eu une injection sur au moins 3 sites différents. Les injections aux épaules ont semblé les mieux tolérées : 59% des patients ont en effet déclaré que ce site était le moins désagréable. A l'inverse les injections au niveau des hanches et des cuisses ont paru les moins bien tolérées (seulement 13.6% des patients ont déclaré que ces sites étaient les moins désagréables).

Enfin, le score global de tolérance du traitement a été élevé en moyenne : 72.7 sur 100. De plus, pour 20 patients sur 22 (90.1%) le score global de tolérance a été supérieur ou égal à 50 sur 100.

### **Prise en charge des effets indésirables**

*Adaptation du traitement.* Dans notre étude, un report d'un cycle a été nécessaire pour 12 patients (21.4%). Les troubles hématologiques (3 neutropénies et 1 thrombopénie) et les épisodes infectieux (2 sepsis, 1 pneumonie et 1 neutropénie fébrile) ont été les raisons les plus fréquentes des reports. Une réduction des doses a été réalisée chez seulement 3 patients (5.4%) en raison notamment de troubles hématologiques (2 patients). En comparaison, dans l'étude CALGB 9221, un décalage d'un cycle et la réduction des doses ont été respectivement nécessaires chez 23% et 11% des patients. Dans l'étude AZA-001, les adaptations posologiques ont été moins fréquentes puisqu'elles n'ont concerné que 14% des patients.

*Transfusions.* Dans notre étude, 78.6% (44/56) des patients ont reçu au moins une transfusion de globules rouges et 28.6% (16/56) au moins une transfusion de plaquettes (respectivement 87% et 29% dans l'étude AZA-001).

*Traitements adjuvants.* 96.4% des patients ont reçu un traitement adjuvant. Les plus fréquents effets indésirables nécessitant la prescription de médicaments adjuvants ont été, comme dans les deux études de phase III, les troubles digestifs (nausées, vomissements et constipation) et les infections. Une minorité (< 13%) des réactions au site d'injection ont nécessité l'utilisation de soins locaux. Les molécules les plus prescrites dans notre étude ont été l'ondansétron (87.5%), le macrogol (25%), l'ofloxacine (19.6%), l'amoxicilline/acide clavulanique (19.6%). Les antibiotiques intraveineux les plus utilisés ont été la pipérazilline/tazobactam, la gentamycine, l'amikacine et la vancomycine. 4 patients (7.1%) ont reçu du G-CSF et 3 patients (5.4%) de l'EPO durant le traitement d'azacitidine.



# Discussion

Le traitement d'azacitidine a donc été bien toléré au sein de notre cohorte. Les cytopénies ont représenté les effets indésirables les plus fréquents. Il est apparu que la lignée plaquettaire n'était pas toujours la lignée la plus atteinte et que les neutropénies pouvaient avoir des incidences très élevées. Parmi les effets indésirables non hématologiques, l'asthénie et la constipation sont les toxicités les plus souvent observées touchant respectivement 55.4% et 46.4% des patients. Notre évaluation basée sur le ressenti des patients semble de plus indiquer que ces deux effets indésirables sont les plus gênants pour les patients. La forte incidence de la constipation peut toutefois, comme l'on déjà suggéré plusieurs auteurs<sup>(52,64)</sup>, aussi être liée à l'utilisation de l'ondansétron, parfois à l'origine de ce type de troubles digestifs.

A l'exception des cytopénies pour lesquelles le pourcentage des atteintes de grade 3/4 a été élevé, la gravité des effets indésirables a été faible dans une majorité des cas et les complications sévères liées au traitement ont été rares. Par ailleurs, les arrêts de traitement pour cause d'effet indésirables considérés comme liés à l'azacitidine n'ont concerné que 5 patients. De même, les décalages de cures ou les réductions de doses n'ont été nécessaires que pour très peu de patients. Plusieurs auteurs ont de plus mis en évidence une amélioration de la tolérance au cours du traitement<sup>(49,50,64)</sup>. De la même façon, nous retrouvons dans notre étude une baisse de l'incidence de la plupart des effets indésirables après les cycles 3 et 4. Seuls l'incidence des amaigrissements et les dyspnées ont été stables. Quant aux infections et aux hémorragies, leurs apparitions ont semblé être décalées par rapport aux autres effets indésirables avec des incidences maximales obtenues durant les cycles 5-6 ou 7-8. Ensuite, dans plusieurs études, la plupart des effets indésirables ont été transitoires<sup>(46,64)</sup>. Santini *et al* a notamment montré que la constipation, les nausées et les vomissements ainsi que les diarrhées ne duraient généralement pas plus longtemps que les 7 jours d'administration dans les études AZA-001 et CALGB 9221<sup>(64)</sup>. L'asthénie a par contre semblé persister en dehors des cures. Les données disponibles dans notre étude ne nous ont malheureusement pas permis de calculer la durée de ces effets. Cependant, notre questionnaire nous a permis d'interroger les patients en cours de traitement sur la persistance des effets indésirables dont ils souffraient. Les résultats semblent confirmer le caractère transitoire des troubles digestifs (à l'exception des diarrhées) et la persistance de l'asthénie en dehors de la semaine d'administration de l'azacitidine. Enfin, le score global moyen de tolérance élevé (72.7/100), calculé à partir des données de notre questionnaire, semble confirmer la bonne tolérance du traitement.

La comparaison avec les données des études AZA-001 et CALGB 9221 nous permet de savoir si l'état altéré de plusieurs patients et la moyenne d'âge plus élevée de notre cohorte est associée à une plus mauvaise tolérance. Dans notre étude, la moyenne d'âge et le nombre de patients avec un état général dégradé ( $PS \geq 2$ ) étaient, comme attendu, plus élevés que dans les deux études de phase III. L'incidence des neutropénies, tout d'abord, a été plus élevée dans notre étude mais n'a pas semblé être associée à une augmentation des infections. Le taux par exposition en « patient-année » des infections de grade 3/4 a en effet semblé similaire à celui obtenu dans l'étude AZA-001 (0.53 contre 0.51). La fréquence et la gravité des thrombopénies ont également été équivalentes. Néanmoins, nous retrouvons des taux d'hémorragies de grade 3/4 par « patient-année » supérieurs à ceux des deux études cliniques. Ce résultat est toutefois discutable puisqu'il est dû à un nombre important d'épistaxis et de gingivorragies. Il est possible que la gravité de certains de ces événements ait été surestimée. La moyenne d'âge plus élevée et la prise de traitements anti-agrégants plaquettaires ou anticoagulants par plusieurs patients (16/56) peuvent aussi expliquer la fréquence importante des hémorragies. En ce qui concerne les effets indésirables non-hématologiques cette fois, nos données semblent similaires à celles des études AZA-001 et CALGB 9221. Nous remarquons cependant les incidences plus élevées des asthénies, des amaigrissements ainsi que des dyspnées. A l'inverse la fréquence des nausées et vomissements a été plus faible probablement du fait de la prescription systématique d'un sétron avant chaque administration de Vidaza®, 87.5% des patients de notre étude étant traités par ondansétron. De même, les incidences des réactions et érythèmes au site d'injection ont été plus faibles dans notre étude ne nécessitant des traitements locaux que dans de très rares cas. Par ailleurs, les décès, les arrêts de traitement, les décalages de cycles et les réductions de doses considérés comme liés au Vidaza® n'ont pas semblé plus nombreux que dans les études de phase III.

Cette évaluation de la tolérance en dehors d'études cliniques donne également des informations intéressantes en ce qui concerne des effets indésirables rares ou encore peu décrits. Tout d'abord, une agueusie est apparue chez 3 patients (5.4%). Aucun autre traitement suivi par ces patients n'a pu expliquer cet effet indésirable. L'implication formelle de l'azacitidine est toutefois difficile à déterminer puisqu'aucun cas n'a été décrit tant à la pharmacovigilance que dans les études cliniques. Il convient néanmoins d'être vigilant dans le cas où des patients traités par Vidaza® se plaignent de troubles du goût. Ensuite, plusieurs patients ont souffert de muscites dans notre étude. Cet effet indésirable ne figure pas dans le

RCP de l'azacitidine<sup>(43)</sup> et aucun cas n'a été rapporté ni dans les études cliniques ni à la pharmacovigilance. Des myalgies, déjà décrites dans la littérature, sont survenues chez 7 patients. Il est tout de même important de noter que 3 d'entre eux se sont plaints de crampes musculaires survenues au niveau des membres inférieures. Un cas similaire est répertorié dans la base de données nationale de pharmacovigilance. Nous retrouvons, de plus, dans notre étude des augmentations de la créatinémie ainsi que des troubles ioniques (hypokaliémie et hypomagnésémie) qui sont renseignés dans le RCP du Vidaza<sup>(43)</sup>. Plusieurs troubles hépatiques sont également survenus. La majorité ont été de simples perturbations du bilan hépatique et l'implication du Vidaza® dans l'apparition de ces troubles n'est pas certaine mais ces données semblent cohérentes avec celles de la base Hépatox et celles de la pharmacovigilance. Enfin, notre étude ne permet pas de mettre clairement en évidence une toxicité pulmonaire, neurologique ou cardiaque, suspectées au vue des données de la pharmacovigilance. Les atteintes observées ont été peu nombreuses, parfois présentes avant le début du traitement et, pour la plupart, pouvant être expliquées par les antécédents du patient ou par une pathologie sous-jacente (épisodes infectieux). Seul 1 épisode de paresthésies et 1 épisode de somnolence, également décrits dans la base de données de la pharmacovigilance, ont pu être causés par le Vidaza®.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. Dans un premier temps, la méthode de recueil des données basée sur le dossier médical du patient peut être à l'origine d'une sous-estimation de l'incidence de plusieurs effets indésirables. Par exemple, la faible fréquence des érythèmes au point d'injection est probablement liée au fait que ces troubles cutanés considérés comme de faible gravité n'ont pas tous été inscrits dans le dossier médical. Dans un deuxième temps, le nombre de patients ainsi que l'exposition en « patient-année » ont été faibles comparés aux études de phase III. Les patients n'ont, de plus, pas été traités par le schéma 7 jours consécutifs recommandé dans l'AMM du Vidaza®. La majorité (51 patients) ont suivi le schéma 5-2-2 et 5 patients le schéma 5 jours consécutifs. Dans l'étude de Lyons *et al*, la tolérance n'a toutefois pas semblé être améliorée avec ces deux schémas d'administration<sup>(49)</sup>. L'incidence des nausées, de la constipation, de l'asthénie ainsi que des réactions au point d'injection ont été similaires à celles rapportées avec le schéma 7 jours consécutifs. Seules les fréquences des cytopénies ont été faibles, quelque soit la lignée concernée, probablement du fait de l'étalement plus important des doses reçues par le patient. Il est néanmoins vraisemblable que le schéma 5 jours consécutifs ait une toxicité moindre

puisque la dose totale d'azacitidine à chaque cycle est plus faible. De plus, les données de tolérance des études AZA-001 et CALGB 9221 dont nous disposons ne nous ont pas permis de réaliser de comparaison statistique des fréquences et des taux par « patient-année ». Les comparaisons n'ont donc été que des comparaisons indirectes. Enfin, l'évaluation de la tolérance du traitement, basée sur le ressenti du patient a été réalisée à partir de notre propre questionnaire. Bien que de nombreux items soit issus du questionnaire QLQ C-30, le questionnaire dont nous avons vérifié, au préalable, l'intérêt et la compréhension n'a toutefois pas été validé scientifiquement.

THESE SOUTENUE PAR : Rivet Valérian

**TITRE : Evaluation de la tolérance d'un traitement par azacitidine d'une cohorte de patients « non sélectionnés » dans le cadre d'une prise en charge clinique courante d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aiguë.**

## CONCLUSION

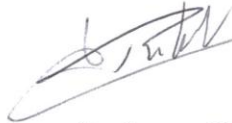
L'azacitidine est un traitement efficace permettant d'améliorer la survie de patients atteints de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës myéloblastiques. Les patients traités par Vidaza® sont souvent très âgés et présentent parfois un état général dégradé. Dans le cadre de notre étude sur une cohorte de 56 patients « non sélectionnés », l'azacitidine est apparue comme un traitement bien toléré. A l'exception des cytopénies, la gravité des effets indésirables a été faible. L'azacitidine a, de plus, été à l'origine de peu d'arrêts de traitements et les adaptations posologiques ont été rares. Nous retrouvons, par ailleurs, une évolution favorable du traitement déjà observée dans plusieurs études cliniques avec une diminution de l'incidence de la plupart des effets indésirables à la suite des cycles 3-4. Les nausées et vomissements, qui surviennent fréquemment lors des traitements anticancéreux, semblent bien pris en charge par la prescription systématique d'ondansétron avant chaque injection de Vidaza®. Leurs incidences ont été faibles et, d'après les données de notre questionnaire, peu de patients ont été gênés par ces troubles digestifs. Les réactions et/ou érythèmes au point d'injection semblent également peu nombreux même si notre méthode de recueil de données peut-être à l'origine d'une sous-estimation de ces effets indésirables. Par ailleurs, à l'exception des hémorragies qui ont semblé plus fréquentes dans notre étude, la comparaison indirecte réalisée avec les études AZA-001 et CALGB 9221 ne met pas en évidence de différence importante. Malgré l'incidence élevée des neutropénies dans notre cohorte, les infections n'ont pas semblé plus fréquentes que dans les deux études cliniques et les incidences de la plupart des effets indésirables ont été similaires. Certains d'entre eux restent cependant à surveiller. Parmi eux, la constipation et l'asthénie ont représenté les effets indésirables non-hématologiques les plus fréquents et semblent gêner de nombreux patients d'après notre questionnaire. Il est important de les détecter et de les prendre rapidement en charge. D'autres toxicités plus rares survenues dans notre étude telles les myalgies, les crampes au niveau des membres inférieurs, les dysgueusies ainsi que les atteintes hépatiques, les troubles ioniques et/ou rénaux sont aussi à surveiller. Le pharmacien

d'officine ou hospitalier a donc un rôle primordial à jouer. Il se doit de rechercher, par des observations pharmaceutiques rigoureuses, la présence de ces effets indésirables chez le patient et doit pouvoir limiter rapidement ces toxicités si elles existent. Enfin, une étude de tolérance multicentrique avec des effectifs plus importants serait intéressante pour confirmer nos données. Bien que notre étude n'ait pas clairement mis en évidence de toxicités pulmonaire, neurologique ou cardiaque associées au Vidaza®, une évaluation plus poussée de ces toxicités semble également nécessaire au vue des données de la littérature et de la pharmacovigilance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26/03/2011

LE DOYEN



Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Marie JOYEUX-FAURE



# **Bibliographie**



## Publications scientifiques

1. Groupe Français des Myélodysplasies. « Consensus Français sur les Syndromes Myélodysplasiques (SMD) : Diagnostic, Classifications, Traitement ». 2008. Tiré du site [www.gfmgroup.org](http://www.gfmgroup.org), consulté le 14 Décembre 2010 : 34 pages.
2. Fenaux P. « Myelodysplastic syndromes ». *Hematol Cell Ther.* 1996;**38**(5):363-80.
3. Strom SS., Vélez-Bravo V., Estey EH., « Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes ». *Semin Hematol.* 2008;**45**(1):8-13
4. Levine EG., Bloomfield CD. « Leukemia and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure ». *Semin Oncol.* 1992;**19**(1):47-84.
5. Strom SS., Gu Y., Gruschkus SK., Pierce SA., Estey EH. « Risks factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study ». *Leukemia.* 2005;**19**(11):1912-1918.
6. West RR., Stafford DA., Farrow A., Jacobs A. « Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study ». *Leukemia Research.* 1995;**19**(2):127-139.
7. Björk J., Albin M., Mauritzson N., Strömberg U., Johansson B., Hagmar L. « Smoking and Myelodysplastic Syndromes ». *Epidemiology.* 2000;**11**(3):285-291.
8. Du Y., Fryzek J., Sekeres MA., Taioli E. « Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS) ». *Leukemia Research.* 2010;**34**(1):1-5.
9. Ido M., Nagata C., Kawakami N., *et al.* « A case-control study of myelodysplastic syndromes among japanese men and women ». *Leukemia Research.* 1996;**20**(9):727-731.
10. Nagata C., Shimizu H., Hirashima K., *et al.* « Hair dye and occupational exposure to organic solvents as risk factors for myelodysplastic syndrome ». *Leukemia Research.* 1999;**23**(1):57-62.
11. Albin M., Björk J., Welinder H., *et al.* « Cytogenetic and morphologic subgroups of myelodysplastic syndromes in relation to occupational and hobby exposures ». *Scand J Work Environ Health.* 2003;**29**(5):378-387.
12. Tefferi A., Vardiman JW. « Myelodysplastic Syndromes ». *N Engl J Med.* 2009;**361**(19):1872-1885.
13. Tormo M., Marugan I., Calabuig M. « Myelodysplastic syndromes: an update on molecular pathology ». *Clin Transl Oncol.* 2010;**12**(10):652-661.

14. Baylin B. « DNA methylation and gene in cancer ». *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;**2**(Suppl 1):S4-S11.
15. Jiang Y., Dunbar A., Gondek LP., *et al.* « Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML ». *Blood*. 2009;**113**(6):1315-1325.
16. Boulwood J., Lewis S., Wainscoat J.S. « The 5q- Syndrome ». *Blood*. 1994;**84**(10):3253-3260.
17. Sloand E.M., Rezvani K. « The Role of the Immune System in Myelodysplasia: Implications for Therapy ». *Semin Hematol*;**45**(1):39-48.
18. Société Française d'Hématologie (SFH). « Référentiel 2009 : syndromes myélodysplasiques (SMD) ». Tiré du site [www.sfh.com](http://www.sfh.com), consulté le 14 janvier 2001 : 12 pages.
19. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., *et al.* « The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes ». *Blood*. 2009;**114**(5):937-951.
20. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., *et al.* « Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes ». *Br J Haematol*. 1982;**51**(2):189-199.
21. Germing U., Gatterman N., Strupp C., Aivado M., Aul C. « Validation of the WHO proposals: for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients ». *Leukemia Research*. 2000;**24**(12):983-992.
22. Howe R.B., Porwitt-MacDonald A., Wanat R., Tehranchi R., Hellström-Lindberg E. « The WHO classification of MDS does make a difference ». *Blood*. 2004;**103**(9):3265-3270.
23. Nösslinger T., Reisner R., Koller E., *et al.* « Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution ». *Blood*. 2001;**98**(10):2935-2941.
24. Vardiman J.W., Lee Harris N., Brunning R. « The World Health (WHO) classification of the myeloid neoplasm ». *Blood*. 2002;**100**(7):2292-2302.
25. Malcovati L., Della Porta M.G., Pascutto C., *et al.* « Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO criteria: A Basis for Clinical Decision Making ». *JCO*. 2005;**23**(30):7594-7603.
26. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., *et al.* « International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes ». *Blood*. 1997;**89**(6):2079-2088.

27. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., *et al.* « Time-Dependent Pronostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes ». *JCO*. 2007;**25**(23):3503-3510.
28. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., *et al.* « Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia ». *Blood*. 2006;**108**(2):419-425.
29. Park S., Grabar S., Kelaidi C., *et al.* « Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience 2008 ». *Blood*. 2008;**111**(2):574-582.
30. Scott B.L., Estey E. « Management of Myelodysplastic Syndromes: 2008 Update ». *Oncology*. 2008;**22**(12):1344-1368.
31. Jädersten M., Malcovati L., Dybedal I., *et al.* « Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in Myelodysplastic Syndrome ». *JCO*. 2008;**26**(21):3607-3613.
32. List A., Kurtin S., Roe D.J., *et al.* « Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes ». *N Engl J Med*. 2005;**352**(6):549-557.
33. List A., Dewald G., Bennett J., *et al.* « Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion ». *N Engl J Med*. 2006;**355**(14):1456-1465.
34. Molldrem J.J., Leifer E., Bahceci E., *et al.* « Antithymocyte Globulin for Treatment of the Bone Marrow Failure Associated with Myelodysplastic Syndrome ». *Ann of Internal Med*. 2002;**137**(3):156-163.
35. Kantarjian H., Issa J.J.J., Rosenfeld C.S., *et al.* « Decitabine Improves Patients Outcomes in Myelodysplastic Syndromes ». *Cancer*. 2006;**106**(8):1794-1803.
36. Fenaux P., Mufti G., Hellstrom-Lindberg E., *et al.* « Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study ». *Lancet Oncol*. 2009;**10**(3):223-232.
37. Garcia-Monero G., Fenaux P. « Hypomethylating Agents and Other Novel Strategies in Myelodysplastic Syndromes ». 2011;**29**(5):516-523.
39. Siddiqui M.A.A., Scott L.J. « Azacitidine: In Myelodysplastic Syndromes ». *Drugs*. 2005;**65**(13):1781-1789.

41. Stresemann C., Lyko F. « Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacitidine and decitabine ». *Int J Cancer*. 2008;**123**(1):8-13.
42. Marcucci G., Silverman L., Eller M., Lintz L., Beach C.L. « Bioavailability of Azacitidine Subcutaneous Versus Intravenous in Patients With the Myelodysplastic Syndromes ». *J Clin Pharmacol*. 2005;**45**(5):597-602.
44. Cheung Y.W., Vishnuvajjala B.R., Morris N.L., Flora K.P. « Stability of azacitidine in infusion fluids ». *Am J Hosp Pharm*. 1984;**41**(6):1156-1159.
45. Duriez A., Vigneron J.H., Ziener H.A., May I., Demoré B.M. « Stability of Azacitidine Suspensions ». *The annals of Pharmacotherapy*. 2011;**45**(4):546.
46. Silverman L.R., Demakos E.P., Bercedis L., *et al.* « Randomised Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B ». *JCO*. 2002;**20**(10):2429-2440.
47. Kornblith A.B., Herndon J.E., Demakos E.P., *et al.* « Impact of Azacitidine on the Quality of Life of Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated in a Randomised Phase III Trial: A Cancer and Leukemia Group B Study ». *JCO*. 2002;**20**(10):2441-2452.
48. Musto P., Maurillo L., Spagnoli A., *et al.* « Azacitidine for the treatment of lower-risk myelodysplastic syndrome ». *Cancer*. 2010;**116**(6):1485-1494.
49. Lyons R.M., Cosgriff T.M., Modi S.S., *et al.* « Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes ». *JCO*. 2009;**27**(11):1850-1856.
50. Seymour J.F., Fenau P., Silverman L.R., *et al.* « Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes ». *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;**76**(3):218-227.
51. Field T., Perkins J., Alsina M., *et al.* « Pre-Transplant 5-Azacitidine (Vidaza®) May Improve Outcome of Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in Patients with Myelodyspalstic Syndrome (MDS) ». *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006;**108**:Abstract 3664.
52. Vigil G.E., Martin-Santos T., Garcia-Manero G. « Safety and efficacy of azacitidine in myelodysplastic syndromes ». *Drug Des Devel Ther*. 2010;**4**(4):221-229.
53. Lima M., Padua L., Giralt S., *et al.* « A Dose and Schedule Finding Study of Maintenance Therapy with Low-Dose 5-azacitidine (AZA) after Allogenic Hemtopoietic Stem Cell

- Transplantation (HSCT) for High-Risk AML or MDS ». *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007;**110**:Abstract 3012.
54. Rossetti J.M., Shadduck R.K., Thatikonda C., Sahovic E., Lister J. « Low-Dose Azacitidine for Relapse of MDS/AML after Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation ». *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007;**110**:Abstract 5034.
55. Gooderham N.J., Mannering G.J. « Depression of the Hepatic Cytochrome P-450 Monooxygenase System by Treatment of Mice with Antineoplastic Agent 5-Azacitidine ». *Cancer Res.* 1985;**45**(4):1569-1572.
56. Chen Y., Liu L., Laille E., Kumar G., Surapaneni S. « In vitro assesement of cytochrome P450 inhibition and induction potential of azacitidine ». *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;**65**(5):995-1000.
57. Garcia-Manero G., Gore SD., Skikne B., *et al.* « A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) or Acute Myelogenous Leukemia (AML) ». *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;**114**:Abstract 117.
58. Voso M.T., Santini V., Finelli C., *et al.* « Valproic Acid at Therapeutic Plasma Levels May Increase 5-azactidine Efficacy in High Risk Myelodysplastic Syndromes ». *Cancer Ther.* 2009;**15**(15):5002-5007.
59. Silverman L.R., Verma A., Odchimar-Reissig R., *et al.* « A phase I/II study of vorinostat an oral histone deacetylases inhibitor, in combonation with azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). Initial results of the phase I trial: A New York Cancer Consortium ». *JCO.* 2008;**26**(suppl 20):Abstract 7000.
60. Garcia-Monero G., Assouline S., Cortes J., *et al.* « Phase I study of the oral isotype specific histone deacetylases inhibitor MGCD0103 in leukemia ». *Blood.* 2008;**112**(4):981-989.
61. Sekeres M.A., List A.F., Cuthbertson D., *et al.* « Final Results from a Phase I Combination Study of Lenalidomide and Azacitidine in Patients with Highter-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Blood.* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;**112**:Abstract 221.

62. Raza A., Mehdi M., Mumtaz M., Ali F., Lascher S., Galili N. « Combination of 5-Azacitidine and Thalidomide for the Treatment of Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia ». *Cancer*. 2008;**113**(7):1596-1604.
63. Scott B.L., Ramakrishnan A., Storer B., *et al.* « Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept ». *Br J Haematol*. 2010;**148**(6):944-947.
64. Santini. V, Fenaux. P, Mufti. GJ, *et al.* « Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine ». *Eur J Haematol*. 2010;**85**(2):130-138.
65. Götze K., Platzbecker U., Giaagounidis A., *et al.* « Azacitidine for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group ». *Ann Hematol*. 2010;**89**(9):841-850.
66. Seynaeve C., Schuller J., Buser K., *et al.* « Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study ». *Br J Cancer*. 1992;**66**(1):192-197.
67. Navari R.M., Madajewicz S., Anderson N., *et al.* « Oral Ondansetron for the Control of Cisplatin-Induced Delayed Emesis: A Large, Multicenter, Double-Blind, Randomised Comparative Trial of Ondansetron Versus Placebo ». *JCO*. 1995;**13**(9):2408-2416.
68. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L., *et al.* « Further Analysis of Trials With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndrome: Studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B ». *JCO*. 2006;**24**(24):3895-3903.
69. Peterson B.A., Collins A.J., Vogelzang N.J., Bloomfield C.D. « 5-Azacytidine and Renal Tubular Dysfunction ». *Blood*. 1981;**57**(1):182-185.
70. De Lima M., De Padua Silva L., Giralt S., *et al.* « Maintenance Therapy with Low-Dose Azacitidine (AZA) after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Relapsed or Refractory AML or MDS: A Dose and Schedule Finding Study ». *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;**112**:Abstract 1134.
72. Hueser C.N., Patel A.J. « Azacitidine-associated hyperthermia and interstitial pneumonitis in a patient with myelodysplastic syndrome ». *Pharmacotherapy*. 2007;**27**(12):1759-1762.

73. Sekhri A., Palaniswamy C., Kurmayagari K., kalra A., Selvaraj D.R. « Interstitial Lung Disease Associated With Azacitidine Use: A Case Report ». *Am J Ther.* 2010. [Epub ahead of print]
74. Adams C.D., Szumita P.M., Baroletti S.A., Lilly C.M. « Azacitidine-induced interstitial and alveolar fibrosis in a patient with myelodysplastic syndrome ». *Pharmacotherapy.* 2005;**25**(5):765-768.
75. EORTC. « QLQ-C30 French-neutral (version 3) ». 2001. Tiré du site <http://groups.eortc.be/qol/>, consulté le 25 Novembre 2010: 2 pages.
76. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., *et al.* « The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology ». *J Natl Cancer Inst.* 1993;**85**(5):365-376.
77. EORTC. « EORTC QLQ-C30 Scoring Manual ». 3ème édition, 2001. Tiré du site <http://groups.eortc.be/qol/>, consulté le 25 Novembre 2010: 15 pages.

## Ouvrages

38. Sweetman SC., Martindale W. « Azacitidine ». In : *Martindale: The complete drug reference-36<sup>th</sup> Ed, Pharmaceutical Press, Londres.* 2009:683-684

## Textes officiels

40. HAS. « Vidaza® (azacitidine) - Commission de la transparence ». 2009. Tiré du site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), consulté le 20 décembre 2010 : 11 pages.
43. AFSSAPS. « Vidaza® (azacitidine) - Résumé des caractéristiques du produit ». 2008. Tiré du site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), consulté le 20 décembre 2010 : 12 pages.

## Sites internet

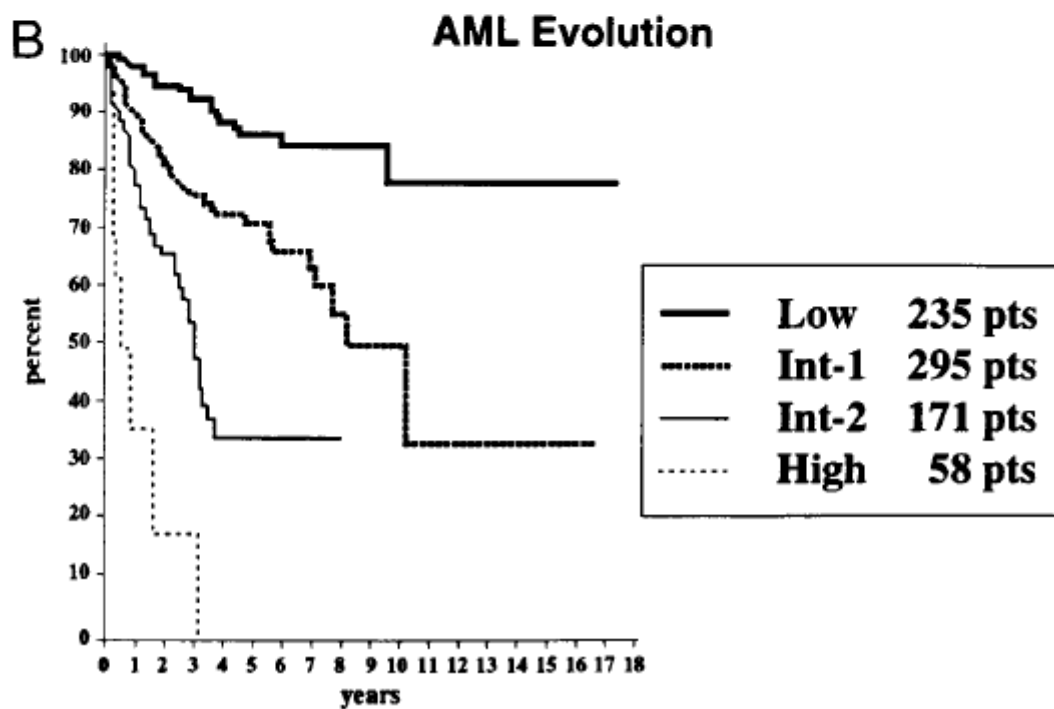
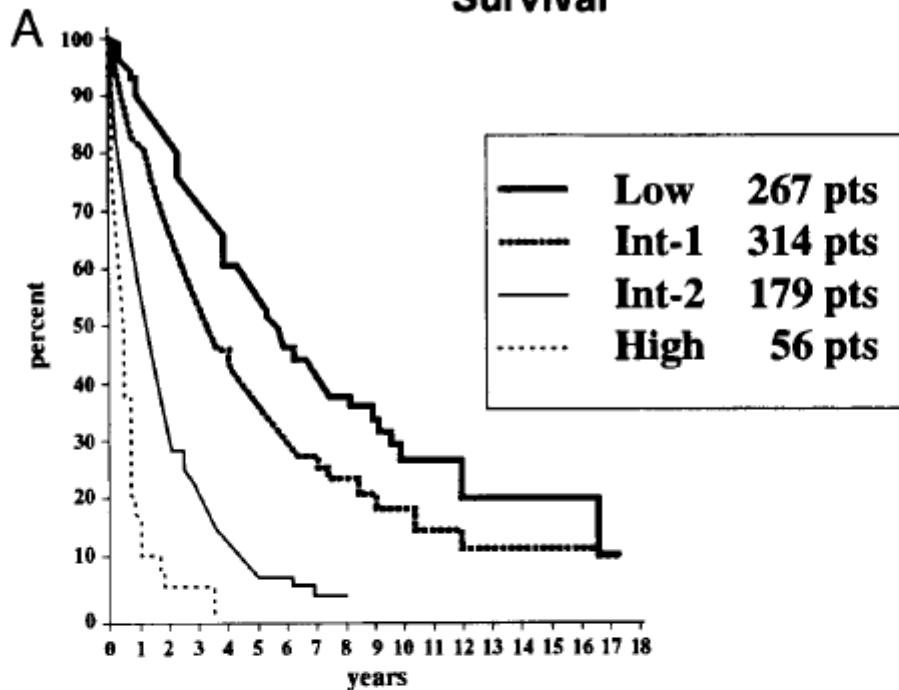
71. Hépatox web site - URL :  
[http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id\\_dci=181](http://www.biourtox.com/Mediquick7/Abstracthep.cfm?id_dci=181)  
Consulté le 16 août 2011.

# **Annexes**

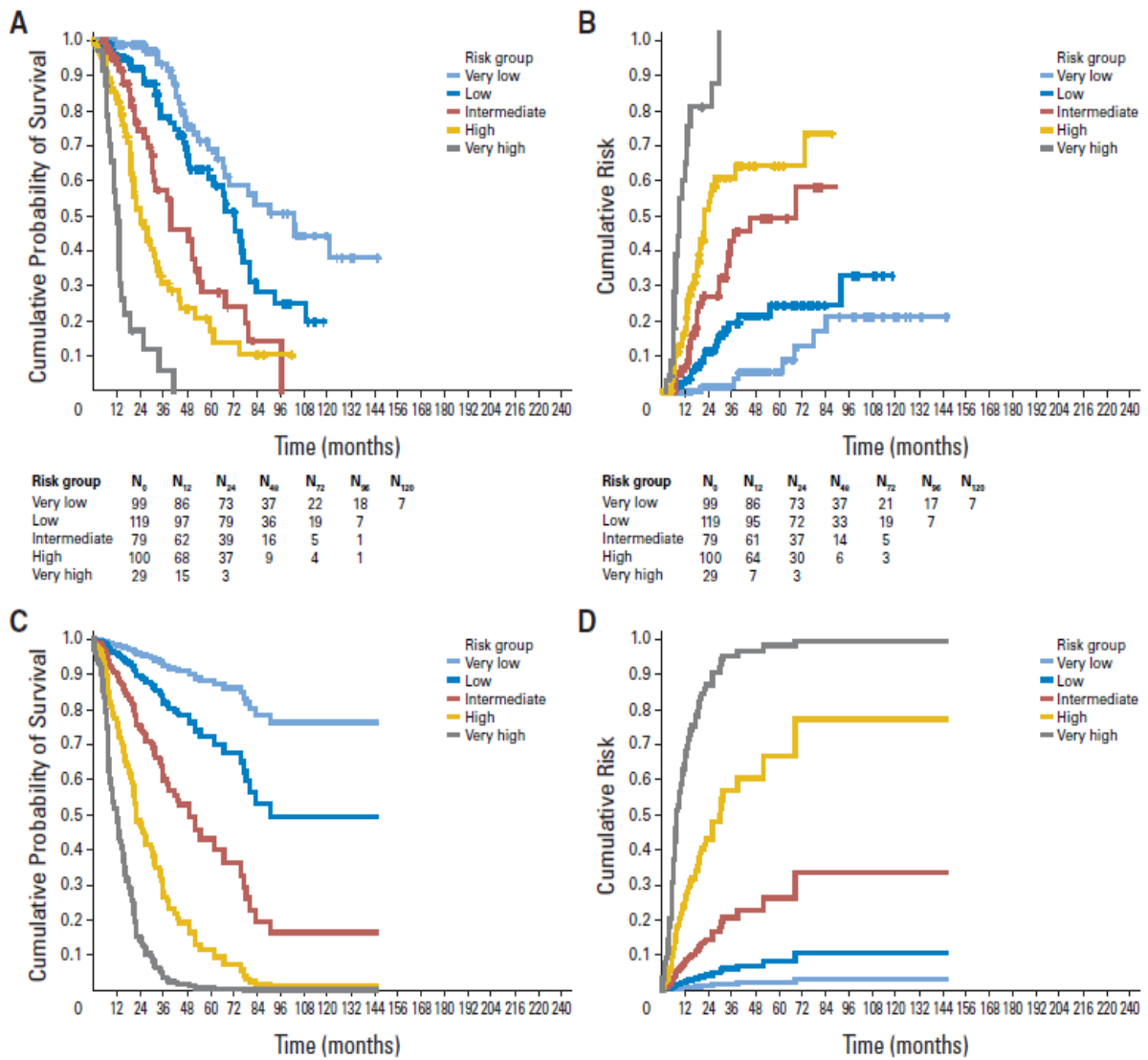


# International MDS Risk Classification

## Survival



Annexe 1. Survie (A) et évolution en LAM (B) chez des patients atteints de SMD en fonction de leur score IPSS (Greenberg. P, et al)<sup>(27)</sup>



**Annexe 2. Survie et risque d'évolution en LAM d'une population italienne dans le groupe WPSS (A et B) au moment du diagnostic et dans le groupe « time-dependent WPSS » (C et D) (Malcovati, L, *et al.* 2007)<sup>(28)</sup>**

Category	Response criteria (responses must last at least 4 wk)
Complete remission	Bone marrow: $\leq$ 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines* Persistent dysplasia will be noted*† Peripheral blood‡ Hgb $\geq$ 11 g/dL Platelets $\geq$ $100 \times 10^9/L$ Neutrophils $\geq$ $1.0 \times 10^9/L$ † Blasts 0%
Partial remission	All CR criteria if abnormal before treatment except: Bone marrow blasts decreased by $\geq$ 50% over pretreatment but still $>$ 5% Cellularity and morphology not relevant
Marrow CR†	Bone marrow: $\leq$ 5% myeloblasts and decrease by $\geq$ 50% over pretreatment† Peripheral blood: if HI responses, they will be noted in addition to marrow CR†
Stable disease	Failure to achieve at least PR, but no evidence of progression for $>$ 8 wks
Failure	Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in percentage of bone marrow blasts, or progression to a more advanced MDS FAB subtype than pretreatment
Relapse after CR or PR	At least 1 of the following: Return to pretreatment bone marrow blast percentage Decrement of $\geq$ 50% from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb concentration by $\geq$ 1.5 g/dL or transfusion dependence
Cytogenetic response	Complete Disappearance of the chromosomal abnormality without appearance of new ones Partial At least 50% reduction of the chromosomal abnormality
Disease progression	For patients with: Less than 5% blasts: $\geq$ 50% increase in blasts to $>$ 5% blasts 5%-10% blasts: $\geq$ 50% increase to $>$ 10% blasts 10%-20% blasts: $\geq$ 50% increase to $>$ 20% blasts 20%-30% blasts: $\geq$ 50% increase to $>$ 30% blasts Any of the following: At least 50% decrement from maximum remission/response in granulocytes or platelets Reduction in Hgb by $\geq$ 2 g/dL Transfusion dependence
Survival	Endpoints: Overall: death from any cause Event free: failure or death from any cause PFS: disease progression or death from MDS DFS: time to relapse Cause-specific death: death related to MDS

Deletions to IWG response criteria are not shown.

To convert hemoglobin from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

MDS indicates myelodysplastic syndromes; Hgb, hemoglobin; CR, complete remission; HI, hematologic improvement; PR, partial remission; FAB, French-American-British; AML, acute myeloid leukemia; PFS, progression-free survival; DFS, disease-free survival.

\*Dysplastic changes should consider the normal range of dysplastic changes (modification).<sup>41</sup>

†Modification to IWG response criteria.

‡In some circumstances, protocol therapy may require the initiation of further treatment (eg, consolidation, maintenance) before the 4-week period. Such patients can be included in the response category into which they fit at the time the therapy is started. Transient cytopenias during repeated chemotherapy courses should not be considered as interrupting durability of response, as long as they recover to the improved counts of the previous course.

### Annexe 3. Critères IWG révisés pour l'altération de l'histoire naturelle de la maladie (Cheson. BD, *et al.*

2006)<sup>(29)</sup>

Hematologic improvement*	Response criteria (responses must last at least 8 wk)†
Erythroid response (pretreatment, < 11 g/dL)	Hgb increase by $\geq 1.5$ g/dL Relevant reduction of units of RBC transfusions by an absolute number of at least 4 RBC transfusions/8 wk compared with the pretreatment transfusion number in the previous 8 wk. Only RBC transfusions given for a Hgb of $\leq 9.0$ g/dL pretreatment will count in the RBC transfusion response evaluation†
Platelet response (pretreatment, < $100 \times 10^9/L$ )	Absolute increase of $\geq 30 \times 10^9/L$ for patients starting with $> 20 \times 10^9/L$ platelets Increase from $< 20 \times 10^9/L$ to $> 20 \times 10^9/L$ and by at least 100%†
Neutrophil response (pretreatment, < $1.0 \times 10^9/L$ )	At least 100% increase and an absolute increase $> 0.5 \times 10^9/L$ †
Progression or relapse after HI‡	At least 1 of the following: At least 50% decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hgb by $\geq 1.5$ g/dL Transfusion dependence

Deletions to the IWG response criteria are not shown.

To convert hemoglobin levels from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

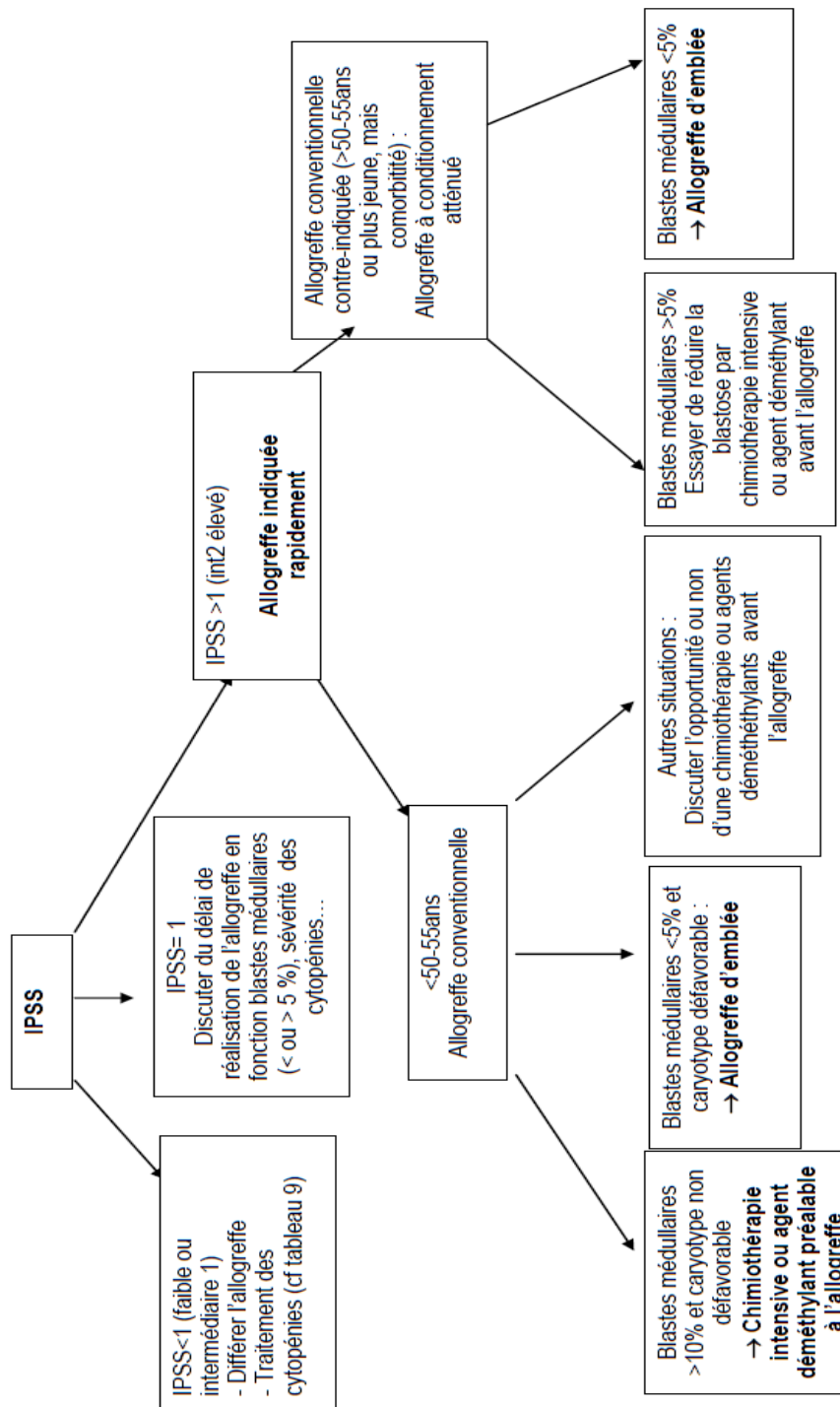
Hgb indicates hemoglobin; RBC: red blood cell; HI: hematologic improvement.

\*Pretreatment counts averages of at least 2 measurements (not influenced by transfusions)  $\geq 1$  week apart (modification).

†Modification to IWG response criteria.

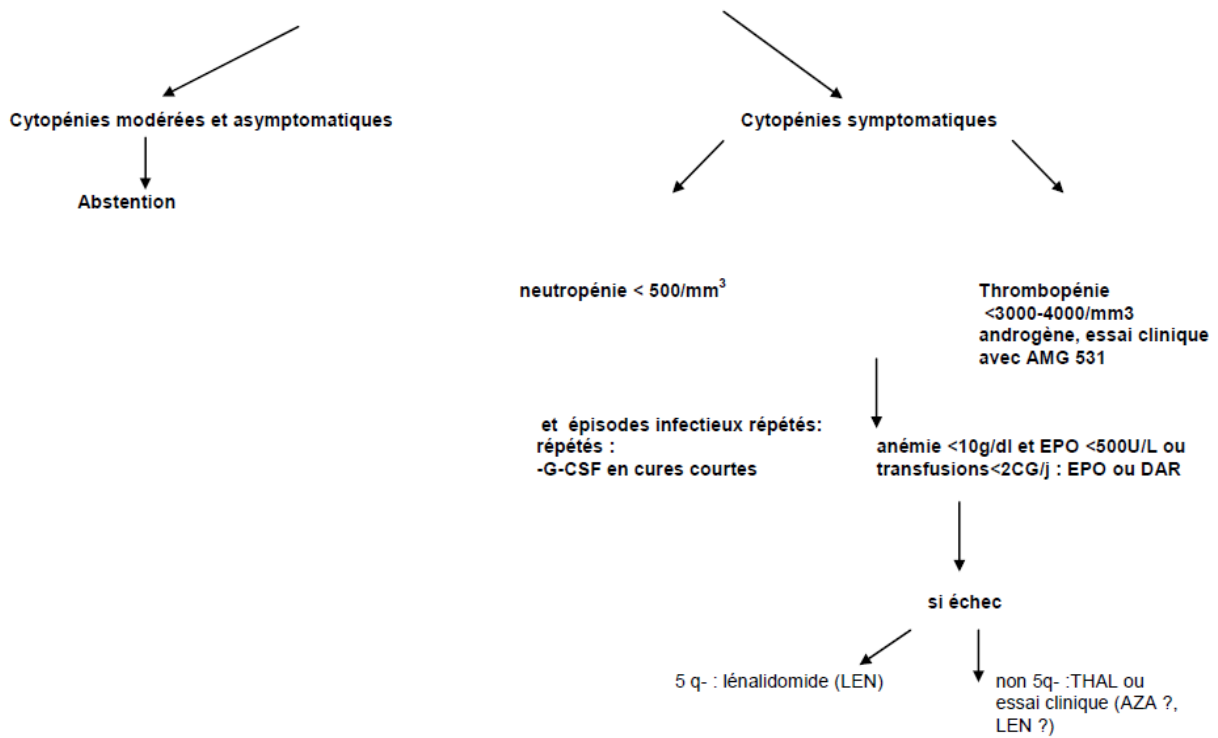
‡In the absence of another explanation, such as acute infection, repeated courses of chemotherapy (modification), gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so forth. It is recommended that the 2 kinds of erythroid and platelet responses be reported overall as well as by the individual response pattern.

#### **Annexe 4. Critères IWG révisés pour l'amélioration hématologiques (Cheson. BD, *et al.* 2006)<sup>(29)</sup>**

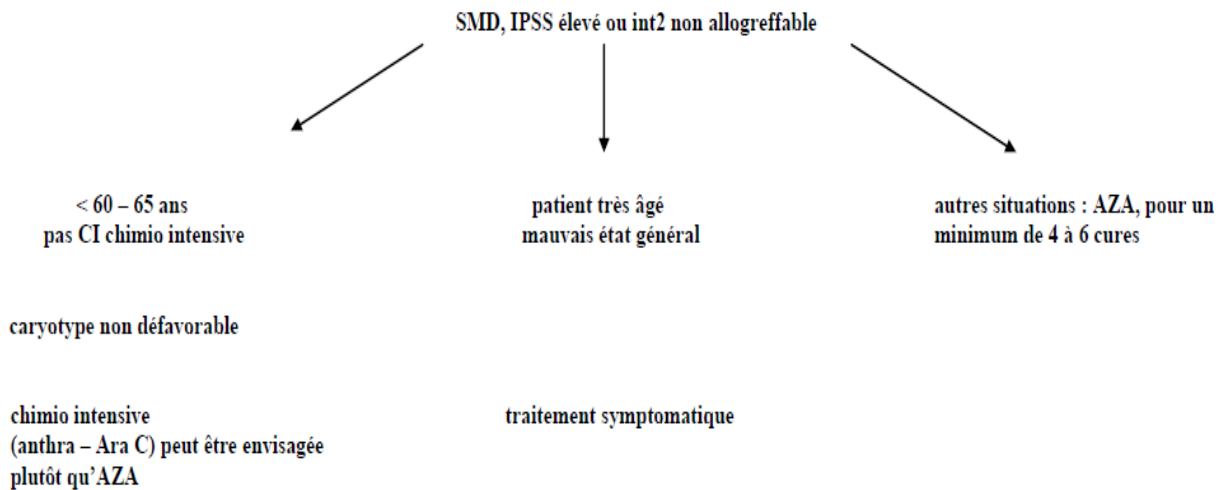


Annexe 5. Prise en charge des patients allogreffables (GFM, 2008)<sup>(1)</sup>

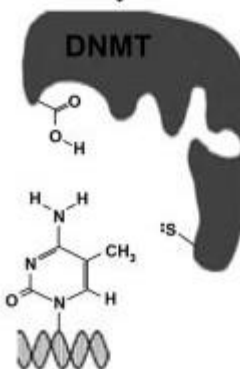
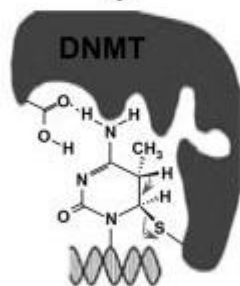
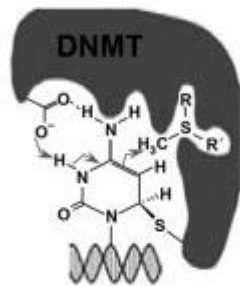
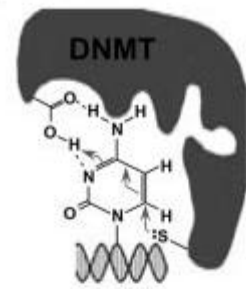
**Annexe 6. Prise en charge des SMD de bas risque en dehors de l'allogreffe (GFM. 2008)<sup>(1)</sup>**



**Annexe 7. Prise en charge des SMD de haut risque en dehors de l'allogreffe (GFM. 2008)<sup>(1)</sup>**

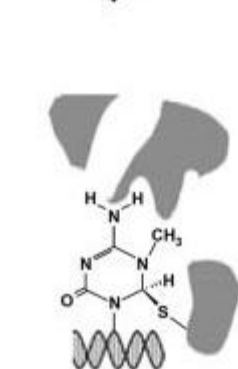
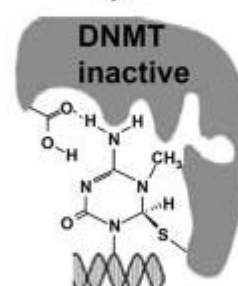
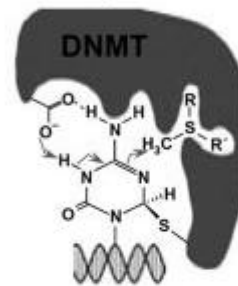
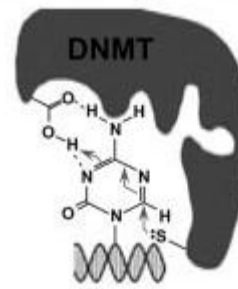


## cytosine



enzyme release

## 5-azacytosine



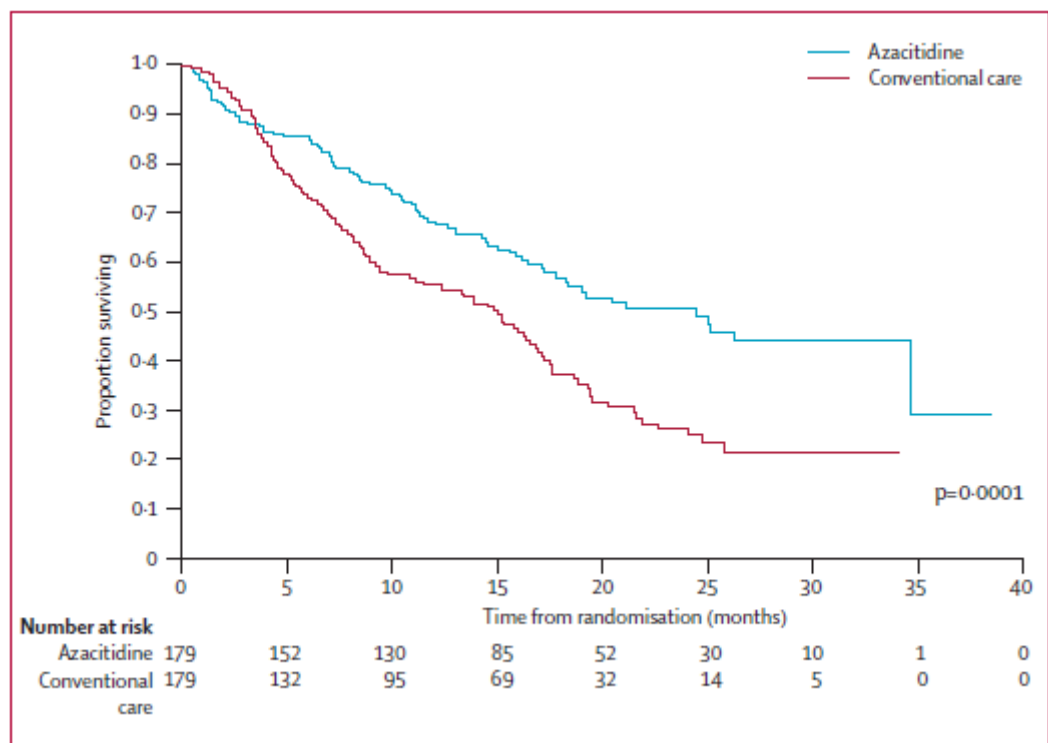
enzyme degradation

Annexe 8. Blocage de l'ADN méthyltransférase par l'azacitidine (Stresemann. C, *et al.* 2008)<sup>(40)</sup>

	BSC only (n=222)				Low-dose cytarabine (n=94)				Intensive chemotherapy (n=42)			
	Azacitidine (n=117)	BSC (n=105)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=45)	Low-dose cytarabine (n=49)	HR (95%CI)	p value	Azacitidine (n=17)	Intensive chemotherapy (n=25)	HR (95%CI)	p value
Overall survival (months)	21.1 (10.5-NR)	11.5 (5.7-NR)	0.58 (0.40-0.85)	0.0045	24.5 (8.4-34.7)	15.3 (4.9-25.8)	0.36 (0.20-0.65)	0.0006	25.1 (10.0-NR)	15.7 (8.2-24.1)	0.76 (0.33-1.74)	0.51
Time to transformation to AML (months)	15.0 (8.8-27.6)	10.1 (3.9-19.8)	0.41 (0.27-0.63)	<0.0001	15.0 (7.3-25.5)	14.5 (4.9-19.2)	0.55 (0.28-1.11)	0.097	23.1 (6.4-25.4)	10.7 (4.6-15.4)	0.48 (0.16-1.45)	0.19

Data are median (IQR). Hazard ratios calculated with stratified Cox proportional hazards model adjusted for treatment, subgroup, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, lactate dehydrogenase, haemoglobin, number of previous red-blood-cell transfusions, and presence or absence of cytogenetic -7/del(7q) abnormality. No subgroup-by-treatment interactions were significant (p>0.20). BSC=best supportive care. NR=not reached. HR=hazard ratio. AML=acute myeloid leukaemia.

**Annexe 9. Comparaison de la survie globale et du délai d'acutisation entre l'azacitidine et les trois traitements conventionnels (Fenaux. P. 2009)<sup>(36)</sup>**



**Annexe 10. Evolution de la survie globale (Fenaux. P. 2009)<sup>(36)</sup>**



Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<b>Infections et infestations</b>	pneumonie, rhinopharyngite	septicémie sur neutropénie, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, sinusite, pharyngite, rhinite, herpès	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	neutropénie fébrile, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie	aplasie médullaire, pancytopénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			réactions d'hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	anorexie	hypokaliémie	
<b>Affections psychiatriques</b>		état confusionnel, anxiété, insomnies	
<b>Affections du système nerveux</b>	vertiges, céphalées	hémorragie intracrânienne, léthargie	
<b>Affections oculaires</b>		hémorragie oculaire, hémorragie conjonctivale	
<b>Affections vasculaires</b>		hypertension, hypotension, hématome	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	dyspnée	dyspnée d'effort, douleur pharyngolaryngée	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	diarrhée, vomissements, constipation, nausées, douleurs abdominales	hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, stomatite, hémorragie gingivale, dyspepsie	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	pétéchies, prurit, éruption cutanée, ecchymoses	purpura, alopecie, érythème, éruption maculaire	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	arthralgie	myalgie, douleurs musculo-squelettiques	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		hématurie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	fatigue, pyrexie, douleurs thoraciques, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction (non précisée) au site d'injection	site d'injection : ecchymose, hématome, induration, éruption cutanée, prurit, inflammation, décoloration, nodule et hémorragie, malaise	
<b>Investigations</b>		perte de poids	

Annexe 11. RCP Vidaza® - Effets indésirables (AFSSAPS, 2008)<sup>(43)</sup>

**Annexe 12. Questionnaire élaboré dans le cadre de notre étude de tolérance du Vidaza®**



Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre ou en cochant la case qui correspond le mieux à votre situation. Pour certaines questions une réponse écrite est demandée. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

*Merci de préciser:*

Vos initiales: · · / · ·

Date de naissance (jour/mois/année): · · / · · / · · · ·

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année): · · / · · / · · · ·

<b>Durant la semaine de votre cure de Vidaza®:</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>L'effet est-il présent en dehors des cures ?</b>
1. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4	OUI / NON
2. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4	OUI / NON
3. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4	OUI / NON
4. Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4	OUI / NON
5. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4	OUI / NON
6. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4	OUI / NON
7. Avez-vous vomi?	1	2	3	4	OUI / NON
8. Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4	OUI / NON
9. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4	OUI / NON
10. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4	OUI / NON
11. Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4	OUI / NON
12. Avez-vous eu une réaction à l'endroit de l'injection (rougeur, douleur, gonflement)?	1	2	3	4	OUI / NON
13. Avez-vous souffert de vertige?	1	2	3	4	OUI / NON
14. Des problèmes cutanés sont-ils apparus?	1	2	3	4	OUI / NON
15. Avez-vous saigné(e)?	1	2	3	4	OUI / NON
16. Avez-vous eu des maux de tête?	1	2	3	4	OUI / NON
17. Avez-vous eu des signes d'infections (fièvre, toux, nez qui coule)?	1	2	3	4	OUI / NON

Passez à la page suivante S.V.P.

18. Quel a été l'effet indésirable le plus gênant durant cette période?

.....

19. D'autres effet(s) indésirable(s) sont-ils apparu(s) durant cette période?

.....  
.....  
.....

### Durant vos premières cures de Vidaza®:

20. Certain(s) effet(s) indésirable(s) présent(s) se sont-ils atténué(s) par la suite?

Oui  Non

21. Si oui, pouvez-vous préciser quel(s) effet(s) indésirable(s) vous ont paru(s) plus important(s) durant vos premières cures de Vidaza®?

.....

### Sites de l'injection:

22. A quel niveau avez-vous déjà eu une injection de Vidaza®?

Bras  Abdomen  Cuisse  Hanche

23. Quel site d'injection est le moins désagréable?

Bras  Abdomen  Cuisse  Hanche

### Traitements annexes:

#### Ce traitement est-il efficace selon vous?

24. Prenez-vous régulièrement certain(s) traitement(s) pour limiter les nausées ou les vomissements?

OUI / NON

OUI / NON

25. Prenez-vous régulièrement certain(s) traitement(s) pour limiter la constipation?

OUI / NON

OUI / NON

26. Utilisez-vous régulièrement un traitement local au niveau des sites d'injections pour limiter les réactions?

OUI / NON

OUI / NON

27. Utilisez-vous d'autres traitement(s) pour limiter certain(s) effet(s) indésirable(s) du Vidaza®?

OUI / NON

OUI / NON

### Tolérance générale du traitement: (Pour la question suivante, veuillez entourer le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation)

28. Comment évalueriez-vous d'une façon globale votre tolérance au traitement?

1  
Excellente

2

3

4

5

6

7

Très mauvaise

## Technical Summary

In practical terms, if items  $I_1, I_2, \dots, I_n$  are included in a scale, the procedure is as follows:

### Raw score

Calculate the raw score

$$\text{RawScore} = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

### Linear transformation

Apply the linear transformation to 0-100 to obtain the score  $S$ ,

$$\text{Functional scales:} \quad S = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptom scales / items:} \quad S = \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$$

$$\text{Global health status / QoL:} \quad S = \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$$

*Range* is the difference between the maximum possible value of  $RS$  and the minimum possible value. The QLQ-C30 has been designed so that all items in any scale take the same range of values. Therefore, the range of  $RS$  equals the range of the item values. Most items are scored 1 to 4, giving  $\text{range} = 3$ . The exceptions are the items contributing to the global health status / QoL, which are 7-point questions with  $\text{range} = 6$ , and the initial yes/no items on the earlier versions of the QLQ-C30 which have  $\text{range} = 1$ .

Annexe 13. Obtention des scores à partir des données du questionnaire QLQ-C30 (EORTC. 2001)<sup>(74)</sup>

<b>Infections</b>	<b>Nombre d'événements (Taux par exposition en « patient-année »)</b>
Sepsis	6 (0.15)
Pneumonie	4 (0.10)
Neutropénie fébrile	4 (0.10)
Furoncle	4 (0.10)
Infection urinaire	3 (0.08)
Bronchite	3 (0.08)
Herpès	3 (0.08)
Abcès	3 (0.08)
Cellulite	2 (0.05)
Infection voie respiratoire haute	1 (0.02)
Infection voie respiratoire basse	1 (0.02)
Candidose oropharyngée	1 (0.02)
Actinomycose disséminée	1 (0.02)

**Annexe 14. Infections survenus dans l'étude**

<b>Hémorragies</b>	<b>Nombre d'événements (Taux par exposition en « patient-année »)</b>
Epistaxis	10 (0.25)
Gingivorragies	10 (0.25)
Hémorragie buccale	3 (0.08)
Pétéchies	3 (0.08)
Hémorragie cérébrale	2 (0.05)
Hématome péri-orbitaire	2 (0.05)
Non précisée	2 (0.05)
Hémorragie gastro-intestinale	1 (0.02)
Hématurie	1 (0.02)
Hémoptysies	1 (0.02)
Hémorragie conjonctivale	1 (0.02)
Hémorragie hémorroïdaire	1 (0.02)

**Annexe 15. Hémorragies survenues dans l'étude**

**Annexe 16. Fréquence des principaux effets indésirables survenus dans notre étude**

<b>Effets indésirables<sup>1</sup></b>	<b>Pourcentage de patients</b>	
	<b>Tous grades</b>	<b>Grade 3/4</b>
Neutropénie	80.3	76.8
Thrombopénie	62.5	53.6
Anémie	53.6	41.1
Asthénie	55.4	5.4
Constipation	46.4	3.6
Dyspnée	44.6	0
Infection	42.9	28.6
Fièvre	41.1	1.8
Amaigrissement	28.6	3.6
Hémorragie	26.8	19.6
Nausées	25	1.8
Vomissements	23.2	1.8
Réaction au site d'injection	21.4	0
Atteintes cutanées (hors site d'injection)	19.6	0
Diarrhées	17.9	1.8
Toux	17.9	0
Anorexie	16.1	3.6
Arthralgie	16.1	1.8
Douleurs abdominales	14.3	0
Erythème au site d'injection	10.7	0
Vertiges	8.9	0
Céphalées	3.6	0
Allergie	1.8	0

<sup>1</sup> De multiples observations d'un même effet indésirable chez un patient ont été comptées qu'une fois



# Serment

## des

### Apothicairees

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

