



HAL
open science

Utilisation de l'azacitidine dans un service d'hématologie dans le cadre des syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective au CHU de Besançon entre 2016 et 2021

Pierre Loriod

► To cite this version:

Pierre Loriod. Utilisation de l'azacitidine dans un service d'hématologie dans le cadre des syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective au CHU de Besançon entre 2016 et 2021. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04770780

HAL Id: dumas-04770780

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04770780v1>

Submitted on 7 Nov 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2023 - N° 23 – 143

Utilisation de l'azacitidine dans un service d'hématologie dans le cadre des
syndromes myélodysplasiques
Etude rétrospective au CHU de Besançon entre 2016 et 2021

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2024 à 17h
pour obtenir le Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Pierre LORIOD

Né(e) le 18/03/1988 à Besançon

La composition du jury est la suivante :

Président : . Professeur DECONINCK Éric

Directeur de la thèse : . Docteur DESBROSSES Yohan

Juges :
. Dr KROEMER Marie
. M. RENOSI Florian
. Dr DAGUINDAU Etienne

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	

DÉPARTEMENT MÉDECINE

PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2ÈME CYCLE
PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3ÈME CYCLE
PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MÉDECINE
PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

DÉPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3È CYCLE
PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	

DÉPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BÉATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME) COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
PROFESSEUR ELOI MAGNIN	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : KINÉSITHÉRAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
KUBICKI (KINÉSITHÉRAPIE -MONTBÉLAIRD) (MCF)	
YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	

DÉPARTEMENT SCIENCES DES MÉTIERS DE LA RÉÉDUCATION : ERGOTHÉRAPIE/Psychomotricité

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PÉDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DÉPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PÉDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DÉPARTEMENT DE PÉDAGOGIE

PROFESSEUR CLÉMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SÉBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STÉPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (RÉÉDUCATION)	
VÉRONIQUE GRATTARD (RÉÉDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRÉSIDENTE
PROFESSEUR FRÉDÉRIC AUBER	VICE-PRÉSIDENT

CHARGÉS DE MISSIONS

FORMATION CONTINUE COORDINATEURS

MME SYLVIE DEVAUX (MCF)

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

COORDINATEURS

DOCTEUR PHILIPPE MERCET

PROFESSEUR LAURENT TATU

RELATIONS INTERNATIONALES

PROFESSEUR KATY JEANNOT

COORDINATEURS

DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)

DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)

ALUMNI-USB

PROFESSEUR GILLES CAPELLIER

COORDINATEUR

PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRÉSIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

– PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MÉDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Mme	Elisabeth	MONNET	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION (RETRAITE LE 01/11/22)
M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MÉDECINE LÉGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THERAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTÉROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MÉDECINE LÉGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGÉNÉTIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMISE DE LA SANTÉ ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTÉRIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
M.	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE (DÉLÉGATION MISSION D'ÉTUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme	Delphine	WEIL-VERHOEVEN	HEPATOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHÉSIE-RÉANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Anne-Laure	CLAIRET	MCF associé SCIENCES DU MÉDICAMENT
M.	Benoît	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Abdo	KHOURY	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thierry	LEPETZ	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Sophie	PECHOUX	MCF associé DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

Mme Esther

SZWARC

MCF associé SANTÉ AU TRAVAIL

PHARMACIE PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE- OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie- Christine	WORONOFF- LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAÎTRE DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER- SLEKOVEC	HYGIÈNE PRÉVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MÉDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE

Mme Perle **TOTOSON** PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M Lionel **PAZART** PAST PHARMACIE SCIENCES DU MÉDICAMENT

Mme Florence **VAN LANDUYT** PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTÉ

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES DE RÉÉDUCATION ET DE RÉADAPTATION - KINÉSITHÉRAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAÎTRE DE CONFÉRENCES SCIENCES DE RÉÉDUCATION ET DE RÉADAPTATION - KINÉSITHÉRAPIE
Mme	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
Mme	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
Mme	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
Mme	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIÉE - ERGOTHÉRAPIE
Mme	Gaëlle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE
Mme	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHÉRAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

Mme	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGÉE ANGLAIS
Mme	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGÉE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGRÉGÉ ANGLAIS

A Monsieur le Professeur Éric Deconinck

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Etienne Daguindau

Vous avez supervisé mes études et me faites l'honneur de juger ma thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Florian Renosi

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail.

A Madame le Docteur Marie Kroemer

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Docteur Yohan Desbrosses

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse .

Je tiens enfin à remercier toute personne qui a pu, de près ou de loin, m'accompagner ou m'encourager pendant mon parcours et durant ce travail de thèse, en particulier ma femme, Sandra, pour son soutien indéfectible et son immense générosité. Ce que tu m'as donné dépasse largement le cadre de la médecine.

A mes parents, qui m'ont inspirés

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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 !

SOMMAIRE

Remerciements	8
Serment d'hippocrate	9
Sommaire.....	10
Liste des abréviations.....	11
I. Introduction.....	12
II. Patients et méthodes	61
III. Résultats	64
IV. Discussion	86
V. Perspectives.....	95
VI. Conclusion	101
Annexes	102
Références bibliographiques.....	131

Liste des abréviations

Allo-SCT : allogreffe de cellules souches

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos

ASE : Agents stimulant l'érythropoïèse

ATG : globuline anti-thymocyte

AZA : Azacitidine

CCUS : cytopénie clonale de signification indéterminée

CHIP : clonal haematopoiesis of indeterminate potential

CMF : Cytométrie en Flux

EMA : European Medicines Agency

EPO : Erythropoïétine

FDA : Food and Drug Administration

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

Hb : Hémoglobine

HMA : Agents hypométhylants

HR MDS : SMD de haut risque

ICUS : cytopénie idiopathique de signification indéterminée

IDUS : dysplasie idiopathique de signification indéterminée

IPSS : International Prognosis Scoring System

IPSS-R : Système international de notation pronostique révisé

LAM : Leucémie myéloïde aiguë

LR MDS : SMD de bas risque

MAC : Régimes de conditionnement intensifs

MDS : Syndromes myélodysplasiques

MDS-RS : Syndrome myélodysplasique avec sidéroblaste en anneau

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NGS : Next Generation Sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORR : Taux de réponse global

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RBC : Globules rouges

RIC : Allogreffe avec conditionnement atténué

SMP : Syndrome myéloprolifératif

TCS : Greffe de cellules souches

TPO-RA : Agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine

I. Introduction

Première partie : Les syndromes myélodysplasiques

1. Définition et généralités

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales qui proviennent d'une anomalie des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ils se caractérisent par une prolifération excessive de progéniteurs myéloïdes, une maturation anormale et une apoptose accrue, ce qui entraîne des cytopénies malgré une moelle osseuse souvent riche. Ces syndromes présentent un large spectre de manifestations, allant de cytopénies modérées à un risque accru de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Physiopathologiquement, les SMD sont associés à l'accumulation de mutations successives, la première conférant un avantage prolifératif et la seconde une perte de la capacité d'apoptose, facilitant l'évolution vers la LAM dans environ 30 % des cas (1).

Le diagnostic repose sur l'analyse de l'hémogramme, du myélogramme et du caryotype, qui permettent de classer les SMD selon la classification de l'OMS actualisée en 2016 (2). Les personnes âgées de plus de 60 ans sont les plus touchées, tandis que les cas pédiatriques sont rares et souvent liés à des anomalies génétiques constitutionnelles. Souvent, les SMD sont découverts lors d'examens de routine en raison de cytopénies. Outre les cytopénies, la dysplasie morphologique des cellules sanguines de la moelle osseuse est un signe distinctif.

Dans environ deux tiers des cas, la maladie progresse lentement, avec une aggravation progressive des cytopénies, ce qui conduit à une dépendance transfusionnelle et une susceptibilité accrue aux infections. Chez un tiers des patients, la maladie évolue rapidement vers une LAM, qualifiée de phase « pré-leucémique » (3).

2. Epidémiologie, étiologies et facteurs de risque

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies qui affectent principalement les personnes âgées. Leur incidence globale augmente avec l'âge : elle est de 3 cas pour 100 000 habitants par an avant 60 ans, de 20 cas pour 100 000 par an à 70 ans, et de 50 cas pour 100 000 par an à 80 ans, selon des données américaines (4). D'après les informations de l'InVS publiées en 2016, qui analysent la période de 1980 à 2012 en France, les SMD représentent le groupe d'hémopathies myéloïdes le plus courant, avec 42 % des cas, devant les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP). Il est également important de noter une prédominance masculine, avec un sex ratio homme/femme de 1,5, et un âge médian d'apparition de 78 ans chez les hommes et de 81 ans chez les femmes, selon le même rapport (5).

Une large étude, basée sur le registre des SMD de Düsseldorf, a été réalisée afin de valider les propositions de la classification OMS 2016 et de décrire les caractéristiques des nouveaux types de SMD. Ce registre a inclus 3190 patients atteints d'un SMD diagnostiqué à l'hôpital de Düsseldorf entre 1970 et 2015. C'est l'étude récente la plus large nous permettant de décrire la répartition des différents types de SMD (6). Cette répartition est présentée dans la figure 1. Elle illustre également l'incidence croissante des SMD en fonction de l'âge.

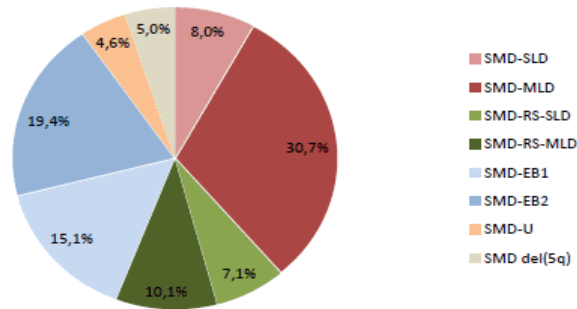


FIGURE 1 : REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES DE SMD D'APRES LE REGISTRE DES SMD DE DÜSSELDORF (D'APRES NEUKIRCHEN ET AL., 2011)

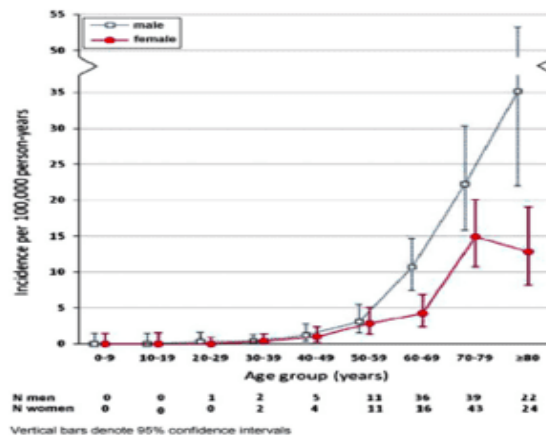


FIGURE 2 : INCIDENCE CROISSANTE DES SMD EN FONCTION DE L'AGE DANS UN REGISTRE ALLEMAND (D'APRES NEUKIRCHEN ET AL., 2011)

Dans la grande majorité des cas, aucune cause évidente n'est identifiée, ce qui conduit à qualifier ces syndromes myélodysplasiques (SMD) de primitifs ou de novo. Toutefois, des SMD secondaires, bien que moins fréquents, peuvent être attribués à l'exposition à des substances toxiques d'origine environnementale, professionnelle ou thérapeutique (7).

Ces SMD peuvent être considérés comme iatrogènes lorsqu'ils surviennent plusieurs années après un traitement chimiothérapeutique pour une autre forme de cancer. Les chimiothérapies les plus souvent associées à ces cas incluent les agents alkylants tels que le melphalan, le cyclophosphamide, le busulfan et le chlorambucil, ainsi que les inhibiteurs de la topo-isomérase II. Environ 10 à 15 % des SMD seraient ainsi liés à des traitements anticancéreux. Ils se manifestent généralement par une pancytopénie accompagnée de dysplasie multi-lignée et présentent un caryotype complexe. Ces formes de SMD sont souvent de mauvais pronostic et évoluent rapidement vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Tableau I. Agents thérapeutiques impliqués dans la survenue de SMD/LA secondaires.

Agents alkylants	Melphalan, cyclophosphamide, nitrosourés, chlorambucil, busulfan, carboplatine, cisplatine, dacarbazine, procarbazine, carmustine, mitomycine C, thiotépa, lomustine, etc.
Radiations ionisantes	Radiothérapie en champs larges incluant la moelle osseuse (abdomen, pelvis).
Agents inhibiteurs de topoisomérase II	Etoposide, doxorubicine, daunorubicine, mitoxantrone, amsacrine, dactinomycine.
Autres agents	Antimétabolites : fludarabine, thiopurines. Poisons du fuseau et taxanes : vincristine, vinblastine, paclitaxel, docetaxel.

Les SMD peuvent également être induits par des irradiations, qu'elles soient à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, principalement par radiothérapie. L'exposition à des radiations environnementales a été clairement établie, notamment lors des bombardements atomiques et de l'accident nucléaire de Tchernobyl. De plus, certains agents cancérigènes et toxiques, tels que les benzènes, les hydrocarbures aromatiques, les solvants, les pesticides et les engrais, ont également été identifiés comme des facteurs de risque. Cependant, il est souvent difficile de déterminer avec précision ces facteurs exogènes en raison d'un manque d'informations sur les doses et la durée d'exposition (8).

Les syndromes de prédisposition génétique aux syndromes myélodysplasiques (SMD) sont rares et souvent sous-estimés, mais leur identification est facilitée par la découverte de gènes associés. Parmi ces syndromes figurent l'anémie de Fanconi, la dyskératose congénitale, le syndrome de Shwachman, le syndrome de Blackfan-Diamond, le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Down. Certains, comme le syndrome de Down, peuvent être détectés dès l'enfance, tandis que d'autres peuvent se manifester à l'âge adulte. La présence de SMD dans une famille, accompagnée de leucémies ou d'autres troubles, peut indiquer une mutation génétique sous-jacente. La distinction entre SMD primitif et secondaire dépend de l'historique clinique et des expositions à des agents toxiques.

Remarque : le terme " dysmyélopoïèse " correspond à la description morphologique des anomalies, alors que le terme " myélodysplasie " correspond à la maladie elle-même.

3. Diagnostique, clinique et circonstances de découverte

Le diagnostic des SMD repose traditionnellement sur une caractérisation clinique et morphologique des anomalies (voir annexe), ainsi que sur des critères génétiques (9,10). La reconnaissance des caractéristiques dysplasiques est cruciale pour le diagnostic des SMD, le seuil recommandé pour la dysplasie étant fixé à 10 % pour toutes les lignées (11). De plus, le nombre de CBC (numération sanguine complète), le pourcentage de myéloblastes (11–14) et le caryotype (15,16) ont traditionnellement représenté les principales variables cliniques et pathologiques contribuant à la stratification du risque (17,18) et ont permis de reconnaître certains sous-types spécifiques aux SMD (19–22).

De plus, l'immunohistochimie peut être utile pour identifier la lignée cellulaire et/ou les aberrations de la maturation cellulaire. Encore une fois, la coloration des marqueurs myéloïdes et lymphoïdes peut aider à détecter l'infidélité de lignée, confirmant ou excluant la présence d'une dysplasie bi- ou tri-lignage ainsi que la détection de l'origine des blastes primitifs et des progéniteurs. À cet égard, la coloration des CD34, CD117, CD33, de la myéloperoxydase et du lysozyme peut aider à quantifier les blastes myéloïdes, la cytométrie en flux multiparamétrique (MFC) peut fournir une précision utile dans le comptage des blastes, outre les résultats précieux sur les caractéristiques immunophénotypiques pathologiques des populations de cellules MDS, bien que cette méthodologie n'ait encore qu'un rôle complémentaire (10) dans ce domaine et qu'elle ne soit pas encore largement utilisée dans le diagnostic des SMD (23). Bien que l'analyse cytogénétique joue un rôle fondamental dans le diagnostic et en particulier le pronostic des patients atteints de SMD (17,18), avec environ la moitié d'entre eux porteurs d'une altération du caryotype (16), les progrès génomiques récents ont apporté une amélioration remarquable dans ce contexte (24). Les progrès génétiques ont démontré au moins une altération génomique oncogénique chez 94% des patients atteints de SMD et ont conduit à la formulation du système de notation pronostique international moléculaire (IPSS-M) (décrit dans la partie « pronostique ») (24), dans lequel des échantillons de diagnostic de développement de 2957 patients atteints de SMD ont été profilés pour des mutations dans 152 gènes impliqués dans les néoplasmes myéloïdes.

Ainsi, d'après la classification OMS 2016 utilisé dans cette thèse pour classer les SMD, les principaux critères diagnostiques sont, au moins une cytopénie sanguine persistante chez une ou plusieurs lignées de cellules du sang périphérique, une dysplasie morphologique dans une ou plusieurs lignées myéloïdes de cellules de la moelle osseuse et un taux de blastes sanguins ou médullaires inférieurs à 20% (Cf. Annexe, tableau 3 et 4). Cependant, un diagnostic de SMD peut également être porté en cas de cytopénies persistantes malgré l'absence de dysplasie, si est mis en évidence une anomalie cytogénétique caractéristique de SMD (la trisomie 8, la del(20q) et la -Y n'étant pas considérées comme des anomalies caractéristiques).

Les sous-types de SMD sont diagnostiqués sur la base du nombre de lignées dysplasiques, de la présence ou de l'absence de sidéroblastes en anneau, du pourcentage de blastes médullaires et du sang périphérique et du type d'anomalie cytogénétique.

Les SMD sont souvent découverts de manière fortuite lors d'un bilan biologique de routine, car ils sont asymptomatiques dans 55% des cas ; le diagnostic est évoqué devant la présence d'une ou plusieurs cytopénies et/ou des signes de dysplasie sur l'hémogramme (souvent réalisé dans le cadre d'un examen de routine). Ainsi, le diagnostic de SMD est souvent envisagé chez des patients asymptomatiques, chez qui une ou plusieurs cytopénies, et plus rarement une macrocytose isolée, sont détectées lors d'un bilan sanguin de routine ou dans le cadre de l'évaluation d'une autre pathologie.

Chez les patients symptomatiques, les signes cliniques, essentiellement liés aux cytopénies (identifiées sur la NFS), sont peu spécifiques, inconstants et de sévérités variables, témoignant d'un syndrome d'hématopoïèse inefficace. Dans 90% des cas il s'agit de signes cliniques en lien avec une anémie, avec une asthénie progressive, une pâleur cutanéomuqueuse, une altération de l'état général, de la tachycardie, voire des douleurs angineuses en fonction de l'état cardiovasculaire du patient. (25). En ce qui concerne les 10% restants ce sont les signes hémorragiques/syndrome hémorragique avec un purpura cutanéomuqueux en lien avec une thrombopénie, ou un problème infectieux lié à la neutropénie et au déficit fonctionnel des granulocytes entraîne une vulnérabilité accrue aux infections, la pneumopathie bactérienne étant la complication infectieuse la plus courante (26). A noter qu'en cas de signes hémorragiques, ceux-ci sont plus intenses que ne le voudrait la numération plaquettaire, du fait de la thrombopathie fréquemment associée et pouvant être aggravé par la prise de traitement anti agrégant plaquettaire.

Parfois, il peut s'agir de problèmes de nature dermatologique ou rhumatologique, ou encore l'expression d'une pathologie systémique, rendant le diagnostic plus délicat.

L'interrogatoire précis est fondamental, toujours en tenant compte de l'âge et des comorbidités, afin de ne pas méconnaître l'ancienneté des symptômes et ainsi apprécier l'évolutivité de la maladie, et connaître les antécédents du patient en termes d'exposition à des agents étiologiques type chimiothérapie ou radiations ionisantes.

L'examen clinique appréciera le retentissement des cytopénies.

Comme cité plus haut, dans 15 à 25% des cas on observe des manifestations extra-hématologiques, et notamment auto-immunes, comme une vascularite des moyens vaisseaux, une atteinte cutanée ou rhumatologique comme une pseudo poly arthrite rhumatoïde, dont la prévalence est significativement plus élevée que dans la population générale (environ 10 à 30 % des cas) (27). Elles touchent plus fréquemment les femmes, avec un âge médian de 70 ans.

Il en existe schématiquement 2 types :

- Les formes systémiques (vascularites et connectivites)
- Les formes avec atteinte d'organe prédominante (dermatoses neutrophiliques (S de Sweet), atteintes rhumatologiques inflammatoires), neuropathies périphériques ou cytopénies auto-immunes (28,29)

Elles peuvent être présentes au diagnostic du SMD ou apparaître secondairement. Les SMD avec dysplasie multilignées et ceux avec excès de blastes de type 1 sont plus souvent concernés.

La splénomégalie est rare dans les SMD. Sa découverte doit faire exclure en premier lieu un syndrome myéloprodysplasique/myéloprolifératif (essentiellement une LMMC) avec monocytose sanguine > 1G/L.

Ainsi, le diagnostic du SMD est avant tout biologique et repose sur 3 examens principaux : L'hémogramme, le myélogramme et l'analyse cytogénétique. En effet, dans l'approche conventionnelle du diagnostic, les mesures clés sont la formule sanguine, le nombre de lignées dysplasiques, la proportion de sidéoblastes en anneau, le pourcentage de blastes médullaires et le type d'anomalie chromosomique. Par ailleurs, grâce à l'utilisation de ces mesures, les diagnostics de SMD sont posés selon les critères de l'OMS, et le système international de notation pronostique révisé (IPSS-R) est alors utilisé pour estimer le risque d'évolution vers la LAM et la survie attendue. Le profilage moléculaire peut considérablement éclairer la prise de décision clinique.

4. Hémogramme, cytologie sanguine et médullaire, et autres étiologies

a) **Données de l'hémogramme**

Au moment du diagnostic, des cytopénies, qu'elles soient isolées ou combinées, sont systématiquement observées, rendant la numération sanguine essentielle pour confirmer des cytopénies chroniques. L'anémie arégénérative, souvent macrocytaire, est la plus fréquente, présente dans 85% des cas. La mesure des réticulocytes est également informative : un nombre réduit indique une anémie arégénérative, suggérant un syndrome myélodysplasique (SMD). Des cas de bicytopénie ou de pancytopénie peuvent survenir, bien que la thrombopénie ou la neutropénie isolée soient plus rares. Le nombre de cytopénies est un facteur de mauvais pronostic selon l'IPSS. La présence de ces anomalies doit inciter à examiner le frottis sanguin pour identifier d'éventuelles anomalies qualitatives qui orienteront le diagnostic (30).

b) **Données cytologiques : identification de la dysmyélopoïèse**

La dysmyélopoïèse se réfère à des anomalies affectant les trois lignées myéloïdes : granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire, connues sous les termes de dysgranulopoïèse, dysérythropoïèse et dysmégacaryopoïèse. Elle constitue un symptôme cytologique distinct du syndrome myélodysplasique (SMD), dont le diagnostic nécessite un myélogramme, souvent plus informatif que l'hémogramme. Dans certains cas, une biopsie ostéomédullaire peut être nécessaire pour diagnostiquer des formes hypoplasiques ou fibrosées de SMD. Des recommandations ont été établies par le Groupe International de Travail sur la Morphologie des SMD pour définir ces anomalies qualitatives.

c) **Autres étiologies de dysmyélopoïèse**

Il est important d'interpréter avec prudence les signes de dysmyélopoïèse dans le sang périphérique, car ils ne sont pas spécifiques au syndrome myélodysplasique (SMD). Cette condition peut également résulter d'autres problèmes de santé, comme des carences en vitamines B12 et B9, une carence en cuivre, des expositions à des métaux lourds, des infections sévères, ou certains traitements médicaux. La disparition des anomalies après l'arrêt de la thérapie ou la résolution d'une pathologie indique leur

non-spécificité. Si les cytopénies persistent, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour envisager un SMD. De plus, le syndrome VEXAS, identifié récemment, présente des vacuoles spécifiques et est classé comme une entité distincte des SMD (31).

Il convient également de noter que la présence de quelques blastes circulants, dont certains peuvent présenter des corps d'Auer, peut être mise en évidence sur le frottis sanguin. Il est important de les rechercher et de les dénombrer avec soin, en déterminant leur pourcentage sur un nombre suffisant de leucocytes, soit au moins 200 selon les recommandations de l'OMS (32). La cytologie sanguine permet d'orienter le diagnostic, mais c'est seulement après l'étude cytologique d'un frottis médullaire de qualité que le diagnostic pourra être confirmé.

d) Quantification de la dysmyélopoïèse avec décompte des blastes sanguins et médullaires

Selon l'OMS, pour détecter des anomalies qualitatives, il est recommandé d'évaluer au moins 30 mégacaryocytes, 200 éléments de la lignée granuleuse et 200 érythroblastes. La dysmyélopoïèse est significative si 10 % des éléments d'une lignée présentent des anomalies cytologiques. Par exemple, un excès de sidéroblastes en couronne est noté à partir de 15 % des érythroblastes, ou 5 % en cas de mutation du gène SF3B1. Le décompte des blastes est crucial pour classer les syndromes myélodysplasiques (SMD), avec un seuil d'excès de blastes entre 5 % et 19 %, et 20 % indiquant une leucémie aiguë.

e) Quantification de la dysmyélopoïèse et décompte des blastes sanguins et médullaires

Selon l'OMS, l'évaluation des anomalies qualitatives doit se faire sur un échantillon de 30 mégacaryocytes, 200 éléments de la lignée granuleuse et 200 érythroblastes. La dysmyélopoïèse est significative si au moins 10 % des éléments d'une lignée présentent des anomalies cytologiques. Un excès de sidéroblastes en couronne est défini par 15 % des érythroblastes, ou 5 % en cas de mutation du gène SF3B1 (33). Le décompte des blastes, essentiel pour la classification des syndromes myélodysplasiques (SMD), doit être effectué sur 200 éléments dans le sang et 500 dans la moelle pour minimiser les erreurs (34). Un excès de blastes est défini par un pourcentage de 5 à 19 %, tandis qu'un taux supérieur à 20 % indique une leucémie aiguë. Environ un quart des patients présentent un excès de blastes, qui peuvent être indifférenciés, myéloblastes ou monoblastes.

f) Analyse médullaire

Il est informatif et fait le diagnostic dans au moins 2/3 des cas. Dans les cas restants, il est sensiblement normal et peu contributif (surtout dans les formes peu évoluées) : un second examen réalisé 4 à 6 mois plus tard est souvent contributif. Il s'agit de l'élément essentiel du diagnostic de SMD, au même titre que la LAM. L'examen du frottis médullaire fournit des informations sur la richesse de la MO, sur la présence de blastes et les anomalies morphologiques des différentes lignées myéloïdes. C'est l'étude de ces critères qui va permettre de confirmer le diagnostic de SMD.

En règle générale la moelle est de cellularité normale ou augmentée, ce qui contraste avec les cytopénies périphériques et est le témoin d'une hématopoïèse inefficace, d'où le terme parfois utilisé de « pancytopénie à moelle riche ». On retrouve cependant chez 10% des patients une moelle hypoplasique, rendant le diagnostic différentiel difficile entre une aplasie médullaire, une myélofibrose ou un véritable SMD à moelle pauvre, correspondant le plus souvent à des SMD secondaires radio ou chimio-induite. Une biopsie ostéo-médullaire peut trouver un intérêt dans ces cas de SMD hypocellulaires afin notamment d'instaurer un traitement spécifique pour ce type particulier de SMD (35), où dans les cas d'aspiration médullaire impossible. Elle est peu réalisée en pratique car elle ne permet pas de classer le SMD.

Les blastes ont le plus souvent l'aspect de myéloblastes peu différenciés (ni granulations ni corps d'Auer, souvent négatifs pour la myéloperoxydase). Le décompte des blastes inclut les blastes indifférenciés + myéloblastes + monoblastes. Les mégacaryoblastes et les proérythroblastos ne sont pas inclus dans le décompte des blastes pour le classement OMS. L'analyse du myélogramme après coloration de May-Grünwald-Giemsa permet de rechercher des signes de dysmyélopoïèse des 3 lignées. A noter, les lignées dysplasiques observées ne correspondent pas nécessairement à celles pour lesquelles on a noté des cytopénies en périphérie.

D'après la classification OMS, on retient la dysmyélopoïèse d'une lignée lorsqu'au moins 10% des cellules de cette lignée sont morphologiquement anormales (34). On s'attachera tout particulièrement à rechercher des blastes. L'analyse d'un frottis médullaire après coloration de Perls permet d'évaluer les réserves en fer contenues dans les macrophages, mais surtout de rechercher la présence de sidéroblastes, dont les sidéroblastes en couronne (ring sideroblasts, RS), définis par la présence de grains d'hémosidérine autour du noyau. Dans la classification OMS 2016, la présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne fait classer le SMD dans la catégorie SMD-RS (ou au moins 5% si SF3B1 est muté) (34). Il offre également la possibilité d'effectuer des examens complémentaires diagnostiques et pronostiques (caryotype, biologie moléculaire, cytométrie en flux), et permet ainsi d'éliminer d'autres diagnostics.

Signes de dysmégacaryocytopoïèse
- <i>Anomalies nucléaires</i> : noyau hypo- voire monolobé, bi- ou multinucléarité
- <i>Anomalies cytoplasmiques</i> : vacuoles cytoplasmiques, anomalies de coloration du cytoplasme
- <i>Anomalies de taille des éléments</i> : micromégacaryocytes, mégacaryocytes de taille réduite ou de trop grande taille
Signes de dysérythropoïèse
- <i>Anomalies nucléaires</i> : irrégularité nucléaire, mitoses, multinucléarité, multilobulation du noyau, gigantisme nucléaire, noyau pycnotique, karyorrhexis, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique
- <i>Anomalies cytoplasmiques</i> : ponctuations basophiles, anomalies de coloration (cytoplasme feuilleté, par défaut d'hémoglobinisaton), vacuoles, expansions cytoplasmiques, corps de Jolly
- <i>Anomalies de taille des éléments</i> : macroérythroblastos/mégaloblastos
Signes de dysgranulopoïèse
- <i>Anomalies nucléaires</i> : hyposégmentation du noyau, parfois d'aspect pseudo-Pelger ou en bissac, hypersegmentation irrégulière, projections nucléaires, anomalies de condensation de la chromatine, binucléarité
- <i>Anomalies cytoplasmiques</i> : hypo- voire dégranulation, hypergranularité (grains azurophiles), persistance de basophilie (corps de Döhle), présence de granulations pseudo-Chediak, de corps d'Auer, de vacuoles cytoplasmiques
- <i>Anomalies de taille des éléments</i> : macropolycytes, éléments de taille réduite
- <i>Dysmyélopoïèse sur d'autres cellules</i> : éosinophiles, basophiles, mastocytes, monocytes...
Blastose
Présence de blastos <20%, incluant blastos indifférenciés, myéloblastos et monoblastos
Coloration de Perls
Présence de sidéroblastos en couronne

TABLEAU 2 : PRINCIPAUX SIGNES DE DYSMEYELOPOÏÈSE OBSERVÉS SUR LE MYÉLOGRAMME DE PATIENTS ATTEINTS DE SMD, D'APRÈS RAUH MJ ET AL., 2014

NB : Voir annexe, tableau 3 pour « Signes de dysmyélopoïèse spécifiques » selon l’IWGM-MDS

5. Analyse cytogénétique

Le caryotype joue un rôle central dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques (SMD) en confirmant la présence de clones pathologiques via la détection d'anomalies cytogénétiques. Ces anomalies ont également une valeur pronostique et orientent les choix thérapeutiques (36). L'hématopoïèse clonale caractéristique des SMD est identifiée par des techniques cytogénétiques conventionnelles et moléculaires, telles que l'hybridation in situ par fluorescence (FISH). Le caryotype est réalisé à partir de cultures médullaires conformément aux recommandations de l'ISCN, et il est essentiel d'analyser au moins 20 mitoses pour qu'il soit concluant (37).

Les anomalies cytogénétiques, présentes dans environ 50 % des SMD primaires et 80 % des SMD secondaires, affectent principalement les chromosomes 5, 7 et 8, représentant 70 % des anomalies observées. En raison de la diversité des anomalies, seules les plus fréquentes, comme -5/5q-, -7/7q-, +8, 20q-, -Y et les caryotypes complexes, ont un impact pronostique bien établi.

L'IPSS-R (International Prognostic Scoring System – Revised) a affiné l'évaluation des anomalies rares grâce à l'analyse de 7 012 patients non traités ou ayant reçu des soins de support. Cette révision permet une meilleure classification pronostique des patients atteints de SMD. Enfin, le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) recommande systématiquement la réalisation d'un caryotype médullaire pour le diagnostic des SMD, sauf chez les patients très âgés pour qui cela n'aurait pas d'impact thérapeutique (38) (tableaux 4 et 5 dans l'annexe résumant les recommandations du GFCH pour la cytogénétique des SMD avec caryotype obligatoire sur moelle).

Le tableau 3 ci-dessous décrit la répartition et la fréquence de ces anomalies au moment du diagnostic des SMD. En cas de diagnostic difficile, notamment en l'absence de critères morphologiques clairs au myélogramme, la détection d'une de ces anomalies chromosomiques récurrentes peut aider à établir le diagnostic de SMD en cas de cytopénies d'origine inconnue (38).

En cas d'échec du caryotype (nombre de mitoses insuffisant), il faut renouveler le prélèvement médullaire et/ ou avoir recours à la FISH (39). Le recours à la FISH est également indiqué devant des cytopénies, chez un sujet jeune, pour éliminer une monosomie 7 qui représente un facteur de mauvais pronostic indépendant (40). Les indications majeures de la FISH sont orientées par le caryotype lui-même (voir annexe, partie « cytogénétique »)

Les gènes les plus fréquemment mutés dans les SMD sont : SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53, et EZH2.

<i>Anomalies cytogénétiques</i>	<i>SMD</i>	<i>SMD secondaires</i>
Non équilibrées		
+8*	10 %	
-7 ou del(7q)	10 %	50 %
-5 ou del(5q)	10 %	40 %
del(20q)*	5-8 %	
-Y*	5 %	
i(17q) ou t(17p)	3-5 %	
-13 ou del(13q)	3 %	
del(11q)	3 %	
del(12p) ou t(12p)	3 %	
del(9q)	1-2 %	
idic(X)(q13)	1-2 %	
Équilibrées		
t(11;16)(q23;p13.3)		3 %
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2 %
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1 %	
t(2;11)(p21;q13)	1 %	
inv(3)(q21q26.2)	1 %	
t(6;9)(p23;q34)	1 %	

TABLEAU 3 : FREQUENCES DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES DECRITES AU DIAGNOSTIC DES SMD. (P : BRAS COURT DU CHROMOSOME, Q : BRAS LONG DU CHROMOSOME) (ECLACHE ET AL. - 2016 - CYTOGENETIC PLACE IN MANAGING MYELODYSPLASTIC SYNDROMES)

* La présence de ces anomalies comme seule anomalie cytogénétique, et en l'absence de critère morphologique de dysplasie suffisant au myélogramme, n'est pas considérée comme spécifique pour le diagnostic de SMD. Dans le cas de cytopénies persistantes d'origine indéterminée, les autres anomalies cytogénétiques sont considérées comme des arguments en faveur du diagnostic de SMD même en l'absence d'anomalie morphologique.

6. Analyse moléculaire

La grande majorité des SMD présentent une ou plusieurs mutations impliquées dans divers mécanismes de régulation cellulaire. Les techniques de biologie moléculaire permettent de détecter de nombreuses mutations sur différents gènes chez les patients atteints de SMD (voir annexe, figure 1). Le principal intérêt est actuellement pronostique, certaines mutations étant associées à un risque de progression (41). Cependant, la valeur pronostique des anomalies décelées n'est pas toujours établie et aucune anomalie moléculaire n'est constante ni spécifique des SMD. La mise en évidence de mutation(s) peut avoir également un intérêt thérapeutique (indication d'allogreffe de moelle osseuse, nouveaux traitements comme les inhibiteurs d'IDH1/2, résistance à l'AZA) mais aussi diagnostique, notamment dans les SMD avec sidéroblastes en couronnes (mutation de SF3B1 dans 80% des cas) ou encore devant une dysplasie modérée. Ainsi, les méthodes de biologie moléculaire facilitent l'identification de diverses mutations sur plusieurs gènes chez les patients souffrant de SMD. Néanmoins, la signification pronostique des anomalies détectées n'est pas systématiquement confirmée, et aucune anomalie moléculaire n'est à la fois constante et spécifique aux SMD.

Certaines anomalies moléculaires sont récurrentes dans les SMD avec une fréquence mutationnelle variable et une association variable. Ces gènes mutés codent pour des protéines impliquées dans divers processus :

- La régulation épigénétique de la transcription (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1, IDH2, UTX)
- L'épissage des pré-ARN messagers (SF3B1 muté dans 80 % des anémies sidéroblastiques, SRSF2, ZRSF2, U2AF1)
- La transcription (RUNX1, TP53, ETV6, BCOR)
- Ou plus rarement les gènes des cohésines (STAG1, STAG2, RAD21, SMC1, SMC3A)

Une compréhension détaillée du paysage mutationnel du SMD a donc émergé au cours des 10 dernières années, d'abord avec l'avènement des réseaux de polymorphismes mononucléotidiques à haute résolution et, ensuite, avec des méthodes permettant le séquençage du génome entier et de l'exome entier (NGS), permettent actuellement de détecter des mutations récurrentes dans les cellules médullaires dans la plupart des cas de SMD et, avec cette approche, jusqu'à 90 % des patients présentent une mutation somatique dans au moins un gène. Seuls quelques gènes sont systématiquement mutés chez > 10 % des patients atteints de SMD, alors qu'une longue queue de 40 à 50 gènes sont mutés moins fréquemment (<5 % des cas). La classification de l'OMS de 2016 pour les SMD ne prend pour l'instant en compte que la recherche de mutations sur le gène SF3B1, qui sont associées à la présence de sidéroblastes en couronne. Cependant, il est probable que les données provenant du NGS seront intégrées à l'avenir dans les critères de diagnostic des SMD, ainsi que pour l'évaluation du pronostic et le choix des traitements. On peut le voir notamment lorsque l'on intègre certaines mutations avec les catégories de risque de l'IPSS-R, et l'impact que celle-ci peuvent avoir sur la survie globale (Voir annexe, tableau 6).

Bien que le nombre de gènes conducteurs dans le SMD soit important, ceux-ci peuvent être organisés en un nombre limité de catégories, correspondant au processus cellulaire impliqué : facteurs d'épissage de l'ARN, régulateurs épigénétiques, composants de la cohésine, facteurs de transcription, réponse aux dommages de l'ADN et transduction du signal (illustré figure 3)

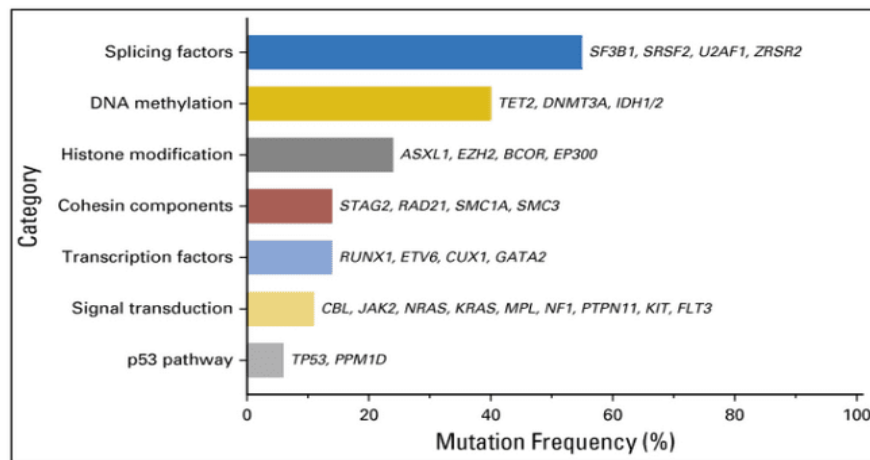


FIGURE 3. LES GENES MUTES DE MANIERE RECURRENTE DANS LE SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE (SMD) PEUVENT ETRE ORGANISES EN UN NOMBRE LIMITE DE CATEGORIES BIOLOGIQUES. LES FREQUENCES DE MUTATION ESTIMEES AU SEIN D'UNE POPULATION NON SELECTIONNEE DE PATIENTS ATTEINTS DE SMD SONT AFFICHEES, AVEC DES EXEMPLES DES GENES LES PLUS FREQUEMMENT IMPLIQUES DANS CHAQUE CATEGORIE REPORTEES A DROITE DE CHAQUE BARRE. LES DONNEES PROVIENNENT DE PAPAEMMANUIL ET AL, HAERLACH ET AL, ET RC LINDSLEY (CHIEREGHIN ET AL., OCTOBRE 2016).

a) Analyses immunophénotypiques et autres examens biologiques

Les anomalies phénotypiques des cellules myéloïdes sont fréquentes dans les SMD, mais leur détection par cytométrie en flux (CMF) est complexe. Afin d'améliorer le diagnostic, notamment lorsque la dysplasie est incertaine et que le caryotype est normal, des scores basés sur l'analyse CMF ont été développés. Ces scores reposent sur la détection d'anomalies d'expression d'antigènes ou de maturation cellulaire. L'un des scores les plus utilisés est le score d'Ogata (voir dans annexe) (42,43), qui analyse la lignée granuleuse et lymphoïde et repose sur un panel minimal de trois anticorps. Ce score révèle plusieurs caractéristiques des SMD, comme la diminution des progéniteurs B CD19+ CD34+ et une anomalie d'expression du CD45 sur les cellules CD34+. Il a été enrichi pour améliorer sa sensibilité.

En complément, des travaux ont exploré les anomalies de la lignée érythroblastique, qui est cruciale puisque l'anémie est l'une des manifestations cliniques les plus courantes des SMD. Des études ont montré des variations de l'expression des marqueurs CD71 et CD105, liés à l'homéostasie du fer et à l'érythropoïèse inefficace (44). Récemment, un panel de CMF a permis de créer le RED-score, qui évalue la dysérythropoïèse par l'analyse des coefficients de variation des marqueurs CD36 et CD71 en relation avec le taux d'hémoglobine (voir annexe) (45). Il met en lumière une dysérythropoïèse en examinant les coefficients de variation de l'expression des marqueurs CD36 et CD71 sur les érythroblastes, en lien avec le taux d'hémoglobine. Un score RED supérieur ou égal à 3 est associé à un diagnostic de SMD avec une sensibilité de 77 %.

Ainsi, l'analyse phénotypique des différentes lignées cellulaires de la moelle osseuse, par CMF, est un outil précieux pour affiner le diagnostic des SMD, comme recommandé par l'OMS.

b) Autres examens biologiques (Voir annexe)

Parmi les examens obligatoires :

- Le dosage sérique de l'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire 1 car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante ;
- La ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel chez les patients de risque faible ou intermédiaire 1, pour évaluer et suivre l'hémosidérose transfusionnelle ;
- À visée de diagnostic différentiel, dans les formes sans excès de blastes, il faut éliminer une cause supplémentaire d'anémie par la sidéremie et la transferrinémie, le dosage des folates sériques et érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique, la créatininémie, le bilan biologique hépatique, la recherche d'un syndrome inflammatoire, la bilirubinémie et l'haptoglobulinémie, le dosage de la TSH et les sérologies VIH, hépatites B et C ;
- Le phénotypage érythrocytaire est indispensable chez tous les patients ;
- Le typage HLA du patient âgé de moins de 65 ans et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe est une option thérapeutique envisagée à un moment ou un autre de l'évolution des SMD.

Parmi les examens recommandés ou en cours d'évaluation :

- Déjà cité, l'immunophénotypage du sang et de la moelle : devant une suspicion de SMD, avec caryotype normal et signes dysplasiques médullaires faibles et avec absence d'excès de blastes, la cytométrie en flux peut sensibiliser l'évaluation de la dysplasie par la mise en évidence de modifications d'intensité des marqueurs de maturation granuleuse et érythrocytaire. Les anomalies phénotypiques des cellules myéloïdes, tant sanguines que médullaires, sont fréquentes dans les SMD. Toutefois, les anomalies à identifier par cytométrie en flux (CMF) sont nombreuses et souvent difficiles à quantifier. Afin de renforcer le diagnostic de SMD, en particulier lorsque la dysplasie est incertaine et que le caryotype est normal, des scores basés sur l'analyse par CMF des cellules médullaires ont été élaborés. Ces scores se fondent sur la détection d'une expression anormale d'antigènes membranaires ou sur des anomalies liées au processus de maturation.
- La recherche d'un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est recommandée dans les SMD hypoplasiques par l'étude en cytométrie en flux des marqueurs CD59 et CD55 sur les populations granulocytaires du sang et de la moelle (46). Dans le cas de critères insuffisants pour le diagnostic de SMD : caryotype normal, dysplasie médullaire inférieure à 10 % des cellules d'une lignée, cytopénies à la limite supérieure des seuils et en dehors de toute autre cause de cytopénie ; on définit les ICUS (Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance) ou en dehors de toute autre cause de dysplasie, les IDUS (Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance) (47). Ces catégories « pré-malignes » doivent être surveillées sur l'évolution de leur cytopénies et cytologie médullaire à la recherche d'un SMD.

7. Classification des SMD

Le principe de la classification OMS est de combiner les informations cytologiques (évaluation de la dysplasie, compte de blastes), cliniques et cytogénétiques pour conduire au diagnostic de SMD.

La classification des SMD repose sur la classification OMS 2008 (voir annexe) récemment revisitée avec la classification OMS 2016 (2). En 1976, la classification FAB des leucémies aiguës décrit les SMD comme étant des pathologies pré-leucémiques. Cette 1^{re} classification différencie l'AREB (anémie réfractaire avec excès de blaste) et la LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique). En 1982, la première classification FAB dédiée à la myélodysplasie décrit de nouvelles entités: anémie réfractaire (AR), AR avec sidérobastes en couronne (RARS = *refractory anemia with ring sideroblast*) et AREB en transformation (AREB-t) avec 20 à 30 % de blastes médullaires (48)(Voir annexe, tableau 8 pour « évolution de la terminologie des SMD selon les classifications). En 2001, la première classification

OMS redéfinit les AREB et AREB-t en AREB-1 (avec 5 à 9 % de blastes médullaires) et AREB-2 (avec 10 à 19 % de blastes médullaire), la LAM étant défini par la présence d'au moins 20 % de blastes médullaires. Apparaissent également dans cette classification : les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) et temporairement l'entité CRDM avec sidéroblastes en couronne (CRDM-SC) qui disparaît de la classification suivante, les SMD inclassables et les SMD associées à une délétion 5q isolée (49). La classification OMS 2008 (voir annexe) inclue l'AR dans l'entité cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU) avec la thrombopénie réfractaire et la neutropénie réfractaire (TR et NR) (Voir dans l'annexe). La nouvelle classification OMS 2016 reclasse les SMD en SMD avec dysplasie d'une seule lignée, SMD avec dysplasie multilignée, SMD avec sidéroblastes en couronne avec dysplasie d'une seule lignée ou avec dysplasie multilignée, SMD avec délétion 5q isolée, SMD avec excès de blaste 1 et 2 selon la blastose médullaire, SMD inclassables (avec 1 % de blastes périphériques ; avec dysplasie d'une seule lignée et pancytopénie ; défini par les anomalies cytogénétiques) et l'entité provisoire, cytopénie réfractaire de l'enfant (2) (Voir annexe : « Evolution des systèmes de classification des SMD »). Elle élimine les termes d'anémie ou de cytopénie réfractaires. Ces syndromes sont désormais définis par l'atteinte d'une ou plusieurs lignées (SMD-UL ou SMD-ML) ou par la présence de plus de 15% de sidéroblastes en couronnes. On voit que l'un des critères essentiels reste le pourcentage de blastes médullaires, permettant de classer les SMD en fonction de leur excès de blastes : sans excès (< 5%), avec excès de type I (5-9%), de type II (10-19%), et un excès supérieur à 20% qui indique une leucémie aiguë. La délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del(5q)) définit un sous-type spécifique des SMD, caractérisé par la présence de cette anomalie cytogénétique, souvent accompagnée d'une anémie macrocytaire, d'une thrombocytose et de l'absence d'excès de blastes. Ce sous-type touche principalement les femmes et se distingue morphologiquement par des mégacaryocytes de taille normale mais présentant des noyaux hypo- ou unilobés. La del(5q) peut être présente seule ou associée à d'autres anomalies, à l'exception de la perte du chromosome 7 ou de la délétion 7q (50).

Pour qu'un SMD soit diagnostiqué, il est nécessaire qu'au moins une cytopénie soit présente (51). De plus, il faut observer, lors de l'étude cytologique des lignées hématopoïétiques sur le myélogramme, des anomalies morphologiques dysplasiques significatives sur au moins l'une des trois lignées myéloïdes (seuil de 10% de cellules d'une lignée).

Ainsi, la classification OMS 2016 distingue plusieurs sous-types de syndromes myélodysplasiques en s'appuyant sur différents critères :

- Le nombre de cytopénie(s) sanguine(s) avec des seuils définis (hémoglobine < 10 g/dL, plaquettes < 100 G/L et polynucléaires neutrophiles < 1,8 G/L) ;
- Le nombre de lignée(s) myéloïde(s) dysplasique(s) au niveau médullaire ;
- Le pourcentage de blastes sanguins et médullaires ;
- La présence de corps d'Auer ;
- Le pourcentage de sidéroblastes en couronne ;
- La présence d'une mutation sur le gène codant pour la protéine SF3B1 ;
- La présence d'une del(5q) au caryotype.

D'autres critères sont indispensables pour poser le diagnostic de SMD :

- Un compte de blastes sanguins et médullaires < 20 %. Dans le cas contraire, le diagnostic retenu sera celui d'une leucémie aiguë ; -
- Un compte de monocytes sanguins < 1 G/L. Dans le cas contraire, le diagnostic évoqué sera celui d'un syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP) de type leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Elle distingue les entités suivantes :

- SMD avec dysplasie unilignée (MDS-SLD)
- SMD avec dysplasie multilignée ((MDS-MLD)
- SMD – sidéroblastes en couronne (RS : *ring sideroblasts*) avec dysplasie unilignée (MDS-RS-SLD)
- SMD – RS avec dysplasie multilignée (MDS-RS-MLD)
- SMD – Excès de blastes (EB) avec dysplasie unilignée (MDS-EB-1)
- SMD – EB avec dysplasie multilignée (MDS-EB-2)
- Syndrome 5q-
- SMD inclassables dont les ICUS : *idiopathic cytopenia of undetermined significance*.

Pathologie	Lignée dysplasique	Cytopénies	% Sidérolastes en couronnes médullaires	% Blastés médullaires (BM) et sanguins (BS)	Caryotype
SMD avec dysplasie unilignée	1	1-2	< 15 % < 5 % si <i>SF3B1</i> muté	BM < 5 % BS < 1 %	Non spécifique
SMD avec dysplasie multilignée	2-3	1-3	< 15 % < 5 % si <i>SF3B1</i> muté	BM < 5 % BS < 1 %	Non spécifique
SMD avec <i>del(5q)</i> isolée	1-3	1-2	Absence	BM < 5 % BS < 1 %	<i>del(5q)</i> isolée +/- 1 autre anomalie (sauf <i>del(7q)</i> ou – 7)
SMD avec présence de sidéroblastes en couronne. (SMD-SC)					
SMD-SC avec dysplasie unilignée	1	1-2	≥ 15 % ≥ 5 % si <i>SF3B1</i> muté	BM < 5 % BS < 1 %	Non spécifique
SMD-SC avec dysplasie multilignée	2-3	1-3	≥ 15 % ≥ 5 % si <i>SF3B1</i> muté	BM < 5 % BS < 1 %	Non spécifique
SMD avec excès de blastes (SMD-EB)					
SMD-EB I	0-3	1-3	Absence	BM = 5-9 % ou BS = 2-4 %	Non spécifique
SMD-EB II	0-3	1-3	Absence	BM = 10-19 % ou BS : 5-19 %	Non spécifique
SMD inclassables (MDS-U)					
Basé sur le caryotype	0	1-3	< 15 %	BM < 5 % BS < 1 %	Anomalie spécifique cf : tableau 1
1 % blastés sanguins	1-3	1-3	Absence	BM < 5 % BS = 1 %	Non spécifique
Dysplasie unilignée + pancytopénie	1	3	Absence	BM < 5 % BS < 1 %	Non spécifique

TABLEAU 4 : CRITERES DE LA CLASSIFICATION DES SMD, OMS 2016 (ARBER ET AL., 2016)

Voir annexe : Classification des SMD actuelle et passée

a) Les nouveautés de la classification 2022

Depuis 2017, les progrès en génétique moléculaire ont conduit à l'émergence de nouveaux outils de diagnostic et de deux classifications des SMD : l'OMS-5 et l'ICC. En 2022, l'OMS a remplacé le terme « syndromes » par « néoplasmes myélodysplasiques » et a subdivisé ces néoplasmes en deux catégories selon des critères génétiques ou morphologiques, introduisant aussi des distinctions entre les MDS à faible et à forte explosion. L'ICC, quant à elle, a défini les MDS avec excès de blastes selon des critères spécifiques.

Ces nouvelles classifications, bien que similaires, ont des implications importantes pour le diagnostic et la gestion des SMD. Elles intègrent notamment des critères pronostiques plus précis, prenant en compte la réponse au traitement initial et l'évaluation précoce de la maladie résiduelle minimale (MRD). La présence ou l'absence de MRD peut ainsi influencer la reclassification des patients et orienter les décisions thérapeutiques.

b) La classification OMS 2022

Une nouvelle version de la classification OMS a été proposée en 2022 (voir annexe « Classification des SMD selon la 5e édition de la classification OMS 2022 »). Les néoplasies myélodysplasiques (dénommées par le signe « MDS » pour myélodysplasiques) sont à présent scindées en deux groupes, les MDS avec anomalies génétiques caractérisantes et les MDS définis morphologiquement (tableau II dans l'annexe). La quantification de la blastose sanguine et médullaire reste un prérequis majeur pour cette nouvelle classification. Comme évoqué précédemment, seules les anomalies à type de délétion 5q, de mutations du gène SF3B1 et d'anomalies bi-alléliques de TP53 définissent les MDS avec anomalies génétiques caractérisantes. Les MDS définis morphologiquement comprennent deux nouvelles entités histologiques, les MDS hypoplasiques et les MDS avec fibrose médullaire, nécessitant la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire pour leur caractérisation. Les MDS sont séparés selon la quantification de la blastose sanguine et médullaire en MDS avec blastose faible (pour « MDS with low blasts ») et MDS avec blastose élevée (pour « MDS with increased blasts »), selon les seuils précédemment admis (52). La distinction entre dysplasie uni- ou multilignée n'est plus prise en compte dans la classification et devient donc optionnelle. La catégorie des « SMD inclassables » apparue en 2001 (38,53,54) qui correspondaient majoritairement aux situations de dysmyélopoïèse non significative associée à des anomalies cytogénétiques présomptives de SMD disparaît car ces situations se retrouvent à présent intégrées dans l'entité CCUS proposée dans cette nouvelle classification.

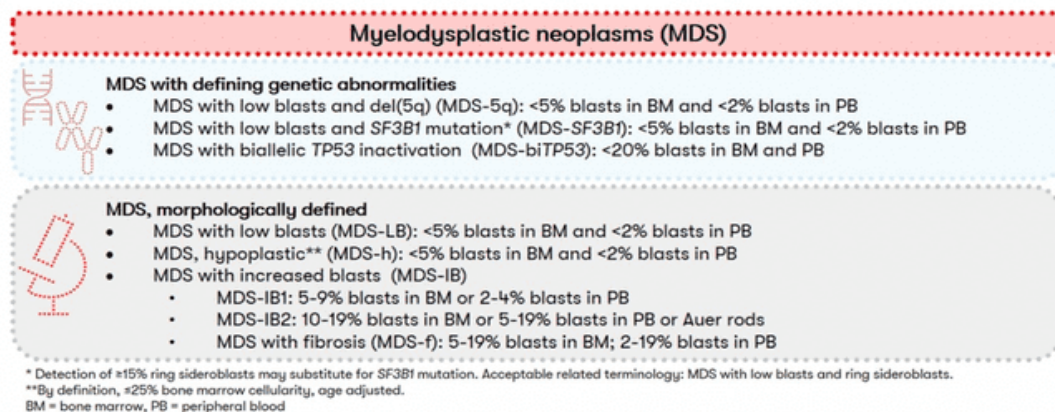


FIGURE 4 : CLASSIFICATION MDS SELON L'OMS 2022 BASEE SUR L'ALTERATION GENETIQUE ET LA DEFINITION MORPHOLOGIQUE (OMS 2022)

Comme évoqué précédemment, seules les anomalies à type de délétion 5q, de mutations du gène SF3B1 et d'anomalies bi-alléliques de TP53 définissent les MDS avec anomalies génétiques caractérisantes

Les MDS définis morphologiquement comprennent deux nouvelles entités histologiques, les MDS hypoplasiques et les MDS avec fibrose médullaire, nécessitant la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire pour leur caractérisation. Les MDS sont séparés selon la quantification de la blastose sanguine et médullaire en MDS avec blastose faible (pour « MDS with low blasts ») et MDS avec blastose élevée (pour « MDS with increased blasts »), selon les seuils précédemment admis. La distinction entre dysplasie uni- ou multilignée n'est plus prise en compte dans la classification et

devient donc optionnelle. La catégorie des « SMD inclassables » apparue en 2001 (31,55) qui correspondaient majoritairement aux situations de dysmyélopoïèse non significative associée à des anomalies cytogénétiques présomptives de SMD disparaît car ces situations se retrouvent à présent intégrées dans l'entité CCUS proposée dans cette nouvelle classification. Par ailleurs, l'hématopoïèse clonale est reconnue comme une catégorie d'état de maladie myéloïde précurseur. CHIP et le CUSC sont formellement définis.

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and SF3B1 mutation ^a (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more TP53 mutations, or 1 mutation with evidence of TP53 copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for SF3B1 mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.
^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.
 BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.

TABEAU 5 : CLASSIFICATION OMS 2022 DES SMD

c) La classification ICC 2022

Les propositions de la classification ICC publiée elle aussi en 2022 (56) sont convergentes sur de nombreux éléments (tableau III). Ainsi la présence des anomalies génétiques conduit à la définition des entités MDS-del(5q), MDS-SF3B1 et des MDS avec mutation du gène TP53. L'une des différences majeures porte sur l'importance d'un excès de blastes entre 10 et 19 % qui conduit à classer l'entité en forme frontalière entre SMD et leucémie aiguë myéloïde (LAM), l'entité MDS-EB2 étant supprimée. Ce point a également fait l'objet d'une discussion dans la classification OMS 2022 mais le seuil de 20 % a été maintenu pour distinguer SMD et LAM (55). Pour les formes sans excès de blastes, la distinction entre les entités avec dysplasie unilignée ou multilignée est préservée. La catégorie « inclassable » est également supprimée mais une nouvelle entité « MDS sans dysplasie » apparaît pour les situations de dysmyélopoïèse non significative associée à une monosomie 7 ou une délétion 7q ou un caryotype complexe qui ne peuvent donc être considérées comme des CCUS. Comme évoqué précédemment et dans ce contexte, la découverte d'une anomalie somatique avec une fréquence d'allèle variant comprise entre 2 et 10 % classe le patient en CMUS ou CCMUS en cas de cytopénie(s) associée(s).

8. Diagnostics différentiels

Malgré des critères diagnostiques en apparence précis, la caractérisation de certaines hémopathies myéloïdes peut se heurter à certaines difficultés :

- La distinction entre SMD hypoplasiques et aplasies médullaires idiopathiques ou constitutionnelles, bien que la biologie moléculaire pourrait aider (mutations BCOR ou PIGA vs mutations d'épissage) ;
- Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs ou SMD/SMD comme la LMMC ;
- La difficile quantification des blastes, en particulier en présence d'un excès d'érythroblastes, permettant de distinguer SMD-EB2 et LAM ;

- La distinction entre hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), cytopénies clonales de signification indéterminée (CCUS) et syndromes myélodysplasiques peut également être floue, en cas de critères incomplets pour un SMD.

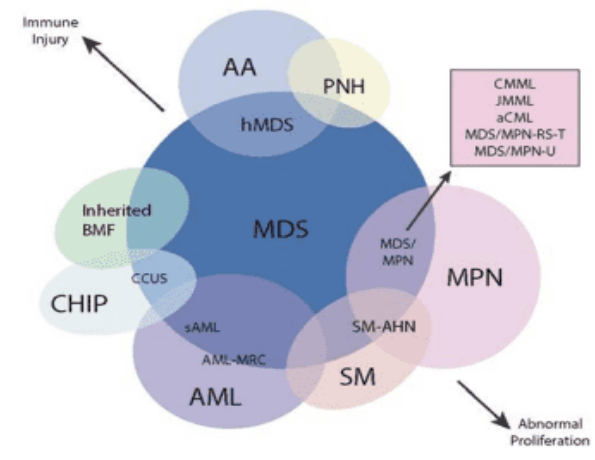


FIGURE 5 : SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES, FORMES FRONTIERES ET DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS (TANAKA ET AL. BLOOD, 2019)

Le diagnostic d'un syndrome myélodysplasique (SMD) repose sur l'observation de cytopénies persistantes dans les analyses sanguines, après avoir exclu d'autres causes comme l'anémie normo-macrocytaire arégénérative. Pour écarter ces diagnostics différentiels, des tests tels que le dosage de la TSH, de la créatinine, et des niveaux de vitamines B12 et folates sont essentiels. L'interrogatoire permet d'identifier des facteurs aggravants potentiels, tels que la prise de médicaments ou l'alcoolisme, particulièrement en cas de macrocytose.

En présence de thrombocytose, d'hyperleucocytose, de splénomégalie ou de myélofibrose, il est important de considérer un SMD/SMP ou un syndrome myéloprolifératif (SMP). La découverte de mutations JAK2, MPL ou CAL-R en cas de myélofibrose pourrait réorienter le diagnostic vers une splénomégalie myéloïde. Toutefois, le diagnostic de SMD reste difficile, en particulier en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou de dysplasie évidente, nécessitant parfois la répétition des examens.

Les « pré-SMD » représentent un état intermédiaire, où les patients peuvent rester asymptomatiques ou évoluer vers un SMD ou une autre hémopathie myéloïde. Une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) peut être détectée chez les personnes âgées, grâce à l'identification de mutations dans des gènes liés aux SMD, bien que sans cytopénie observable. La prévalence du CHIP augmente avec l'âge et peut représenter un risque accru de développement d'une hémopathie de type SMD (tableau 6).

Lorsque cette anomalie moléculaire est liée à une cytopénie, sans que l'analyse de la moelle osseuse révèle des signes de dysplasie ou d'anomalies cytogénétiques, on désigne cela comme une cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS pour Clonal Cytopenia of Undetermined Significance). Son évolution n'est pas systématique, mais elle peut parfois se transformer en syndrome myélodysplasique (SMD) ou en leucémie aiguë myéloïde (LAM) (57).

De plus, si une cytopénie persiste sans cause apparente, sans signes de dysplasie dans le myélogramme, et sans marqueurs d'hématopoïèse clonale (avec des analyses cytogénétiques et moléculaires normales), le diagnostic d'ICUS (Cytopénie Idiopathique de Signification Indéterminée) sera établi. Dans ce cas, il sera important de surveiller l'évolution possible vers une CCUS ou un SMD.

Feature	Pre-MDS Conditions and MDS					
	ICUS	IDUS	CHIP	CCUS	LR MDS	HR MDS
Monoclonal/Oligoclonal	-/+	+/-	+	+	+	+
Dysplasia*	-	+	-	-	+	+
Cytopenia(s)**	+	-	-	+	+	+
BM blasts	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<20%
Flow abnormalities	+/-	+/-	+/-	+/-	++	+++
Cytogenetic abnormalities	-/+***	-/+***	+/-	-	+	++
Molecular aberration/s****	-	-	+	+	++	+++

TABLEAU 6 : « PRE-SMD » ET SMD : CRITERES DIAGNOSTIQUES D'APRES VALENT ET AL. 2017

ICUS : cytopénie idiopathique de signification indéterminée ; IDUS : dysplasie idiopathique de signification indéterminée ; CHIP : clonal haematopoiesis of indeterminate potential ; CCUS : cytopénie clonale de signification indéterminée ; LR MDS : SMD de bas risque ; HR MDS : SMD de haut risque.

* au moins 10 % des cellules d'une lignée myéloïde sont dysplasiques.

** cytopénie persistante sur une période d'au moins 4 mois.

*** dans certains cas, un clone de petite taille avec une anomalie cytogénétique associée aux SMD est détectable par FISH.

**** une anomalie moléculaire est définie par une mutation associée à un SMD avec une charge allélique $\geq 2\%$. Une des conditions pour définir un état pré-SMD est une charge allélique $\geq 2\%$, tandis que la charge allélique minimale pour compter comme un co-critère de SMD devrait être plus élevée (10 % par exemple). Cependant, une charge allélique élevée n'exclut pas un CHIP ou un CCUS. Lorsque plusieurs co-critères de SMD sont présents, le diagnostic de SMD peut être établi en l'absence de dysplasie.

9. Evolution et classification pronostique IPSS-R

L'évolution des syndromes myélodysplasiques (SMD) se caractérise par une aggravation progressive des cytopénies et un syndrome d'insuffisance médullaire. Dans 30 % des cas, la maladie évolue vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM), accompagnée d'une accumulation de blastes et de nouvelles anomalies cytogénétiques.

Plusieurs scores pronostiques permettent d'évaluer la survie médiane et le risque de transformation en LAM. Le premier score validé, l'IPSS (International Prognosis Scoring System), proposé par Greenberg en 1997, reste utilisé pour classer les SMD en bas et haut risque. Il s'appuie sur trois critères : le pourcentage de blastes médullaires, les anomalies cytogénétiques et le nombre de cytopénies, permettant de classer les patients en quatre catégories de risque (faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2, élevé) (voir annexe).

En 2012, l'IPSS a été révisé en IPSS-R, qui tient davantage compte des anomalies cytogénétiques et de la gravité des cytopénies, divisant les patients en cinq catégories pronostiques. Cependant, des facteurs non inclus dans ces scores, tels que l'âge, l'état général, les comorbidités et les mutations somatiques, influencent également les décisions thérapeutiques.

En cas d'aggravation des cytopénies ou d'évolution vers une LAM, il est essentiel de réaliser un nouveau myélogramme et caryotype pour ajuster le traitement. Les complications liées aux transfusions répétées, comme l'hémochromatose secondaire et l'allo-immunisation, doivent également être prises en compte.

Groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques	% de patients	Médiane de survie (années)	Délai médian pour 25% d'évolution en LAM (années)
Très favorable	Simple : -Y ; del(11q)	4	5,4	Non atteint
Favorable	Simple : normal ; del(5q) ; del(12p) ; del(20q) Double : 2 anomalies dont la del(5q)	72	4,8	9,4
Intermédiaire	Simple : del(7q) ; +8 ; +19 ; i(17q) ; tout autre anomalie simple Double : tout autre anomalie double	13	2,7	2,5
Défavorable	Simple : -7 ; inv(3)/t(3q)/del(3q) Double : 2 anomalies dont -7/del(7q) Complexe : 3 anomalies	4	1,5	1,7
Très défavorable	Complexe > 3 anomalies	7	0,7	0,7

TABLEAU 7. CLASSIFICATION CYTOGENETIQUE DE L'IPSS-R

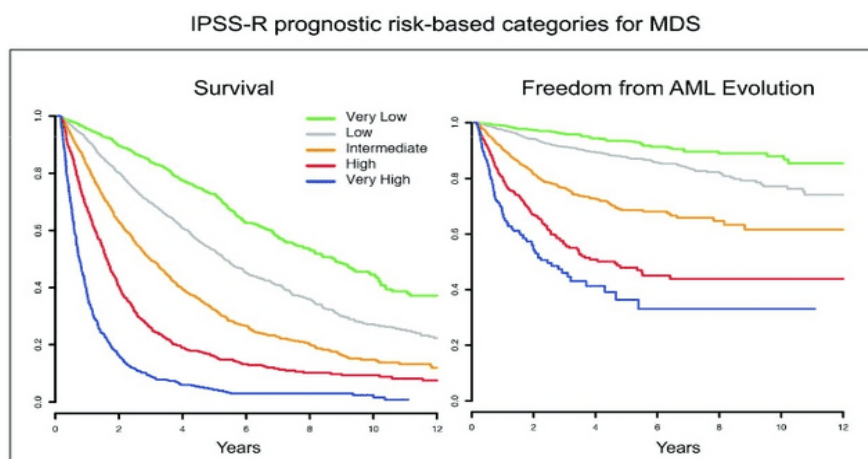
Variable pronostique	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Catégorie cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 % et < 5 %		5-10 %	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		≥ 8 et < 10		< 8		
Plaquettes (G/L)	≥ 100	≥ 50 et < 100	< 50				
PNN (G/L)	≥ 0,8	< 0,8					

TABLEAU 8. CRITERES POUR LE CALCUL DE L'IPSS-R

Catégorie de risque	Score	% de patients	Médiane de survie (années)	Délai médian pour 25% d'évolution en LAM (années)
Très faible	≤ 1,5	19	8,8	Non atteint
Faible	> 1,5-3	38	5,3	10,8
Intermédiaire	> 3-4,5	20	3	3,2
Elevé	> 4,5-6	13	1,6	1,4
Très élevé	> 6	10	0,8	0,73

TABLEAU 9. SCORE GLOBAL IPSS-R

Ainsi, le pronostic des patients atteints de SMD est très hétérogène, d'où la nécessité de développer des systèmes pronostiques qui permettent la stratification du risque et aident au moment et au choix du traitement. Outre la valeur pronostique intrinsèque des classifications morphologiques (58), un certain nombre de scores pronostiques sont utilisés dans les SMD, l'IPSS (59) étant en place depuis 1997, il est toujours utilisé en pratique courante dans les choix thérapeutiques. Il a été remplacé par l'IPSS-R en 2012 (60), qui comprend différents seuils de cytopénies par rapport à l'IPSS et intègre un score cytogénétique plus complet. L'IPSS-R est aujourd'hui l'outil standard d'évaluation des risques (voir annexe, tableau et graphiques 14). L'IPSS-M a été récemment publié et a été validé par un certain nombre de centres (24,61). Cette analyse a été développée à partir des données de 2957 patients de 24 centres. Le modèle comprend des informations détaillées sur p53 (mutations monos versus bialléliques) et intègre 16 gènes. Cet outil n'a pas encore été testé dans des sous-groupes spécifiques de patients tels que ceux traités avec des agents hypométhylants ou un échec de l'HMA. Bejar et al. ont publié des données indiquant que les patients dont le pronostic est plus sombre et dont la maladie est moins à risque accumulent un nombre plus élevé d'événements mutationnels que leurs homologues présentant un meilleur risque (62).



GRAPHIQUE 1. RESULTATS CLINIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE PAR RAPPORT AUX CATEGORIES DE RISQUE PRONOSTIQUE DU SYSTEME INTERNATIONAL DE NOTATION PRONOSTIQUE REVISE. SURVIE, N = 7012, $P < 0,001$. ÉVOLUTION VERS LA LEUCEMIE MYELOÏDE AIGUË, N = 6485, $P < 0,001$. IPSS-R : SYSTEME INTERNATIONAL DE NOTATION PRONOSTIQUE REVISE ; LMA : LEUCEMIE MYELOÏDE AIGUË.

10. Principes de traitement

Les stratégies de traitement des syndromes myélodysplasiques (SMD) varient selon des critères cliniques et biologiques. Pour les SMD de bas risque, l'accent est mis sur l'amélioration de la qualité de vie en réduisant les cytopénies. En revanche, pour les SMD de haut risque, l'objectif est de contrôler la prolifération des blastes leucémiques et de retarder la progression vers une leucémie aiguë myéloïde. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le seul traitement potentiellement curatif, est réservée aux patients de moins de 65 à 70 ans, sans comorbidités majeures et ayant un donneur compatible.

Les autres options pour les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) à haut risque jouent un rôle d'attente. Cela inclut la chimiothérapie intensive (combinant anthracyclines et Aracytine) ainsi que des agents hypométhylants comme l'azacitidine, qui peuvent être administrés en vue d'une greffe de moelle osseuse. L'azacitidine est le traitement de première ligne en raison de sa bonne tolérance ; elle permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle et d'améliorer la survie des patients (63).

Prise en charge des SMD de haut risque

Les patients atteints de SMD à risque élevé ont une espérance de vie médiane inférieure à 2 ans. Ces patients atteints de SMD à risque élevé ont un score IPSS-R intermédiaire, élevé ou très élevé. Pour ces patients, le traitement vise non seulement à améliorer les cytopénies, mais également à prévenir l'évolution vers une LMA et ainsi à prolonger la survie (36). Contrairement aux SMD à faible risque, le traitement est généralement indiqué au moment du diagnostic, comme l'ont souligné Sekeres et Cutler en 2013 (64). Plusieurs médicaments peuvent moduler l'hématopoïèse myélodysplasique, mais les traitements disponibles ne parviennent pas à le faire l'éradiquer, principalement en raison de leur pré sélectivité avec la chimiothérapie intensive conventionnelle (65) conduisant certainement à l'émergence de sous-clones résistants.

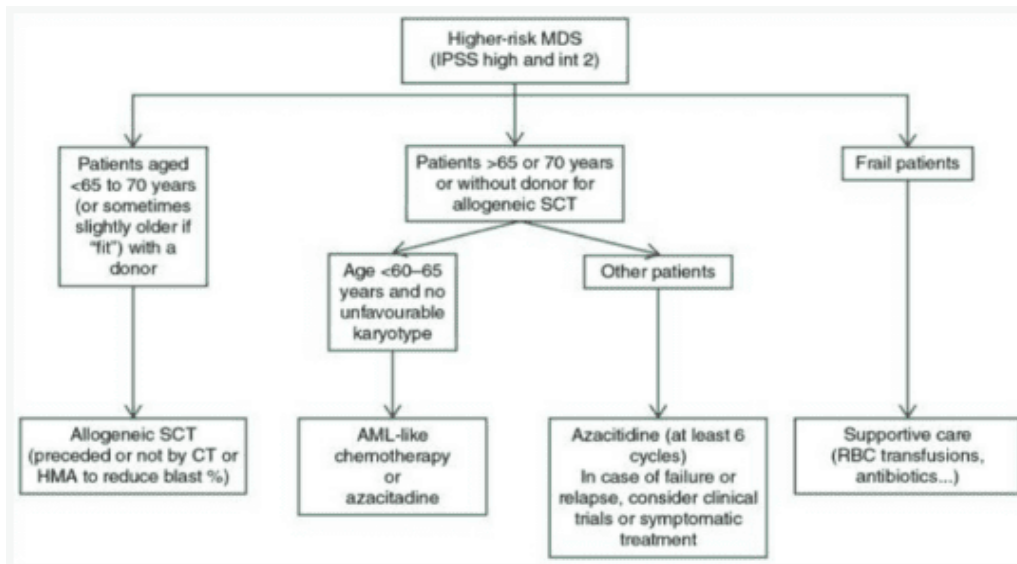


FIGURE 6 : ALGORITHME DE TRAITEMENT DES SMD A HAUT RISQUE. LA LEGENDE EXPLIQUE QUE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES (ALLO-SCT), LA CHIMIOTHERAPIE (CHT) ET LES AGENTS HYPOMETHYLANTS (HMA) SONT LES TRAITEMENTS POSSIBLES POUR LES SMD. LA LEUCEMIE MYELOÏDE AIGUË (LMA) ET LES GLOBULES ROUGES (GR) SONT EGALEMENT MENTIONNES. IL CONVIENT DE NOTER QUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SMD A RISQUE INTERMEDIAIRE IPSS-R, LA DECISION DE RECEVOIR INITIALEMENT UN TRAITEMENT POUR UN SMD A FAIBLE RISQUE OU UN SMD A HAUT RISQUE DEPEND D'AUTRES FACTEURS TELS QUE L'AGE, LES COMORBIDITES, L'IMPORTANCE DE LA CYTOPENIE, LES MUTATIONS SOMATIQUES ET L'EFFET DU TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION (PRIS ET ADAPTE DE FENAUX ET AL., *MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2021*)

a) Agents hypométhylants

La méthylation anormale de l'ADN est un marqueur clé des syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque élevé. L'utilisation d'un agent hypométhylant, l'azacitidine ou la décitabine (L'azacitidine est approuvée par la FDA depuis 2004 et par l'EMA en 2008, tandis que la décitabine a reçu l'approbation de la FDA en 2006, mais pas de l'EMA en raison de l'absence de preuve de son efficacité à prolonger la survie globale), représente actuellement le traitement initial le plus courant chez les patients atteints de SMD à risque élevé et qui ne sont pas éligibles à une transplantation. L'azacitidine a une AMM pour cette indication et constitue le traitement de référence si l'allogreffe n'est pas envisageable, et donne un avantage de survie par rapport au traitement conventionnel. Environ la moitié des patients traités par azacitidine ont une réponse hématologique, dont certains avec une réponse complète (66). Le traitement est associé à une survie prolongée, bien que le bénéfice de survie observé dans les études réelles soit de l'ordre de quelques mois, ce qui est plus court que la survie dans l'étude d'enregistrement (66,67) (voir tableau 15 dans l'annexe pour les différentes études en monothérapie des agents déméthylants). Les essais cliniques ont montré que l'azacitidine améliore la survie globale par rapport aux traitements conventionnels, avec une survie médiane de 24,5 mois contre 15 mois (voir annexe, « agents hypométhylants »). Des réponses peuvent également être observées chez les patients présentant des caractéristiques cytogénétiques indésirables ou des mutations à haut risque, mais les patients présentant des défauts bialléliques TP53 ont invariablement un mauvais résultat (68). Malheureusement, le traitement à l'azacitidine n'élimine pas les clones fondateurs, qui continuent de piloter l'hématopoïèse (69) et n'est donc pas curatif. Quelques études ont porté sur des combinaisons de médicaments à base d'azacitidine, et certaines associations moléculaires, souvent présentes dans les SMD de haut risque, confèrent une résistance aux agents hypométhylants (Voir annexe, tableau 16). Dans un essai de phase 2-3, les patients atteints de SMD à risque élevé ont été assignés à recevoir de l'azacitidine, de l'azacitidine plus du lénalidomide ou de l'azacitidine plus du vorinostat ; aucune différence significative dans le taux de réponse global n'a été observée entre les différents groupes (70). En revanche, le vénétoclax associé à l'azacitidine s'est révélé efficace et a présenté un profil

d'effets secondaires acceptable chez les patients âgés atteints de LMA, avec une rémission hématologique obtenue chez les deux tiers d'entre eux (71). Des études évaluant les associations de vénétoclax chez des patients atteints de SMD à risque élevé sont en cours.

b) Chimiothérapie intensive, Aracytine à faible dose

La chimiothérapie est une option thérapeutique envisagée pour les patients atteints de SMD à haut risque, en particulier avant une allogreffe. Selon les directives du NCCN, des protocoles similaires à ceux utilisés dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM), comme une anthracycline associée à la cytarabine, peuvent être employés. Cependant, des études montrent que la chimiothérapie intensive n'est pas bénéfique pour les patients ayant un caryotype à haut risque, car leur réponse est plus faible et leur survie globale plus courte par rapport à ceux ayant un caryotype normal. Les lignes directrices actuelles recommandent de privilégier la chimiothérapie dans le cadre d'essais cliniques, en raison de son manque de bénéfice prouvé et de ses toxicités. Avec l'introduction des agents hypométhylants, la chimiothérapie de type LAM est moins couramment utilisée chez les patients atteints de SMD (36). Elle peut néanmoins être envisagée pour les patients de moins de 60 ans ayant plus de 10 % de blastes médullaires, sans anomalies cytogénétiques défavorables et inéligibles à une transplantation. Chez les patients âgés atteints de LAM secondaire, le traitement par CPX-351, une encapsulation liposomale de cytarabine et de daunorubicine, a montré une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

c) Nouvelles thérapies ciblées

Les mutations des gènes TP53, IDH1 et IDH2 sont présentes chez 10 à 20 % des patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) et ont conduit au développement de traitements ciblés, actuellement en essais cliniques. L'énasidenib, un inhibiteur oral des protéines mutantes IDH2, et l'APR-246, qui réactive le mutant p53, montrent des résultats prometteurs en termes de rémissions et de tolérance. Les mutations IDH1 et IDH2 touchent environ 5 à 12 % des patients, avec des traitements comme l'ivosidenib et l'énasidenib (72) offrant des résultats encourageants. La protéine BCL2, souvent surexprimée dans les hémopathies malignes, est ciblée par le vénétoclax, qui montre une efficacité potentielle en association avec l'azacitidine (73). Les mutations TP53 sont associées à un mauvais pronostic, et l'APR-246 a montré une activité clinique bénéfique (74). D'autres approches incluent l'inhibition des protéines MDMX et MDM2 pour réactiver p53. L'imetelstat, un inhibiteur de la télomérase, a également montré une activité dans les tumeurs myéloïdes, avec des résultats encourageants chez les patients à faible risque.

d) Essais cliniques pragmatiques de première intention et traitements expérimentaux

En monothérapie, les agents hypométhylants n'ont pas sensiblement modifié l'histoire naturelle des SMD à risque élevé. Environ la moitié des patients atteints de SMD à haut risque ne bénéficient d'aucun bénéfice documenté d'un traitement par agents hypométhylants, et le résultat est lamentable après un échec du traitement (67). De nouveaux médicaments sont désormais disponibles et certaines combinaisons avec des agents hypométhylants sont prometteuses (voir annexe). Cependant, en raison de critères de recrutement restrictifs, moins de 5 % des patients atteints de SMD sont actuellement inscrits à des essais cliniques conventionnels, principalement conçus pour déterminer l'efficacité des médicaments. Pour définir l'efficacité réelle des nouveaux traitements et éclairer la pratique clinique, nous avons besoin d'essais pragmatiques menés dans des contextes réels avec de larges groupes de patients. Les patients atteints de SMD à haut risque qui ne sont pas éligibles à une transplantation devraient se voir proposer de participer à ces essais dans le cadre de projets de recherche collaboratifs impliquant à la fois des centres de référence et des pratiques communautaires. Des voies fonctionnelles intracellulaires mutées de manière récurrente sont fréquemment impliquées dans

les SMD et un certain nombre de nouvelles thérapies ciblant ces défauts moléculaires ont récemment montré une utilité potentielle pour le traitement des patients atteints de SMD.

Résultats d'études cliniques sur plusieurs traitements étudiés dans le cadre des SMD et de la leucémie (voir annexe) :

****Glasdegib**** : Inhibiteur de la voie Hedgehog, il a montré un taux de réponse global de 6 % chez des patients atteints de SMD ou de leucémie myéloïde chronique (CMML). Une étude a révélé que la combinaison de glasdegib avec une faible dose de cytarabine améliore la survie médiane à 8,8 mois, contre 4,9 mois pour la cytarabine seule. Cependant, 35 % des participants ont arrêté en raison d'effets indésirables, soulignant la nécessité d'études supplémentaires (75).

****Rigosertib**** : Ciblant la voie de signalisation RAS, il n'a pas montré de différence significative en survie globale par rapport aux soins de soutien dans un essai de phase III. Toutefois, un bénéfice potentiel a été suggéré pour les patients à très haut risque, notamment ceux avec des anomalies chromosomiques spécifiques (76).

****Pevonedistat**** : Agissant sur la voie du protéasome, il a été associé à une amélioration de la survie globale lorsqu'il est combiné à l'azacitidine chez des patients à haut risque, avec une durée de survie de 23,9 mois contre 19,1 mois pour l'azacitidine seule (77).

****magrolimab**** : Anticorps monoclonal ciblant le CD47, conçu pour favoriser la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages. Une étude de phase Ib a montré que l'association magrolimab et azacitidine a entraîné un taux de réponse global (ORR) de 75 % chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque élevé, avec un taux de réponse complète (RC) de 33 %. Cependant, une étude de phase III a été interrompue pour futilité (78).

****sabatolimab**** : autre anticorps monoclonal ciblant TIM-3, a montré une efficacité préclinique, mais les essais cliniques n'ont pas démontré d'amélioration significative de la réponse ou de la survie, conduisant à l'abandon de son développement (76).

****L'éprénétapopt**** (APR-246) : une petite molécule visant à restaurer la fonction de la protéine p53 mutante. Une étude a révélé un taux de réponse de 73 % chez les patients atteints de SMD avec mutation TP53 lorsqu'il était associé à l'HMA, bien que des effets secondaires comme la neutropénie fébrile aient été observés. Ces résultats soulignent les défis et l'importance des essais cliniques pour évaluer l'efficacité de ces traitements (76).

Ces résultats indiquent un intérêt pour ces traitements, mais soulignent également la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre leur efficacité et leur sécurité.

e) Soins de soutien

Chez les patients âgés atteints de SMD, l'évaluation gériatrique révèle fréquemment des conditions coexistantes cliniquement significatives, une fragilité, ou les deux, qui sont indépendamment associées à une faible survie (79). Le choix d'un traitement susceptible d'apporter un léger bénéfice en termes de survie mais comportant un risque de complications graves doit être évalué dans le cadre d'un processus décisionnel partagé. Compter sur des soins de soutien avec les transfusions de globules rouges et les médicaments antimicrobiens peuvent être une sage décision dans ces cas.

f) Traitement par TPO-RA (récepteurs agonistes de la thrombopoïétine) :

Le traitement par TPO-RA, en particulier l'eltrombopag, est jugé sûr pour la thrombocytopénie chez les patients atteints de SMD à haut risque, selon une étude de 2015. L'essai ASPIRE a montré une réduction des événements thrombocytopéniques, bien que deux décès aient été signalés. En revanche,

l'essai SUPPORT de 2018 a révélé que l'ajout d'eltrombopag à l'azacitidine n'améliorait pas la survie et était associé à des résultats moins favorables, avec une tendance à la progression vers une leucémie myéloïde aiguë. Ainsi, les données sur l'utilisation des mimétiques de la TPO pour ces maladies ne sont pas convaincantes, rendant leur utilisation systématique non justifiée.

g) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (TCS) : seule thérapeutique potentiellement curatrice.

La greffe de cellules souches (TCS) est le seul traitement potentiellement curatif pour les patients atteints de SMD, notamment pour ceux de moins de 55-60 ans avec un donneur HLA identique et un score IPSS > 1. Le plus souvent, il s'agit d'une allogreffe avec conditionnement atténué (RIC), offrant une survie à 3 ans de 25 à 40 %, bien qu'un tiers des patients subissent une rechute. Les régimes de conditionnement intensifs (MAC) sont plus toxiques mais pourraient offrir un meilleur taux de survie à long terme par rapport aux RIC, qui présentent un risque de rechute plus élevé mais une mortalité liée au traitement inférieure. La question de la cytoréduction avant la greffe reste débattue. Le NCCN recommande une réduction optimale des blastes, surtout avec les RIC. Bien que certaines études montrent que la cytoréduction peut réduire les rechutes, d'autres ne trouvent pas de différence significative. Quant à l'utilisation des agents hypométhylants (HMA) avant la greffe, une méta-analyse n'a pas montré d'amélioration significative de la survie globale ou sans rechute (80–82) (voir figure 16 dans l'annexe).

Le moment optimal pour la TCS est essentiel : les patients à haut risque devraient être transplantés dès le diagnostic, tandis que ceux à faible risque peuvent être surveillés jusqu'à la progression de la maladie. Les aberrations génétiques ont un impact important sur le risque de rechute. La survie sans rechute à 5 ans dans les cinq groupes à risque cytogénétique IPSS-R varie entre 10 % et 42 % (83). Les anomalies génétiques, notamment les mutations TP53 et celles de la voie RAS, augmentent le risque de rechute. La survie sans rechute à 5 ans varie entre 10 % et 42 % selon les groupes à risque cytogénétique IPSS-R, et les patients avec des mutations TP53 bialléliques ont un risque particulièrement élevé de rechute. Environ 40 à 50 % des patients atteints de SMD survivent 5 ans après la greffe.

Seuls certains patients atteints de SMD à faible risque sont des candidats à la transplantation dès le début de la maladie, tandis que l'éligibilité des patients à risque élevé doit être évaluée au moment du diagnostic. Les patients avec un bon indice de performance et peu de comorbidités sont les meilleurs candidats, alors que ceux avec un indice de performance faible ou plusieurs comorbidités devraient privilégier des traitements médicaux (84,85). La limite d'âge conventionnelle pour la transplantation est de 70 ans, mais l'âge biologique est désormais davantage pris en compte, certains centres transplantant des patients en bonne santé à la fin de la soixantaine. Environ 40 à 50 % des patients survivent 5 ans après la transplantation. Les mutations somatiques dans le gène TP53, en particulier les défauts bialléliques, sont un facteur prédictif majeur de rechute et de survie (86).

h) Considérations futures

Étant donné l'origine des cellules souches et la multiplicité des anomalies moléculaires dans les SMD, il est difficile d'identifier des médicaments potentiellement efficaces qui peuvent être utilisés pour traiter une proportion élevée de patients. Des études récentes ont démontré la faisabilité des plateformes de cytotoxicité de médicaments ex vivo pour dépister efficacement de multiples médicaments potentiellement utiles et nouveaux dans les néoplasmes myéloïdes, y compris les SMD, afin de fournir des données fonctionnelles pour guider la thérapie personnalisée pour les patients réfractaires au traitement atteints de malignités myéloïdes et de prédire avec précision les réponses cliniques in vivo (86). De telles études seront probablement en synergie avec les données moléculaires

et les nouvelles approches de médecine de précision basées sur la génomique et les cellules telles que la modélisation de la biologie computationnelle *in silico* (87). En fin de compte, la combinaison des données fonctionnelles basées sur la génomique et *ex vivo* peut affiner davantage la thérapie de précision dans les néoplasmes myéloïdes tels que les SMD et se traduire par de meilleurs résultats pour les patients (voir figure 15 dans l'annexe).

Prise en charge des SMD de bas risques

Tous les patients n'ont pas besoin d'être traités immédiatement. Lorsqu'un traitement est nécessaire, l'objectif principal est d'améliorer la cytopénie, principalement l'anémie, et d'améliorer la qualité de vie, la prise en charge est donc principalement symptomatique, visant à améliorer la qualité de vie en corrigeant les cytopénies (88). De nombreux patients âgés tolèrent bien leur maladie et n'ont besoin que d'un traitement symptomatique ou d'une simple surveillance. En cas d'anémie, des transfusions répétées de culots globulaires phénotypés sont souvent recommandées. L'utilisation d'érythropoïétine recombinante ou de darbepoïétine, avec ou sans G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes), peut réduire les besoins en transfusions. Pour les patients présentant un syndrome 5q-, un traitement par lenalidomide constitue une alternative en cas d'anémie nécessitant des transfusions. En cas de neutropénie sévère accompagnée de signes d'infection, un traitement antibiotique à large spectre est conseillé, et l'utilisation de G-CSF en cure courte peut également être envisagée. Il est également important de prévenir l'hémochromatose secondaire par des chélateurs de fer, à instaurer dès que nécessaire en cas de transfusions fréquentes.

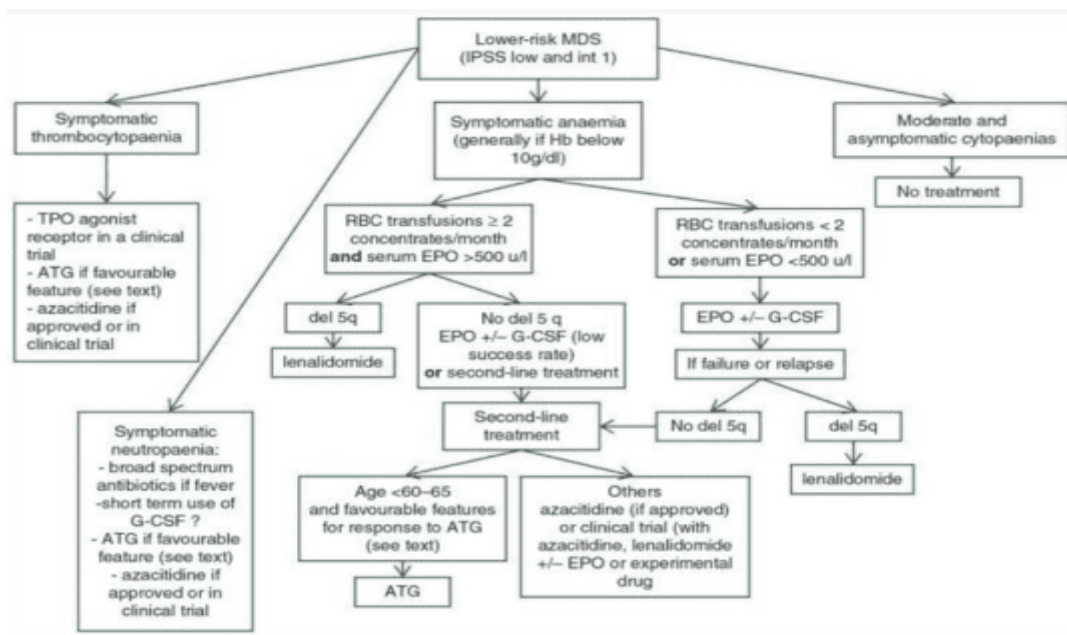


FIGURE 7. ALGORITHME DE TRAITEMENT POUR LES SMD A FAIBLE RISQUE LEGENDE : ATG (GLOBULINE ANTI-THYMOCYTE), EPO (ERYTHROPOÏÉTINE), G-CSF (FACTEUR DE STIMULATION DES COLONIES DE GRANULOCYTES), Hb (HEMOGLOBINE), IPSS-R (SYSTEME INTERNATIONAL DE NOTATION PRONOSTIQUE REVISE), MDS (SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES), MDS-RS (SYNDROME MYELODYSPLASIQUE AVEC SIDERBLASTE EN ANNEAU), RBC (GLOBULES ROUGES) ET TPO-RA (AGONISTE DES RECEPTORS DE LA THROMBOPOÏÉTINE). POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SMD A RISQUE INTERMEDIAIRE SELON L'IPSS-R, LE FAIT QU'ILS DOIVENT SUIVRE UN TRAITEMENT POUR UN SMD A FAIBLE RISQUE OU POUR UN SMD A RISQUE PLUS ELEVE DEPEND DE PLUSIEURS AUTRES FACTEURS. CEUX-CI INCLUENT L'AGE, LES COMORBIDITES, L'IMPORTANCE DES CYTOPENIES, LES MUTATIONS SOMATIQUES ET L'EFFET DU TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION (PRIS ET ADAPTE A PARTIR FENAUX ET AL., *MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP, 2021*).

a) **Transfusion de produits sanguins**

Une enquête internationale a révélé que 75 % des patients atteints de SMD en Europe et aux États-Unis reçoivent des transfusions de globules rouges, principalement pour maintenir des taux d'hémoglobine adéquats et minimiser les symptômes (89). Cependant, il n'existe pas de standardisation pour ces transfusions, ce qui complique l'évaluation de leur coût et de leurs bénéfices (90). La majorité des patients développent une dépendance transfusionnelle au cours de leur évolution clinique, ce qui peut entraîner une surcharge en fer et ses complications (91). Un taux d'hémoglobine de 8 g/dL est généralement utilisé comme seuil transfusionnel, un régime plus libéral peut néanmoins favoriser une meilleure qualité de vie (voir annexe) (92).

Le traitement par des chélateurs de fer, comme le déférasirox, améliore la survie sans événement chez les patients atteints de SMD à faible risque avec surcharge en fer, bien qu'aucun bénéfice significatif en termes de survie globale n'ait été prouvé. L'étude TELESTO (93) a montré une amélioration de la survie sans événement chez les patients ayant reçu 15 à 75 transfusions, mais sans effet sur la survie globale. Les traitements par chélation, tels que la déféroxamine, la déféripone et le déférasirox, sont recommandés pour éviter les complications de la surcharge en fer. Les consensus d'experts recommandent d'envisager ces traitements pour les patients ayant reçu un certain nombre d'unités de pRBC (20) et de maintenir les taux de ferritine à un niveau sûr (< 1000 ng/mL)

Enfin, les transfusions de plaquettes ne sont pas systématiquement recommandées pour les patients atteints de SMD à faible risque, et il manque des essais cliniques sur leur impact dans cette population.

b) **Agents stimulant l'érythropoïèse (ESA)**

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), comme l'érythropoïétine (EPO), sont le traitement standard pour l'anémie chez les patients atteints de SMD à faible risque (94). Une méta-analyse de 1995 a montré que l'EPO seul améliore l'anémie chez 15 à 20 % des patients, en particulier ceux avec des niveaux d'EPO endogène faibles et qui n'ont pas encore besoin de transfusions. Les patients souffrant d'anémie réfractaire à sidéroblastes en anneau et ayant des taux d'EPO plus élevés ne répondent pas bien au traitement par l'EPO. Néanmoins, l'association de l'EPO et du G-CSF a montré un taux de réponse global de 38 %, atteignant 46 % chez les patients avec anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RAS). La darbépoétine, un ASE à action prolongée, réduit également les besoins transfusionnels et améliore la réponse hématologique sans problème de sécurité (95).

Une étude de Fenaux et al. en 2018 a montré un taux de réponse de 45,9 % chez les patients traités avec de l'époétine alpha, contre 4,4 % dans le groupe placebo. Les patients traités ont aussi eu besoin de moins de transfusions. L'érythropoïétine et la darbépoétine sont désormais approuvées par l'EMA et la FDA, montrant une amélioration des taux d'hémoglobine et une réduction des transfusions chez 40 à 60 % des patients, pour une durée de 18 à 24 mois. Des doses plus élevées (60 000 à 80 000 U par semaine) peuvent donner un taux de réponse légèrement meilleur chez les patients dépendants des transfusions (96). Il n'existe aucune preuve provenant d'un essai ou d'un registre indiquant que le traitement par ESA est associé à un risque accru de progression de la maladie ou de transformation leucémique.

Les taux d'EPO plus faibles sont associés à de meilleures réponses au traitement. Une étude récente a montré que les patients traités par ASE avant d'avoir besoin de transfusions ont de meilleurs résultats (97). Cela a conduit à un changement important dans les directives européennes, qui recommandent désormais un traitement dès le début de l'anémie symptomatique. Enfin, l'ajout

de G-CSF à faible dose à l'EPO peut améliorer la réponse et la survie, en particulier chez les patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronne (MDS-RS) (98).

c) **Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-RA)**

La thrombocytopénie est fréquente chez les patients atteints de SMD à faible risque, affectant 40 à 65 % d'entre eux et augmentant le risque de saignement, notamment chez ceux avec un score IPSS élevé. Les transfusions de plaquettes sont limitées par leur efficacité et leurs effets secondaires. Les agents stimulants de la thrombopoïèse (TPO-RA), tels que le romiplostim et l'eltrombopag, ont montré des résultats prometteurs mais variés.

L'eltrombopag a démontré une tolérance favorable et une augmentation de la numération plaquettaire dans une étude de phase II, bien que des événements hémorragiques graves aient été observés. Une étude de suivi en 2023 a confirmé son efficacité et son innocuité à long terme, mais environ un quart des patients ont cessé de répondre au traitement après 60 mois, malgré une réduction des événements hémorragiques (99,100).

Le romiplostim a également montré une amélioration de la numération plaquettaire et une réduction des besoins en transfusions. Cependant, des effets indésirables ont été observés chez 30 % des patients, et certains ont évolué vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM), bien que la majorité ait maintenu une réponse. Une méta-analyse de 2020 a montré que les TPO-RA réduisent les événements hémorragiques sans augmenter le risque de transformation en LAM, bien qu'ils puissent diminuer la réponse globale chez certains patients, en particulier ceux à risque plus élevé (101).

Des données supplémentaires sont nécessaires pour optimiser l'intégration des TPO-RA dans les protocoles de traitement et identifier les patients les plus susceptibles d'en bénéficier.

d) **Luspatercept**

Le luspatercept est une protéine recombinante de fusion qui se lie à certains ligands de la superfamille du facteur de croissance transformant β (TGF- β), réduisant ainsi la signalisation de la protéine SMAD et favorisant la maturation des érythroblastes. Approuvé par la FDA en 2019 pour la bêta-thalassémie, son utilisation a été étendue pour traiter l'anémie chez les patients atteints de SMD-RS et de SMD à faible risque en 2020 et 2023, respectivement. L'EMA a également approuvé le luspatercept en juin 2020. L'essai ouvert de phase II PACE-MDS mené par Platzbecker et al. en 2017 a inclus des participants atteints de SMD à faible risque avec ou sans augmentation du RS (voir annexe). Les participants traités par luspatercept ont montré des taux élevés de réponse hématologique et une diminution des besoins transfusionnels, en particulier chez ceux atteints de MDS-RS et de SMD avec mutation SF3B1 (taux de réponse hématologique de 69 % et 77 %, respectivement) (102). Une mise à jour de l'essai PACE-MDS en novembre 2022 a confirmé les bienfaits du luspatercept pour les patients atteints de SMD à faible risque, avec une réponse hématologique érythroïde observée chez environ 54 % des participants selon les critères de l'IWG, sans nouveaux problèmes de sécurité. Plus précisément, des réponses ont été notées chez environ 68 %, 36 % et 71 % des participants atteints de SMD-RS, de SMD sans RS et de SMD non dépendant des transfusions, respectivement (103).

Les résultats de l'essai MEDALIST de phase III, contrôlé par placebo, ont montré que 38 % des participants atteints de SMD à faible risque et recevant des transfusions fréquentes ont été indépendants des transfusions pendant au moins 8 semaines après avoir reçu du luspatercept (104). De même, les résultats intermédiaires de l'essai randomisé ouvert de phase III COM-MANDS, publiés en juillet 2023, ont montré que 59 % des participants transfusionnels naïfs d'ESA et atteints de SMD à faible risque ont atteint le critère d'évaluation principal après 24 semaines de traitement avec du luspatercept, contre seulement 31 % de ceux traités avec de l'époétine alfa. Ces résultats renforcent

le rôle du luspatercept dans les contextes à faible risque, bien que des études à plus long terme soient nécessaires pour confirmer ces conclusions.

e) **Immunomodulation/suppression immunitaire**

Le traitement par des agents immunosuppresseurs tels que l'antithymocyte, la globuline et la cyclosporine A peut améliorer les cytopénies chez certains patients atteints de SMD. Il consiste généralement en une combinaison de lénalidomide et de globuline antithymocytaire (ATG), associés à d'autres agents tels que la cyclosporine, la prednisone et le tacrolimus. Le lénalidomide, un agent immunomodulateur, est efficace chez les patients présentant del(5q). Comme l'a récemment décrit une méta-analyse bien réalisée, il existe peu d'études prospectives de grande envergure, les délais de suivi dans de nombreuses études sont courts et chaque étude a utilisé différents schémas immunosuppresseurs. Des études ont montré son efficacité, notamment une étude randomisée contrôlée par placebo menée par Fenaux et ses collègues en 2011 (105). Cette étude a montré une augmentation significative de l'indépendance transfusionnelle avec le lénalidomide, de manière dose-dépendante (voir annexe, « Lénalidomide en pratique). Une autre étude menée par List et ses collègues a montré que le taux d'indépendance transfusionnelle chez les patients à faible risque atteints de del(5q) était élevé après avoir reçu du lénalidomide, avec une durée de réponse soutenue. L'indépendance transfusionnelle était associée à une amélioration de la survie et à un retard dans le développement de la leucémie myéloïde aiguë (106).

En 2016, Santini et ses collègues ont montré que les patients à faible risque sans anomalie chromosomique 5q pouvaient bénéficier du traitement par lénalidomide, avec un taux de réponse de 26,9 % pour l'obtention d'une réponse hématologique globale (107). L'immunosuppression est recommandée par les lignes directrices du NCCN pour les patients à faible risque présentant une EPO endogène élevée. Une analyse rétrospective menée par Stahl et ses collègues en 2018 a examiné les résultats du traitement immunosuppresseur dans plusieurs centres aux États-Unis et en Europe, constatant un taux de réponse global d'environ 49 %, avec 11 % des participants obtenant une réponse complète et 30 % atteignant l'indépendance transfusionnelle, associée à la présence de moelle hypocellulaire.

Un essai de phase II non randomisé réalisé en 2014 par Komrokji et al. ont démontré que l'ATG de lapin permettait à un tiers des participants d'obtenir une réponse hématologique durable après 4 doses quotidiennes de traitement. Il est intéressant de noter que les participants ayant un pourcentage plus élevé de lymphocytes T mémoire CD8, ainsi que de lymphocytes T CD4 avec un indice de prolifération plus élevé, étaient plus susceptibles de bénéficier du traitement par ATG (108).

Les directives européennes et américaines identifient un groupe de patients SMD plus jeunes et à faible risque, avec une moelle osseuse hypo-ornomoplasique et un caryotype normal, à l'exception de la trisomie 8, qui peuvent répondre à un traitement immunosuppresseur. Certains répondeurs peuvent présenter des réponses durables et peut-être permanentes, ce qui indique qu'un traitement immunosuppresseur peut être envisagé avant la TCS chez les patients présentant ces caractéristiques.

f) **Agents hypométhylants (HMA)**

Les agents hypométhylants (HMA) sont actuellement utilisés dans la LAM chez les patients non éligibles à une greffe qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie intensive. La thérapie HMA est également bien établie comme traitement de première ligne chez les patients atteints de SMD à haut risque. Cependant, certaines données suggèrent que cela pourrait également être bénéfique pour les maladies à faible risque. L'utilisation de la thérapie HMA est actuellement incluse dans les lignes

directrices du NCCN pour les patients atteints de SMD à faible risque sans del(5q) pour une anémie symptomatique avec des taux d'EPO endogènes élevés (> 500) et une faible probabilité de réponse hématologique au traitement immunosuppresseur. Malgré cela, l'utilisation de la thérapie HMA n'est pas approuvée en Europe dans les contextes à faible risque.

Plusieurs essais au cours des dernières décennies ont démontré l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de doses plus faibles d'HMA dans le traitement des SMD à faible risque. En 2017, Jabbour et al. comparé à 20 mg/m² déécitabine à 75 mg/m² azacitidine, les deux médicaments étant administrés quotidiennement pendant 3 jours consécutifs. Bien que les auteurs aient conclu que l'utilisation de doses plus faibles d'HMA était généralement sûre et efficace, il y avait un ORR significativement accru et un taux de réponse cytogénétique significativement plus élevé avec la déécitabine qu'avec l'azacitidine, en particulier chez les participants présentant des caractéristiques à risque plus élevé, telles que des mutations dans TP53 ou ZRSR2. Les auteurs ont également noté un taux d'indépendance transfusionnelle plus élevé avec la déécitabine. Une étude de phase III contrôlée par placebo réalisée en 2020 par Garcia-Manero et al. ont évalué l'utilisation de l'azacitidine par voie orale chez des patients atteints de SMD dépendant des transfusions et à faible risque. Cette étude a inclus 216 participants et a démontré une amélioration du taux d'indépendance transfusionnelle ; cependant, ce bénéfice s'est fait au prix d'une augmentation du nombre de décès liés à l'infection (109). Bien que le recours à la thérapie HMA soit accepté dans ce contexte, de nombreuses questions demeurent et les patients à faible risque doivent être sélectionnés avec soin. De plus, il n'est pas clair quel traitement ultérieur doit être sélectionné en cas d'échec ou d'intolérance à l'HMA

g) **Lénalidomide (Revlimid)**

Le lenalidomide est approuvé pour les patients avec une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del5q) nécessitant des transfusions, lorsque d'autres traitements comme l'EPO sont inefficaces. Ce médicament aide à restaurer la lignée érythroïde, avec un taux de réponse de 65 à 70 % et une rémission cytogénétique dans 30 à 40 % des cas, pour une durée médiane de réponse d'environ 2 ans. Il est important de surveiller les mutations de TP53, car leur persistance est liée à un pronostic défavorable et indique un syndrome myélodysplasique (SMD) de haut risque...

Pour les patients sans délétion 5q, le traitement montre un taux de réponse prometteur, surtout chez ceux avec un besoin transfusionnel élevé et ayant échoué aux agents stimulants d'érythropoïèse. L'association de lénalidomide et d'EPO pourrait doubler le taux d'indépendance transfusionnelle, même chez les patients résistants à l'EPO. Le lénalidomide est administré à une dose initiale de 10 mg par jour pendant 21 jours chaque mois, avec des effets secondaires comme des cytopénies nécessitant une surveillance. En cas de neutropénie sévère, un traitement par G-CSF peut être nécessaire. La réponse au traitement se manifeste généralement entre 4 et 6 semaines, et le traitement se poursuit tant qu'il est efficace. Le risque de thrombose est faible et doit être évalué selon les facteurs de risque individuels.

11. Critères de réponse

Il est fortement conseillé d'utiliser ceux de l'IWG qui définissent, à côté des notions classiques de rémission complète et partielle (y compris cytogénétique), « l'amélioration hématologique » (*hematological improvement*) sur chacune des lignées myéloïdes, et qui peut prendre aussi en considération l'amélioration de la qualité de vie, mesurée par des tests maintenant couramment utilisés (FACT-AN, QLQC30...). Les critères de réponse ont été modifiés, passant de l'IWG 2000 à l'IWG 2006 (110) (tableau dans l'annexe). La raison en est que les critères de « réponse mineure » de la version 2000 n'étaient parfois pas suffisamment stricts, amenant à constater des « réponses » avec

certaines traitements symptomatiques, qui étaient en fait liées à des oscillations modérées... De plus, l'IWG 2006 a permis de définir des « réponses médullaires », avec disparition de l'excès de blastes mais persistance de cytopénies, non reconnues auparavant. Certaines réponses telles que les réponses hématologiques mineures ou les réponses cytogénétiques majeures et mineures n'avaient pas montré d'intérêt en termes 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.

Dans l'IWG 2006, 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 (Voir annexe).

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) (110). 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 1×10^9 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.

L'étude de Park. S et al est l'une des seules études à avoir comparé les critères IWG 2000 et IWG 2006 (111). 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.

Ainsi, les réponses au traitement, qui ne peuvent être évaluées que chez les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique, doivent être définies selon les critères de l'IWG 2006.

- Rémission complète ;
- Rémission partielle ;
- Rémission médullaire ;
- Amélioration hématologique ;
- Amélioration de l'anémie ;
- Amélioration de la thrombopénie ;
- Amélioration de la neutropénie ;
- Malade stabilisé ;
- Echec ;
- Progression en LAM.

12. Aperçu de la maladie et pathogénèse

Le SMD est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique (CSH). Une mutation somatique survient dans une CSH, lui conférant un avantage de survie et de croissance, conduisant à

la formation locale d'un clone. Il s'agit classiquement d'une mutation d'un gène d'épissage de l'ARN ou de méthylation de l'ADN. Cette 1^{re} mutation est appelée mutation conductrice fondatrice (112). Les cellules clonales migrent ensuite du site primaire vers d'autres zones de la moelle osseuse, remplaçant progressivement les cellules myéloïdes normales. Ainsi, la grande majorité des cellules présentes dans le sang périphérique finissent par être issues du clone. Elles peuvent également avoir d'autres mutations qu'elles ont acquises au cours de leur migration, du fait de l'instabilité génomique conférée par la première mutation. Il peut s'agir également d'anomalies chromosomiques.

Une fois que le clone est dominant dans la moelle osseuse, la maladie peut être symptomatique, ou non, selon la mutation somatique en cause : il faut parfois une association de mutations pour que la maladie devienne symptomatique. Les mutations surajoutées à la mutation fondatrice sont appelées mutations coopérantes (106). On assiste alors à un défaut de maturation et/ou à un excès d'apoptose, conduisant à une dysplasie de la lignée, à une hématopoïèse inefficace et à des cytopénies périphériques (106). Des anomalies du microenvironnement, notamment du stroma et du système immunitaire, contribuent à ces mécanismes ; une dérégulation de l'immunité inflammatoire et lymphocytaire T et NK a également été décrite (113). Les cellules clonales peuvent au cours de l'évolution de la maladie acquérir d'autres mutations, appelées mutations conductrices sous-clonales, et ainsi créer des sous-clones. Ces mutations impliquent la plupart du temps des gènes de modification de la chromatine, de régulation de la transcription ou de transduction du signal, altérant les capacités de différenciation et de maturation des cellules. En résultent une augmentation progressive du nombre de blastes au cours de la maladie, et une évolution vers la LAM. Ainsi, une LAM secondaire à un SMD est généralement constituée de plusieurs sous clones ayant acquis parallèlement les mutations altérant les capacités de différenciation et de maturation des cellules : le contingent clonal est donc hétérogène (106).

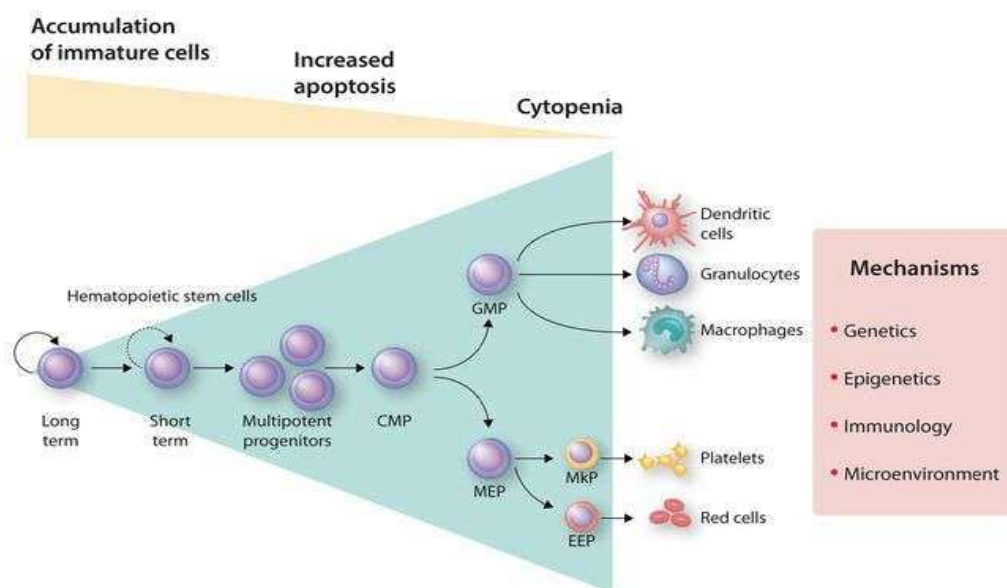


FIGURE 8 : PATHOGENESE DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES : PRINCIPAUX MECANISMES SOUS-JACENTS. LES CELLULES MDS S'ACCUMULENT DANS LA MOELLE OSSEUSE A LA SUITE D'UNE INTERACTION COMPLEXE ENTRE LES ALTERATIONS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES, LE MICROENVIRONNEMENT DE LA MOELLE OSSEUSE ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE, UN PROCESSUS QUI PEUT SE DEVELOPPER SUR PLUSIEURS ANNEES (D'APRES EVA HELLSTRÖM-LINDBERG ET AL, HAMATOLOGICA, 2020) CMP : PROGENITEURS MYELOÏDES COMMUNS ; GMP : PROGENITEUR GRANULOCYTES-MONOCYTES ; MEP : PROGENITEUR MEGACARYOCYTAIRE-ERYTHROCYTAIRE ; MkP : PROGENITEUR DES MEGACARYOCYTES ; EEP : PROGENITEUR ERYTHROÏDE PRECOCE.

Les étapes associées à la pathogenèse du SMD comprennent :

- 1) L'augmentation de l'auto-renouvellement d'une cellule souche hématopoïétique ou l'acquisition de la capacité d'auto-renouvellement dans une cellule progénitrice ;
- 2) L'augmentation de la capacité de prolifération du clone SMD porteur ou de sa descendance plus différenciée ;
- 3) Un blocage ou une altération de la différenciation ;
- 4) Une instabilité génétique et épigénétique ;
- 5) Des mécanismes anti-apoptotiques ;
- 6) Une évasion vis-à-vis du système immunitaire et ;
- 7) La suppression de l'hématopoïèse normale.

La capacité d'auto-renouvellement doit être présente dans la cellule initiatrice de la maladie (114). Par ailleurs, cette cellule peut être une CSH (qui par définition possède cette capacité d'auto-renouvellement), ou alors un progéniteur myéloïde plus différencié ayant acquis cette capacité.

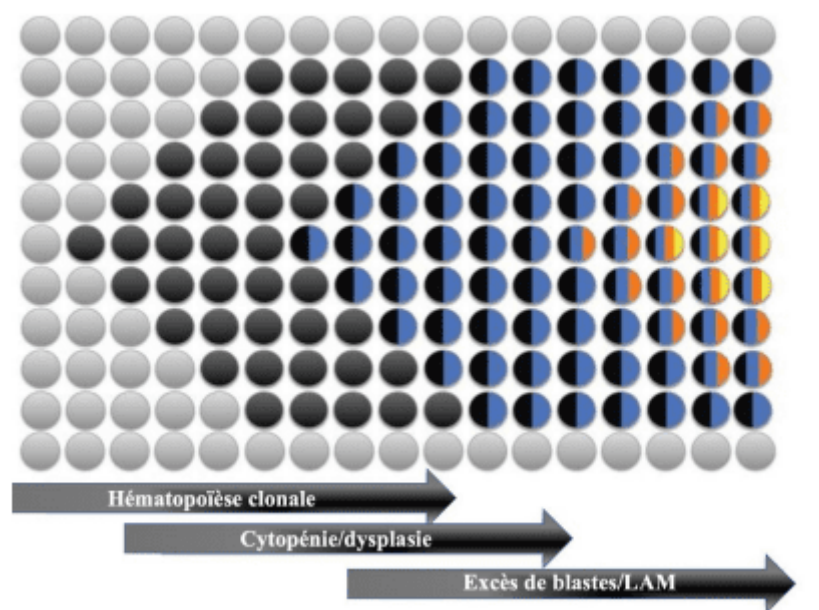


FIGURE 9 : SCHEMA DE L'ÉVOLUTION CLONALE DANS LES SMD. LES MUTATIONS PRECOSES ENTRAINENT UNE AUGMENTATION DE L'AUTO-RENOUVELLEMENT DES CSH, UNE EXPANSION CLONALE ET LE DEVELOPPEMENT CLONAL DE SIGNIFICATION INDETERMINEE. LE CLONE PEUT CONTINUER DE PROLIFERER ET DONNER NAISSANCE A DES CELLULES QUI ONT ACQUIS DES LESIONS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES FAVORISANT LA DYSPLASIE, LES CYTOPENIES ET ENFIN L'ÉVOLUTION EN SMD PUIS EN LAM SECONDAIRES (D'APRES SPERLING AS ET AL. NAT REV CANCER 2016)

Pour résumé, dans le cadre des SMD, les principaux phénomènes pathogéniques contribuant au développement de la maladie sont :

- Une capacité de différenciation qui reste présente mais une maturation cellulaire anormale, ce qui est désigné par le terme de dysmyélopoïèse ;
- Une apoptose excessive des précurseurs médullaire entraînant une production réduite de cellules matures, conduisant ainsi à des cytopénies périphériques ;
- Des anomalies immunitaires semblent favoriser l'apparition de la maladie dans certaines circonstances, notamment dans des contextes d'auto-immunité observés chez certains patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) ;
- De plus, des dysfonctionnements au sein du microenvironnement médullaire jouent un rôle significatif, avec des altérations des cellules mésenchymateuses et une augmentation de la

microvascularisation de la moelle, ce qui indique une dérégulation de l'angiogenèse, impliquant des cytokines telles que le VEGF et le TNF alpha.

- **Aspects génétiques (voir annexe) :**

Les cellules souches hématopoïétiques de patients myélodysplasiques présentent dans 50 à 60% des cas une anomalie chromosomique (retrouvée sur caryotype ou en fluorescence par hybridation in-situ) : il peut s'agir de délétions chromosomiques partielles (délétions 5q, 20q) ou complètes (monosomies), de trisomies ou de translocations. L'amélioration des techniques de biologie moléculaire a permis une meilleure caractérisation des gènes mutés de façon récurrente dans les SMD. Ces gènes sont le plus souvent impliqués dans la régulation épigénétique par méthylation ou hydroxyméthylation de l'Acide desoxyribonucléique (DNMT3A, TET2, IDH1 et IDH2) ou des histones (EZH2, UTX, ASXL1) ou des facteurs de transcription (TP53, ETV6, RUNX1). Et de façon très spécifique des SMD (en particulier les formes avec présence de sidéroblastes en couronne) ou des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, dans la régulation de l'épissage (SF3B1, SRSF2) (115).

- **Aspects épigénétiques :**

Les altérations épigénétiques correspondent à des changements dans l'expression de certains gènes sans mutation retrouvée sur les gènes concernés. Ces altérations reposent sur la modification des histones, la méthylation de l'ADN (en particulier des cytosines présentes dans les îlots CpG) et la régulation des acides ribonucléiques (ARN) non codants. L'activation de gènes hyperméthylants a été associée à une répression de l'expression de certains gènes dits « suppresseurs de tumeurs » qui interviennent de façon physiologique dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire. Ainsi, l'hyperméthylation de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (p15INK4a), de l'apoptose (DAPKinase), de l'adhésion cellulaire (E-cadhérine) ou de la production de cytokines (SOCS1) est à l'origine d'un phénotype cellulaire aberrant mais aussi d'une instabilité génomique qui favorise l'évolution vers une LAM (116).

- **Le microenvironnement et la réponse immunitaire :**

Les myeloid-derived suppressor cells (MDSC), cellules myéloïdes immatures décrites surtout dans le microenvironnement tumoral, sont aussi décrites dans les SMD. Elles ont des propriétés immunosuppressives sur les lymphocytes T et NK, diminuant ainsi, la surveillance anti tumorale. Ces cellules ont également un effet proapoptotique sur les progéniteurs myéloïdes et entraineraient via un stress oxydatif accru, une instabilité chromosomique. Des études décrivent une lymphopénie T CD4+ (en particulier des sous populations T régulatrices) et des anomalies fonctionnelles des cellules NK. Cette répartition serait responsable des manifestations auto-immunes. En effet, les SMD sont fréquemment associés à certaines maladies systémiques, comme la polychondrite atrophiante, les arthrites séronégatives, les vascularites cutanées et aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) (117,118)

Deuxième partie : VIDAZA® - Azacitidine

1. Agents hypométhylants et généralités

Le génome humain, constitué d'environ 35 000 gènes codés par l'ADN, est régulé par la chromatine, qui représente l'information épigénétique. L'épigénétique, définie par Conrad Waddington en 1942, étudie comment le génotype influence le phénotype sans changer la séquence de l'ADN. Depuis les années 70, elle décrit les mécanismes moléculaires modifiant l'activité des gènes. Bien que les séquences d'ADN restent majoritairement constantes, les profils épigénétiques varient selon les tissus, l'âge et les influences environnementales. Ces modifications épigénétiques peuvent affecter le développement cellulaire et contribuer à des processus pathologiques comme l'oncogenèse.

Ainsi, l'épigénétique est un phénotype héréditaire stable résultant de modifications des chromosomes sans altération de la séquence d'ADN. Ces modifications peuvent entraîner des maladies, le vieillissement et le cancer (119). Les altérations épigénétiques jouent un rôle aussi important que les mutations génétiques dans la cancérogenèse, notamment dans l'inactivation anormale des gènes suppresseurs de tumeur. Les modifications épigénétiques impliquent la reconstruction de la structure de la chromatine, influençant l'expression des gènes contrôlant des processus cellulaires essentiels. La méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones nucléosomales sont responsables de ces processus (120).

La méthylation de l'ADN est un phénomène épigénétique bien connu, considéré comme un marqueur stable de l'épigénétique (121). Ce processus implique des enzymes de la famille des ADN méthyltransférases (DNMT) qui ajoutent un groupe méthyle (-CH₃) sur la cytosine en position 5 du dinucléotide CpG. Dans les cellules somatiques, la plupart des dinucléotides CpG sont méthylés, sauf ceux présents dans les îlots CpG (122). Ces îlots se trouvent principalement dans les régions promotrices des gènes, notamment dans les séquences répétées telles que les LINE et les SINE (123), ainsi que sur les rives des îlots CpG, où le niveau de méthylation varie en fonction du tissu d'origine (124). Les conséquences de l'épimutation sont similaires à celles des mutations génétiques, entraînant la suppression de l'expression des gènes et l'altération des produits géniques fonctionnels (125).

Le schéma de méthylation peut être modifié par une augmentation ou une diminution de la méthylation (hypo/hyperméthylation). Dans les cellules cancéreuses, une hypométhylation des dinucléotides CpG, en particulier dans les régions péri-centromériques des chromosomes, peut entraîner une instabilité génomique. À l'inverse, une méthylation excessive des îlots CpG, notamment dans les régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeurs, est associée à une inactivation anormale de la transcription (126). Une forte méthylation dans les cellules cancéreuses est souvent causée par une surexpression des DNMT, ce qui peut être observé dans différents types de cancer tels que le cancer du poumon, du sein, de l'estomac, du côlon et la leucémie (127). Heureusement, les altérations épigénétiques sont potentiellement réversibles contrairement aux mutations génétiques.

L'Azacitidine est l'une des molécules caractérisées comme un archétype des inhibiteurs de la DNMT.

Ces analogues de cytidine sont transportés dans les cellules par le transporteur concentré de nucléosides-1 humain et convertis en formes triphosphates actives, c'est-à-dire l'azacytidine par l'uridine cytidine kinase en 5-azacytidine 5'-triphosphate et la décitabine par la désoxycytidine kinase en 5-aza-2'-désoxycytidine-5'-triphosphate puis dégradé par la cytidine désaminase (CDA).

L'azacytidine est un composé qui peut être incorporé dans l'ARN et l'ADN. Il est actif lorsqu'il est intégré dans le génome des cellules à prolifération rapide au cours de la phase S du cycle cellulaire (128).

L'azanucléoside 5- incorporé perturbe l'interaction entre l'ADN et les DNMT en remplaçant l'azote par le carbone en position 5 de la pyrimidine modifiée. Cela bloque la fonction de l'enzyme DNMT en l'empêchant de se détacher de l'ADN. De plus, cela déclenche la signalisation des dommages à l'ADN et entraîne la dégradation des DNMT piégés (129), ce qui provoque la perte de méthylation de la cytosine dans les cellules filles après la réplication.

L'hyperméthylation de l'ADN des îlots CpG est un phénomène important dans le développement et la progression du cancer, car il entraîne une inactivation des gènes suppresseurs de tumeur. Ce processus ne se produit généralement pas dans les cellules normales, ce qui en fait une cible thérapeutique attrayante pour le traitement du cancer (130). Des inhibiteurs chimiques pourraient être utilisés pour déréguler les gènes inhibés et restaurer leurs fonctions normales. Les modifications épigénétiques, responsables du remodelage de la chromatine, correspondent à des réactions biochimiques ciblant soit la molécule d'ADN par méthylation, soit les protéines histones, et en particulier leurs extrémités amino-terminales qui sortent librement du nucléosome, soit les ARN non codants (voir figure ci-dessous).

2. Présentation de la molécule : 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 C₈H₁₂N₄O₅. Sa structure est proche de celle de la cytidine (Figure 4) (131).

Le Vidaza® (commercialisé par le laboratoire Celgene) fait partie de la classe des antinéoplasiques et immunomodulateurs, analogue de la cytidine modifié en position 5 du cycle pyrimidine.

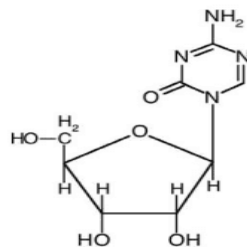


FIGURE 10 : STRUCTURE DE L'AZACITIDINE

3. Propriétés pharmacologiques

a) Propriétés pharmacodynamiques

L'analogie de structure avec les bases pyrimidiques explique en partie le mécanisme d'action de l'azacitidine, qui reste encore aujourd'hui incomplètement élucidé (132). Cette molécule agirait en partie comme une chimiothérapie et, en partie, en réactivant certains gènes des cellules myélodysplasiques.

L'Azacitidine, un analogue de la cytidine synthétisé en 1964, a d'abord été utilisé comme agent antimétabolite dans le traitement de la leucémie. Ses propriétés hypométhylantes ont ensuite été mises en évidence. En tant qu'agent déméthylant, l'Azacitidine inhibe la méthylation de l'ADN, ce qui permet un meilleur accès aux facteurs de transcription et favorise ainsi l'expression des gènes, notamment ceux régulant le cycle cellulaire. Une méthylation élevée des îlots CpG entraîne une compaction de la chromatine et une diminution de la transcription génique.

La molécule 5-aza-2'-desoxy-cytidine-triphosphate est métabolisée et incorporée dans l'ADN à la place d'une cytosine. Le groupement azacytosine-guanine dinucléotide est reconnu par une ADN méthyltransférase, qui crée normalement une liaison covalente avec le carbone en position 6 du cycle. Cependant, avec l'azacitidine, la liaison est maintenue en raison de l'azote en position 5, bloquant ainsi l'ADN méthyltransférase (129).

L'azacitidine est un composé qui, en s'incorporant dans l'ADN, inactive irréversiblement l'enzyme DNMT, provoquant une hypométhylation des gènes anormaux. Cela restaure l'expression des gènes régulant le cycle cellulaire. Elle est particulièrement efficace sur les cellules cancéreuses à prolifération rapide, car son incorporation se produit durant la phase S du cycle cellulaire, limitant ainsi l'hypométhylation des cellules normales. Les leucémies et myélodysplasies, souvent liées à l'hyperméthylation de gènes de contrôle du cycle cellulaire, bénéficient de l'utilisation d'inhibiteurs de méthylation comme l'azacitidine. Ce dernier, en tant qu'analogue nucléosidique, inhibe la synthèse de l'ARN et de l'ADN, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire par activation des voies de dégradation de l'ADN.

Le texte explique que l'azacitidine, une substance, peut être incorporée dans l'ADN et inhiber la réplication cellulaire, principalement dans les cellules en phase S. Elle peut également être incorporée dans l'ARN et inhiber la synthèse des protéines, principalement dans les cellules en phase G1 (133). L'incorporation dans l'ARN semble plus prédominante à faibles concentrations d'azacitidine, tandis qu'à des concentrations plus élevées, elle semble agir à la fois sur l'ARN et l'ADN.

Enfin, l'azacitidine permettrait également une dérégulation de certains facteurs tels que l'oncostatine M, les interleukines 6 et 11 libérés par les monocytes au cours de la pathologie (131).

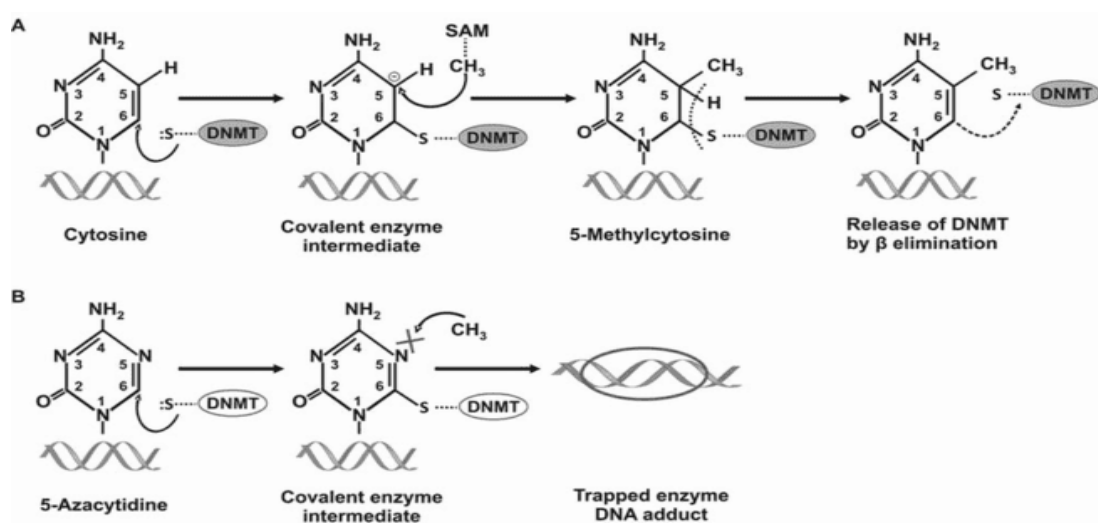


FIGURE 11 : SCHEMA DE METHYLATION DE L'ADN (A) ET D'INHIBITION DE L'ADN METHYLTRANSFÉRESE (B). R : LA METHYLATION DE L'ADN EN POSITION 5 DU CYCLE PYRIMIDINE DE LA CYTOSINE EST CATALYSEE PAR L'ADN METHYLTRANSFÉRESE. LE GROUPE METHYLE (-CH₃) EST TRANSFERE DU COFACTEUR S-ADENOSYL-L METHIONINE (SAM), ENTRAINANT LA CREATION DE 5-METHYL-CYTOSINE, PUIS L'ENZYME EST LIBEREE PAR ELIMINATION B. B : LA REACTION DE PIEGEAGE REPOSE SUR LA PREVENTION DE L'ELIMINATION B EN RAISON DE LA PRESENCE DE L'ATOME D'AZOTE EN POSITION 5 DE L'AZACYTIDINE, CE QUI DONNE LIEU A UN COMPLEXE COVALENT IRREVERSIBLE (D'APRES BESTOR ET AL, 2000).

b) Propriétés pharmacocinétiques

L'azacitidine, une prodrogue, pénètre dans les cellules par un transport nucléosidique facilité et subit trois phosphorylations pour devenir son métabolite actif, le triphosphate d'azacitidine. Son métabolisme est similaire à celui de la cytosine, mais l'azacitidine est sensible à l'hydrolyse dans des

solutions neutres et alcalines. La première phosphorylation, catalysée par l'uridine-cytidine kinase, est un facteur limitant et peut être inhibée par le triphosphate d'uridine et le triphosphate de cytidine.

In vitro, l'azacitidine n'est pas métabolisé par les cytochromes P450, ni par l'uridine diphosphate (UDP) glucuronosyltransférase mais son métabolisme est médié par une hydrolyse spontanée et par une déamination enzymatique par la cytidine déaminase (CDA). Cette déamination aboutit à la formation de la 5-aza-uridine, pharmacologiquement inactif. L'effet du polymorphisme de l'enzyme sur le métabolisme du médicament n'a pas été étudié dans les études ayant permis sa commercialisation.

La 5-azacytidine n'est ni inducteur ni inhibiteur de cytochrome P450.

La biodisponibilité de l'azacitidine administrée par voie sous-cutanée à une dose de 75 mg/m² est de 89 % chez les patients caucasiens et de 91 % chez les patients japonais. Le médicament est rapidement absorbé, atteignant une concentration maximale en 30 minutes, avec une demi-vie de 41 minutes. L'élimination se fait principalement par voie rénale, avec 73 à 98 % de la dose excrétée dans les urines. Les données montrent que l'azacitidine peut être administrée sans ajustement posologique initial chez les patients présentant une insuffisance rénale, bien que des ajustements soient recommandés pour les cycles suivants en fonction des paramètres sanguins. Les mêmes recommandations s'appliquent aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Par voie intraveineuse, l'azacitidine a une demi-vie moyenne de 22 minutes. Ainsi, sous sa forme sous-cutanée, le médicament a une demi-vie plus longue, ceci s'expliquant par le temps additionnel nécessaire au médicament administré par voie SC pour atteindre la circulation sanguine. La voie SC présente une biodisponibilité plus importante par rapport à une administration intraveineuse, comme le démontre l'étude de G. Marcucci et al (134). Dans cette étude multicentrique et randomisée, réalisée sur 6 patients atteints de SMD, l'équipe de Marcucci compare les paramètres pharmacocinétiques après administration d'une simple dose d'azacitidine 75 mg/m² par voie sous cutanée versus une administration à la même dose par voie intraveineuse (voir annexe Paramètres pharmacocinétiques de la voie IV par rapport à la SC)

4. Stabilité

Après reconstitution avec de l'eau pour préparation injectable, l'azacitidine est stable pendant 45 minutes à 25°C et 8 heures entre 2 et 8°C. Une étude de 1984 a montré que l'utilisation de chlorure de sodium ou de ringer lactate comme solvant n'améliore pas la stabilité de l'azacitidine à température ambiante. Les solutions de glucose à 5 % ont une durée de conservation plus courte. Ainsi, l'eau pour préparation injectable reste le solvant standard, nécessitant une préparation rapide et extemporanée des seringues (133).

Duriez et al. ont démontré que l'azacitidine reconstituée de manière aseptique à 25 mg/ml pouvait être conservée jusqu'à 8 jours à -20°C, avec une concentration de 97 % de celle initiale après décongélation. Bien que l'étude n'ait pas pris en compte les risques microbiologiques, cette méthode permettrait de préparer les seringues à l'avance, réduisant les coûts et facilitant la gestion des préparations le week-end dans les centres de soins (135).

5. Indications thérapeutiques

Le Vidaza® est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant :

- Un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS).
- Une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- Une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif.
- Une leucémie aiguë myéloïde avec plus de 30% de blastes (avis favorable du comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne des médicaments pour cette extension d'indication depuis septembre 2015).

La posologie recommandée, indépendamment de l'indication, est de 75 mg/m² de surface corporelle, par injection sous-cutanée, quotidiennement pendant 7 jours, suivie d'une période de repos de 21 jours. La durée totale d'un cycle est de 28 jours. Il est recommandé d'administrer un minimum de 6 cycles de traitement avant de pouvoir évaluer une éventuelle efficacité. Les médianes de délai de réponses (réponse complète, réponse partielle et amélioration hématologique) ont été de 4 mois, 85% des réponses étaient observées après les 6 premiers cycles dans l'étude d'enregistrement AZA-001, ayant permis la commercialisation du médicament. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie.

6. Profil de tolérance de l'Azacitidine

a) Issu de l'essai clinique AZA-001, de phase III

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 5 % des patients traités par Vidaza® dans l'essai clinique de phase 3, AZA-001), tous grades confondus, sont d'origine hématologique, notamment des cytopénies. La thrombocytopénie a été identifiée comme la toxicité hématologique la plus courante, touchant 69,7 % des patients participant à AZA-001, suivie de la neutropénie (65,7 %) et de l'anémie (51,4 %). Parmi les réactions indésirables graves, la neutropénie fébrile et l'anémie sont les plus fréquentes. D'autres effets, bien que moins fréquents, ont également été rapportés lors des essais cliniques, tels que le sepsis neutropénique, la pneumonie, la thrombocytopénie et les événements hémorragiques.

Les effets indésirables les plus souvent responsables de l'interruption du traitement ou de la réduction de la dose incluent la leucopénie, la thrombocytopénie et la neutropénie. Ces conditions, ainsi que la pyrexie, la pneumonie et la neutropénie fébrile, ont fréquemment entraîné une suspension du traitement.

D'autres toxicités liées à la chimiothérapie, en dehors des effets hématologiques, ont également été rapportées. Celles-ci concernent principalement des troubles digestifs tels que la constipation (50,3 %), les nausées (48,0 %), les vomissements (26,9 %) et les douleurs abdominales (12,6 %). Des réactions au site d'injection, comme l'érythème (42,9 %), ainsi que de la pyrexie (30,3 %), de la fatigue (24,0 %), des troubles respiratoires (dyspnée à 4,9 % et douleurs pharyngolaryngées à 6,3 %), des problèmes cutanés (prurit à 12,0 % et pétéchies à 11,4 %), et de l'hypertension (8,6 %) ont également été observés.

b) Provenant de la « réalité quotidienne »

D'une manière générale, le profil de tolérance post commercialisation du Vidaza® a été similaire à celui signalé au cours des essais cliniques. Cependant, des effets indésirables non décrits par ces derniers ont été rapportés au cours de l'utilisation du médicament dans la « vraie » vie (voir annexe, tableau « Pharmacovigilance post commercialisation de Vidaza® »).

Les toxicités du Vidaza®, notamment les cytopénies, sont généralement modérées et permettent une prise en charge ambulatoire des patients

c) Description de certains effets indésirables

Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables hématologiques signalés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) en association avec le traitement par l'azacitidine sont les anémies, les thrombocytopénies, les neutropénies, les neutropénies fébriles et les leucopénies, et sont généralement de grade 3 ou 4. Le risque de survenue de ces événements est plus important pendant les 2 premiers cycles, après quoi ils deviennent moins fréquents chez le patient dont la fonction hématologique se rétablit. Dans la plupart des cas, les effets indésirables hématologiques ont été pris en charge par le biais d'une surveillance régulière des numérations sanguines complètes et, si nécessaire, en différant l'administration de l'azacitidine lors du cycle suivant, à l'aide d'une prophylaxie antibiotique et/ou d'un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie et de transfusions pour l'anémie ou la thrombocytopénie.

Infections

L'insuffisance médullaire peut entraîner une neutropénie et un risque accru d'infection. Des effets indésirables graves, tels que des septicémies, y compris des septicémies sur neutropénie et des pneumonies, dont certaines d'issue fatale, ont été signalés chez des patients recevant de l'azacitidine. Les infections peuvent être prises en charge en utilisant des agents anti-infectieux associés à un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie.

Hémorragies

Des hémorragies peuvent se produire chez les patients sous azacitidine. Des effets indésirables graves tels que des hémorragies gastro-intestinales et des hémorragies intracrâniennes ont été rapportés. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'hémorragie, en particulier en cas de thrombocytopénie préexistante ou liée au traitement.

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité ont été décrites chez des patients sous azacitidine. En cas de réaction de type anaphylactique, le traitement par l'azacitidine doit être immédiatement interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

Effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané

Les effets indésirables cutanés et sous-cutanés liés à l'azacitidine se manifestent principalement au site d'injection, sans nécessiter d'interruption ou de réduction de traitement lors des études. Ces effets, qui surviennent surtout durant les deux premiers cycles, tendent à diminuer par la suite. Ils incluent des éruptions, inflammations et démangeaisons, pouvant nécessiter un traitement avec des antihistaminiques, corticostéroïdes ou AINS. Il est important de distinguer ces réactions des infections des tissus mous, qui peuvent également survenir et, dans de rares cas, être graves, comme la cellulite ou la fasciite nécrosante.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux signalés le plus fréquemment en association avec le traitement par l'azacitidine ont été notamment la constipation, la diarrhée, les nausées et les vomissements. Ces effets indésirables ont été pris en charge à l'aide d'un traitement symptomatique

par des antiémétiques pour les nausées et les vomissements, des anti-diarrhéiques pour la diarrhée et des laxatifs et/ou émoullients fécaux pour la constipation.

Effets indésirables rénaux

Des anomalies rénales, allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique et d'une hématurie à l'acidose tubulaire rénale, à l'insuffisance rénale et au décès, ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine.

Effets indésirables hépatiques

Chez les patients présentant une charge tumorale élevée due à une atteinte métastatique, des cas d'insuffisance hépatique, de coma hépatique progressif et de décès ont été rapportés pendant le traitement par l'azacitidine.

Événements cardiaques

Les données d'une étude clinique permettant l'inclusion de patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation des événements cardiaques chez les patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée traités par l'azacitidine.

7. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique

Tumeur hépatique maligne à un stade avancé

Allaitement

8. Mises en garde et précautions d'emploi

a) Toxicité hématologique

Le traitement par l'azacitidine peut entraîner des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombopénie, en particulier au cours des 2 premiers cycles. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant chaque cycle de traitement pour contrôler la réponse et la toxicité. La dose utilisée lors des cycles suivants devra être ajustée en fonction des numérations et de la réponse hématologique. Les patients doivent signaler rapidement tout épisode fébrile et être attentifs aux signes et symptômes d'hémorragie.

b) Insuffisance hépatique

L'azacitidine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Des cas de coma hépatique et de décès ont été signalés chez des patients présentant une charge tumorale élevée et un taux d'albumine sérique bas, en particulier chez ceux atteints de tumeurs hépatiques malignes avancées. L'azacitidine est contre-indiquée dans ces cas.

c) Insuffisance rénale

L'utilisation de l'azacitidine en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques peut entraîner des anomalies rénales allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique à l'insuffisance rénale et au décès. Une acidose tubulaire rénale a été observée chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par l'azacitidine et l'étoposide. Il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale des patients traités par l'azacitidine et de réduire la dose ou différer l'administration

en cas de diminution du bicarbonate sérique ou d'augmentation de la créatinine sérique. Les patients doivent être informés de signaler immédiatement toute oligurie ou anurie à leur médecin.

d) Analyses de laboratoire

Un bilan hépatique et une mesure de la créatinine et du bicarbonate sérique doivent être effectués avant de commencer le traitement et avant chaque cycle de traitement. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant de commencer le traitement et, si nécessaire, pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au minimum avant chaque cycle de traitement.

e) Affections cardiaques et pulmonaires

L'azacitidine n'a pas été étudiée chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'affection cardiaque instable. Une étude récente a montré une augmentation des événements cardiaques chez les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire. Il est recommandé d'être prudent et de réaliser un bilan cardio-pulmonaire avant et pendant le traitement par azacitidine chez ces patients.

f) Fasciite nécrosante

Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'azacitidine. Le traitement par l'azacitidine doit être arrêté chez les patients qui développent une fasciite nécrosante et un traitement approprié doit être instauré immédiatement.

g) Syndrome de lyse tumorale

Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les précautions appropriées doivent être prises.

h) Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de l'azacitidine injectable. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal. Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. L'arrêt temporaire du traitement par azacitidine injectable doit être envisagé jusqu'à disparition des symptômes et, en cas de reprise du traitement, la prudence est recommandée.

9. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent être informés qu'ils ne doivent pas concevoir pendant le traitement et qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

a) **Grossesse**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'azacitidine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez la souris ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Compte tenu des résultats des études chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'azacitidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue. Les effets bénéfiques du traitement doivent être évalués au cas par cas au regard des risques éventuels encourus par le fœtus.

b) **Allaitement**

On ne sait pas si l'azacitidine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables graves possibles chez l'enfant allaité, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par l'azacitidine.

c) **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'azacitidine sur la fertilité humaine. Chez l'animal, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été décrits avec l'azacitidine. Avant de commencer le traitement, il est conseillé aux patients de sexe masculin de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme

10. Données de sécurité préclinique

L'azacitidine est un agent qui induit des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques dans des cellules de bactéries et de mammifères. Des études sur des souris et des rats ont montré que l'azacitidine provoque des tumeurs, notamment dans le système hématopoïétique des souris femelles et des tumeurs testiculaires chez les rats. Elle a également été associée à une forte fréquence de décès embryonnaires et à des anomalies du développement chez les souris, en particulier lors de l'organogenèse. Chez les rats, des anomalies fœtales ont été observées, telles que des malformations du système nerveux central et des membres. De plus, l'azacitidine a réduit la fertilité chez les souris mâles et a entraîné des effets néfastes sur la descendance, ainsi que des problèmes de reproduction chez les rats mâles, incluant une diminution de la masse testiculaire et une augmentation des embryons anormaux.

11. Interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée concernant l'azacitidine (136). Des études se sont néanmoins intéressées à l'effet inducteur ou inhibiteur possible du Vidaza® sur les isoenzymes du CYP P450. Des essais menés chez l'animal ont montré que l'azacitidine pourrait inhiber certains cytochromes (66). Cependant des résultats contradictoires ont été obtenus dans une étude in vitro sur des hépatocytes humains. Pour des concentrations supérieures à 100 µmol/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 µmol/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 associé à une des molécules fortement métabolisées par ces cytochromes (ondansétron, imatinib, théophylline, clozapine, olanzapine, duloxétine, miansérine, imipramine, méthadone) (66). 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.

12. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'azacitidine est de 75 mg/m² de surface corporelle pendant 7 jours suivis d'une période de repos de 21 jours, formant un cycle de traitement de 28 jours. Dans l'étude AZA-001 (137), une amélioration de la survie globale a été observée après trois cycles de traitement, avec une réponse hématologique chez 81% des patients après six cycles. Le maintien du traitement durant trois cycles supplémentaires a permis à 9% des patients d'obtenir une réponse (138). 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. Différents schémas d'administration ont été étudiés, montrant des résultats équivalents en termes d'efficacité, mais le schéma recommandé reste le plus utilisé. La voie sous-cutanée est actuellement recommandée pour l'administration de l'azacitidine, bien que la voie orale soit en cours d'évaluation. Une étude de phase I a montré des résultats prometteurs pour l'administration orale, mais des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer son efficacité.

13. Efficacité

- Données issues des études d'enregistrements (voir détails des études dans l'annexe)

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. Dans les deux études les patients ont été traités par de l'azacitidine à la dose de 75 mg/m² en SC pendant 7 jours consécutifs tous les 28 jours avec un minimum de 4 cycles. Les 2 autres études du dossier de l'azacitidine sont des études comparatives de phase III : l'étude CALGB 9221 et l'étude AZA-001. Les critères de réponse utilisés dans ces études dépendaient des critères IWG 2000, que l'on peut retrouver en détails dans l'annexe, ceux-ci étant comparés avec ceux de 2006.

L'étude américaine de phase III GALGB 9221 (139), menée sur 191 patients atteints de SMD ayant reçu 75 mg/m²/jour de 5-azacytidine en SC pendant 7 jours tous les 28 jours contre soins de support, a montré une réponse au traitement chez 60 % (7% de RC, 16% de RP, 37% d'amélioration hématologique) des patients traités par azacitidine (75 mg/m²/jour pendant 7 jours tous les 28 jours), contre seulement 5 % chez ceux recevant des soins de support. L'azacitidine a également prolongé le délai de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM) (21 mois contre 13 mois) et a amélioré la qualité de vie des patients, notamment en réduisant la fatigue et la dyspnée. Les résultats de l'étude concluaient que le traitement par azacitidine permet d'obtenir significativement des meilleurs taux de réponse, une amélioration de la qualité de vie et une réduction de risque de transformation leucémique. Cependant l'étude GALGB 9221 (139) ne s'est centrée qu'uniquement sur les patients ayant un SMD à haut risque. D'autres études de phase I et II (GALGB 8421 et 8921) (140), réalisés dans les années 80 et 90, ont montré des taux de réponse similaires, avec environ 50 % des patients présentant une amélioration hématologique et des réponses globales entre 14 et 19% (6% de RC dans chacune environ). Par ailleurs, une analyse de ces trois études par Silverman et al (140) en 2006, en utilisant les nouveaux critères IWG en vigueur, a montré que pour 90% des patients répondeurs, la réponse au traitement a été obtenue après six cycles.

Dans l'étude internationale randomisé multicentrique de phase III AZA-001 qui a inclus 358 patients atteints de SMD à haut risque (score IPSS intermédiaire-2 ou élevé), non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, avec un âge médian de 69 ans, l'azacitidine a amélioré la survie médiane (24,5 mois contre 15 mois pour les patients sous traitements standards) et a augmenté les taux de survie à deux ans (50,8 % contre 26,2 %) (p < 0,0001). Les taux de réponse complète et partielle étaient également supérieurs pour les patients sous Vidaza®, 17% versus 8% (p =

0,015) et 12% versus 4% ($p = 0,0094$) respectivement, confirmant ainsi les résultats des études antérieures (GALGB). L'azacitidine a également montré un effet bénéfique sur l'indépendance transfusionnelle et a réduit le besoin de transfusions de globules rouges. Le pourcentage de patients ayant eu une amélioration hématologique majeure de la lignée érythrocytaire a été de 39,5% dans le groupe azacitidine pour 10,6% dans le groupe traitement conventionnel ($p < 0,0001$) ; 32,6% pour la lignée plaquettaire dans le groupe azacitidine et 14% dans le groupe traitement conventionnel ($p = 0,0003$). De plus, l'azacitidine s'est avérée particulièrement efficace chez les patients présentant une anomalie du chromosome 7, un facteur généralement associé à un mauvais pronostic. Les patients sous Vidaza® ont reçu en moyenne 9 cycles de traitement. Le bénéfice en termes de survie globale a été observé après 3 cycles de traitement et quel que soit la cytogénétique du patient. Dans cette étude, plus de 70% des patients avaient un âge compris entre 55 et 74 ans et 3% des patients avaient moins de 55 ans. Tous les patients étaient en bon état général (ECOG = 0 à 1). La survie globale observée dans les analyses en sous-groupes de patients (âge, caryotype, IPSS, cytogénétique...) a été cohérente à celle évaluée dans l'analyse principale. En particulier, on observe que chez les patients de pronostic très défavorable ayant une délétion 7q, un gain en survie de 8,5 mois a été observé avec l'azacitidine (13,1 vs 4,6 mois ; HR = 0,34, IC95% [0,17- 0,67], $p = 0,0017$).

Globalement, ces études montrent que l'azacitidine prolonge la survie des patients atteints de SMD et améliore leur qualité de vie, avec des effets positifs sur l'autonomie transfusionnelle et la réduction du risque de transformation leucémique, particulièrement chez les patients à haut risque.

- Données issues de la « vie quotidienne »

Une analyse française de 105 patients ayant bénéficié de l'azacitidine dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de 2004 à 2006 dans 34 centres a été menée par Sebert et al (selon la classification de l'OMS, 49 patients étaient atteints d'AREB, 42 de LAM post SMD, 4 de LMMC, 1 d'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, 2 atteints de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilinéaire, 7 de SMD inclassable) (voir annexe). Au cours de cette période d'ATU, les 105 patients ont reçu en moyenne 5 cycles d'azacitidine [1-18+] à la posologie de 75 mg/m² pendant 7j sur un cycle de 28j. L'analyse des taux de réponse a été réalisée sur 85 d'entre eux. Le taux de réponse complète, réponse partielle et ceux avec amélioration hématologique était respectivement de 12%, 34% et 18% avec 36% en échec de traitement. La médiane de survie après inclusion était de 8 mois [1- 24+]. L'azacitidine a provoqué des hématotoxicités conduisant à une réduction de dose chez 16% des patients et des hospitalisations chez 23%. Les patients avec caryotype défavorable avaient des taux de réponse d'environ 59%. Les auteurs ont conclu que la réponse au traitement était observée en moyenne après 4 cycles et avec des taux de réponses au moins comparables à ceux observés au cours des études GALGB.

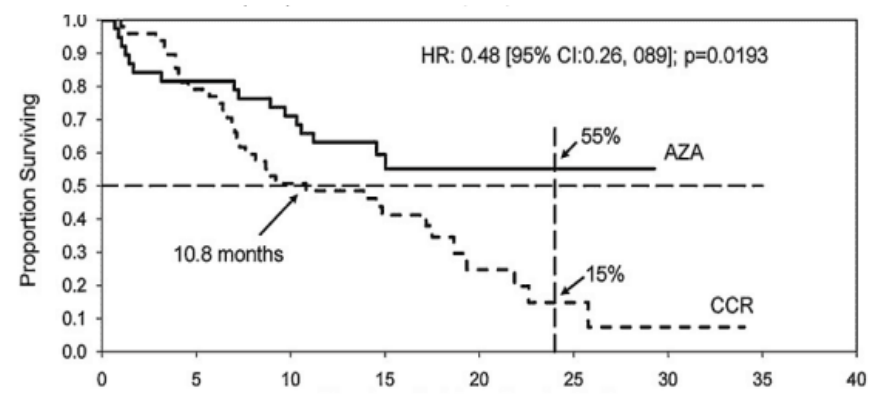
Dans une étude multicentrique rétrospective, Van der Helm et al (141), ont analysé le taux de réponse au Vidaza® chez 90 patients atteints de SMD, LAM et LMMC. Les résultats obtenus étaient comparables à ceux de l'étude AZA-001. Les patients avaient reçu en moyenne 5 cycles [1-19] et 48% d'entre eux avaient répondu au traitement (14% en rémission complète, 11% en réponse médullaire et 21% en amélioration hématologique) avec un délai moyen avant obtention d'une réponse de 2 cycles. Après 6 cycles, 74% des patients répondaient encore au traitement. La médiane de survie était de 13 mois et cette dernière était significativement meilleure à celle des patients n'ayant pas répondu au traitement ($p < 0,001$).

Une autre étude belge multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine chez 49 patients dont 69% atteints de SMD. Les auteurs ont conclu à une efficacité clinique de l'azacitidine avec un profil de tolérance acceptable (142).

- Chez le sujet âgé

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 2 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.

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.



Graphique 2 : Etude AZA-001: amélioration significative de la survie du groupe azacitidine d'après Fenaux et al. Lancet Oncol. 2009

INTERETS 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 d'anémie réfractaire ou d'anémie réfractaire sidéroblastique 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 AREB (anémie réfractaire avec excès de blastes), RAEBt (anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation) et LMMC ont été de 8% pour les RC et de 15% en ce qui concerne les RP (139).

D'autres études plus récentes ont également apporté des données concernant l'efficacité du Vidaza® dans cette indication (143–145). Une étude italienne a tout d'abord inclus 74 patients atteints de SMD de bas risque et traités par des injections sous-cutanées d'azacitidine à la dose de 75 mg/m² ou de 100 mg/m² tous les mois. Le taux de réponse globale a été de 45% dont 10% de réponse complète, 9.5% de réponse partielle. 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/m² 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 (146).

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/m² pendant cinq jours seulement dans la prise en charge des SMD de bas risque (147). L'étude conclut que l'azacitidine à 75 mg/m² pendant 5 jours est un traitement efficace et mieux toléré pour les patients atteints de SMD de faible risque, notamment en raison de la réduction des effets secondaires tout en maintenant une efficacité clinique. Ce schéma pourrait être une alternative attrayante pour les patients âgés ou fragiles, qui sont plus sensibles aux toxicités liées aux traitements plus intensifs.

Les schémas thérapeutiques à haute dose d'agents hypométhylants favorisent l'indépendance transfusionnelle dans les syndromes myélodysplasiques à faible risque IPSS selon une méta-analyse d'études prospectives (148). Après l'échec des agents stimulant l'érythropoïétine pour les syndromes myélodysplasiques à faible risque (LR-MDS), le taux d'indépendance transfusionnelle (TI) (66,7 % [intervalle de confiance à 95 % : 41,7 % – 87,4 %]) était plus élevé avec l'AZA 75 mg/m²/jour pendant 7 jours qu'avec les autres schémas thérapeutiques (tous $p < 0,025$). La proportion de patients présentant un risque intermédiaire 1 a influencé la survie globale ($p < 0,05$). Ainsi, les 2 HMA (décitabine et azacitidine) à doses élevées ont obtenu des taux de réponse et d'IT raisonnables avec des effets secondaires acceptables, mais n'ont pas prolongé la survie globale des patients LR-MDS. L'analyse univariée a montré que le dosage de HMA influençait de manière significative le taux de TI ($p < 0,01$). Les schémas thérapeutiques étaient AZA 75x7 (n=1), 75x5 (n=3), 75x3 (n=1) et 50x5 (n=1) et DAC 20x3 (n=2). L'AZA 75x7 a atteint un taux d'IT plus élevé (66,7 % [IC à 95 % : 41,7 % – 87,4 %]) que les autres schémas thérapeutiques (tous $p < 0,025$).

Une analyse univariée a démontré que seul le score IPSS influençait de manière significative la SG à 1 et 2 ans ($p = 0,0005$ et $0,01$, respectivement).

L'analyse multivariée a montré que seule la proportion de patients à risque int-1 influençait de manière significative la SG (groupe A vs groupe B, $p = 0,03$; groupe A vs groupe C, $p = 0,01$). La SG regroupée sur 1 an issue de 10 études était de 86,5 % (IC à 95 % : 81,2 % à 91,0 %) et la SG sur 2 ans issue de 9 études était de 69,5 % (IC à 95 % : 61,3 % à 77,1 %) (148).

L'EI hématologique de grade 3/4 le plus fréquent était la neutropénie (24,0 % [IC à 95 % : 15,9 % à 33,2 %]), suivie de l'anémie (15,9 % [IC à 95 % : 12,2 % à 19,9 %]) et la thrombocytopénie (11,5 % [IC à 95 % : 8,4 % – 15,1 %]). Une pancytopenie est survenue chez 1,2 % des patients. La voie d'administration du médicament n'a eu aucun effet sur le taux d'EI hématologiques ($p > 0,10$).

Un dépistage de 42 gènes couramment mutés dans le SMD n'a pas permis d'identifier des prédicteurs significatifs de la réponse au traitement, ce qui a été confirmé par d'autres études examinant l'association entre les mutations génétiques et le taux de réponse chez les patients LR-MDS (cf. Voir chapitre « L'efficacité du Vidaza est indépendante des caractéristiques moléculaires et cliniques »).

Il a été démontré que les mutations des gènes *TET2*, *DNMT3A* et *TP53* prédisent une bonne réponse thérapeutique aux HMA (149,150). Comme les patients LR-MDS présentent des taux beaucoup plus faibles de caryotypes défavorables ou de mutations *TET2*, *DNMT3A* et *TP53*, leur réponse au traitement est moins susceptible d'être influencée par des anomalies cytogénétiques ou moléculaires que celle de leurs homologues à risque plus élevé.

Les patients de certaines études étaient principalement réfractaires à l'ESA/EPO et dépendants des transfusions, et pourraient ainsi avoir de très mauvais résultats s'ils n'étaient pas traités. Sur la base des caractéristiques cliniques de notre cohorte, les HMA pourraient bénéficier aux patients à risque relativement élevé (risque int-1) au sein du groupe LR-MDS, au moins à court terme, comme le

suggèrent d'autres études (63,151). Cependant, en raison du manque d'études et du manque d'informations détaillées, nous n'avons pas été en mesure de déterminer quelles classifications OMS/FAB bénéficieraient le plus des HMA.

Le taux d'IT est un paramètre important pour les patients atteints de LR-MDS car il reflète la qualité de vie et le risque des patients de transformation leucémique et de mortalité. Le taux d'IT groupé dans une étude était de 30,5 %, ce qui est supérieur à celui obtenu par la plupart des traitements après échec des ASE (152). Fait intéressant, ce taux était similaire à celui des agents nouvellement signalés tels que le luspatercept (38 % dans un essai de phase 3)(104) et l'imetelstat (37 % dans un essai de phase 2) (153), qui sont coûteux et non disponibles dans de nombreuses parties du monde.

Une méta-analyse a révélé que le schéma thérapeutique influence le taux de réponse au traitement. Cependant, parmi les schémas thérapeutiques de 28 jours, AZA 75×7 présentait les taux de réponse les plus élevés, bien qu'une analyse statistique n'ait pas été possible en raison de la forte hétérogénéité ou n'ait pas montré de différences statistiquement significatives en raison du nombre limité de données. En conséquence, l'AZA 75×7 avait un taux d'IT plus élevé que les autres schémas thérapeutiques. Ainsi, l'AZA à des doses plus élevées (par exemple, AZA 75×7 ou DAC 20×5) peuvent être les plus efficaces pour le traitement du LR-MDS en termes de réponse et de taux d'IT.

Ainsi, l'AZA 75 × 7 est l'HMA recommandé pour le traitement du LR-MDS.

Les résultats de cette méta-analyse démontrent l'efficacité et l'innocuité des HMA dans le traitement du LR-MDS dans une cohorte relativement importante (146,154). Les HMA ont obtenu des taux de réponse et d'IT raisonnables avec des taux d'EI acceptables, mais n'ont pas prolongé la SG par rapport au BSC. Les schémas thérapeutiques à doses plus élevées (AZA 75×7 ou DAC 20×5) peuvent conduire à de meilleurs résultats cliniques, mais les bénéfices doivent être mis en balance avec le risque d'EI. (BSC = Meilleurs soins de soutien).

14. L'efficacité du Vidaza est indépendante des caractéristiques moléculaires et cliniques

L'azacitidine est le premier médicament à démontrer un bénéfice en termes de survie pour les patients atteints de SMD. Cependant, seulement la moitié des patients répondent et presque tous finissent par rechuter. Des données limitées et contradictoires sont disponibles sur les facteurs prédictifs influençant la réponse. Une étude réalisée sur 128 patients atteints de SMD ou LAM traités à l'azacitidine a été réalisée en 2018 pour identifier des indicateurs pronostiques. Les mutations génétiques dans *ASXL1*, *RUNX1*, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *TP53*, *NRAS*, *KRAS*, *FLT3*, *KMT2A-PTD*, *EZH2*, *SF3B1* et *SRSF2* ont été évaluées par séquençage de nouvelle génération.

Avec un suivi médian de 5,6 ans, la survie médiane était de 1,3 ans avec un taux de réponse de 49 %. La seule variable ayant une influence significative sur la réponse était *del(20q)*. Les 6 patients ont répondu ($p = 0,012$) mais la survie n'a pas été améliorée. Aucun autre marqueur clinique, cytogénétique ou moléculaire de la réponse ou de la survie n'a été identifié. Il est intéressant de noter que les patients issus de groupes à faible risque tels que les cytogénétiques à haut risque (55 %), les t-MDS/AML (54 %), les mutations TP53 (48%) ou les rechutes après chimiothérapie (60 %) ont montré un taux de réponse élevé. Les facteurs associés à une survie plus courte étaient les suivants : taux de plaquettes faibles, AML vs. MDS, maladie liée au traitement, TP53 et KMT2A - PTD. En analyse multivariée, l'anémie, les plaquettes, le FLT3 -ITD et les maladies liées au traitement sont restés dans le modèle. Les facteurs de risque faible tels que *del(7q)-7*, caryotype complexe, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2* et *TP53* n'ont pas montré d'impact indépendant. Ainsi, aucun biomarqueur clair de réponse et de survie ne peut être

identifié. Bien qu'il existe un certain nombre de publications sur les marqueurs prédictifs de la réponse à l'AZA, les résultats sont incohérents et l'amélioration des taux de réponse ne s'est pas traduite par une amélioration de la survie. Nous fournissons ici un aperçu complet comparant les études publiées à ce jour.

Il n'existe pas de marqueurs prédictifs clairs pour la réponse à l'Azacitidine, bien que ce traitement montre de bons taux de réponse chez les patients à haut risque, notamment ceux avec des anomalies chromosomiques complexes ou des mutations TP53. Les patients avec des sous-types moléculaires à faible risque, comme ASXL1, EZH2, NRAS ou RUNX1, ne semblent pas avoir de désavantage en termes de survie, en particulier ceux avec des mutations RUNX1 et NRAS. Cependant, ceux avec des caryotypes complexes et des mutations TP53 ont une survie inférieure, mais bénéficient également du traitement. Il est noté qu'une augmentation du nombre de mutations génétiques est associée à une baisse de la réponse à l'Azacitidine, ce qui est corroboré par des études antérieures. Malgré cela, plus de 40% des patients à faible risque avec plus de 3 mutations répondent toujours au traitement.

a) Examen des marqueurs pronostiques et prédictifs pour le traitement par HMA

Marqueurs pronostiques non moléculaires

Il existe un certain nombre d'études rétrospectives avec des cohortes relativement peu homogènes, ce qui complique les comparaisons entre les essais. Une vaste analyse de l'influence des paramètres cliniques sur la réponse à l'AZA a été réalisée par Itzykson *et al.* (155). Certains paramètres sont pertinents comme le prétraitement avec Ara-C à faible dose, d'autres comme le nombre de blastes et le caryotype anormal n'étaient pas pertinents dans certaines études. Cette absence de marqueurs prédictifs/pronostiques cliniquement pertinents est conforme à une analyse de la publication originale AZA001 montrant un bénéfice de l'AZA par rapport aux soins conventionnels pour tous les sous-groupes, indépendamment des variables analysées. Une analyse comparable a été réalisée plus récemment dans l'étude AZA-AML-001.

Influence des marqueurs moléculaires-TET2

Une étude précédente du groupe français GFM avait suggéré que les mutations de TET2 pouvaient avoir un impact sur les résultats du traitement par AZA. Cependant, d'autres chercheurs n'ont pas trouvé d'effet de TET2 ou de toute autre mutation somatique analysée individuellement. Bejar *et al.* (149) ont réanalysé les données en excluant les clones de petite taille et ont constaté une légère amélioration du taux de réponse, en particulier chez les patients porteurs de mutations TET2 et de type sauvage ASXL1. La survie n'a pas été affectée dans les deux études, ce qui remet en question la pertinence clinique des mutations de TET2.

Influence des marqueurs moléculaires : DNMT3A et autres biomarqueurs possibles

Traina *et ses collègues* ont étudié une cohorte de 92 patients en analysant divers marqueurs moléculaires, sans trouver d'influence significative sur le taux de réponse en analyse univariée. Cependant, une tendance positive a été notée pour TET2, IDH1/2 et DNMT3A ensemble ($p = 0,06$), et une influence modeste pour la combinaison TET2 et DNMT3A en analyse multivariée ($p = 0,03$). Une autre étude par Bejar *et al.* (156) sur 213 patients n'a pas trouvé de mutations prédictives de la réponse à l'AZA, sauf pour les patients avec des clones plus grands, où les mutations TET2 ont montré un meilleur taux de réponse. Les mutations TP53 et PTPN11 ont été associées à une survie réduite. D'autres recherches avec des cohortes plus petites ont identifié des mutations SETBP1 et U2AF1 comme prédictives de la réponse, mais les conclusions restent limitées. Une analyse de 134 patients n'a pas trouvé de lien entre mutations et réponse ou survie, bien que les mutations des modulateurs

d'histones aient été liées à une survie prolongée. Enfin, des études sur les mutations DNMT3A et IDH1/2 n'ont pas révélé de corrélations significatives.

Influence des marqueurs moléculaires-TP53

Plusieurs articles ont analysé l'influence des mutations de TP53 sur les résultats des HMA. Dans toutes les publications, le taux de réponse est relativement élevé, autour de 50 %, tandis que la survie est généralement plus courte que celle des autres sous-types de SMD. Ainsi, TP53 confère un pronostic défavorable mais ne convient pas comme prédicteur de réponse.

b) Autres résultats cliniques et précliniques sur les biomarqueurs de la réponse à l'azacitidine

Une étude a comparé des lignées cellulaires SKM1 sensibles et résistantes à l'AZA, révélant que, malgré des différences d'expression génique, elles partagent les mêmes mutations. Ces résultats sont soutenus par des recherches montrant que la charge de l'allèle muté reste constante chez les patients traités par agents hypométhylants. D'autres travaux ont identifié que des régions non promotrices méthylées différemment peuvent distinguer les répondeurs des non-répondeurs, ainsi que des marqueurs potentiels comme l'expression de CMYB ou CJUN, certaines cytokines, et des enzymes métaboliques. Les agents hypométhylants pourraient également augmenter l'immunogénicité du cancer en favorisant l'expression d'éléments transposables et d'autres régulations immunitaires.

c) Comparabilité et différences des études sur la réponse à l'azacitidine

Les mutations de la méthylation de l'ADN et des régulateurs d'histones interagissent de manière complexe, rendant difficile leur regroupement. Les patients avec des mutations DNMT3A présentent une hypométhylation, tandis que les mutations TET2 sont liées à une hyperméthylation. Les mutations ASXL1 montrent des profils mixtes, et la mutation SRSF2 est associée à des variations marquées de méthylation. Concernant les régulateurs d'histones, ASXL1 est impliqué dans la régulation transcriptionnelle, tandis qu'EZH2 est une méthyltransférase. Les mutations d'épissage entraînent des phénotypes distincts, avec SF3B1 lié aux sidéroblastes annelés et SRSF2 à la LMMLC.

15. Mutations génétiques et anomalies cytogénétiques comme prédicteurs du traitement HMA

La recherche de biomarqueurs pour prédire la réactivité aux HMA dans les maladies hématologiques a exploré les mutations des gènes somatiques dans de nombreuses études (157). Cependant, les résultats obtenus jusqu'à présent ont été contradictoires en ce qui concerne la valeur prédictive et pronostique de ces mutations, malgré leur importance biologique dans la régulation de la méthylation de l'ADN. Les différences de groupes d'âge, de genre, d'origine ethnique, etc. entre les études pourraient expliquer ces résultats incohérents. Il est nécessaire d'étudier des cohortes plus importantes de patients pour identifier les prédicteurs moléculaires de la réponse (158). L'utilisation de l'apprentissage automatique pourrait faciliter l'identification de biomarqueurs génomiques de réponse et de résistance aux HMA, comme le montre une récente étude portant sur 433 patients atteints de SMD (165). Le taux de réponse des patients porteurs de mutations TP53, souvent associé à un caryotype complexe-monosomique, est encourageant mais contre-intuitif. Cependant, les rémissions obtenues chez ces patients sont généralement de plus courte durée que celles des patients atteints de TP53 de type sauvage et sans caryotype monosomique complexe. Dans ces cas, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste souvent la seule approche curative. Par conséquent, il est essentiel que les patients porteurs de mutations TP53 et éligibles à l'allogreffe passent à cette approche dès que possible, afin d'éviter le développement d'une résistance secondaire. Les chercheurs étudient actuellement le rôle des lésions bi-alléliques par rapport aux lésions TP53 uniques en tant que

prédicteurs de la réponse au traitement par HMA et des résultats après allogreffe. De plus, ils examinent les mécanismes de la réponse transitoire à l'HMA dans ces cas de LAM de génétique défavorable, tels que l'interaction de la protéine p53 mutée avec l'HMA ou les effets de réactivation génique spécifiquement observés sur les chromosomes monosomiques, tels que le chromosome 7, qui présentent un silençage épigénétique étendu (159).

Une étude récente sur environ 700 patients atteints de SMD à haut risque ou de LAM a remis en question l'efficacité des aberrations cytogénétiques pour prédire la réponse au traitement par azacitidine. Les résultats montrent que les anomalies cytogénétiques initiales ne prédisent pas la réponse au traitement, bien que certaines anomalies spécifiques, comme les anomalies 3q et un caryotype complexe, soient associées à un taux de réponse réduit chez les patients avec moins de 20 % de blastes. De plus, une autre étude sur 128 patients n'a pas trouvé de biomarqueur clair pour la réponse ou la survie, même après avoir examiné les mutations génétiques et la cytogénétique. Ces résultats contredisent des recherches antérieures et soulignent la nécessité de recherches supplémentaires pour mieux comprendre l'importance prédictive des données cytogénétiques dans le traitement par HMA.

II. Patients et méthodes

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés aux données de survie sur une cohorte de patients « sélectionnés », atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD), primaire ou secondaire, traités par azacitidine sur une période de 5 ans au CHU de Besançon.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer nos pratiques de prise en charge concernant les syndromes myélodysplasiques, en comparant, avec la littérature, les données recueillies de manière rétrospective de patients atteints d'un SMD et traités par Vidaza.

L'étude avait pour objectifs secondaires d'analyser l'évolution des données en fonction du temps, notamment en termes de réponse médullaire, de variations des cytopénies, de besoins transfusionnels, de complications infectieuses, d'acutisation en leucémie aigüe myéloïde, et de causes d'arrêt de traitement, ainsi que les taux de survie des patients en fonction du temps. Une analyse statistique a permis de comparer les données et de rechercher des facteurs de risque, révélant des informations sur l'impact du traitement par VIDAZA et la réponse sur la maladie.

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, descriptive et analytique, monocentrique, réalisée au sein du service d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Jean Minjoz de Besançon, entre 2016 et 2021 et portant sur des patients ayant reçu un traitement par azacitidine dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique, non traité auparavant.

2. Population

Ont été inclus tous les patients porteurs d'une myélodysplasie de novo ou secondaire ayant reçu un traitement par Azacitidine entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2021, dans le cadre d'un protocole de recherche ou non, au sein du service d'hématologie du CHRU Jean Minjoz, sans avoir reçu au préalable un autre traitement pour cette hémopathie (Les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données, mais qui l'avaient entrepris avant le 1^{er} janvier 2016 étaient inclus dans l'étude.)

Ont été exclus tous les patients traités par Vidaza pour une autre hémopathie, ayant reçu une chimiothérapie intensive au préalable, une allogreffe de CSH ou un traitement associé au Vidaza dans le cadre d'une bithérapie, essai clinique compris.

3. Données étudiées

a) **Méthode de recueil des données**

L'identification des patients a été permise par la liste fournie par l'UPCO.

Les informations cliniques et biologiques concernant les patients ont été recueillies grâce aux données informatiques disponibles sur le Dossier Personnel du Patient (DPP) du site hospitalier. Pour obtenir les données transfusionnelles, nous avons consulté la fiche transfusionnelle de chaque patient de l'Etablissement Français du Sang (EFS) Bourgogne-Franche Comté. Les données cytogénétiques ont été recueillies dans le laboratoire de cytogénétique du CHRU de Besançon qui les rend ensuite disponibles depuis le portail d'accès aux résultats biologiques. Nous avons calculé l'IPSS et le R-IPSS pour chaque patient avec les données collectées (examen médullaire avec caryotype et formule sanguine).

b) Données personnelles recueillies

Les données biologiques au moment du diagnostic, le type de SMD, ainsi que l'histoire de la maladie ou toute autre information médicale du patient pouvaient être consulté sur la fiche RCP de chaque patient ainsi que dans son dossier médical informatisé.

La toxicité au Vidaza a été répertoriée. Le nombre de cures (complètes) reçues par chaque patient ainsi que les dates de début de traitement ont été notées. Le délai d'initiation du traitement, c'est-à-dire le moment entre le diagnostic et la première cure de Vidaza administré, ont été référencés.

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 la dernière reçue avant le recueil des données.

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux patients ayant reçus, ou pas, de l'EPO, en précisant la date de début, la durée d'exposition à l'EPO, ainsi que l'obtention ou non d'une réponse.

Date et cause de décès ont été recueillies grâce aux courriers de décès.

c) Données au diagnostic

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge au diagnostic ainsi que la date de diagnostic, le sexe, la performance status OMS.

Nous avons utilisé la classification OMS 2016 pour classer chaque type de SMD.

Nous avons relevé le caractère secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie, la cytogénétique au diagnostic avec le nombre d'anomalie au caryotype, le statut de ces anomalies cytogénétiques ainsi que leur pronostic selon le score IPSS-R. Grâce aux fiches RCP des patients établis au diagnostic et validant le traitement par VIDAZA, nous avons recueillis les paramètres biologiques de départ, en prenant en compte le taux de leucocytes (G/L), de polynucléaires neutrophiles (G/L), l'hémoglobine (g/dL) et les plaquettes (G/L), ainsi que la blastose médullaire (en %). Ceci nous a permis de calculer les scores IPSS et IPSS-R des patients pour qui nous disposions de l'ensemble des données. Nous avons recueilli au diagnostic la date de la première transfusion, afin de la confronter en termes de temps avec la date de la première cure de Vidaza ainsi que la date du diagnostic de l'hémopathie. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux patients ayant reçus, ou pas, de l'EPO, en précisant la date de début, la durée d'exposition à l'EPO, ainsi que l'obtention ou non d'une réponse. La date de début de traitement par Vidaza était également précisée, correspondant en la date de la première cure de traitement, ainsi que le nombre de cures reçues par le patient jusqu'à la date butoir du 31 janvier 2021, date de fin de l'étude.

D'un point de vue clinique, lors du diagnostic, nous avons cherché à préciser le statut OMS de chaque patient, l'existence de symptômes cliniques type « hématologiques » (comme un syndrome anémique, hémorragique ou infectieux).

L'ensemble des résultats cliniques/biologiques issus du diagnostic sont disponible dans l'annexe.

d) Réponses au traitement

Nous avons utilisé les critères IWG 2006 afin d'évaluer la réponse thérapeutique de chaque patient au Vidaza lorsqu'elle était disponible, à M4/M6 puis à M8/M12.

Dans le même temps nous avons établis lors de l'évaluation intermédiaire à M4/M6 une « réponse hématologique », basé uniquement sur l'amélioration des cytopénies (avec un minimum de 2 sur 3), sans valeur seuil précise ni de notion de durée, et une réponse cytologique basé sur l'amélioration de

la blastose médullaire, également sans valeur seuil établie, uniquement basée sur des critères quantitatifs pour les deux.

Critère réponse à l'EPO : Les patients ont été sélectionnés selon leur statut de répondeurs ou non à l'EPO. Les critères de réponse à l'EPO utilisés étaient ceux de l'IWG 2018 : Augmentation de l'Hb de 1,5 g/dL et/ou réduction pertinente de l'U des transfusions de globules rouges d'un nombre absolu d'au moins 4 transfusions de globules rouges/8 semaines par rapport au nombre de transfusions avant le traitement au cours des 8 semaines précédentes ; seules les transfusions de globules rouges administrées pour une Hb < 9,0 g/dL avant le traitement compteront dans l'évaluation de la réponse transfusionnelle de globules rouges.

e) **Données finales**

Pour chaque patient, nous avons noté le nombre total de cycles d'azacitidine reçus, la réponse selon les critères IWG 2006, le motif d'arrêt, l'évolution éventuelle en LAM (acutisation), la date et le statut (vivant ou décédé) à la date des dernières nouvelles, en précisant les décès pour causes infectieuses mais aussi les patients ayant rencontrés au cours de leur traitement de nombreux épisodes infectieux (infections récurrentes) ou des infections sévères. La toxicité du traitement était également prise en compte, tout comme d'éventuelles manifestations auto immunes.

Ainsi, concernant la prise en charge thérapeutique et l'évolution, c'est la surveillance clinico-biologique qui nous a permis de préciser la réponse aux traitements (en se basant sur les critères IWG de 2006), la présence de toxicités ou de manifestations auto immunes, les complications infectieuses, la transformation en leucémie aiguë, les patients perdus de vue, ainsi que les patients décédés.

4. Analyse statistique

Les données des patients ont été saisies et codées à l'aide du logiciel Excel, tandis que l'analyse statistique a été réalisée par la version 27 du logiciel SPSS.

Une analyse descriptive de l'ensemble des caractéristiques personnelles, cliniques, biologiques et thérapeutique des patients a été réalisée. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages, tandis que les variables quantitatives ont été présentées en moyenne \pm écart-type.

La survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier, en considérant le délai entre la date du diagnostic et la date de décès pour les patients décédés, et entre la date du diagnostic et la date de la dernière nouvelle pour les survivants.

L'analyse univariée pour chercher les facteurs associés au décès a été réalisée en utilisant le test de khi2 ou le test de Fisher pour la comparaison des pourcentages, alors que le test t de Student a été utilisé pour la comparaison de moyennes. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5% ($p \leq 0,05$).

L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique binaire, afin d'identifier les facteurs pronostiques de décès, en tenant compte des facteurs de confusion possibles. Les variables ayant un seuil de signification $\leq 0,20$ en analyse univariée ont été introduites dans le modèle initiale. Les résultats ont été présentés en odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance.

III. Résultats

1. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population (voir graphique dans annexe) :

66 patients ont été inclus, l'âge médian au diagnostic était de 69,9 ans, 54 étaient des hommes (80,6%).

La majorité ont entre 60 et 79 ans avec 57 patients (85.07%).

Il s'agit d'une découverte fortuite pour 8 patients (11.9%)

La majorité (49 patients, soit 74,2 %) ne présente aucune hémopathie associée.

La plupart, soit 68,6% représentant 46 patients, présente un bon état général au diagnostic, avec un score OMS de 0 ou 1. Près d'un tiers des patients, soit 31,4% (21 patients), avaient un état général plus altéré, avec un score OMS de 2 ou 3. A noter qu'aucun patient ne présentait un état général très altéré avec OMS 4.

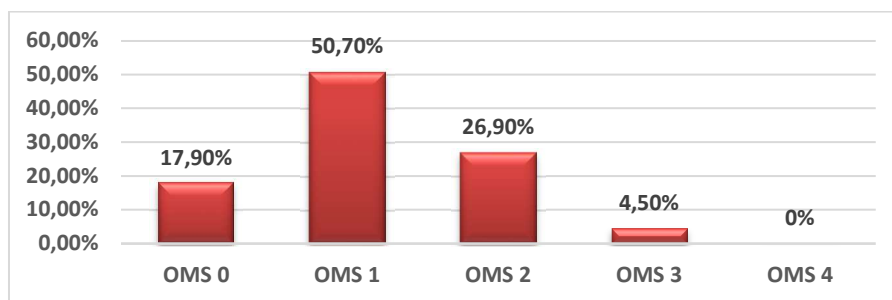


FIGURE 1 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'INDICE OMS

La majorité des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) sont d'origine primaire avec 74,6% des patients, ce qui représente 50 patients. Ainsi 16 patients (25.8%) présentent un SMD secondaire lié à une cause identifiable.

Les sous-types de SMD selon la classification OMS de 2016 les plus fréquents sont le MDS-EB-2 avec 28 patients (41,8%) et le MDS-EB-1 avec 20 patients (29,9%). Le MDS-MLD touche 9 patients (13,4%), les autres sous-types, MDS-RS-MLD, MDS-RS-SLD, MDS-SLD et SMD-U, touchent moins de 5% des patients, soit 2 ou 3 personnes.

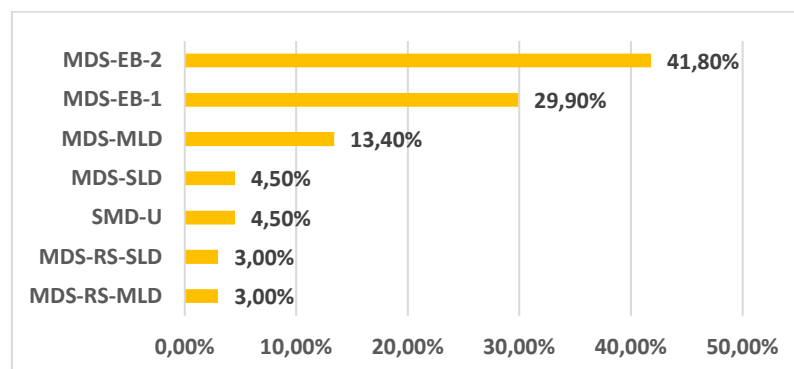


FIGURE 2 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSIFICATION OMS 2016 DU SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE

La majorité des patients, avec 45 sujets (68,1%), ont été diagnostiqués suite à l'apparition de symptômes. Certains patients présentent plusieurs symptômes à la fois au diagnostic.

Les manifestations cliniques principales au diagnostics sont :

- Syndrome anémique : Le plus fréquent avec 30 patients (45.5%)
- Syndrome hémorragique : 6 patients (9%)
- Syndrome infectieux : 4 patients (6%)
- Splénomégalie, thrombopénie, asthénie et aplasie fébrile : 1 patient
- Syndrome anémique et hémorragique : 3 patients
- Syndrome anémique et infectieux : 3 patients

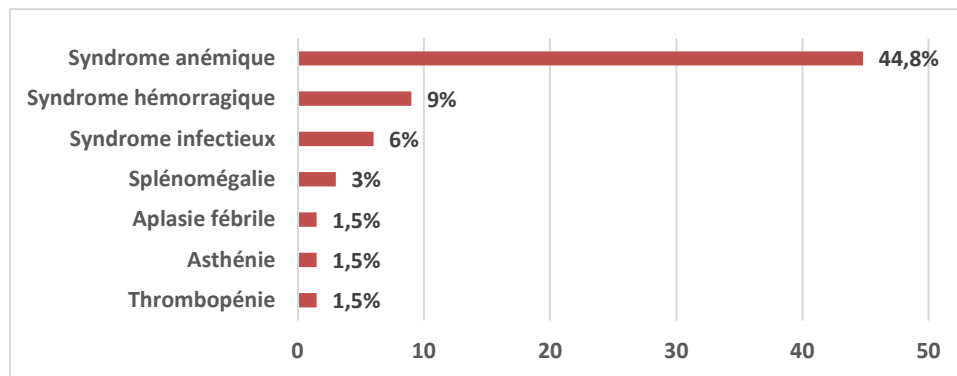


Figure 3 : Prévalence des manifestations cliniques au diagnostic de SMD

17 patients (25,8%), soit un tiers de la cohorte, présentaient une autre hémopathie associée au moment du diagnostic. La myélofibrose était la plus fréquente avec 5 patients, puis la dysglobulinémie monoclonale avec 4 patients et le myélome avec 3 patients.

Scores pronostiques. Le score *IPSS* moyen était de 1,54 (valeur équivalente à un score Intermédiaire-2) dans notre série, indiquant un score de risque *IPSS* médian élevé.

Le score *IPSS* était calculable pour 63 patients, réparti de la manière suivante :

- Risque faible (score à 0) : 6 patients (9%)
- Risque intermédiaire 1 (0,5-1) : 21 patients (31,8%)
- Risque intermédiaire 2 (1,5-2) : 21 patients (31,8%)
- Risque élevé (2,5-3,5) : 15 patients (22,7%)

On observe une majorité de SMD de « haut risque » (Intermédiaire 2 et élevé) avec 36 patients (54,5%).

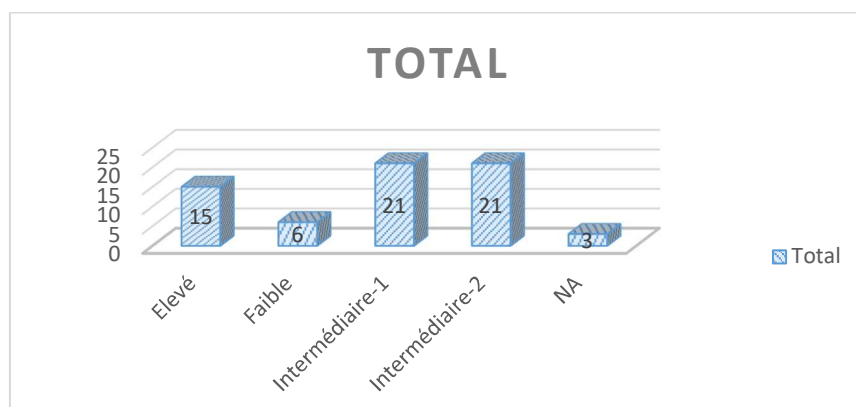


Figure 4 : Répartition des patients selon le groupe de risque IPSS

Le score IPSS-R variait de 1 à 10, avec une moyenne de 5,42, indiquant un risque global relativement élevé dans la cohorte.

Cette observation est corroborée par la forte proportion de patients (40,3%, soit 25 personnes) classés à très haut risque d'évolution selon le score IPSS-R.

La répartition des patients en fonction de leur score IPSS-R est :

- Risque très faible : 3 patients (4,84%)
- Risque faible : 9 patients (14,50%)
- Risque intermédiaire : 12 patients (19,35%)
- Risque élevé : 12 patients (19,35%)
- Risque très élevé : 25 patients (40,30%)

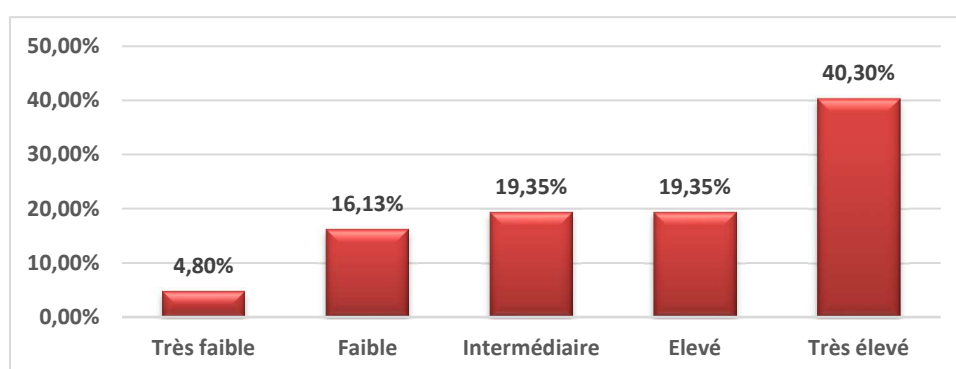


Figure 5 : Répartition des patients selon le groupe de risque du score IPSS-R

Complications de la maladie. Les infections sévères étaient la complication la plus fréquente, avec plus d'un tiers des patients (25 patients soit 37,30%). Les acutisations et les infections récurrentes étaient également fréquentes avec chacune 22 patients (32,80%). Les manifestations auto-immunes étaient moins courantes, touchant 7 personnes (10,60%).

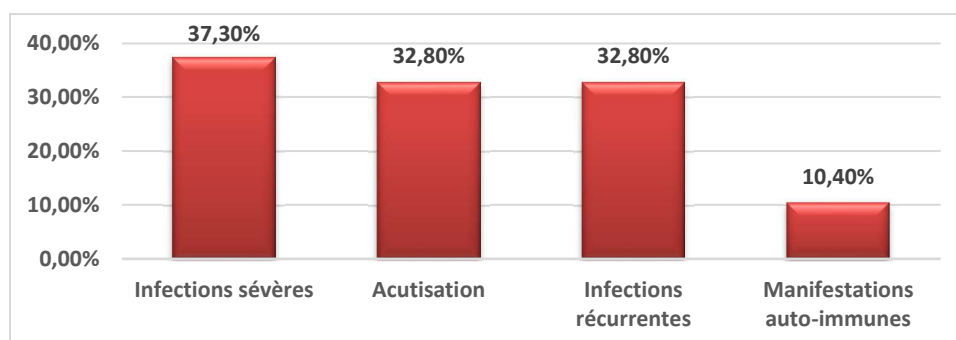


Figure 6 : Fréquence des complications observées chez les patients atteints de SMD

Mortalité. Décès toutes causes confondues : 48 patients (72,7%) au cours de la période observée.

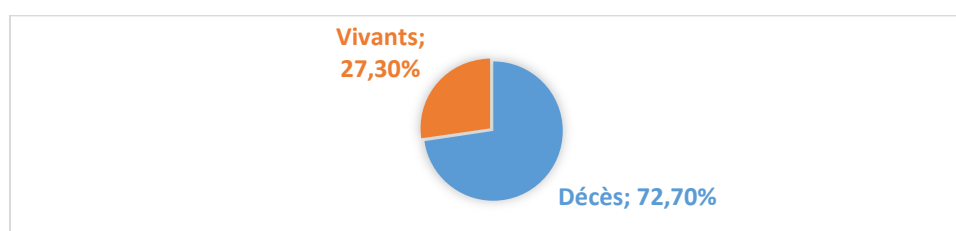


Figure 7 : Décès toutes causes confondues chez les patients atteints de SMD

Décès d'origine infectieuse : Plus des 2/3 des décès (21 patients soit 43,2%) étaient d'origine infectieuse.

Décès autres causes : Les décès concernant les 27 patients restants sont de causes variées, avec une majorité d'acutisation (17 patients soient 25,6%).

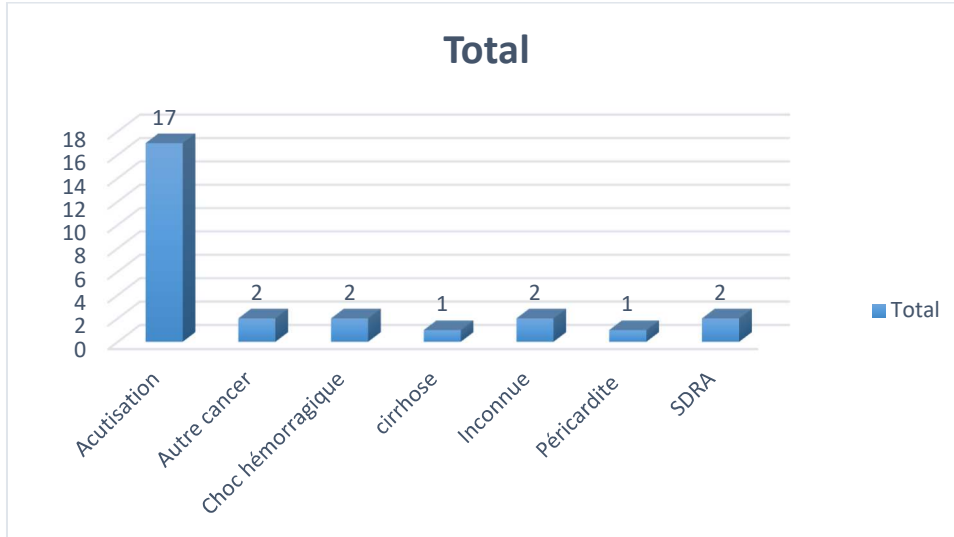


Figure 8 : Décès autres causes chez les patients atteints de SMD

2. Biologie

Cytopénies au diagnostic (valeurs selon les critères du score IPSS).

7 patients (10,6%) ne présentaient aucune cytopénie, 23 patients (34,8%) présentaient 1 cytopénie, 24 patients présentaient une bicytopénie (36,4%) et 12 patients (18,2%) présentaient une tricytopénie.

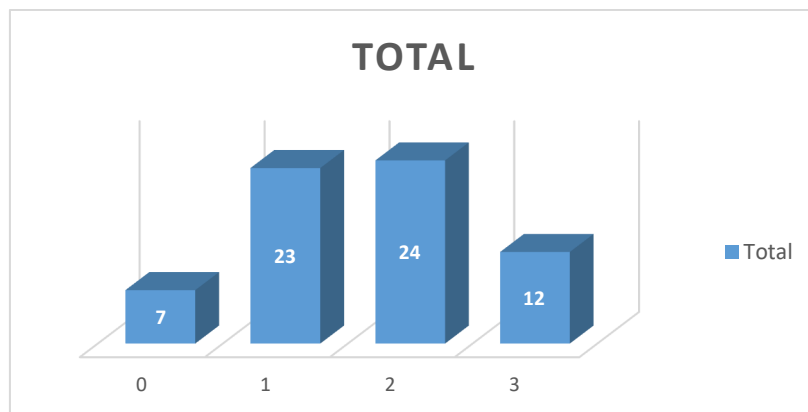


FIGURE 9 : REPARTITION DU NOMBRE DE CYTOPENIE AU DIAGNOSTIC DU SMD

La cytopénie la plus représentée au diagnostic était la neutropénie avec 49 patients (71.21%), puis la thrombopénie avec 41 patients (62,1%) et l'anémie avec 39 patients (59%).

Le taux d'hémoglobine moyen était de 9,59 g/dL, avec un écart-type de 2,28 g/dL, allant de 4 à 14 g/dL.

40 patients (60,6%) présentaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL au diagnostic, et 15 patients (23,9%) un taux inférieur à 8 g/dL, seuil transfusionnel biologique.

Concernant le taux de globules blancs, on observe des taux majoritairement inférieurs à la normale chez 51 patients (81%), avec un taux moyen de polynucléaires neutrophiles de $1,44 \times 10^9/L$, un écart-type de $1,12 \times 10^9/L$, allant de $0,13$ à $6,84 \times 10^9/L$.

Enfin, le taux moyen de plaquettes chez les patients était de $108,93 \times 10^9/L$ avec un écart-type de $98,56 \times 10^9/L$, variant de 5 à $605 \times 10^9/L$.

Myélogramme au diagnostic.

Cellularité médullaire au diagnostic : 31 patients (46,3%) avaient une cellularité médullaire moyenne. À l'inverse, 16,42 % des patients (11 personnes) avaient une cellularité médullaire pauvre et 23,88 % des patients (16 personnes) avaient une cellularité médullaire riche. Seuls 58 patients étaient évaluables.

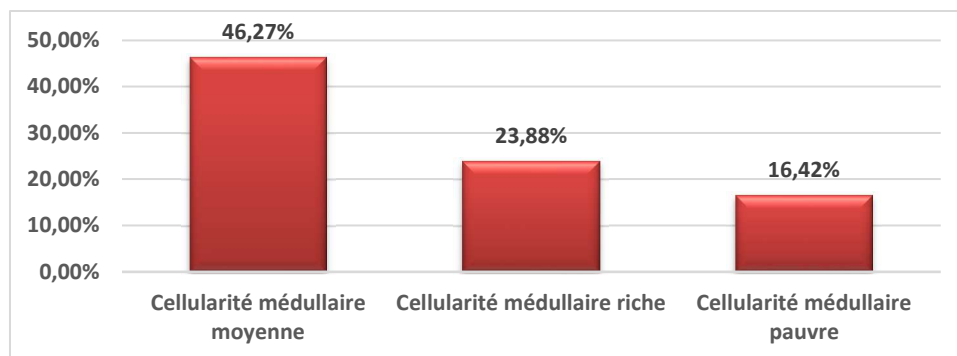


FIGURE 10 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CELLULARITE MEDULLAIRE AU DIAGNOSTIC

Blastose médullaire. 3 catégories distinctes en fonction de la richesse au diagnostic :

- Entre 0 et 5% : 18 patients (27,3%)
- Entre 5 et 10% : 17 patients (25,8%)
- Entre 10 et 19% : Majoritaire avec 30 patients (45,5%)
- Donnée indisponible pour 1 patient
- Le pourcentage moyen de blastes médullaires était de $9,03 \% \pm 5,04 \%$, allant de $0,5 \%$ à $18,5 \%$.

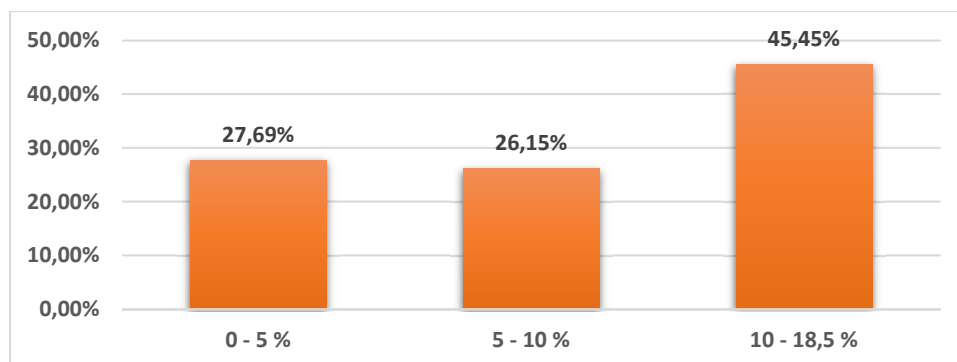


Figure 11 : Pourcentage de blastes médullaires au diagnostic

Etudes cytogénétique (CGN).

Nombre d'anomalies CGN au diagnostic : Le nombre moyen d'anomalies cytogénétiques chez les patients était de 1,57 avec un écart-type de 1,98, allant de 0 à 7 anomalies.

- Absence d'anomalie CGN : 33 patients (54,10 %)

- 1 anomalie CGN : 5 patients (8,20%)
- 2 anomalies CGN : 2 patients (3,28 %)
- 3 anomalies CGN : 10 patients (16,39%)
- 4 anomalies CGN : 8 patients (13,11 %)
- 5 anomalies et plus : 4 patients (6%)
- Pour 5 patients le caryotype n'était pas disponible au diagnostic.

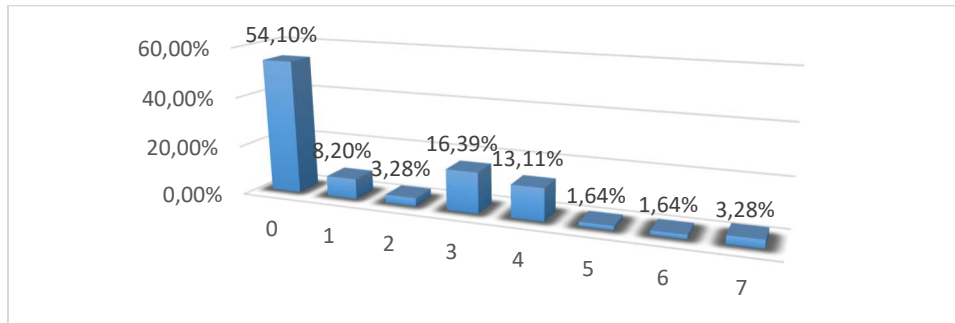


Figure 12 : Répartition des patients selon le nombre d'anomalies cytogénétiques

Anomalies CGN : 50% présentait un caryotype normal (31 patients), 39.1 % avait des anomalies cytogénétiques complexes (24 patients) et 10.9% avait des anomalies intermédiaires (7 patients).

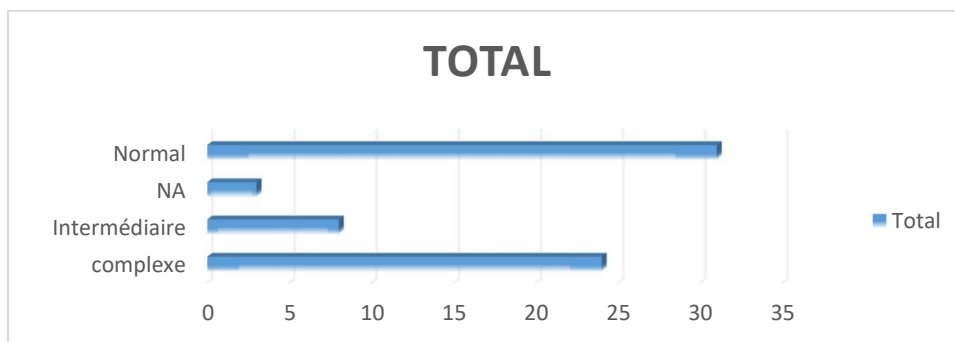


Figure 13 : anomalies CGN présentes au diagnostic

Pronostic CGN : 48,4% des patients (31 personnes) présentait un pronostic cytogénétique favorable. En revanche, 39,1% (25 patients) avait un pronostic défavorable et 12,5% (8 patients) avait un pronostic intermédiaire. Le pronostic cytogénétique était manquant pour 2 patients.

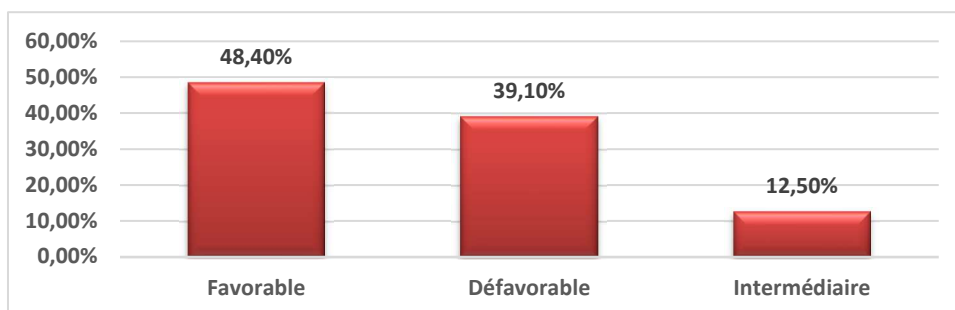


Figure 14 : Répartition des patients selon le pronostic CGN

TP53 muté/del17P. Au total, 7 patients (10,6%) présentaient une del17P ou une mutation TP 53

3. Traitements

a) Traitement symptomatique et VIDAZA :

Transfusions. Une majorité des patients, avec 64 personnes (96,7%), ont nécessité des transfusions sanguines, majoritairement avant le diagnostic.

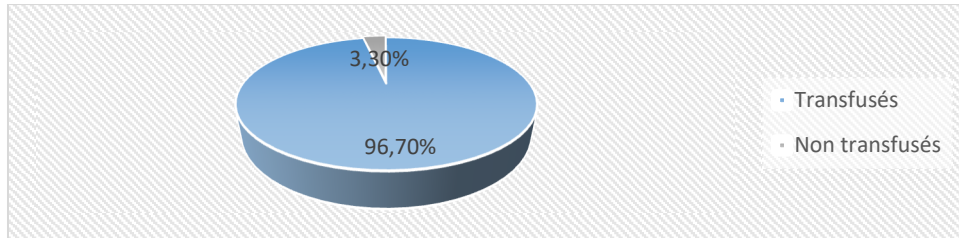
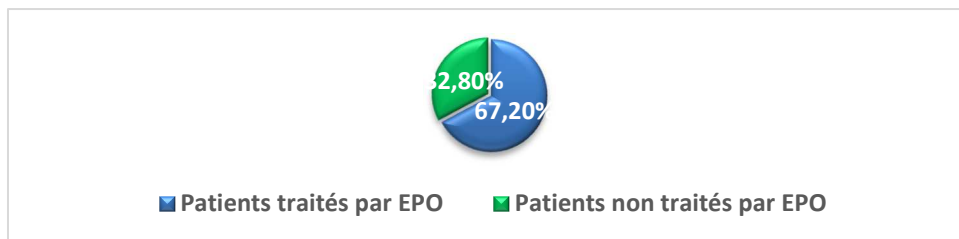


FIGURE 15 : POURCENTAGE DE PATIENTS AYANT NECESSITE D'ETRE TRANSFUSE DURANT L'ETUDE

Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE). Concernant le traitement par érythropoïétine (EPO), 67,2% des patients (45 personnes) en ont bénéficiés.



Le délai moyen entre diagnostic et initiation de l'EPO était de 177.47 ± 376.940 jours. Le délai minimum était de 159 jours avant le diagnostic, alors que le délai maximum était de 4,8 ans.

Seulement 25.8% des patients traités par EPO (17 personnes) ont présenté une réponse au traitement. Données manquantes pour 20 patients.

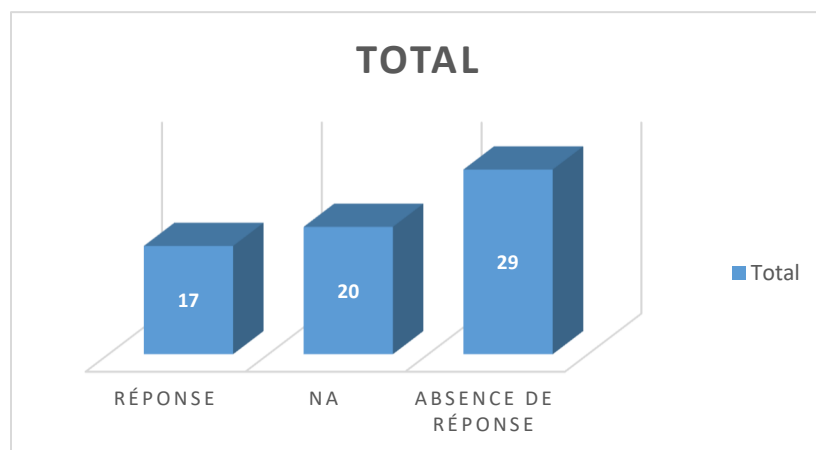


Figure 16 : Répartition des patients selon la réponse à l'EPO

La durée moyenne du traitement par EPO était de 11,4 mois dans notre cohorte. Cependant, il existait une grande variabilité dans la durée du traitement, allant de 1 à 60 mois.

En fonction du nombre de mois de traitement par EPO, on peut observer :

- < 12 mois de traitement : 35 patients (53%)

- > 12 mois de traitement : 9 patients (13,6%)
- > 36 mois de traitement : 7 patients (10,6%)
- Données manquantes pour 22 patients

Traitement par VIDAZA. Concernant l'administration du traitement par VIDAZA :

Le nombre de cures administrées variait beaucoup d'un patient à l'autre, avec une moyenne de $9,18 \pm 8,503$ cures. Le nombre de cures reçues allait de 1 à 41.

25 patients (37,9%) ont reçus 4 cures ou moins, et 14 patients (20,9%) ont reçus entre 4 et 10 cures, 21 patients (31,8%) ont reçus entre 10 et 20 cures et 6 patients (9%) ont reçus plus de 20 cures.

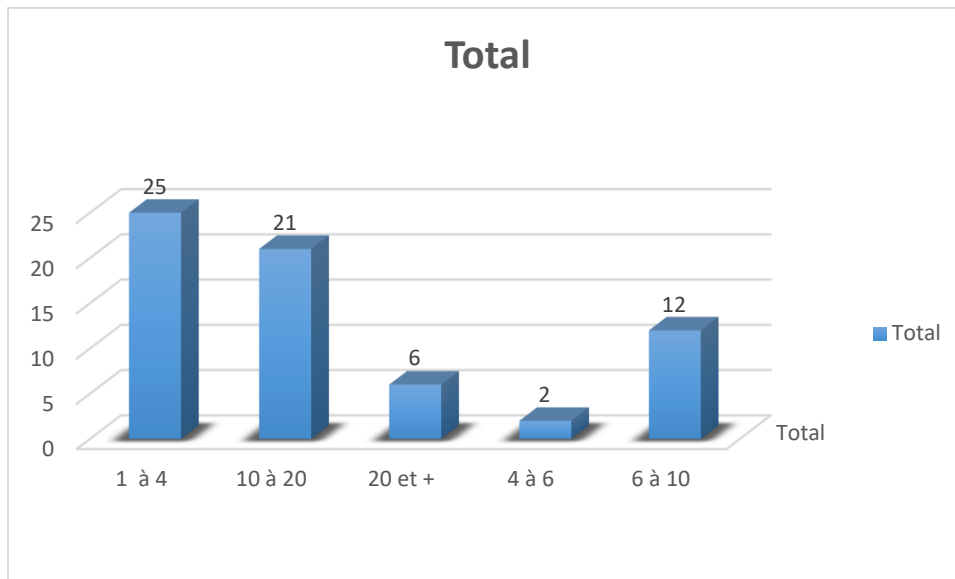


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du nombre de cure de traitement reçue

Le délai médian entre le diagnostic de SMD et l'initiation du traitement par VIDAZA était de 12,29 mois, avec une grande variabilité observée, allant de 0 à 108 mois.

- 12 patients (18,2%) ont débuté leur traitement après plus de 12 mois
- 54 patients (81,8%) ont débuté leur traitement dans l'année suivant le diagnostic
- 43 patients (65,2%) ont débuté le traitement dans les 6 mois, et 10 patients ont commencés dès le diagnostic.

b) Arrêt du traitement :

Le nombre de patients ayant stoppé le traitement sur la période donnée est de 51 personnes (77,3%).

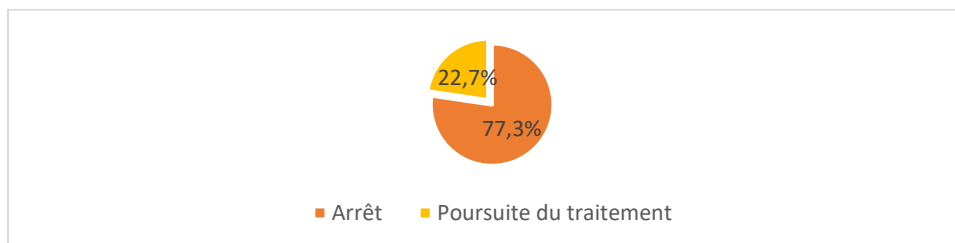


FIGURE 18 : ARRÊT DU TRAITEMENT PAR VIDAZA

Chez les patients ayant arrêté le traitement, la progression de la maladie représente la principale cause d'arrêt (23 personnes). L'inefficacité du traitement arrive en 2^e position (13 personnes). La toxicité (8

personnes) et l'acutisation de la maladie (7 personnes) sont également des causes d'arrêt importantes. Une personne a stoppé le traitement de son propre chef.

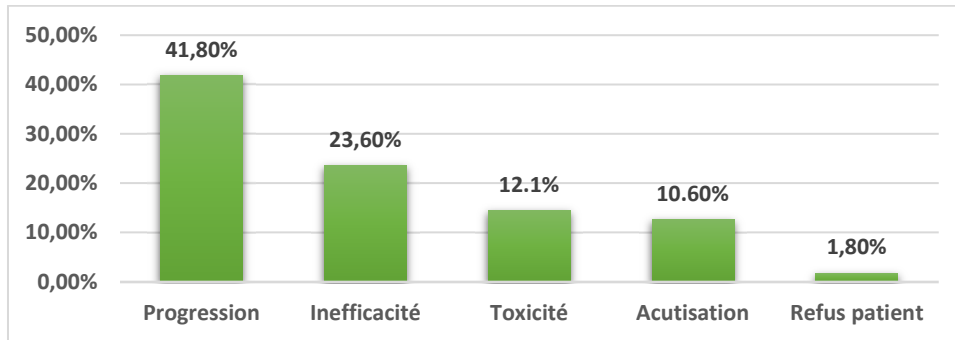


FIGURE 19 : PRINCIPALES CAUSES D'ARRÊT DU TRAITEMENT PAR VIDAZA

Parmi les patients ayant stoppés le traitement avant 6 cures, les principales causes étaient :

- Toxicités : 8 patients (12.1%), dont 6 patients (9%) avant 4 cures.
- Progression : 13 patients (19.7%) dont 8 patients (12.1%) avant 4 cures.
- Inefficacité : 7 patients (10.6%) dont 3 patients (4.5%) avant 4 cures.
- Acutisation : 4 patients (6%) dont 2 patients (3%) avant 4 cures.

Toxicités du Vidaza. Plus d'un tiers des patients traités par VIDAZA avec 24 personnes (36,4%) ont développé une toxicité.

Parmi les types de toxicité spécifique, la plus fréquente avec 14 patients (21,2%) est hématologique (cytopénies), puis cutanée avec 4 patients (6%), 1 patient ayant développé les 2 types de toxicité, 3 patients (4,5%) ont développés une toxicité digestive (constipation). Pour terminer, 1 patient a développé une fièvre spécifique avec de l'asthénie.

Sur 24 patients ayant présenté une toxicité au traitement, 10 patients (15,2%) ont stoppés le traitement pour cette cause.

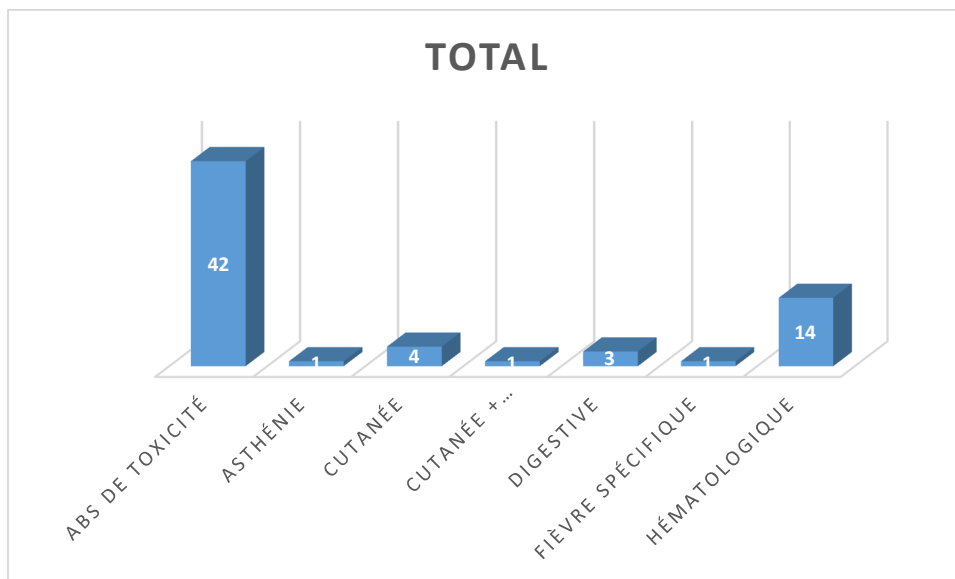


FIGURE 20 : REPARTITION DES TOXICITES LIES AU TRAITEMENT PAR VIDAZA

4. Réponses

a) Réponse au traitement selon les critères IWG 2006

Evaluation de la maladie entre le 4^e et le 6^e mois (M4/M6)

Myélogramme de contrôle. Dans notre étude, 40 patients ont bénéficié d'un myélogramme afin d'évaluer la réponse au traitement par VIDAZA entre M4/M6, tandis que 26 patients n'ont pas eu cette évaluation.

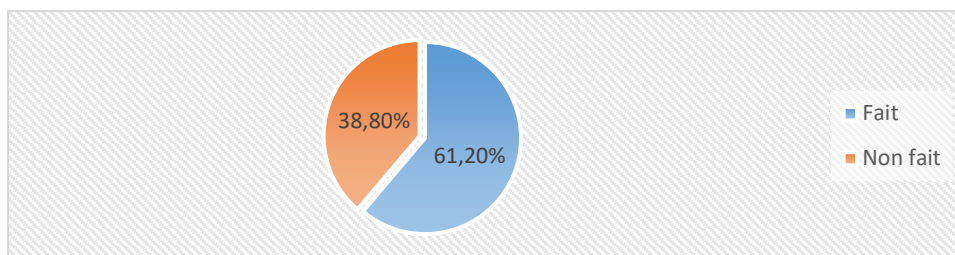


FIGURE 21 : PROPORTION DES PATIENTS AYANT REÇUS UN MYELOGRAMME ENTRE LE 4 -EME ET LE 6 -EME MOIS

I. Réponse au myélogramme après traitement par VIDAZA (rémission médullaire) à M4/M6 :

8 patients (12,1%) ont présenté une réponse au traitement.

Pour 25 patients (37,9%), cette donnée n'était pas accessible.

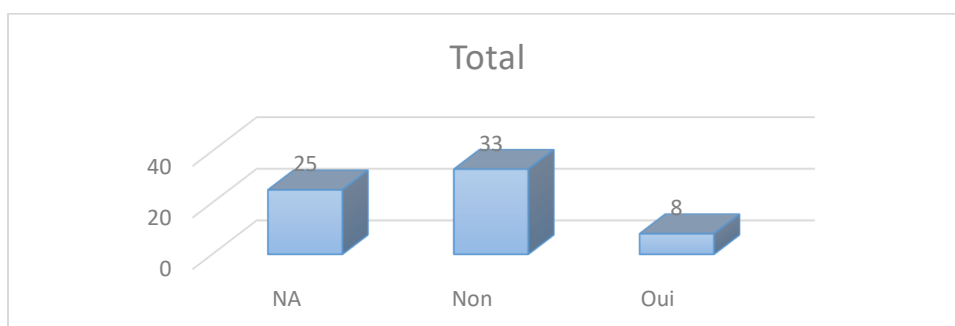


FIGURE 22 : REMISSION MEDULLAIRE AU MYELOGRAMME APRES TRAITEMENT PAR VIDAZA

II. Blastose médullaire à M4/M6

Après 4 à 6 mois de traitement, le pourcentage moyen de blastes dans la moelle osseuse était de 12,03%, avec un écart-type de 8,06, allant de 0% à 36% chez les 41 patients évalués.

- 20 patients (30,3%) présentaient une blastose médullaire inférieure ou égale à 10%.
- 14 patients (21,2%) présentaient une blastose médullaire entre 10 et 19%.
- 6 patients avaient (9%) une blastose médullaire supérieure à 20%
- Données absentes pour 25 patients (37,9%)

III. Réponse hématologique (hémogramme) à M4/M6

Moins de la moitié des patients, avec 29 sujets, ont bénéficié d'une amélioration de leurs paramètres sanguins (réponse hématologique) après traitement. Ainsi, plus de la moitié des patients, 37 personnes, n'ont pas présenté de réponse hématologique.

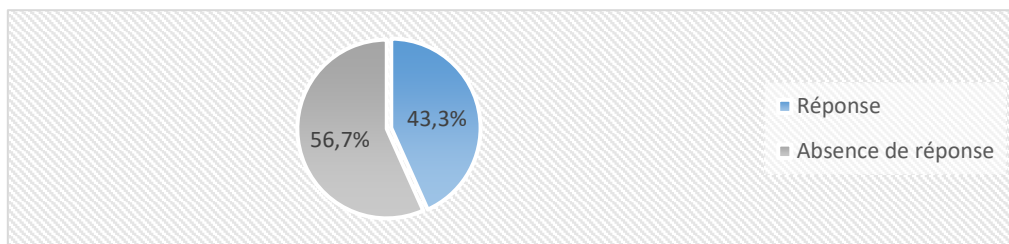


FIGURE 23 : PROPORTION DE PATIENTS AYANT PRESENTE UNE REPONSE HEMATOLOGIQUE

IV. Réponse cytologique (myélogramme) à M4/M6

Parmi les patients évaluables, 20 patients (soit 30%) ont vu leur blastose diminuer (réponse cytologique).

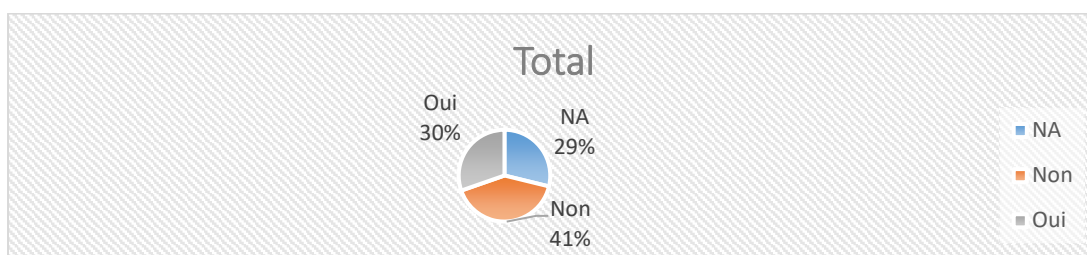


FIGURE 24 : PROPORTION DE PATIENTS AYANT PRESENTE UNE REPONSE CYTOLOGIQUE

V. Indépendance transfusionnelle à M4/M6

Le traitement par VIDAZA a permis à 44% des patients inclus, soit 28 personnes, de ne plus avoir besoin de transfusions sanguines. Pour 1 patient, les données n'étaient pas disponibles car non renseignés.

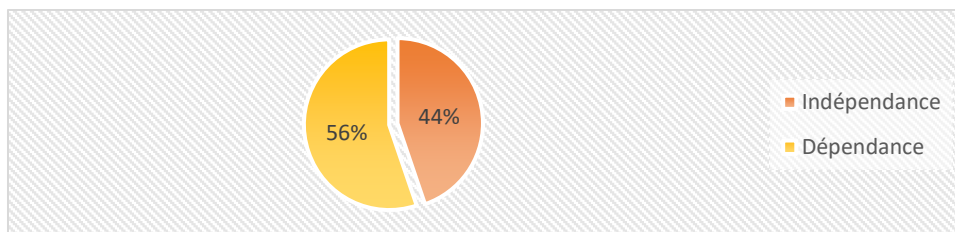


FIGURE 25 : PROPORTION DE PATIENTS AYANT ACQUIS UNE INDEPENDANCE TRANSFUSIONNELLE

VI. Réponse transfusionnelle à M4/M6

29 patients ont présenté une réponse transfusionnelle, équivalent à 43,9% de la cohorte. Les données n'étaient pas accessibles pour 3 patients (4,6%)

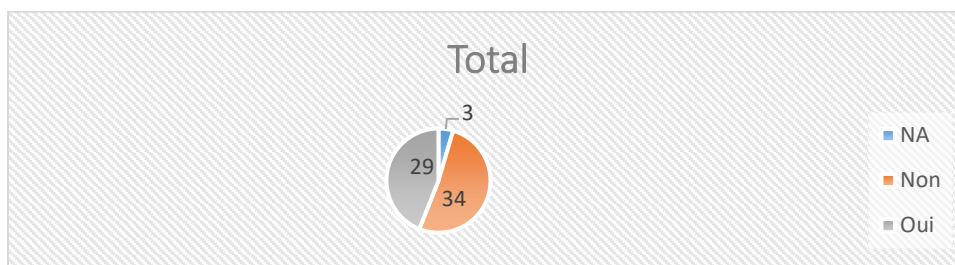


FIGURE 26 : PROPORTION DE PATIENTS AYANT ACQUIS UNE REPONSE TRANSFUSIONNELLE A M4/M6

VII. Critères de réponse thérapeutique selon les critères IWG 2006 à M4/M6

Parmi les 66 patients de l'étude, en raison de l'absence de réalisation d'un myélogramme de réévaluation et d'un certain nombre de données manquantes pour certains d'entre eux nécessaires à l'évaluation des différents critères de réponse, comme la morphologie des blastes ou des signes de dysmyélopoïèse au myélogramme, les taux de plaquettes et de PNN sur l'hémogramme, cela ne permettant pas d'évaluer la réponse thérapeutique chez ces patients et de définir le type de réponse acquis.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une évaluation thérapeutique, les réponses thérapeutiques obtenues à M4/M6, soit après 4 à 6 cures de VIDAZA, ont été :

Réponse Complète (RC) : 4 patients (6,06%) / 41 patients sans RC (62,12%) / 21 patients non renseignés (31,82%)

Rémission complète avec cytopénies persistantes : 5 patients (7,58%) / 36 patients sans RC avec cytopénies persistantes (54,55%) / 25 non renseignés (37,88%)

Réponse partielle (RP) : 3 patients (4,55%) / 38 patients sans RP (57,58%) / 25 non renseignés (37,88%)

Echec : 17 patients (25,76%)

Maladie stable : 11 patients (16,67%) / 33 patients sans maladie stable (50%) / 22 non renseignés (33,34%)

Amélioration hématologique selon les critères IWG 2006 (31.8% en moyenne)

L'amélioration hématologique définie dans les critères IWG 2006 concerne chacune des lignées myéloïdes. Dans notre cohorte de patients les résultats étaient les suivants :

Réponse granuleuse : 14 patients (21,21%) / 50 réponses négatives (75,76%) / 2 non renseignés (3%)

Réponse érythroïde : 23 patients (34,85%) / 42 réponses négatives (63,64%) / 1 non renseigné (1,52%)

Réponse plaquettaire : 26 patients (39,39%) / 39 réponses négatives (59,09%) / 1 non renseigné (1,52%)

Taux de réponse global (TRG inclue RC + RP + amélioration hématologique) : 42,41%

- Catégorie des « SMD de bas risque » : 27 patients (40,9%)

Score IPSS moyen : 0,6 / Score IPSS-R moyen : 3,3 / Délai d'initiation moyen : 25,7 mois

- 16 patients ont bénéficié d'une évaluation à M4/M6
- 11 patients ont bénéficié d'une évaluation à M8/M12, absence de donnée pour 1 patient

26 patients ont été transfusés avant la mise en place du traitement par Vidaza :

- 18 patients ont bénéficié d'EPO, absence de donnée pour 8 patients
- 8 patients ont répondu à l'EPO, absence de donnée pour 8 patients
- 15 patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle
- 17 patients ont obtenu une réponse transfusionnelle au sens des critères IWG 2006

Par rapport à la conduite du traitement, 17 patients ont arrêtés le traitement après avoir reçu en moyenne 8 cures de traitement, score IPSS et IPSS-R moyen similaire au reste des patients de bas risque, la principale cause d'arrêt était l'inefficacité du traitement pour 11 patients, 3 patients ayant

progressé sur le plan de la maladie avec 2 acutisations en LAM, 12 patients sont décédés avec 6 décès infectieux et 4 acutisations en LAM.

Réponses au traitement des patients avec « SMD de bas risque » au sens des critères IWG 2006 à M4/M6 : TRG = 46,8%

- Données manquantes pour 11 patients
- Réponse complète : 1 patient (3,7%)
- RC avec cytopénie persistante : 2 patients
- Réponse partielle : 1 patient (3,7%)
- Rémission médullaire : 4 patients
- Echec : 5 patients
- Maladie stable : 4 patients
- Amélioration hématologique : Moyenne = 39,4%
 - Réponse granuleuse : 7 patients
 - Réponse érythroïde : 15 patients
 - Réponse plaquettaire : 10 patients

Réponses obtenues à M8/M12 :

- Absence de données pour 17 patients
- RC : Aucun patient
- RP : Aucun patient
- RC avec cytopénie persistante : 1 patient
- Rémission médullaire : 2 patients
- Maladie stable : 4 patients
- Echec : 3 patients

Evaluation de la maladie entre le 8^e et le 12^e mois (M8/M12)

Parmi les patients inclus dans l'étude, 24 patients ont bénéficié d'un myélogramme entre le 8^e et le 12^e mois. Les données n'étaient pas disponibles pour 3 patients.

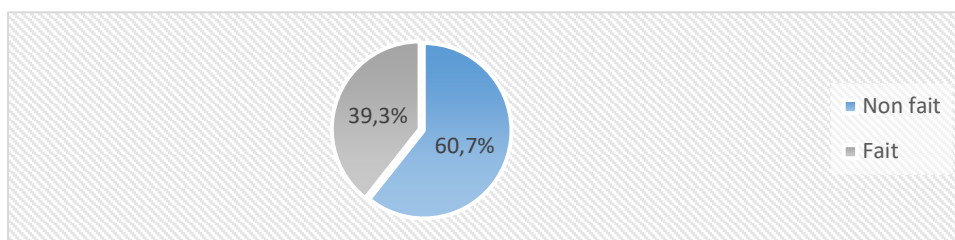


FIGURE 27 : PROPORTION DES PATIENTS AYANT REALISE UN MYELOGRAMME ENTRE LE 8EME ET LE 12EME MOIS

VIII. Rémission médullaire après traitement par le Vidaza à M8/M12

Parmi les 24 patients ayant réalisé un myélogramme, 5 ont présenté une réponse au traitement, tandis que 19 patients n'ont pas présenté de réponse. Ramené au total de patients de la cohorte, cela correspond à 6,06% de rémission médullaire.

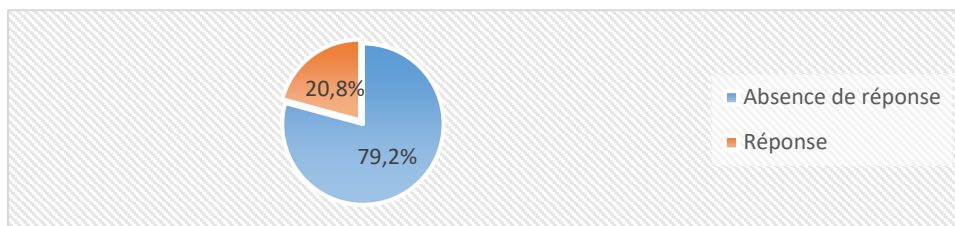


FIGURE 28 : REPONSE MEDULLAIRE AU MYELOGRAMME APRES TRAITEMENT PAR VIDAZA A M8/M12 (24 PATIENTS)

IX. Blastose médullaire à M8/M12

Sur les 24 patients ayant bénéficié d'un myélogramme, le pourcentage moyen de blastes dans la moelle osseuse était de 16,15%, avec un écart-type de 18,26, allant de 0,5% à 63,5% chez les patients évalués.

X. Indépendance transfusionnelle à M8/M12

La poursuite du traitement par VIDAZA a permis à 30,8% des patients inclus, soit 20 personnes, de ne plus avoir besoin de transfusions sanguines entre le 8ème et le 12ème mois. Une proportion plus importante de patients (69,2%), représentant 45 personnes, restait dépendante des transfusions malgré le traitement.

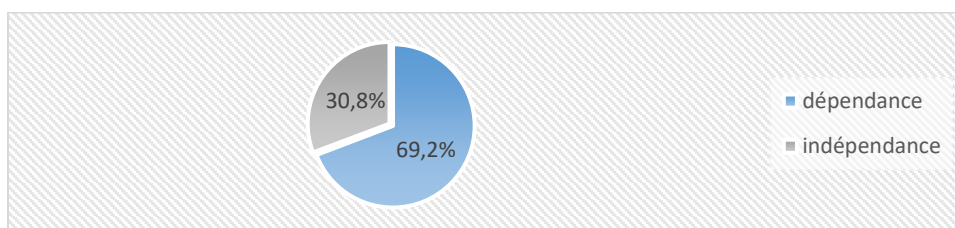


FIGURE 29 : IMPACT DE VIDAZA SUR L'INDEPENDANCE TRANSFUSIONNELLE A M8/M12

XI. Critères de réponse thérapeutique selon les critères IWG 2006 entre M8/M12

RC M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	23 (34.85%)
RP M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	23 (34.85%)
RC avec cyto persistante M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	20 (30.3%)
Oui	3 (4.55%)
Rémission médullaire M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	19 (28.79%)
Oui	4 (6.06%)

Maladie stable M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	16 (24.24%)
Oui	7 (10.61%)
Echec M8/12	
Non renseigné	43 (65.15%)
Non	12 (18.18%)
Oui	11 (16.67%)
Progression M8/12	
Non renseigné	45 (68.18%)
Oui	12 (18.18%)
Non	9 (13.64%)

XII. Catégorie de patients avec cytogénétique complexe

Sur 24 patients, 3 étaient toujours en vie à la date de fin de la période observée, ce qui fait un taux de mortalité de 88%. Par ailleurs, tous ont stoppés le traitement durant la période (13 patients pour acutisation/progression de la blastose médullaire, 8 pour toxicités, 3 pour inefficacité).

Au niveau des complications, 12 patients ont connu des infections sévères, 9 patients des infections récurrentes et 9 ont acutisés leur SMD.

On compte 11 décès infectieux et 7 décès par acutisation de la maladie.

En termes de résultats observés, selon les critères IWG 2006, 13 patients ont bénéficiés d'une évaluation médullaire à M4/M6 :

- 2 patients en RC
- 1 patient en RP
- 1 patient en RC avec cytopénie persistante
- 9 échecs
- Maladie stable pour 1 patient
- Amélioration hématologique :
 - Réponse plaquettaire : 9 patients
 - Réponse érythroïde : 6 patients
 - Réponse granuleuse : 5 patients
- 6 réponses transfusionnelles et une indépendance transfusionnelle pour 5 patients
- Rémission médullaire pour 2 patients

22 patients présentant au moins 1 anomalie CGN, avec en moyenne 3,4 anomalies CGN par patient.

- Selon le type d'anomalie CGN rencontré par patient : 17 anomalies CGN complexes, 4 anomalies intermédiaire, 1 anomalie normale.
- Nombre moyen de cure d'azacitidine reçu : 7,5 cures
- 5 patients répondeurs à l'EPO (données manquantes pour 13 patients) avec une moyenne de 8 mois d'EPO
- Réponses au traitement à M4/M6 :

En comparaison, patients sans anomalie CGN représentait

XIII. Catégorie de patients avec moins de 6 cures

Au total : 27 patients (41%)

- 19 patients ont bénéficié d'une évaluation médullaire à M4/M6
- Critères de réponse (IWG 2006) : 1 RC, 1 RC avec cytopénie persistante, 0 RP, 2 rémissions médullaires, 2 maladies stables, 3 indépendances transfusionnelles
- Amélioration hématologique (critères IWG 2006) : 2 réponses granuleuses, 3 réponses érythroïde, 4 réponses plaquettaires
- Nombre de cure médiane : 1.2 cure
- Age médian au diagnostic : 70,8 ans
- Score IPSS médian : 1.8 et IPSS-R : 6.3
- Catégorie IPSS : 16 patients considérés comme « SMD de haut risque » (7 patients avec score « élevé » et 9 patients avec score « interm 2 »)
- 3 patients avec mutation TP53/del17p
- Arrêt et causes d'arrêt du Vidaza : voir ci-dessus dans « arrêt de traitement »
- 23 patients décédés : 11 décès infectieux, 7 acutisations, 1 cause inconnue et 1 SDRA, reste des patients avec cause non retrouvée

XIV. Patients ayant bénéficiés de 6 cures ou plus

Au total : 39 patients (59%)

- 25 patients ont bénéficié d'une évaluation médullaire à M4/M6 et 4 patients à M8/M12 (données manquantes pour 3 patients)
- On compte 1 RC, 2 RP, 4 RC avec cytopénie persistante et 4 échecs
- Amélioration hématologique (Critères IWG 2006) : 12 réponses granuleuses, 22 réponses plaquettaires, 20 réponses érythroïdes
- Nombre de cure médiane : 8,4 cures
- Age médian au diagnostic : 69.3 ans
- Score IPSS médian : 1.4 et IPSS-R : 4.8
- Catégorie IPSS : 20 patients avec catégorie SMD de haut risque (12 patients « interm 2 » et 8 patients « élevé »)
- 15 patients avec un risqué d'évolution avec le score IPSS R : 13 Very High – 7 High – 4 intermédiaires
- 4 patients avec mutation TP53/del 17p
- 25 patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle
- Au total, 32 arrêts du Vidaza avec pour raisons principales : 4 acutisations, 10 inefficacités, 11 progressions sur le myélogramme et 7 toxicités
- 28 patients décédés avec pour cause principale : 10 décès infectieux, 10 acutisation, 12 données manquantes, 2 autre cancer, 1 cirrhose, 1 SDRA.

XV. Transformation en LAM

Au total, il s'agit de 21 patients (31,8%), qui ont reçus en moyenne 7,5 cures.

Les patients pouvaient acutiser à n'importe quel moment : 2 patients après 1 seule cure, transformation la plus tardive après 19 cycles de traitement.

Moyenne d'âge : 68,4 ans, nombre de cure médiane : 5,3 cures

Catégorie de SMD : On compte une majorité de SMD-EB2 : 14 patients / SMD-EB 1 : 5 patients

SMD secondaire : 5 patients

Cytogénétique : 9 patients avec CGN Défavorable / 3 CGN intermédiaire

Blastose médullaire moyenne au diagnostic : 11,50%, avec en moyenne : 2 cytopénies au diagnostic

Hormis 3 patients, on compte que des SMD de Haut Risque selon l'IPSS (11 score « interm 2 » et 7 score « élevé »), avec un IPSS moyen à 2 et un score IPSS-R moyen à 6

2 patients présentaient une mutation TP53/del17p

Au niveau des critères de réponse (IWG 2006), 18 patients ont bénéficié d'une évaluation à M4/M6, on compte : 3 maladie stable, 7 réponses transfusionnelles, 8 échecs, 2 RC, 2 RP, 3 RC avec cytopénies persistantes, 3 rémissions médullaires, et 8 indépendances transfusionnelles

En termes d'amélioration hématologique, on compte : 3 réponses granuleuses, 9 réponses plaquettaires, 5 réponses érythroïdes

9 patients ont bénéficié d'une évaluation à M8/M12 : Tous les patients sont en échec ou avec absence de données

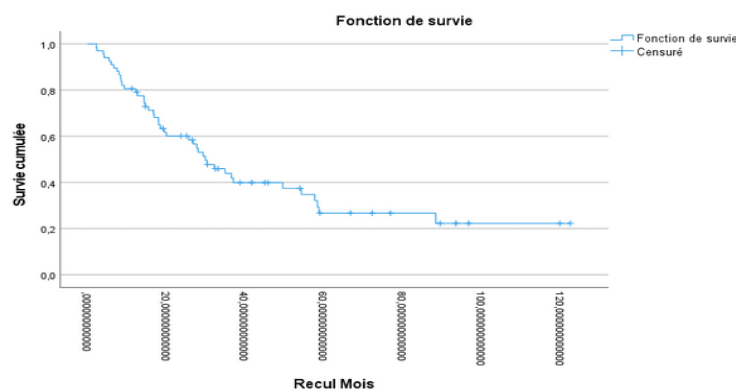
Arrêt de traitement. 20 patients ont stoppé le vidaza, avec pour causes principales : Progression (11 patients) acutisation (7 patients), inefficacité (2 patients).

Décès. On constate le décès de 17 patients au cours de la période observée concernant cette catégorie de patient, avec pour cause principale : 11 décès pour LAM, 1 cause inconnue, 5 décès infectieux, reste sans cause précise retrouvée.

5. Survie

I. *Survie globale*

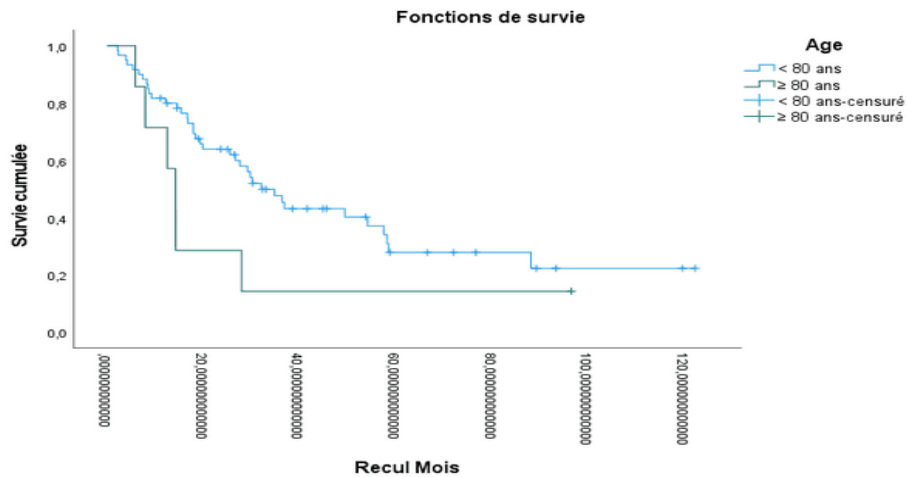
Parmi les 66 patients inclus dans l'analyse, 44 sont décédés, ce qui correspond à un taux de survie de 35,8%. La survie médiane était de 29,8 mois. Par ailleurs, le taux de survie à cinq ans a été estimé à 26,8%.



COURBE 1 : COURBE DE SURVIE

II. *Survie globale en fonction de l'âge*

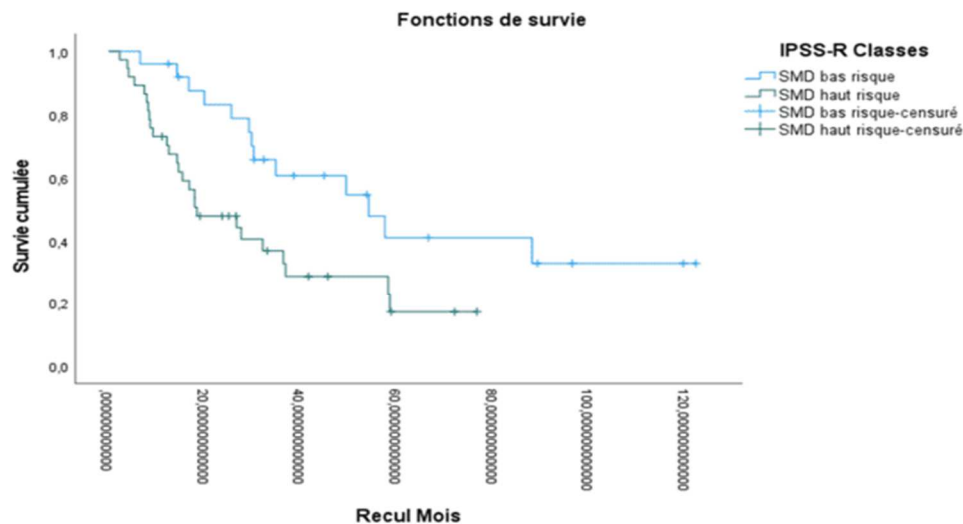
L'analyse de survie révèle une tendance à une survie plus courte chez les patients âgés de 80 ans ou plus, avec une survie globale de 14,3% Vs. 22,3% chez les patients plus jeunes, une survie à 5 ans de 14,3% Vs. 27,8% et une médiane de survie de 14,3 mois contre 32,1 mois. Cependant, cette différence n'était pas suffisante pour atteindre le seuil de significativité statistique ($p = 0,091$).



COURBE 2 : COURBE DE SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS

III. Survie globale en fonction du score IPSS-R

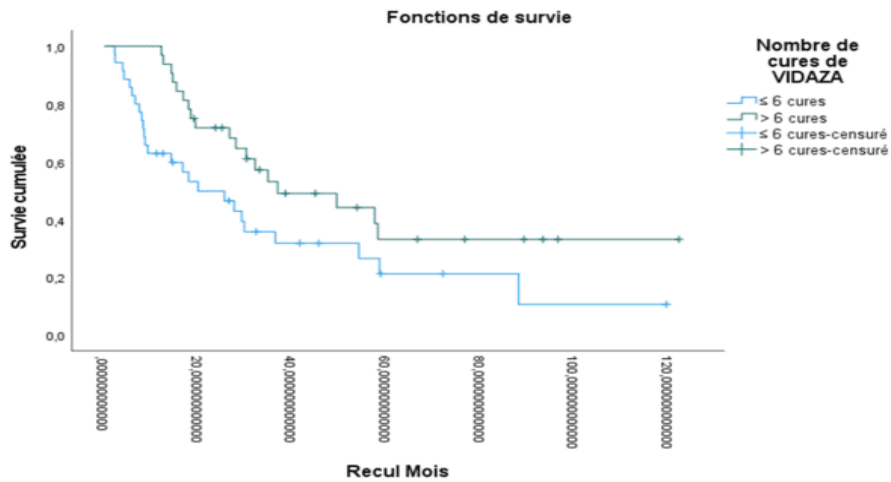
La survie globale était de 32,7% chez les patients ayant un SMD de bas risque (IPSS-R $\leq 4,5$) et de 17,1% chez ceux ayant un SMD à haut risque (IPSS-R $> 4,5$), avec une survie à 5 ans de 40,9% Vs 17,1%. La médiane de survie était de 86,2 mois chez les patients ayant un SDM à bas risque et de 40,6 mois chez ceux ayant un SMD à haut risque. Cette différence était statistiquement significative (p-value = 0,012).



COURBE 3 : COURBE DE SURVIE GLOBALE EN FONCTION DU SCORE IPSS-R

IV. Survie globale en fonction du nombre des cures de VIDAZA

La survie globale était significativement plus longue chez les patients ayant reçu plus de 6 cures de VIDAZA. Le groupe traité avec plus de 6 cures présentait une survie globale de 33,1%, contre 10,6% pour le groupe ayant reçu 6 cures ou moins (p-value = 0,031). Cette différence significative se reflétait également dans la survie à 5 ans (10,6% Vs. 21,2%) et la médiane de survie (36,9 mois Vs. 19,9 mois).

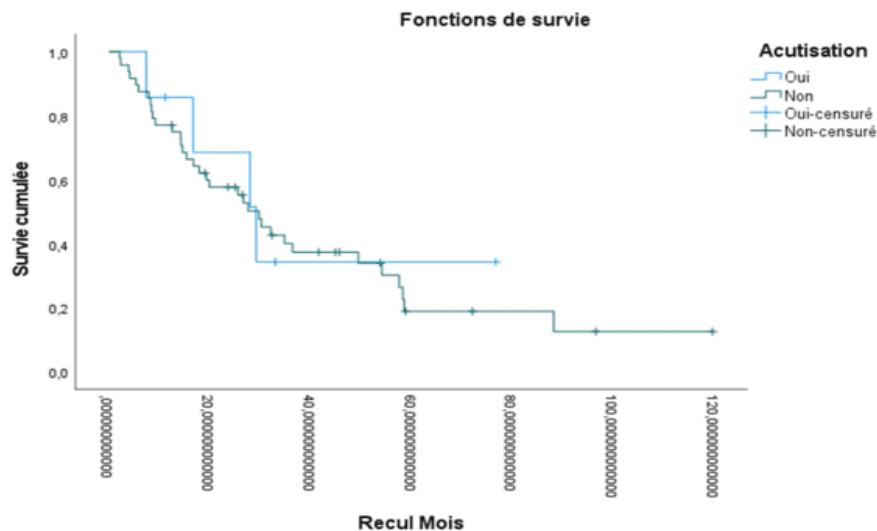


Courbe 4 : courbe de survie globale en fonction du nombre de cures de VIDAZA

V. *Survie globale en fonction de l'acutisation*

Parmi les 21 patients ayant présenté une acutisation, 17 sont décédés, contre 34 décès parmi les 48 de ceux n'ayant pas présenté une acutisation.

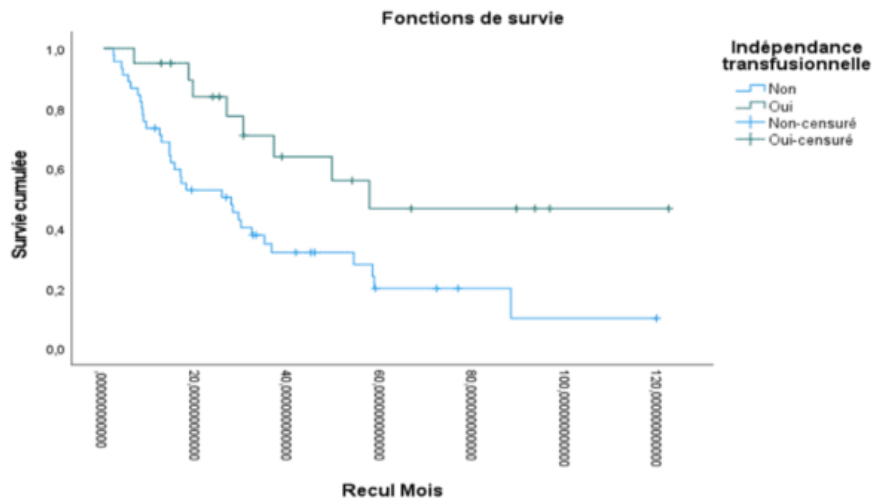
Aucune différence statistique n'a été observée entre la survie globale des patients ayant présenté une acutisation et ceux n'ayant pas présenté une acutisation (34,3% Vs. 12,6% pour la survie globale, 34,3% Vs. 18,9% pour la survie à 5 ans et 29,2 mois et 29,8 mois pour la médiane de survie) successivement.



COURBE 5 : COURBE DE SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'ACUTISATION

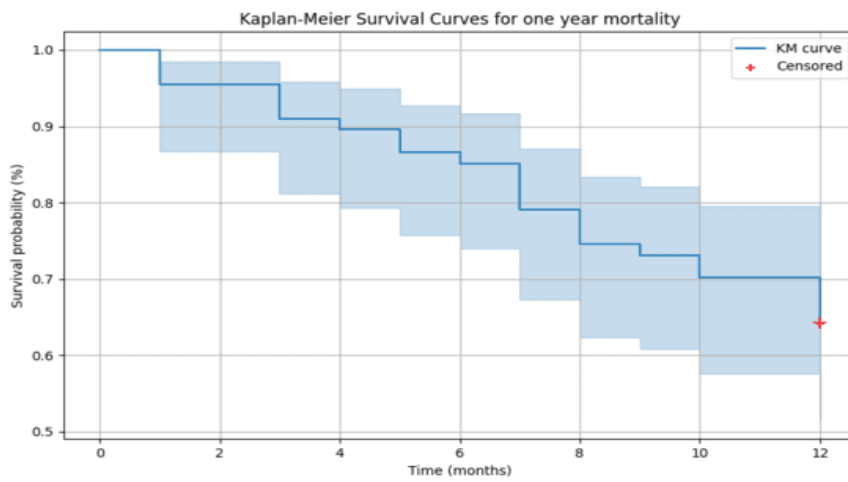
VI. *Survie globale en fonction de l'indépendance transfusionnelle*

La survie était statistiquement significative entre les patients ayant développé une indépendance transfusionnelle par rapport à ceux n'ayant pas développé cette indépendance. On note que la survie globale était de 46,5% chez ceux ayant développé l'indépendance transfusionnelle contre seulement 20,0% chez ceux n'ayant pas développé cette indépendance. La même chose pour la survie à 5 ans (46,5% Vs 20,0% successivement), ainsi que pour la médiane de survie (57,5 Vs 27,6 mois), avec un p-value égal à 0,009.

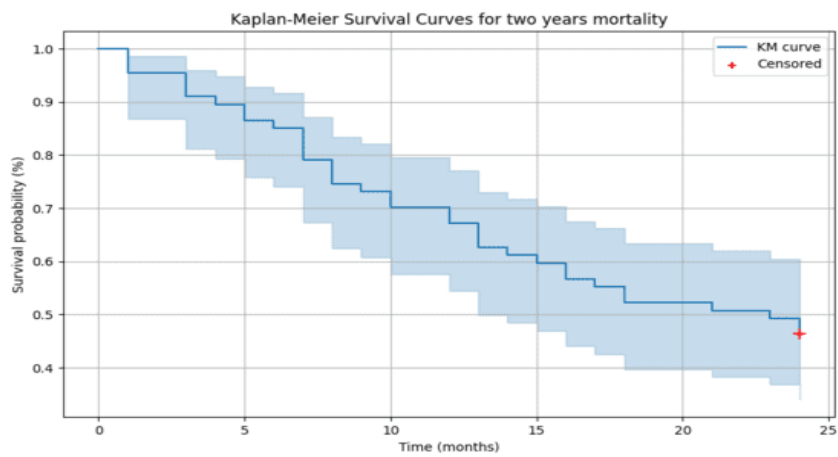


COURBE 6 : COURBE DE SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE L'INDEPENDANCE TRANSFUSIONNELLE

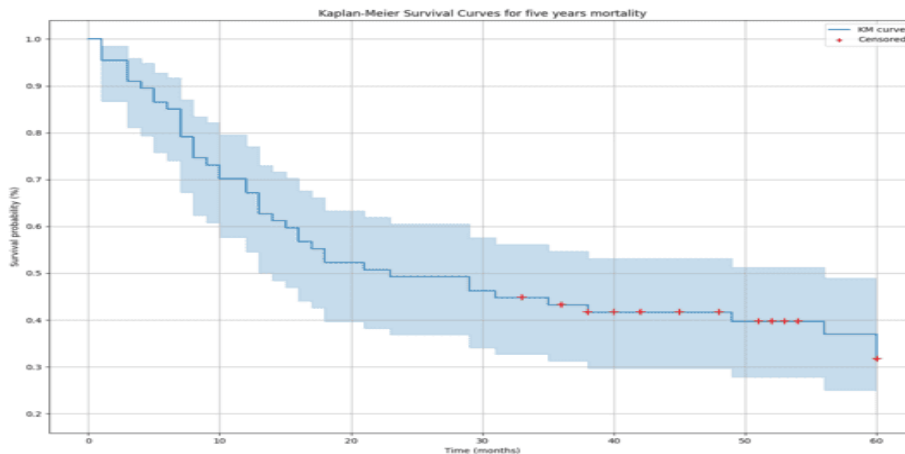
Courbe de survie à 12 mois :



Courbe de survie à 24 mois :



Courbe de survie à 60 mois :



6. Résultats analytiques

Les analyses univariées ont été effectuées afin d'évaluer l'association entre différentes variables cliniques et biologiques et l'issue principale (décès). Les résultats sont présentés ci-dessous sous forme de résumés statistiques, les tableaux sont disponibles en annexe. Nous avons utilisé le test de χ^2 ou le test de Fisher pour la comparaison des pourcentages, et le test t de Student pour la comparaison des moyennes. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5% ($p \leq 0,05$).

L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique binaire, afin d'identifier les facteurs pronostiques de décès, en tenant compte des facteurs de confusion possibles. Les variables ayant un seuil de signification $\leq 0,20$ en analyse univariée ont été introduites dans le modèle initiale. Les résultats ont été présentés en odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance.

Dans la classification OMS 2016 des SMD, nous avons réalisé une analyse univariée avec les différents sous types qui retrouve, après analyse statistique, une association statistiquement significative uniquement pour le sous-type MDS-EB-2. En effet, 78,6% des patients présentant ce sous-type sont décédés, contre 53,8% pour ceux ne le présentant pas ($p = 0,043$).

Concernant les autres sous-types, aucune différence significative n'a été observée en termes de taux de décès. Le taux de décès pour le sous-type MDS-EB-1 était de 60% en présence du sous-type contre 66% en son absence ($p = 0,782$). Pour le MDS-MLD, les taux étaient de 55,6% en présence du sous-type contre 65,5% en son absence ($p = 0,409$). Le MDS-SLD a montré un taux de décès de 33,3% en présence du sous-type contre 65,6% en son absence ($p = 0,290$).

Bien que les sous-types MDS-RS-MLD et MDS-RS-SLD aient présenté des taux de décès de 100% et 0% respectivement, les faibles effectifs ($n = 2$) limitent la portée statistique de ces résultats ($p = 0,533$ et $p = 0,125$ respectivement). L'interprétation de ces données doit donc être faite avec prudence. L'analyse comparative du pourcentage de blastes médullaires entre les patients décédés et les patients vivants met en évidence une différence numérique, bien que celle-ci n'atteigne pas le seuil de significativité ($p = 0,055$). En effet, le pourcentage moyen de blastes médullaires s'avère légèrement supérieur chez les patients décédés ($9,58 \pm 4,66$) par rapport aux patients vivants ($7,07 \pm 5,53$).

L'analyse statistique met en évidence une différence significative des scores OMS entre les patients décédés et les patients vivants ($p = 0,016$). Les patients décédés présentaient un score OMS moyen significativement plus élevé ($1,35 \pm 0,752$) que les patients vivants ($0,88 \pm 0,741$), indiquant une corrélation entre un état général plus altéré et un risque de décès accru.

Par ailleurs, l'analyse statistique montre que les patients décédés présentaient un nombre moyen d'anomalies cytogénétiques plus élevé ($1,92 \pm 2,07$) que les patients vivants ($0,96 \pm 1,73$). Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,063$).

L'analyse statistique a révélé une tendance à l'association entre la présence d'anomalies cytogénétiques complexes et le risque de décès ($p = 0,058$). Les patients présentant des anomalies cytogénétiques complexes avaient un taux de décès plus élevé (76,0%) que ceux ayant un caryotype normal (50,0%). En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre les patients avec anomalies intermédiaires et ceux avec un caryotype normal (71,4% vs 50,0%, $p = 0,418$).

L'analyse statistique révèle également une différence statistiquement significative de l'IPSS entre les patients décédés ($1,75 \pm 0,91$) et les patients vivants ($1,19 \pm 0,91$) ($p = 0,02$). Cela suggère que l'IPSS pourrait être un facteur prédictif de décès.

L'analyse statistique a révélé une association significative entre le score IPSS-R et le risque de décès ($p = 0,007$). Le score IPSS-R moyen était plus élevé chez les patients décédés ($6,01 \pm 2,20$) que chez les patients vivants ($4,41 \pm 2,15$).

Également, l'analyse des données révèle que les patients non décédés ont reçu en moyenne plus de cures ($12,17 \pm 10,997$) comparativement aux patients décédés ($7,51 \pm 6,281$). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,031$).

L'analyse de la relation entre la réponse aux transfusions et la mortalité indique une augmentation significative du taux de décès chez les patients n'ayant pas présenté de réponse aux transfusions (75,7%), comparativement à ceux ayant répondu favorablement (50,0%). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,041$).

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le sexe, la présence de comorbidités, la présence d'un SMD secondaire, le mode de découverte et le nombre de cytopénies, les symptômes cliniques, la cellularité médullaire, le pronostic CGN, la réponse/durée du traitement EPO et l'issue principale ($p > 0,05$ pour chacune des variables).

En résumé, un état général dégradé (avec score OMS élevé), un sous type de maladie de type SMD EB2, un nombre d'anomalie CGN élevé, des anomalies CGN complexes, un score IPSS ou IPSS -R élevé, un nombre de cure de traitement élevé, et une mauvaise réponse transfusionnelle se sont révélés significativement associés à une moins bonne survie dans les analyses univariées.

L'analyse multivariée par régression logistique binaire a montré que le risque de décès chez nos patients atteints de SMD et traités par VIDAZA était plus élevé chez ceux ayant un antécédent d'autre hémopathie avec un $OR_{\text{ajusté}} = 13,9$ (IC95% : 2,3 – 81,9), ceux ayant un SMD secondaire, avec un $OR_{\text{ajusté}} = 15,49$ (IC95% : 1,8 – 133,9), ceux ayant présenté une infection sévère, avec un $OR_{\text{ajusté}} = 13,9$ (IC95% : 2,4 – 81,9), ainsi que chez ceux ayant présenté une dépendance transfusionnelle, avec un $OR_{\text{ajusté}} = 5,0$ (IC95% : 1,1 – 21,6).

IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective nous avons analysé les résultats démographiques, cliniques, pronostiques ainsi que la réponse au traitement, dans la pratique quotidienne, de l'utilisation de l'azacitidine chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) dans un service d'hématologie bisontin entre 2016 et 2021. Nous avons comparé nos résultats à celles des grandes études de référence telles que CALGB 9221 et AZA-001, 2 essais cliniques randomisés de phase III, publiés précédemment, qui ont montré une SG significativement plus longue et un taux de progression vers la LAM plus faible chez les patients à risque élevé (43 % Int-2 ; 46 % à risque élevé) (137) ou Int-1 à haut risque (45 % Int-1 ; 27 % Int-2 ; 19 % à haut risque) (139). Les données dérivées de ces essais cliniques montrent systématiquement une prolongation de la survie globale des patients atteints de SMD à un stade avancé avec l'introduction de l'azacitidine. Néanmoins, l'applicabilité de ces résultats dans des contextes cliniques réels peut être discutable en raison de la conception stricte et de l'environnement médical contrôlé de ces patients. L'expérience dite « de vie réelle » diffère souvent de manière plus ou moins significative des résultats des études randomisés, la généralisation de ces résultats au cadre clinique quotidien sont discutables (160).

En France, l'azacitidine (5-AZA) est recommandée pour le traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque intermédiaire-2 et élevé, selon l'International Prognostic Scoring System (IPSS). Cette indication concerne principalement les patients non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les preuves cliniques, issues d'essais comme AZA-001 et CALGB 9221, ont démontré que l'azacitidine améliore la survie globale, ralentit la progression vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et augmente les taux de rémission. Les patients présentant des caractéristiques telles qu'une moelle osseuse dysplasique, un pourcentage élevé de blastes et des cytopénies sévères, constituent les principaux candidats à ce traitement. Dans le cadre de notre étude, 54,5 % des patients (36 sur 66) ont reçu l'azacitidine conformément aux critères d'indication. Ce taux aurait pu atteindre 59 % si des informations diagnostiques, comme les données cytogénétiques manquantes, avaient été disponibles dans les dossiers médicaux de trois patients supplémentaires. Ces résultats mettent en lumière l'importance d'une documentation médicale complète pour garantir une prescription adéquate et optimisée des traitements, notamment dans le cadre des SMD à haut risque. Cette analyse renforce la nécessité d'une rigueur accrue dans le recueil des données cliniques afin d'assurer la meilleure prise en charge thérapeutique possible.

Dans notre étude, l'âge moyen des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) était de 69,9 ans, avec plus de 80 % des patients âgés de plus de 60 ans. Ce constat est cohérent avec les données européennes et américaines, où l'âge moyen au diagnostic varie entre 72 et 74 ans, ce qui reflète la prévalence des SMD dans les populations âgées. Toutefois, les patients de notre cohorte étaient légèrement plus jeunes que ceux des études antérieures sur l'azacitidine, dont l'âge médian oscillait entre 70 et 73 ans. En comparaison, des études menées en Asie et en Afrique du Nord, notamment en Iran, rapportent un âge médian au diagnostic inférieur à 65 ans, suggérant des disparités régionales dans les caractéristiques cliniques des SMD. Ces différences peuvent s'expliquer par des facteurs environnementaux, génétiques et socio-économiques, compliquant l'extrapolation des données d'une région à l'autre.

En outre, notre cohorte a révélé une prépondérance masculine, en accord avec les tendances observées au niveau international. L'âge a un impact majeur sur le traitement des SMD : les patients plus âgés présentent souvent un indice de performance inférieur, davantage de comorbidités et une tolérance réduite aux traitements intensifs. Cependant, dans notre étude, l'efficacité de l'azacitidine s'est révélée similaire entre les groupes d'âge. Les patients de moins de 65 ans ont reçu un nombre comparable de cures de traitement à ceux de plus de 75 ans, en raison de critères pronostiques similaires entre ces groupes.

Néanmoins, l'analyse de survie a montré des disparités importantes chez les patients âgés de 80 ans et plus, avec une survie globale de 14,3 % contre 22,3 % chez les patients plus jeunes. La médiane de survie était également plus courte chez les patients plus âgés (14,3 mois contre 32,1 mois). Ces résultats soulignent l'importance cruciale de prendre en compte l'âge et les comorbidités dans les décisions thérapeutiques afin d'optimiser les résultats cliniques chez les patients atteints de SMD.

Notre étude a montré une forte prédominance masculine parmi les patients, avec 81,8 % d'hommes, ce qui dépasse les ratios homme/femme habituellement observés. Cette différence pourrait être due à des facteurs biologiques, environnementaux et comportementaux, comme une exposition accrue des hommes aux agents cancérigènes. Contrairement à la majorité des études qui indiquent une meilleure survie des femmes, nos résultats ne confirment pas cette tendance, possiblement en raison d'une proportion élevée de cas de SMD avec excès de blastes dans notre cohorte. De plus, nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans la distribution des sous-types de SMD selon le sexe, contrairement à d'autres études qui suggèrent que les femmes développent des SMD plus jeunes ou avec des sous-types moins risqués. Les patientes de notre étude présentaient des caractéristiques de mauvais pronostic, telles qu'une blastose médullaire élevée et des scores IPSS-R plus défavorables, avec un fort taux de SMD secondaire. Les données des registres du cancer indiquent une augmentation de l'incidence des SMD au cours des vingt dernières années, particulièrement chez les personnes âgées. Cette hausse peut être attribuée au vieillissement de la population, aux progrès diagnostiques, et à une meilleure sensibilisation à la maladie. L'incidence est plus élevée chez les hommes, avec des pics entre 60-69 ans et au-delà de 80 ans, tandis que celle des femmes augmente plus modérément, avec un pic entre 65 et 70 ans. Dans notre étude, les femmes ont un pronostic plus défavorable, présentant une blastose médullaire élevée et des anomalies cytogénétiques fréquentes. Contrairement aux données de Santé Publique France, notre cohorte n'a pas montré de meilleure survie chez les femmes, ce qui s'explique probablement par la sévérité accrue de la maladie au moment du diagnostic.

En comparant les résultats de notre étude avec ceux d'autres travaux menés en conditions de vie réelle, tels que l'étude ADOPT, nous observons des similitudes notables. L'étude ADOPT, une étude non randomisée et observationnelle, a évalué l'efficacité de l'azacitidine chez des patients atteints de SMD de divers niveaux de risque sur une période de 24 mois. Les taux de survie étaient de 74 % à 12 mois et de 50 % à 24 mois, avec un taux de réponse global (TRG) de 48 %, dont 17 % de rémissions complètes (RC). La survie globale (SG) médiane était de 19,6 mois pour les patients à risque élevé et de 32 mois pour ceux à faible risque. Nos résultats sont similaires, avec une survie de 70 % à 12 mois, de 50 % à 24 mois, et un TRG de 42,4 % pour tous les stades de SMD confondus. L'étude française MDS-Registries, conduite par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), a également montré que les patients traités par azacitidine présentaient un TRG compris entre 40 % et 50 %, avec un taux de RC de 15 %. Comme dans notre étude, les réponses au traitement étaient associées à une survie prolongée, bien que la dépendance transfusionnelle et les comorbidités aient eu un impact négatif sur la survie globale, confirmant les défis de la prise en charge des patients atteints de SMD.

Enfin, Zeidan et al. (168) ont synthétisé les données de la littérature et des études de vie réelle concernant l'azacitidine dans les SMD. La survie médiane des patients traités variait entre 15 et 24 mois, avec un TRG d'environ 40 %. Cette revue a souligné l'importance des facteurs pronostiques tels que les anomalies cytogénétiques complexes et le score IPSS, qui influencent significativement les réponses au traitement. Nos analyses corroborent ces observations, démontrant que l'efficacité de l'azacitidine pour prolonger la survie est conditionnée par des facteurs comme les comorbidités, les anomalies cytogénétiques et le score IPSS. Nos résultats sont cohérents avec ceux des études de vie réelle, confirmant l'efficacité de l'azacitidine pour améliorer la survie dans les SMD, tout en soulignant l'importance de facteurs pronostiques clés dans l'issue thérapeutique.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) de bas risque, notamment les sous-types à dysplasie multilignée (SMD-MLD) et unilignée (SMD-SLD), sont les plus fréquents, comme l'indiquent les

études épidémiologiques, dont celle de Düsseldorf. Dans notre cohorte, 41 % des patients étaient diagnostiqués avec un SMD de bas risque, avec un score IPSS moyen de 0,6. Ces patients ont initialement été traités avec des agents stimulants l'érythropoïèse (EPO), mais ont développé une résistance progressive, nécessitant l'introduction de l'azacitidine. Nos résultats montrent des taux de survie de 70 % à 12 mois et 50 % à 24 mois, avec un taux de réponse global (TRG) de 46,8 %. L'azacitidine a permis une amélioration hématologique, en particulier de la réponse érythroïde, conduisant à une indépendance transfusionnelle chez 55 % des patients. Ces résultats confirment l'efficacité de l'azacitidine chez les patients de bas risque ayant épuisé les options de thérapies de support.

L'évolution des SMD de bas risque est hétérogène (169), comme le montre notre cohorte, où le délai moyen avant l'introduction de l'azacitidine était de 25,7 mois. La réponse à l'EPO a duré 18 mois pour les patients répondeurs, et le nombre de cures d'azacitidine variait de 4 à 40. Douze patients sont décédés au cours de l'étude, principalement à cause de complications liées aux cytopénies et à la progression de la maladie.

Les systèmes de stratification, tels que le score IPSS-M, intégrant des données moléculaires, et le LR-PSS, permettent d'identifier les patients à bas risque qui pourraient bénéficier de l'azacitidine. Cependant, ces systèmes ne tiennent pas compte des comorbidités, un facteur crucial chez les patients âgés. Des scores comme l'ACE-27 (170), et l'IPSS-R ont démontré l'importance des comorbidités sur la survie, soulignant la nécessité de les intégrer dans la gestion des SMD. Les mêmes résultats ont été obtenus à l'aide de l'IPSS-R (171). Ces données indiquent la nécessité d'ajouter des scores de comorbidité dans les SMD. D'autres groupes ont confirmé l'importance de ces scores dans les SMD (172). Par ailleurs, le choix du traitement initial doit être fait judicieusement, en tenant compte du fait qu'à un moment donné, un traitement alternatif ou supplémentaire peut être nécessaire.

Nos résultats montrent que l'azacitidine prolonge la survie chez les patients de bas risque, avec une survie médiane de 86,2 mois pour les patients avec un score IPSS-R $\leq 4,5$, contre 40,6 mois pour ceux à risque élevé. Ainsi, l'azacitidine apparaît comme une option thérapeutique efficace, améliorant la survie globale et réduisant la dépendance transfusionnelle chez les patients atteints de SMD de bas risque.

L'utilisation de l'azacitidine chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) présentant un score IPSS-R intermédiaire pose un défi en raison de l'hétérogénéité pronostique au sein de cette catégorie. Cette variabilité complique l'identification des patients nécessitant une approche thérapeutique adaptée, et souligne la nécessité de facteurs de risque supplémentaires pour affiner le pronostic et guider les interventions (173). Bien que les recommandations actuelles considèrent un score IPSS-R $\leq 3,5$ (174) comme indicatif d'un risque faible, l'efficacité de l'azacitidine chez les patients intermédiaires reste incertaine, les réponses complètes (RC) et partielles (RP) étant rares dans cette population.

Dans le contexte des patients à haut risque, nos données montrent que l'azacitidine offre un taux de réponse globale (TRG) de 38,4 %, en cohérence avec les résultats des essais cliniques (137,139,175), mais supérieur à ceux observés dans des études en situation réelle, où les TRG varient de 24 % à 27 %. Bien que l'azacitidine montre une efficacité chez un certain nombre de patients en vie réelle (176,177), les taux de réponse sont souvent inférieurs à ceux des essais cliniques, en raison de facteurs tels que l'âge avancé, un score IPSS-R élevé (176), ou la présence de blastes circulants.

Nos résultats indiquent également que l'obtention d'une amélioration hématologique, notamment sur la lignée plaquettaire, améliore significativement la survie globale (SG) des patients, même en l'absence de RC ou RP. Les patients ayant reçu plus de six cycles d'azacitidine présentent une survie nettement améliorée par rapport à ceux traités avec moins de cycles. Ces données soulignent l'importance d'une thérapie prolongée avec l'azacitidine pour maximiser les bénéfices de survie chez les patients atteints de SMD à haut risque.

Les patients inclus dans cette étude présentent une blastose médullaire moyenne de 9 %, correspondant majoritairement au sous-type SMD-EB1 selon la classification OMS 2016. Environ 45,5 % d'entre eux ont un taux de blastes entre 10 et 19 %, proportion relativement plus élevée par rapport aux études antérieures comme celle de Bernasconi et Massimo (178). Le score IPSS-R moyen de cette cohorte est de 5,4, indiquant un risque élevé, avec 42,4 % des patients atteints de SMD-EB2 et 30,3 % de SMD-EB1.

Les cytopénies sont fréquentes, plus de 70 % des patients présentant au moins deux lignées cytopéniques, tandis que 40 % des patients ont développé des infections, soulignant la gravité clinique des cas observés. L'étude, conduite en milieu hospitalier, attire principalement des patients atteints de formes avancées de SMD, souvent associés à des caryotypes complexes (36 %) et des taux de blastes médullaires élevés (>5 %), notamment dans les sous-types SMD-EB1 et SMD-EB2. Le suivi de la blastose médullaire est un élément clé de la gestion des SMD, mais dans 40 % des cas, un myélogramme de contrôle n'a pas été effectué, possiblement en raison d'améliorations cliniques jugées suffisantes par les référents des patients (réduction des besoins transfusionnels, amélioration des paramètres sanguins), d'une réponse tardive attendue (du fait d'une action progressive connue de l'azacitidine), ou de complications liées à la toxicité hématologique (neutropénies sévères, infections) ou une tolérance limitée au traitement, empêchant parfois une évaluation myélographique complète. Les cliniciens peuvent également reporter le myélogramme si la réponse ne nécessite pas un ajustement immédiat du traitement, préférant poursuivre l'azacitidine, souvent recommandée au-delà de 6 cycles, même en l'absence de réponse rapide. La thérapie à l'azacitidine, bien que recommandée au-delà de 6 cycles même sans réponse complète immédiate, est souvent prolongée en l'absence d'indications claires d'ajustement thérapeutique.

Enfin, un taux d'acutisation de 32 % a été observé, possiblement en lien avec la blastose médullaire médiane élevée (9,3 %), la prévalence de caryotypes complexes, et la proportion importante de patients atteints de SMD-EB2.

Les faibles taux de persistance au traitement par agents hypométhylants (HMA), comme l'azacitidine, sont bien documentés dans la pratique clinique, malgré l'importance de recevoir au moins 4 à 6 cycles pour observer des réponses significatives et des améliorations supplémentaires pouvant survenir au-delà de cette période (179). Les bénéfices en termes de qualité de vie sont également plus prononcés chez les patients ayant reçu au moins 4 cycles d'azacitidine (180). En situation réelle, une proportion importante de patients ne persévère pas, avec des études montrant que 33 à 45 % des patients reçoivent moins de 4 cycles (181,182), et 41 à 69 % en reçoivent moins de 5 à 6 (168,181). Dans une analyse basée sur les données SEER-Medicare (2009 – 2015), le nombre moyen de cycles administrés était de 5,1 (médiane de 4 cycles) (183). Ces chiffres affectent directement la survie globale (SG), les patients recevant moins de 4 cycles présentant une SG médiane de seulement 4 mois, contre 16 mois pour ceux recevant plus de cycles.

L'abandon prématuré du traitement augmente également le risque de progression en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Une étude sur 2400 patients a montré que le risque de transformation en LAM était presque doublé chez les patients non persistants (HR : 1,88). Le délai médian de transformation était plus court pour ces patients (22 mois contre 38,5) (184). L'arrêt prématuré chez les répondeurs conduit souvent à une progression rapide de la maladie, avec une SG médiane de 6,6 mois après l'arrêt (185).

Plusieurs facteurs contribuent à la non-persistance (186), notamment la toxicité (17 %), la progression de la maladie (29 %), et des facteurs non cliniques comme les contraintes logistiques et la charge perçue des traitements, en particulier chez les patients âgés. Les patients de plus de 75 ans, plus vulnérables en raison de comorbidités, tolèrent moins bien les traitements intensifs. Malgré cela, l'azacitidine reste une option thérapeutique clé, avec des études montrant une survie à 5 ans de 14,3 % et une réponse transfusionnelle chez 40 % des patients. Cependant, les résultats en pratique réelle sont souvent inférieurs à ceux des essais cliniques, avec une survie à 2 ans de 30 % et une indépendance transfusionnelle de 27 %, contre 55 % dans les essais.

Les effets indésirables et les contraintes liées à l'administration du traitement, telles que les réactions au site d'injection, affectent la persistance thérapeutique. Il est essentiel d'améliorer la gestion de ces effets et d'aborder les raisons non cliniques pour maximiser les bénéfices chez les patients atteints de SMD, en particulier les plus âgés.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) présentent des mutations fréquentes, notamment la mutation TP53, souvent associée à un pronostic défavorable. Dans notre étude, 12,5 % des patients étaient porteurs de cette mutation, un taux inférieur aux données rapportées pour les néoplasies myéloïdes secondaires (25-50 %)(187). Malgré le terrain clinique complexe de ces patients (âge avancé, comorbidités), l'azacitidine s'est montrée efficace avec une réponse moyenne de 6,5 cycles, confirmant son potentiel pour améliorer l'évolution des patients atteints de SMD avec mutation TP53.

L'évaluation cytogénétique est cruciale pour les patients SMD. Dans notre étude, 92,4 % des patients ont bénéficié d'un caryotype, révélant 50 % de caryotypes normaux et 39,1 % de caryotypes complexes, conformes aux données internationales (188). Les caryotypes complexes, présents chez 36,4 % des patients, sont associés à un pronostic défavorable, avec une médiane de survie inférieure à un an. Bien que certains patients aient répondu à l'azacitidine, les arrêts de traitement étaient fréquents en raison de la progression de la maladie et des toxicités, illustrant la difficulté à gérer ces cas.

Les patients atteints de caryotypes complexes ont une survie globale plus courte, avec un taux de mortalité de 76 %, contre 50 % pour les caryotypes normaux. Les caryotypes complexes sont également fortement corrélés à un risque accru de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Ces résultats confirment les études antérieures, comme celles d'Itzykson et Hwang (189,190), qui ont démontré que les patients présentant des anomalies complexes répondent moins bien à l'azacitidine, avec des taux d'arrêt de traitement élevés.

Concernant les cytopénies, 71,2 % des patients de notre cohorte présentaient une neutropénie, un taux supérieur à celui des essais cliniques (50 %). La thrombopénie et l'anémie étaient également fréquentes. Ce profil cytopénique, en lien avec la prévalence des sous-types SMD avec excès de blastes dans notre cohorte, augmente le risque d'infections et de complications hémorragiques. Les infections sévères ont touché 40 % des patients, avec un taux de mortalité par infection de 31,8 %, bien plus élevé que dans les essais cliniques, où il est de 5-6 %. Ce taux pourrait être lié à l'association de neutropénies préexistantes, de la myélosuppression induite par l'azacitidine, et de la fragilité des patients âgés.

L'efficacité de l'azacitidine, bien documentée dans les essais cliniques, est moins certaine en pratique quotidienne (140,191–194). Dans l'essai AZA-001, la survie globale (SG) médiane des patients traités par azacitidine atteignait 24,5 mois (137), contre 13 à 15 mois dans les études en vie réelle menées en France, aux Pays-Bas et en Italie (141,195,196). Cela illustre les différences entre les essais cliniques et la pratique réelle (137,197,198), où les patients présentent souvent des profils plus complexes et plus âgés. Bien que l'azacitidine reste une option thérapeutique clé, ses bénéfices en pratique réelle sont plus limités, notamment en raison des complications liées aux infections et à la fragilité des patients.

Dans notre étude, la survie globale (SG) médiane de 29,8 mois, légèrement supérieure à celle de l'essai AZA-001, englobe l'ensemble des sous-types de SMD, justifiant une SG « meilleure » que celle observée dans l'essai clinique de phase 3, qui portait uniquement sur des patients à haut risque. Nous avons observé un taux de réponse globale (TRG) de 42 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 6 % et une SG médiane d'environ 30 mois. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'autres études en vie réelle menées en France, au Canada et aux Pays-Bas, où le TRG varie entre 43 % et 48 %. Cependant, bien que certaines études rapportent des taux de RC plus élevés (14-17 %), l'amélioration hématologique (15-25 %) est apparue comme un facteur clé dans la prolongation de la SG, même en l'absence de RC. Cela a permis à notre étude de combler le taux relativement bas de RC en comparaison avec d'autres études.

Concernant la réduction des besoins transfusionnels, environ 44 % des patients de notre cohorte sont devenus indépendants des transfusions après plusieurs cycles d'azacitidine. Ce résultat reflète l'un des bénéfices majeurs de l'azacitidine en vie réelle : la réduction des besoins transfusionnels, qui est étroitement liée aux cytopénies observées au diagnostic. En outre, dans les sous-groupes de patients à risque intermédiaire-2 et élevé, les taux de réponse hématologique varient entre 40 % et 60 %, en accord avec les observations des essais cliniques. Une réponse complète est observée chez 10 à 20 % des patients, tandis qu'une amélioration hématologique, réduisant la dépendance transfusionnelle et stabilisant les cytopénies, est observée chez 30 à 40 % des patients.

Bien que les résultats observés en vie réelle ne soient pas directement comparables aux données des essais cliniques en raison de la diversité des cohortes, notre étude confirme que l'azacitidine reste un traitement efficace pour les patients atteints de SMD. Nos résultats, incluant une survie médiane de 15 à 24 mois chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, sont comparables à ceux des essais comme AZA-001. Le taux de survie à 2 ans de 50 %, similaire à celui de l'essai AZA-001 (50,8 %), ainsi que notre taux de survie à 1 an de 70 % (contre 68 % dans les essais cliniques), montrent que l'azacitidine prolonge la survie, même en l'absence de RC ou RP.

Cependant, l'absence de myélogrammes de réévaluation chez 40 % de nos patients a pu contribuer à une sous-estimation des taux de réponse. De plus, notre population non sélectionnée, incluant un plus grand nombre de patients âgés (> 75 ans) avec des comorbidités, pourrait avoir limité la tolérance au traitement et augmenté le risque de complications infectieuses. Malgré ces défis, les résultats obtenus en pratique clinique confirment les bénéfices observés dans les essais AZA-001 et CALGB 9221, bien que les patients en vie réelle soient souvent plus âgés et présentent davantage de comorbidités.

L'azacitidine offre des bénéfices cliniques significatifs en termes de survie et de réduction des besoins transfusionnels, même en l'absence de RC ou RP, et se confirme comme une option thérapeutique essentielle pour les patients atteints de SMD.

Le nombre de cycles d'azacitidine administrés est un facteur déterminant dans les résultats cliniques chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD). Dans notre étude, les patients ayant reçu plus de six cycles ont montré une survie significativement meilleure, avec une survie à cinq ans de 21,2 % contre 10,6 % pour ceux ayant reçu moins de six cycles. La majorité des réponses cliniques sont apparues avant le sixième cycle, en accord avec les résultats des études AZA-001 et CALGB 9221. L'indépendance transfusionnelle, atteinte chez 46,5 % des patients, était associée à une meilleure survie, en cohérence avec les études antérieures (63,137,139,199).

Les patients considérés comme répondeurs (RC, RP ou amélioration hématologique) et ceux présentant une maladie stable ont démontré une survie plus longue que les non-répondeurs. Ces résultats sont conformes aux études précédentes, qui montrent qu'une réponse partielle ou une amélioration hématologique, même en l'absence de réponse complète (RC), améliore la survie globale. Les résultats de List et al. (200) suggèrent également que l'azacitidine peut prolonger la survie, même sans obtenir de RC, particulièrement chez les patients à risque intermédiaire-2 et élevé.

Cependant, la gestion des SMD en vie réelle présente plusieurs défis. Le suivi insuffisant des patients, notamment l'absence de myélogrammes réguliers après huit à douze mois de traitement, complique la détection précoce des progressions vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Dans notre étude, 15 patients ont interrompu le traitement en raison d'une progression après une moyenne de 7,5 cycles, soulignant la nécessité de réévaluations fréquentes pour ajuster la thérapie et éviter des interruptions précoces du traitement ou des progressions non détectées.

La médiane de cycles d'azacitidine administrés était de 9 dans notre cohorte, un chiffre comparable aux études AZA-001 et CALGB 9221, mais supérieur à d'autres études de vie réelle menées en Belgique, en France, aux Pays-Bas et en Autriche. Ces études ont montré que l'azacitidine est efficace dans le contexte réel pour améliorer la survie et stabiliser la maladie. Cependant, les caractéristiques des patients (comme le risque cytogénétique et les comorbidités) influencent fortement la durée du traitement et les résultats cliniques. Un suivi prolongé et régulier des patients, avec des

myélogrammes fréquents, est essentiel pour évaluer la réponse au traitement et adapter la prise en charge clinique, en particulier chez les patients à risque intermédiaire-2 ou élevé.

Les arrêts prématurés du traitement, souvent dus à la progression de la maladie (41,8 %) ou à l'inefficacité (23,6 %), ont eu un impact significatif sur la survie. Parmi les patients ayant interrompu le traitement avant six cycles, 64,7 % l'ont fait en raison de la progression ou de l'inefficacité. Les toxicités, principalement hématologiques (21,2 %), ont également conduit à des arrêts précoces chez 12,1 % des patients, des taux similaires à ceux des essais AZA-001 et CALGB 9221.

Nos résultats confirment l'efficacité de l'azacitidine dans le traitement des SMD en vie réelle, malgré des taux de RC et RP inférieurs aux essais cliniques. La gestion attentive des comorbidités, des toxicités, ainsi que l'administration de cycles prolongés, est cruciale pour maximiser les bénéfices cliniques de ce traitement.

Le profil de toxicité de l'azacitidine observé dans cette étude est conforme aux résultats rapportés dans les essais cliniques majeurs, tels que AZA-001, ainsi que dans les études en vie réelle (196,201). Les principaux effets indésirables incluent des réactions au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux, des infections et les effets myélosuppresseurs bien connus. Cependant, le taux de décès avant le sixième cycle met en évidence la toxicité significative du traitement dans des contextes réels, soulignant la nécessité d'identifier des facteurs prédictifs précoces pour éviter des traitements potentiellement dangereux.

Malgré cette toxicité initiale, la tolérance au traitement s'améliore souvent au fil des cycles, un constat également observé dans l'essai CALGB 9221. Cette amélioration peut encourager les patients à poursuivre le traitement malgré les effets secondaires initiaux. Dans cette cohorte, l'azacitidine a été globalement bien tolérée, avec seulement 13,6 % des patients ayant interrompu le traitement en raison des effets secondaires. Les cytopénies étaient les effets indésirables les plus fréquents (62,5 %), bien que leur évaluation ait été compliquée par la présence de cytopénies préexistantes. Parmi les effets non hématologiques, les toxicités cutanées (16,6 %) et la constipation (12,5 %), souvent associée à l'utilisation d'antiémétiques tels que l'ondansétron, figuraient parmi les plus courants.

Les effets secondaires graves étaient rares, et des ajustements de dose ont permis de maintenir le traitement pour la majorité des patients. Les infections, survenant principalement autour des cycles 5-6, étaient liées à des neutropénies sévères, mais n'étaient pas plus fréquentes que d'autres effets indésirables. La fréquence des nausées et vomissements était relativement faible par rapport aux études AZA-001 et CALGB 9221, probablement en raison de l'utilisation systématique de sétrons. Les patients ayant interrompu le traitement pour cause de toxicité avaient reçu en moyenne 5,5 cycles.

Bien que la toxicité hématologique reste un effet secondaire majeur, la tolérance globale à l'azacitidine dans cette étude est comparable à celle des essais cliniques. La majorité des effets indésirables étaient transitoires et se réduisaient après les premiers cycles, particulièrement à partir des cycles 4 et 5. Les schémas d'injection 5-2-2 n'ont pas montré d'amélioration significative de la tolérance par rapport au schéma de 7 jours consécutifs, comme démontré dans les études du GFM (202) et l'essai AZA-001.

L'arrêt du traitement par azacitidine constitue une question cruciale dans la prise en charge des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), particulièrement lorsque les options thérapeutiques sont limitées et que l'échec de la molécule implique un pronostic grave. Selon les critères du Groupe de travail international (IWG) (110), la perte de réponse est définie par une chute de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dL ou une diminution ≥ 50 % des neutrophiles ou des plaquettes. Cependant, des fluctuations importantes de la numération sanguine peuvent être observées, même chez les patients répondeurs, ce qui incite souvent les cliniciens à poursuivre l'azacitidine malgré une perte apparente de réponse.

Les résultats du registre MDS hellénique (203) ont montré que les patients continuant l'azacitidine après la perte de réponse présentaient une meilleure survie globale (SG) que ceux ayant arrêté (8,0 mois contre 4,6 mois). Ces données sont conformes à nos observations, où les patients présentant une maladie stable ont bénéficié de 11 cures en moyenne, avec près de 50 % devenus indépendants

des transfusions. Bien que les critères uniformes pour l'échec du traitement par azacitidine soient absents, ces résultats suggèrent que la poursuite du traitement, même après une perte initiale de réponse, peut être bénéfique et prolonger la survie, en particulier chez les patients présentant des caractéristiques cliniques défavorables.

Les transfusions sanguines jouent un rôle central dans la gestion des SMD, en particulier pour les patients présentant une anémie sévère ou des cytopénies multiples. Toutefois, la dépendance transfusionnelle est associée à un pronostic défavorable, marquant souvent une anémie résistante aux traitements standards, avec une progression accélérée de la maladie et une diminution de la SG. Dans notre étude, 95,5 % des patients nécessitaient des transfusions avant le début du traitement, un taux supérieur à celui de l'essai AZA-001 (87 %). Après 4 à 6 cycles d'azacitidine, 44 % des patients sont devenus indépendants des transfusions, un résultat comparable à celui de l'essai AZA-001 (45 %), bien que ce taux ait chuté à 30,8 % après 8 à 12 cycles.

L'indépendance transfusionnelle était associée à une amélioration significative de la survie dans notre cohorte, avec un taux de mortalité de 50 % pour les patients devenus indépendants, contre 75,7 % pour ceux restés dépendants ($p = 0,041$). Ces résultats confirment que la réduction des besoins transfusionnels est un marqueur essentiel de stabilisation de la maladie et de prolongation de la survie.

Avant l'introduction de l'azacitidine, les traitements de soutien constituaient la principale approche thérapeutique pour les SMD, visant à améliorer la qualité de vie et à gérer les complications liées aux cytopénies. Dans notre cohorte, 59 % des patients avaient reçu des agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) avant l'azacitidine, avec un taux de réponse de 25,7 % et une durée moyenne de réponse de 15,4 mois. Ce taux de réponse est inférieur à celui de la littérature, où les taux de réponse à l'EPO peuvent atteindre 50 %, probablement en raison de la prévalence élevée de SMD à haut risque dans notre cohorte, qui sont moins susceptibles de répondre favorablement à l'EPO.

Dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), les décès surviennent principalement en raison de la progression naturelle de la maladie ou des complications liées aux cytopénies, telles que les infections et la transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Dans notre étude, la majorité des décès ont été attribués à l'insuffisance médullaire et à la progression vers la LAM. Parmi les décès, 43,75 % étaient causés par des infections récurrentes et 35,4 % étaient liés à une acutisation en LAM. Les infections, fréquentes chez les patients atteints de SMD, étaient responsables de la mort de 8 patients environ 10 mois après le diagnostic. Ces infections sont liées à l'immunosuppression induite par la maladie et le traitement par azacitidine, ainsi qu'à l'âge avancé des patients et à leurs comorbidités. L'importance des infections dans notre étude souligne la nécessité de stratégies prophylactiques précoces, telles que l'utilisation d'antibiotiques et d'antifongiques, pour réduire les risques infectieux et améliorer la survie. Par comparaison, dans l'étude AZA-001, la majorité des décès sont survenus au cours des deux premiers cycles de traitement, tandis que 25 % des décès dans notre cohorte ont eu lieu avant le troisième cycle, souvent en raison d'une transformation rapide en LAM chez des patients avec des caractéristiques pronostiques sévères.

La progression vers la LAM a concerné environ 32 % de nos patients, un taux supérieur aux études de vie réelle (193,202), où cette proportion varie généralement entre 20 % et 25 % pour les patients traités par azacitidine (Vidaza). Ce taux élevé peut s'expliquer par la prédominance des SMD avec excès de blastes (SMD-EB1 et SMD-EB2) dans notre cohorte, ainsi que par la présence de facteurs de mauvais pronostic au diagnostic, tels qu'un taux élevé de blastes médullaires, un score IPSS/IPSS-R élevé, et des anomalies chromosomiques complexes.

Notre étude présente plusieurs limites dues à son design rétrospectif, à la petite taille de son échantillon de patient et à la courte durée d'observation. Le design rétrospectif entraîne des biais de sélection, car les patients inclus peuvent ne pas être représentatifs de la population générale. De plus, les données dépendent des dossiers médicaux, souvent incomplets, ce qui peut limiter l'évaluation des effets secondaires et des réponses au traitement. La nature rétrospective ne permet

pas d'établir de relations causales entre le traitement et les résultats, rendant difficile la généralisation des conclusions.

En outre, la petite taille de l'échantillon limite la puissance statistique, surtout pour les analyses de sous-groupes, et augmente l'hétérogénéité, compliquant ainsi l'interprétation des résultats. De plus, l'absence d'un groupe de contrôle empêche de déterminer si les résultats observés sont spécifiquement dus à l'azacitidine ou à d'autres facteurs. La durée de suivi courte ne permet pas de capturer certains événements importants comme la progression de la maladie ou les effets secondaires à long terme.

Un autre problème majeur est le manque important de données complètes, en particulier pour des évaluations clés telles que les myélogrammes à des moments critiques, ce qui limite la capacité à évaluer précisément la réponse au traitement. De plus, l'étude étant réalisée dans un seul centre, les résultats peuvent ne pas être généralisables à l'ensemble des patients atteints de SMD (ceci pouvant aussi se voir comme un avantage de par sa norme de soins unifiée).

L'une des autres limites de notre étude était le manque d'analyse de la présence de mutations génétiques et de leur impact pronostique sur la réponse et la survie. Cependant, l'étude a été menée à une époque où les tests moléculaires n'étaient pas la norme pour le diagnostic des SMD, de sorte que l'examen moléculaire n'a été effectué que chez peu de patients.

V. Perspectives

La conception de nouveaux outils pronostiques est essentielle pour améliorer la prise en charge des syndromes myélodysplasiques (SMD), pathologies hétérogènes sur le plan clinique et biologique. Les outils actuels, tels que l'IPSS-R, bien qu'utiles, sont limités par l'absence d'intégration des données moléculaires. Les récentes découvertes sur les mutations génétiques (ex. : TP53, SF3B1, ASXL1) montrent un impact significatif sur le pronostic et la réponse aux traitements, soulignant la nécessité d'intégrer ces altérations pour une meilleure stratification des patients.

L'intégration des paramètres génétiques dans les modèles pronostiques offre une évaluation plus précise du risque de progression des SMD vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM), permettant ainsi une personnalisation accrue des traitements, et l'ajustement de stratégies thérapeutiques en fonction de l'évolution de la maladie. Cette approche vise à identifier les patients susceptibles de bénéficier de thérapies spécifiques, comme les agents hypométhylants ou les thérapies ciblées, et à optimiser l'utilisation de la greffe de cellules souches pour les patients à haut risque, tout en évitant les traitements intensifs pour ceux à faible risque. Cette approche aurait également un impact sur la qualité de vie des patients en évitant la surmédicalisation pour certains et en garantissant une prise en charge plus précoce pour d'autres.

De ce point de vue, la cytogénétique a considérablement amélioré cette appréciation. Le système IPSS révisé, actuellement le système de score pronostique de référence, accorde une place cruciale à la cytogénétique permettant une stratification plus fine des patients, mais présente tout de même des limites, notamment dans la classification des patients à risque faible ou intermédiaire. En réponse, les modèles pronostiques évoluent et sont régulièrement révisés en intégrant des données génétiques et moléculaires, telles que les mutations dans SRSF2, RUNX1, TP53, et SF3B1, influençant les décisions thérapeutiques. En outre, l'émergence de nouveaux facteurs pronostiques comme la cytométrie en flux, l'analyse histologique (et notamment la présence d'une myélofibrose) et les mutations somatiques offrent des perspectives innovantes pour affiner le pronostic des SMD. À l'inverse des scores pronostiques classiques comme l'IPSS ou l'IPSS-R, ces approches permettent une évaluation dynamique du pronostic, facilitant ainsi l'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'évolution de la maladie. Des outils comme le système de scoring par cytométrie de flux (Flow Cytometry Scoring System, FCSS), proposé par Wells et al. en 2003, utilise plusieurs critères tels que la granularité cellulaire et les marqueurs immunophénotypiques (CD33, CD34, CD56, CD45,

CD11, CD13, CD14) pour évaluer le degré de dysmyélopoïèse et dysmonocytopoïèse. Ce système pourrait affiner le pronostic des SMD. D'autres combinaisons de facteurs immunophénotypiques (CD5, CD7, CD56, CD117) sont également à l'étude pour améliorer la précision du pronostic.

L'avènement de l'IPSS-M (International Prognostic Scoring System-Molecular) marque un tournant dans la stratification des SMD en incluant des informations moléculaires cruciales, permettant une évaluation pronostique plus fine et contribuent à l'optimisation des décisions thérapeutiques et à la gestion globale des patients. Contrairement aux versions antérieures de l'IPSS, l'IPSS-M intègre non seulement les caractéristiques cliniques et cytogénétiques classiques, mais aussi des informations moléculaires, notamment les mutations génétiques, qui jouent un rôle clé dans la progression et le pronostic des SMD.

Ainsi, le développement d'outils pronostiques intégrant des données cliniques, cytogénétiques et moléculaires demeure une priorité pour améliorer le pronostic et la prise en charge des SMD.

Jusqu'à présent, les systèmes comme l'IPSS et l'IPSS-R, bien qu'utiles, se limitaient aux caractéristiques classiques, telles que le pourcentage de blastes médullaires et les anomalies cytogénétiques. Cependant, ils n'incluaient pas les altérations génétiques récurrentes retrouvées dans les SMD, malgré leur impact démontré sur le pronostic. L'IPSS-M vient combler cette lacune en intégrant des mutations cruciales, notamment dans les gènes TP53, SF3B1, ASXL1, et d'autres, qui influencent directement le risque de progression et la survie des patients. L'inclusion de ces mutations à forte valeur pronostique, associées à un pronostic défavorable ou, au contraire, corrélée à un meilleur pronostic, renforce la pertinence de l'IPSS-M. L'IPSS-M permet ainsi une stratification plus fine des risques, particulièrement pour les patients à risque intermédiaire où il existe une grande hétérogénéité d'évolution.

En pratique clinique, ce système apporte une dimension essentielle de médecine personnalisée, en affinant les sous-groupes de risque et en ajustant les traitements selon les profils moléculaires individuels des patients, facilitant ainsi l'orientation vers des thérapies spécifiques (agents hypométhylants, thérapies ciblées, greffe), distinguant avec plus de précision les patients nécessitant des traitements intensifs de ceux pour qui une surveillance simple semble plus appropriés. En outre, l'IPSS-M soutient la recherche clinique, en permettant une meilleure sélection des patients pour des essais ciblés, contribuant au développement de nouvelles options thérapeutiques.

Enfin, l'IPSS-M ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche clinique. En permettant une stratification plus précise des patients, il facilite la conception d'essais cliniques ciblés, favorisant le développement de nouvelles thérapies adaptées à des sous-groupes spécifiques de patients.

La caractérisation génétique des syndromes myélodysplasiques (SMD) offre une nouvelle dimension dans la personnalisation thérapeutique. Les mutations de gènes tels que TET2, ASXL1 ou TP53 influent significativement sur la réponse aux HMA, permettant une stratification plus précise des patients et un ajustement des traitements en fonction des profils mutationnels, améliorant ainsi les taux de réponse

Les SMD de haut risque posent des défis thérapeutiques importants en raison de la nature agressive de la maladie et des options thérapeutiques limitées. Les récentes avancées dans la compréhension des altérations génétiques impliquées dans les SMD ont conduit au développement de thérapies ciblées, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour le traitement de ces pathologies hématologiques. Comme déjà mentionnés dans l'introduction, ces anomalies génétiques affectent principalement la régulation de l'épigénétique, le contrôle de l'apoptose, ainsi que les mécanismes de prolifération cellulaire. Le développement de thérapies ciblées repose sur l'identification précise

des mutations spécifiques présentes chez certains patients atteints de SMD, permettant ainsi de proposer des traitements plus personnalisés et potentiellement plus efficaces.

Parmi les thérapies ciblées en cours de développement ou déjà disponibles, on distingue plusieurs classes de traitements :

1. Inhibiteurs de kinases : Les inhibiteurs de kinases, tels que ceux ciblant les mutations des gènes FLT3 et JAK2, visent à bloquer les voies de signalisation anormales activées dans certaines formes de SMD. Ces molécules inhibent la prolifération cellulaire et la survie des cellules myélodysplasiques en bloquant des cascades de signalisation impliquées dans la leucémogénèse.
2. Inhibiteurs des mutations IDH1 et IDH2 : Les mutations dans les gènes IDH1 et IDH2 sont retrouvées dans certains sous-groupes de SMD. Des molécules spécifiques comme l'ivosidenib (IDH1) et l'enasidenib (IDH2) sont développées pour cibler ces mutations. Ces agents bloquent la production de l'oncométabolite 2-hydroxyglutarate, dont l'accumulation est responsable de la transformation maligne des cellules hématopoïétiques.
3. Inhibiteurs de TP53 : Les mutations du gène TP53 sont fréquemment associées à un pronostic défavorable dans les SMD. L'eprenetapopt (APR-246) est une molécule visant à restaurer la fonction normale de la protéine TP53 mutée, induisant ainsi l'apoptose des cellules tumorales. Les essais cliniques explorant l'utilisation de cette molécule ont montré des résultats prometteurs, en particulier chez les patients avec une mutation TP53.
4. Inhibiteurs de BCL-2 : La protéine BCL-2 joue un rôle majeur dans la résistance à l'apoptose des cellules myélodysplasiques. L'inhibiteur de BCL-2, le venetoclax, a démontré son efficacité en combinaison avec des agents hypométhylants, tels que l'azacitidine, en augmentant la sensibilité des cellules myélodysplasiques à l'apoptose.
5. Thérapies épigénétiques : Les inhibiteurs des méthyltransférases de l'ADN (DNMT), comme l'azacitidine et la décitabine, sont déjà largement utilisés dans le traitement des SMD. Toutefois, des thérapies ciblant d'autres altérations épigénétiques, telles que les mutations du gène TET2 ou les modificateurs d'histones, sont actuellement en cours d'évaluation clinique. Ces traitements visent à restaurer une régulation épigénétique normale et à réprimer les mécanismes oncogéniques associés.

Ces thérapies ciblées marquent une étape clé dans la prise en charge des patients atteints de SMD. Elles permettent non seulement une individualisation des traitements en fonction des altérations moléculaires spécifiques, mais également une option thérapeutique supplémentaire pour les patients réfractaires ou résistants aux traitements conventionnels. Cependant, leur efficacité à long terme et leur sécurité doivent encore être évaluées dans le cadre d'essais cliniques plus larges.

L'optimisation de l'utilisation des agents hypométhylants dans le traitement des SMD constitue une approche centrale pour améliorer les résultats thérapeutiques et la survie des patients, en particulier ceux classés à risque intermédiaire ou élevé. Elle repose sur plusieurs axes comme l'adaptation des schémas thérapeutiques, l'association avec des thérapies ciblées ou immunomodulatrices, et une meilleure compréhension des mécanismes de résistance. Ces stratégies visent à améliorer les taux de réponse, à prolonger la survie des patients et à retarder la progression de la maladie vers des formes plus agressives, tout en minimisant la toxicité et les effets secondaires. Les progrès dans ce domaine permettront à terme d'offrir des traitements plus personnalisés et efficaces aux patients atteints de SMD. Bien que l'efficacité des HMA dans les SMD, principalement les SMD-HR, ait été démontrée, un nombre significatif de patients présente une résistance primaire ou secondaire, ou bien une rechute après une réponse initiale. Cela soulève la nécessité d'une réflexion approfondie sur les moyens d'optimiser leur utilisation, et de nombreux efforts sont déployés pour identifier les patients

susceptibles de mieux répondre à ces agents et améliorer la durée de réponse en combinaison avec d'autres thérapies (ex. : vénétoclax).

L'administration traditionnelle de l'azacitidine se fait sur 7 jours consécutifs par cycle, mais des recherches ont examiné des schémas posologiques alternatifs pour limiter la toxicité tout en préservant son efficacité. Des protocoles plus courts (5 jours) ou prolongés montrent une réponse clinique similaire et une tolérance accrue, particulièrement chez les patients fragiles ou âgés. Ces ajustements thérapeutiques constituent une avancée prometteuse vers un traitement plus individualisé et moins toxique, déjà largement utilisés en pratique clinique quotidienne.

Les HMA jouent également un rôle dans la modification du microenvironnement tumoral, augmentant l'immunogénicité des cellules cancéreuses. Leur association avec des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire fait actuellement l'objet d'études cliniques prometteuses, notamment chez les patients résistants aux traitements standard. Ces essais pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La détection de la maladie résiduelle minimale (MRM) est devenue un concept central dans les pathologies hématologiques. L'identification de biomarqueurs de réponse et la surveillance de la MRM jouent un rôle clé dans l'optimisation de la gestion thérapeutique. Ces outils permettent de personnaliser les traitements, d'anticiper les réponses et de stratifier les patients en fonction de leur risque de progression vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Les biomarqueurs de réponse constituent des indicateurs biologiques permettant de prédire et d'évaluer l'efficacité d'un traitement, facilitant ainsi l'ajustement des stratégies thérapeutiques, tels que les mutations génétiques (TP53, ASXL1, RUNX1) et les niveaux de méthylation de l'ADN, qui sont utilisés pour évaluer l'efficacité des HMA dans le cas des SMD. Plusieurs biomarqueurs, moléculaires ou cytogénétiques, ont montré leur capacité à prédire la réponse aux HMA, comme les mutations dans le gène SF3B1, associés à une meilleure réponse aux HMA, et, à l'inverse, celles affectant les gènes TP53, ASXL1 et RUNX1, associées à un pronostic défavorable. Les niveaux de méthylation de l'ADN constituent un autre biomarqueur clé dans le suivi des patients sous traitement, la diminution des niveaux de méthylation après traitement pouvant indiquer une réponse positive. De plus, l'amélioration des anomalies cytogénétiques, comme la disparition ou la réduction des clones anormaux détectés par analyse cytogénétique, est souvent corrélée à un meilleur pronostic.

La MRM, qui désigne la présence de cellules malignes résiduelles indétectables par des méthodes classiques, est désormais un paramètre essentiel dans la gestion à long terme des SMD. Des technologies telles que la cytométrie en flux multiparamétrique (par la mise en évidence de populations résiduelles de cellules dysplasiques en mesurant l'expression de marqueurs spécifiques comme CD34, CD117 et CD56) et le séquençage de nouvelle génération (NGS) permettent de détecter ces cellules résiduelles et d'identifier des mutations subclonales, prédictives d'une rechute ou d'une progression. La détection de ces anomalies permet de mieux stratifier les patients et de moduler les interventions thérapeutiques. En effet, La détection précoce de ces cellules peut indiquer une persistance clonale après traitement, ce qui est souvent précurseur d'une rechute ou d'une progression vers la LAM. En parallèle, la NGS joue un rôle essentiel dans la détection des mutations résiduelles après traitement car, même après une réponse clinique apparente, la persistance de mutations dans des gènes comme TP53, ASXL1, ou DNMT3A peut indiquer un risque accru de rechute.

L'intégration des biomarqueurs de réponse et de la MRM dans la pratique clinique permet une personnalisation des traitements, avec des approches intensives réservées aux patients présentant une MRM détectable, tandis que ceux avec une MRM indétectable ou des biomarqueurs favorables

peuvent bénéficier de traitements moins agressifs, optimisant ainsi leur qualité de vie tout en réduisant les risques de toxicité. Ces avancées dans la détection et l'évaluation des réponses ouvrent la voie à des thérapies plus adaptées, visant à prolonger la survie tout en minimisant la toxicité des traitements.

Enfin, l'identification de nouveaux biomarqueurs, combinée aux progrès des technologies de détection, ouvre de nouvelles perspectives pour la médecine personnalisée dans les SMD. Ces innovations permettent d'anticiper les réponses au traitement, de mieux prévenir les rechutes et d'adapter les thérapies en fonction des caractéristiques moléculaires spécifiques à chaque patient. Elles représentent une avancée majeure pour améliorer le pronostic et prolonger la survie des patients tout en minimisant les effets indésirables liés aux traitements.

Une autre perspective d'avenir dans l'amélioration de la prise en charge des SMD et la gestion de cette pathologie hétérogène, tant du point de vue clinique que génétique et pronostique passe par les thérapies géniques et la reprogrammation cellulaire qui ouvrent des perspectives fascinantes dans le traitement des SMD, en particulier pour les patients présentant des mutations génétiques spécifiques. Ces approches visent à corriger ou à moduler les anomalies génétiques responsables des dysfonctionnements cellulaires observés dans les SMD, apportant potentiellement des traitements plus ciblés et curatifs que les thérapies conventionnelles.

Les thérapies géniques, notamment à travers le système CRISPR/Cas9, et les approches de reprogrammation cellulaire représentent des avancées prometteuses dans le traitement des SMD. Le système CRISPR/Cas9 a révolutionné ce domaine, permettant des modifications précises de l'ADN dans des cellules vivantes. En effet, CRISPR/Cas9 permet des modifications précises de l'ADN en ciblant et en corrigeant directement les mutations dans des gènes fréquemment altérés dans les SMD, tels que TET2, ASXL1, TP53, ou DNMT3A. CRISPR/Cas9 fonctionne en "coupant" une séquence spécifique de l'ADN, ce qui permet ensuite de corriger, remplacer ou désactiver le gène défectueux. Cette technologie offre la possibilité de restaurer une production normale des cellules sanguines et de réduire le risque de progression vers une LAM. Cependant, l'application de CRISPR/Cas9 dans les SMD reste à ses débuts et est confrontée à des défis techniques, notamment les effets hors cible, pouvant entraîner des modifications génétiques indésirables.

En parallèle, la reprogrammation cellulaire vise à générer des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) à partir de cellules différenciées du patient, offrant la perspective de produire des cellules souches hématopoïétiques saines pour remplacer les cellules malades. Cette approche pourrait contourner les risques de rejet immunitaire liés aux greffes de moelle osseuse traditionnelles. Toutefois, des défis demeurent, notamment la maîtrise de la différenciation des cellules reprogrammées et la prévention d'une prolifération incontrôlée, qui pourrait entraîner des complications oncogéniques.

Malgré leur potentiel, ces thérapies géniques et cellulaires sont encore à un stade préclinique pour les SMD et nécessitent des essais supplémentaires pour garantir leur sécurité et efficacité. Les risques de mutations non désirées, la stabilité à long terme des cellules modifiées, et la complexité des procédures constituent des obstacles à leur mise en œuvre clinique à grande échelle. Ces technologies, bien que porteuses d'espoir, doivent encore franchir plusieurs étapes avant de devenir des options thérapeutiques courantes pour les patients atteints de SMD.

La greffe allogénique reste le seul traitement curatif, mais elle est associée à des risques élevés, en particulier chez les patients plus âgés. Les progrès dans la sélection des donneurs, les protocoles de conditionnement réduits et la gestion des complications post-greffe (comme la maladie du greffon contre l'hôte) pourraient améliorer les résultats chez un plus large éventail de patients.

L'amélioration de la qualité de vie des patients reste une priorité, notamment en raison du caractère souvent chronique des SMD. De nouvelles stratégies pour gérer la cytopénie, l'anémie (ex. : luspatercept pour traiter l'anémie associée aux SMD), et les effets secondaires des traitements sont à l'étude.

Enfin, Les données analysées suggèrent que la sous-utilisation et la faible persistance du traitement par agents hypométhylants (HMA) sont des facteurs majeurs expliquant les résultats sous-optimaux observés chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) en pratique clinique courante. La persistance au traitement, en particulier, a un impact direct sur les résultats en termes de survie et de qualité de vie liée à la santé, tout en augmentant l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés. Ces résultats soulignent l'importance de mieux comprendre les raisons de la sous-utilisation et de la faible persistance, ainsi que de développer des stratégies pour améliorer l'adhésion au traitement. Cela permettrait de garantir que les patients tirent un bénéfice optimal des HMA.

Bien que le traitement par HMA ne soit pas curatif et que son efficacité soit limitée chez certains patients, en raison notamment de l'hétérogénéité de la maladie, il demeure crucial d'optimiser l'utilisation des options thérapeutiques disponibles en attendant des traitements plus efficaces. L'une des pistes pour améliorer les résultats pourrait être l'utilisation de formulations orales des HMA, facilitant l'administration à domicile et améliorant l'adhérence des patients.

Récemment, une formulation orale de décitabine, associée à la cédazuridine (anciennement ASTX727), a été approuvée par la FDA pour les patients atteints de SMD à haut risque. Cette combinaison est désormais incluse dans les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) comme une alternative aux formulations intraveineuses (IV) et sous-cutanées (SC) des HMA. Les études de phase II et III ont montré que cette formulation orale offre une exposition systémique équivalente à celle de la décitabine IV, avec des taux de réponse et un profil d'effets indésirables similaires. De plus, une formulation orale d'azacitidine a également été récemment approuvée par la FDA. Cependant, cette dernière n'est pas pharmacocinétiquement équivalente aux formulations IV ou SC et n'est pas indiquée pour le traitement des SMD. Néanmoins, ces formulations orales représentent un progrès important, car elles pourraient surmonter certains des défis logistiques liés aux thérapies IV ou SC, qui pourraient contribuer aux résultats cliniques sous-optimaux en pratique courante.

Les patients atteints de cancer manifestent souvent une préférence marquée pour les thérapies orales, principalement en raison de la commodité de pouvoir prendre leur traitement à domicile et d'éviter les contraintes liées aux perfusions intraveineuses ou aux injections. Cela a été corroboré par plusieurs études, notamment celles passées en revue par Eek et al., qui montrent que la thérapie orale est largement préférée en oncologie. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour comparer directement la persistance et l'observance des thérapies HMA orales par rapport aux versions IV/SC, les données actuelles indiquent que l'observance des médicaments anticancéreux oraux est généralement bonne. Une étude sur le carcinome rénal métastatique a d'ailleurs montré que la thérapie orale était associée à une persistance plus élevée que la thérapie IV. De même, dans le cadre du cancer du poumon non à petites cellules, il a été observé que la thérapie orale administrée à domicile permettait de réaliser des économies significatives en matière de coûts de santé par rapport à la thérapie IV.

Ces thérapies orales peuvent également élargir l'accès aux HMA pour des patients pour lesquels les traitements IV ou SC sont considérés comme trop contraignants, tant pour eux que pour leurs familles. Ce point est particulièrement pertinent dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-

19, où l'accent est mis sur les traitements à domicile et la réduction des visites à l'hôpital, conformément aux recommandations de la FDA et du NCCN.

D'autres approches sont nécessaires pour améliorer la persistance au traitement HMA. Cela inclut l'éducation des médecins sur l'importance d'une thérapie prolongée et continue, ainsi que sur la gestion adéquate des toxicités. Il est essentiel que les praticiens comprennent les préoccupations des patients face au fardeau du traitement et qu'ils les aident à trouver un équilibre entre les inconvénients et les bénéfices thérapeutiques. De plus, les patients et leurs proches doivent être informés de la nécessité d'une adhérence rigoureuse au traitement pour maximiser les bénéfices. Une éducation renforcée sur les avantages d'un traitement prolongé peut inciter les patients à poursuivre leur thérapie aussi longtemps que cela est cliniquement indiqué, malgré les éventuelles contraintes.

VI. Conclusion

Notre étude en vie réelle sur l'azacitidine dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) confirme son efficacité modérée, avec des résultats en termes de survie globale et de réponse clinique similaires à ceux des essais cliniques tels que AZA-001. Le taux de réponse global (TRG) de 42 % reflète les données de la littérature, soulignant l'amélioration hématologique chez de nombreux patients. Cependant, une proportion non négligeable de patients a interrompu le traitement en raison de la toxicité, mettant en lumière la nécessité de mieux identifier les sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus de cette thérapie.

Les toxicités, notamment les cytopénies et les complications infectieuses, représentent un défi majeur dans la gestion des SMD. Les neutropénies et thrombopénies observées dans notre cohorte sont comparables aux résultats des essais cliniques, et bien que la majorité des patients aient pu poursuivre le traitement, le taux d'abandon reste élevé. Cependant, chez les patients ayant reçu au moins six cycles d'azacitidine, les taux de réponse étaient significativement meilleurs, soulignant l'importance de la persistance du traitement pour maximiser les bénéfices cliniques.

La survie globale (SG) dans notre cohorte, légèrement supérieure à celle des essais cliniques, est probablement due à la diversité des profils de patients, incluant une proportion importante de SMD à faible risque. L'obtention d'une rémission complète (RC) n'est pas toujours nécessaire pour prolonger la survie, bien que des facteurs tels que l'âge avancé, les caryotypes défavorables et complexes influencent négativement le pronostic. Les classifications IPSS et IPSS-R ont montré leur utilité pour prédire le pronostic, bien que des études prospectives soient nécessaires pour affiner les facteurs pronostiques chez les patients traités par azacitidine.

La gestion des cytopénies et des infections reste un enjeu crucial. Près de 95,5 % des patients nécessitaient des transfusions avant le traitement, un taux supérieur à celui de l'essai AZA-001 (87 %). Après 4 à 6 cycles, 44 % des patients sont devenus indépendants des transfusions, une amélioration significative corrélée à une meilleure survie. Cependant, cette indépendance transfusionnelle a chuté à 30,8 % après 8 à 12 cycles.

Avant l'introduction de l'azacitidine, les traitements de soutien, notamment les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), constituaient la principale approche thérapeutique pour les SMD. Dans notre

cohorte, 59 % des patients avaient reçu des ASE, mais le taux de réponse (25,7 %) était inférieur à celui de la littérature (jusqu'à 50 %), probablement en raison de la prévalence élevée de SMD à haut risque.

Nos résultats soulignent l'importance d'une administration continue de l'azacitidine sur plusieurs cycles pour obtenir des réponses optimales. La gestion proactive des toxicités, incluant des bilans médullaires réguliers pour surveiller l'efficacité du traitement et ajuster la stratégie thérapeutique, est cruciale pour optimiser la survie des patients et améliorer leur qualité de vie tout en minimisant les risques de rechute.

L'azacitidine reste une option thérapeutique clé dans les SMD, mais une meilleure gestion des effets secondaires et une sélection rigoureuse des patients sont nécessaires pour améliorer les résultats en pratique quotidienne. L'optimisation des stratégies thérapeutiques, en fonction des réponses cliniques et des caractéristiques génétiques, pourrait permettre une personnalisation accrue des traitements, concilier les résultats prometteurs observés en essais cliniques et relever les défis de la pratique clinique quotidienne.

Annexes

Partie 1 : Les syndromes myélodysplasiques

Symbole	Nomenclature	Localisation	Nom du gène (NCBI®)
Gènes impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse			
<i>EKL/KLF1</i>	NM_006563	19p13.13	Kruppel-like factor 1 (erythroid)
<i>FLI1</i>	NM_002017	11q24.1	Fli-1 proto-oncogene
<i>GATA1</i>	NM_002049	Xp11.23	GATA binding protein
<i>GFI1</i>	NM_005263	1p22	Growth factor independent 1 transcription repressor
<i>SPI1</i>	NM_003120	11p11.2	Spi-1 proto-oncogene
Gènes mutés dans les hémopathies			
<i>ASXL1</i>	NM_001164603	20q11.21	additional sex combs like transcriptional regulator 1
<i>BCOR</i>	NM_017745	Xp11.4	BCL6 corepressor
<i>BCORL1</i>	NM_021946	Xq26.1	BCL6 corepressor-like 1
<i>CALR</i>	NM_004343	19p13.2	calreticulin
<i>CBL</i>	NM_005188	11q23.3	Cbl proto-oncogene, E3 ubiquitin protein ligase
<i>DNMT3A</i>	NM_153759	2p23.3	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 alpha
<i>EZH2</i>	NM_004456	7q36.1	enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
<i>FLT3</i>	NM_004119	13q12.2	fms-related tyrosine kinase 3
<i>HRAS</i>	NM_176795	11p15.5	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
<i>IDH1</i>	NM_005896	2q34	isocitrate dehydrogenase 1 (NADP+), soluble
<i>IDH2</i>	NM_002168	15q26.1	isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial
<i>JAK2</i>	NM_004972	9p24.1	Janus kinase 2
<i>KIT</i>	NM_000222	4q12	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
<i>KRAS</i>	NM_033360	12p12.1	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
<i>MPL</i>	NM_005373	1p34.2	MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor
<i>NPM1</i>	NM_001037738	5q35.1	nucleophosmin (nucleolar phosphoprotein B23, numatrin)
<i>NRAS</i>	NM_002524	1p13.2	neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene
<i>PTPN11</i>	NM_002834	12q24.13	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11
<i>RAD51</i>	NM_133487	15q15.1	RAD51 recombinase
<i>RUNX1</i>	NM_001001890	21q22.12	runt-related transcription factor 1
<i>SETBP1</i>	NM_001130110	18q12.3	SET binding protein 1
<i>SF3B1</i>	NM_012433	2q33.1	splicing factor 3b, subunit 1

<i>SMC1A</i>	NM_006306	Xp11.22	structural maintenance of chromosomes 1A
<i>SMC3</i>	NM_005445	10q25.2	structural maintenance of chromosomes 3
<i>SRSF2</i>	NM_001195427	17q25.1	serine/arginine-rich splicing factor 2
<i>STAG2</i>	NM_001042749	Xq25	stromal antigen 2
<i>TET2</i>	NM_017628	4q24	tet methylcytosine dioxygenase 2
<i>TP53</i>	NM_001126115	17p13.1	tumor protein p53
<i>U2AF1</i>	NM_006758	21q22.3	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1
<i>U2AF2</i>	NM_007279	19q13.42	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 2

Tableau 1 : Détails des gènes cités dans la thèse et impliqués dans la pathogenèse des SMD: le nom des gènes, leur nomenclature la position chromosomique et leur nom officiel selon NCBI® est donné.

« Diagnostique, clinique et circonstances de découverte »

Le diagnostic des SMD repose sur l'association de plusieurs critères majeurs et/ou mineurs qui sont résumés dans le tableau ci-dessous.

A. Prerequisite Criteria (both must be fulfilled)

- Persistent (4 months) peripheral blood cytopenia** in one or more of the following lineages: erythroid cells, neutrophils, platelets (exception: in the presence of a blast cell excess and MDS-related cytogenetic abnormalities the diagnosis of MDS can be established without delay)
- Exclusion of all other hematopoietic or non-hematopoietic disorders as primary reason for cytopenia/dysplasia***

B. MDS-Related (Major) Criteria (at least one must be fulfilled)

- Dysplasia in at least 10% of all cells in one of the following lineages in the bone marrow smear: erythroid; neutrophilic; megakaryocytic****
- $\geq 15\%$ ring sideroblasts (iron stain) or $\geq 5\%$ ring sideroblasts (iron stain) in the presence of *SF3B1* mutation
- 5-19% myeloblasts on bone marrow smears (or 2-19% myeloblasts on blood smears)
- Typical chromosome abnormality(ies) by conventional karyotyping or FISH*****







C. Co-Criteria (for patients fulfilling A but not B, and otherwise show typical clinical features, e.g. macrocytic transfusion-dependent anemia; two or more of these co-criteria must be fulfilled for considering a provisional diagnosis of MDS)









- Abnormal findings in histologic and/or immunohistochemical studies of bone marrow biopsy sections supporting the diagnosis of MDS****
- Abnormal immunophenotype of bone marrow cells by flow cytometry, with multiple MDS-associated phenotypic aberrancies indicating the presence of a monoclonal population of erythroid and/or myeloid cells
- Evidence of a clonal population of myeloid cells determined by molecular (sequencing) studies revealing MDS-related mutations*****

Tableau 2. Critères minimaux pour porter le diagnostic de SMD D'après Valent et al. 2017

Le diagnostic de SMD peut être posé lorsque les deux critères « A » et au moins un critère majeur « B » sont présents. Si aucun critère majeur n'est présent mais que le patient souffre probablement d'une hémopathie myéloïde clonale, les co-critères « C » doivent être recherchés et peuvent aider à conclure que le patient a une néoplasie myéloïde ressemblant à SMD ou est à risque de développer un SMD. Dans ce contexte, des investigations répétées au cours du suivi sur la moelle osseuse peuvent être nécessaires pour porter un diagnostic final de SMD.

« Hémogramme, cytologie sanguine et médullaire, et autres étiologies »

Anomalie cytotogique nucléaire (n) ou cytoplasmique (c)	Description	Iconographie	Référence
Anomalie de dysgranulopoïèse			
Hypogranulation ou dégranulation (c)	Diminution des granulations neutrophiles >2/3		[8]
Hypolobulation ou pseudo-Pelger (n)	Segmentation anormale du noyau possédant deux lobes voire un seul lobe		[8]
Condensation de la chromatine (n)	Condensation anormale de la chromatine laissant apparaître des plages claires dans le noyau		[8]
Macropolycytes (n)	Polynucléaire neutrophile de grande taille (>2 fois la taille habituelle) avec noyau dystrophique, souvent binucléé		[8]
Sticks nucléaires (n)	Extensions nucléaires >4 par noyau		[8]
Corps de Döhle (c)	Inclusion basophile de taille variable, souvent localisée à la périphérie du cytoplasme		[8]

Anomalie de dysérythropoïèse			
Noyau bourgeonnant (n)	Bourgeon(s) nucléaire(s)		[10]
Pont interchromatinien (n)	Filament reliant les noyaux de deux érythroblastes (≠pont intercytoplasmique)		[10]
Vacuoles (c)	Vacuoles cytoplasmiques pouvant être coalescentes (≠ cytoplasme mal hémoglobinisé)		[10]
Sidéroblastes en couronne (c)	Sidéroblaste renfermant ≥5 grains d'hémossidérine, de répartition péri-nucléaire (<i>coloration de Perl's</i>)		[9]
Cytoplasme feuilleté (c)	Cytoplasme présentant des plages mal hémoglobinisées		[10]
Multinucléarité (n)	Plusieurs noyaux		[10]
Mégaloblastose (n)	Grande taille avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique		[10]
Caryorrhexis (n)	Fragmentation du noyau avec picnose		[10]






Anomalie de dysmégacaryopoïèse			
Fragmentation (n)	Noyau fragmenté ou séparé		[11]
Hypolobulation (n)	Noyau ayant perdu sa polylobulation habituelle		[11]
Hypolobulation type 5q- (n)	Noyau hypolobé arrondi, de petite taille et excentré		[11]
Micromégacaryocyte (n)	Mégacaryocytes de petite taille, au noyau régulier et arrondi, au cytoplasme réduit		[11]
Vacuoles cytoplasmiques (c)	Vacuoles en périphérie du cytoplasme		[11]

Tableau 3 : Signes de dysmyélopoïèse spécifiques selon le Groupe International de Travail sur la Morphologie des SMD (IWGM-MDS). Les anomalies qualitatives considérées comme peu ou non spécifiques sont présentées sur fond gris. Illustrations issues de l'iconographie du laboratoire d'hématologie du GH Henri-Mondor (frottis sanguins et médullaires)

Dyserythropoiesis

- Nuclear
- Nuclear budding
 - Internuclear bridging
 - Karyorrhexis
 - Multinuclearity
 - Megaloblastoid changes
- Cytoplasmic
- Ring sideroblasts
 - Vacuolization
 - Periodic acid-Schiff positivity

Dysgranulopoiesis

- Small *or* unusually large size
- Nuclear hyposegmentation (pseudo-Pelger-Huet)
- Nuclear hypersegmentation
- Decreased granules – agranularity
- Pseudo-Chédiak-Higashi granules
- Döhle bodies
- Auer rods
- Barr bodies

Dysmegakaryopoiesis

- Micromegakaryocytes
- Nuclear hypolobation
- Multinucleation

Monocytosis

No specific morphology but persistent monocytosis $\geq 1 \times 10^9/L$ with monocytes accounting for $\geq 10\%$ of leukocytes

- Dysplasia may also be visible in peripheral blood films when dysplastic cells are released from the bone marrow

Tableau 4. Manifestations morphologiques des dysplasies

« Analyse cytogénétique »

Groupes pronostiques	Anomalie cytogénétique	Fréquence (%)	Médiane de survie en mois
Très bon	-Y 11q-	2,9	60,8
Bon pronostic	Normal 5q- 12p- 20q- Double AN dont 5q-	51,7	48,6
Pronostic intermédiaire	i(17q) + 21 + 8 + 19 7q- Clones indépendants Doubles AN sans -7/7q- Autres AN	19,2	26
Défavorable	AN 3q Complexe (= 3 AN) -7 Doubles AN avec -7/7q-	5,4	15,8
Très défavorable	Complexe (> 3 AN)	6,8	5,9

AN : anomalies.

Tableau 4. Définition et survie des différents sous-groupes pronostiques cytogénétiques selon « New Comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge » (d'après Schanz J et al., 2012)

Caryotype informatif	Gènes impliqués	Caryotype autre	Échec du caryotype
Normal ≥ 20 mitoses Anomalies compatibles avec un SMD			(< 20 mitoses sans anomalie clonale)
-5/del(5q)	<i>EGR1</i>	Anomalies non spécifiques	Nouvelle tentative de caryotype sur moelle si possible ou caryotype sur sang si fibrose et précurseurs circulants
-7/del(7q)		+8 del(20q) - Y ou Anomalies autres	
t(17q)/t(17p)	<i>TP53</i>		
-13/del(13q)			
del(11q)	<i>ATM/MLL(KMT2A)</i>		
del(12p)/t(12p)	<i>ETV6/CDNK1</i>		
del(9q)			
idic(X)(q13)			
t(11;16)(q23;p13)	<i>MLL/CREBBP</i>		
t(3;21)(q26;q22)	<i>RUNX1/MECOM (EVI1)</i>		
inv(3)(q21q26)/t(3;3)	<i>GATA2/MECOM</i>		
t(1;3)(p36;q21)	<i>PRDM16/PSMD2</i>		
t(2;11)(p21;q23)	miR-125b		
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>		
Pas de FISH sauf si doute sur une anomalie ou discordance avec l'aspect cytologique (dysmégacaryopoïèse...) 5q (<i>EGR1</i>), 3q (<i>EVI1</i>), 11q (<i>ATM/MLL</i>)...		Idem	FISH optionnelle : 5q (<i>EGR1</i>), 3q (<i>EVI1</i>), CEP8, 20q, 17p (<i>TP53</i>)... ou autre en fonction du contexte et des implications thérapeutiques, à discuter au cas par cas

FISH : hybridation *in situ* en fluorescence ; GFCH : Groupe francophone de cytogénétique hématologique. Absence de région minimale délétée pour la plupart des délétions en particulier pour 7q et 20q, pas de sonde locus spécifique définie, les sondes commerciales peuvent être prises en défaut. Pour le suivi des SMD le caryotype sur moelle est indispensable pour repérer de nouvelles anomalies en cas d'évolution. En cas de traitement si une anomalie a été détectée au diagnostic, elle pourra être recherchée en FISH en cas d'échec du caryotype

Tableau 5 : Recommandations du GFCH pour la cytogénétique des syndromes myélodysplasiques : caryotype obligatoire sur moelle (d'après Elache et al., 2016)

« Analyse moléculaire »

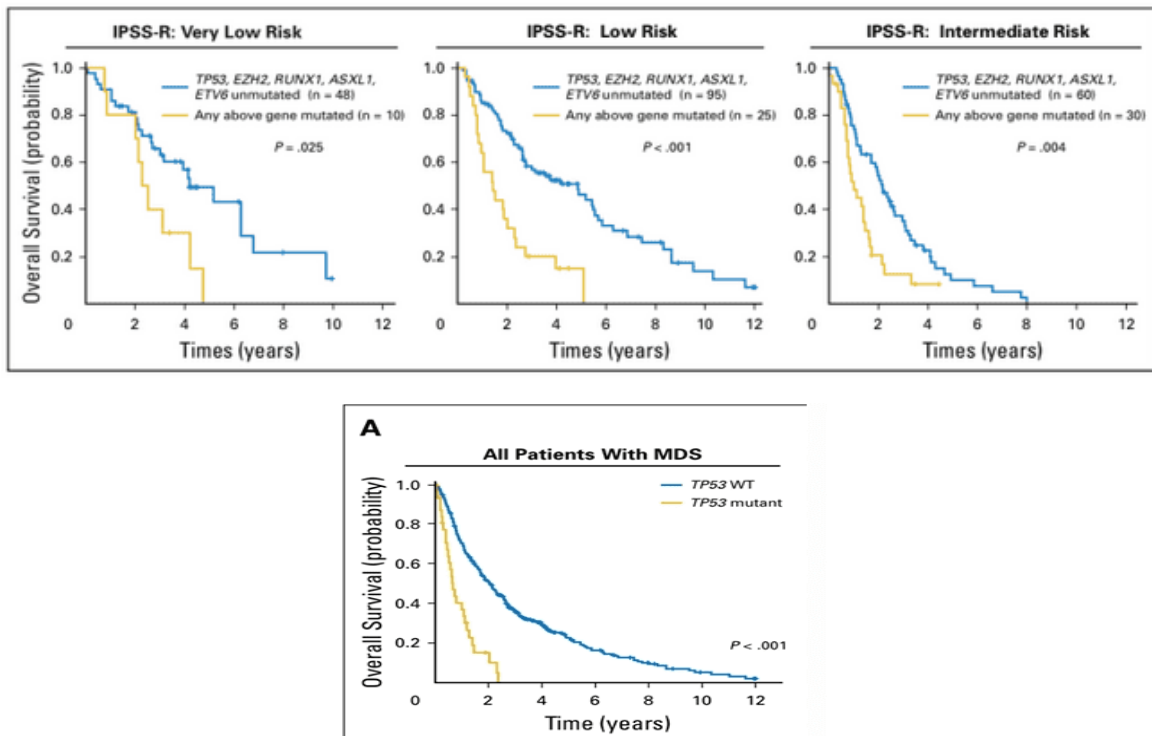


Tableau 6 : Impact du statut mutationnel sur la survie globale en fonction des catégories de risque IPSS-R (d'après James A. Kennedy and Benjamin L.)

Associations moléculaires conférant une résistance aux HMAS :

ASXL1, NF1
ASXL1, EZH2, TET2
ASXL1, EZH2, RUNX1
EZH2, SRSF2, TET2
ASXL1, EZH2, SRSF2
ASXL1, RUNX1, SRSF2
ASXL1, TET2, SRSF2
ASXL1, BCOR, RUNX1

D'après Nazha A, JCO Precis Oncol 2019

« Analyses immunophénotypiques et autres examens biologiques »

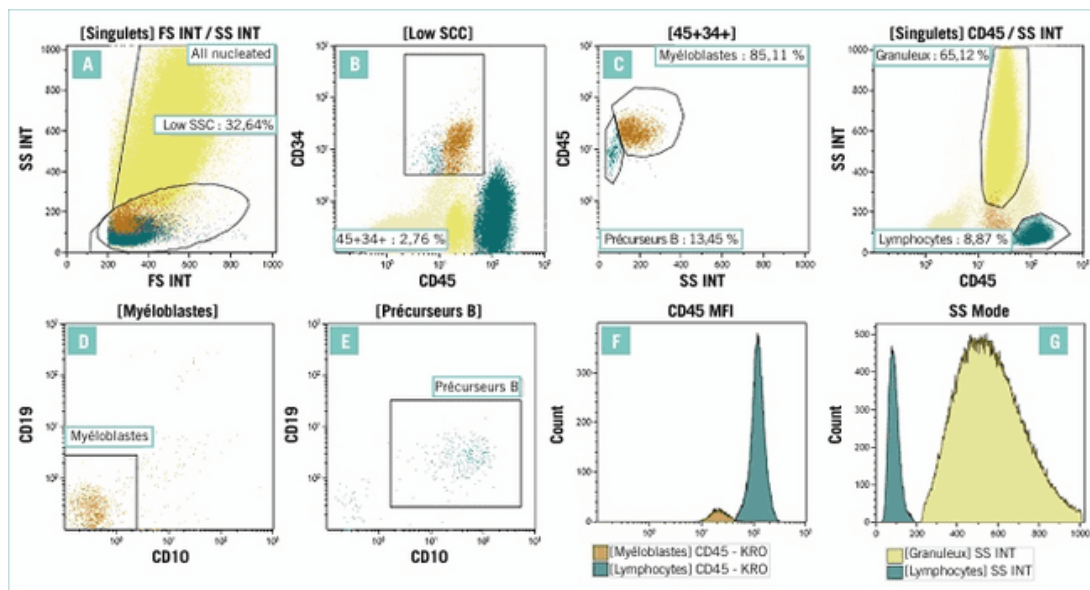


Figure 1 : Stratégie du score d'Ogata : définition des populations cellules nucléées et structure faible (A) ; population CD45intCD34+ au sein des structures faibles (B) ; séparations des immatures myéloïdes et lymphoïdes B au sein de CD45intCD34+ (C) ; affinement du tri des immatures (D) et (E) ; comparaison des intensités de fluorescence moyennes du CD45 sur les myéloblastes et les lymphocytes (F) ; comparaison des modes de SSC sur les granuleux et les lymphocytes (G) (L. SUNER Horizons Hémato // Avril / Mai / Juin 2016 // Volume 06 // Numéro 02)

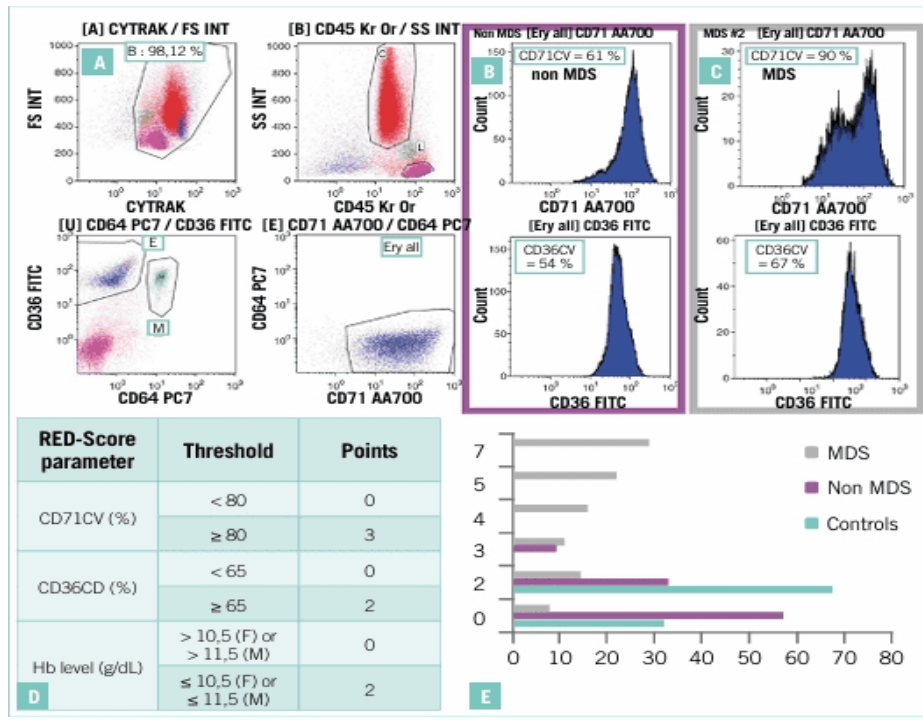


Figure 2 : Stratégie du RED-score : définition de la population érythroblastique (A) ; CD71CV et CD36CV patient non MDS (B) ; CD71CV et CD36CV patient MDS (C) ; détail du RED-score (D) et répartition (%) des patients en fonction de leur RED-score (E) (L. SUNER Horizons Hémato // Avril / Mai / Juin 2016 // Volume 06 // Numéro 02)

Catégorie	Test spécifique
Hématologie	Numération formule sanguine avec examen du frottis sanguin Réticulocytes
Biochimie	Bilan vitaminique (B9/B12) Bilan ferritique LDH Bilirubine Haptoglobine CRP Transaminase PAL Albumine Acide urique Créatinine Electrophorèse des protéines sériques β2-microglobuline Bilan thyroïdien Electrophorèse de l'hémoglobine
Virologie	Sérologie HIV, B19 et CMV AgHbs et sérologie Hépatite C chez patient avec soutien transfusionnel
Autres	Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

Tableau 7 : Analyses biologiques recommandés dans le diagnostic des SMD (d'après Malcovatti et al.)

« Classification des SMD »

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée Anémie réfractaire Neutropénie réfractaire Thrombopénie réfractaire	Cytopénie isolée ou bicytopénie* Absence ou rares blastes (< 1 %)	Dysplasie unilignée > 10 % des cellules de la lignée touchée Blastes < 5 %** Sidéroblastes en couronne < 15 %
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie Pas de blastes	Dysplasie érythroïde isolée Blastes < 5 %** Sidéroblastes en couronne > 15 %
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénie(s) Absence ou rares blastes (< 1 %) Pas de corps d'Auer*** Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie > 10 % des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes Blastes < 5 %** Pas de corps d'Auer*** ± 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1	Cytopénie(s) Blastes < 5 % Pas de corps d'Auer*** Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes 5-9 % Pas de corps d'Auer***
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2	Cytopénie(s) Blastes 5-19 % Corps d'Auer ±*** Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes 10-19 % Corps d'Auer ±***
SMD non classable	Cytopénies Blastes < 1 %	Dysplasie évidente dans moins de 10 % des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes Blastes < 5 %
SMD avec délétion 5q isolée	Anémie Plaquettes généralement normales ou augmentées Absence ou rares blastes (< 1 %)	Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé Blastes < 5 % Anomalie cytogénétique isolée del(5q) Pas de corps d'Auer***

Tableau 8 : Classification OMS 2008 des SMD (d'après Vardiman JW et al)

FAB 1976	OMS 2001	OMS 2008	OMS 2017	OMS 2022	ICC 2022
Anémie réfractaire (AR)	Anémie réfractaire (AR)	Cytopénie réfractaire (CR)	Syndromes myélodysplasiques (SMD)	Néoplasies myélodysplasiques (MDS)	Syndromes myélodysplasiques (MDS)
Anémie réfractaire	Anémie réfractaire	CRDU (AR/TR/NR)	SMD-DSL	MDS-LB	MDS-DSL
	CRDM	CRDM	SMD-DML		MDS-DML
ASAI	ARS	ARS	SMD-S (DSL ou DML)	MDS-SF3B1	MDS-SF3B1
AREB	AREB	AREB	SMD-EB	MDS-IB	
	AREB-1	AREB-1	SMD-EB1	MDS-IB1	MDS-EB
	AREB-2	AREB-2	SMD-EB2	MDS-IB2	MDS/LAM
-	Syndrome 5q-	SMD 5q-	SMD 5q-	MDS-5q	MDS-del(5q)
-	SMD inclassable	SMD indassable	SMD inclassable	-	MDS sans dysplasie

CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée ; CRDU : cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée ; AR : anémie réfractaire ; TR : thrombopénie réfractaire ; NR : neutropénie réfractaire ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMD-DSL : SMD avec dysplasie d'une seule lignée ; SMD-DML : SMD avec dysplasie multilignée ; MDS : néoplasie myélodysplasique ; MDS-LB : MDS avec blastose faible pour « Low blasts » ; ASAI : anémie sidéroblastique acquise idiopathique ; ARS : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne ; SMD-S : SMD avec sidéroblastes ; MDS-SF3B1 : SMD avec mutation du gène SF3B1 ; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes ; SMD-EB : SMD avec excès de blastes ; MDS-IB : MDS avec blastose élevée pour « increased blasts » ; 5q-/del(5q) : délétion du bras long du chromosome 5.

Tableau 9 : Évolution de la terminologie des SMD selon les différentes classifications (FAB, OMS 2001, OMS 2008, OMS 2022, ICC 2022) (Hong M et al., 2017)

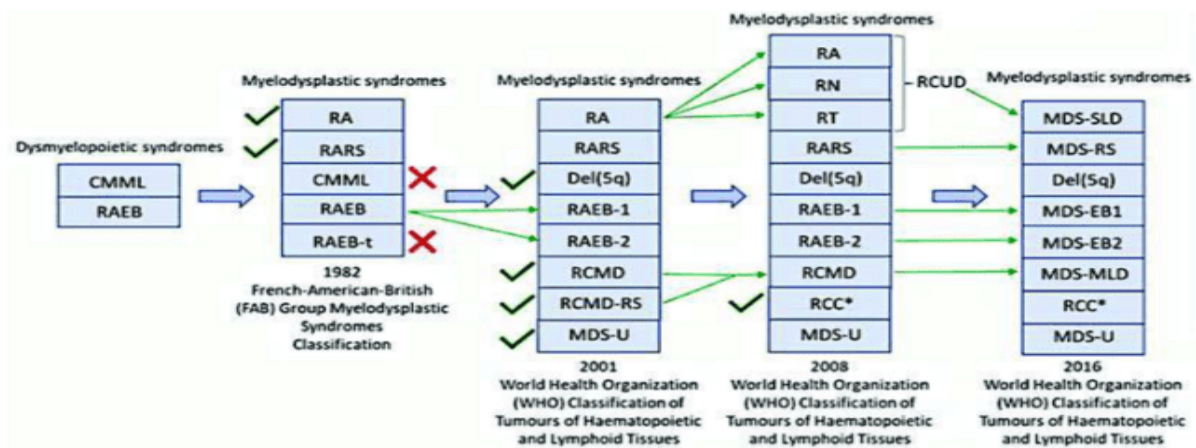


Figure 3 : Évolution des systèmes de classification des SMD. (Zeidan, A et al, 2019)

« Diagnostics différentiels »

Differential diagnosis	Diagnostic tests
Aplastic anemia, pure red cell aplasia	Histology, cytology, parvovirus B19
Metastatic carcinoma	Histology, immunohistochemistry
Toxic bone marrow injury (alcohol, lead, zinc, copper deficiency, nonsteroidal anti-rheumatic drugs, etc.)	History, laboratory tests
Reactive bone marrow changes (infections e.g. sepsis, HIV, hepatitis, tuberculosis and other chronic infections, autoimmune diseases, thyroid disease, etc.), copper deficiency	Cytology, history, laboratory tests
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Immunophenotyping
Immune thrombocytopenia	History, course
Megaloblastic anemia	Vitamin B12/folic acid concentration
Hypersplenic syndromes	History/clinical features (splenomegaly)
Acute leukemia (especially erythroleukemia, FAB-M6)	Cytology, histology, immunophenotyping, genetic and molecular genetic testing
Myeloproliferative diseases (especially CMML, aCML, PMF)	Histology, cytogenetic and molecular genetic testing
Hairy cell leukemia, large granular lymphocytic leukemia	Cytology, immunophenotyping, molecular genetic testing (<i>BRAF</i> , <i>STAT3</i>), T-cell receptor
Congenital dyserythropoietic anemia (rare)	Molecular genetic testing
Idiopathic cytopenia of undetermined significance	ICUS minimal diagnostic criteria
Clonal cytopenia of undetermined significance	CCUS diagnostic criteria

HIV: human immunodeficiency virus; FAB: French-American-British; CMML: chronic myelomonocytic leukemia; aCML: atypical chronic myeloid leukemia; PMF: primary myelofibrosis; ICUS: idiopathic cytopenia of undetermined significance; CCUS: clonal cytopenia of undetermined significance.

Tableau 10. Causes de cytopénie et/ou de dysplasie autres que les syndromes myélodysplasiques (Tanaka et al. Blood, 2019)

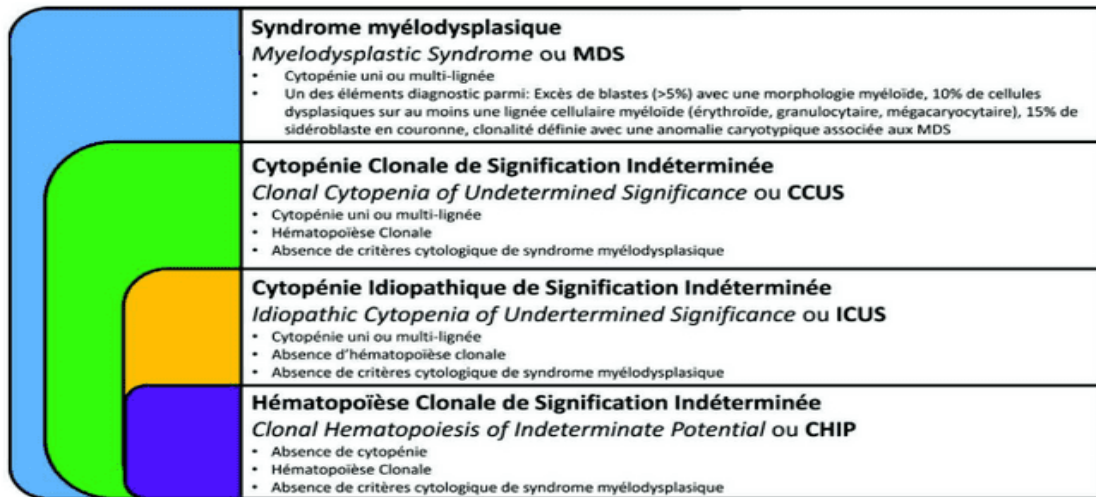


Figure 4 : Critères de définition des SMD, Cytopénie Clonale et Idiopathique de signification Indéterminée, en comparaison à ceux d'une CHIP. (P. Valent et al, Pathobiology - 2019- ICUS, IDUS, CHIP, CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from Myelodysplastic Syndromes, and Clinical Implications)

« Evolution et classification pronostique IPSS-R »

Catégorie	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
Anomalies cytogénétiques	<ul style="list-style-type: none"> Normal -Y Del(5q) Del(20q) 	Autres anomalies	<ul style="list-style-type: none"> Anomalies du chromosome 7 Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)

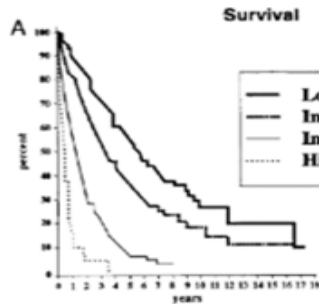
Tableau 11 : Classification des anomalies génétiques pour le calcul du score IPSS (Bejar et al – 2013- Myelodysplastic Syndromes: Recent Advancements in Risk Stratification and Unmet Therapeutic Challenges)

	Groupe de Risques	Score IPSS
SMD de bas grade	Faible	0 point
	Intermédiaire 1	0,5 – 1 point
SMD de haut grade	Intermédiaire 2	1,5 – 2 points
	Élevé	$\geq 2,5$ points

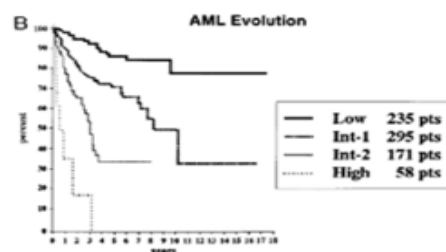
Tableau 12 : Groupes de risques selon le score IPSS et médiane de survie (Bejar et al – 2013- Myelodysplastic Syndromes: Recent Advancements in Risk Stratification and Unmet Therapeutic Challenges)

Variable pronostique	Valeur				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastes médullaires	< 5 %	5 à 10 %	-	11 à 20 %	21 à 30 %
Caryotype	Bon	Intermédiaire	Défavorable		
Cytopénies*	0 à 1	2 à 3	-		

* Cytopénies : Hb < 10 g/dL, PNN < 1 800/mm³, Plaquettes < 100 000/mm³.

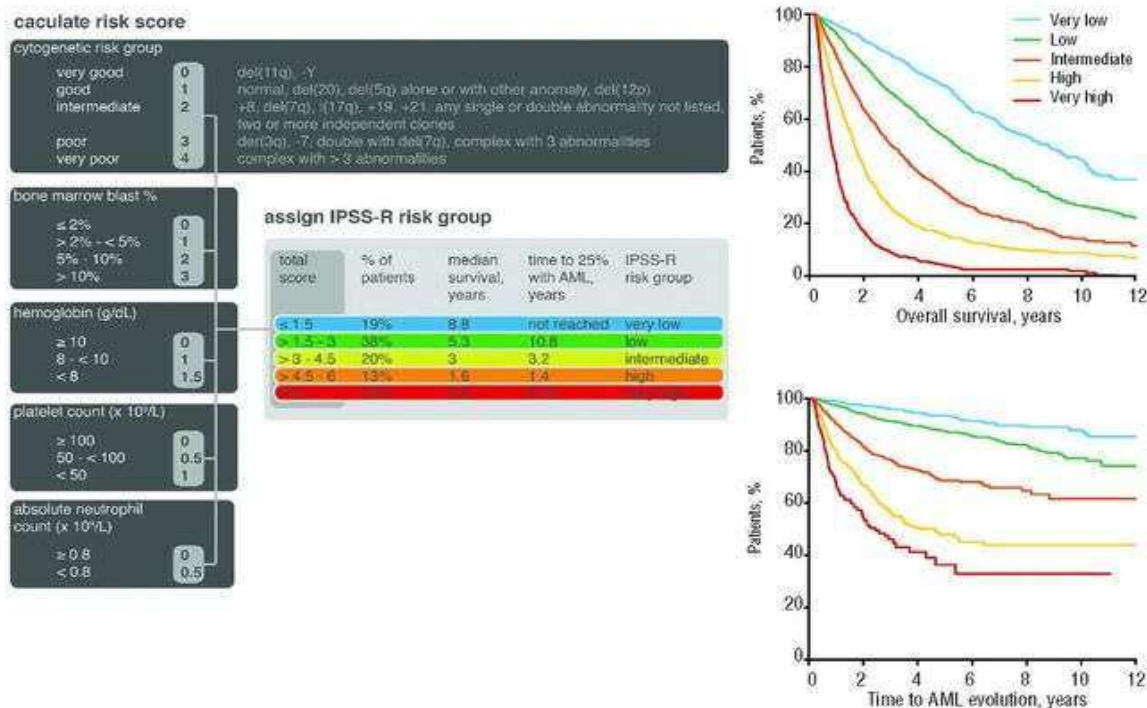


Score IPSS	Survie médiane
Faible	5,7 ans
Int-1	3,5 ans
Int-2	1,2 an
Elevé	0,4 an



Score IPSS	25% LAM
Faible	9,4 ans
Int-1	3,3 ans
Int-2	1,1 an
Elevé	0,2 an

Tableau et graphiques 13 : Scores pronostiques IPSS et études de survie (A) et de risque de transformation en LAM (B) sur 816 patients, établis par Greenberg et al. 1997



Figure, tableau et graphiques 14 : Système international de notation pronostique révisé (IPSS-R). Les anomalies du caryotype, la proportion de blastes médullaires et la gravité des cytopénies du sang périphérique sont notées et utilisées pour répartir les patients atteints de SMD dans l'un des cinq groupes à risque avec des différences significatives en termes de survie médiane et de probabilité de développer une LMA. Les seuils indiqués pour les 5 groupes à risque peuvent être ajustés en fonction de l'âge. Les valeurs indiquées ici concernent des patients âgés de 70 ans (adapté de Steensma DP., Copyright American Society of Hematology).

« Traitements des SMD »

Étude	Molécule	Nombre patients	Patient population	Réponse globale	RC+RP	OS
CALGB 9221	AZA 7J	191	MDS	44 %	14 %	NA
AZA001	AZA 7J	175	MDS haut risque	49 %	29 %	24,5 mois
E1905 (bras AZA)	AZA 10J	75	MDS et AML-MRC	46 %	20 %	18 mois
Registre français	AZA 7J	282	MDS haut risque	43 %	17 %	13,5 mois
Registre espagnol	AZA 7J	144	MDS	74 %	33 %	NA
Registre coréen	AZA 7J	97	MDS haut risque	44 %	26 %	26 mois
Registre coréen	DEC 5J	97	MDS haut risque	52 %		22 mois
ADOPT (JCO 2012)	DEC 5J	99	MDS	43 %	15 %	19,4 mois
Kantarjian Cancer 2006	DEC 3J	89	MDS	30 %	17 %	14 mois
Lubbert JCO 2011	DEC 3J	116	MDS HR	34 %	19 %	10 mois

Tableau 15 : Etudes d'agents déméthylants en monothérapie. ORR: overall response rate (including hematological improvements). CR complete remission, PR: partial remission; OS: overall survival. Il est à noter que les 3 premières études sont des essais prospectifs évalués selon les critères de réponse de l'IWG 2000. Les 3 dernières sont des études de registre rétrospectives basées sur les critères de réponse de l'IWG 2006.

Agent	Aza + pévonedistat 180	Aza + vénétoclax 158	Aza + magrolimab 160	Aza + sabatolimab
Phase	3	1/2	2	2
Année	2021	2022	2023	2021
Objectif	EFS	Sécurité, ORR	ORR	ORR
N	227	17	95	101
Population	CMML, HR-MDS, AML	RH-MDS	MDS	RH-MDS
ORR	32	82	75	56,9
CR	31	18	33	19,6
Système d'exploitation	16,8	Non atteint	Non atteint	

Tableau 16 : Combinaisons récentes pour les patients atteints de HR MDS en première intention.

L'association du Vénétoclax et de l'azacitidine a montré un bénéfice significatif dans les études de phase précoce chez les patients atteints de SMD à risque élevé. Une étude de phase 1b a révélé un taux de réponse de 70 % (170) avec l'association Venetoclax-azacitidine chez des patients atteints de SMD à risque élevé n'ayant jamais été traités. Une autre étude de phase 1b a montré des taux de réponse de 50 % et 7 % respectivement pour les bras de traitement Venetoclax-azacitidine et Venetoclax seul chez des patients atteints de SMD récidivant/réfractaire (d'après Frumm S.M et al, 2023, Blood Rev.)

Abréviations : AZA, azacitidine ; CMML, leucémie myélonocyttaire chronique ; CR, rémission complète ; N, nombre ; NA, non disponible ; ORR, réponse globale ; SG, survie globale.

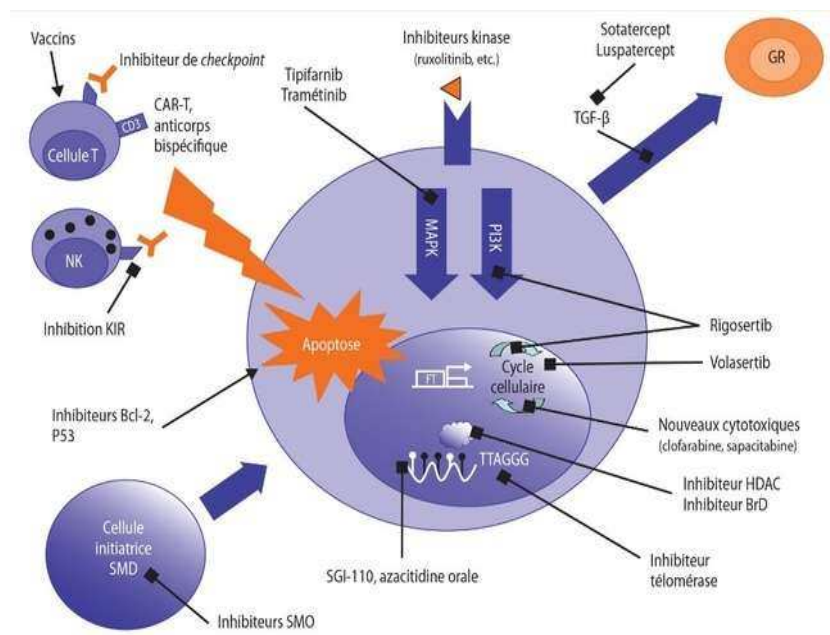


Figure 15 : Nouvelles options de traitement dans les SMD de haut risque (d'après Saillard C, Vey N., fév. 2017, Edimark)

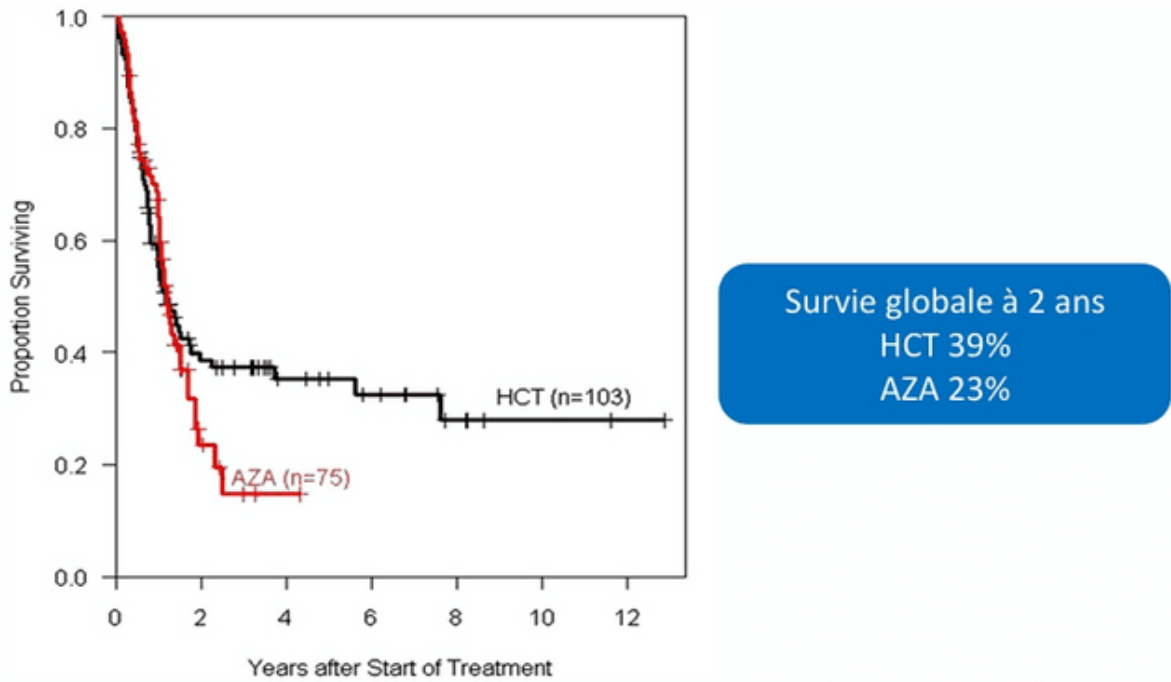


Figure 16: Survie globale à 2 ans selon la réalisation d'une allogreffe ou un traitement par azacitidine (d'après Platzbecker, Biol Blood Marrow Transplant. 2012)

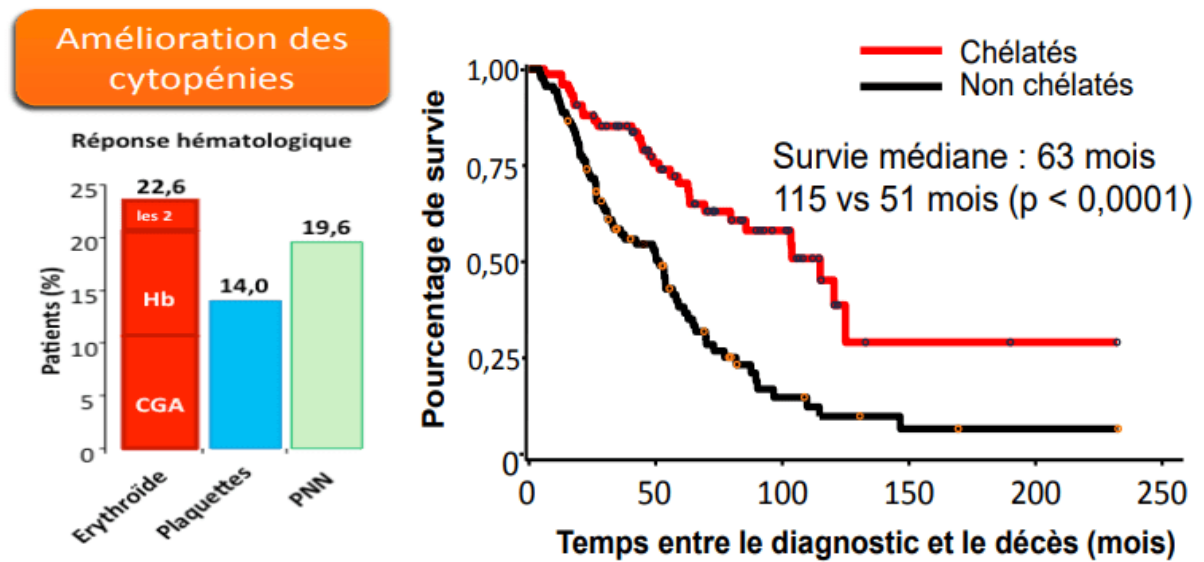
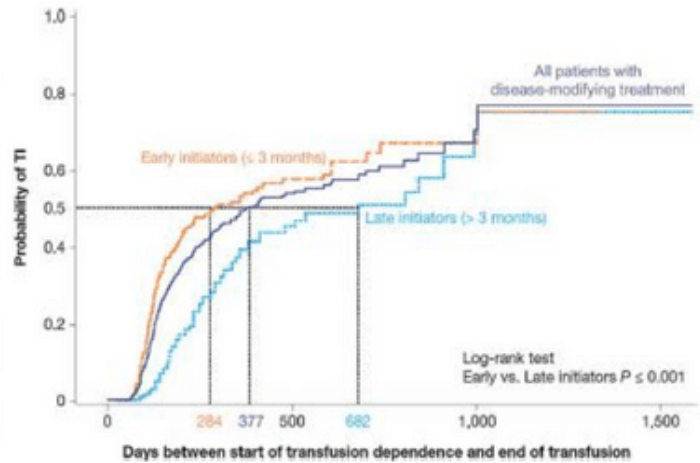
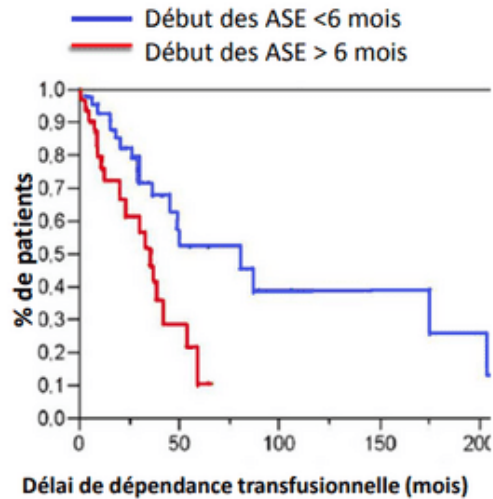


Figure 17 : Amélioration des cytopénies et survie médiane entre patients chélatés et non chélatés (d'après Gattermann, Leuk Res. 2010, Haematologica. 2012, Rose, Leukemia Research. 2010, Callens, J Exp Med. 2010).



Park, Blood. 2008;111:574-82. Jadersten, J Clin Oncol. 2008;26:3607-13. Park, Leukemia Res.2010;34:1430-6. Cogle, Leukemia Res.2017;60:123-8

➔ Evaluation efficacité après au moins 12 semaines de traitement

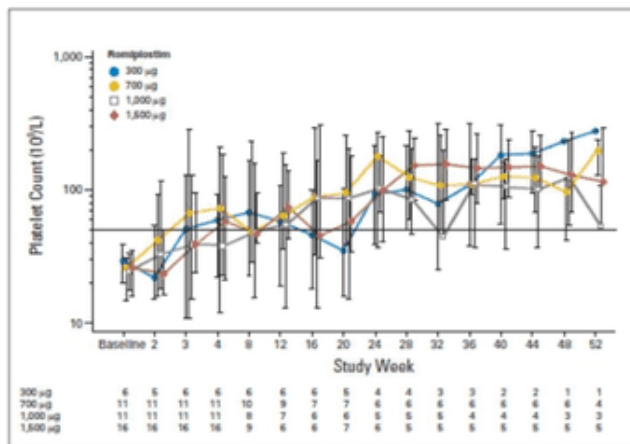


Fig 2. Median platelet counts over time. Median (25th [Q1] and 75th [Q3] percentiles) platelet counts by study week. Median platelet counts in all dose cohorts increased steadily over time on treatment through week 52.

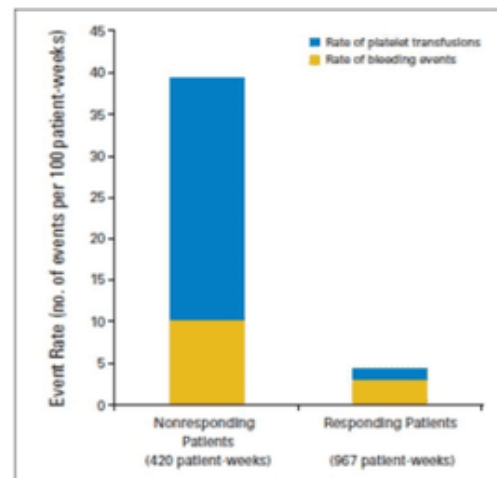
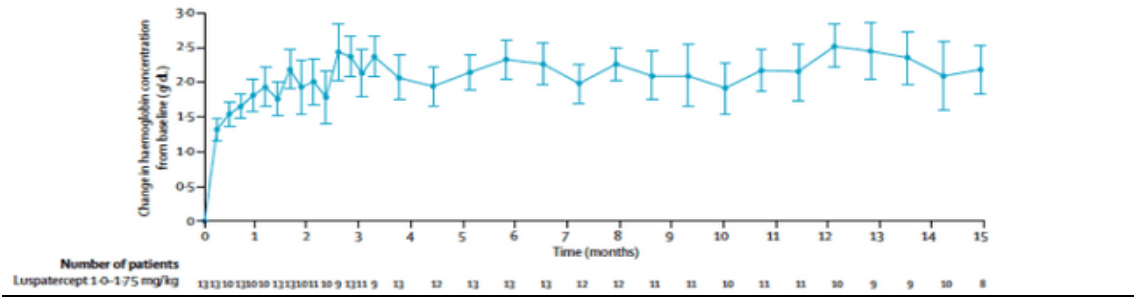
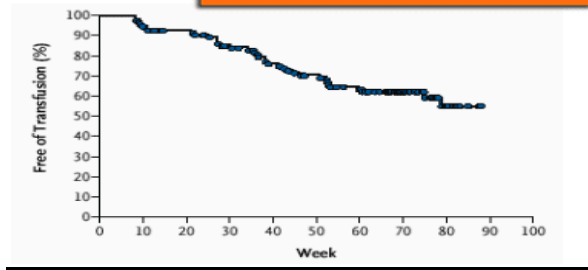


Fig 3. Rate of platelet transfusions and bleeding events in responding and nonresponding patients. All events, occurring during both the treatment and extension phases, were counted. In responding patients (n = 19) the rate of bleeding events and platelet transfusions was 4.3 per 100 patient-weeks (95% CI, 3.1 to 5.9 per 100 patient-weeks), and in nonresponding patients (n = 22) was 39.3 per 100 patient-weeks (95% CI, 33.5 to 45.8 per 100 patient-weeks).

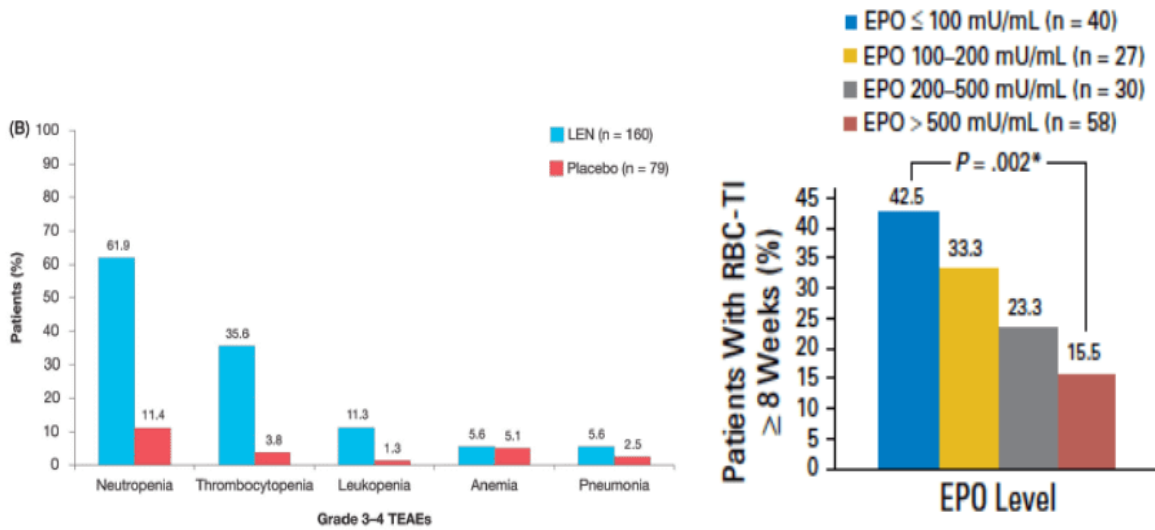
Kantarjian et al, JCO, 2010



**Durée de réponse médiane
116 semaines soit 2,2 ans**



List, N Engl J Med. 2006;355:1456-65. Fenaux, Blood. 2011;118:3765-76. Ades, Lancet. 2014;383: 2239-52. Almeida, Leukemia Research. 2017;52:50-7.



Ades, Lancet. 2014;383: 2239-52. Santini, J Clin Oncol. 2016;34:2988-96. Toma, Leukemia. 2016;30:897-905. Almeida, Leuk Lymphoma. 2018;59:2135-43.

« Critères de réponse »

Hematologic improvement*	Response criteria (responses must last at least 8 wk)†
Erythroid response (pretreatment, < 11 g/dL)	Hgb increase by ≥ 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 ≤ 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 ≥ 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) ≥ 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.

Tableau 18 : Critères IWG révisés pour l'amélioration hématologiques (Cheson. BD, et al. 2006)

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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).⁴¹

†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.

Tableau 19 : Critères IWG révisés pour l'altération de l'histoire naturelle de la maladie (Cheson. BD, et al. 2006)

Type de réponse	Evaluation IWG 2000	Evaluation IWG 2006
Rémission complète	Blastes médullaires < 5% Morphologie des blastes OK PNN > 1 G/L, Plt > 100 G/L Pas de signes de DMP	Blastes médullaires < 5% Morphologie des blastes OK Signes de DMP à préciser PNN > 1 G/L, PLt > 100 G/L
Rémission complète avec cytopénies persistantes	Blastes médullaires > 5% mais diminution > 50% PNN > 1 G/L, Plt > 20 G/L	Idem
Rémission partielle	Blastes médullaires > 5% mais diminution > 50% PNN > 1 G/L, Plt > 100 G/L	Idem
Rémission médullaire	NON APPLICABLE	Blastes médullaires < 5% et plus de 50% de diminution ± Réponse périphérique
Réponse érythroïde mineure	Augmentation Hb > 1 g/dl Diminution de 50% des besoins transfusionnels	NON APPLICABLE
Réponse érythroïde (appelée majeure dans IWG 2000)	Augmentation HB > 2 g/dl Indépendance transfusionnelle	Augmentation Hb > 1,5 g/dl Diminution des besoins transfusionnels* d'au moins 4 CGR sur 8 semaines/prétraitement
Réponse granuleuse mineure	PNN < 0,5 G/L et taux PNN x 2/prétraitement	NON APPLICABLE
Réponse granuleuse (appelée majeure dans IWG 2000)	PNN > 0,5 G/L et taux PNN x 2/prétraitement	Idem
Réponse plaquettaire mineure	Plt > G/L et augmentation > 50% prétraitement	NON APPLICABLE
Réponse plaquettaire (appelée majeure dans IWG 2000)	+30 G/L de Plt Indépendance transfusionnelle	+30 G/L de Plt si Plt prétraitement > 20 G/L Plt > 20 G/L et taux Plt X2/prétraitement si Plt < 20 G/L
Maladie stable	Absence de réponse ou de progression sur au moins 8 semaines	
Progression	> 50% d'augmentation du taux de blastes médullaire et % de blaste > % de blastes prétraitement et/ou perte de réponse périphérique	Idem
Echec du traitement	Décès ou progression	Idem

Tableau 20 : Critères de réponse thérapeutiques dans les SMD (IWG 2006) et comparaison des systèmes d'évaluation de réponse IWG 2000 et IWG 2006

« Physiopathologie »

Fonction	Gènes
Méthylation de l'ADN	DNMT3A, TET2, IDH1,* IDH2,* and WT1
Modification de la chromatine	EZH2, SUZ12, EED, JARID2, ASXL1, KMT2, KDM6A, ARID2, PHF6, and ATRX
Epissage de l'ARN	SF3B1, SRSF2, U2AF1, U2AF2, ZRSR2, SF1, PRPF8, LUC7L2
Complexe des cohésines	STAG2, RAD21, SMC3, and SMC1A (PDS5B, CTCF, NIPBL, and ESCO2)
Transcription	RUNX1,† ETV6,† GATA2,† IRF1, CEBPA, BCOR, BCORL1, NCOR2, and CUX1
Récepteur de cytokine/tyrosine kinase	FLT3, KIT, JAK2, and MPL, CALR, and CSF3R
Signalisation RAS	PTPN11, NF1, NRAS, KRAS, and CBL (RIT1 and BRAF)
Signalisation autre	GNAS, GNB1, FBWX7, and PTEN
Cycle cellulaire/Checkpoint	TP53 and CDKN2A
Réparation de l'ADN	ATM, BRCC3, and FANCL
Autres	NPM1, SETBP1, and DDX41†

*Seuls les mutants IDH1 et IDH2 affectent la méthylation de l'ADN, pas les formes sauvages.
†Les mutations germinales sont impliquées dans la prédisposition aux SMD/LAM.

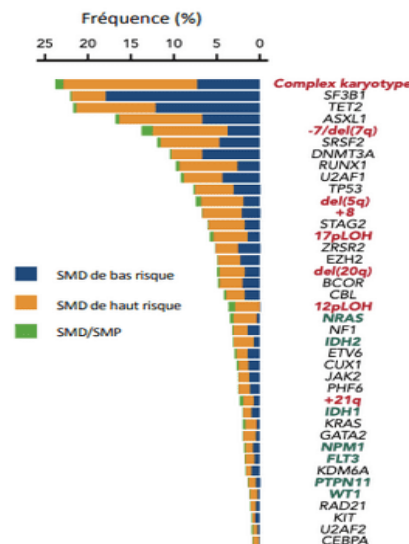


Tableau et figure 16 : Mutations somatiques, anomalies cytogénétiques majeures retrouvées dans les SMD et catégories de gènes communément mutés dans les SMD avec l'indication de leur fréquence estimée. Les mutations somatiques retrouvées dans les SMD et formes frontières touchent des gènes impliqués dans diverses fonctions cellulaires. SMP: syndrome myéloprolifératif. Dao, K.-H. T. (2017).

Myelodysplastic Syndromes. Medical Clinics of North America, 101(2), 333–350.

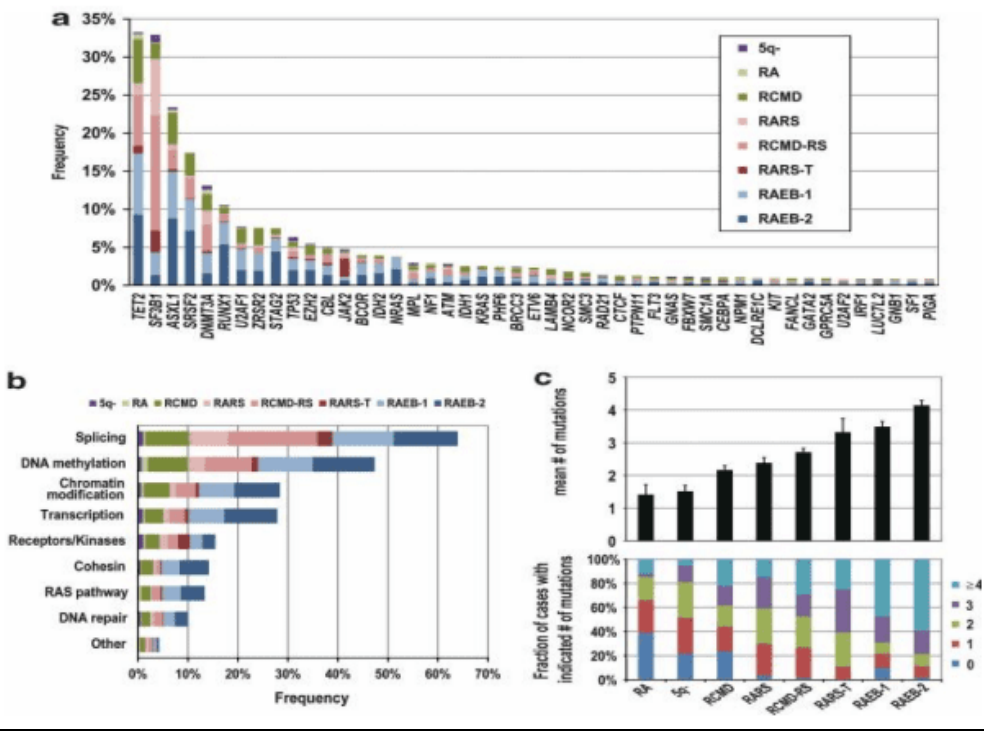


Figure 17 – Architecture génomique des syndromes myélodysplasiques (Papaemmanuil et al., 2013)

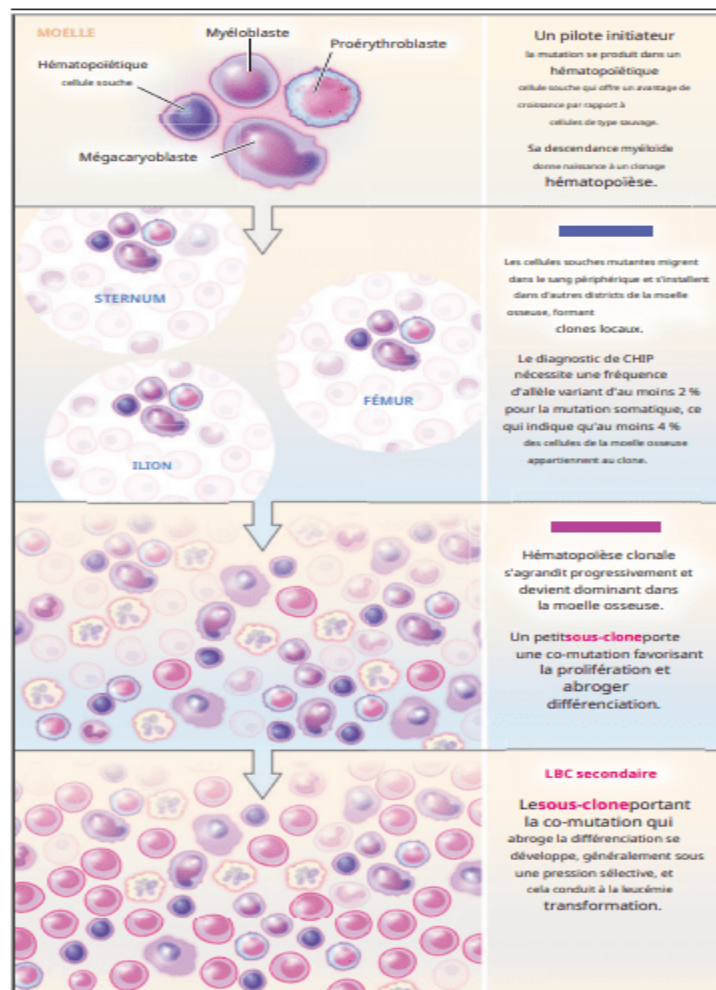


Figure 18 : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont causés par la croissance d'un clone de cellules hématopoïétiques mutées, souvent évoluant vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA). Ce processus se déroule en plusieurs phases :

1. **Phase initiale** : Une mutation dans une cellule souche hématopoïétique crée un clone de cellules mutantes et anormales.
2. **Phase CHIP (hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé)** : Les cellules souches mutantes migrent et se propagent dans la moelle osseuse, atteignant une fréquence d'au moins 4 % pour être considérées comme CHIP. Les mutations sont souvent dans des gènes régulateurs épigénétiques.
3. **Phase MDS ou CCUS** : L'hématopoïèse clonale devient dominante, souvent accompagnée de mutations supplémentaires. La clonalité est cliniquement significative si la fréquence de l'allèle variant atteint 20 %.

PARTIE 2 : VIDAZA

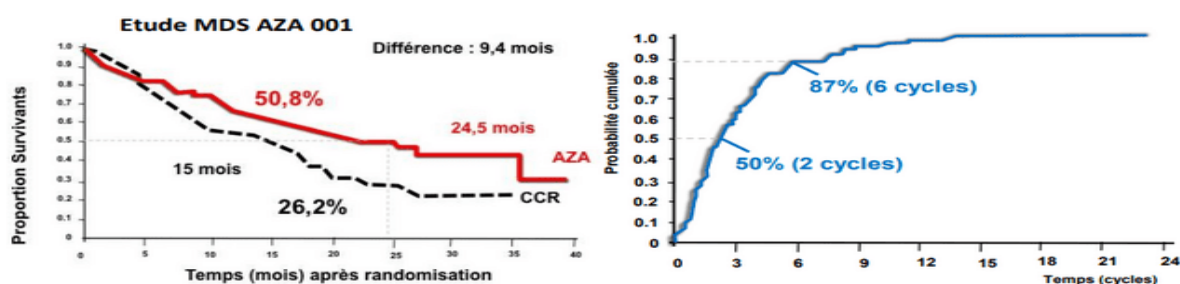
« Efficacité »

Résultats AZA-001

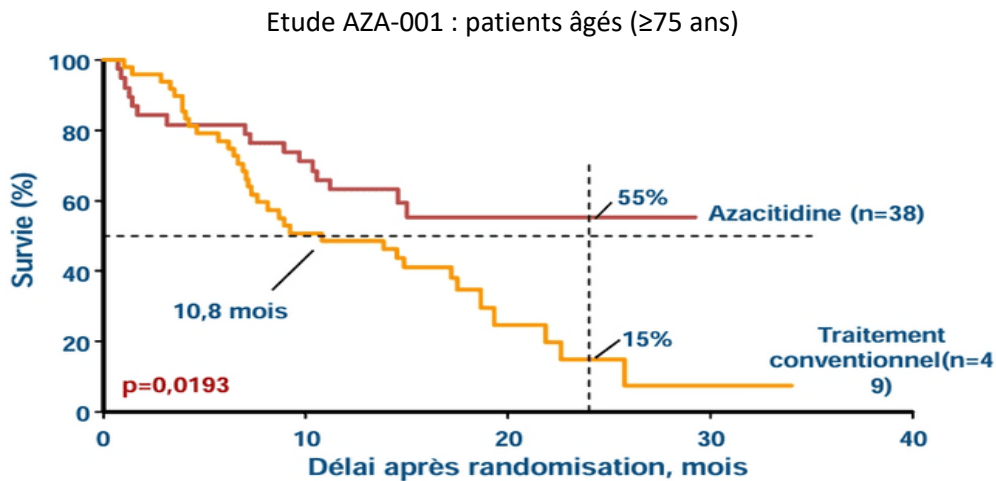
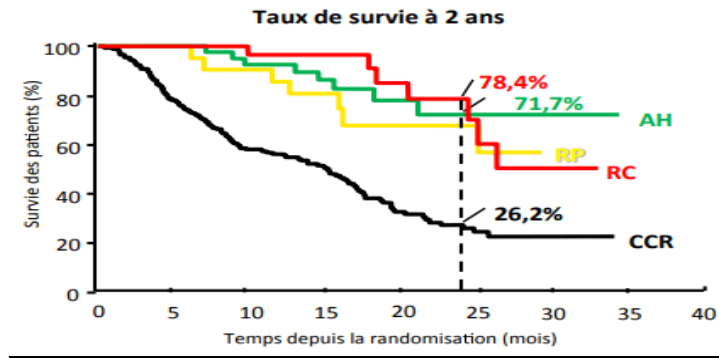
Réponse		Survie médiane		Amélioration hématologique	
AZA	CCR	AZA	CCR	AZA	CCR
17%	8%	26 mois	15 mois	49%	29%

Amélioration érythroïde		Amélioration plaquettaire		Amélioration neutrophile	
AZA	CCR	AZA	CCR	AZA	CCR
49%	29%	40%	11%	19%	18%

Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223.



Silverman, *J Clin Oncol*. 2002;20:2429-40. Fenaux, *Lancet Oncology*. 2009;10;223-32. Itzykson, *Blood*. 2011;117:403-11



Seymour JF, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol 2010;76:218–27

Tableaux 21 : Principaux résultats de l'étude AZA-001 selon les critères IWG 2000

	CALGB 9221 N=61	AZA MDS00 1 N=175	ATU France N=282
RC (%)	8	17	14
RP (%)	15	12	9
AH (%)	38	49	26
ORR (%)	61	71	43
Median OS (mois)	18	24,5	13,5

Tableau 22 : Résultats des principales études d'enregistrement concernant le VIDAZA

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
CALGB 9221 J Clin Oncol 2002	191	Étude multicentrique, ouverte, randomisée, contrôlée. <u>Objectif primaire</u> : Taux de réponses (RC, RP) après 4 cycles <u>Objectifs secondaires</u> : Temps avant échec au traitement, temps avant transformation en LMA ou décès. Effets sur taux de transfusions et plaquettes, qualité de vie (QOL), survie globale et toxicité.	Patients de plus de 15 ans, ECOG < ou = 2, présentant l'un des 5 sous-types de SMD (selon le système de classification French-American-British (FAB)) et patients avec anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes en couronne rencontrant les critères additionnels suivants: 1) anémie symptomatique nécessitant des transfusions au cours des 3 mois précédant l'entrée à l'étude, 2) thrombocytopénie (plaquettes $\leq 50 \times 10^9/L$) ou hémorragie significative nécessitant des transfusions, et 3) neutropénie ($NA < 1 \times 10^9/L$) et infections nécessitant	Durée : 4 cycles <u>Groupe 5-Aza</u> : 5-Aza 75 mg/m ² /jr SC x 7jrs/cycle débutant aux jours 1, 29, 57, 85. Si aucun bénéfice au jour 57 et absence de toxicité significative, la dose était augmentée de 33 % (100 mg/m ² /j) (N=99) OU <u>Groupe contrôle</u> : transfusions sanguines, antibiotiques, antiémétiques, analgésiques, antipyrétiques (N=92) <u>Cross-over</u> : Après 4 mois, les patients du groupe contrôle dont la maladie était éligible au traitement avec 5-Aza. Les patients pouvaient également recevoir le traitement plus tôt en cas de transformation de la maladie en LMA ou d'une thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/L$) (N=49) <u>Prolongation de traitement</u> : Les patients qui avaient	<u>Patients</u> : Les deux groupes de patients étaient comparables. Il n'y avait aucune différence significative liée au sous-type de SMD présenté, au score IPSS, ou au temps depuis le diagnostic au moment de l'entrée à l'étude. <u>Objectif primaire</u> : RC: 7 % 5-Aza versus 0 % soins de support (p=0,01); RP: 16 % 5-Aza versus 0 % soins de support; Amélioration hématologique: 37 % azaC versus 5 % soins de support; Amélioration globale: 60 % 5-Aza versus 5 % soins de support (p<0,0001) <u>Objectifs Secondaires</u> : • Temps jusqu'à échec du traitement: 9,1 mois 5-Aza versus 3,8 mois soins de support (p<0,0001) • Temps jusqu'à la transformation en leucémie ou décès: 21 mois 5-Aza versus 12 mois soins de support. (p=0,007) • Transformation en LMA, comme premier événement : 15 % patients recevant 5-Aza versus 38 % recevant soins de support (p=0,001) • Transfusions et plaquettes: Patients du groupe 5-Aza considérés en RC ou RP sont devenus indépendants aux transfusions et aux concentrés plaquettaires (définition de RC/RP) • QOL: Patients recevant 5-Aza ont rapporté une amélioration significative de la fatigue (p=0,001), de la condition physique (p=0,002), de la dyspnée (p=0,0014), de la détresse psychologique (p=0,015) et de l'affect (p=0,0077) versus les soins de support • Survie médiane: 20 mois pour 5-Aza et 14 mois pour soins de support (p=0,1). Après une analyse non prévue à 6 mois, la survie globale était de 18 mois 5-Aza, 14 mois cross-over, 11 mois soins de support (p=0,03 pour 5-Aza vs soins de support)	Toxicité grade 3 ou 4 avec 5-Aza: leucopénie (59 %), granulocytopénie (81 %), thrombocytopénie (70 %), infection (20 %), nausées et vomissements (4 %) Conclusion des auteurs : Le traitement avec 5-Aza résulte en des taux de réponses significativement plus élevés, améliore la qualité de vie, réduit le risque de transformation en leucémie, et améliore la survie comparativement aux soins de support. 5-Aza offre une nouvelle option de traitement qui s'avère supérieure aux soins de support pour les patients souffrant de certains sous-types de SMD et qui présentent des critères de sélection spécifiques

		une antibiothérapie IV. Les patients ne devaient pas avoir présenté de cancer dans les 3 dernières années. La population inclut un mélange de patients avec SMD de risque faible à élevé.	une réponse objective complète après 4 cycles pouvaient recevoir 3 cycles supplémentaires. Les patients avec réponse partielle pouvaient continuer ad réponse complète ou progression.		
--	--	---	--	--	--

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
AZA-001 Lancet 2009	358 enr- rôles 340 trai- tés	Étude multicentrique de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée, avec groupes parallèles. Primaire: survie globale Secondaires: délai avant transformation en LMA, réponse hématologique, indépendance versus transfusions pendant ≥ 56 jrs consécutifs, nombre d'infections nécessitant des antibiotiques IV, effets indésirables	Patients âgés de 18 ans et plus, ECOG<ou=2, avec SMD de risque intermédiaire-2 ou élevé (selon IPSS) soit : anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), AR avec excès de blastes en transformation ou leucémie myéloïde aigüe (AREB-T ou LMA), leucémie myélomonocyt aire chronique (LMMC).	Durée : 42 mois (suivi médian = 21,1 mois) 5-Aza SC 75 mg/m ² /jr x 7 jours aux 28 jours pendant au moins 6 cycles (N=175) Ou Traitement standard tel que déterminé par les investigateurs avant la randomisation (N=165) soit : • Soins de support (transfusions sanguines, antibiotiques, GCS-F) (N=102) • faible dose de cytarabine 20 mg/m ² /jr SC x 14 jours aux 28 jours pendant au moins 4 cycles (N=44) • chimiothérapie d'induction avec cytarabine 100-200 mg/m ² /jr en perfusion IV continue x 7 jours plus 3 jours de daunorubicine IV 45-60 mg/m ² /jr, idarubicine 9-12 mg/m ² /jr, ou mitoxantrone 8-12 mg/m ² /jr (N=19)	Patients : Groupes comparables à l'exception du groupe recevant la chimiothérapie d'induction qui était plus jeune, présentait un meilleur statut de performance et un pourcentage plus élevé de maladie à risque élevé Résultats : • Survie globale: 24,5 mois pour le groupe 5-Aza versus 15,0 mois pour le groupe de soins conventionnels (p=0,0001). À 2 ans, 50,8 % des patients du groupe 5-Aza étaient en vie versus 26,2 % dans le groupe de soins conventionnels (p<0,0001). • Amélioration de la survie entre 5-Aza et soins conventionnels: 21,1 mois vs 11,5 mois (9,6 mois) (p=0,0045), 5-Aza et cytarabine faible dose: 24,5 mois vs 15,3 mois (9,2 mois) (p=0,0006), 5-Aza et chimiothérapie d'induction: 25,1 mois vs 15,7 mois (9,3 mois) (p=0,51, NS). • Temps médian avant transformation en LMA: 17,8 mois 5-Aza versus 11,5 mois soins conventionnels (p<0,0001) • Proportion de patients avec rémission: 29 % 5-Aza, 12 % soins conventionnels (p=0,0001). RC était supérieure avec 5-Aza versus soins de support ou cytarabine faible dose, mais non versus chimiothérapie d'induction. • Amélioration de la réponse hématologique: 49 % 5-Aza versus 29 % soins conventionnels (p<0,0001) • Patients dépendants des transfusions au départ n'y ayant plus recours: 45 % 5-Aza versus 11,4 % soins conventionnels (p<0,0001) • Taux d'infections traitées avec antibiotiques IV par patient par année: 0,60 5-Aza versus 0,92 traitement conventionnel (p=0,0032)	La majorité des événements de grade 3-4 étaient des cytopénies pour tous les groupes traités. Arrêt avant la fin de l'étude: 5 % 5-Aza versus 2 % soins conventionnels. Conclusion des auteurs : Le traitement avec azacitidine améliore la survie globale chez les patients souffrant d'un SMD de risque élevé comparativement aux soins conventionnels.

Tableau 23 : Résumé des 2 principales études de phase 3 comparatives menées sur le VIDAZA (études d'enregistrement de la molécule)

Type	Avantage	Disavantage	Potential Use
IC	High CR rate	Treatment-related toxicity and mortality	High disease burden Non-adverse karyotype Little comorbidities Younger age Short interval to HCT RIC
HMA	Tolerability Active in adverse karyotype	Late responses and lower response rates compared to IC	Bridging (donor search) and/or MDS debulking Adverse karyotype Standard conditioning
None	No toxicity	No reduction of disease burden	Low disease burden PD to 1st-line treatment Short interval to HCT Standard conditioning

Abbreviations: IC, induction chemotherapy; HMA, hypomethylating agents; CR, complete remission; PD, progressive disease; HCT, hematopoietic cell transplantation; RIC, reduced-intensity conditioning.

Tableau 24 : Considérations sur le type de traitement avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique chez les patients atteints de SMD (d'après Platzbecker et al, Semin hematol, 2012)

Overall survival and risk of AML evolution by revised IPSS score

Risk Group	IPSS-R score	Median overall Survival (years)	Median time to 25 percent AML evolution (years)
Very low	<1.5	8.8	>14.5
Low	<1.5 to 3.0	5.3	10.8
Intermediate	>3 to 4.5	3.0	3.2
High	>4.5 to 6	1.6	1.4
Very high	>6	0.8	0.7

Data from Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012 Sep 20;120(1)

Keplin et al, Clin Ger Med, 2016

Disease Characteristics (Revised IPSS)	Goal of therapy	Patient Characteristics	Treatment Considerations (Comments)
Very low risk, low risk Asymptomatic	Improve QOL	Any	Observation (Evidence is lacking to support QOL or survival advantage with early therapy)
Very Low/low/intermediate Symptomatic			
5q deletion	Improve QOL	Any	Lenalidomide (Understudied in "vulnerable/frail" patients. Dose adjust for impaired creatinine clearance.)
Absence of 5q- with erythropoietin level <500	Improve QOL	Any	Erythropoietin +/- G-CSF (Discontinue if no response in 8 weeks) Consider Lenalidomide (Especially if isolated anemia)
	Improve QOL	Good performance status/minimal comorbidity	Consider hypomethylating agents (Observational data suggests benefit in lower risk MDS)
Intermediate/high/very high	Delay progression Extend life	Any age, good performance status, absence of major comorbidity	Hypomethylating agents (Strongest evidence supports use of 7-day azacitidine regimen)
	Cure	Age 60-75, excellent performance status, absence of major comorbidity	Consider referral for RIC HSCT versus hypomethylating agents. (Comprehensive geriatric assessment may help inform "fitness", randomized data to support benefits of HSCT are lacking)
	Delay progression, Extend life	Poor performance status and/or major comorbidity	Consider hypomethylating agents versus supportive care (Absence of data in frail patients, however given potential to improve survival and QOL, would discuss with patient)

Abbreviations: QOL=quality of life; RCT=randomized controlled trial; G-CSF=granulocyte colony stimulating factor; HSCT=hematopoietic stem cell transplantation; AML=acute myeloid leukemia; RIC=reduced intensity conditioning

Adapted from Klepin et al. J Clin Oncol 2014 2014 Aug 20;32(24):2541-52.

Tableau 25 : Options de traitement pour les personnes âgées atteintes de SMD en fonction de la maladie et des caractéristiques des patients (d'après Keplin et al, Clin Ger Med, 2016)

Treatment	N	Disease Risk Category	Positive outcomes	Toxicity
Azacitidine [16] 75mg/m ² SQ x 7days Q 4 weeks vs. supportive care	191	IPSS Int-1/Int-2/High	Improved response rate (23 vs. 5%) Improved time to AML or death (21 vs. 13 months) Decreased AML transformation (15 vs. 38%) Improved QOL (physical function, symptoms, psychological state)	Grade 3-4 myelosuppression (43-58%) Infection (20%)
Azacitidine [15] 75mg/m ² SQ x 7days Q 4 weeks vs. conventional care (supportive, low-dose cytarabine, intensive chemotherapy)	358	IPSS Int-2 or High	Overall survival (median 24.5 vs. 15 months)	Myelosuppression
Decitabine 15mg/m ² IV over 8 hours for 3 days Q 6 weeks vs. supportive care [20]	170	IPSS Intermediate or High	Response rate (17 vs. 0%) Improved QOL (global health, fatigue, dyspnea)	Dose reductions/delays (35%) Grade 4 myelosuppression (>50%)
Lenalidomide 10mg/day days 1-21 vs. 5mg/day days 1-28 vs. placebo on 28 day cycle [21]	205	MDS with del5q31 IPSS Low or Int-1 RBC transfusion dependence	RBC transfusion independence for ≥26 weeks (56.1 vs. 42.6 vs. 5.9%) RBC transfusion independence >8 weeks associated with decreased risk of death and AML progression	Myelosuppression in first 2 cycles DVT (5.8%) in 10mg group

Abbreviations: SQ= subcutaneous; Q= every; IV=intravenous; vs.= versus; int=intermediate; FAB= French-American-British; RA= refractory anemia; RARS= refractory anemia with ringed sideroblasts; IPSS= international prognostic scoring system; CMML= chronic myelomonocytic leukemia; RBC= red blood cell; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; PS=performance status; AML= acute myeloid leukemia; QOL= quality of life; CR= complete remission; DVT=deep venous thrombosis.

Tableau 26 : Essais de traitement randomisés sélectionnés pour SMD

Keplin et al, Clin Ger Med, 2016

« Résultats »

Caractéristiques démographiques et cliniques

Variable	Population (n=66)
Age au diagnostic, n (%)	Age moyen = 69,9 ans
40-59 ans	2 (4.48%)
60-69 ans	25 (37.87%)
70 – 79 ans	19 (28,78%)
> 80 ans	7 (10.45%)
Sexe, n(%)	
Homme	54 (80.6%)
Femme	12 (19.4%)

Découverte fortuite, n(%)	
Oui	8 (11,9%)
Non	58 (88,1%)
Antécédent d'hémopathie associée, n(%)	
Absence d'hémopathie	49 (74,2%)
Hémopathie associée	17 (25,8%)
Etat général (score OMS), n(%)	
0	12 (17.91%)
1	34 (50.75%)
2	18 (26.87%)
3	2 (4.48%)
4	0
SMD secondaires, n(%)	
Oui	16 (25.37%)
Non	50 (74.63%)
Type SMD, n(%)	
MDS-EB2	27 (41.79%)
MDS-EB1	20 (29.85%)
SMD-MLD	9 (13.43%)
SMD-U	3 (4.48%)
SMD-SLD	3 (4.48%)
SMD-RS-MLD	2 (2.99%)
SMD-RS-SLD	2 (2.99%)
Manifestations cliniques, n(%)	
Syndrome anémique	30 (44.78%)
Syndrome hémorragique	6 (8.96%)
Syndrome infectieux	4 (5.97%)
Splénomégalie	2 (2.99%)
Asthénie	1 (1.49%)
Aplasie fébrile	1 (1.49%)
Syndrome anémique et hémorragique	3 (4,54%)
Syndrome anémique et infectieux	3 (4,54%)
Score IPSS n(%)	
<i>63 patients au total</i>	
Risque faible (score = 0)	6 (9%)
Risque intermédiaire 1 (0,5-1)	21 (31,8%)
Risque intermédiaire 2 (1,5-2)	21 (31,8%)
Risque élevé (2,5-3,5)	15 (22,7%)
Score IPSS-R, n (%)	
<i>62 Patients au total</i>	
Risque très faible	3 (4.84%)
Risque faible	10 (16.13%)
Risque modéré	12 (19.35%)
Risque élevé	12 (19.35%)
Risque très élevé	25 (40.32%)
Complications de la maladie, n(%)	
Infections sévères	25 (37,30%)
Acutisations	22 (32,80%)

Infections récurrentes	22 (32,80%)
Maladies auto-immunes	7 (10,60%)
Mortalité, n(%)	
Décès toutes causes confondues	48 (72,7%)
Décès d'origine infectieuse, n(%)	
Oui	21 (43,2%)
Décès autres causes, n(%)	
Acutisation	17 (25,75%)
Autre cancer	2 (3,03%)
Choc hémorragique	2 (3,03%)
Inconnue	2(3,03%)
SDRA	2 (3,03%)
Péricardite	1 (1,51%)
Cirrhose	1 (1,51%)
Age au moment du décès, n(%)	
Age moyen, SD	73 (7,39)

Biologie

Nombre de cytopénie au diagnostic, n(%)	
0	7 (10,60%)
1	23 (34,84%)
2	24 (36,36%)
3	12 (18,18%)
Hémoglobine (g/dL), n(%)	
< 8 g/dl	15 (23,88%)
8-10 g/dl	25 (37,31%)
> 10g/dl	26 (38,81%)
Globules blancs (G/L), n (%)	<i>63 patients au total</i>
< 4.0 x 10 ⁹ /L	51 (80,95%)
> 4.0 x 10 ⁹ /L	12 (19,05%)
Plaquettes (G/L), n (%)	
< 50	13 (20.9%)
50 - 100	27 (40.3%)
> 100	26 (38.81%)
Polynucléaires neutrophiles (G/L), n(%)	<i>65 patients au total</i>
< 1,8 x 10 ⁹ /L	47 (71,21%)
> 1,8 x 10 ⁹ /L	18 (27,27%)
Cellularité médullaire au diagnostic, n(%)	<i>58 patients au total</i>
Cellularité médullaire pauvre	11 (16,4%)
Cellularité médullaire moyenne	31 (46,3%)
Cellularité médullaire riche	16 (23,9%)
% Blastes médullaires, n (%)	<i>65 Patients au total</i>
0 - 5%	18 (27.69%)
5 - 10%	17 (26.15%)
10 - 19%	30 (45,45%)
Nombre d'anomalies cytogénétiques (CGN) n(%)	<i>61 patients au total</i>

0	33 (54,10%)
1	5 (8,20%)
2	2 (3,28%)
3	10 (16,39%)
4	8 (13,11%)
5 et +	4 (6%)
Anomalies CGN, n(%)	
Normal	31 (48,44%)
Complexe	25 (39,06%)
Intermédiaire	8 (12,5%)
Pronostic CGN, n(%)	
<i>64 patients au total</i>	
Favorable	31 (48,40%)
Intermédiaire	8 (12,50%)
Défavorable	25 (39,10%)
Mutation TP53/del17p, n(%)	
Présence de la mutation	8 (12,1%)
Absence de la mutation	58 (87,9%)

Traitements

Transfusions, n(%)	
Absence de transfusion	2 (3,30%)
Nécessité transfusionnelle	64 (96,70%)
Traitement par EPO, n(%)	
Non	22 (32,84%)
Oui	45 (67,16%)
Réponse à l'EPO, n(%)	
<i>46 patients au total</i>	
Absence de réponse	29 (43,9%)
Réponse	17 (25,8%)
Durée du traitement par EPO, n(%)	
<i>44 patients au total</i>	
< 12 mois	35 (53%)
> 12 mois	9 (13,6%)
> 36 mois	7 (10,6%)
Nombre de cure de VIDAZA reçus, n(%)	
1 - 4	25 (37,87%)
4 - 6	2 (3,03%)
6 - 10	12 (18,18%)
10 - 20	21 (31,81%)
> 20	6 (9,09%)
Délai initiation du traitement, n (%)	
< 2 mois	28 (41,79%)
1 - 2 mois	8 (11,94%)
2 - 12 mois	15 (22,39%)
12 - 108 mois	16 (23,88%)
Arrêt du traitement, n(%)	
Oui	51 (77,3%)
Non	15 (22,7%)

Causes d'arrêt du traitement, n(%)	
Progression de la maladie	23 (34,84%)
Inefficacité du traitement	13 (19,69%)
Toxicité	8 (12,12%)
Acutisation	7 (10,60%)
Refus du patient	1 (1,80%)
Causes d'arrêt avant 6 cures, n(%)	
Progression	13 (19,7%)
Toxicité	8 (12,1%)
Inefficacité	7 (10,6%)
Acutisation	4 (6%)
Toxicités du traitement, n(%)	
Oui	24 (36,36%)
Non	42 (63,64%)
Principales toxicités du traitement, n(%)	
Hématologique	14 (21,2%)
Dermatologique	4 (6%)
Digestive	3 (4,5%)
Fièvre spécifique	1 (1,5%)
Asthénie	1(1,5%)
Hématologique + cutanée	1 (1,5%)

Evaluation des réponses thérapeutiques à M4/M6 : Critères de réponse thérapeutique/amélioration hématologique selon les critères IWG 2006

R. Hemato (0/1)	
0	37 (56.06%)
1	29 (43.94%)
Maladie stable (0/1)	
0	33 (50.0%)
Non renseigné	22 (33.34%)
1	11 (16.67%)
R. granuleuse (0/1)	
0	50 (75.76%)
1	14 (21.21%)
nan	2 (3.03%)
R. plaquettaire (0/1)	
0	39 (59.09%)
1	26 (39.39%)
Non renseigné	1 (1.52%)
R. erythroïde (0/1)	
0	42 (63.64%)
1	23 (34.85%)
Non renseigné	1 (1.52%)
R. Transfu (0/1)	
0	34 (51.52%)
1	29 (43.94%)
Non renseigné	3 (4.55%)
Echec	
0	27 (40.91%)
Non renseigné	22 (33.33%)
1	17 (25.76%)
RC (0/1)	
0	41 (62.12%)
Non renseigné	21 (31.82%)
1	4 (6.06%)

RC avec cyto persistantes (0/1)	
0	36 (54.55%)
Non renseigné	25 (37.88%)
1	5 (7.58%)
Rép. Partielle (0/1)	
0	38 (57.58%)
Non renseigné	25 (37.88%)
1	3 (4.55%)
Rémission médullaire (0/1)	
0	33 (50.0%)
Non renseigné	25 (37.88%)
1	8 (12.12%)
Rép cyto (0/1)	
0	27 (40.91%)
1	20 (30.3%)
Non renseigné	19 (28.79%)
Indépendance transfu (0/1)	
0	37 (56.06%)
1	28 (42.42%)
Non renseigné	1 (1.52%)

TABLEAU 1: TAUX DE DECES ASSOCIES AU SEXE, A L'AGE, AUX ANTECEDENTS ET L'ETAT GENERAL

	Décès		p-value	
	Non	Oui		
Age moyen	67,65 ± 6,95	71,17 ± 7,67	0,068	
	Non	Oui		
Femme	16,7%	83,3%	0,188	
Homme	40%	60%		
	Présence	Décès		p-value
		Non	Oui	
Antécédent	Oui	50,00%	50,00%	0,161
	Non	30,60%	69,40%	
	Décès		p-value	
	Non	Oui		
Etat général	0,88 ± 0,741	1,35 ± 0,752	0,016	

TABLEAU 1: TAUX DE DECES ASSOCIES AUX DIFFERENTS SOUS-TYPES DE LA CLASSIFICATION OMS 2016

Sous-type	Présence	Décès		P-value
		Non	Oui	
MDS-EB-2	Oui	21,40%	78,60%	0.043
	Non	46,20%	53,80%	
MDS-EB-1	Oui	40%	60%	0.782
	Non	34%	66%	
MDS-RS-MLD	Oui	0%	100%	0.533
	Non	36,90%	63,10%	
MDS-RS-SLD	Oui	100%	0%	0.125
	Non	33,80%	66,20%	
MDS-MLD	Oui	44,40%	55,60%	0.409
	Non	34,50%	65,50%	
MDS-SLD	Oui	66,70%	33,30%	0.290
	Non	34,40%	65,60%	

TABLEAU 2: TAUX DE DECES ASSOCIES AUX PARAMETRES HEMATOLOGIQUES

	Présence	Décès	P-value
--	----------	-------	---------

		Non	Oui	
Taux d'hémoglobine	Anémie	30,00%	70,00%	0,300
	Normal	44,40%	55,60%	
Globules Blancs	Leucopénie	33,30%	66,70%	0,738
	Normal	41,70%	58,30%	
Polynucléaires Neutrophiles	Neutropénie	44,00%	56,00%	0,429
	Normal	31,70%	68,30%	
Plaquettes	Thrombopénie	34,10%	65,90%	0,796
	Normal	38,50%	61,50%	

TABLEAU 3 : TAUX DE DECES ASSOCIES AU POURCENTAGE DE BLASTES MEDULLAIRES

	Décès		p-value
	Non	Oui	
Blastes médullaires (%)	7,07 ± 5,53	9,58 ± 4,66	0,055

TABLEAU 4 : TAUX DE DECES ASSOCIES AU NOMBRE D'ANOMALIES CYTOGENETIQUES ET PRONOSTIC CYTOGENETIQUE

	Décès			P-value
	Non	Oui		
Nombre d'Anomalies CGN	0,96 ± 1,73	1,92 ± 2,07		0,063
Anomalies CGN	Anomalies CGN	Décès		P-value
		Non	Oui	
Anomalies Intermédiaires	Intermédiaire	28,60%	71,40%	0,418
	Normal	50,00%	50,00%	
Anomalies Complexes	Complexe	24,00%	76,00%	0,058
	Normal	50,00%	50,00%	
		Décès		p-value
		Non	Oui	
Pronostic Intermédiaire	Intermédiaire	37.5%	62.5%	0.702
	Favorable	48.4%	51.6%	
Pronostic Défavorable	Défavorable	24.0%	76.0%	0.095
	Favorable	48.4%	51.6%	

TABLEAU 5 : TAUX DE DECES ASSOCIES A TP53/DEL17P

	Présence	Décès		P-value
		Non	Oui	
TP53/del17p	Non	37,30%	62,70%	0,701
	Oui	25,00%	75,00%	

TABLEAU 6 : TAUX DE DECES ASSOCIES A IPSS

	Décès		P-value
	Non	Oui	
IPSS	1,19 ± 0,91	1,75 ± 0,91	0,02

TABLEAU 7: TAUX DE DECES ASSOCIES A IPSS-R

	Décès		P-value
	Non	Oui	
IPSS-R	4,41 ± 2,15	6,01 ± 2,20	0,007

TABLEAU 20 : NOMBRE DE CURES ASSOCIEES AUX DECES

	Décès		p-value
	Non	Oui	
Nombre de Cures	12,17 ± 10,997	7,51 ± 6,281	0,031

TABLEAU 21: TAUX DE DECES ASSOCIES A LA REPONSE AUX TRANSFUSIONS

Réponse aux Transfusions	Décès			p-value
	Réponse	Non (%)	Oui (%)	
	Non-répondeur	24,30%	75,70%	
Répondeur	50,00%	50,00%		

TABLEAU 22 : FACTEURS ASSOCIES AU DECES EN ANALYSE MULTIVARIEE PAR REGRESSION LOGISTIQUE BINAIRE

	Présence	OR ajusté	IC95% de l'OR ajusté	P-value
Antécédent d'autre hémopathies	Non	Réf	2,3 – 81,9	0,004
	Oui	13,9		
Type de SMD	SMD primaire	Réf	1,8 – 133,9	0,013
	SMD secondaire	15,4		
Infections sévères	Non	Réf	2,4 – 81,9	0,004
	Oui	13,9		
Indépendance transfusionnelle	Non	5,0	1,1 – 21,6	0,031
	Oui	Réf		

Références bibliographiques

- Cooper JN, Young NS. Clonality in context: hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood*. 30 nov 2017;130(22):2363-72.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
- Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 26 sept 2017;8(43):73483-500.
- Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 15 avr 2007;109(8):1536-42.
- Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2016;64(2):103-12.

6. Neukirchen J, Nachtkamp K, Schemenau J, Aul C, Giagounidis A, Strupp C, et al. Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years. *Leuk Res.* juill 2015;39(7):679-83.
7. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* janv 1995;16(3-4):247-62.
8. Fenaux P. [Myelodysplastic neoplasms and chronic myelomonocytic leukaemias]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2023;110(11):1089-91.
9. Yoder MC. Inducing definitive hematopoiesis in a dish. *Nat Biotechnol.* juin 2014;32(6):539-41.
10. Hasserjian RP, Germing U, Malcovati L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood.* 28 déc 2023;142(26):2247-57.
11. Yuen LD, Hasserjian RP. Morphologic Characteristics of Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lab Med.* déc 2023;43(4):577-96.
12. Zavras PD, Sinanidis I, Tsakiroglou P, Karantanos T. Understanding the Continuum between High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci.* 6 mars 2023;24(5):5018.
13. Zhao Y, Guo J, Zhao S, Wang R, Wu D, Chang C. Incorporating mutations and bone marrow fibrosis into the revised international prognostic scoring system in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* janv 2024;65(1):100-8.
14. Kayano H. Histopathology in the diagnosis of high-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Exp Hematop JCEH.* 2018;58(2):51-60.
15. Auger N, Douet-Guilbert N, Quessada J, Theisen O, Lafage-Pochitaloff M, Troadec MB. Cytogenetics in the management of myelodysplastic neoplasms (myelodysplastic syndromes, MDS): Guidelines from the groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Curr Res Transl Med.* 2023;71(4):103409.
16. Ning Y, Zhang Y, Kallen MA, Emadi A, Baer MR. Cytogenetics and molecular genetics of myelodysplastic neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol.* déc 2023;36(4):101512.
17. DeZern AE, Greenberg PL. The trajectory of prognostication and risk stratification for patients with myelodysplastic syndromes. *Blood.* 28 déc 2023;142(26):2258-67.
18. Stahl M, Bewersdorf JP, Xie Z, Porta MGD, Komrokji R, Xu ML, et al. Classification, risk stratification and response assessment in myelodysplastic syndromes/neoplasms (MDS): A state-of-the-art report on behalf of the International Consortium for MDS (icMDS). *Blood Rev.* nov 2023;62:101128.
19. Campagna A, De Benedittis D, Fianchi L, Scalzulli E, Rizzo L, Niscola P, et al. Myelodysplastic Syndromes with Isolated 20q Deletion: A New Clinical-Biological Entity? *J Clin Med.* 5 mai 2022;11(9):2596.
20. Acha P, Mallo M, Solé F. Myelodysplastic Syndromes with Isolated del(5q): Value of Molecular Alterations for Diagnostic and Prognostic Assessment. *Cancers.* 10 nov 2022;14(22):5531.

21. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boultonwood J, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 9 juill 2020;136(2):157-70.
22. Jiang M, Chen M, Liu Q, Jin Z, Yang X, Zhang W. SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: A potential therapeutic target for modulating the entire disease process. *Front Oncol*. 2023;13:1116438.
23. Porwit A, Béné MC, Duetz C, Matarraz S, Oelschlaegel U, Westers TM, et al. Multiparameter flow cytometry in the evaluation of myelodysplasia: Analytical issues: Recommendations from the European LeukemiaNet/International Myelodysplastic Syndrome Flow Cytometry Working Group. *Cytometry B Clin Cytom*. janv 2023;104(1):27-50.
24. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. juill 2022;1(7):EVIDoa2200008.
25. Santini V. Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. oct 2015;52(4):348-56.
26. Sullivan LR, Sekeres MA, Shrestha NK, Maciejewski JP, Tiu RV, Butler R, et al. Epidemiology and risk factors for infections in myelodysplastic syndromes. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. déc 2013;15(6):652-7.
27. Berthier S, Magy N, Gil H, Schneider MB, Vuitton DA, Dupond JL. [Myelodysplasias and systemic diseases. A non-fortuitous association]. *Rev Med Interne*. mai 2001;22(5):428-32.
28. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2016;55(2):291-300.
29. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. nov 2002;43(11):2083-92.
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
31. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
32. Hoff FW, Madanat YF. Molecular Drivers of Myelodysplastic Neoplasms (MDS)-Classification and Prognostic Relevance. *Cells*. 15 févr 2023;12(4):627.
33. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1229-53.
34. Font P, Loscertales J, Soto C, Ricard P, Novas CM, Martín-Clavero E, et al. Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5 % bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2 % blasts. *Ann Hematol*. avr 2015;94(4):565-73.

35. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* nov 2020;95(11):1399-420.
36. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 24 oct 2013;122(17):2943-64.
37. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. *Cytogenet Genome Res.* 2021;161(5):223-4.
38. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):820-9.
39. Groupe de travail : P Fenaux, L Ades, M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, et al. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. *Hématologie.* 1 janv 2015;21(1):28-45.
40. Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol.* mars 2015;28(1):55-68.
41. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2017;35(9):968-74.
42. Bardet V, Wagner-Ballon O, Guy J, Morvan C, Debord C, Trimoreau F, et al. Multicentric study underlining the interest of adding CD5, CD7 and CD56 expression assessment to the flow cytometric Ogata score in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* avr 2015;100(4):472-8.
43. Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica.* août 2009;94(8):1066-74.
44. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M, et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* avr 2006;20(4):549-55.
45. Mathis S, Chapuis N, Debord C, Rouquette A, Radford-Weiss I, Park S, et al. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* oct 2013;27(10):1981-7.
46. Hosokawa K, Sugimori C, Ishiyama K, Takamatsu H, Noji H, Shichishima T, et al. Establishment of a flow cytometry assay for detecting paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells specific to patients with bone marrow failure. *Ann Hematol.* déc 2018;97(12):2289-97.
47. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. *Pathobiology.* 2019;86(1):30-8.
48. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias FRENCH -A MERICAN -B RITISH (FAB) CO-OPERATIVE GROUP. *Br J Haematol.* août 1976;33(4):451-8.

49. Vardiman JW. The new World Health Organization classification of myeloid neoplasms: Q&A with James W. Vardiman, MD. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. janv 2003;1(1):18, 21.
50. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2017;35(14):1591-7.
51. Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. *J Transl Intern Med*. 30 sept 2017;5(3):139-43.
52. Kessler MD, Damask A, O'Keeffe S, Banerjee N, Li D, Watanabe K, et al. Author Correction: Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature*. mars 2023;615(7950):E3.
53. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin MR, et al. Prediction of Risk for Myeloid Malignancy in Clonal Hematopoiesis. *NEJM Evid [Internet]*. 25 avr 2023 [cité 30 juill 2024];2(5). Disponible sur: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200310>
54. Yang H, Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, Tang Z, Wei Y, et al. High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance. *Leukemia*. sept 2022;36(9):2306-16.
55. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253. *Blood*. 26 janv 2023;141(4):437.
56. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
57. Mohamedali AM, Alkhatabi H, Kulasekararaj A, Shinde S, Mian S, Malik F, et al. Utility of peripheral blood for cytogenetic and mutation analysis in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 25 juill 2013;122(4):567-70.
58. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
59. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 15 mars 1997;89(6):2079-88.
60. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 20 sept 2012;120(12):2454-65.
61. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao LP, et al. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 20 mai 2023;41(15):2827-42.
62. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, et al. Validation of a Prognostic Model and the Impact of Mutations in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 20 sept 2012;30(27):3376-82.

63. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):562-9.
64. Negoro E, Radivoyevitch T, Polprasert C, Adema V, Hosono N, Makishima H, et al. Molecular predictors of response in patients with myeloid neoplasms treated with lenalidomide. *Leukemia*. déc 2016;30(12):2405-9.
65. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2684-92.
66. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. mars 2009;10(3):223-32.
67. Zeidan AM, Stahl M, Sekeres MA, Steensma DP, Komrokji RS, Gore SD. A call for action: Increasing enrollment of untreated patients with higher-risk myelodysplastic syndromes in first-line clinical trials. *Cancer*. 1 oct 2017;123(19):3662-72.
68. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. oct 2020;26(10):1549-56.
69. Unnikrishnan A, Papaemmanuil E, Beck D, Deshpande NP, Verma A, Kumari A, et al. Integrative Genomics Identifies the Molecular Basis of Resistance to Azacitidine Therapy in Myelodysplastic Syndromes. *Cell Rep*. 18 juill 2017;20(3):572-85.
70. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol*. 20 août 2017;35(24):2745-53.
71. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):7-17.
72. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 10 août 2017;130(6):722-31.
73. Zeidan AM, Borate U, Pollyea DA, Brunner AM, Roncolato F, Garcia JS, et al. A phase 1b study of venetoclax and azacitidine combination in patients with relapsed or refractory myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. févr 2023;98(2):272-81.
74. d'Adda di Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, Von Zglinicki T, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*. 13 nov 2003;426(6963):194-8.

75. Festuccia M, Baker K, Gooley TA, Sandmaier BM, Deeg HJ, Scott BL. Hematopoietic Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes after Treatment with Hypomethylating Agents. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2017;23(9):1509-14.
76. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, Baer MR, Sekeres MA, Roboz GJ, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):496-508.
77. Swords RT, Coutre S, Maris MB, Zeidner JF, Foran JM, Cruz J, et al. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidine in patients with AML. *Blood*. 29 mars 2018;131(13):1415-24.
78. Lehmann S, Bykov VJN, Ali D, Andrén O, Cherif H, Tidefelt U, et al. Targeting p53 in vivo: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2012;30(29):3633-9.
79. Buckstein RJ. Integrating patient-centered factors in the risk assessment of MDS. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 6 déc 2019;2019(1):373-80.
80. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2017;35(19):2157-64.
81. Voso MT, Leone G, Piciocchi A, Fianchi L, Santarone S, Candoni A, et al. Feasibility of allogeneic stem-cell transplantation after azacitidine bridge in higher-risk myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemia: results of the BMT-AZA prospective study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(7):1547-53.
82. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2017;35(11):1154-61.
83. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, Myerson D, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 16 août 2012;120(7):1398-408.
84. Yahng SA, Kim M, Kim TM, Jeon YW, Yoon JH, Shin SH, et al. Better transplant outcome with pre-transplant marrow response after hypomethylating treatment in higher-risk MDS with excess blasts. *Oncotarget*. 14 févr 2017;8(7):12342-54.
85. Jentzsch M, Döhning C, Linke R, Hille A, Grimm J, Pönisch W, et al. Comparison of non-myeloablative and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in older patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. déc 2019;94(12):1344-52.
86. Swords RT, Azzam D, Al-Ali H, Lohse I, Volmar CH, Watts JM, et al. Ex-vivo sensitivity profiling to guide clinical decision making in acute myeloid leukemia: A pilot study. *Leuk Res*. janv 2018;64:34-41.

87. Drusbosky LM, Singh NK, Hawkins KE, Salan C, Turcotte M, Wise EA, et al. A genomics-informed computational biology platform prospectively predicts treatment responses in AML and MDS patients. *Blood Adv.* 25 juin 2019;3(12):1837-47.
88. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes--coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 10 févr 2005;352(6):536-8.
89. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mittelman M, Muus P, et al. Clinical characteristics and outcomes according to age in lenalidomide-treated patients with RBC transfusion-dependent lower-risk MDS and del(5q). *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 26 juin 2017;10(1):131.
90. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia.* juin 2012;26(6):1286-92.
91. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;166-75.
92. Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol.* avr 2020;189(2):279-90.
93. Sarocchi M, Li J, Li X, Wu D, Montañó Figueroa E, Rodriguez MG, et al. Cardiac effects of deferasirox in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: TELESTO study. *Br J Haematol.* mai 2024;204(5):2049-56.
94. Mallo M, Del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoz MJ, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol.* juill 2013;162(1):74-86.
95. Jadersten M, Saft L, Pellagatti A, Gohring G, Wainscoat JS, Boultonwood J, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica.* 1 déc 2009;94(12):1762-6.
96. Garelius HKG, Johnston WT, Smith AG, Park S, de Swart L, Fenaux P, et al. Erythropoiesis-stimulating agents significantly delay the onset of a regular transfusion need in nontransfused patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *J Intern Med.* mars 2017;281(3):284-99.
97. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood.* 15 mai 1996;87(10):4076-81.
98. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood.* 1 juill 1998;92(1):68-75.
99. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood.* 1 janv 2008;111(1):86-93.
100. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gröpper S, Jonasova A, Vey N, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk

Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):2988-96.

101. Garcia-Manero G, Gore SD, Kambhampati S, Scott B, Tefferi A, Cogle CR, et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. avr 2016;30(4):889-96.

102. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 28 sept 2017;130(13):1514-22.

103. Platzbecker U, Götze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *J Clin Oncol*. 20 nov 2022;40(33):3800-7.

104. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 9 janv 2020;382(2):140-51.

105. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, Wang QJ, Barrett AJ. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 15 oct 2003;102(8):3025-7.

106. Zou JX, Rollison DE, Boulware D, Chen DT, Sloand EM, Pfannes LV, et al. Altered naive and memory CD4+ T-cell homeostasis and immunosenescence characterize younger patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. juill 2009;23(7):1288-96.

107. Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Faderl S, Jabbour E, Estrov Z, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. mai 2012;157(3):312-20.

108. Passweg JR, Giagounidis AAN, Simcock M, Aul C, Dobbelstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2011;29(3):303-9.

109. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 21 avr 2020;172(8):513.

110. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 15 juill 2006;108(2):419-25.

111. Meunier M, Park S. Lower-risk myelodysplastic syndromes: Current treatment options for anemia. *eJHaem*. nov 2022;3(4):1091-9.

112. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*. 12 déc 2013;122(25):4021-34.

113. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. juill 2015;29(7):1458-69.

114. Nimer SD. MDS: a stem cell disorder--but what exactly is wrong with the primitive hematopoietic cells in this disease? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;43-51.
115. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 21 nov 2013;122(22):3616-27.
116. Milunović V, Mandac Rogulj I, Planinc-Peraica A, Bulycheva E, Kolonić Ostojić S. The role of microRNA in myelodysplastic syndromes: beyond DNA methylation and histone modification. *Eur J Haematol*. juin 2016;96(6):553-63.
117. Sugimori C, List AF, Epling-Burnette PK. Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome. *Hematol Rep*. 26 janv 2010;2(1):e1.
118. Hebbbar M, Kozlowski D, Wattel E, Mastrini S, Diévert M, Duclos B, et al. Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and review of the literature. *Leukemia*. déc 1997;11(12):2188-91.
119. Waddington CH. The Epigenotype. *Int J Epidemiol*. févr 2012;41(1):10-3.
120. Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. déc 2005;2(S1):S4-11.
121. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*. mai 2007;447(7143):425-32.
122. Patai ÁV, Molnár B, Kalmár A, Schöller A, Tóth K, Tulassay Z. Role of DNA Methylation in Colorectal Carcinogenesis. *Dig Dis*. 2012;30(3):310-5.
123. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet*. 1 oct 2000;9(16):2395-402.
124. Gros C, Fahy J, Halby L, Dufau I, Erdmann A, Gregoire JM, et al. DNA methylation inhibitors in cancer: Recent and future approaches. *Biochimie*. nov 2012;94(11):2280-96.
125. Brueckner B, Lyko F. DNA methyltransferase inhibitors: old and new drugs for an epigenetic cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. nov 2004;25(11):551-4.
126. Herman JG, Baylin SB. Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *N Engl J Med*. 20 nov 2003;349(21):2042-54.
127. Chik F, Szyf M, Rabbani SA. Role of Epigenetics in Cancer Initiation and Progression. In: Rhim JS, Kremer R, éditeurs. *Human Cell Transformation [Internet]*. New York, NY: Springer New York; 2011 [cité 9 juill 2024]. p. 91-104. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 720). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-0254-1_8
128. Yang X, Lay F, Han H, Jones PA. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy. *Trends Pharmacol Sci*. nov 2010;31(11):536-46.
129. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. juill 2008;123(1):8-13.
130. Yoo CB, Cheng JC, Jones PA. Zebularine: a new drug for epigenetic therapy. *Biochem Soc Trans*. 1 nov 2004;32(6):910-2.

131. Siddiqui MAA, Scott LJ. Azacitidine: In Myelodysplastic Syndromes. *Drugs*. 2005;65(13):1781-9.
132. Leone G, Teofili L, Voso MT, Lübbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica*. déc 2002;87(12):1324-41.
133. Cheung YW, Vishnuvajjala BR, Morris NL, Flora KP. Stability of azacitidine in infusion fluids. *Am J Hosp Pharm*. juin 1984;41(6):1156-9.
134. Garcia-Manero G, Stoltz ML, Ward MR, Kantarjian H, Sharma S. A pilot pharmacokinetic study of oral azacitidine. *Leukemia*. sept 2008;22(9):1680-4.
135. Duriez A, Vigneron JH, Zenier HA, May I, Demoré BM. Stability of Azacitidine Suspensions. *Ann Pharmacother*. avr 2011;45(4):546-546.
136. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7594-603.
137. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. mars 2009;10(3):223-32.
138. Leitch HA, Fibach E, Rachmilewitz E. Toxicity of iron overload and iron overload reduction in the setting of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2017;113:156-70.
139. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 15 mai 2002;20(10):2429-40.
140. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3895-903.
141. van der Helm LH, Alhan C, Wijermans PW, van Marwijk Kooy M, Schaafsma R, Biemond BJ, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. *Br J Haematol*. déc 2011;155(5):599-606.
142. Beguin Y, Selleslag D, Meers S, Graux C, Bries G, Deeren D, et al. Safety and efficacy of azacitidine in Belgian patients with high-risk myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukaemia, or chronic myelomonocytic leukaemia: results of a real-life, non-interventional post-marketing survey. *Acta Clin Belg*. févr 2015;70(1):34-43.
143. Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, Gozzini A, Rivellini F, Lunghi M, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes: A retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer*. 15 mars 2010;116(6):1485-94.
144. Loukidis K, Tschopp M. Long-term hematologic response after azacitidine treatment in a lower-risk myelodysplastic syndrome patient: A case report. *Leuk Res Rep*. 2024;21:100412.

145. Park S, Park SY, Lee JH, Choi EJ, Lee KH, Yoon SS, et al. Five-day versus 7-day treatment regimen with azacitidine in lower risk myelodysplastic syndrome: A phase 2, multicenter, randomized trial. *Cancer*. 1 déc 2022;128(23):4095-108.
146. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, Gersh RH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 10 avr 2009;27(11):1850-6.
147. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. juin 2020;189(6):1016-27.
148. Wan Z, Han B. High-dose regimens of hypomethylating agents promote transfusion independence in IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of prospective studies. *Aging*. 30 avr 2021;13(8):11120-34.
149. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1 juin 2014;99(6):956-64.
150. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2496-506.
151. Duchmann M, Itzykson R. Choosing a hypomethylating agent in MDS: does gender matter? *Leuk Lymphoma*. 3 juin 2017;58(6):1277-8.
152. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol*. déc 2018;18(1):3.
153. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, Raza A, Santini V, Germing U, et al. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion–Burden Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. *J Clin Oncol*. 1 janv 2021;39(1):48-56.
154. García-Delgado R, de Miguel D, Bailén A, González JR, Bargay J, Falantes JF, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. juill 2014;38(7):744-50.
155. Loiseau C, Ali A, Itzykson R. New therapeutic approaches in myelodysplastic syndromes: Hypomethylating agents and lenalidomide. *Exp Hematol*. août 2015;43(8):661-72.
156. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 23 oct 2014;124(17):2705-12.
157. Nazha A, Sekeres MA, Bejar R, Rauh MJ, Othus M, Komrokji RS, et al. Genomic Biomarkers to Predict Resistance to Hypomethylating Agents in Patients With Myelodysplastic Syndromes Using Artificial Intelligence. *JCO Precis Oncol*. déc 2019;(3):1-11.
158. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O’Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 24 nov 2016;375(21):2023-36.
159. Greve G, Schüler J, Grüning BA, Berberich B, Stomper J, Zimmer D, et al. Decitabine Induces Gene Derepression on Monosomic Chromosomes: *In Vitro* and *In Vivo* Effects in Adverse-Risk Cytogenetics AML. *Cancer Res*. 15 févr 2021;81(4):834-46.

160. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci.* 30 juin 2011;13(2):217-24.
161. Volpe VO, Garcia-Manero G, Komrokji RS. SOHO State of the Art & Next Questions: Myelodysplastic Syndromes: A New Decade. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* janv 2022;22(1):1-16.
162. Dinmohamed AG, Visser O, Van Norden Y, Huijgens PC, Sonneveld P, Van De Loosdrecht AA, et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer.* mars 2014;50(5):1004-12.
163. Shrestha A, Stewart E, Cress R. Are We Undercounting MDS? An Analysis of Incidence Patterns of Myelodysplastic Syndromes in SEER 21 Regions: 2001-2016. *J Regist Manag.* 2021;48(4):168-73.
164. El Maaroufi H, Ababou M, Hammani A, Ahchouch S, Jennane S, Mahtat M, et al. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques au Maroc à propos d'une étude mono-centrique. *Pan Afr Med J [Internet].* 2020 [cité 4 oct 2024];37. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/37/300/full>
165. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, Knipp S, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2633-40.
166. Ehsan A, Aziz M. Clinico-haematological characteristics in Pakistani patients of primary myelodysplastic syndrome according to World Health Organization classification. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* avr 2010;20(4):232-6.
167. Paridar M, Zibara K, Ahmadi SE, Khosravi A, Soleymani M, Azizi E, et al. Clinico-Hematological and cytogenetic spectrum of adult myelodysplastic syndrome: The first retrospective cross-sectional study in Iranian patients. *Mol Cytogenet.* 8 mai 2021;14(1):24.
168. Zeidan AM, Hu X, Zhu W, Stahl M, Wang R, Huntington SF, et al. Association of provider experience and clinical outcomes in patients with myelodysplastic syndromes receiving hypomethylating agents. *Leuk Lymphoma.* 28 janv 2020;61(2):397-408.
169. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* mars 2008;22(3):538-43.
170. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S, et al. Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 1 juin 2011;29(16):2240-6.
171. Daver N, Naqvi K, Jabbour E, Kadia T, DiNardo C, Cardenas-Turanzas M, et al. Impact of comorbidities by ACE-27 in the revised-IPSS for patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* mai 2014;89(5):509-16.
172. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 1 mars 2011;96(3):441-9.
173. Benton CB, Khan M, Sallman D, Nazha A, Nogueras González GM, Piao J, et al. Prognosis of patients with intermediate risk IPSS-R myelodysplastic syndrome indicates variable outcomes and need for models beyond IPSS-R. *Am J Hematol.* oct 2018;93(10):1245-53.

174. Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 18 août 2016;128(7):902-10.
175. Gore SD, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 1 juill 2013;98(7):1067-72.
176. Liapis K, Papadopoulos V, Vrachiolias G, Galanopoulos AG, Papoutselis M, Papageorgiou SG, et al. Refinement of prognosis and the effect of azacitidine in intermediate-risk myelodysplastic syndromes. *Blood Cancer J*. 11 févr 2021;11(2):30.
177. Ozbalak M, Cetiner M, Bekoz H, Atesoglu EB, Ar C, Salihoglu A, et al. Azacitidine has limited activity in 'real life' patients with MDS and AML: a single centre experience. *Hematol Oncol*. juin 2012;30(2):76-81.
178. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. mai 2007;137(3):193-205.
179. Nazha A, Sekeres MA, Garcia-Manero G, Barnard J, Al Ali NH, Roboz GJ, et al. Outcomes of patients with myelodysplastic syndromes who achieve stable disease after treatment with hypomethylating agents. *Leuk Res*. févr 2016;41:43-7.
180. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of Azacitidine on the Quality of Life of Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated in a Randomized Phase III Trial: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 15 mai 2002;20(10):2441-52.
181. Steensma DP, Komrokji RS, Stone RM, List AF, Garcia-Manero G, Huber JM, et al. Disparity in perceptions of disease characteristics, treatment effectiveness, and factors influencing treatment adherence between physicians and patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. juin 2014;120(11):1670-6.
182. Corman S, Joshi N, Wert T, Kale H, Hill K, Zeidan AM. Under-use of Hypomethylating Agents in Patients With Higher-risk Myelodysplastic Syndrome in the United States: A Large Population-based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. févr 2021;21(2):e206-11.
183. Stein EM, Bonifacio G, Latremouille-Viau D, Shi S, Guerin A, Wu EQ, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with myelodysplastic syndromes treated with hypomethylating agents: a SEER-Medicare analysis. *Leuk Lymphoma*. 12 mai 2021;62(6):1411-21.
184. Cheng WY, Satija A, Cheung HC, Hill K, Wert T, Laliberté F, et al. Persistence to hypomethylating agents and clinical and economic outcomes among patients with myelodysplastic syndromes. *Hematology*. 1 janv 2021;26(1):261-70.
185. Voso MT, Breccia M, Lunghi M, Poloni A, Niscola P, Finelli C, et al. Rapid loss of response after withdrawal of treatment with azacitidine: a case series in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. avr 2013;90(4):345-8.
186. Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:65-73.

187. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 15 oct 2020;136(16):1851-62.
188. Schanz J, Cevik N, Fonatsch C, Braulke F, Shirneshan K, Bacher U, et al. Detailed analysis of clonal evolution and cytogenetic evolution patterns in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and related myeloid disorders. *Blood Cancer J*. 7 mars 2018;8(3):28.
189. Hwang SM, Kim SY, Kim JA, Park HS, Park SN, Im K, et al. Short telomere length and its correlation with gene mutations in myelodysplastic syndrome. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. déc 2016;9(1):62.
190. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 13 janv 2011;117(2):403-11.
191. Grinblatt DL, Sekeres MA, Komrokji RS, Swern AS, Sullivan KA, Narang M. Patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine in clinical practice: the AVIDA registry. *Leuk Lymphoma*. avr 2015;56(4):887-95.
192. Rajakumaraswamy N, Gandhi M, Wei AH, Sallman DA, Daver NG, Mo S, et al. Real-world Effectiveness of Azacitidine in Treatment-Naive Patients With Higher-risk Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. avr 2024;24(4):260-268.e2.
193. Garcia JS, Swords RT, Roboz GJ, Jacoby MA, Garcia-Manero G, Hong WJ, et al. A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival. *Leuk Res*. mai 2021;104:106555.
194. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Recher C, Wattel E, et al. Long-term outcome of higher-risk MDS patients treated with azacitidine: an update of the GFM compassionate program cohort. *Blood*. 21 juin 2012;119(25):6172-3.
195. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 13 janv 2011;117(2):403-11.
196. Pleyer L, Stauder R, Burgstaller S, Schreder M, Tinchon C, Pfeilstocker M, et al. Azacitidine in patients with WHO-defined AML – Results of 155 patients from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. déc 2013;6(1):32.
197. Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, Trensche R, Scott BL, Kobbe G, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients Age 60-70 Years with De Novo High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Comparison with Patients Lacking Donors Who Received Azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2012;18(9):1415-21.
198. Lee Y, Kim I, Yoon S, Park S, Cheong JW, Min YH, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. mai 2013;161(3):339-47.
199. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 15 juin 2011;117(12):2697-702.

200. Kurtin SE, List AF. Durable Long-Term Responses in Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Lenalidomide. Clin Lymphoma Myeloma. juin 2009;9(3):E10-3.
201. Greco R, Riva M, Ravano E, Molteni A, Morra E. P-299 Azacitidine in high-risk MDS patients. A “real life” experience from a single center. Leuk Res. mai 2013;37:S157.
202. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood. 15 janv 2008;111(2):574-82.
203. Kotsianidis I. Azacytidine failure revisited: an appraisal based on real life data from the MDS registry of the Hellenic Myelodysplastic Syndrome Study Group (HMDS). Mediterr J Hematol Infect Dis. 25 juin 2019;11(1):e2019045.

I. Introduction.....	12
Première partie : Les syndromes myélodysplasiques	12
1. Définition et généralités	12
2. Epidémiologie, étiologies et facteurs de risque	12
3. Diagnostique, clinique et circonstances de découverte	14
4. Hémogramme, cytologie sanguine et médullaire, et autres étiologies.....	16
5. Analyse cytogénétique	19
6. Analyse moléculaire.....	20
7. Classification des SMD.....	22
8. Diagnostics différentiels	26
9. Evolution et classification pronostique IPSS-R	28

10.	Principes de traitement	30
11.	Critères de réponse	39
12.	Aperçu de la maladie et pathogénèse	40
Deuxième partie : VIDAZA® - Azacitidine		44
1.	Agents hypométhylants et généralités.....	44
2.	Présentation de la molécule : Structure chimique et classe pharmacologique	45
3.	Propriétés pharmacologiques.....	45
4.	Stabilité.....	47
5.	Indications thérapeutiques.....	47
6.	Profil de tolérance de l'Azacitidine.....	48
7.	Contre-indications	50
8.	Mises en garde et précautions d'emploi	50
9.	Fertilité, grossesse et allaitement.....	51
10.	Données de sécurité préclinique	52
11.	Interactions médicamenteuses	52
12.	Posologie et mode d'administration	53
13.	Efficacité	53
14.	L'efficacité du Vidaza est indépendante des caractéristiques moléculaires et cliniques.....	57
15.	Mutations génétiques et anomalies cytogénétiques comme prédicteurs du traitement HMA	59
II.	Patients et méthodes	61
1.	Type d'étude.....	61
2.	Population	61
3.	Données étudiées.....	61
4.	Analyse statistique.....	63
III.	Résultats	64
1.	Caractéristiques démographiques et cliniques de la population :	64
2.	Biologie	67
3.	Traitements	70
4.	Réponses.....	73
5.	Survie	80
6.	Résultats analytiques.....	84
IV.	Discussion	86
V.	Perspectives.....	86
VI.	Conclusion	92

VII.	Annexes	93
VIII.	Références bibliographiques.....	124

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : LORIOD Pierre

Thèse soutenue le : 23 octobre 2024

Titre de la thèse : Utilisation de l'azacitidine dans un service d'hématologie dans le cadre des syndromes myélodysplasiques

Etude rétrospective au CHU de Besançon entre 2016 et 2021

Résumé :

La prise en charge des SMD a évolué avec une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'avènement de nouvelles thérapeutiques, comme l'azacitidine. Néanmoins, on constate certaines différences en termes de résultats entre les études de vie réelle et les essais cliniques. Ce travail s'est concentré sur l'analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques d'une cohorte de 66 patients suivis pour SMD dans le service d'hématologie de Besançon, entre 2016 et 2021, ainsi que sur l'évaluation des modalités d'application de l'azacitidine.

Les résultats montrent que le sex ratio est en faveur des hommes, avec un âge moyen au diagnostic de 69,9 ans. La majorité des SMD sont d'origine primaire, mais 25,4 % sont d'origine secondaire. Près de 26 % des patients présentaient une hémopathie associée, majoritairement des myélofibroses. Les anémies sont les cytopénies révélatrices les plus fréquentes (44,5 %), suivies par des bicytopénies (36,4 %) et tricytopénies (18,2 %). Les SMD avec excès de blastes de type 2 et 1 représentent la majorité des cas.

Cytogénétiquement, 50 % des patients ont un caryotype normal, tandis que 39,1 % ont un caryotype complexe. La majorité des patients (59 %) sont diagnostiqués avec un SMD de haut risque. Avant le traitement par azacitidine, 97 % des patients nécessitaient un support transfusionnel, et 67,2 % ont été traités par EPO, avec une réponse pour 25,8 % d'entre eux. Les réponses à l'azacitidine sont cohérentes avec la littérature, avec un taux de réponse globale de 18,2 % selon les critères IWG 2006. Par ailleurs, le taux de bénéfice clinique pour notre population s'approche plus de 40% que des 60% mentionnés dans les études cliniques.

Cependant, le suivi par myélogramme reste insuffisant, avec seulement 61,2 % des patients ayant eu un contrôle entre 4 et 6 mois, et 39,3 % entre 8 et 12 mois. L'étude conclut à la nécessité d'une documentation plus rigoureuse du diagnostic, afin de bien cibler les patients aptes à répondre au traitement, et du suivi, afin de garantir une utilisation conforme de l'azacitidine, et l'utiliser au mieux pour ceux qui en bénéficient, avec notamment les myélogrammes de contrôle après 6 et 12 mois de traitement. De plus, il est recommandé d'arrêter le traitement si une progression des cytopénies ou une augmentation du nombre de blastes est observée après six cycles. L'utilisation du Vidaza dans un contexte de « vraie vie » montre une efficacité légèrement moins intéressante que dans le cadre plus restrictif des études cliniques.

Mots clés : Azacitidine, Vidaza, Besançon, Syndrome myélodysplasique, critères IWG 2006

