

**MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES  
COLLECTIVITES**

Soutenu devant le jury interrégional

*Le 09 octobre 2014*

Par Delphine BOLLE

**Conformément aux dispositions du Décret n°2012-172 du 3 février**

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**La dose intensité relative d'azacitidine influe-t-elle sur la survie globale des patients atteints de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës myéloïdes : étude rétrospective sur 61 patients traités au Centre Hospitalier du Mans selon l'AMM.**

-----  
Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Nantes

Membres du jury : Mme Lobna JEMOUR, Pharmacien, Le Mans

M. Kamel LARIBI, Médecin Hématologue, Le Mans

M. Nicolas CLERE, Maître de conférences en Pharmacologie, Angers

# Remerciements

À Monsieur le Professeur Alain PINEAU, pour avoir accepté de présider le jury de mon mémoire de DES pour ce retour aux sources nantaises. Veuillez recevoir, l'expression de mon profond remerciement.

À Madame Lobna JEMOUR, pour avoir accepté d'être mon encadrant à la pharmacie et pour ton aide appréciable au bon moment. Merci également pour cet enseignement inattendu : ne jamais oublier de mettre à jour son CV ! Un grand merci à toi.

À Monsieur Kamel LARIBI, pour son aide précieuse apportée tout au long de ce travail, ses remarques constructives et son expérience partagée au fur et à mesure de l'avancement de cette étude. Merci beaucoup.

À Monsieur Nicolas CLERE, pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

À Madame Catherine NAVEAU, qui a soutenu ce travail depuis le tout début et pour la confiance qui m'a été faite durant cette année et celles à venir. Sois assurée de mes remerciements sincères.

À l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans et plus particulièrement à celle de la pharmacotechnie ainsi que Sandrine et Audrey, les attachées de recherche clinique stagiaires, qui m'ont beaucoup apporté dans mon travail au quotidien.

À mes amies de la fac (Lolo, Mémé et Zouzou...), aux internes sans qui cette expérience aurait été bien différente. Merci aux Nantais (Anaïs, Clem, François, Hélène, Nico...), aux Angevins (Anne-Lise, Claire, Ingrid, Jérémy et Pauline) et à la Mancelle (Sophie). À Gigi, une amitié est née en PV.

À mes amies de toujours, Lolo, Gwen, Ju avec qui tellement de moments précieux ont été partagés bien avant et pendant mes études (et après c'est certains !). Presque tout a commencé par un sport, le basket, j'en suis (malheureusement ?) la seule rescapée.

Justement un grand merci à la waka team pour tous ces moments de détente sportives et surtout amicales et à la NDC qui m'a accueillie sur Angers.

À ma famille : à mon père, Didier, qui répond présent dès que j'en ai besoin, merci pour ton soutien. À ma sœur, Coralie, qui m'a suivie dans le domaine de la santé ainsi qu'à son mari, Manu (et à ma petite nièce ??). À mon autre sœur, Patricia, que les conversations médicales à table ont écœurée (c'est sûr que la chimie analytique, quantique... c'est plus compréhensible) et son chéri, Marin.

À ma deuxième famille, Bruno, Véro, Marie et Victoire, merci pour votre accueil, votre bienfaisance et tous ces bons moments passés ensemble.

À Tristan, mon homme, pour ce long chemin déjà parcouru : mon concours de P1, le tien, des examens, des examens, mon concours de l'internat, le tien, ma thèse, la tienne (bientôt ?!). Il n'aurait pas été le même sans toi. Merci pour tout le soutien que tu as pu m'apporter, pour ton amour et tout ce qui n'appartient qu'à nous.

À la mémoire de ma mère, Florence, tu m'as tellement apporté...

# Sommaire

Remerciements .....	1
Sommaire .....	3
Liste des abréviations .....	5
Liste des tableaux .....	7
Liste des figures .....	8
Liste des annexes.....	9
Introduction.....	10
I. Les syndromes myélodysplasiques.....	11
A. Définition.....	11
B. Épidémiologie.....	11
C. Étiologie.....	12
D. Physiopathologie .....	13
1. Clonalité.....	13
2. Mutation.....	14
3. Modifications épigénétiques .....	14
a) Méthylation de l'ADN.....	15
b) Modifications des histones.....	16
4. Apoptose .....	17
5. Transformation des SMD en LAM .....	17
E. Classification.....	18
1. FAB.....	18
2. OMS 2001 .....	19
3. OMS 2008 .....	20
F. Diagnostic.....	22
1. Circonstances de découverte .....	22
2. Interrogatoire .....	22
3. Clinique.....	22
4. Examens complémentaires .....	23
a) L'hémogramme .....	23
b) Le myélogramme .....	24
c) L'étude cytogénétique.....	25
G. Pronostic.....	27
1. Score IPSS .....	27
2. L'IPSS révisé .....	29
3. Autres paramètres pronostiques à prendre en compte .....	30
a) L'âge.....	30
b) Les comorbidités .....	30
H. Critères de réponse .....	32

I.	Traitement.....	33
1.	Principe.....	33
2.	Syndromes myélodysplasiques de bas grade.....	33
a)	Traitement de l'anémie.....	33
b)	Traitement de la thrombopénie.....	34
c)	Traitement de la neutropénie.....	35
d)	Autres traitements.....	35
3.	Syndromes myélodysplasiques de haut grade.....	35
a)	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	36
b)	Les agents hypométhylants.....	37
4.	Traitements en cours d'essais.....	38
II.	L'Azacitidine.....	39
A.	Structure chimique.....	40
B.	Mécanisme d'action.....	40
C.	Propriétés pharmacocinétiques.....	41
D.	Indications et posologies.....	42
E.	Tolérance.....	43
F.	Données économiques.....	45
G.	Résultats dans les essais thérapeutiques.....	46
III.	Etude rétrospective au Centre Hospitalier du Mans.....	48
A.	Matériel et Méthodes.....	48
1.	Design de l'étude.....	48
2.	Patients.....	49
3.	Analyse statistique.....	49
B.	Résultats.....	50
1.	Caractéristiques des patients constituant la cohorte.....	50
2.	Arrêt de l'azacitidine.....	54
3.	Réponse au traitement.....	55
4.	Dose intensité relative et survie.....	57
5.	Analyse univariée.....	59
6.	Analyse multivariée.....	61
C.	Discussion.....	62
	Conclusion.....	66
	Annexe 1 : Critères de réponses selon IWG 2006.....	67
	Annexe 2 : check-list de recueil des données patients.....	69
	Bibliographie.....	70

## Liste des abréviations

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AREB** : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos
- ARN** : Acide Ribonucléique
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BOM** : Biopsie Ostéo-Médullaire
- CRP** : Protéine C Réactive
- CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques
- DIR** : Dose Intensité Relative
- DNMT** : DNA Méthyl Transférase
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- EMEA** : Agence Européenne du Médicament
- EPO** : Erythropoïétines
- EPPI** : Eau Pour Préparations Injectables
- FAB** : Franco-Américano-Britannique
- FDA** : Food and Drug Administration
- FISH** : Fluorescent In Situ Hybridization
- G-CSF** : Granulocytes Colony Stimulating Factor
- GHS** : Groupes Homogènes de Séjour
- GST** : Glutathion S-transférase
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IPSS** : International Prognostic Scoring System
- IWG** : International Working Group
- LAM** : Leucémie Aiguë Myéloïde
- LDH** : Lactates DésHydrogénases
- LMMC** : Leucémie MyéloMonocytaire Chronique
- LPDC** : Leucémie dérivée des Cellules Dendritiques Plasmocytoïdes
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**NFκB** : Nuclear Factor kappa of B cells  
**PINI** : Prognostic Inflammatory and Nutritional Index  
**PS** : Performance Status  
**RC** : Réponse Complète  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RP** : Réponse Partielle  
**RR** : Risque Relatif  
**SC** : Surface Corporelle  
**SMD** : Syndromes MyéloDysplasiques  
**SMR** : Service Médical Rendu  
**SULT** : SULfoTransférase  
**T2A** : Tarification À l'Activité  
**UGT** : Uridine diphosphate-Glucuronyl-Transférase

# Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION FAB DES SMD (BEYNE-RAUZY O., ET AL. 2007) <sup>42</sup> .....	18
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION OMS 2001 DES SMD (BEYNE-RAUZY O., ET AL. 2007) <sup>42</sup> .....	19
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION OMS 2008 DES SMD (ANDRIEU V., ET AL 2009) <sup>46</sup> .....	20
TABLEAU 4 : PERFORMANCE STATUS DE L'OMS <sup>49</sup> .....	23
TABLEAU 5 : SCORE PRONOSTIC INTERNATIONAL DES SMD (IPSS) (BEYNE-RAUZY O., ET AL. 2007) <sup>42</sup> .....	28
TABLEAU 6 : SCORE PRONOSTIC REVISE (IPSS-R) D'APRES GREENBERG PL, ET AL. <sup>57</sup> .....	29
TABLEAU 7 : NOMBRE DE POINT ATTRIBUES AUX COMORBIDITES DANS LE CALCUL DU SCORE DE CHARLSON (NEUZILLET Y. 2009) <sup>64</sup> .	31
TABLEAU 8 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE RETROSPECTIVE.....	51
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE RETROSPECTIVE .....	53
TABLEAU 10 : CAUSES D'ARRET DE L'AZACITIDINE.....	54
TABLEAU 11 : REPONSES AU TRAITEMENT PAR AZACITIDINE.....	55
TABLEAU 12 : DONNEES OBTENUES APRES D'UN TEST LOG-RANK POUR COMPARER LES DIR.....	57
TABLEAU 13 : RESULTATS DE L'ANALYSE UNIVARIEE DE DIFFERENTES VARIABLES SUR LA SURVIE GLOBALE.....	60
TABLEAU 14 : RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE SUR LA SURVIE GLOBALE SELON LES VARIABLES TESTEES.....	61

# Liste des figures

FIGURE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (P. FLANDRIN. 2007) .....	13
FIGURE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ÉVOLUTION DES SMD EN LAM (ISSA JP. 2013) <sup>26</sup> .....	16
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DE LA CLASSIFICATION DES SMD (FENAU P., ET AL 2012) <sup>48</sup> .....	21
FIGURE 4 : COURBE DE SURVIE EN FONCTION DES COMORBIDITES ÉVALUÉES PAR LE SCORE ACE-27 (NAQVI K., ET AL 2011) <sup>60</sup> .....	30
FIGURE 5 : SCHEMA DE LA MOLECULE D'AZACITIDINE (LEONE G., ET AL. 2002) <sup>89</sup> .....	40
FIGURE 6 : COURBES DE SURVIE GLOBALE COMPARANT LES PATIENTS AYANT UNE SC < OU ≥ A 1,9M <sup>2</sup> .....	52
FIGURE 7 : COURBE DE SURVIE GLOBALE DE LA COHORTE DE L'ÉTUDE D'APRES L'ESTIMATION DE KAPLAN- MEIER.....	57
FIGURE 8 : COURBES DE SURVIE GLOBALE COMPARANT LES DIR < ET ≥ 80 % SUR LA PERIODE S0-S48.....	58
FIGURE 9 : COURBES DE SURVIE GLOBALE COMPARANT LES DIR < ET ≥ 80 % SUR LA PERIODE S49-S72.....	58
FIGURE 10 : COURBES DE SURVIE GLOBALE COMPARANT LES DIR < ET ≥ 80 % SUR LA PERIODE S24 - S48 .....	59

## Liste des annexes

ANNEXE 1 : CRITERES DE REPONSES SELON IWG 2006 .....	67
ANNEXE 2 : CHECK-LIST DE RECUEIL DES DONNEES PATIENTS .....	69

# Introduction

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe d'hémopathies malignes caractérisées par des cytopénies périphériques et une progression fréquente vers une leucémie aiguë. Il n'existe aujourd'hui qu'un seul traitement : la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Mais, la population atteinte de ces pathologies est majoritairement âgée et très peu peuvent en bénéficier. L'arrivée des molécules hypométhylantes en 2005 a amélioré la prise en charge médicale de ces patients. L'une d'elle, l'azacitidine (Vidaza®), a permis d'obtenir une augmentation significative de leur survie. Ce traitement repose sur des injections quotidiennes pendant sept jours, ceci tous les mois. De par l'organisation de l'accueil des patients en hôpital de jour (fermé le weekend), la plupart des patients sont pris en charge selon un schéma de type cinq jours de traitement, deux jours de repos et deux jours de traitement (5-2-2). Ce schéma ainsi que celui raccourci à cinq jours par cycle a été peu étudié, mais aucun résultat concret et concordant n'en est sorti.

La monographie spécifie qu'il est recommandé d'administrer au moins six cycles de traitement car l'amélioration de la survie globale est apparue après trois cures et une grande partie des patients a obtenu une réponse hématologique après six cycles. Il est également précisé que le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient (ou jusqu'à progression de la maladie). Hors ce traitement a un coût élevé pour la société de par le prix de la molécule mais aussi de par celui des transports qui amènent quotidiennement pendant sept jours le patient à l'hôpital pour recevoir ces injections. En outre, ces sept trajets allers et retours mensuels peuvent s'avérer lourd pour des personnes âgées malades ne vivant pas à côté de l'hôpital. Afin de motiver les patients répondeurs à ne pas arrêter leur traitement, il a été proposé à certains patients du centre hospitalier du Mans répondant au traitement de passer de sept à cinq jours mensuels ou d'espacer les cures lorsque douze cycles ont été réalisés. Cette pratique pour le confort du patient est-elle délétère pour lui ? Pourrait-elle être généralisée à l'ensemble de la population traitée s'il s'avère qu'elle n'a pas d'incidence sur la survie ? Afin de commencer à répondre à cette question une étude rétrospective réalisée sur l'ensemble des patients traités par azacitidine au centre hospitalier du Mans comparant la survie des patients ayant reçu la totalité de leur traitement à ceux en ayant reçu une moindre dose intensité a été réalisée.

# I. Les syndromes myélodysplasiques

## A. Définition

Les Syndromes MyéloDysplasiques (SMD) sont un ensemble hétérogène d'hémopathies myéloïdes malignes caractérisées par une hématopoïèse inefficace.<sup>1,2</sup> Il est observé un envahissement des tissus médullaires par les cellules précurseurs ne pouvant arriver à maturation (blastes) et un déficit cellulaire quantitatif pouvant toucher les trois lignées sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes.<sup>1,3</sup>

Environ 30 % des SMD vont progresser en Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), c'est pourquoi on parle aussi d'état pré-leucémique.<sup>4,5</sup>

## B. Épidémiologie

Les syndromes myélodysplasiques sont les hémopathies malignes avec l'âge médian le plus élevé : 78 ans chez l'homme et 81 ans chez la femme.<sup>6</sup> Que ce soit dans les études réalisées en France ou aux États-Unis, une prédominance masculine est mise en évidence avec un sex-ratio estimé à 1.5.<sup>6-8</sup>

L'incidence des SMD est relativement variable suivant les études. Ceci peut s'expliquer par le manque d'harmonisation d'enregistrement des données et la subjectivité des critères utilisés pour le diagnostic des SMD. En France, une étude s'intéressant à l'évolution de l'incidence des hémopathies malignes depuis 1980 a été publiée en 2012.<sup>6</sup> Entre 2003 et 2008, d'après le registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie, le taux d'incidence était de 3 à 5/ 100 000 habitants, soit 2500 nouveaux diagnostics par an en France.<sup>7</sup>

En outre, différentes études suggèrent que l'incidence des SMD est sûrement sous-estimée car des patients qui ont une anémie inexpliquée peuvent avoir un SMD mais ne pas être diagnostiqués comme tel.<sup>4,9</sup>

La fréquence des SMD augmente avec l'âge, on peut donc s'attendre à ce que leur incidence croît avec l'augmentation de l'espérance de vie.<sup>10</sup>

Les SMD sont ainsi très rares chez les enfants, ils représentent moins de 5 % des pathologies hématologiques néoplasiques des enfants de moins de 14 ans.<sup>11</sup> Dans cette population, le caryotype anormal le plus fréquemment observé est la monosomie 7.

Les patients présentant un SMD ont une survie moindre que les personnes du même âge n'ayant pas de SMD avec une survie relative à 3 ans de 45 %.<sup>12</sup> La survie relative à 5 ans est de 30 % en Europe et de 37 % en France.<sup>13</sup> Il faut noter que la grande majorité des patients atteints de SMD meurent de causes intrinsèques à la maladie et non en raison de la progression en LAM.<sup>14</sup> Ceci a des implications importantes pour le développement de thérapies dans les syndromes myélodysplasiques.

### ***C. Étiologie***

La cause des syndromes myélodysplasiques est le plus souvent inconnue. Ils peuvent être primaires (SMD *de novo*) ou secondaires à une exposition à des substances toxiques pour la moelle osseuse. Cette exposition peut être d'origine professionnelle (benzène<sup>15</sup>, radiations ionisantes<sup>16</sup>, produits utilisés dans l'agriculture), environnementale ou thérapeutique. Dans 10 à 20 % des cas, c'est une chimiothérapie antérieure à base d'alkylants (cisplatine, busulfan), d'analogues de purine (fludarabine, 6-mercaptopurine), d'inhibiteurs de topoisomérases II (epirubicine, etoposide) qui en serait l'étiologie.<sup>17</sup>

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre consommation de tabac et SMD. Une méta-analyse regroupant 10 études cas-témoins a confirmé ce lien.<sup>18</sup> Une personne ayant fumé au moins 1,5 paquet-années présente une augmentation de risque de présenter un SMD de 45 %. La même étude n'a en revanche pas montré de relation entre la consommation d'alcool ou l'alimentation et les SMD. L'obésité, quant à elle, est considérée comme un facteur de risque lorsque l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est supérieur à 30.<sup>15</sup>

## D. Physiopathologie

Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies caractérisées par la prolifération clonale d'une Cellule Souche Hématopoïétique (CSH). Une partie des SMD vont évoluer vers la leucémie aiguë myéloïde. Leur physiopathologie n'est pas totalement élucidée voire elle s'oppose entre le début et l'évolution leucémique de la maladie. Divers événements contribuent aux anomalies rencontrées : influence d'un microenvironnement médullaire anormal, anomalies chromosomiques ou moléculaires, modifications épigénétiques...<sup>19</sup>

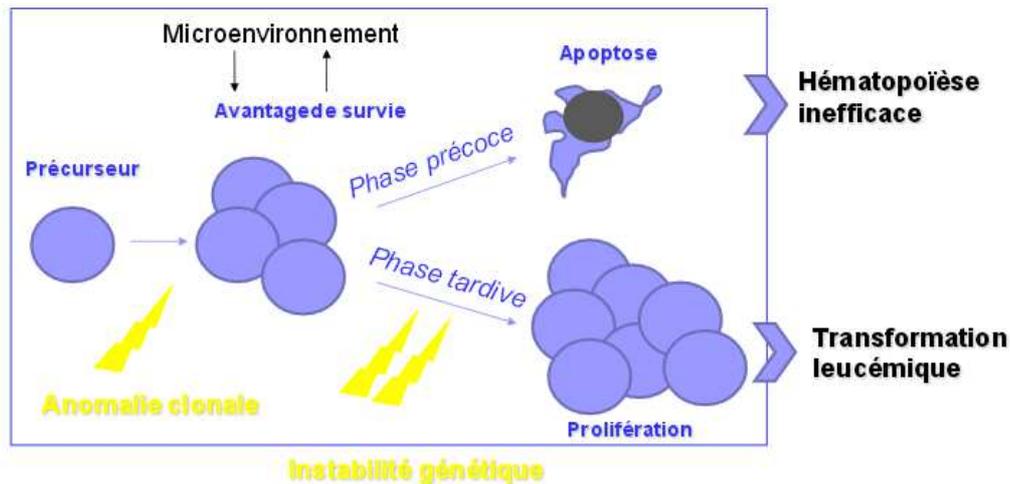


Figure 1 : Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (P. Flandrin. 2007)

### 1. Clonalité

Pour une raison encore mal élucidée (toxiques chimiques, radiations ionisantes, mutations endogènes aléatoires...) une première anomalie d'origine génétique va toucher une CSH normale lui conférant un avantage de croissance par rapport aux autres cellules de la moelle osseuse.<sup>1,20,21</sup> Le rôle majeur de l'apparition d'un clone dans la physiopathologie des SMD est souligné par Tefferi *et al.*<sup>19</sup> qui considère que ce phénomène est le mécanisme initial de survenue de la maladie. Les cellules filles (porteuses d'anomalies morphologiques et fonctionnelles) dérivant de cette cellule souche anormale vont proliférer et envahir la moelle osseuse. Mais celle-ci présentant une sur-activation anormale des voies constitutives apoptotiques, il en résulte des cytopénies périphériques contrastant avec une richesse médullaire.<sup>1,20</sup>

## 2. Mutation

Les SMD ont un phénotype associant des dysplasies et une apoptose excessive des précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Une instabilité génomique est mise en évidence dans ces pathologies qui se traduit par une instabilité chromosomique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN). Le lien entre les anomalies chromosomiques récurrentes (délétions, amplifications, translocations) retrouvées au cours des SMD et le phénotype n'est pas élucidé à ce jour. Ces anomalies seront traitées par la suite. Des anomalies moléculaires ont également été observées au cours des SMD plus fréquemment au stade de la transformation en leucémie aiguë myéloïde. Ces anomalies moléculaires peuvent altérer le transport des protéines et des Acides RiboNucléiques (ARN), la biogenèse des ribosomes, la transcription, la signalisation induisant la prolifération de cellules mal différenciées, un stress cellulaire et une apoptose.<sup>22</sup>

De nombreuses mutations géniques récurrentes ont été rapportées ces dernières années dans les SMD avec une fréquence de 1 à 35 %. Les gènes mutés sont des facteurs de transcription (gène suppresseur de tumeur TP53, P15), des oncogènes, et la plupart sont impliqués dans la régulation des modifications épigénétiques : méthylation de l'ADN (TET2, DNMT3A), modifications covalentes d'histone (ASXL1).

Par exemple, le facteur de transcription p53 (codé par le gène *TP53*) régule certaines fonctions cellulaires importantes en réponse à différents types de stress (dommage de l'ADN, hypoxie, perturbation du cycle cellulaire). En réponse à ces signaux et en fonction de leur type et de leur importance, il peut induire un simple arrêt de prolifération pour réparer l'ADN, une sénescence cellulaire prolongée, voire la mort cellulaire programmée par apoptose. Si on exclut la protéine p53, la cellule ne peut plus répondre à l'ensemble des stress et aucun arrêt du cycle cellulaire ou apoptose n'est observé. Les mutations de *TP53* sont parmi les plus anciennes décrites dans les SMD, leur fréquence serait de 5 à 10 %.

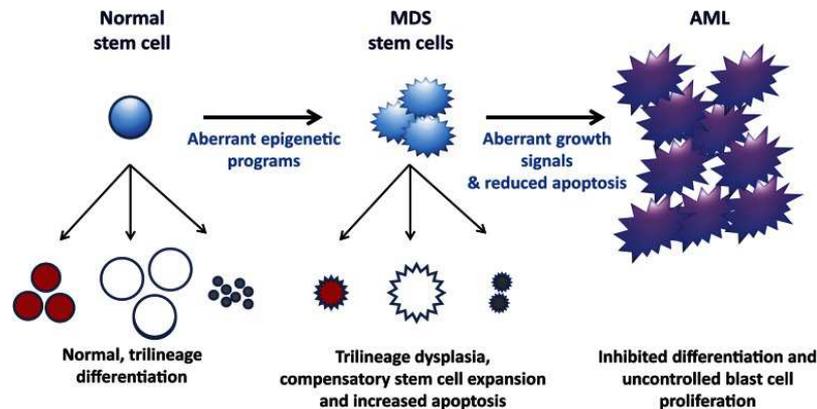
## 3. Modifications épigénétiques

Les mutations géniques mises en évidence dans les SMD sont impliquées entre autres dans la régulation des modifications épigénétiques. L'épigénétique correspond aux mécanismes de régulation normale de l'expression des gènes (modification de celle-ci) qui est transmissible lors de la division mitotique sans altérations de la séquence nucléotidique

(ADN). Les modifications épigénétiques sont donc des informations transmises lors de la division cellulaire mais qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN génomique. Elles peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement ou du fait de la présence d'un allèle particulier. Elles incluent la méthylation des cytosines de l'ADN et les modifications des protéines histones liées à l'ADN (acétylation et méthylation). L'intérêt porté à ces modifications dans les cancers, et notamment dans les SMD, est fourni par des résultats de recherche fondamentale suggérant que l'altération de l'état épigénétique d'une cellule peut être oncogénique (via la baisse de la production de protéines suppressives de tumeurs)<sup>23</sup> par les résultats intéressants obtenus en clinique avec des agents thérapeutiques ciblant la méthylation de l'ADN.<sup>24</sup>

### **a) Méthylation de l'ADN**

L'addition d'un groupe méthyle sur un résidu cytosine de l'ADN a des conséquences génétiques et épigénétiques, influant sur la différenciation et le développement cellulaire normal mais également sur le processus de leucémogénèse. Cette méthylation est catalysée par une DNA Méthyl Transférase (DNMT). Les résidus cytosines, cibles de ces enzymes, sont relativement rares sur l'ensemble du génome, ils ont été remplacés au cours de l'évolution par des bases thymines. Leur présence est restreinte aux séquences promotrices de la moitié des gènes humains, où on les retrouve associés à un résidu guanine formant un « îlot CpG » (pour cytosine-guanosine) qui a un rôle de régulateur transcriptionnel.<sup>25</sup> La méthylation de ces derniers entraîne une modification conformationnelle de la chromatine qui devient compacte et dont la conséquence fonctionnelle est une inhibition de l'expression génique. Dans les SMD, les régions promotrices de certains gènes bien identifiés (gènes suppresseurs de tumeur) présentent une hyperméthylation aberrante alors que le génome est dans son ensemble sous une forme hypométhylée.<sup>26-28</sup> Cette addition covalente anormale est plus fréquente dans les SMD de haut risque et en progression.<sup>29</sup> Une étude publiée en 2009 a d'ailleurs souligné le rôle de la méthylation de l'ADN dans le mécanisme de progression des SMD en LAM.<sup>29</sup> Il n'est pas encore défini si cette méthylation est le résultat des changements génétiques observés dans les SMD ou si elle se développe en même temps.<sup>26</sup>



**Figure 2 : Physiopathologie de l'évolution des SMD en LAM (Issa JP. 2013)<sup>26</sup>**

Une des anomalies épigénétiques la mieux étudiée dans les SMD est l'hyperméthylation du promoteur du gène suppresseur de tumeur CDKN2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B) qui code pour la protéine p15INK4b qui est un régulateur négatif du cycle cellulaire, c'est-à-dire qu'elle induit le processus apoptotique lorsqu'une anomalie est détectée.<sup>30,31</sup> Cette hyperméthylation aboutit à une inhibition totale de l'expression de CDKN2B et concourt à la dérégulation du cycle et à la prolifération cellulaire qui pourraient participer à la progression des SMD. Cette hyperméthylation est retrouvée dans 30 à 50 % des formes, essentiellement celles de haut risque, mais elle peut aussi être acquise lors de la progression de la maladie.<sup>32-</sup>

34

Ces modifications épigénétiques de gènes suppresseurs de tumeur constituent le rationnel scientifique pour l'utilisation d'agents hypométhylants inhibiteurs des DNMT dans les SMD de haut risque et les LAM (5-azacitidine et 5-aza-2'-déoxycytidine).

## **b) Modifications des histones**

La méthylation des îlots CpG est insuffisante pour expliquer, seule, une répression transcriptionnelle. Les modifications covalentes des histones (acétylation, méthylation...) représentent une autre classe d'événements épigénétiques impliqués dans la régulation transcriptionnelle.

Les histones sont de petites protéines qui, associées à l'ADN, forment le nucléosome qui représente le premier niveau de compaction de l'ADN dans le noyau des cellules. Elles jouent un rôle dans la structure du nucléosome, mais régulent également la transcription des gènes. Leur modification peut entraîner une non-transcription donc l'inhibition du gène concerné.

## 4. Apoptose

L'apoptose est un mode de régulation négative de l'hématopoïèse normale. Il a d'abord été mis en évidence que l'hématopoïèse inefficace des SMD était en partie due à une apoptose intra médullaire accrue des précurseurs de la moelle.<sup>35</sup> Cette notion a été complétée par la suite car les anomalies de l'apoptose observées dans les SMD sont de deux niveaux : elle est augmentée dans les stades précoces de la maladie et dans les SMD de bas risque tandis qu'elle est diminuée dans les stades plus avancés et dans les SMD de haut risque.<sup>30,36</sup> Ainsi, la dérégulation de l'apoptose due à un déséquilibre entre des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques, constitue un mécanisme majeur dans l'apparition et la progression de la pathologie.

Aucune mutation récurrente d'un gène exclusivement pro ou anti-apoptotique n'ayant encore été décrites dans les SMD, il est possible qu'ils ne soient pas la cible directe, mais la conséquence de mutations affectant des voies de signalisation analogues.

## 5. Transformation des SMD en LAM

Les LAM secondaires à une myélodysplasie sont généralement le fruit de pertes de matériaux chromosomiques (délétions) accumulées sur plusieurs années et d'un changement de régulation de l'apoptose des blastes.<sup>37</sup> Des mutations secondaires inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs et procurent aux cellules malignes (présentant un blocage de la différenciation cellulaire à un stade précoce de maturation) un avantage prolifératif. Au stade de LAM, l'excès de prolifération est supérieur à l'excès d'apoptose.<sup>38</sup>

Le NFκB (Nuclear Factor kappa of B cells) est un facteur de transcription qui régule l'expression de plusieurs gènes anti-apoptotiques.<sup>30</sup> Il est mis en cause dans de nombreux cancers où sa voie est activée. Sa surexpression peut donc être liée à la diminution de l'apoptose retrouvée dans les LAM. En outre, il a été montré que la voie NFκB était activée dans les CSH de patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut grade mais pas chez ceux ayant un SMD de faible grade.<sup>39</sup> Des molécules inhibitrices de la voie NFκB pourraient constituer une nouvelle stratégie thérapeutique.

## E. Classification

Les syndromes myélodysplasiques représentent un groupe d'hémopathies malignes. L'hétérogénéité de cette famille de pathologies explique les difficultés rencontrées pour l'établissement de catégories ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques communes. Les termes historiques « pré leucémie » ou « leucémie subaiguë » ou « leucémie atypique » ont été utilisés pour définir les SMD, puis l'importance d'un langage commun est apparue, conduisant à la première classification internationale.

### 1. FAB

En 1976, la classification des leucémies aiguës éditée par un groupe coopératif Franco-Américano-Britannique (FAB) décrit deux formes de syndromes myélodysplasiques : l'Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos (AREB) et la Leucémie MyéloMonocytaire Chronique (LMMC).<sup>40</sup>

La première classification (FAB) spécifique des SMD a été éditée en 1982. Celle-ci se base sur la présence d'anomalies morphologiques et de cytopénies sanguines et médullaires pour classer les SMD en 5 catégories diagnostic.<sup>41</sup>

	Sang	Moelle
<b>AR</b>	Blastes < 1 %	Blastes < 5 %
<b>ASIA</b>	Blastes < 1 %	Blastes < 5 % Sidéroblastes en couronne > 15 %
<b>AREB</b>	Blastes < 5 %	5 % < blastes < 20 %
<b>AREB-t</b>	Blastes > 5 %	20 % < blastes < 30 % Corps d'Auer
<b>LMMC</b>	Blastes < 5 % Monocytose sanguine > 1 x 10 <sup>9</sup> /L	Blastes < 20 % Précurseurs monocytaires dystrophiques

AR : anémie réfractaire ; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastos ;  
AREB-t : anémie réfractaire avec excès de blastos en transformation ;  
ASIA : anémie sidéroblastique idiopathique acquise ; LMMC : leucémie  
myélomonocytaire chronique.

**Tableau 1 : Classification FAB des SMD (Beyne-Rauzy O., et al. 2007)<sup>42</sup>**

Cette classification est utilisée jusqu'en 2001, date à laquelle apparaît celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, WHO en anglais) qui prend en compte les progrès dans le domaine des explorations cytogénétiques.

## 2. OMS 2001

Cette nouvelle classification introduit le syndrome 5q comme nouveau groupe, scinde les AREB en deux en fonction du nombre de blastes médullaires et les LMMC sont classées au sein des formes frontières (syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs). Le seuil blastique pour le diagnostic des LAM est abaissé à 20 %, les AREB-t (transformées) disparaissent donc pour entrer dans la classification des leucémies aiguës<sup>43</sup>

	Sang	Moelle
AR (sans sidéroblastes) = AR	Anémie	Blastes < 5 %, dysplasie érythroïde isolée
AR avec sidéroblastes = ARS	Anémie	Blastes < 5 %, dysplasie érythroïde isolée > 15 % de sidéroblastes en couronne
CRDM	Cytopénies	Blastes < 5 %, dysplasie de 2 ou 3 lignées
CRDM avec sidéroblastes	Cytopénies	Blastes < 5 %, dysplasie de 2 ou 3 lignées > 15 % de sidéroblastes en couronnes
AREB (AREB-1 et AREB-2)	Cytopénies Blastes < 5 % < 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes	AREB-1 5% ≤ blastes < 10 % AREB-2 10 % ≤ blastes < 20 %
Syndrome 5q <sup>-</sup>	Anémie Plaquettes normales ou élevées	Dysmégacaryopoïèse délétion isolée du 5q Blastes < 5 %
SMD inclassable		Blastes < 20 %

AR : anémie réfractaire sans ou avec sidéroblastes en couronne (ARS) ; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes ; CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée ; SMD : syndrome myélodysplasique.

**Tableau 2 : Classification OMS 2001 des SMD (Beyne-Rauzy O., et al. 2007)<sup>42</sup>**

Bien que cette classification semble améliorer l'homogénéité entre les différentes catégories en terme de pronostic et de risque d'acutisation, des critiques concernant notamment le nombre important de patients classés dans le groupe « SMD inclassable » sont émises.<sup>44</sup>

Le développement et l'introduction récente de nouveaux traitements incitent à élaborer des classifications de plus en plus performantes pour comparer les études testant ces molécules et pour traiter des patients présentant les mêmes caractéristiques. La classification doit permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, pour ce qui est de la survie ou de la transformation en LAM et aussi de réponse au traitement et de qualité de vie. Cela a conduit l'OMS à affiner en 2008 les critères de la précédente classification.

### 3. OMS 2008

La classification des syndromes myélodysplasiques OMS de 2008<sup>45</sup> est, à ce jour, la classification de référence.

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (RCUD) • Anémie réfractaire (RA) • Neutropénie réfractaire (RN) • Thrombopénie réfractaire (RT)	• Cytopénie isolée ou bicytopénie* • Absence ou rares blastes (< 1 %)	• Dysplasie unilignée ≥ 10 % des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques • < 5 % blastes** • < 15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS)	• Anémie • Pas de blastes	• Dysplasie érythroïde isolée • ≥ 15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne • < 5 % blastes**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignée (CRDM)	• Cytopénie (s) • Absence ou rares blastes (< 1 %) • Pas de corps d'Auer*** • < 1 x 10 <sup>9</sup> /L monocytes	• Dysplasie ≥ 10 % des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégakaryocytaire) • < 5 % blastes** • Pas de corps d'Auer*** • ± 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	• Cytopénie (s) • < 5 % blastes • Pas de corps d'Auer*** • < 1 x 10 <sup>9</sup> /L monocytes	• Dysplasie uni ou multilignée • 5-9 % blastes • Pas de corps d'Auer***
Anémie réfractaire avec excès de blastes -2 (AREB-2)	• Cytopénie (s) • 5-19 % blastes • Corps d'Auer ± *** • < 1 x 10 <sup>9</sup> /L monocytes	• Dysplasie uni ou multilignée • 10-19 % blastes • Corps d'Auer ±***
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	• Cytopénies • <1 % blastes	• Dysplasie évidente dans moins de 10 % des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes • < 5 % blastes
Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	• Anémie • Généralement plaquettes normales ou augmentées • Absence ou rares blastes (< 1 %)	• Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé • < 5 % blastes • Anomalie cytogénétique isolée del(5q) • Pas de corps d'Auer***

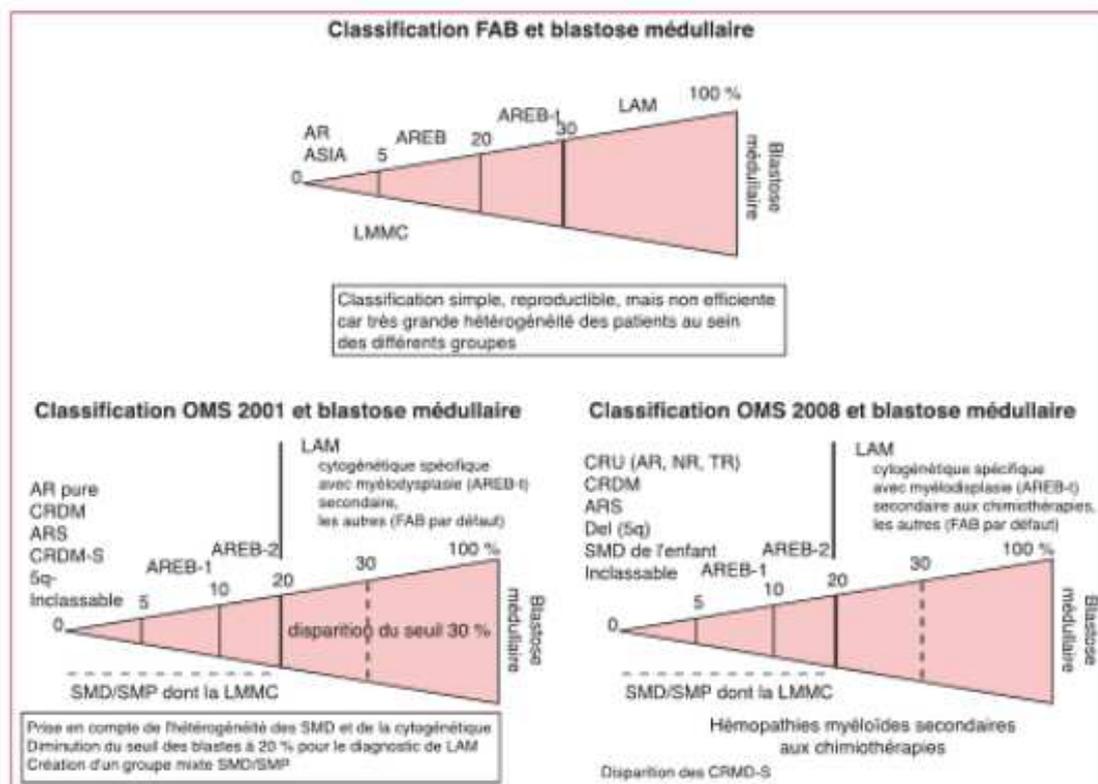
\* Une bicytopénie peut parfois être observée. Les cas avec pancytopénie sont classés en syndrome myélodysplasique inclassable (MDS-I).  
 \*\* Si le pourcentage de blastes médullaire est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulant est compris entre 2 % et 4 %, le diagnostic est celui d'anémie réfractaire avec excès de blaste de type 1.  
 Si le pourcentage de blastes médullaires est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulant est de 1 %, le diagnostic est celui de syndrome myélodysplasique inclassable.  
 \*\*\* Les cas avec corps d'Auer, < 5 % blastes circulant et < 10 % de blastes médullaires doivent être classés comme anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2.

**Tableau 3 : Classification OMS 2008 des SMD (Andrieu V., et al 2009)<sup>46</sup>**

Cette classification intègre une combinaison d'anomalies morphologiques, génétiques et des caractéristiques cliniques.<sup>47</sup>

Comme nouveauté, on pourra citer la présence de corps d'Auer orientant le diagnostic vers une AREB de type 2, le nombre de blastes circulants (et non plus seulement médullaires) pouvant aussi définir les AREB 1 et 2 ...

L'évolution de la classification des syndromes myélodysplasiques est schématisée sur la figure page suivante.



AR : anémie réfractaire ; ASIA : anémie sidérolastique idiopathique acquise ; AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes ; AREB-t : AREB en transformation ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; CRU : cytopénie réfractaire unilignée ; CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée ; ARS : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne ; CRDM-S : CRDM avec sidéroblastes en couronne ; 5q- : syndrome 5q ; NR : neutropénie réfractaire ; TR : thrombopénie réfractaire ; SMD del(5q) : SMD avec del(5q) isolée ; SMP : syndromes myéloprolifératifs ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique.

Figure 3 : Evolution de la classification des SMD (Fenaux P., et al 2012)<sup>48</sup>

## ***F. Diagnostic***

### **1. Circonstances de découverte**

Le patient est souvent adressé par son médecin traitant suite à l'installation chronique d'une ou de plusieurs cytopénies. Le syndrome anémique est présent dans 85 % des syndromes myélodysplasiques et représente dans la plupart des cas l'élément permettant sa découverte. L'existence d'un syndrome hémorragique ou d'une splénomégalie peuvent également être révélatrice de la maladie.

### **2. Interrogatoire**

L'interrogatoire est un temps important du diagnostic. Il doit permettre d'apprécier l'état général du patient pour l'évaluation de l'indice de performance (Performance Status), de recenser ses antécédents onco-hématologiques et les traitements reçus à cet égard, l'exposition à des toxiques en particulier d'origine professionnelle et les antécédents familiaux de cancer. Il convient de s'intéresser à l'ancienneté des cytopénies pour rechercher des arguments en faveur d'un SMD antérieur et ainsi apprécier son évolutivité. L'existence d'une fratrie doit être recherchée chez les sujets susceptibles de recevoir une allogreffe de moelle, les antécédents transfusionnels et vaccinaux doivent également être répertoriés.

### **3. Clinique**

Les manifestations cliniques d'insuffisance médullaire sont en général :

- Un syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie, céphalées, vertige, pâleur cutanéomuqueuse...
- Un syndrome infectieux : fièvre isolée, infections persistantes habituellement liées à des bactéries mais parfois d'origine fongique
- Un syndrome hémorragique : saignements extériorisés ou non, caractérisés par leur survenue spontanée et leur répétition. Pour que celui-ci apparaisse, le nombre de plaquettes doit être inférieur à 80 G/L. Il est habituellement modéré au diagnostic.

L'examen clinique ne montre pas de syndrome tumoral excepté dans certaines LMMC (splénomégalie, adénopathies périphériques). Des manifestations systémiques et auto-immunes (vascularites cutanées, manifestations articulaires, colite inflammatoire) peuvent aussi être détectées au cours des SMD.

Le Performance Status (PS) est une notation permettant de quantifier l'état général des patients cancéreux ainsi que leurs activités du quotidien. Le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) également appelé score OMS, est beaucoup utilisé et comporte cinq stades.

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Tableau 4 : Performance Status de l'OMS<sup>49</sup>

## 4. Examens complémentaires

### a) L'hémogramme

L'observation d'une ou de plusieurs cytopénies chroniques (supérieures à 6 mois) de causes inexpliquées oriente le diagnostic. La principale anomalie retrouvée est une anémie macrocytaire, normochrome et arégénérative isolée. Une neutropénie (dans 30 à 50 % des cas) et une thrombopénie (dans 30 % des cas) peuvent y être associées dans un tableau de bicytopénie ou pancytopénie.<sup>50</sup> Une thrombopénie ou une neutropénie isolée sont un mode de révélation plus rare de la maladie. Une monocytose est parfois retrouvée surtout dans les LMMC.

L'examen du frottis sanguin peut mettre en évidence des anomalies qualitatives (dysmyéloïèse) des éléments figurés du sang. C'est un critère essentiel du diagnostic des SMD mais ces anomalies peuvent s'observer dans d'autres pathologies et dans diverses situations cliniques où elles sont généralement réversibles.

Celles ayant le plus de valeur diagnostique sont les signes de dysgranulopoïèse comprenant la présence de polynucléaires neutrophiles hypogranuleux, dégranulés (aspect transparent du cytoplasme) ou hypolobulés. Comme signes de dysérythroïèse, on trouve la présence de macrocytes (hématies ayant un diamètre augmenté) et d'une anisochromie (présence de globules rouges de coloration variable pouvant aller jusqu'à la présence d'une double population normochrome et hypochrome). La dysmégacaryopoïèse se traduit par la présence de plaquettes de grande taille et/ou de faible granulation.

La présence de blastes dans le sang peut également être révélée sur l'hémogramme (décompte sur 200 éléments). Leur pourcentage est important pour la classification des SMD puisqu'il peut faire changer de catégorie indépendamment du pourcentage de blastes médullaires.

## **b) Le myélogramme**

Le prélèvement obtenu suite à l'aspiration de moelle osseuse est observé au microscope après coloration pour effectuer un décompte des éléments ainsi qu'une étude morphologique. Cet examen est essentiel pour poser le diagnostic d'une myélodysplasie. Le myélogramme permet de mettre en évidence un éventuel excès de blastes (décompte sur 500 éléments pour être le plus précis possible). Un organisme sain comporte entre 0 et 5 % de blastes. Leur nombre dans la moelle osseuse permet de classer la pathologie et est utilisé comme indicateur de gravité (score pronostic).

Les anomalies qualitatives des précurseurs myéloïdes pouvant être mises en évidence sont les mêmes que celles détaillées ci-dessus (dans le sang). Il peut également être retrouvé des sidéroblastes en couronne par la coloration de Perls. Il s'agit d'érythroblastos possédant des grappes de fer réparties en couronne sur plus d'un tiers du contour du noyau. Leur présence peut s'observer dans d'autres contextes cliniques, mais un pourcentage généralement élevé oriente vers un SMD. Il peut aussi être observé des corps d'Auer dans le cytoplasme des blastes. Il s'agit de grains d'enzymes protéolytiques. Leur présence est rare dans les SMD et est associée à des SMD de mauvais pronostic. En effet, il est spécifique et s'observe dans des cellules leucémiques et signe leur nature myéloblastique.

Selon la classification OMS, une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10 % de ces éléments présentent une ou des anomalies qualitatives. Aux termes de ces examens morphologiques, il est souvent possible de porter un diagnostic de SMD qu'il faudra alors classer.

Si le myélogramme échoue (myélofibrose, hypoplasie médullaire), la Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) est alors recommandée.<sup>50</sup> En France, elle n'est pas réalisée systématiquement contrairement aux États-Unis ou dans d'autres pays européens car l'évaluation du nombre de blastes est toujours plus imprécise. Une étude histopathologique permettant d'apprécier le degré de fibrose de la moelle et sa richesse équivalente au décompte des blastes est alors réalisée.

### **c) L'étude cytogénétique**

Le caryotype est la vision microscopique de l'arrangement des chromosomes d'un individu. Il permet de déterminer d'éventuelles anomalies chromosomiques pouvant expliquer la pathologie.

L'étude des anomalies cytogénétiques est importante car elle peut permettre de faire le diagnostic lorsque le myélogramme ne peut en faire la preuve. Par exemple, une délétion 5q associée à une anémie ou la monosomie 7 devant des cytopénies modérées chez un adulte assez jeune orientent très fortement le diagnostic.

Elle a par ailleurs une grande importance pour établir le pronostic de la maladie. Ainsi, une étude germano-autrichienne a examiné l'impact du caryotype sur l'évolution naturelle de la maladie de 1286 patients traités seulement de manière symptomatique.<sup>51</sup> Il a été mis en évidence que la médiane de survie était de 53,4 mois pour les patients à caryotypes normaux et de 8,7 mois pour ceux ayant des anomalies complexes. Le caryotype peut, à lui seul, avoir une valeur pronostique.

Les anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans presque la moitié des syndromes myélodysplasiques.<sup>50</sup> Un caryotype est dit complexe s'il présente au moins 3 anomalies. Un tel caryotype est retrouvé chez 10 à 20 % des patients<sup>30</sup> et est un facteur de mauvais pronostic.

En cas d'échec du caryotype, le recours à la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), technique de cytogénétique ciblée, paraît nécessaire. Elle présente une grande sensibilité par rapport au caryotype mais peut générer des faux positifs et des faux négatifs.

Un grand nombre d'anomalies sont décrites dans les SMD, essentiellement représentées par des pertes de matériel génétique sous forme de délétion partielle ou totale de chromosomes à la différence des LAM qui présentent de nombreuses translocations chromosomiques. Quelques exemples d'anomalies cytogénétiques parmi les plus fréquentes et les mieux décrites vont être présentés ci-dessous.

### ***(1) Le syndrome 5q-***

Mis en évidence pour la première fois en 1974<sup>52</sup>, ce syndrome est observé dans environ 30 % des SMD présentant un caryotype anormal. Il existe une prédominance féminine.<sup>53</sup> Cette entité clinico-biologique se définit par l'association d'une anémie macrocytaire, d'un taux de plaquettes normal ou augmenté, d'une hypolobulation des mégacaryocytes et d'une délétion partielle du bras long du chromosome 5.<sup>45</sup> Le nombre de blastes est inférieur à 5 % et son pronostic est favorable, la survie du patient pouvant être relativement longue. La transformation leucémique est assez rare.<sup>52</sup> Le traitement de référence reste les soins de support (transfusions de concentrés érythrocytaires, érythropoïétine). Le lenalidomide (Revlimid®) a obtenu une extension d'indication de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 13/06/2013 pour le traitement des patients présentant une délétion 5q isolée et une dépendance transfusionnelle, à des posologies moindre que pour le traitement du myélome. Cela fait suite aux résultats de l'étude MDS-004 qui a montré l'obtention d'une indépendance transfusionnelle chez 56 % des patients sous lenalidomide contre 6 % chez les patients n'en recevant pas.<sup>54</sup> Néanmoins, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis des doutes sur le fait que le lenalidomide ait pu accélérer dans quelques cas la progression des SMD de bas grade avec délétion 5q vers une LAM. C'est pourquoi il ne dispose de l'AMM qu'après échec des transfusions ou d'Erythropoïétines (EPO).

Dans la classification OMS, le groupe « syndromes myélodysplasiques avec délétion isolée du chromosome 5 » englobe le syndrome 5q- et les SMD avec délétion 5q isolée mais dont la clinique ne permet pas le diagnostic de syndrome 5q-.

## **(2) Perte partielle ou totale du chromosome 7 (7q- ou -7)**

La monosomie 7 et les délétions partielles du bras long du chromosome 7 sont parmi les plus caractéristiques des syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës secondaires. Elles sont également observées dans 15 % des SMD *de novo* où il n'est pas rare de les rencontrer comme seul réarrangement du caryotype.<sup>51</sup> L'association de la monosomie complète du chromosome 7 à d'autres anomalies comme la délétion 5q est relativement rare dans les SMD primaires mais fréquente dans les SMD secondaires.

Ces anomalies du chromosome 7 s'expriment par une pancytopénie avec des anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles favorisant les infections. Le pronostic est défavorable car il existe un potentiel certain d'évolution vers la leucémie aiguë.

## **(3) Perte du chromosome Y (Y-)**

La délétion totale du chromosome Y conduisant à une monosomie est relativement fréquente dans les SMD *de novo*. Son incidence augmentant avec l'âge chez les hommes en dehors de toute pathologie myéloïde, elle n'apparaît pas avoir de rôle pathogénique. Si c'est la seule anomalie retrouvée, elle confère un pronostic favorable.<sup>55</sup>

## **G. Pronostic**

Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par une évolution vers la leucémie aiguë et par un risque élevé de mortalité. L'hétérogénéité clinique et biologique des SMD se retrouve dans le pronostic de la survie globale de ces hémopathies. En effet, la survie peut varier de quelques semaines à plusieurs années selon divers paramètres. Les premiers scores de classification pronostique ont été mis en œuvre pour une conception et une analyse des essais thérapeutiques dans les SMD. Ils sont maintenant utilisés pour appuyer la décision thérapeutique inhérente à la pathologie.

### **1. Score IPSS**

Ce score créé en 1997 reste à ce jour le plus répandu des scores pronostics et est toujours utilisé comme référence dans les essais thérapeutiques en cours. Il se base sur la mise en commun des données de 816 patients atteints de SMD non traités.<sup>5</sup> Une analyse statistique a recherché les facteurs pronostics prédictifs de la survie globale ainsi qu'une étude de la progression de la maladie en LAM. Les variables qui en sont ressorties sont : le nombre de

cytopénies, les anomalies cytogénétiques retrouvées sur le caryotype, le nombre de blastes médullaires. L'International Prognostic Scoring System (IPSS) a donc été élaboré afin d'envisager l'évolution de la maladie et déterminer les patients qui devaient être traités. Le niveau de risque est défini comme le montre le tableau ci-dessous.

	Score
<b>Blastes médullaires (%)</b>	
< 5	0
5 à 10	0,5
11 à 20	1,5
21 à 30	2
<b>Caryotype, classement*</b>	
Favorable	0
Intermédiaire	0,5
Défavorable	1
<b>Nombre de cytopénies**</b>	
0 ou 1	0
2 ou 3	0,5

\* Caryotype favorable 5q<sup>-</sup>, -Y, 20q<sup>-</sup>, normal ; caryotype défavorable anomalie du 7, > 2 anomalies ; caryotype intermédiaire autres anomalies.

\*\* Cytopénies : hémoglobine < 10 g/dL, taux de polynucléaires neutrophiles < 1 800/mm<sup>3</sup>, numération plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>.

Score total	Niveau de risque	Médiane de survie (années)	Nombre d'années correspondant à une incidence LAM de 25 %
0	Faible	5,7	9,4
0,5 - 1	Intermédiaire 1	3,5	3,3
1,5 - 2	Intermédiaire 2	1,2	1,1
> 2	Élevé	0,4	0,2

**Tableau 5 : Score pronostic international des SMD (IPSS) (Beyne-Rauzy O., *et al.* 2007)<sup>42</sup>**

Cet outil pronostic présente plusieurs limites. Pour commencer, ce score a été développé dans un sous-ensemble très spécifique de patients : des patients nouvellement diagnostiqués, non préalablement traités (avant 1997 les patients étaient traités uniquement par des soins de support) ne présentant pas de caractéristiques prolifératives et de LMMC. À cela s'ajoute le fait que ce score ne prend pas en compte la profondeur des cytopénies et qu'il ne comporte qu'un nombre limité d'anomalies génétiques, alors que nous avons vu précédemment que les connaissances sur le sujet se sont élargies depuis sa création. En outre, la classification de l'OMS a diminué le seuil blastique caractéristique de la transformation en LAM de 30 à 20 % ce qui rend l'IPSS obsolète bien que Malcovati *et al* ont montré que le score IPSS avait un intérêt pronostic au sein même des groupes de la classification OMS 2001.<sup>56</sup>

## 2. L'IPSS révisé

Le score IPSS a été revu en 2012 sous l'appellation IPSS révisé (IPSS-R).<sup>57</sup> Les critères de score ont été affinés d'autant qu'ils bénéficient d'une décennie supplémentaire d'observation (plus de 7000 patients de onze pays). La sévérité des cytopénies et les catégories de blastose sont plus détaillées. En outre, ce score prend en compte l'élargissement des connaissances en matière de cytogénétiques en s'appuyant sur une étude de Schantz *et al.*<sup>58</sup> qui définit dix-neuf catégories différentes permettant de classer 91 % des patients en cinq classes pronostiques ayant comme précédemment un risque de progression en LAM et de décès différents.

Sous-groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques
Très bon	-Y / del(11q)
Bon	Caryotype normal / del(5q) / del(12p) / del(20q) / 2 anomalies dont la del(5q)
Intermédiaire	del(7q) / +8 / +19 / i(17q) / toute autre anomalie simple ou double
mauvais	-7 / inv(3) / t(3q) / del(3q) / 2 anomalies dont -7 / del(7q) / complexe avec 3 anomalies
très mauvais	caryotype complexe avec > 3 anomalies

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Catégorie cytogénétique	très bonne		bonne		Intermédiaire	mauvaise	très mauvaise
% blastes dans la MO	≤ 2 %		> 2 et < 5 %		5 -10 %	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 - < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Polynucléaires Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

Catégorie de risque	Score	Survie médiane (années)	Temps à 15% de transformation en LAM (années)
très faible	≤1,5	8,8	Non atteinte
faible	>1,5 à 3	5,3	10,8
intermédiaire	>3 à 4,5	3	3,2
élevé	>4,5 à 6	1,6	1,4
très élevé	>6	0,8	0,73

Tableau 6 : Score pronostic révisé (IPSS-R) d'après Greenberg PL, *et al.*<sup>57</sup>

### 3. Autres paramètres pronostiques à prendre en compte

#### a) L'âge

Il faut noter que l'utilisation du score IPSS-R prend en compte un paramètre supplémentaire : l'âge qui influe sur le pronostic. Cet outil est en effet adapté pour une personne âgée de 70 ans. Un ajustement de ce pronostic sur l'âge du patient est réalisable à l'aide d'une formule proposée par l'équipe ayant travaillé à l'élaboration de la révision de ce score.<sup>57</sup>

L'IPSS-R a déjà été intégré dans les guidelines de traitement des SMD aux États-Unis.<sup>59</sup> En France ce n'est pas encore le cas et les essais cliniques mis en place au premier semestre 2014 se basaient toujours sur le score IPSS original. À ce stade, il est difficile de savoir comment cet outil révisé va être utilisé dans la pratique clinique et dans le développement de médicaments.

#### b) Les comorbidités

Les comorbidités sont l'ensemble des maladies que présente le patient en dehors du SMD. Une équipe américaine a étudié l'effet des comorbidités sur la survie globale chez des patients ayant un syndrome myélodysplasique.<sup>60</sup> Il en résulte que celles-ci ont un impact significatif sur la survie globale allant jusqu'à la diviser par deux, indépendamment de l'âge et du groupe pronostic IPSS.

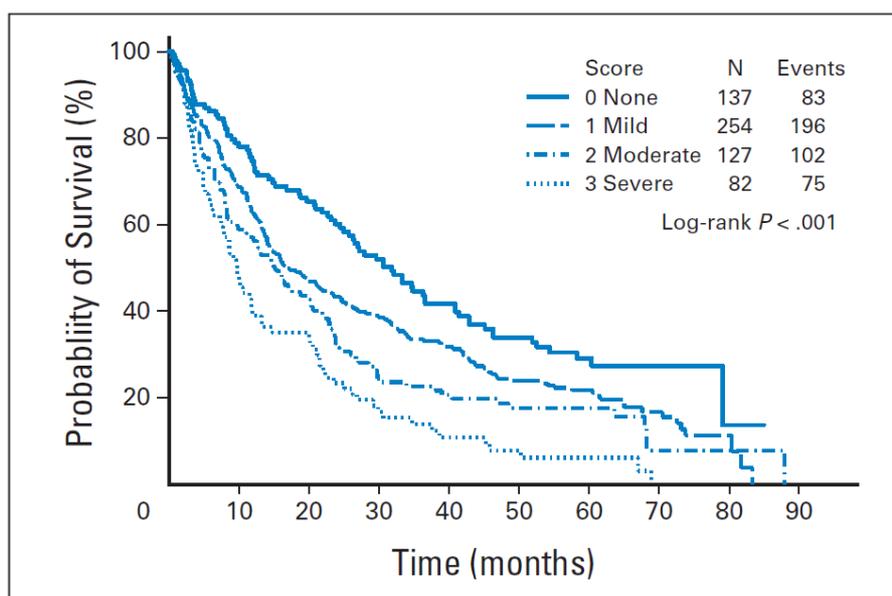


Figure 4 : Courbe de survie en fonction des comorbidités évaluées par le score ACE-27  
(Naqvi K., et al 2011)<sup>60</sup>

Ces résultats sont soutenus par d'autres équipes notamment Breccia *et al*,<sup>61</sup> qui confirment l'importance pronostique d'identifier les conditions extra-hématologiques au moment du diagnostic.

Plusieurs scores ont été conçus pour calculer un indice de comorbidité. Le plus répandu, mais non spécifique aux SMD, est le score de Charlson. Ce monsieur et son équipe ont développé une méthode prospective en considérant la mortalité à 1 an des patients hospitalisés en médecine interne.<sup>62</sup> Cet outil permet la classification des maladies concomitantes qui peuvent modifier le risque de mortalité et a prouvé sa pertinence pour les patients atteints de cancer. Dix-neuf types de pathologies ont été étudiés ; il est possible de les prendre en compte pour déterminer le pronostic global du patient. Ainsi, un patient qui présente un score de comorbidités de 0, 1-2, 3-4 et supérieur à 5, un taux de mortalité à un an respectivement de 12, 26, 52 ou 85 %.<sup>63</sup>

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50-60 ans Infarctus myocardiques Insuffisance cardiaques Insuffisance vasculaire périphériques Maladie cérébrovasculaires Démences Maladie pulmonaire chroniques Maladie du tissu conjonctifs Maladie ulcéreuses Hépatopathiess Diabète
2 points	61-70 ans Hémiplégies Maladie rénale modérée à sévères Diabète avec lésions organiquess Tumeurs de toutes origines
3 points	71-80 ans Hépatopathie modérée à sévère
4 points	81-90 ans
5 points	Plus de 90 ans
6 points	Tumeurs solides métastatiquess SIDA

**Tableau 7 : Nombre de point attribués aux comorbidités dans le calcul du score de Charlson (Neuzillet Y. 2009)<sup>64</sup>**

Bien que les comorbidités soient un facteur pronostique indépendant d'obtention de la rémission complète, ce sont des éléments à ne pas négliger car en plus d'apporter des informations sur le pronostic vital, ils sont importants pour prédire la tolérance d'un patient à une chimiothérapie ou sa capacité à supporter une allogreffe.

## ***H. Critères de réponse***

L'international Working Group (IWG) a proposé en 2000 une classification pour quantifier les réponses de la maladie au traitement.<sup>63</sup> Cet outil spécifique basé sur l'observation de plusieurs critères, permet de déterminer si le traitement est bénéfique ou non pour le patient, de définir ce bénéfice et également de permettre la comparaison des résultats de différentes études cliniques et faciliter de ce fait l'interprétation des résultats.

Il est ainsi possible de définir une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une maladie stable ou encore une progression (les deux derniers sont regroupés sous le terme d'« altération naturelle de la maladie »). L'amélioration hématologique pour chacune des lignées sanguines et l'amélioration cytogénétique sont également prises en compte.

Cette classification a été révisée en 2006.<sup>65</sup> Parmi les modifications apportées on peut noter que la disparition d'une ou des dysplasie(s) n'est plus obligatoire pour définir une réponse complète. En effet, celle-ci n'avait pas d'incidence clinique et sa détermination était subjective. A cela s'ajoute le fait que la durée nécessaire à la définition d'une réponse d'un SMD de haut grade passe de 8 à 4 semaines, cette durée étant jugée trop longue pour cette catégorie de patients. Une durée minimale de 8 semaines devrait cependant être maintenue pour définir une réponse pour les SMD de bas grade ainsi que pour l'amélioration hématologique quel que soit le grade du SMD. Une nouvelle catégorie appelée réponse complète médullaire fait son apparition et permet de prendre en compte les patients ayant une diminution significative du taux de blastes médullaire mais qui ne présentent pas une amélioration hématologique des trois lignées suffisantes pour être répertoriés dans une des catégories « réponse ». (Cf. Annexe 1 sur deux pages)

# ***I. Traitement***

## **1. Principe**

Le seul traitement curatif des syndromes myélodysplasiques est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais beaucoup de patients n'y sont pas éligibles du fait de leur âge et de leurs comorbidités.<sup>66</sup> Le but des autres traitements est donc d'atténuer les cytopénies et leurs conséquences sur la vie privée et professionnelle, de ralentir la progression en leucémie aiguë et d'améliorer la survie des patients.

Le choix de la thérapie se fait en fonction de la gravité et de l'évolution du SMD. Il repose sur le score IPSS qui permet une approche assez simple et reproductible. Les recommandations actuelles distinguent deux groupes de patients : ceux ayant un IPSS compris entre 0 et 1 (IPSS R compris entre 0 et 3) dits « SMD de bas grade » et ceux ayant un IPSS supérieur ou égal à 1.5 (IPSS R supérieur à 3) dits « SMD de haut grade ».

## **2. Syndromes myélodysplasiques de bas grade**

Pour le traitement des SMD de bas grade, une abstention thérapeutique est mise en place tant que les cytopénies sont modérées et ou asymptomatiques, afin de préserver une bonne qualité de vie en limitant la toxicité.<sup>59,67</sup>

### **a) Traitement de l'anémie**

Les transfusions de culots érythrocytaires demeurent à ce jour le traitement le plus utilisé lorsque l'anémie est symptomatique ou que l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dL. L'objectif est de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g/dL. Les inconvénients liés à ces transfusions sont une surcharge en fer non négligeable du fait de l'apport extérieur d'hémoglobine, un risque infectieux lié aux injections qui existe même s'il reste faible, le coût moyen des transfusions mensuelles par patients pouvant aller jusqu'à 1000 €, les déplacements pour le patient, et la possibilité d'une surcharge volumique chez des patients âgés.

Chez les patients transfusés, il est recommandé de surveiller la ferritinémie et de débiter un traitement chélateur de fer si celle-ci est supérieure à 1500 ng/ml. Le traitement chélateur du fer peut être effectué soit par voie parentérale par déféroxamine (Desféral®), soit par voie orale par déférasirox (Exjade®) (AMM en seconde ligne lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté) ou déféripone (Ferriprox®) (utilisation hors

AMM).<sup>68</sup> Une étude rétrospective suggère qu'une chélation adéquate du fer peut prolonger la survie des patients multi-transfusés ayant un SMD de faible risque.<sup>69</sup> Une étude prospective de phase III (NCT00940602) dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la chélation du fer dans les SMD de bas grade est actuellement en cours de recrutement.

Les EPO n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le SMD. Nonobstant, elles sont hautement recommandées par la société française d'hématologie dans les situations où elles demeurent efficaces. En outre, plusieurs études ont montré que ce traitement ne semble pas avoir d'impact négatif sur la progression de la maladie en LAM et peut même apporter un avantage de survie dans les SMD à faible risque en diminuant les effets néfastes de la surcharge en fer et le nombre de complications de l'anémie (accidents cardio-vasculaires).<sup>70-72</sup>

L'anémie est due à une anomalie de différenciation des cellules érythrocytaires immatures en rapport avec une apoptose accrue des stades initiaux des progéniteurs (érythroblaste acidophile). Le traitement à base d'EPO a pour but de dépasser le défaut de prolifération de maturation des précurseurs immatures, soit en stimulant les progéniteurs érythroïdes résiduels normaux, soit en induisant la prolifération et la différenciation du clone myélodysplasiques, voire en conjuguant les deux effets. Le taux de réponse à ce traitement varie de 30 à 60 % selon les études, la première réponse intervenant dans les 12 semaines suivant l'induction et la durée médiane est de 2 ans.<sup>73,74</sup>

## **b) Traitement de la thrombopénie**

La transfusion de culots plaquettaires est réalisée lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 20 G/L ou si des saignements actifs sont présents. Les indications doivent être limitées pour diminuer le risque d'inefficacité par allo-immunisation, ce traitement étant envisagé à long terme.

Pour l'instant aucun médicament ne possède l'AMM dans le traitement des thrombopénies dans les SMD. Des molécules sont en cours d'essais thérapeutiques dans cette indication, ceci sera développé dans le paragraphe I-4 ci-après.

### **c) Traitement de la neutropénie**

Il n'existe pas de possibilité transfusionnelle pour traiter une neutropénie, mais l'utilisation de facteurs de croissance Granulocytes Colony Stimulating Factor (G-CSF) permet de corriger la neutropénie dans deux cas sur trois sauf en cas de progression du SMD en LAM. Ils peuvent avoir un impact indirect sur les infections mais leur effet sur l'espérance de vie du patient n'est pas démontré. Bien que le traitement par G-CSF ne soit pas recommandé de façon générale, leur utilisation pour des courtes durées en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients dont la neutropénie est importante semble pertinente.<sup>68,75</sup>

### **d) Autres traitements**

Comme nous l'avons vu précédemment, les patients ayant un SMD de bas grade et présentant une anomalie cytogénétique de type délétion 5q, peuvent être traités par lenalidomide.

Des études sont en cours pour tester l'efficacité des agents hypométhylants (azacitidine) dans les SMD de bas grade, car pour l'instant ces molécules sont réservées au SMD de haut grade.

## **3. Syndromes myélodysplasiques de haut grade**

Les patients candidats pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doivent recevoir cette thérapeutique en premier lieu chaque fois que cela est possible.<sup>59,67</sup> Pour ceux ne pouvant recevoir cette allogreffe, le traitement par une chimiothérapie est envisagé avec pour but de faire diminuer le nombre de blastes sanguins et médullaires et d'améliorer les cytopénies. Historiquement, les protocoles de chimiothérapie prenaient comme modèle ceux utilisés dans les LAM. Les résultats obtenus se sont avérés décevants en particulier chez les patients présentant un caryotype complexe ou ayant un âge avancé. En effet, le taux de réponse était plus faible que pour les patients atteints de LAM primaire et l'hématotoxicité était importante.

### **a) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une opération consistant à greffer un prélèvement de CSH d'un donneur au patient ayant un SMD (receveur). Les deux personnes doivent présenter une compatibilité au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA en anglais) ceci afin d'éviter un rejet du greffon contre l'hôte (GVHD en anglais). Elle reste à ce jour le seul véritable traitement curatif des SMD. Cependant, c'est une intervention lourde avec de nombreux risques associés et la décision de la réaliser est directement liée à l'âge du patient. En effet, l'allogreffe de CSH peut être envisagée jusqu'à 60 ans, au-delà, le risque de décès inhérents à la réaction du greffon contre l'hôte et à la toxicité des conditionnements sont considérés comme trop élevés. Or l'âge médian de diagnostic se situe aux alentours de 70 ans.<sup>4</sup> En pratique, l'allogreffe de CSH reste envisageable jusqu'à 70 ans en fonction de l'état général du patient, de ses comorbidités et de l'évolution du SMD.

Les SMD sont des pathologies qui présentent un fort risque de décès ou de transformation en LAM. L'indication d'une allogreffe est donc un équilibre à trouver entre deux risques : celui d'un taux de rechute élevé chez des patients présentant des formes agressives de la maladie et celui de décès liés à une intervention lourde chez des patients dont le SMD serait peu évolutif. La mortalité liée à la toxicité directe de la procédure est de 35 %.<sup>76</sup>

Les patients ayant un SMD de bas grade ont une meilleure qualité et espérance de vie si l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est différée à la progression de leur maladie.<sup>77,78</sup> En effet, le rapport bénéfice/risque sur la survie n'est pas assez important chez des patients dont la survie sans traitement est relativement plus longue comparé à la mortalité précoce liée à la procédure d'allogreffe.<sup>78</sup>

A l'opposé, chez les patients ayant un SMD de haut risque, une transplantation au moment du diagnostic augmente la survie globale. Pour que celle-ci ait le plus de chance de réussir, une chimiothérapie pré-greffe efficace maintenant un taux de blastes le plus faible possible est nécessaire. En effet, le risque de rechute post-greffe est plus élevé s'il existe un excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe.<sup>79</sup> La survie sans rechute chez des patients présentant une réponse complète est de 55 % contre 26 % pour des patients présentant plus de 5 % de blastes.<sup>76</sup>

## **b) Les agents hypométhylants**

L'arrivée des agents hypométhylants a positivement changé la prise en charge des patients présentant un SMD de haut grade car ces molécules présentent moins d'effets indésirables et augmentent de manière significative la survie globale. Le chef de file est la 5-azacitidine (azacitidine). Son homologue, la 5-aza-2'-deoxycytidine (décitabine), est indiquée en France pour le traitement des patients âgés de plus de 65 ans ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie d'induction standard. Aux États-Unis, cette molécule est indiquée dans le traitement des SMD prétraités ou non de score IPSS supérieur à 0.5 (ce qui inclut donc une partie des patients ayant un SMD de bas grade) suite à l'étude de Kantarjian *et al.*<sup>80</sup> Cette équipe a montré l'obtention d'un taux de réponse complète de 9 % et un taux global de réponse de 17 %, bien qu'il n'y ait pas d'avantage significatif en termes de survie. Aucune étude n'a comparé l'azacitidine et la décitabine. Bien que les taux de réponse semblent être les mêmes, seule l'azacitidine a été associée à une amélioration de la survie.

Actuellement, le traitement de premier choix des SMD de haut grade est donc l'azacitidine.<sup>67</sup> La toxicité (survenue de cytopénies) modérée permet une prise en charge ambulatoire des patients. Il n'y a aujourd'hui pas de thérapies efficaces pour les patients ayant un SMD de haut grade échappant au traitement par azacitidine. La résistance aux agents hypométhylants n'est pas encore comprise.<sup>26</sup> Le champ de la chimiothérapie intensive en première ligne est restreint aux formes avec blastose médullaire élevée, caryotypes défavorables, chez des patients âgés de moins de 65 ans surtout si l'objectif du traitement est de réduire rapidement la blastose avant une allogreffe.

#### 4. Traitements en cours d'essais

Les traitements faisant l'objet d'études cliniques sont des molécules testées en association aux agents hypométhylants ou bien en cas d'échec de ceux-ci. La combinaison de molécules se base sur la physiopathologie des SMD, ainsi l'inhibition de plusieurs cibles épigénétiques semble synergique. Celles pour lesquelles des médicaments sont disponibles dans les essais cliniques sont la méthylation de l'ADN (azacitidine) et la désacétylation des histones. Concernant cette dernière, les inhibiteurs des histones désacétylase testés sont entre autres l'acide valproïque<sup>81</sup>, le vorinostat, le pracinostat (NCT01993641) et le panobinostat.

Des molécules pour le traitement des thrombopénies dans les SMD de bas grade sont également en cours d'essais. Il s'agit principalement d'analogues du récepteur de la thrombopoïétine permettant la stimulation de la production de plaquettes. Par exemple, la romiplostim (Nplate®) a donné des résultats prometteurs : elle permet d'améliorer la thrombopénie chez environ 50% des patients.<sup>82</sup> Son utilisation reste toutefois prudente du fait d'un risque potentiel d'induction de myélofibrose ou de transformation en leucémie aiguë. Un autre agent stimulant de la thrombopoïèse, l'eltrombopag (Revolade®) est aussi testé, seul, dans les SMD de bas grade ou en association aux molécules hypométhylantes.

Un autre traitement testé dans d'autres indications que la sienne est le lenalidomide. Il est expérimenté en association à l'azacitidine dans les SMD de haut grade ayant l'anomalie 5q-<sup>83</sup> ou dans les SMD de bas grade n'ayant pas cette anomalie cytogénétique ou encore dans les LAM.

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique en cas de résistance à l'azacitidine est vide. Mais des molécules sont essayées dans ce sens. Par exemple, la clofarabine actuellement connue sous le nom Evoltra® pour traiter les leucémies aiguës lymphoïdes<sup>84</sup> ou encore la sapacitabine.<sup>85</sup>

## II. L'Azacitidine

La 5-azacitidine a été synthétisée dans les années 1960 et testée à partir des années 1970 dans certains cancers solides et hémopathies malignes.<sup>3,86</sup> À une posologie élevée entre 1000 et 1500 mg/m<sup>2</sup>, l'azacitidine exerce un effet cytotoxique important qui a permis l'obtention de 45 % de réponse globale chez des patients présentant des LAM réfractaires.<sup>87</sup> Mais l'importante toxicité, en particulier hématologique, explique son abandon en pratique clinique pendant près de vingt ans. La découverte des mécanismes épigénétiques participant à l'établissement et la progression du phénotype cancéreux ainsi que la connaissance des effets différenciant et pro-apoptotique de l'azacitidine, à faible dose, ont finalement restauré l'intérêt porté à cette molécule.<sup>88,89</sup>

Après une délivrance, à partir de décembre 2004, dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) d'abord nominative puis de cohorte<sup>90</sup>, l'agence européenne du médicament a accordé son AMM au Vidaza® en décembre 2008 dans les SMD de haut grade, les LMMC et les LAM.<sup>91</sup> C'est la première molécule qui a une indication spécifique pour traiter cette pathologie. La Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) lui a accordé un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical rendu (ASMR) importante de niveau II.<sup>75</sup> Le Vidaza® fait partie des cinq médicaments ayant obtenu une ASMR de niveau II en 2009.

## A. Structure chimique

L'azacitidine est un analogue nucléotidique des bases pyrimidiques. Sa formule brute est  $C_8H_{12}N_4O_5$  et sa structure est proche de celle de la cytosine.

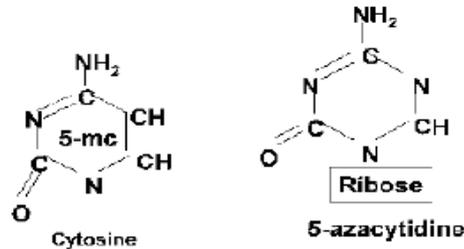


Figure 5 : Schéma de la molécule d'azacitidine (Leone G., et al. 2002)<sup>89</sup>

L'inhibition de la méthylation de l'ADN est liée à la structure commune entre la cytosine et l'azacitidine qui présente une modification de l'anneau de la cytosine avec un groupement méthyle substitué par un azote en position 5.

## B. Mécanisme d'action

L'azacitidine est un agent hypométhylant de l'ADN qui cible l'hyperméthylation observée dans les cellules du SMD. Cette méthylation est un processus complexe qui correspond à l'addition covalente de résidus méthyl- ( $CH_3$ ) en position 5' de certaines bases aminées composant l'ADN : les cytosines. Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperméthylation entraîne une inhibition de l'expression génique notamment des gènes suppresseurs de tumeur et contribue à la prolifération incontrôlée de cellules anormales qui devraient normalement être éliminées par apoptose.<sup>92</sup> L'objectif de l'utilisation des agents hypométhylants est donc de restaurer l'expression de ces gènes.

L'activité hypométhylante de l'azacitidine fut découverte en 1980 sur des modèles de cellules embryonnaires murines.<sup>93</sup> L'analogie de structure entre la cytosine et l'azacitidine explique en partie le mécanisme d'action de cette dernière. C'est un ribonucléoside (une cytosine liée à un ribose) dont le but est qu'elle puisse être incorporée dans l'ADN à la place de cytosines lors de la division cellulaire. Pour ce faire, elle devra subir une triphosphorylation afin d'être assimilée à un nucléotide. Elle s'insère majoritairement au

niveau de l'ARN induisant une inhibition de la synthèse protéique d'où une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse. Cependant, elle s'insérera également minoritairement au niveau de l'ADN après réduction en désoxyribonucléotide.<sup>89</sup> L'azacitidine va ainsi lier de manière covalente les DNMT entraînant leur inhibition. La réplication de l'ADN sans DNMT conduit à l'hypométhylation et à la restauration de l'expression des gènes impliqués dans la régulation, la différenciation et la destruction du cycle cellulaire.<sup>94,95</sup> Au bout de plusieurs cycles cellulaires, on assistera à une hypométhylation génomique des cellules filles. La réexpression des gènes suppresseurs de tumeur pourra induire une apoptose, mais ce mécanisme n'a à ce jour pas encore été clairement identifié. Il a cependant été admis que cette réinduction participe à l'efficacité des agents hypométhylants. Cette activité est observée aux doses utilisées dans les protocoles de myélodysplasie (75 mg/m<sup>2</sup>).

### ***C. Propriétés pharmacocinétiques***

Les propriétés pharmacocinétiques de l'azacitidine ont été étudiées après des injections uniques de posologie équivalente à 75 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée et intraveineuse chez six patients atteints de SMD.<sup>96</sup> Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Vidaza® reprend l'ensemble de ces données.<sup>97</sup>

L'absorption : l'azacitidine est rapidement absorbée après administration sous-cutanée avec des pics plasmatiques de 750 ± 403 ng/mL survenant au moins trente minutes après l'administration. La biodisponibilité absolue de l'azacitidine est d'environ 89 %.

Distribution : après administration intraveineuse, le volume de distribution moyen est de 76 ± 26 L, et la clairance systémique est de 147 ± 47 L/h.

Métabolisme : sur la base des données in vitro, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être affecté par les isoenzymes du cytochrome P450, l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT), les sulfotransférases (SULT) ou encore les Glutathion S-Transférases (GST). Elle n'a donc pas d'effet inducteur ou inhibiteur connu sur ces enzymes, ce qui laisse prévoir un faible risque d'interactions médicamenteuses. L'azacitidine est essentiellement métabolisée par hydrolyse spontanée et par désamination induite par la cytidine désaminase.

Excrétion : l'azacitidine est rapidement éliminée. En effet, sa demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée est de  $41 \pm 8$  minutes. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination de l'azacitidine.

### ***D. Indications et posologies***

L'azacitidine est indiqué pour le traitement de patients adultes qui ne sont pas éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant un SMD de haut grade ou une LMMC avec plus de 10 % de blastes ou encore une LAM avec 20 à 30 % de blastes.

La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement pour tous les patients (quelles que soit les valeurs hématologiques au diagnostic), est de  $75 \text{ mg/m}^2$  en sous-cutanées, quotidiennement pendant 7 jours, suivi d'une période de repos de 21 jours (soit un cycle de 28 jours). Dans l'étude qui a permis au Vidaza® d'obtenir son AMM,<sup>91</sup> l'amélioration de la survie globale est apparue seulement après trois cycles de traitement. De plus, une réponse hématologique a été obtenue après six cycles chez 81 % des patients. Le traitement doit donc durer au minimum six cycles et être continué aussi longtemps que le patient bénéficie d'effets positifs, ou jusqu'à progression de la maladie. Le traitement doit être poursuivi.<sup>97</sup>

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, le RCP ne recommande aucun ajustement posologique à l'initiation du traitement. Ceci est confirmé par une étude<sup>98</sup> qui a montré que les doses devaient être ajustées après le premier cycle en fonction des valeurs hématologiques sous peine d'une incidence accrue de la toxicité.

D'autres schémas d'administration que celui préconisé par le RCP ont été étudiés. Par exemple, une étude américaine<sup>99</sup> publiée en 2009 a comparé trois schémas de traitements : le schéma 5-2-2 ( $75 \text{ mg/m}^2$  pendant cinq jours, arrêt pendant deux jours puis de nouveau deux jours d'azacitidine à  $75 \text{ mg/m}^2$ ), le schéma 5-2-5 ( $50 \text{ mg/m}^2$  pendant cinq jours, arrêt de deux jours puis  $50 \text{ mg/m}^2$  pendant cinq jours) et le schéma 5 ( $75 \text{ mg/m}^2$  pendant cinq jours consécutifs). Ces groupes ont été définis de manière à pouvoir être appliqués dans des services d'hôpitaux de jours fermant le week-end. Les trois schémas ont paru équivalents en termes d'efficacité (réponse hématologique et indépendance transfusionnelle). La tolérance

du traitement a été à l'avantage du groupe 5 jours. Cependant, la population observée n'est pas celle de l'AMM (63 % atteints d'un SMD de bas risque) et les trois groupes n'ont pas été comparés au schéma de référence (75 mg/m<sup>2</sup> pendant 7 jours consécutifs). En outre, la durée de la survie globale n'a pas non plus été un critère d'évaluation.

Une autre étude comparant le schéma de l'AMM aux schémas 5 jours à 75 mg/m<sup>2</sup> et 5-2-2 (75 mg/m<sup>2</sup>) a été réalisée<sup>100</sup>. Les taux de réponses obtenus diffèrent entre les groupes : 74 % pour AMM, 58 % pour 5 jours et 65 % pour 5-2-2. Comme dans l'étude précédente, aucune donnée sur la survie globale n'est fournie. Seulement 30 % des patients présentaient un SMD de haut grade et ils n'ont pas été stratifiés en fonction de l'IPSS.

## ***E. Tolérance***

Les différentes toxicités inhérentes à l'azacitidine ont été étudiées en 2010 par Santini *et al.*<sup>101</sup> Ils ont combinés les effets indésirables présentés par les patients de deux études (que nous verrons ci-après) ayant permis l'obtention de l'AMM de l'azacitidine : CALGB 9221 and AZA-001. Il en ressort que les principaux effets indésirables sont liés à une toxicité sur l'ADN des cellules à renouvellement rapide telles que les cellules hématologiques et les cellules des muqueuses, notamment du tube digestif comme la plupart des médicaments anticancéreux.

Les plus fréquents sont les troubles hématologiques. L'administration de l'azacitidine peut entraîner des thrombopénies, des anémies et des neutropénies généralement de grade 3 ou 4. Il y a un risque accru de survenue de ces événements transitoires au cours des deux premiers cycles. Les patients doivent être surveillés en tenant compte du rapport réponse/toxicité hématologique. La toxicité est définie par une chute des plaquettes en dessous de 50 G/L et/ou un nombre absolu de neutrophiles en dessous de 1,0 G/L. Si la toxicité hématologique est observée suite au traitement par Vidaza<sup>®</sup>, le cycle de traitement suivant doit être différé. Si la récupération est obtenue dans les 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Au-delà, la dose doit être réduite.<sup>97</sup> Il faut noter que ces cytopénies peuvent être dues à la pathologie sous-jacente. Il est donc important de s'intéresser à l'incidence des infections et des hémorragies, conséquences directes des cytopénies, afin d'évaluer la toxicité hématologique réelle de l'azacitidine.

Dans le RCP du Vidaza<sup>®97</sup>, différentes infections sont répertoriées comme effets indésirables fréquents : pneumonies, rhinopharyngites, septicémie associée à une neutropénie,

infections urinaires. L'évaluation de la tolérance réalisée dans les deux études retrouve des taux d'infections de grade 3/4, de 19 % dans l'étude CALGB 9221 à 48 % dans l'étude AZA-001. Les infections les plus fréquentes ont été les pneumonies survenues chez 5 à 12 % des patients, suivies des sepsis (de 1 à 5 % des patients). Sept infections ont été à l'origine d'un arrêt de traitement.<sup>101</sup>

Les hémorragies liées à l'apparition de thrombopénies sont retrouvées lors du traitement. Celles de grade 3 à 4 sont apparues chez 13 à 32 % des patients en des sites variés (épistaxis, gingivorragies voire hémorragies cérébrales).<sup>101</sup>

Santini *et al*<sup>101</sup> ont tenté de savoir si les hémorragies et infections étaient réellement un effet indésirable de l'azacitidine ou une conséquence de la pathologie sous-jacente. Ils ont calculé le risque relatif (RR) d'infections et d'hémorragies à partir des taux rapportés dans l'étude AZA-001 (comparaison avec les soins de support entre autres). Les RR respectifs sont de 1,00 ( $p = 1.00$ ) et 1 11 ( $p = 0.43$ ). Il semblerait donc que la pathologie sous-jacente joue un rôle important dans la survenue de cette toxicité et que l'azacitidine ne fasse qu'aggraver le risque d'infections et d'hémorragies.

La toxicité gastro-intestinale est également très fréquente. Une constipation est rapportée chez plus de 50 % des patients traités par l'azacitidine.<sup>99,101</sup> Celle-ci peut cependant s'expliquer par la médiane d'âge avancé des patients. Les diarrhées sont aussi un effet indésirable observé chez près d'un quart des patients. En outre, des nausées et vomissements sont présents chez plus de la moitié des patients. Par contre, ils sont de faible gravité avec moins de 8 % de grade 3 et 4. La constipation vue précédemment peut ainsi aussi s'expliquer par la prescription d'antiémétiques. Comme pour les troubles hématologiques, la toxicité gastro-intestinale diminue au fur et à mesure que des cycles sont réalisés.<sup>101</sup>

Les événements indésirables cutanés concernent surtout des réactions aux sites d'injection à type d'éruption cutanée, de prurit, d'érythème ou d'induration. Ils sont retrouvés chez 40 % des patients mais n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement. Leur durée est longue : les érythèmes ont une durée de douze à trente jours et les réactions (prurit, sensibilité) une durée de douze à dix-huit jours.<sup>101</sup> Afin de limiter cette toxicité, il est recommandé de limiter

le volume d'une seringue à quatre millilitres. L'administration du médicament se fait donc majoritairement à l'aide de deux seringues injectées en deux endroits différents par voie sous-cutanée dans le bras, la cuisse ou l'abdomen. Toujours dans un but de prévention des effets indésirables cutanés, les sites d'injection doivent être alternés et chaque nouvelle injection doit être à au moins 2,5 cm du site précédent et ne pas se faire sur une zone sensible, rougie ou présentant une induration.<sup>97</sup>

## ***F. Données économiques***

Le Vidaza® est actuellement disponible en flacon de 100 mg (25 mg/L). Ce conditionnement n'est pas adapté à une utilisation extemporanée, la posologie recommandée étant de 75 mg/m<sup>2</sup>, les doses d'azacitidine administrées sont majoritairement supérieures à 100 mg mais inférieures à 200 mg. Pour un adulte de Surface Corporelle (SC) égale à 1,8 m<sup>2</sup>, la dose est de 135 mg soit une perte des deux tiers du deuxième flacon. Une étude de stabilité a montré que l'azacitidine pouvait être conservé cinq jours au réfrigérateur, si les flacons étaient reconstitués avec de l'Eau Pour Préparations Injectables (EPPI) réfrigérée.<sup>102</sup> Ceci permet de récupérer le restant des flacons afin de préparer les seringues pour les jours suivants et ainsi de ne pas les jeter.

Ce médicament est inscrit sur la liste des médicaments « hors GHS » facturable en sus de la Tarification À l'Activité (T2A). Le tarif de responsabilité d'un flacon hors taxe est de 318,6 euros (325€29 TTC) à la date du 01/11/2012. Le coût d'un cycle de 28 jours de traitement par azacitidine est d'environ 4 500 € pour un adulte. Il est donc plus élevé que celui de la chimiothérapie associant la daunorubicine et la cytarabine (400 € TTC pour un cycle). Il faut noter que ce traitement, en diminuant le besoin transfusionnel et le nombre de jours d'hospitalisation, pourrait, par ailleurs, diminuer le coût de la prise en charge des patients. À ce jour une telle étude économique n'a pas été réalisée.

## ***G. Résultats dans les essais thérapeutiques***

Les essais cliniques de phase I ont eu lieu en 1991 et ont permis de tester la molécule d'azacitidine à faible dose (10 à 35 mg/m<sup>2</sup>/jour) par voie intraveineuse sur quinze patients.<sup>103</sup> Le traitement est bien toléré chez treize patients (les deux autres ont arrêté à cause de thrombopénies), et trois patients ont présentés des réponses hématologiques.

Les essais thérapeutiques de phase II ont débuté en 1993 avec l'étude CALGB 8421 chez des patients présentant une AREB ou une AREB-t à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant sept jours toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse continue.<sup>104</sup> Le nombre de patients ayant présenté une réponse est de 21 sur 43 patients évaluable : 5 (12 %) en RC, 11 (25 %) en RP et 5 (12 %) en réponse hématologique d'au moins une lignée de cellules sanguines. La médiane de survie pour l'ensemble des patients était de 13,3 mois. La toxicité (nausées, vomissements et cytopénies) était satisfaisante.

Dix ans plus tard était publié les résultats des études de phase III dont l'objectif était de montrer l'efficacité de l'azacitidine comparée aux thérapeutiques de références. Dans la première, CALGB 9221, 191 patients ayant un SMD de haut grade ont été randomisés pour recevoir de l'azacitidine en injections sous-cutanées (n = 99) ou des soins de support (n = 92) avec possibilité de changer de groupe si une progression de la maladie était observée.<sup>24</sup> Une réponse est observée chez 60 % des patients dans le bras azacitidine (7 % de réponse complète, 16 % de réponse partielle et 37 % d'amélioration hématologique) contre seulement 5 % d'amélioration notée chez les patients du bras soins de support. La durée médiane de réponse est de 15 mois. Le temps médian jusqu'à transformation en LAM était respectivement de 21 mois dans le bras azacitidine et de 12 mois chez les patients bénéficiant de soins de support et la survie globale médiane des patients est de 20 mois contre 14 mois. Les premières réponses étaient obtenues en moyenne après deux cycles d'azacitidine avec 87 % des patients répondant dans les six premiers cycles. Ce laps de temps est donc nécessaire avant de conclure à l'efficacité du traitement. Cependant, il est important de noter que des réponses tardives ont pu être observée dans cette étude parfois jusqu'au dix-septième cycle. Concernant les effets indésirables, la toxicité hématologique apparaît fréquemment pendant les premiers cycles et se corrige dans les cycles suivants pour 80 % des patients.

Deux éléments importants limitaient l'interprétation de cette étude : l'absence de thérapies actives dans le bras comparateur et la possibilité de cross-over entre les bras effectué pour 53 % des patients randomisés dans le bras soins de support.

Ces réserves ont été levées par l'étude AZA-001 publiée en 2009 comparant l'azacitidine à l'un des trois bras de traitement conventionnel choisis par l'investigateur parmi les meilleurs soins de support, l'aracytine sous-cutanée ou la chimiothérapie intensive.<sup>91</sup> Le nombre de patients inclus est de 358, majoritairement atteints d'un SMD de haut grade. Avec un recul de 21 mois, il est mis en évidence une augmentation significative de la survie globale médiane dans le bras azacitidine comparé aux prises en charge conventionnelle (24,5 mois versus 15 mois,  $p = 0,0001$ ). Cette amélioration de la survie reste statistiquement significative si l'on compare séparément l'azacitidine aux meilleurs soins de support et à l'aracytine sous-cutanée. La cohorte de patients traités par chimiothérapie intensive est par contre insuffisante pour observer une différence statistique. Le temps médian de transformation en LAM était de 18 mois dans le bras azacitidine *versus* 11 mois pour les autres patients. L'avantage de l'azacitidine était observé quel que soit la classification OMS de la pathologie, le caryotype... L'étude montre ainsi que l'azacitidine permet à la fois un allongement de la survie des patients et une amélioration sur le plan hématologique. En outre, la molécule a montré une efficacité à la fois chez les patients atteints de SDM de haut risque et à la fois chez ceux souffrant d'une LAM. C'est suite à cette étude clinique que l'AMM a été octroyée à l'azacitidine pour le traitement des SMD de haut grade par la Food and Drug Administration (FDA) et l'EMA.

### **III. Etude rétrospective au Centre Hospitalier du Mans**

Nous rapportons un travail rétrospectif monocentrique de soixante-et-une observations de syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes traitées par azacitidine colligées au sein du service d'hématologie du Centre Hospitalier du Mans. L'objectif principal est d'étudier l'impact de la dose intensité d'azacitidine sur la survie globale des patients lors de leur première année de traitement et après cette période. Par ailleurs, nous allons étudier les facteurs qui sont prédictifs de la survie globale dans notre cohorte ainsi que la réponse à l'azacitidine.

#### ***A. Matériel et Méthodes***

##### **1. Design de l'étude**

Les données de cette étude ont été récoltées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 30 juin 2014. Cette dernière date correspond à notre date de point. Un questionnaire (annexe 2) a permis de recueillir les informations dans les dossiers des patients.

Dans notre centre, l'azacitidine est injectée par voie sous-cutanée selon le schéma cinq jours de traitement, deux jours de repos et deux jours de traitement (5-2-2). Un passage à cinq jours mensuel de traitement et /ou un espacement des cures (toutes les cinq voire six semaines) peuvent être réalisés pour certains patients selon la tolérance, la réponse et la lassitude du patient à effectuer les trajets. La dose administrée est de 75mg/m<sup>2</sup> par jour. Une diminution de dose peut être décidée suite à des effets indésirables ou à une dégradation de l'état général du patient.

La dose intensité est la quantité d'azacitidine administrée par unité de temps. La dose intensité relative (DIR) est le pourcentage de la dose intensité réellement reçue par le patient sur la dose intensité qu'il aurait dû recevoir. Ainsi un patient qui reçoit cinq jours de traitement mensuel reçoit une dose intensité relative de 71 % et celui qui reçoit sept jours toutes les cinq semaines reçoit en six mois 83 % de DIR. Nous avons calculé pour tous les patients la DIR sur les périodes [semaine 1 – semaine 24], [semaine 25 – semaine 48], [semaine 49 – semaine 72].

## **2. Patients**

Tous les patients ayant reçu au moins une cure complète d'azacitidine depuis que le Vidaza® a obtenu son AMM (en décembre 2008) jusqu'au 31 décembre 2013 ont été inclus dans l'étude. Aucune sélection n'a été réalisée dans la constitution de notre cohorte que ce soit selon leur âge, leur pathologie, leurs comorbidités, leur biologie... Les patients faisant partie d'un essai clinique comportant l'administration d'azacitidine ont également été inclus dans notre étude. Les deux critères d'exclusion étaient une indication ne faisant pas strictement partie de l'AMM et le traitement en parallèle par un autre cytotoxique. L'administration préalable d'hydroxyurée à visée cytoréductrice ne constituait pas un critère d'exclusion. L'administration de facteurs de croissance granulocytaires et érythropoïétiques était également autorisée et recensée.

## **3. Analyse statistique**

La survie globale est définie par la période entre la date du myélogramme précédant le début de traitement par azacitidine et le décès quel qu'en soit la cause. Pour les patients encore en vie, les données ont été censurées au-delà de la date de point (30 juin 2014). La survie globale est estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

La comparaison des DIR sur la survie globale a été réalisée à l'aide du test du Log-Rank. Il a également été effectué un test de corrélation de Spearman pour observer ou non une corrélation entre la DIR et la survie globale. Le coefficient de corrélation ( $r$ ) est compris entre -1 et 1. Plus le coefficient est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus la corrélation entre les variables est forte. Une corrélation égale à 0 signifie que les variables ne sont pas corrélées.

Les facteurs prédictifs de la survie globale ont été recherchés, par souci d'homogénéité, à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox. En effet, pour les approches univariées, si l'analyse des variables nominales (sexe, réponse...) peut être réalisée avec un modèle de Kaplan-Meier, les variables quantitatives ou ordinales ne peuvent être testées qu'avec un modèle de Cox. Il en va de même pour l'analyse multivariée permettant de tester l'indépendance des effets. Cette dernière a été appliquée aux paramètres dont la p-value est inférieure à 0,2 en univariée. Les variables sont néanmoins considérées comme non significatives si la p-value est supérieure à 0,05. Pour un paramètre binaire comme par

exemple la dépendance transfusionnelle (oui = transfusion dépendant ou non = non transfusion dépendant) non est codé 0 et oui est codé 1. C'est le codage 1 qui est analysé selon la régression de Cox pour déterminer si celui-ci a un impact significatif et de quelle nature est cet impact. Pour un paramètre ternaire ou supérieur comme par exemple le caryotype (favorable, intermédiaire défavorable) on fixe un critère de référence. Ici c'est la catégorie favorable qui est codée 0. L'impact (et la nature de celui-ci) d'un caryotype intermédiaire ou défavorable sur la survie globale sera donc analysé par rapport à un caryotype favorable.

Les différentes analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT® version 2013.

## ***B. Résultats***

Entre décembre 2008 et décembre 2013, soixante-seize patients ont débutés un traitement par azacitidine dans notre établissement. Six patients ont reçu un autre agent cytotoxique en même temps que l'azacitidine (lenalidomide, ponatinib) et neuf patients n'ont pas reçu la molécule selon les indications de l'AMM (Leucémie dérivée des Cellules Dendritiques Plasmocytoïdes LPDC, LAM avec plus de 30 % de blastes médullaires au diagnostic...). Finalement, soixante et un patients constituent notre cohorte.

### **1. Caractéristiques des patients constituant la cohorte**

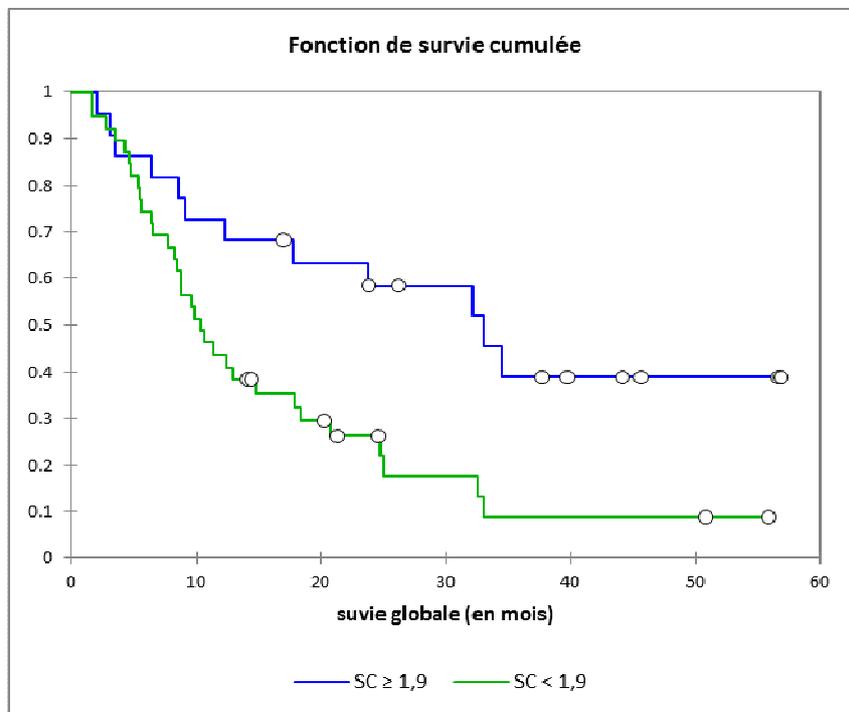
Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau page suivante. Les patients de notre cohorte ont un âge médian de 76 ans et une forte majorité (79 %) avait plus de 70 ans lors du commencement de l'azacitidine. L'âge des patients est plus élevé que dans les études de phase III CALGB 9221<sup>24</sup> (68 ans) et AZA001<sup>91</sup> (69 ans) ainsi que dans l'étude d'Itzykson faisant suite au traitement dans la cadre de l'ATU<sup>90</sup> (71 ans). Notre cohorte montre une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,35 moins élevé que dans les études épidémiologiques<sup>6-8</sup> et dans celle d'Itzykson (1,59). Par ailleurs, bien que la majorité des patients ait un bon état général et malgré le fait que le PS initial n'ait pas été retrouvé dans un tiers des dossiers, 17 % des patients pour lesquels ce paramètre est connu

ont un PS supérieur ou égal à 2. Ce pourcentage est plus élevé que ce qui est rapporté dans les études de phase III : 7 % et 7.3 % respectivement pour les études AZA-001 et CALGB 9221. On note également que de nombreuses comorbidités sont présentes chez ces patients avec une médiane du score de Charlson à 4.

Caractéristiques cliniques des patients (n = 61)			
	<i>médiane [min – max]</i>	Nombre de patients (%)	
<b>Age</b>	<i>médiane : 76 ans [34 - 88]</i>		
≥ 70 ans	48	(79 %)	
< 70 ans	13	(21 %)	
<b>Sexe</b>	<i>ratio H/F : 1,35</i>		
Homme	35	(57 %)	
Femme	26	(43 %)	
<b>Indice de performance (PS) avant traitement</b>			
0-1	35	(57 %)	
> 1	7	(11 %)	
non évalué	19	(31 %)	
<b>Surface corporelle (m<sup>2</sup>)</b>	<i>médiane : 1,81 [1,47 - 2,23]</i>		
< 1,9	39	(64 %)	
≥ 1,9	22	(36 %)	
<b>Score de Charlson</b>	<i>médiane : 4 [1 - 9]</i>		
1-2	7	(11 %)	
3-4	31	(51 %)	
≥ 5	21	(34 %)	
patient < 50 ans	2	(3 %)	
<b>Classification OMS</b>			
AREB 1	11	(18 %)	
AREB 2	20	(33 %)	
LAM	16	(26 %)	
LMMC 2	12	(20 %)	
Autres	2	(3 %)	
<b>IPSS</b>			
risque intermédiaire 2	30	(49 %)	
risque élevé	15	(25 %)	
<b>nombre cycles azacitidine</b>	<i>médiane : 8 [1 - 48]</i>		

**Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude rétrospective**

Nous observons que plus d'un tiers des patients de la cohorte présentent une surface corporelle supérieure ou égale à 1,9 m<sup>2</sup>. Nous avons réalisé une comparaison de survie globale selon la surface corporelle à l'aide d'un test du Log-Rank. Il apparaît que les personnes ayant une SC supérieure ou égale à 1,9 m<sup>2</sup> survivent plus longtemps ( $p = 0,006$ ).



**Figure 6 : Courbes de survie globale comparant les patients ayant une SC < ou ≥ à 1,9m<sup>2</sup>**

Le nombre médian de cycle d'azacitidine reçu a été de huit. Il était de neuf dans AZA-001 et de six pour les patients traités dans le cadre de l'ATU. Onze patients (18 %) sont passés à un schéma cinq jours et sept patients (11 %) ont vu leur dose diminuée. Cette dernière donnée est superposable à celle retrouvée dans l'étude AZA001 (14 %). La durée médiane d'un cycle d'azacitidine est de 30 jours.

Concernant les données biologiques initiales de notre cohorte, les résultats sont présentés dans le tableau page suivante.

Comme dans les études de phase III, la plupart des patients souffraient d'une ou plusieurs cytopénies au début du traitement (90 %). La majorité d'entre eux présente une bicytopénie. Ceci est en accord avec la présence d'au moins une transfusion mensuelle avant la mise sous azacitidine pour 56 % des patients.

Caractéristiques biologiques des patients (n = 61)		
<i>médiane [min – max]</i>	Nombre de patients (%)	
<b>Nombre de cytopénies</b>	<i>médiane : 2</i>	
0	6	(10 %)
1	17	(28 %)
2	24	(39 %)
3	14	(23 %)
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	<i>médiane : 9,8 [7 - 13,7]</i>	
< 9	19	(31 %)
9-11	35	(57 %)
>11	7	(11 %)
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	<i>médiane : 1,2 [0,09 - 51,45]</i>	
< 1,0	26	(43 %)
1,0-4	23	(38 %)
4-10	5	(8 %)
> 10	7	(11 %)
<b>Plaquettes (G/L)</b>	<i>médiane : 72 [5 - 804]</i>	
< 20	8	(13 %)
20-100	29	(48 %)
101-400	21	(34 %)
> 400	3	(5 %)
<b>Dépendance transfusionnelle : n = 34 soit 56 % cohorte</b>		
<b>Taux de LDH (UI/L)</b>	<i>médiane : 273 [117 - 1442]</i>	
Normal	26	(43 %)
supérieur à la normale	28	(46 %)
données manquantes	7	(11 %)
<b>Albumine (g)</b>	<i>médiane : 38 [27 - 49]</i>	
≤35	21	(34 %)
>35	33	(54 %)
<b>CRP</b>	<i>médiane : 7,5 [1 - 211]</i>	
<4	17	(28 %)
4-20	23	(38 %)
> 20	14	(23 %)
données manquantes	7	(11 %)
<b>Blastes médullaire (%)</b>	<i>médiane : 13 [7 - 29]</i>	
≤ 10	14	(23 %)
11-20	35	(57 %)
21-30	12	(20 %)

Tableau 9 : Caractéristiques biologiques des patients inclus dans l'étude rétrospective

Un tiers de nos patients a une albumine inférieure ou égale à 35. Les marqueurs plus spécifiques de dénutrition (pré-albumine et PINI : Prognostic Inflammatory and Nutritional Index) ont été insuffisamment réalisés pour être interprétables.

Les dosages de la Protéine C réactive (CRP) et des Lactates DésHydrogénases (LDH) font partie du bilan de découverte recommandé car il a été montré que des taux élevés ont une influence péjorative sur la transformation de la maladie en LAM. Ces données sont retrouvées pour la plupart des patients de cette étude (89 %). Les taux de CRP et de LDH sont respectivement supérieurs à la normale pour 23 % et 46 % des patients de notre cohorte.

## 2. Arrêt de l'azacitidine

Cause d'arrêt de l'azacitidine	<i>n</i>	(%)
Pas d'arrêt	11	(18 %)
Absence réponse significative	3	(5 %)
Progression	15	(25 %)
Réponse	1	(2 %)
Allogreffe	3	(5 %)
Dégradation état général	6	(10 %)
Effet indésirable	5	(8 %)
Décès	17	(28 %)

**Tableau 10 : Causes d'arrêt de l'azacitidine**

À la date de point, dix-sept patients (28 %) étaient encore en vie dont onze (18 %) encore traités par azacitidine. Trente-trois patients (54 %) ont arrêté le Vidaza® en cours de traitement. La cause la plus fréquente d'arrêt (18 patients soit 30 %) a été une absence d'amélioration significative ou progression de la pathologie. À l'opposé, un patient (2 %) a arrêté le traitement en raison d'une réponse à l'azacitidine après onze cycles de traitement. Ce patient est décédé 21 mois après la fin du traitement. Les autres causes d'arrêt de l'azacitidine ont été la réalisation d'une allogreffe de CSH pour trois patients (5 %), l'altération de l'état général pour six patients (10 %) et cinq patients (8 %) ont vu leur traitement stoppé pour toxicité. Ces derniers sont moins nombreux que dans les études AZA-001 et CALGB 9221 (respectivement 10,3% et 18% des patients). Dix-sept patients (28 %) sont décédés durant le traitement : neuf (53 %) étaient imputables à une infection, quatre (24 %) à une hémorragie et quatre (24 %) de cause autre.

### 3. Réponse au traitement

Un des critères d'évaluation de l'évolution de la maladie est la réponse au traitement. Celle-ci a été calculée selon les critères définis par la classification IWG 2006 dont le tableau se trouve en annexe 1.

<b>Réponse globale azacitidine</b>	<i>n = 61</i>	<i>(%)</i>
Allogreffe	2	(3 %)
Réponse complète	9	(15 %)
Réponse partielle	3	(5 %)
Rémission médullaire	10	(16 %)
Stabilité	26	(43 %)
<i>Dont réponse hémato</i>	15	(25 %)
Progression	11	(18 %)
<b>Réponse hématologique</b>	<i>n = 27 soit 44 %</i>	<i>(%)</i>
Réponse plaquettaire	18 / 38	(47 %)
Réponse hémoglobine	13 / 49	(27 %)
Réponse neutrophile	12 / 26	(46 %)
<b>Indépendance transfusionnelle</b>	<i>n = 34 soit 56 %</i>	<i>(%)</i>
OUI	10 / 34	(29 %)
NON	24 / 34	(71 %)
<b>Délai traitement/réponse médiane : 3,1 mois [0.2 – 26.5]</b>		

**Tableau 11 : Réponses au traitement par azacitidine**

Nous considérons comme réponse une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une réponse médullaire et une amélioration hématologique. Sur les 26 patients présentant une stabilité, 15 ont eu une amélioration hématologique. En additionnant ces patients à ceux présentant une RC (9), une RP (3) et une rémission médullaire (10), 37 patients soit 61 % ont bénéficié d'une réponse à l'azacitidine. Ce pourcentage est de 43 % pour les patients traités dans le cadre de l'ATU. Ces patients sont un peu plus jeunes (médiane à 71 ans), présentent un état général un peu moins bon (PS > 1 pour 20 % contre 11 % dans notre cohorte) mais surtout 47 % ont un caryotype défavorable selon l'IPSS contre 20 % dans notre étude. Connaissant l'impact du caryotype sur la réponse au traitement, ceci peut expliquer cet écart de réponse.

Dans les études AZA001, CALB 9221 et ATU, respectivement 29 % et 23 % et 17 % des patients ont obtenu soit une RC soit une RP. Dans notre étude, ce résultat est de 20 %.

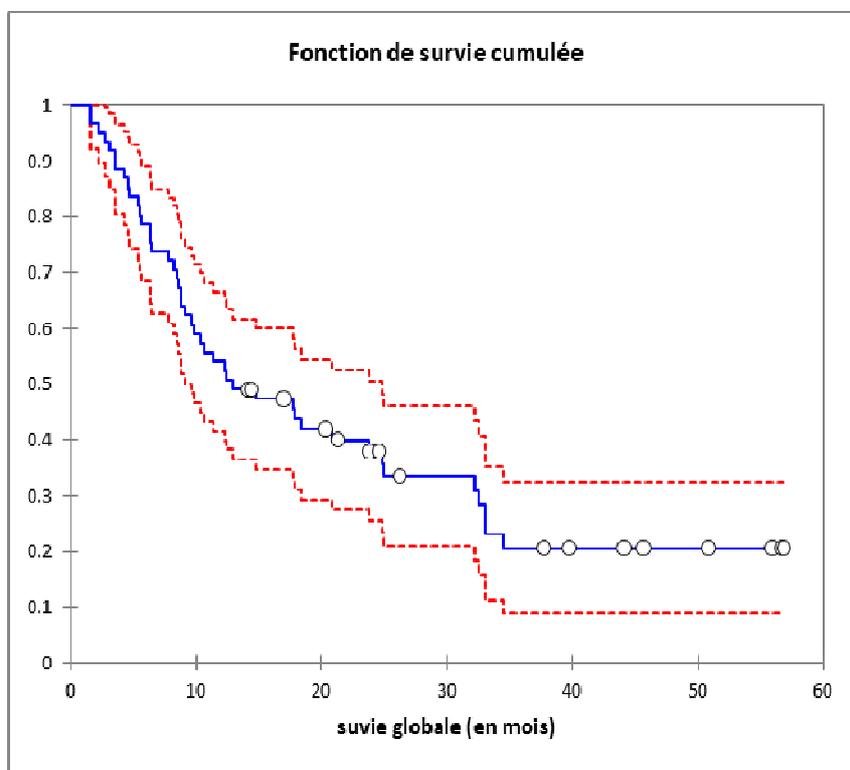
Une réponse hématologique est obtenue pour 44 % de nos patients avec une majorité concernant la lignée plaquettaire (47 %), granulocytaire (46 %) et dans une moindre mesure (27 %) sur la lignée érythroïde. La réponse hématologique mise en évidence dans le cadre de l'ATU est de 37 % et celle obtenue dans l'étude AZA001 est de 49 %. Ces résultats sont similaires, par contre, dans AZA001, la plus grande fréquence de réponse observée était sur la lignée érythroïde (40 %). Afin d'expliquer une telle différence de réponse sur cette lignée, nous sommes limités par l'aspect rétrospectif de notre étude mais pouvons avancer des hypothèses : l'âge plus avancé de notre cohorte allant de pair avec une dénutrition, une carence en fer ou vitamine B9 plus importante, une autre cause surajoutée...

Avant de débiter l'azacitidine, 34 patients (54 %) recevaient au moins une fois par mois une transfusion de culots érythrocytaires et/ou de plaquettes. Sur ces 34 patients, 10 (29 %) ont présenté une indépendance transfusionnelle d'au moins huit semaines comme le préconise les critères IWG 2006.

Le délai médian entre le début de l'azacitidine et la réponse initiale est de 3,1 mois, ce qui est un peu plus long que dans l'étude CALGB 9221, celle-ci était de 64 jours soit 2,1 mois.

#### 4. Dose intensité relative et survie

La médiane de la survie globale est de 12,9 mois. Elle était de 20 mois dans l'étude CALGB 9221, de 24,5 mois dans l'étude AZA001 et de 13,5 mois dans l'étude ATU. La probabilité de survie à 1 an et de 53 % et de 37 % à 2 ans.



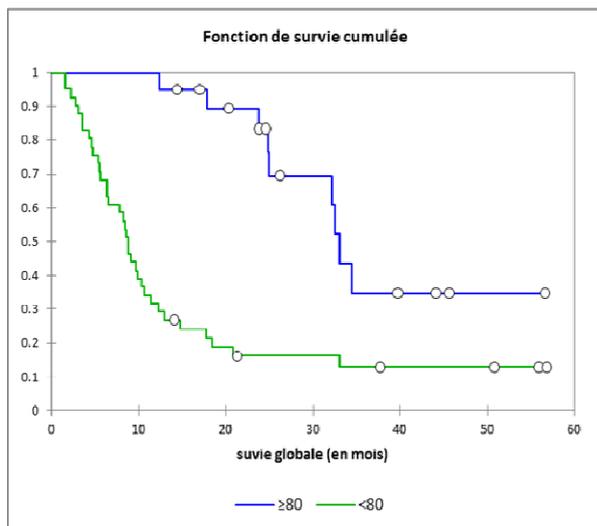
**Figure 7 : Courbe de survie globale de la cohorte de l'étude d'après l'estimation de Kaplan-Meier**

La survie globale des patients ayant reçu une DIR supérieure ou égale à 80 % sur la période S1-S48 soit la première année de traitement a été comparée à celle de ceux ayant reçu moins de 80 % de DIR à l'aide d'un test Log-Rank.

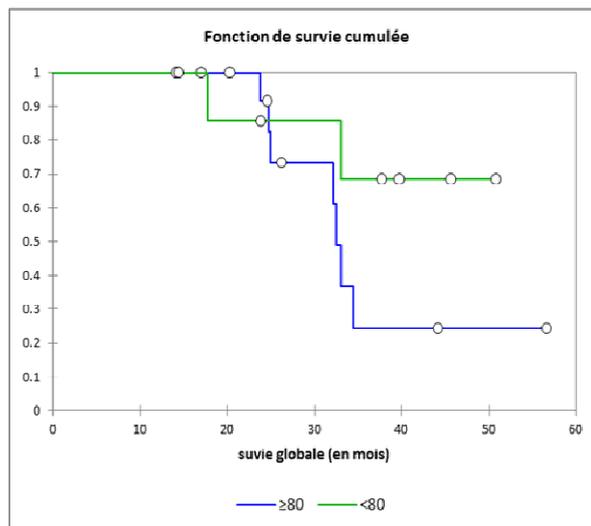
Cette même analyse a été réalisée sur la période S49-S72 soit passé un an de traitement pour les patients ayant reçu plus de douze cycles d'azacitidine. Les données sont récapitulées ci-dessous ainsi que les courbes obtenues :

Période S1-S48	$p < 0.0001$	n patient dont DIR $\geq 80 = 20$	n patient dont DIR $< 80 = 41$
Période S49-S72	$p < 0.154$	n patient dont DIR $\geq 80 = 14$	n patient dont DIR $< 80 = 9$

**Tableau 12 : Données obtenues après d'un test Log-Rank pour comparer les DIR**



**Figure 8 : Courbes de survie globale comparant les DIR < et ≥ 80 % sur la période S0-S48**



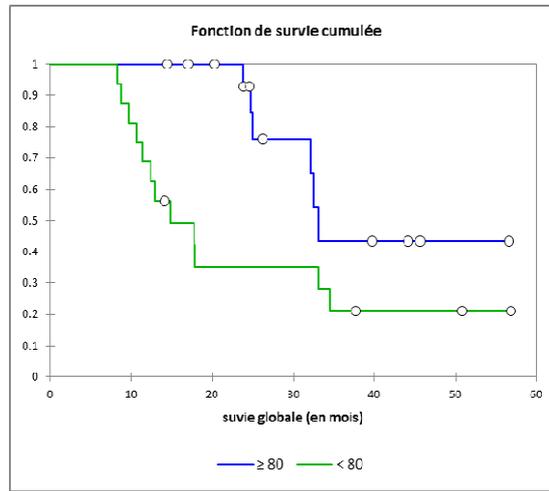
**Figure 9 : Courbes de survie globale comparant les DIR < et ≥ 80 % sur la période S49-S72**

Le test de corrélation de Spearman a confirmé les résultats obtenus ci-dessus car le coefficient de corrélation sur la première période est de 0,74 ( $p < 0.0001$ ) tandis que sur la seconde période il est de 0,19 ( $p = 0.379$ ). La corrélation sur la première période est donc plutôt forte entre la DIR et la survie globale, tandis qu'elle est très pauvre sur la seconde période.

Sur la période de la première année sont inclus les patients qui décèdent rapidement avant que six cycles aient pu être réalisés. Ainsi 10 % des patients sont décédés dans les trois premiers de traitement (11 % dans l'étude AZA001) et 26 patients (43 %) réalisent moins de six cycles. Ceci représente un biais puisque ces patients ne reçoivent pas une dose moindre d'azacitidine mais ne reçoivent pas le traitement parce qu'ils sont décédés. Nous avons donc analysé la période S25-S48 qui permet de s'affranchir de ces patients.

Le test du Log-Rank retrouve une différence significative ( $p = 0,022$ ) entre la population recevant une DIR inférieure à 80 % et celle recevant une DIR supérieure ou égale à 80 %. La courbe est présentée page suivante.

Le test de corrélation de Spearman retrouve une corrélation significative ( $p = 0.037$ ) entre la survie globale et la DIR reçue sur cette période. Par contre, cette corrélation s'avère de faible intensité ( $r = 0.36$ ).



**Figure 10 : Courbes de survie globale comparant les DIR < et ≥ 80 % sur la période S24 - S48**

## 5. Analyse univariée

L'analyse univariée des facteurs de survie a permis de tester 15 variables (21 si l'on compte les différents degrés tel que la CRP < 4 ou > 20) à partir des données répertoriées. Du fait du nombre élevé de patients pour lesquels le PS n'a pas été retrouvé ainsi que la faible proportion de patients ayant un PS supérieur à 1, nous n'avons pas pu le tester alors que c'est un paramètre qui ressort souvent dans les analyses de facteurs influençant la survie.

Le tableau présentant les résultats se situe sur la page suivante.

Un Risque Relatif (RR) supérieur à 1 augmente la probabilité de décès tandis que celui inférieur à 1 va la diminuer. On observe que 13 paramètres ont une p-value inférieure à 0,2 et vont donc être analysés en analyse multivariée. Ceux-ci ont tous un RR supérieur à 1 et sont donc péjoratifs sur la survie. Par ailleurs, 7 des 13 variables ont une p-value inférieure à 0,05.

L'âge du patient ( $p = 0,990$ ) n'a aucun impact significatif sur la survie globale. Les patients ayant un âge inférieur à 80 ans répondent autant que les patients plus âgés. Ceci est intéressant car l'âge des patients atteints de SMD est relativement élevé. Le score de Charlson représentant les comorbidités associées augmentent la probabilité de décès (RR = 1,151) de manière non significative dans cette étude ( $p = 0,655$ ).

La transfusion dépendance impacte de manière très significative la survie ( $p = 0,001$ ) en augmentant la probabilité de décès (RR = 3,322).

Variable	Valeur	RR	p-value	IC (95 %) inf	IC (95 %) sup
Age ≥ 80	0.004	1.004	0.990	0.539	1.870
Sexe féminin	0.418	1.519	0.182	0.823	2.803
Surface corporelle < 1.9	0.927	2.526	<b>0.008</b>	1.276	5.003
Score Charlson ≥ 5	0.141	1.151	0.655	0.620	2.137
Caryotype intermédiaire (selon IPSS)	0.238	1.269	0.613	0.505	3.185
Caryotype défavorable (selon IPSS)	1.389	4.010	<b>4.7E-04</b>	1.841	8.734
Caryotype pauvre (selon IPSS-R)	1.619	5.049	0.114	0.678	37.620
Caryotype très pauvres (selon IPSS-R)	1.960	7.102	<b>0.015</b>	1.465	34.438
2 cytopénies (selon IPSS)	0.922	2.513	0.142	0.734	8.607
1 cytopénie (selon IPSS)	0.551	1.734	0.394	0.489	6.152
3 cytopénies (selon IPSS)	1.473	4.363	<b>0.025</b>	1.202	15.843
LDH supérieur à normale	0.368	1.445	0.260	0.761	2.743
Albumine ≤ 35	0.490	1.633	0.142	0.848	3.144
CRP > 20	-0.063	0.939	0.874	0.432	2.040
CRP <4	-0.478	0.620	0.204	0.296	1.297
Dépendance transfusionnelle	1.201	3.322	<b>0.001</b>	1.633	6.757
11-20 % blastes (myélogramme)	-0.305	0.737	0.410	0.357	1.522
21-30 % blastes (myélogramme)	0.556	1.744	0.196	0.750	4.052
IPSS haut risque	0.802	2.229	<b>0.019</b>	1.142	4.350
Score IPSS-R avt ttt > 5	1.307	3.696	<b>1.6E-04</b>	1.875	7.283
Dose-intensité relative S1-S48 < 80 %	1.455	4.286	<b>1.4E-04</b>	2.029	9.052

**Tableau 13 : Résultats de l'analyse univariée de différentes variables sur la survie globale**

Il a été montré que le caryotype était un indicateur de la survie globale ainsi que de la réponse au traitement. Les patients présentant un caryotype défavorable répondent en moyenne moins bien que ceux ayant un caryotype classé comme bon ou intermédiaire : c'est pourquoi ce paramètre est pris en compte dans les scores de pronostic IPSS. En prenant comme référence le caryotype favorable, la probabilité de décès augmente significativement lorsque les patients présentent un caryotype défavorable selon l'IPSS (RR = 4,010) et très pauvre selon l'IPSS-R (RR = 7,102).

## 6. Analyse multivariée

Pour réaliser l'analyse multivariée, nous avons procédé de plusieurs façons : nous avons testé les 11 variables ayant une p-value inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée mais également en ôtant parmi celles-ci, les paramètres qui avaient des données manquantes afin d'augmenter le nombre de patients. Les quatre variables concernées par des données manquantes sont : l'albumine (7 données manquantes), les caryotypes selon IPSS et IPSS-R (11 données manquantes) et le score IPSS avant traitement (6 données manquantes). Les 7 variables complètes influençant la survie globale sont : le sexe, la surface corporelle avant la première cure, le nombre de cytopénies avant le traitement, le pourcentage de blastes initial, la transfusion (in)dépendance, le score IPSS-R et la DIR reçue la première année.

Paramètres testés	nb de patients	p-value du test	Variable(s) Significative(s)
les 11	44	0.001	DIR p = 0.001
7 (aucun manquant)	61	< 0.001	DIR p = 0.002
les 7 et l'albumine	54	< 0.001	DIR et IPSS-R > 5 p = 0.002 et 0.014
les 7 et l'IPSS	55	< 0.001	DIR et transfusion dépendance p = 0.004 et 0.040
les 7 et l'IPSS et l'albumine	50	0.001	DIR et IPSS-R > 5 p = 0.004 et 0.032

**Tableau 14 : Résultats de l'analyse multivariée sur la survie globale selon les variables testées**

On remarque que tous les tests réalisés sont significatifs.

La dose intensité relative reçue la première année est la seule variable qui apparaît avoir une incidence significative sur la survie quelques soient les paramètres pris en compte. Ceci rejoint ce que nous avons montré précédemment, la DIR de la première année de traitement est liée à la survie globale.

Un autre facteur associé à une survie diminuée est un score pronostic IPSS-R supérieur à 5. Ceci n'est pas surprenant étant donné qu'il représente l'association de trois variables influençant la survie globale retrouvées significatives dans l'analyse univariée : le caryotype, le nombre de cytopénie(s) et le nombre de blastes sur le myélogramme.

La dépendance aux transfusions ressort également dans une des analyses réalisées.

## ***C. Discussion***

L'azacitidine est une molécule qui est aujourd'hui bien établie dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques, leucémies myélomonocytaires et leucémies aiguës myéloïdes avec une blastose inférieure à 30 %. Ce traitement a prouvé son efficacité en prospectif sur la survie globale des patients.<sup>24,91</sup> L'étude réalisée à partir des patients traités dans le cadre de l'ATU a permis d'obtenir des données sur son utilisation dans une population qui ne peut pas être toujours incluse dans un essai prospectif mais qui nécessite néanmoins d'être prise en charge pour ces pathologies.<sup>90</sup> Notre étude rétrospective recensant tous les patients traités par le Vidaza® dans le cadre de l'AMM au Centre Hospitalier du Mans permet d'analyser notre cohorte de patients et d'apporter des éléments de réponses concernant le schéma d'injection de cette molécule.

Dans cette étude rétrospective, la population est globalement représentative des patients âgés traités en pratique quotidienne car non sélectionnée sur leurs antécédents, leurs comorbidités ou la cytogénétique. Nous observons qu'elle est âgée (médiane à 76 ans) et présente de nombreuses comorbidités (score de Charlson médian à 4), mais qu'elle garde un bon état général (PS 0-1). La surface corporelle n'est pas un paramètre étudié dans les études de phase III. Notre cohorte montre que ceux ayant une SC élevée (supérieure à 1,9) survivent plus longtemps que les autres. Cette notion est retrouvée dans l'analyse univariée mais n'apparaît pas significative dans l'analyse multivariée. Cette population résiste-t-elle mieux aux effets indésirables de l'azacitidine notamment les cytopénies ? Une étude plus approfondie de ce sous-groupe de patients permettrait de confirmer ou d'infirmer cette observation.

La majorité des patients étudiés présentait une ou plusieurs cytopénies au début du traitement. Ceci n'est pas une surprise puisque c'est en lien direct avec la physiopathologie de la maladie. Le fait d'avoir trois cytopénies avant l'initiation du traitement est d'ailleurs un paramètre qui ressort en analyse univariée comme étant significativement péjoratif sur la survie globale. Cette constatation n'a cependant pas été confirmée en analyse multivariée. Le traitement par azacitidine est instauré alors que 56 % des patients recevaient au moins une transfusion mensuelle de culots érythrocytaires ou plaquettaires. La transfusion dépendance est une variable ayant une incidence significativement négative sur la survie

globale mais comme pour le nombre de cytopénies, l'analyse multivariée n'étaye pas cela. Ceci est-il dû à la puissance de notre étude ? (effectifs insuffisants ?)

Le taux de LDH sérique est le reflet indirect du turnover cellulaire intramédullaire (prolifération et apoptose). Il a été montré que des taux supérieurs à la normale sont de mauvais pronostics.<sup>105</sup> Dans notre cohorte, 46 % des patients présentent une valeur de LDH élevée à la découverte de la pathologie. Lors de l'étude univariée, ce paramètre ne paraît pas avoir une influence défavorable significative sur la survie globale bien que le risque relatif de 1,445 soit supérieur à 1.

Le Vidaza® a obtenu l'AMM en se basant sur des études dans lesquelles les patients étaient hospitalisés une semaine entière pour recevoir le traitement. Du fait de la courte durée de prise en charge quotidienne (cinq minutes d'injection) et de la bonne tolérance des patients à ce traitement, ils sont actuellement pris en charge dans des services d'hospitalisation de jour. Ceux-ci étant fermés le week-end, les patients reçoivent bien sept injections mais séparées par une pause de deux jours (schéma 5-2-2). Des centres réalisent également par commodité pour les patients et leur organisation interne un schéma cinq jours de traitement soit en augmentant la posologie journalière pour se rapprocher de la dose totale reçue sur un cycle (100 mg/m<sup>2</sup>)<sup>106</sup> soit en gardant la posologie de 75mg/m<sup>2</sup> ce qui fait une diminution de 30 % de la dose totale reçue. Ces différents schémas thérapeutiques ont été peu étudiés. Dans notre centre, le schéma 5-2-2 est celui qui est utilisé en routine avec un passage à cinq jours sans augmentation de la dose journalière reçue pour les patients répondant au traitement et ayant réalisé douze cycles d'azacitidine. Cette pratique fait suite à une demande récurrente des patients qui présentent une lassitude aux sept allers et retours mensuels. Une autre proposition faite à ces patients est d'espacer les cures avec une semaine de repos en plus. Il faut noter que dans le département de la Sarthe, le Centre Hospitalier du Mans est le seul hôpital public pouvant traiter des patients recevant une chimiothérapie. Ainsi, 44 % des patients doivent faire plus d'une heure de trajet quotidien pour recevoir leurs injections dont cinq patients qui habitent en dehors du département. Ces données prennent en compte les patients traités, mais certains ont refusé de recevoir ce traitement du fait des trajets. La proportion de patients potentiellement éligibles à la prise en charge par azacitidine devant faire plus d'une heure de trajet arriverait à environ un

patient sur deux. Nous avons voulu savoir si cette pratique réalisée pour augmenter la qualité de vie des patients n'allait pas de pair avec un effet délétère sur la survie. Afin d'englober les patients recevant cinq jours de traitement mensuel au lieu de sept (diminution de 30 % de la dose), ceux recevant sept jours de traitements mais espacés de cinq semaines au lieu de quatre (diminution de 20 % de la dose) et ceux recevant une dose diminuée d'azacitidine, nous avons choisi de calculer les doses intensités relatives reçues. Ceci correspond à la quantité de traitement reçu par unité de temps. Nous l'avons exprimé en pourcentage en comparaison à la dose intensité calculée que les patients auraient dû recevoir selon le schéma de l'AMM, on parle donc de dose intensité relative. Nous avons choisi de comparer deux périodes : la première année de traitement et les six mois suivant cette année.

À la date de point de notre étude, 17 patients (28 %) étaient encore en vie dont 11 (18 %) encore traités par azacitidine. La médiane de la survie globale est de 12,9 mois et une réponse globale à l'azacitidine est retrouvée pour 37 patients (61 %). Le nombre médian de cycles d'azacitidine reçus a été de huit. Le passage à un schéma de cinq jours est réalisé pour 11 patients (18 %) ; les cures ont été espacées de cinq semaines pour 8 patients (13 %) et 7 patients (11 %) ont vu leur dose diminuée. La comparaison de la survie des patients ayant reçu au moins 80 % de DIR à ceux ayant reçu moins de 80 % sur la première année de traitement montre que cette DIR a un impact significatif sur la survie. Les deux tests statistiques (Log-Rank et corrélation de Spearman) ainsi que l'analyse univariée le confirment. Il s'agit d'ailleurs du seul paramètre qui ressort en analyse multivariée comme ayant une incidence sur la survie globale du patient. Par contre, cette corrélation s'avère de faible intensité ( $r = 0.36$ ). Par contre, la comparaison sur la période [1an – 1,5an] ne permet pas de mettre en évidence cet impact. Le nombre de patients dépassant douze cycles de traitement est fortement diminué (seulement 38 % des patients de notre cohorte).

Un pourcentage non négligeable de patients meurt au cours des six premiers cycles ce qui représente un biais pour l'analyse sur la première année de traitement puisque ces patients ne reçoivent pas une DIR optimale car ils ne le peuvent pas. Une analyse sur la période S25-S48 permettant de s'affranchir de ces patients a donc été réalisée. Les résultats obtenus retrouvent un lien entre la DIR reçue sur cette période et la survie globale. Mais cet impact est moins fort. La puissance de notre test est peut-être trop faible pour montrer cette

corrélation ou peut-être que la liaison entre la survie globale et la DIR s'affaiblit avant un an de traitement (neuf mois ?).

L'impact de la DIR sur la survie globale lors de la première année est réel mais attendu. Les limites de cette étude sont liées à sa nature rétrospective, aux données manquantes, à son effectif, au nombre de patients qui décèdent rapidement influant de facto sur les résultats attendus lors de la première année. Néanmoins, cette étude a essayé d'apporter des réponses à une question surprenante jamais soulevée : les patients répondeurs au-delà d'un certain temps ont-ils toujours besoin de la même dose d'azacitidine ? Notre étude avec ses limites apporte une réponse négative. Bien entendu, la faiblesse de la population étudiée est un élément de pondération, mais cette réflexion devrait se poursuivre en élargissant notre cohorte et en s'ouvrant à d'autres équipes.

## Conclusion

La découverte de l'azacitidine est une avancée majeure dans la maîtrise de l'évolution des syndromes myélodysplasiques et représente maintenant le traitement de référence. Cette molécule a su démontrer un net avantage de survie par rapport aux thérapies standard et est de plus assez bien tolérée. Néanmoins ces résultats doivent être pondérés par le caractère sélectionné de la population des études, les différents critères d'inclusion et d'exclusion des essais limitant l'accès au traitement des patients les plus fragiles. Il est donc important de pouvoir aussi se référer à des données issues de la pratique quotidienne en hématologie. Dans cette population âgée et fragile, le schéma thérapeutique peut s'avérer lourd voire décourager les patients à recevoir l'azacitidine. Notre cohorte de patients comporte beaucoup de points communs avec celle ayant reçue l'azacitidine dans le cadre de l'ATU. Il n'a pas pu être mis en évidence de facteurs influençant la survie globale en analyse multivariée. Ceci peut être dû à la taille de notre population (61 patients). Concernant le schéma thérapeutique, nos résultats sont encourageants et cette voie d'étude mérite d'être approfondie. En effet, elle confirme que la dose reçue pendant les douze premiers cycles impacte la survie globale. Par contre, elle ne permet pas de mettre en évidence une telle incidence lorsque la première année de traitement est réalisée. Il n'apparaît pas y avoir d'effet négatif sur la survie globale du patient d'un espacement des cures ou d'une réduction du nombre de jours de traitement, alors même que ceci augmente la qualité de vie des patients et permet de réaliser des économies pour la Sécurité Sociale, cette molécule étant remboursée aux hôpitaux en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Ces résultats doivent être confirmés par une augmentation de la cohorte notamment en réalisant une étude multicentrique prospective. Ceci en prenant en compte différentes études de groupes coopératifs faisant référence en la matière, sur la nécessité de réaliser au moins 6 cycles à doses pleines et de discuter chez les patients répondeurs d'un traitement d'entretien à doses atténuées (au-delà d'un an ?).

# Annexe 1 : Critères de réponses selon IWG 2006

## CRITERES DE REPONSE INTERNATIONAUX SELON L'IWG (2006)

### Rémission complète :

- blastes médullaires  $\leq 5\%$  avec une maturation normale. (La présence de signes de dysplasie doit être signalée si elle persiste).
- Hémogramme :
  - hémoglobine  $\geq 11\text{g/dl}$ ,
  - plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ,
  - polynucléaires neutrophiles  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ,
  - absence de blaste circulant.

### Rémission partielle :

- Les critères de la rémission partielle sont identiques à ceux de la rémission complète mais, bien que  $>5\%$ , la blastose médullaire a diminué de plus de 50% par rapport au bilan initial.

### Rémission médullaire :

- Blastes médullaires  $\leq 5\%$  et diminution de plus de 50% par rapport au bilan initial, *mais avec persistance de cytopénies*
- En cas d'amélioration des cytopénies (ne répondant pas aux critères de RC ou RP), celle-ci sera notée, en plus.

### Maladie stable :

- Impossibilité d'obtenir au moins une amélioration hématologique significative (voir plus bas) sur une lignée mais absence de progression sur une période d'au moins huit semaines.

### Rechute après rémission complète ou rémission partielle :

- Au moins un des caractéristiques suivantes:
  - Ré augmentation du % de blastes identiques à celui constaté avant le début du traitement.
  - Diminution  $\geq 50\%$  du taux de polynucléaires ou de plaquettes par rapport à celui obtenu de la rémission ou de la réponse.
  - Diminution du taux d'hémoglobine  $\geq$  à 1,5g/dl ou réapparition d'une dépendance transfusionnelle.

### Réponse cytogénétique :

- Complète : Disparition de l'anomalie chromosomique sans apparition de nouvelles anomalies
- Partielle : Réduction d'au moins 50% de l'anomalie chromosomique initiale.

### Progression de la maladie (d'emblée ou après réponse) :

- Pour les patients ayant moins de 5% de blastes :
  - augmentation des blastes de plus de 50% et  $> 5\%$ .
- Pour les patients ayant entre 5-10% de blastes :
  - augmentation des blastes de plus de 50% et  $> 10\%$

- Pour les patients ayant entre 10-20% de blastes :
  - augmentation des blastes de plus de 50% et > 20%
- Pour les patients ayant entre 20-30% de blastes
  - augmentation des blastes de plus de 50% et > 30%

**Ou présence de l'un des critères suivants :**

- Diminution  $\geq 50\%$  du taux de polynucléaires ou de plaquettes par rapport à celui obtenu de la rémission ou de la réponse.
- Diminution du taux d'hémoglobine  $\geq$  à 2g/dl ou réapparition d'une dépendance transfusionnelle.

**CRITERES D'AMELIORATION HEMATOLOGIQUE**

**Amélioration érythroïde (pour les patients ayant moins de 11g/dl au diagnostic) :**

- Augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 1,5$ g/dl.
- Ou
- Réduction d'au moins quatre épisodes transfusionnels dans les huit dernières semaines comparés aux transfusions rapportées dans les huit semaines ayant précédé la mise en route du traitement. Seules les transfusions effectuées pour un taux d'hémoglobine  $\leq 9$  g/dl avant mise en route du traitement seront prises en considération.

**Réponse plaquettaire (pour les patients ayant une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>) :**

- Pour les dont le taux de plaquettes initial  $> 20000$ /mm<sup>3</sup> :
  - augmentation du nombre absolu des plaquettes d'au moins 30 000.
- Pour les patients dont le taux de plaquettes initial est  $< 20\ 000$ :
  - augmentation au-delà de 20 000 plaquettes avec une augmentation d'au moins 100%.

**Réponse neutrophile pour les patients ayant moins de 1000 PNN au diagnostic :** augmentation  $> 100\%$  du nombre de PNN et du taux de PNN  $> 500$ .

**Progression ou rechute après amélioration hématologique :** au moins un des critères suivants :

- Diminution de plus de 50% des taux de PNN ou de plaquettes par rapport à la réponse maximale
- Réduction du taux d'hémoglobine  $\geq 1,5$ g/dl
- Dépendance transfusionnelle

## Annexe 2 : check-list de recueil des données patients

Nom-Prénom				N° anonymat
Date de naissance	/	/	Date de décès	/ /

### Traitement par Vidaza :

Date C1J1	/ / 20	Posologie totale	mg	mg/m <sup>2</sup>
Date C7J1	/ / 20	Posologie moyenne	mg/j	mg/m <sup>2</sup> /j
Date C13J1	/ / 20	Posologie initiale	mg/j	mg/m <sup>2</sup> /j
Date fin ttt	/ / 20	Modification posologie	le / /20	C J
		Posologie modifiée	mg/j	mg/m <sup>2</sup> /j

Périodicité cycles	<input type="checkbox"/> J1 = J28	<input type="checkbox"/> J1 > J28	Périodicité moyenne	jours
Durée cycles	<input type="checkbox"/> 7 jours	<input type="checkbox"/> 5 jours		

### Indication :

- MDS haut risque classif OMS
- LAM
- Autres précisions : LPDC

### Patient :

PS ECOG avant ttt	Comorbidités	Dénutrition	Score gériatrique
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> maladies CVascu	Perte poids avt ttt :	Score de Charlson :
<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> maladie rénale	Perte poids pdt ttt :	
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> maladie hépatique	CRP :	Autonomie (ADL/IADL)
<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> cancer antérieur	Albu : Pré-albu :	

### Biologie :

	Hb	PNN	Pq	Créat	LDH	% blastes (mvélogramme)	caryotype
Avant C1J1							
Après 6 cures							
Après 12 cures							
Fin Vidaza							

### Résultats :

	Avant C1J1	Après 6 cures	Après 12 cures	Fin Vidaza
score IPSS / IPSS-R	/	/	/	/
Nb culots (pq + sang) transfusés / mois				

Toxicité traitement	<input type="checkbox"/> Neutropénie fébrile	<input type="checkbox"/> Infection si oui ATB OUI/NON
	<input type="checkbox"/> GCSF	Nb jour hospitalisation :
Survie sans progression		
Survie globale		
Réponse globale	<input type="checkbox"/> rép complète <input type="checkbox"/> rép partielle <input type="checkbox"/> rép érythroïde <input type="checkbox"/> stabilité <input type="checkbox"/> progression	
Délai ttt / réponse ttt		

# Bibliographie

1. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Cancer*. 2012 Dec ; 12 (12) : 849-59. [PubMed PMID : 23175121]
2. Steensma DP. Are myelodysplastic syndromes "cancer" ? Unexpected adverse consequences of linguistic ambiguity. *Leuk Res*. 2006 Oct ; 30 (10) :1227-33. [PubMed PMID : 16443272]
3. Scott BL, Deeg HJ. Myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Med*. 2010 ; 61 : 345-58. [PubMed PMID : 20059342]
4. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008 Jul 1 ; 112 (1) : 45-52. [PubMed PMID : 18443215]
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15 ; 89 (6): 2079-88. Erratum in : *Blood* 1998 Feb 1 ; 91 (3) : 1100. [PubMed PMID : 9058730]
6. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013 : 78-81
7. Troussard X, Malet M, Chéze S, et al. Épidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (SMD/SMP). Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie (RRHMBN) 1997-2004. *Hématologie*. 2011 Mar 17 (2) : 124-31
8. Ma X, Does M, Raza A, et al. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007 Apr 15 ; 109 (8) : 1536-42. [PubMed PMID : 17345612]
9. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004 Oct 15 ; 104 (8) : 2263-8. [PubMed PMID : 15238427]
10. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 2012 Jul ; 125 (7 Suppl) : S2-5. [PubMed PMID : 22735748]
11. Baumann I., Niemeyer C.M., Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press Lyon, France 2008 104-107
12. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, et al. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011 Jun 30 ; 117 (26) : 7121-5. [PubMed PMID : 21531980]
13. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012 Nov ; 48 (17) : 3257-66. [PubMed PMID : 22770878]

14. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010 May 1 ; 116 (9) : 2174-9. [PubMed PMID : 20162709]
15. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol*. 1992 Feb ; 19 (1) : 47-84. [PubMed PMID : 1736370]
16. West RR, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res*. 1995 Feb ; 19 (2) : 127-39. [PubMed PMID : 7869741]
17. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005 Nov ; 19 (11) : 1912-8. [PubMed PMID : 16167059]
18. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*. 2010 Jan ; 34 (1) : 1-5. [PubMed PMID : 19747728]
19. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Nov 5 ; 361 (19) : 1872-85. [PubMed PMID : 19890130]
20. Davids MS, Steensma DP. The molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Cancer Biol Ther*. 2010 Aug 15 ; 10 (4) : 309-19. [PubMed PMID : 20592488]
21. Thanopoulou E, Cashman J, Kakagianne T, et al. Engraftment of NOD/SCID-beta2 microglobulin null mice with multilineage neoplastic cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2004 Jun 1 ; 103 (11) : 4285-93. [PubMed PMID : 14962905]
22. Fontenay M, Kosmider O, Frisan E, et al. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. ISSN 1773-035X. 2009 Jun 413: 31–7.
23. Esteller M. Cancer epigenomics : DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet*. 2007 Apr ; 8 (4) : 286-98. [PubMed PMID : 17339880]
24. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, 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*. 2002 May 15 ; 20 (10) : 2429-40. [PubMed PMID : 12011120]
25. Antequera F, Bird A. Number of CpG islands and genes in human and mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 15 ; 90 (24) : 11995-9. [PubMed PMID : 7505451]
26. Issa JP. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. *Blood*. 2013 May 9 ; 121 (19) : 3811-7. [PubMed PMID : 23660859]
27. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20 ; 349 (21) : 2042-54. [PubMed PMID : 14627790]
28. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis : epigenetics joins genetics. *Trends Genet*. 2000 Apr ; 16 (4) : 168-74. [PubMed PMID : 10729832]
29. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*. 2009 Feb 5 ; 113 (6) : 1315-25. [PubMed PMID : 18832655]

30. Tormo M, Marugán I, Calabuig M. Myelodysplastic syndromes : an update on molecular pathology. *Clin Transl Oncol*. 2010 Oct ; 12 (10) : 652-61. [PubMed PMID: 20947479]
31. Baylin SB. DNA methylation and gene silencing in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Dec ; 2 Suppl 1 : 4-11. [PubMed PMID : 16341240]
32. Quesnel B, Guillermin G, Vereecque R, et al. Methylation of the p15 (INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood*. 1998 Apr 15 ; 91 (8) : 2985-90. [PubMed PMID : 9531610]
33. Uchida T, Kinoshita T, Nagai H, et al. Hypermethylation of the p15INK4B gene in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Aug 15 ; 90 (4) : 1403-9. [PubMed PMID : 9269757]
34. Au WY, Fung A, Man C, et al. Aberrant p15 gene promoter methylation in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia : clinicopathological and karyotypic associations. *Br J Haematol*. 2003 Mar ; 120 (6) : 1062-5. [PubMed PMID : 12648079]
35. Raza A, Gezer S, Mundle S, et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1995 Jul 1 ; 86 (1) : 268-76. [PubMed PMID : 7795232]
36. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, et al. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood*. 2000 Dec 1 ; 96 (12) : 3932-8. [PubMed PMID : 11090080]
37. Horrigan SK, Westbrook CA, Kim AH, et al. Polymerase chain reaction-based diagnosis of del (5q) in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome identifies a minimal deletion interval. *Blood*. 1996 Oct 1 ; 88 (7) : 2665-70. [PubMed PMID : 8839861]
38. Greenberg PL. Apoptosis and its role in the myelodysplastic syndromes : implications for disease natural history and treatment. *Leuk Res*. 1998 Dec ; 22 (12) : 1123-36. [PubMed PMID : 9922076]
39. Braun T, Carvalho G, Coquelle A, et al. NF-kappaB constitutes a potential therapeutic target in high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2006 Feb 1 ; 107 (3) : 1156-65. [PubMed PMID : 16223780]
40. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug ; 33 (4) : 451-8. [PubMed PMID : 188440]
41. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 Jun ; 51 (2) : 189-99. [PubMed PMID : 6952920]
42. Beyne-Rauzy O, Laurent G, Adoue D. Syndromes myelodysplasiques de l'adulte. *Presse Med*. 2007 Mar ; 36 : 481-91. [PubMed PMID : 17336857]
43. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, World Health Organization - Classification of tumours : pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.

44. Nösslinger T, Reisner R, Koller E, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood*. 2001 Nov 15 ; 98 (10) : 2935-41. [PubMed PMID : 11698274]
45. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30 ; 114 (5) : 937-51. [PubMed PMID : 19357394]
46. Andrieu V, Bénet B. Classification des syndromes myélodysplasiques, *Revue Francophone des Laboratoires*. ISSN 1773-035X. 2009 Jun. 413 : 49-57
47. Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes : what's in a name? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009 : 645-55. [PubMed PMID : 20008250]
48. Fenaux P, Ades L, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. *John Libbey Eurotext*, 2012 Jan.
49. Performance status de l'OMS [image]. In: L'Antalvite [en ligne]. Disponible sur : <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf> (consulté le 16/09/2014)
50. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther*. 1996 Oct ; 38 (5) : 363-80. [PubMed PMID : 8915667]
51. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes : evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007 Dec 15 ; 110 (13) : 4385-95. [PubMed PMID : 17726160]
52. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*. 1974 Oct 4 ; 251 (5474) : 437-8. [PubMed PMID : 4421285]
53. Giagounidis AA, Germing U, Wainscoat JS, et al. The 5q- syndrome. *Hematology*. 2004 Aug ; 9 (4) : 271-7. [PubMed PMID : 15621734]
54. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et al ; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q, *Blood*. 2011 Oct 6 ; 118 (14) : 3765-76. [PubMed PMID : 21753188]
55. Wong AK, Fang B, Zhang L, et al. Loss of the Y chromosome : an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome ? *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Aug ; 132 (8) : 1329-32. [PubMed PMID : 18684036]
56. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria : a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20 ; 23 (30) : 7594-603. [PubMed PMID : 16186598]
57. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20 ; 120 (12) : 2454-65. [PubMed PMID : 22740453]

58. Schanz J, Tüchler H, Solé F, 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*. 2012 Mar 10 ; 30 (8) : 820-9. [PubMed PMID : 22331955]
59. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes : clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jul ; 11 (7) : 838-74. [PubMed PMID : 23847220]
60. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome : development of a prognostic model. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1 ; 29 (16) : 2240-6. [PubMed PMID : 21537048]
61. Breccia M, Federico V, Latagliata R, et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res*. 2011 Feb ; 35 (2) : 159-62. [PubMed PMID : 20594593]
62. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 ; 40 (5) : 373-83. [PubMed PMID : 3558716]
63. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1 ; 96 (12) : 3671-4. [PubMed : 11090046]
64. Neuzillet Y. Evaluation of co-morbidities and co-morbidity evaluation scores. *Prog Urol*. 2009 Nov ; 19 Suppl 3 : 80-6. [PubMed PMID : 20123507]
65. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15 ; 108 (2) : 419-25. [PubMed PMID : 16609072]
66. Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS : for whom, when and how ? *Blood Rev*. 2012 Nov ; 26 (6) : 247-54. [PubMed PMID : 22981712]
67. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes : 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014 Jan ; 89 (1) : 97-108. [PubMed PMID : 24464505]
68. Ades L, Fontenay M, Raynaud S, et al. Par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) : diagnostic, classifications, traitement [en ligne]. 2008 Jul 34 p. Disponible sur : [http://www.gfmgroup.org/classification/classification\\_20110207105424.pdf](http://www.gfmgroup.org/classification/classification_20110207105424.pdf) (consulté le 16/09/2014)
69. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients ? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res*. 2010 Jul ; 34 (7) : 864-70. [PubMed PMID : 20129667]
70. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20 ; 26 (21) : 3607-13. [PubMed PMID : 18559873]

71. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15 ; 111 (2) : 574-82. [PubMed PMID : 17940203]
72. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol*. 2006 Jun ; 133 (5) : 513-9. [PubMed PMID : 16681638]
73. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes : a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008 Jul ; 87 (7) : 527-36. [PubMed PMID : 18351340]
74. Ferrini PR, Grossi A, Vannucchi AM, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998 Dec ; 103 (4) : 1070-4. [PubMed PMID : 9886322]
75. Haute Autorite de Sante. Vidaza® (azacitidine) - Commission de la transparence [en ligne]. 2009 Apr 11 p. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza\\_ct-6362.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_ct-6362.pdf) (consulté le 16/09/2014)
76. Sierra J, Pérez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002 Sep 15 ; 100 (6) : 1997-2004. [PubMed PMID : 12200358]
77. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes : delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004 Jul 15 ; 104 (2) : 579-85. [PubMed PMID : 15039286]
78. Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes : an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 20 ; 31 (21) : 2662-70. [PubMed PMID : 23797000]
79. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes : outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002 Mar 15 ; 99 (6) : 1943-51. [PubMed PMID : 11877264]
80. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes : results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006 Apr 15 ; 106 (8) : 1794-803. [PubMed PMID : 16532500]
81. Soriano AO, Yang H, Faderl S, et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2007 Oct 1 ; 110 (7) : 2302-8. [PubMed PMID : 17596541]
82. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20 ; 28 (3) : 437-44. [PubMed PMID : 20008626]

83. Sekeres MA, List AF, Cuthbertson D, et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2010 May 1 ; 28 (13) : 2253-8. Erratum in : *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20 ; 28 (18) : 3098. [corrected to Ganetzky, Rebecca]. [PubMed PMID: 20354132]
84. Faderl S, Garcia-Manero G, Estrov Z, et al. Oral clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1 ; 28 (16) : 2755-60. [PubMed PMID : 20421540]
85. Kantarjian H, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral sapacitabine in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10 ; 28 (2) : 285-91. [PubMed PMID : 19933907]
86. Levi JA, Wiernik PH. A comparative clinical trial of 5-azacytidine and guanazole in previously treated adults with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer*. 1976 Jul ; 38 (1) : 36-41. [PubMed PMID : 5962]
87. Glover AB, Leyland-Jones BR, Chun HG, et al. Azacitidine : 10 years later. *Cancer Treat Rep*. 1987 Jul-Aug ; 71 (7-8) : 737-46. [PubMed PMID : 2440570]
88. Christman JK, Mendelsohn N, Herzog D, et al. Effect of 5-azacytidine on differentiation and DNA methylation in human promyelocytic leukemia cells (HL-60). *Cancer Res*. 1983 Feb ; 43 (2) : 763-9. [PubMed PMID : 6184156]
89. Leone G, Teofili L, Voso MT, et al. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica*. 2002 Dec ; 87 (12) : 1324-41. [PubMed PMID : 12495905]
90. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011 Jan 13 ; 117 (2) : 403-11. [PubMed PMID : 20940414]
91. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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 Mar ; 10 (3) : 223-32. [PubMed PMID : 19230772]
92. Uchida T, Kinoshita T, Nagai H, et al. Hypermethylation of the p15INK4B gene in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Aug 15 ; 90 (4) : 1403-9. [PubMed PMID : 9269757]
93. Jones PA, Taylor SM. Hemimethylated duplex DNAs prepared from 5-azacytidine-treated cells. *Nucleic Acids Res*. 1981 Jun 25 ; 9 (12) : 2933-47. [PubMed PMID : 6169003]
94. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene*. 2002 Aug 12 ; 21 (35) : 5483-95. [PubMed PMID : 12154409]
95. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008 Jul 1 ; 123 (1) : 8-13. [PubMed PMID : 18425818]

96. Marcucci G, Silverman L, Eller M, et al. Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes. *J Clin Pharmacol*. 2005 May ; 45 (5) : 597-602. [PubMed PMID : 15831784]
97. Vidaza® (azacitidine) - Résumé des caractéristiques du produit. [en ligne] 2013 Nov 32 p. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000978/WC500050239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf) (consulté le 16/09/2014)
98. Batty GN, Kantarjian H, Issa JP, et al. Feasibility of therapy with hypomethylating agents in patients with renal insufficiency. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Jun ; 10 (3) : 205-10. [PubMed PMID : 20511166]
99. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10 ; 27 (11) : 1850-6. [PubMed PMID : 19255328]
100. Garcia, Regina, De Miguel, et al. Effectiveness of Various Dosage Regimens of Azacitidine In Patients with Myelodysplastic Syndromes : Safety and Efficacy Final Data From the Spanish Azacitidine Compassionate Use Registry. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010 ; 116 : 1853
101. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol*. 2010 Aug ; 85 (2) : 130-8. [PubMed PMID : 20394651]
102. Vigneron J, Astier A, Trittler R, et al. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: an update. *Ann Pharm Fr*. 2013 Nov ; 71 (6) : 376-89. [PubMed PMID : 24206590]
103. Chitambar CR, Libnoch JA, Matthaeus WG, et al. Evaluation of continuous infusion low-dose 5-azacytidine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 1991 Jun ; 37 (2) : 100-4. [PubMed PMID : 1712548]
104. Silverman LR, Holland JF, Weinberg RS, et al. Effects of treatment with 5-azacytidine on the in vivo and in vitro hematopoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993 May ; 7 Suppl 1 : 21-9. (PubMed PMID : 7683352)
105. Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. 2008 May ; 19 (5) : 970-6. [PubMed PMID : 18272915]
106. Pierdomenico F, Esteves S, Almeida A. Efficacy and tolerability of 5-day azacytidine dose-intensified regimen in higher-risk MDS. *Ann Hematol*. 2013 Sep ; 92 (9) : 1201-6. [PubMed PMID : 23604468]

**Nom - Prénoms : BOLLE Delphine Amélie**

**Titre de la thèse :** La dose intensité relative d'azacitidine influe-t-elle sur la survie globale des patients atteints de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës myéloïdes : étude rétrospective sur 61 patients traités au Centre Hospitalier du Mans selon l'AMM.

---

**Résumé de la thèse :**

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe d'hémopathies malignes caractérisées par des cytopénies périphériques et une progression fréquente vers une leucémie aiguë. L'arrivée de l'azacitidine (Vidaza®), a permis d'obtenir une augmentation significative de leur survie. Ce traitement repose sur des injections quotidiennes pendant sept jours, ceci tous les mois. La plupart des patients sont pris en charge selon un schéma de type cinq jours de traitement, deux jours de repos et deux jours de traitement (5-2-2). Il est proposé à certains patients du Centre Hospitalier du Mans répondant au traitement de passer de sept à cinq jours mensuels ou d'espacer les cures lorsque douze cycles ont été réalisés. Cette pratique pour le confort du patient est-elle délétère pour lui ? Pourrait-elle être généralisée à l'ensemble de la population traitée s'il s'avère qu'elle n'a pas d'incidence sur la survie ? Afin de commencer à répondre à cette question une étude rétrospective réalisée sur l'ensemble des patients traités par azacitidine au centre hospitalier du Mans comparant la survie des patients ayant reçu la dose totale de leur traitement à ceux en ayant reçu une moindre dose intensité a été réalisée.

---

**MOTS CLÉS : SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUES, AZACITIDINE, DOSE INTENSITE, ETUDE RETROSPECTIVE**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M. Kamel LARIBI, Hématologue, Centre Hospitalier du Mans**

**Mme Lobna JEMOUR, Pharmacien, Centre Hospitalier du Mans**

**M. Nicolas CLERE, Maître de conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie d'Angers**

---

**Adresse de l'auteur : 1 rue du gué, 44470 CARQUEFOU**