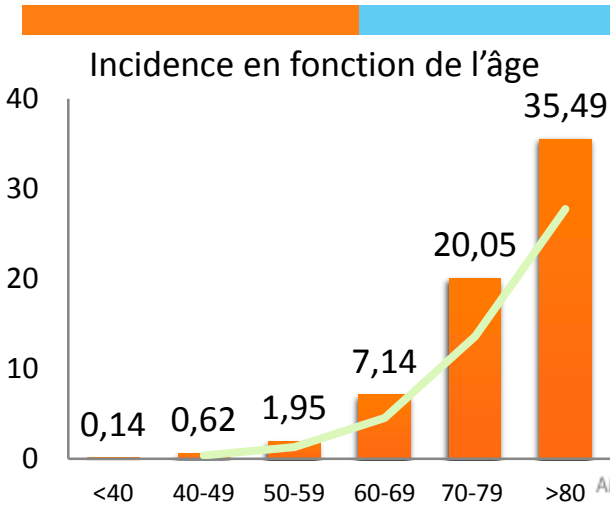


Syndromes myélodysplasiques



Dr Thibault Comont, Service de Médecine Interne, IUCT-Oncopôle,
Le 11/02/19

Epidémiologie (I) : l'influence de l'âge



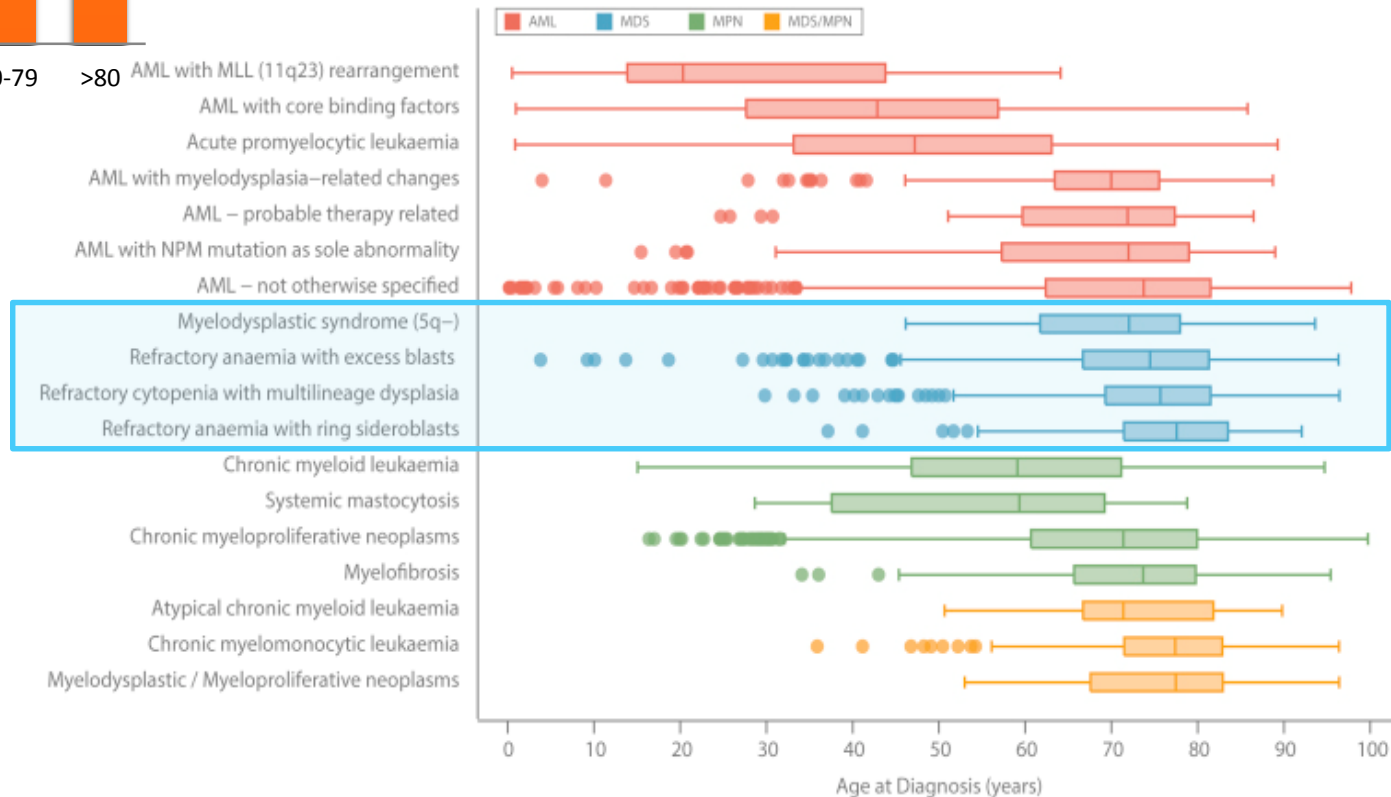
Incidence 2-4/100 000 habitants/an
augmente à 70/100 000 pour les 70-80 ans

1^e hémopathie du sujet âgé

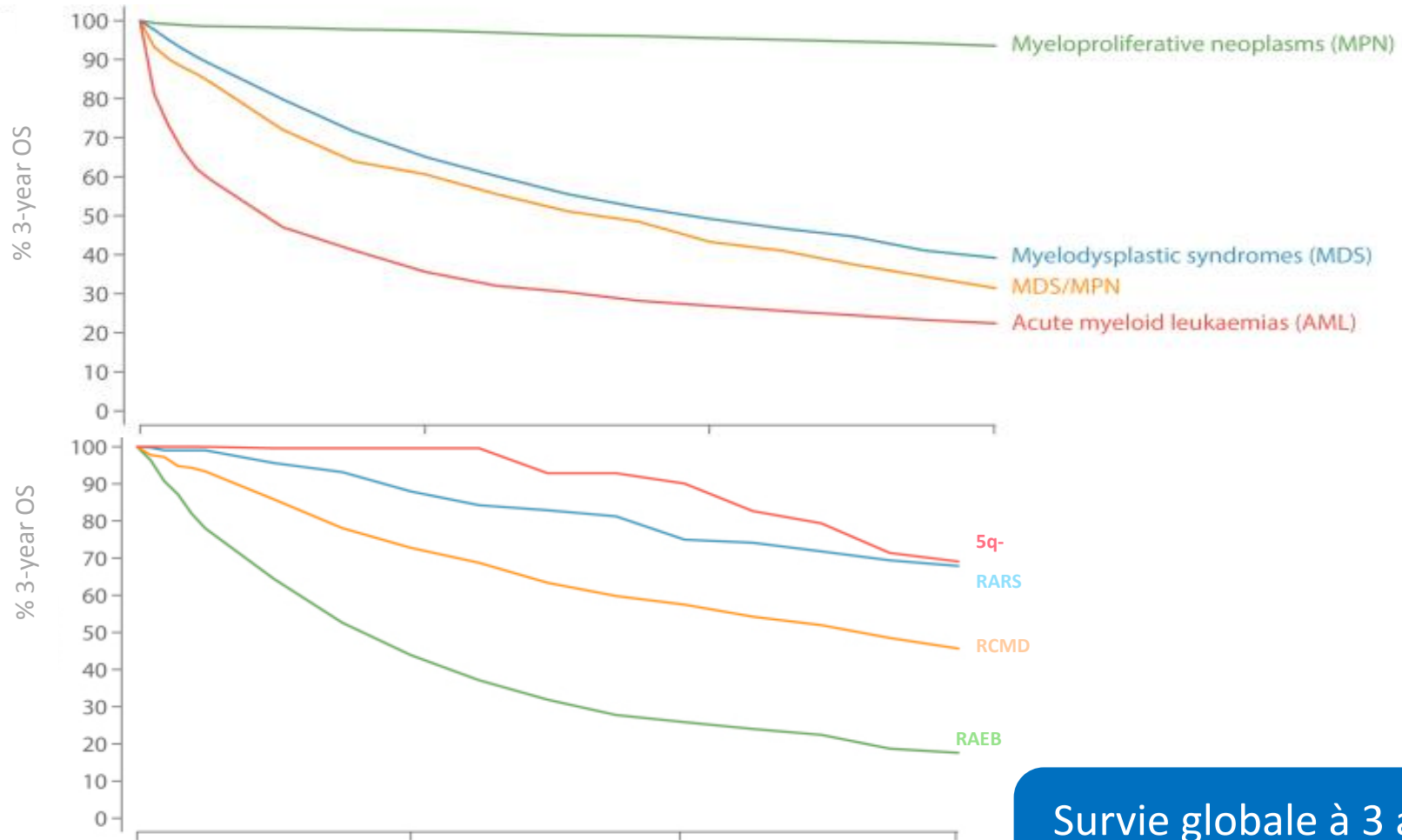
13% des hémopathies

Age médian
au diagnostic
70-75 ans

Sex ratio
1,5 à 2 hommes
pour 1 femme

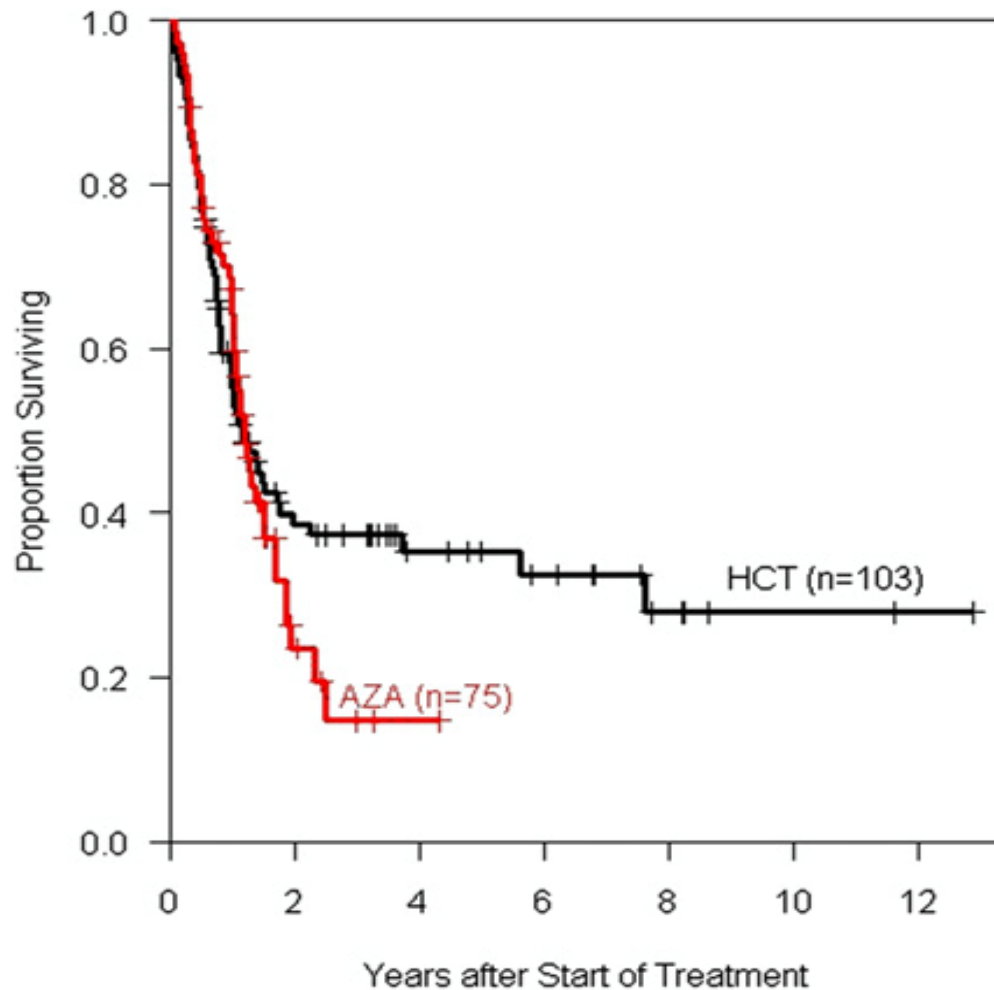


Epidémiologie (II) : un pronostic sombre



Survie globale à 3 ans 45%
Survie globale à 5 ans 21%

Epidémiologie (III) : un pronostic sombre



Survie globale à 2 ans
HCT 39%
AZA 23%

Traitement curatif : allogreffe réservée aux sujets de <65-70 ans

Epidémiologie (IV) : formes secondaires

10-20% des SMD
Age plus jeune

50-75%
des cas

Alkylants intervalle long 3-7 ans,
chromosomes 5,7, caryotype complexe
pronostic péjoratif

Chimiothérapie : agents alkylants,
inhibiteurs de topo-isomérase II
Radiations ionisantes, Radiothérapie
Exposition professionnelle :
benzène, solvants, pesticides

20-40%
des cas

Inh. topo-isomérase II intervalle
court 18-36 mois, translocations,
pronostic plus favorable

tabac

Prédisposition
familiale

Instabilité génétique :
neurofibromatose type I, trisomie 21,
anémie de Fanconi

SMD de
l'enfant

Circonstances de découverte (I) : cliniques

➔ Hématologiques :
en lien avec les cytopénies

Absence de **syndrome tumoral** sauf
leucémie myélomonocytaire chronique
anémie sidéroblastique

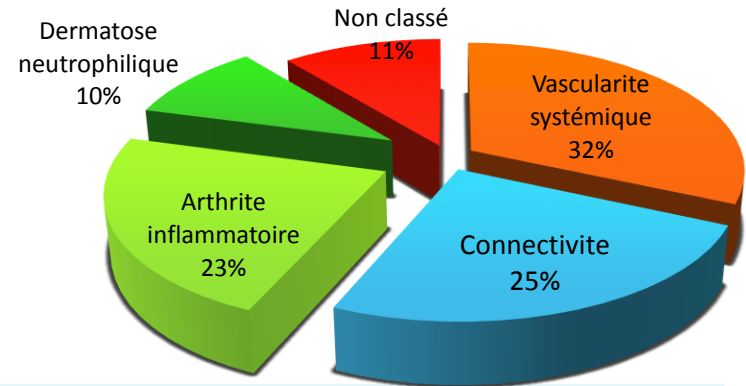
➔ Extra-hématologiques cutanées, rhumatologiques,
maladies systémiques Dermatose neutrophilique, rhumatisme
inflammatoire, formes systémiques

Syndrome para-néoplasique?

➔ Améliorations sous
traitement spécifique

22 patients traités par Azacitidine ayant un SMD/LMMC
avec maladie auto-immune (MAI) :
Taux de réponse MAI 86%, baisse ou arrêt IS 73%
Taux de réponse SMD 56%
Evolution parallèle des 2 pathologies 59%

Maladies auto-immunes associées aux SMD



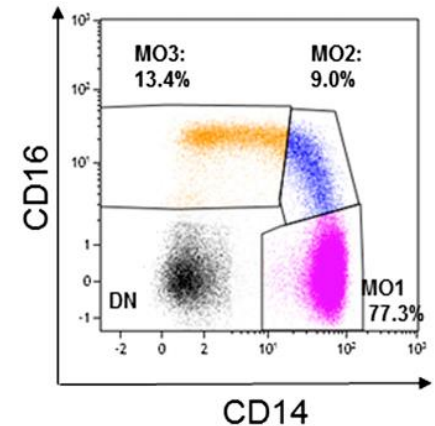
Circonstances de découverte (II) : biologiques

Anémie 90% des SMD
Très classiques, isolées
ou associées

- Anémie macrocytaire arégénérative
- Anémie normocytaire arégénérative
- Neutropénie, dégranulation des PNN (sur le frottis)
- Thrombopénie

Plus rares

Monocytose caractérisant en particulier la leucémie myélomonocytaire chronique
Thrombocytose rencontrée dans le syndrome 5q- et l'anémie sidéroblastique avec thrombocytose
Hyperferritinémie témoignant de la dysérythropoïèse
Marqueurs d'hémolyse pouvant accompagner la dysérythropoïèse ou authentique anémie hémolytique auto-immune
Thrombopénie de mécanisme immunologique



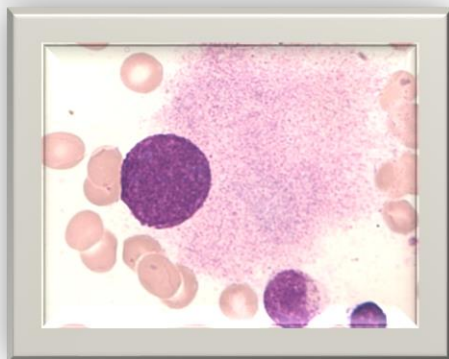
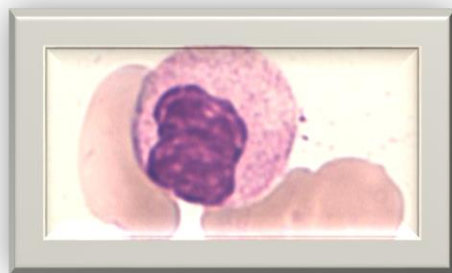
Diagnostic : cytologie, cytogénétique et demain biologie moléculaire

cytologie



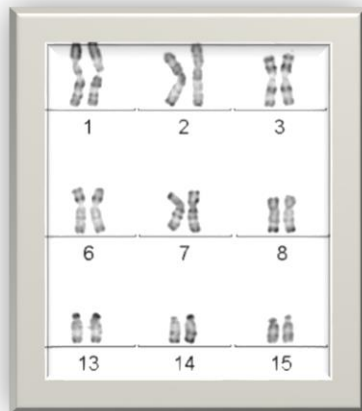
Sidéroblastes en couronne

Pelgérisation



Mégacaryocyte monlobé

cytogénétique

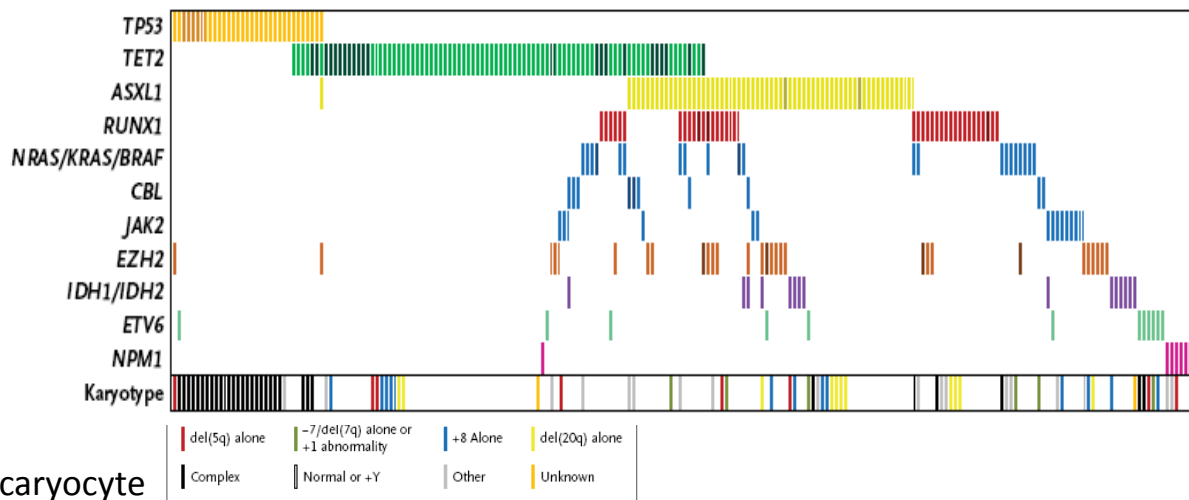


Anomalie 50%

biologie moléculaire

clonalité

Anomalie 90%



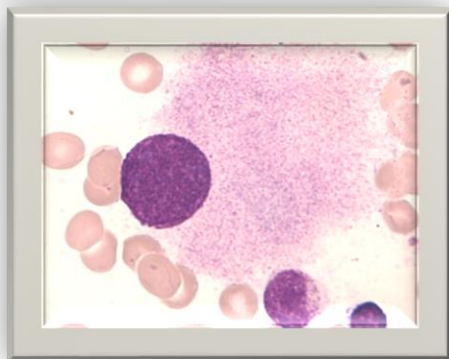
Diagnostic : cytologie, cytogénétique et demain biologie moléculaire

cytologie



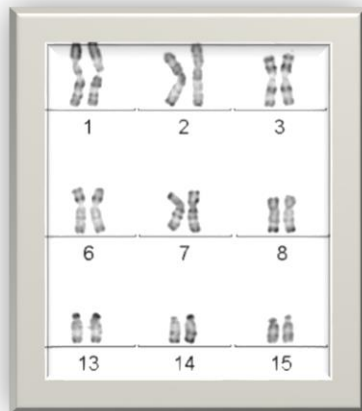
Sidéroblastes en couronne

Pelgérisation



Méga...
monolobé

cytogénétique



Anomalie 50%

biologie moléculaire

clonalité

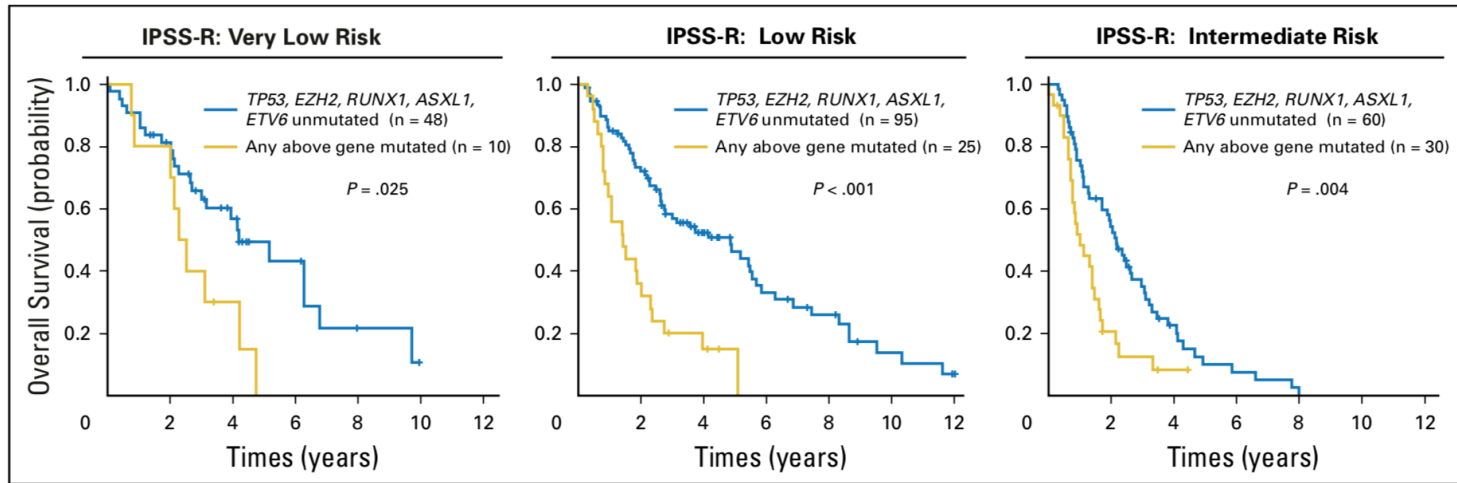
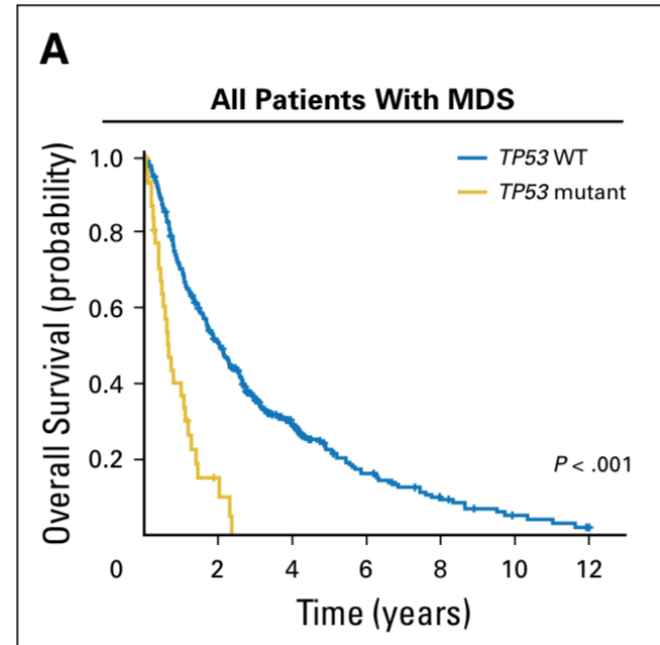
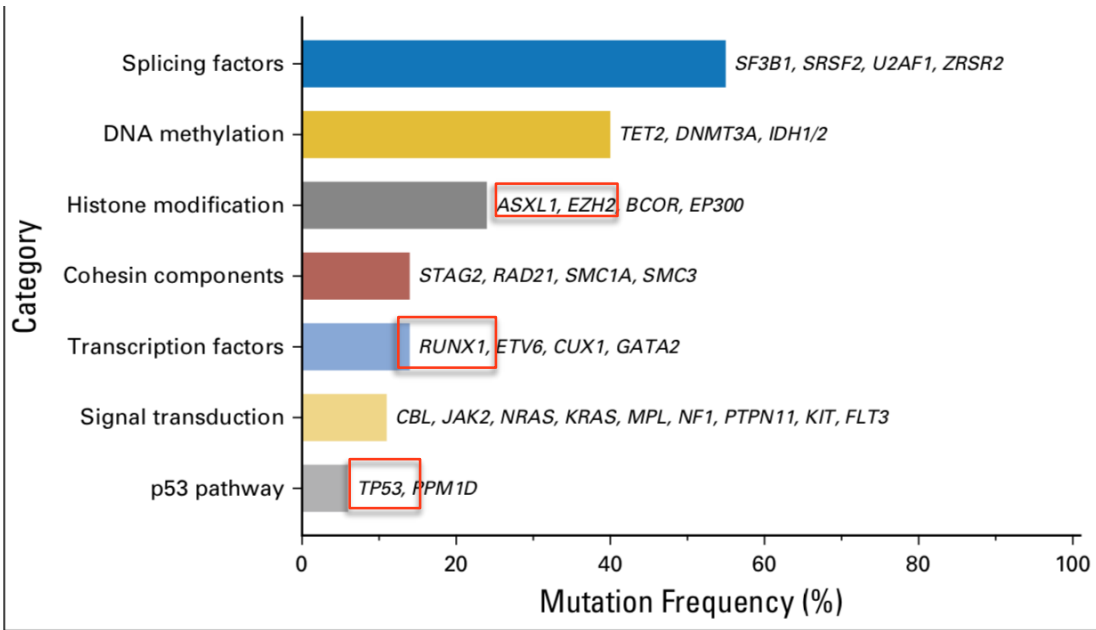
Anomalie 90%

Clinical Features	CHIP		MDS	sAML
	NORMAL CBC	CCUS		
Cytopenias	-	+	+	+
Dysplasia	-	-	+	+
BM blasts	< 5%	< 5%	up to 20%	≥ 20%

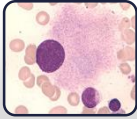
Bejar, N Engl J Med. 2011;364:2496-506. Papaemmanuil, N Engl J Med. 2011;365:1384-95.

James A. Kennedy and Benjamin L. Ebert J Clin Oncol 35:968-974. © 2017

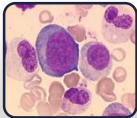
Biologie moléculaire : fréquences des mutations et pronostic



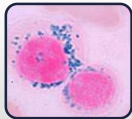
Classification de l'OMS 2016 (I) : modifications



SMD avec dysplasie d'une seule lignée

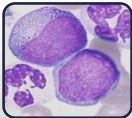


SMD avec dysplasie multilignée



SMD avec sidéroblastes en couronne

- Et dysplasie d'une seule lignée
- Ou dysplasie multilignée



SMD avec excès de blastes 1 (5-9%)
ou 2 (10-19%)



SMD avec del(5q) isolée



SMD inclassée

Classification de l'OMS 2016 (II) :

SMD/SMP

Anémie sidérolastique avec thrombocytose (SMD/SMP/RST)

- Entité caractérisée par une thrombocytose, une dysplasie érythroïde et la présence de sidéroblastes en couronne (ou mutation SF3B1)
- Nouvelle catégorie appelée SMD/SMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose

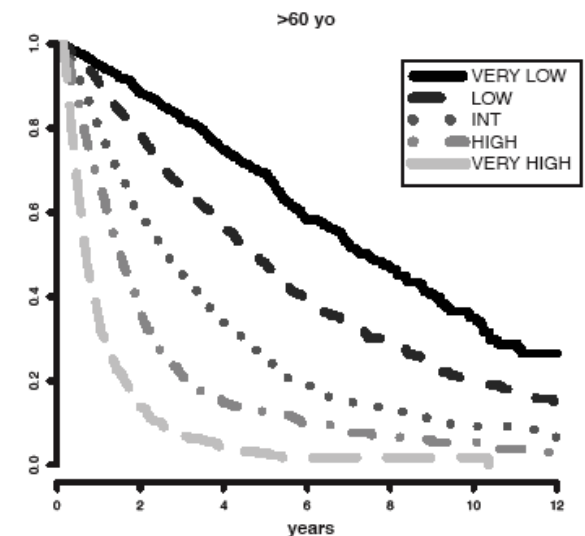
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

- Entité caractérisée par un syndrome tumoral et des signes généraux possibles, une monocytose persistante
- Lien important avec les manifestations systémiques
- Profil mutationnel particulier

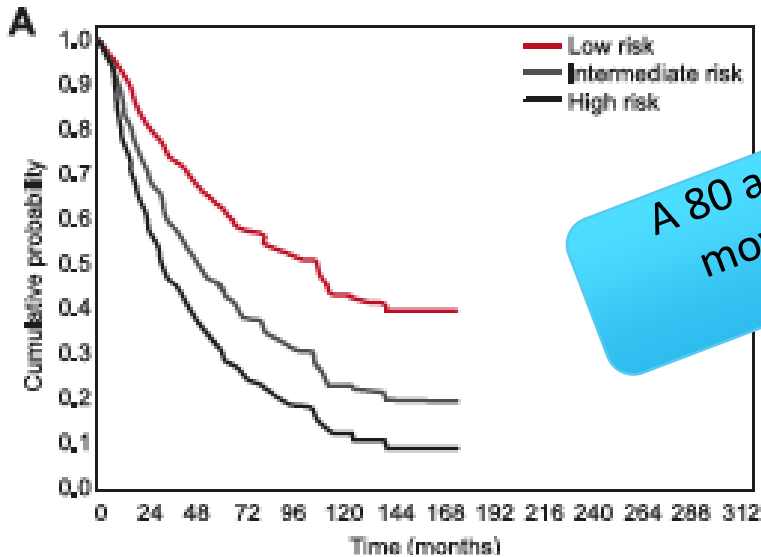
Le pronostic : score IPSS-Révisé 15 ans après l'IPSS

Score	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points	3 points	4 points
% blastes moelle	≤2%	_____	>2-<5%	_____	5-10%	>10%	_____
Cytogénétique	Très bon	_____	Bon	_____	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Hémoglobine g/dL	≥10	_____	8-<10	<8	_____	_____	_____
PNN G/L	≥0,8	<0,8	_____	_____	_____	_____	_____
Plaquettes G/L	≥100	50-<100	<50	_____	_____	_____	_____

Groupe pronostique	Nombre de points	Survie médiane (ans)	Transformation leucémique (25%, ans)
Très bon	≤1,5	8,8	Non atteinte
Bon	2-3	5,3	10,8
Intermédiaire	>3-4,5	3	3,2
Défavorable	>4,5-6	1,6	1,4
Très défavorable	>6	0,8	0,73

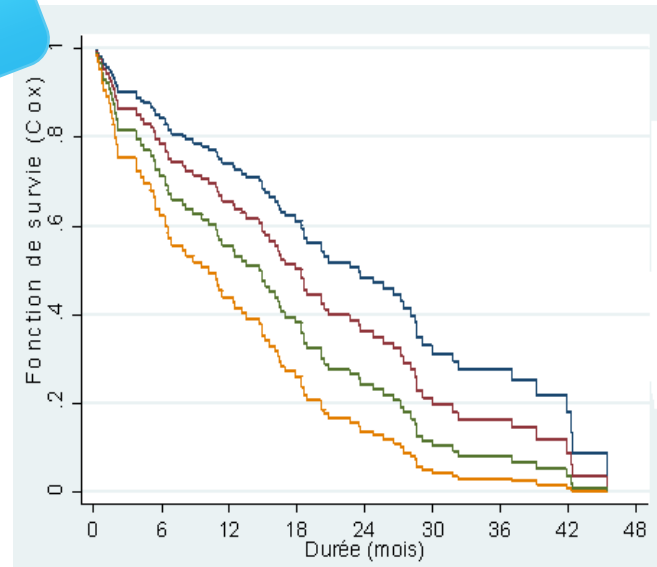


Comorbidités



A 80 ans nombre moyen de 5,4 maladies

Survie globale en fonction du score total CIRSG (quartiles)

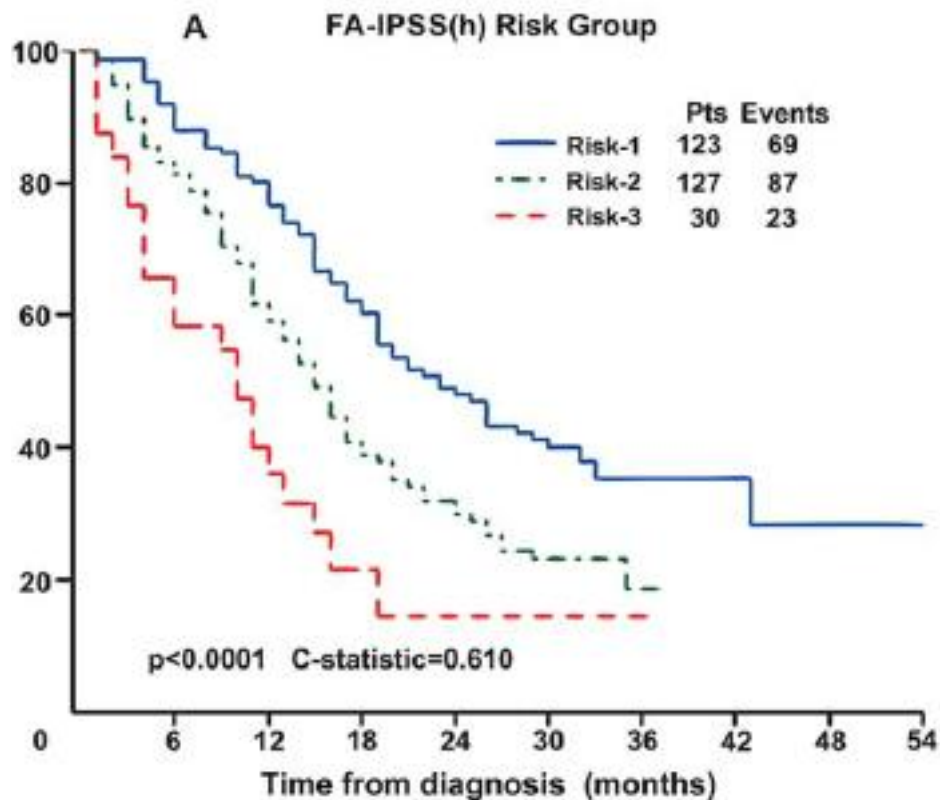
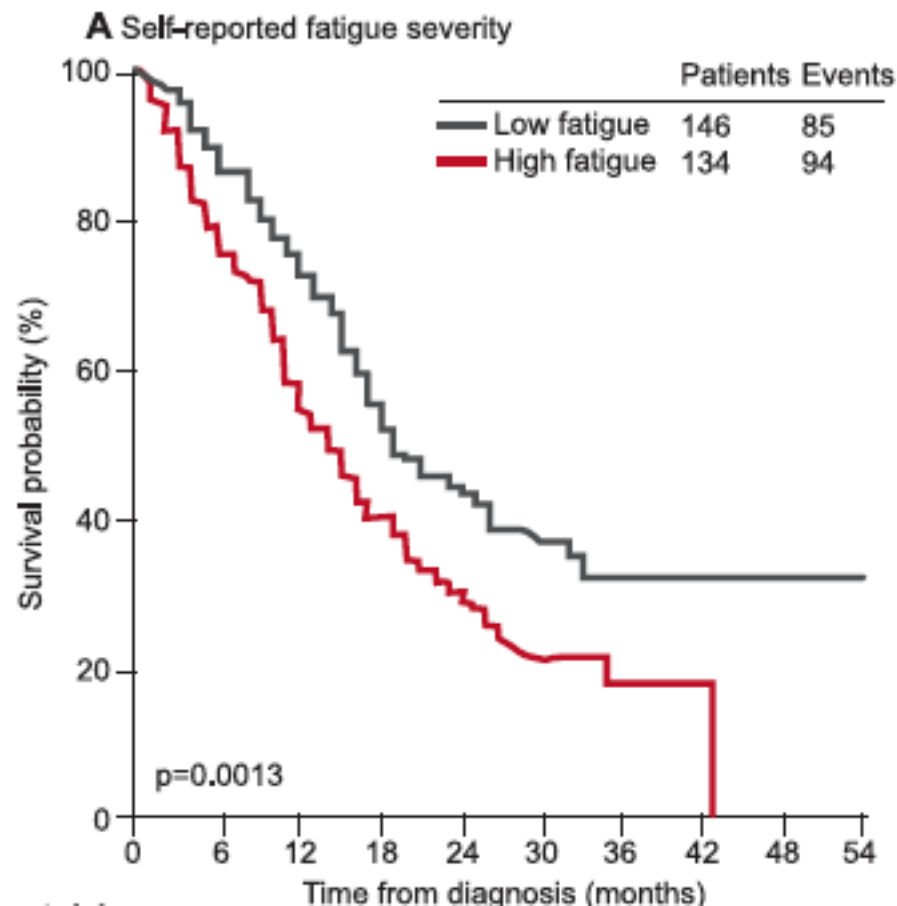


HR=1,14 (IC95%[1,06-1,23] p<0,001)
Augmentation de 14% de mortalité par point de CIRSG supplémentaire

Score MDS-CI	Cotation
Atteinte cardiaque	2 points
Maladie hépatique modérée à sévère : cirrhose ou bilirubinémie > 1,5 N ou TGO/TGP > 2,5 N	1 point
Atteinte rénale créatinine > 2 mg/dL ou dialyse ou transplant rénal antérieur	1 point
Antécédent de néoplasie solide, quelle que soit l'ancienneté, en excluant les tumeurs cutanées, sauf mélanome	1 point
Atteinte pulmonaire sévère : DLCO et/ou VEMS < 65 % ou dyspnée de repos, ou nécessité d'une oxygénothérapie	1 point

Etude prospective multicentrique PREDICTOR
MDS-HR facteurs prédictifs de survie grâce à l'évaluation gériatrique

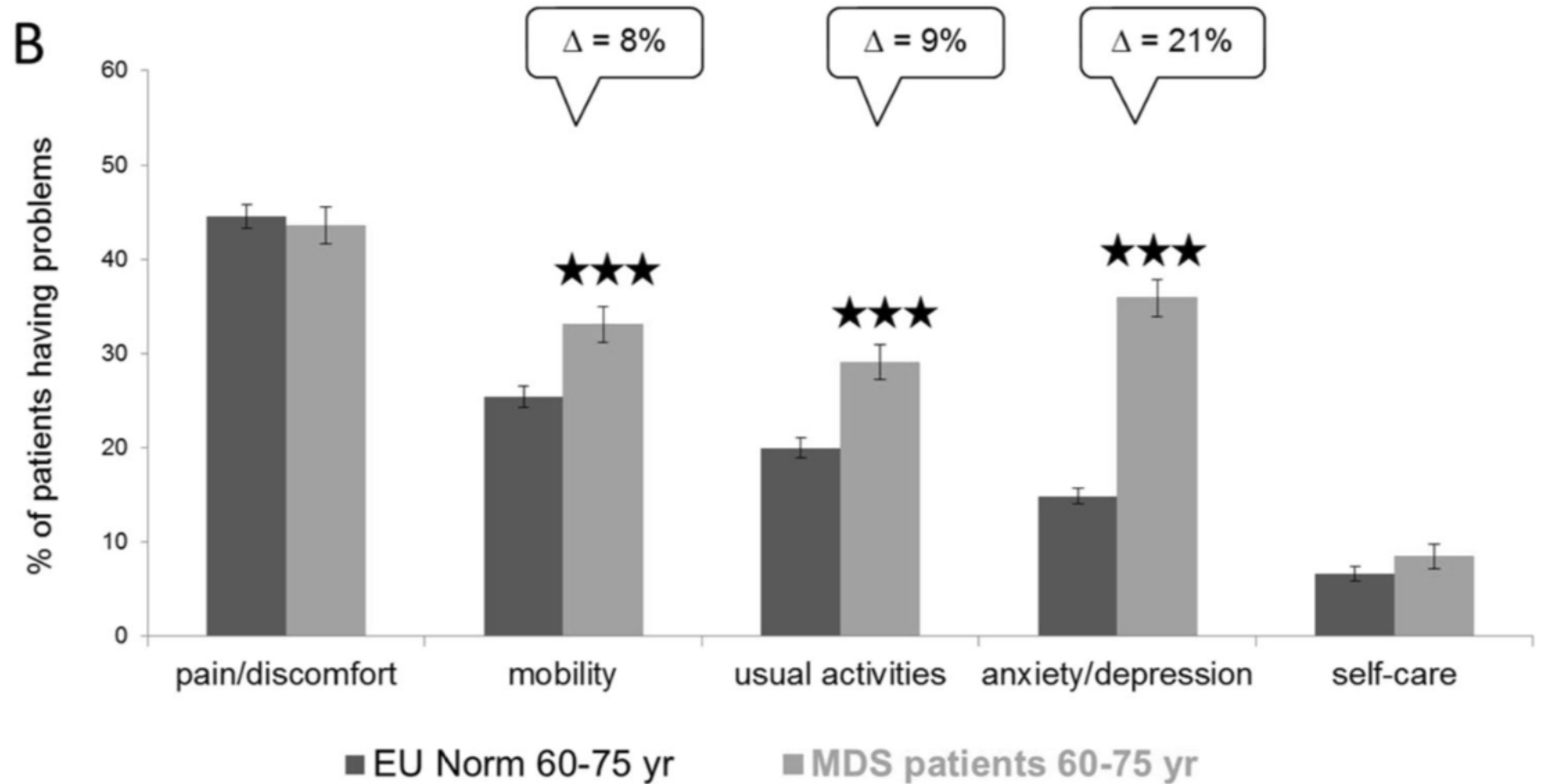
Facteurs pronostiques (II) : la fatigue



	No. of patients at risk							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Risk-1	112	91	66	51	38	10	6	1
Risk-2	99	70	43	31	15	3	0	0
Risk-3	18	10	3	2	2	1	0	0

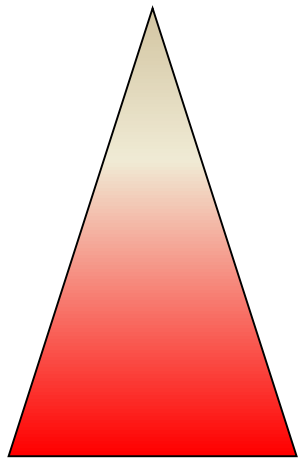
Un impact de la fatigue sur la survie globale

Données de qualité de vie (MDS-LR)

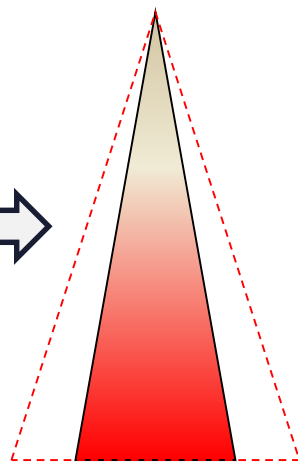


Physiopathologie et principes de traitement

30%



Hématopoïèse normale



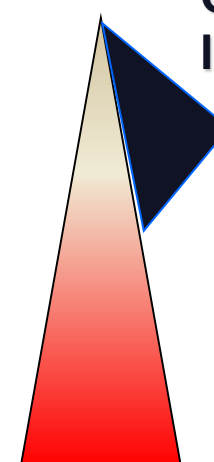
SMD
Faible risque

Hématopoïèse clonale
Excès de mort cellulaire

Stimuler la moelle normale

ASE
(EPO)

Inhibiteur du TGFβ
et de la télomérase



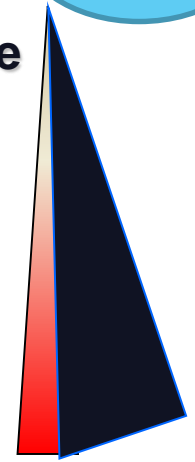
SMD
Haut risque

Prolifération
Instabilité chromosomique

Contrôler le clone leucémique

Agents
hypométhylants

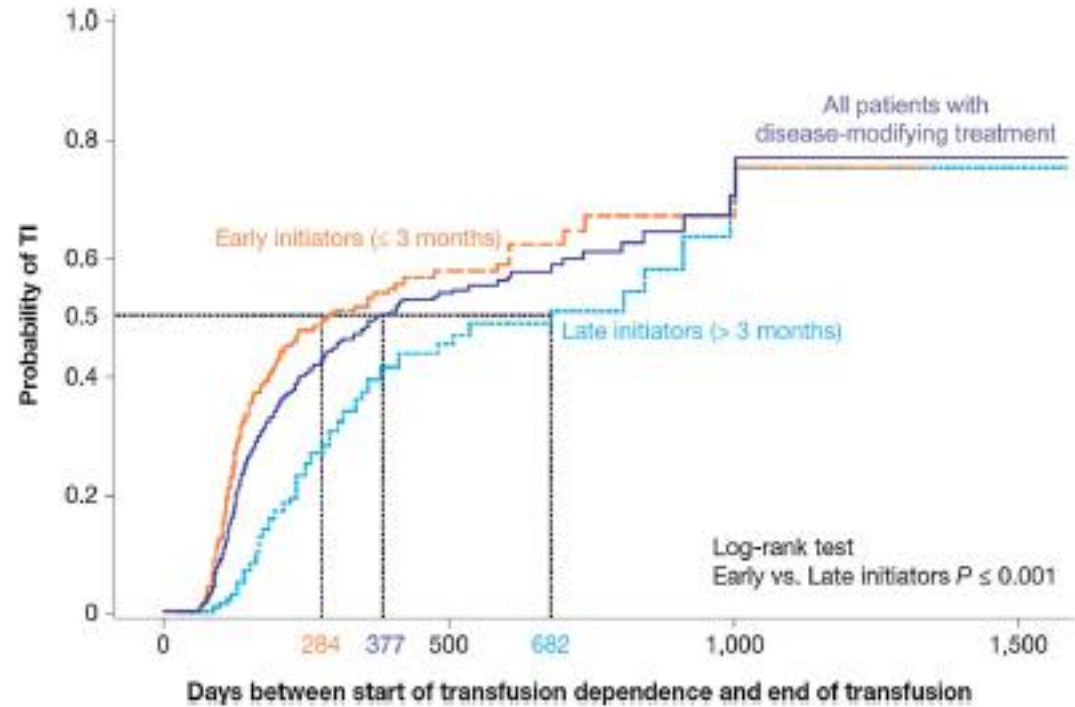
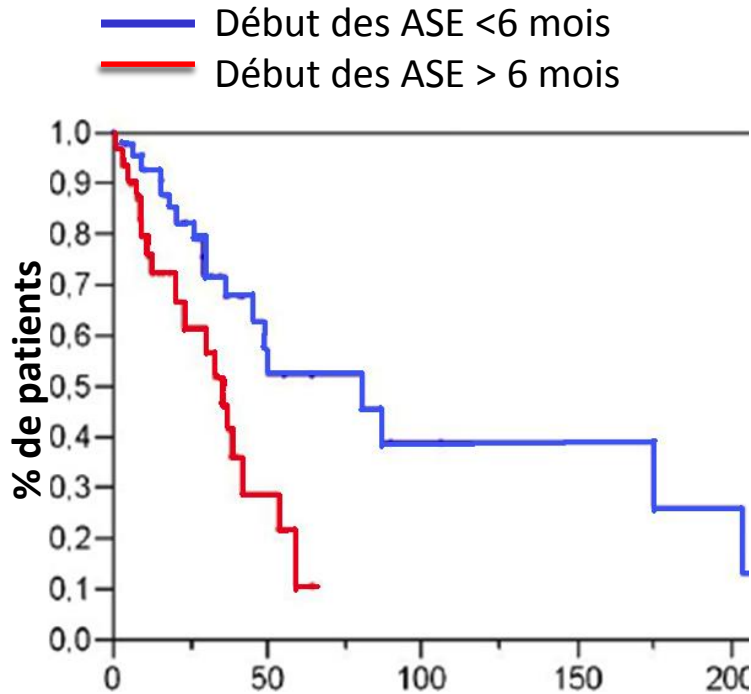
**Clone
leucémique**



LAM

Allogreffe

Traitement des SMD (I) : les agents stimulants l'érythropoïèse ASE



Délai de dépendance transfusionnelle (mois)

- Taux de réponse 50-75%, durée médiane de réponse de 24 mois
- PTT pour les 3 EPO, et extension AMM pour epoietin alfa 03/17

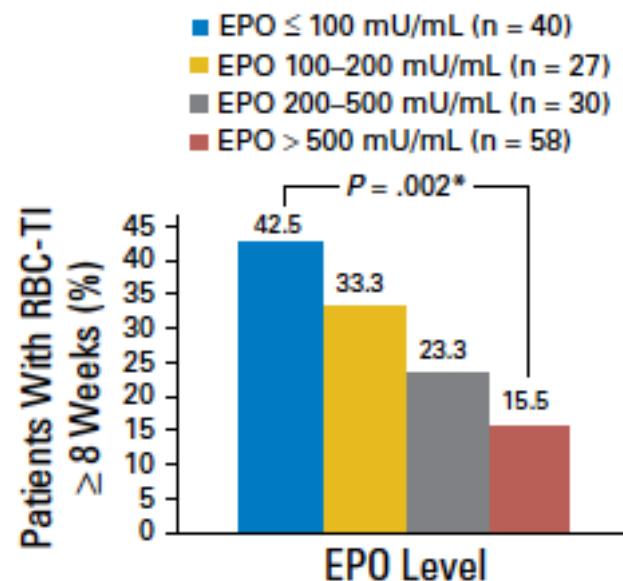
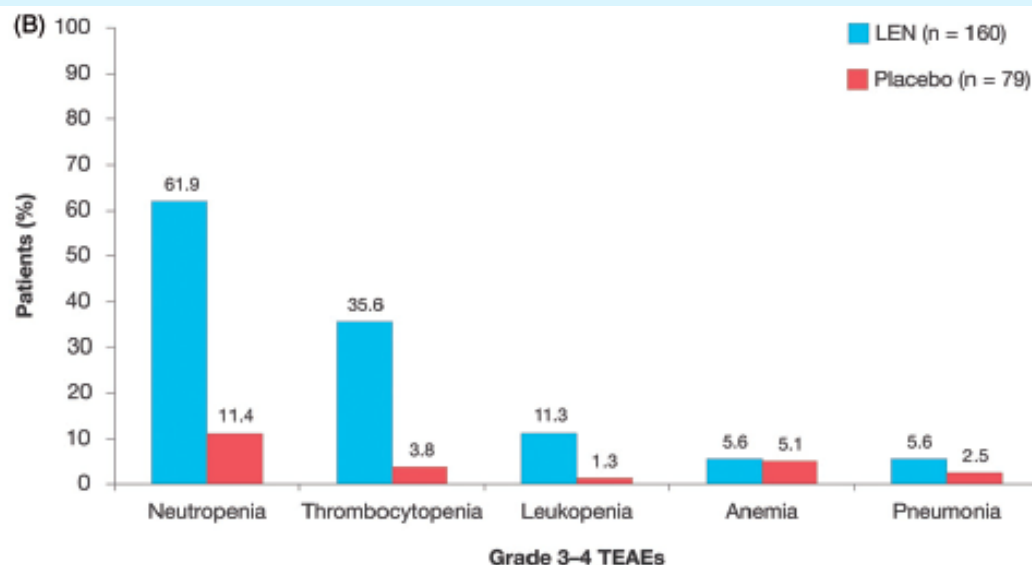
Les ASE en pratique



- IPSS \leq 1, blastes < 10%, **Hb <10g/dL et/ou transfusé**
- Dose d'époïetin alpha :20 000 et 80 000 UI par semaine par voie sous-cutanée
- Darbépoétine: 150 μ g/sem, avec la possibilité d'augmenter à 300 μ g/sem; stylo auto-injectable (autonomie)
- Délai habituel de réponse: 8 semaines
- Hémoglobine cible **10,5-12g/dl** (dose minimale efficace)
- Echec à S12: STOP
- PTT pour les 3 EPO, et extension AMM pour epoietin alfa 03/17
- Place des **biosimilaires**.
- Effets secondaires:
 - ❖ Hypertension, polyglobulie
 - ❖ érythroblastopénie (auto-anticorps anti-EPO)
- Perte de réponse: rechercher **carence martiale** (VGM)

Traitement des SMD (II) : après les ASE le lenalidomide

Phase III lenalidomide contre placebo, 2:1, double aveugle
239 patients, âge médian 71 ans, 10mg/j en continu
26,9% indépendance transfusionnelle ≥ 8 semaines vs 2,5%
17,5% indépendance transfusionnelle ≥ 24 semaines vs 0%
Durée médiane d'IT 30,9 semaines, délai médian 10 sem.
Amélioration de la qualité de vie



Phase III lenalidomide contre lenalidomide + EPO

131 patients, âge médian 73 ans, 10mg/j 21 j/28 – 60 000UI d'EPO/semaine
13,8% indépendance transfusionnelle ≥ 8 semaines LEN vs 24,2% LEN+EPO
Durée médiane de réponse érythroïde 18 vs 15 mois

Le Lenalidomide en pratique



- Posologie initiale: 10 mg/j pendant 21 jours par mois.
- Effets indésirables:
 - ❖ Cytopénies (neutropénie, thrombopénie)
 - ❖ Thrombotique (peu élevé)
- La réponse s'observe en 4 à 6 semaines et le traitement poursuivi tant qu'il est efficace.

Traitement des SMD (III) : après les ASE l'azacitidine

Table 3. Response in individual studies and overall for patients with available data

Outcome		n (% of patients with available data ^a)							All studies (n = 233)
		Grinblatt [28] (AVIDA) (n = 133)	Sayar [29] (n = 5)	Tobiasson [31] (n = 30)	Sanchez- Garcia [34] (n = 20)	Martin [33] (n = 2)	Silverman [32] (CALGB) (n = 10)	Lyons [24] (n = 33)	
RBC-TI	Yes	87 (65)	0 (0)	6 (20)	5 (31)	0 (0)	2 (20)	20 (61)	120 (54)
	No	46 (35)	0 (0)	24 (80)	11 (69)	2 (100)	8 (80)	13 (39)	104 (46)
	Missing, n	0	5	0	4	0	0	0	9
Clinical benefit	Yes	87 (81)	0 (0)	9 (30)	7 (100)	2 (100)	7 (88)	22 (100)	134 (76)
	No	21 (19)	0 (0)	21 (70)	0 (0)	0 (0)	1 (12)	0 (0)	43 (24)
	Missing, n	25	5	0	13	0	2	11	56

^aDenominators for proportions do not include the numbers of "missing" patients.

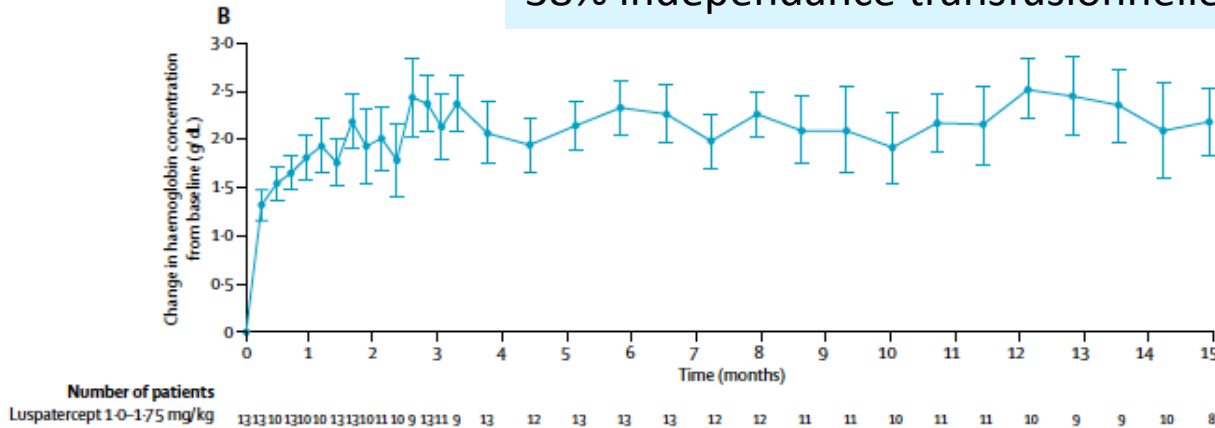
Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; RBC-TI, red blood cell transfusion-independent.

- Azacitidine schéma de 5 jours
- TI 20 à 65%
- Bénéfice clinique 30 à 100%

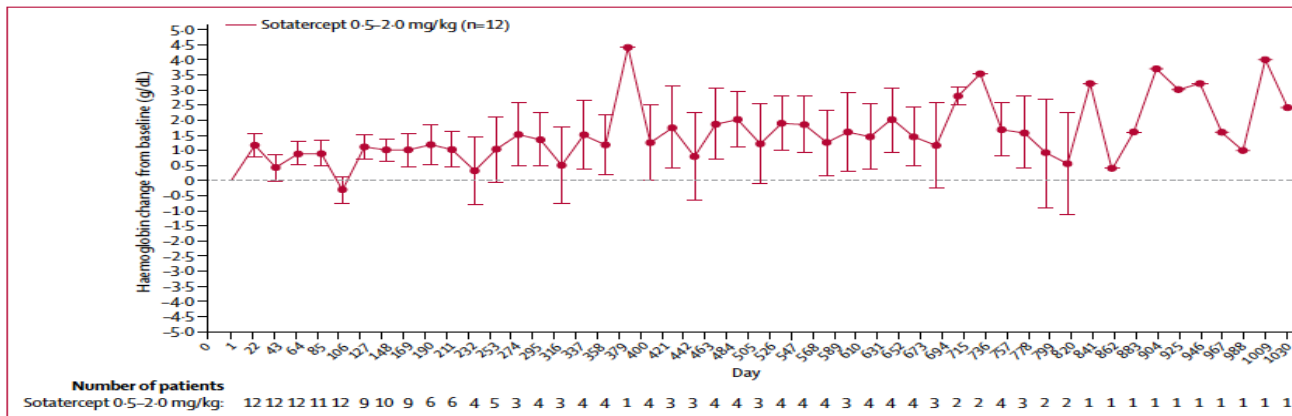
Traitement des SMD (III) : après les ASE, inhibition voie TGFβ

➔ Luspatercept

Phase II ouverte plusieurs doses, 51 patients
 63% réponse érythroïde qui atteint 69-77% si RS ou SF3B1
 38% indépendance transfusionnelle



➔ Sotatercept: phase II ouverte, 74 patients, HI-E 49%



Traitement des SMD (III) : transfusions-chélation



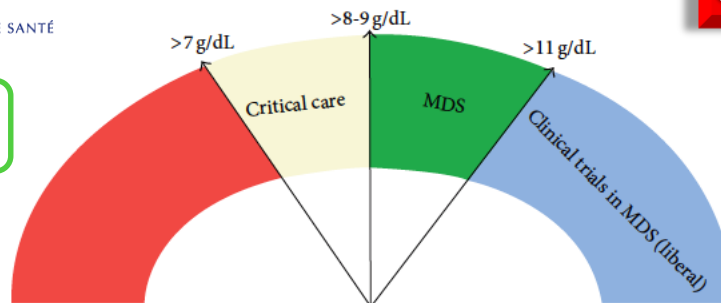
ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Myélodysplasies



Seuil transfusionnel

8 à 10g

Personnalisé !

Un seuil de 8 g/dl est recommandé chez le sujet adulte atteint de myélodysplasie. Ce seuil peut être augmenté, en cas de pathologie cardio-vasculaire associée ou de mauvaise tolérance clinique, sans dépasser 10 g/dl.

Chélation martiale

20 CGA, ferritine >1000 ng/ml

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

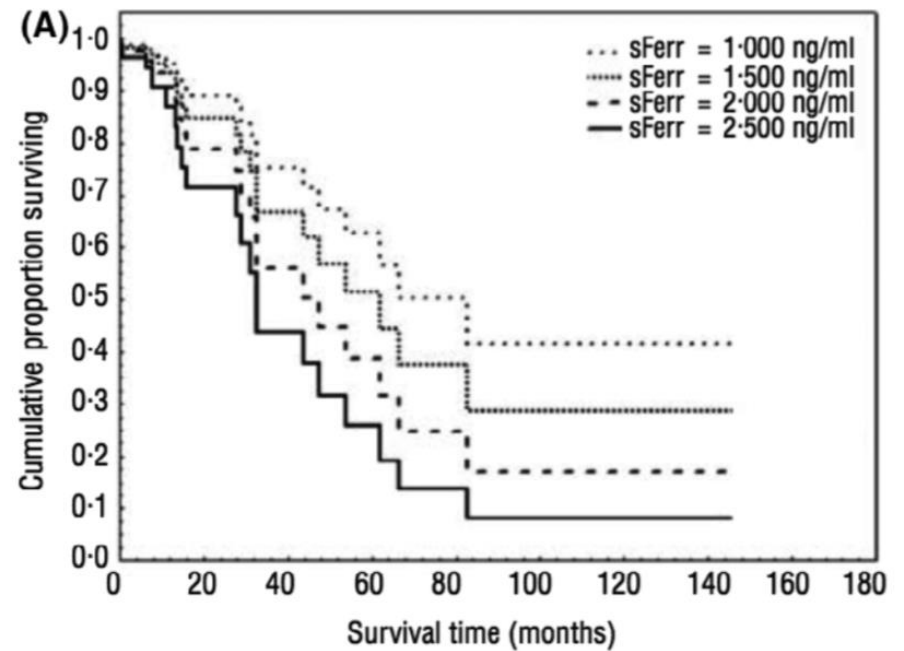
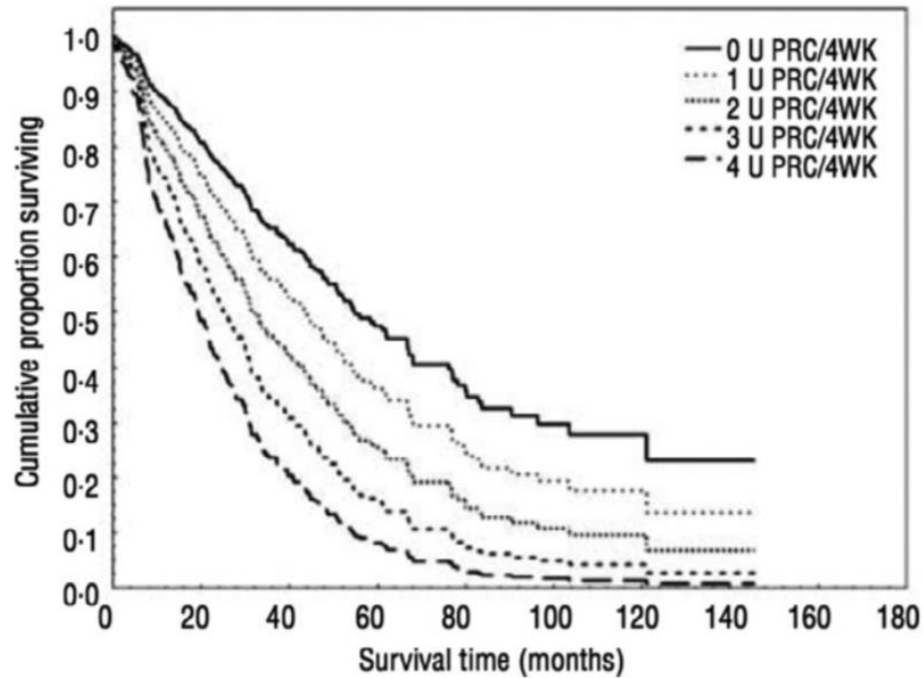
HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

La prévention de la surcharge martiale par les chélateurs est recommandée chez les patients atteints de myélodysplasie transfusés au long cours après prise en compte des comorbidités associées et du pronostic global.

- ➔ Faible risque (ARS, syndrome 5q-, âge de survenue jeune)
- ➔ Espérance de vie >1an
- ➔ **Candidat à l'allogreffe +++++**

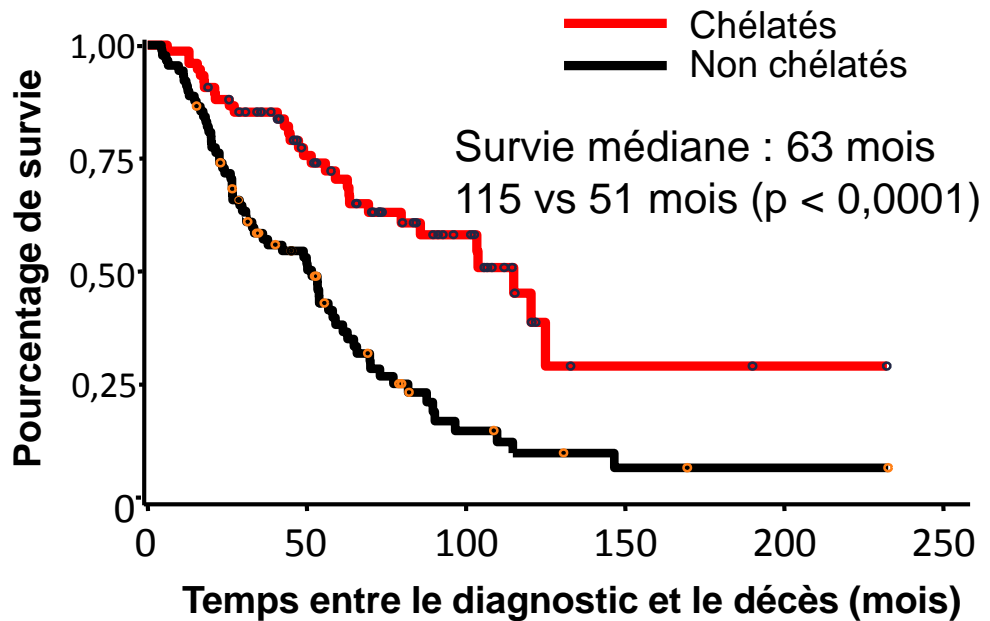
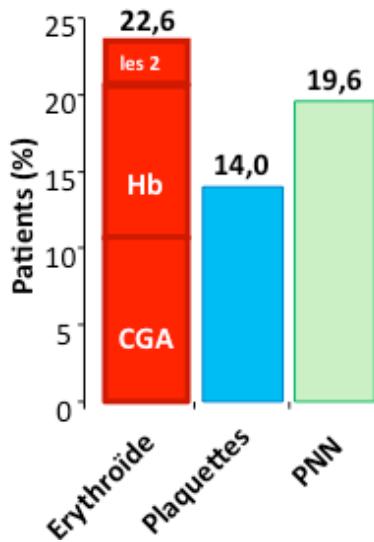
Traitement des SMD (III) : Pourquoi chélater?



Traitement des SMD (III) : effets de la chélation martiale

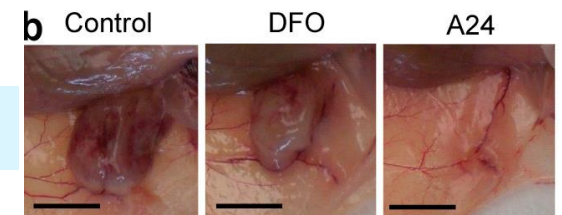
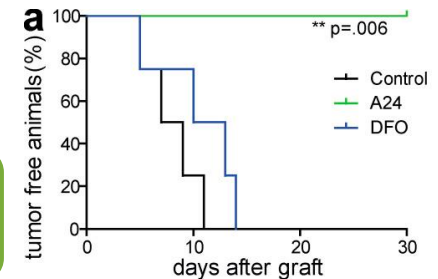
Amélioration des cytopénies

Réponse hématologique



Meilleure survie

Effet anti-tumoral potentiel études en cours azacitidine/chélation-vit D



Limites : études rétrospectives, comorbidités compétitives

Traitement des SMD (IV) : chélation en pratique

Déféroxamine

- ➔ 40mg/kg/j soit 2 à 3g/j
- ➔ 8 à 12H voie SC pompe ou diffuseur à domicile
- ➔ 5j/7 - 3 semaines/4
- ➔ Effets indésirables digestifs diarrhée, constipation, urines rouge, si fièvre et diarrhée interrompre le traitement risque de colite à Yersinia

Déférasirox

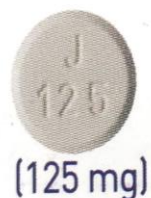
- ➔ 20mg/kg/j pour 2CGA/mois
- ➔ Clairance >60ml/min
- ➔ 1 seule prise (orodispersible)
- ➔ 30 minutes avant le repas (matin ou soir)
- ➔ Effets indésirables digestifs très fréquents diarrhée, cutanés, hépatiques

Événements indésirables	Nombre (%)
Diarrhée / diarrhée sévère	111/8 (32,6/2)
Nausées	45 (13,2)
Vomissements	26 (7,6)
Douleur abdominale	26 (7,6)
Epigastralgies	25 (7,3)
Rash	23 (6,7)
Constipation	21 (6,2)

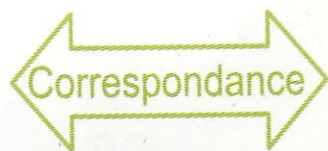
Traitement des SMD (IV) : chélation en pratique

EXJADE
deferasirox
Comprimés dispersibles

NOUVEAU
EXJADE
(deferasirox) COMPRIMÉS PELLICULÉS



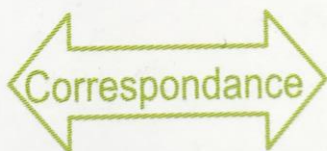
(125 mg)



(90 mg)



(500 mg)



(360 mg)

Déferasirox

- ➔ 20mg/kg/j pour 2CGA/mois
- ➔ Clairance >60ml/min
- ➔ 1 seule prise (orodispersible)
- ➔ 30 minutes avant le repas (matin ou soir)
- ➔ Effets indésirables digestifs très fréquents
diarrhée, cutanés, hépatiques

Une fois par an:

- **FO**
- **audiogramme**

Evénements indésirables	Nombre (%)
Diarrhée / diarrhée sévère	111/8 (32,6/2)
Nausées	45 (13,2)
Vomissements	26 (7,6)
Douleur abdominale	26 (7,6)
Epigastralgies	25 (7,3)
Rash	23 (6,7)
Constipation	21 (6,2)

TABLE 1 Properties of iron chelators used in patients with transfusion-dependent thalassaemia or lower-risk MDS and iron overload ³⁻¹⁰

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox	
			Dispersible tablets	Film-coated tablets
Route of administration	Slow SC or IV infusion	Oral	Oral	Oral
Schedule	5-7 times weekly	3 times daily	Once daily	Once daily ^a
Usual starting dose	SC: 20-60 mg/kg/d over 8-24 h IV: 20-40 mg/kg/d (children) or 40-50 mg/kg/d (adults) over 8-12 h	75 mg/kg/d	20 mg/kg/d	14 mg/kg/d
Maximum dose		100 mg/kg/d	40 mg/kg	28 mg/kg
Tablet strengths		500, 1000 mg	125, 250, 500 mg	90, 180, 360 mg
Oral solution		50 g/500 mL		
Excretion	Urinary, with some faecal excretion	Mainly urinary	Mainly faecal	Mainly faecal
AEs	Injection-site reactions, high-frequency hearing loss, retinopathy, <i>Yersinia</i> infection, poor growth	GI AEs (nausea, vomiting, abdominal pain), increased ALT levels, arthralgia, neutropenia	GI AEs (diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain), rash, increased ALT levels, increased serum creatinine, proteinuria	GI AEs (diarrhoea, vomiting, nausea, abdominal pain), rash, increased ALT levels, increased serum creatinine, proteinuria
Warnings		Agranulocytosis, neutropenia	Renal toxicity, hepatic toxicity, GI haemorrhage	Renal toxicity, hepatic toxicity, GI haemorrhage

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; GI, gastrointestinal; IV, intravenous; MDS, myelodysplastic syndromes; SC, subcutaneous.

^aDoes not contain lactose and sodium lauryl sulphate excipients, may be taken with a light meal, can be swallowed whole with no preparation or mixing required or may be crushed and sprinkled onto soft food.

Traitement des SMD (VI) : cas particuliers 5q-/thrombopénies

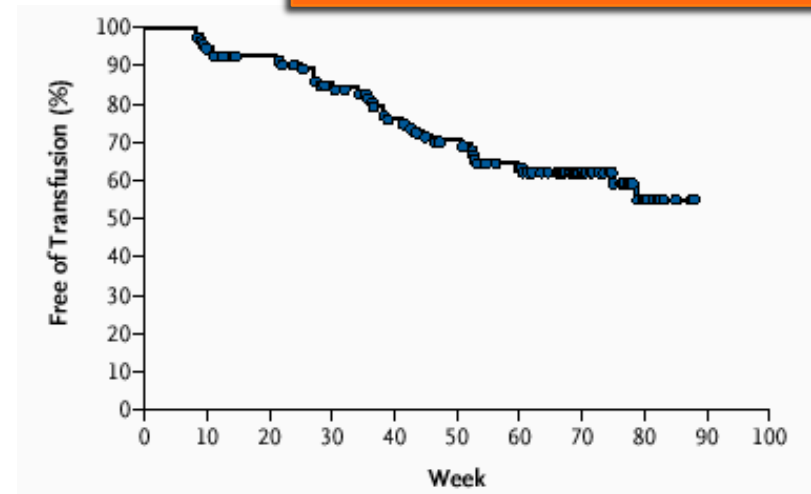
➔ Thérapeutique ciblée pour le syndrome 5q- transfusé

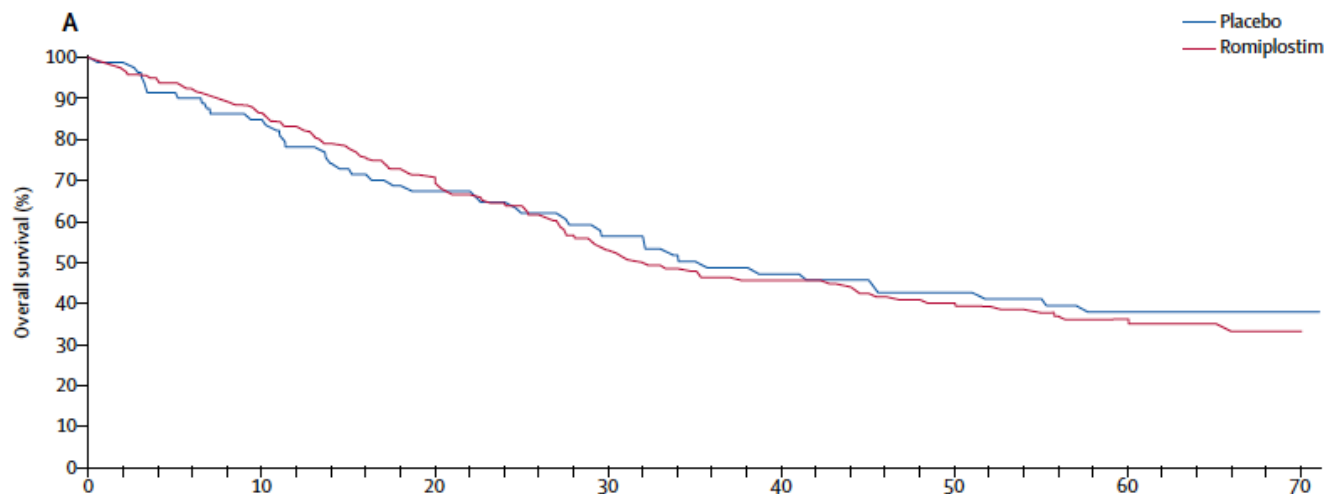
- ➔ AMM du lenalidomide (juin 2013)
- ➔ 10mg/j, 21 jours par mois
- ➔ Taux de réponse 67%
- ➔ Tolérance cytopénies+++ le 1^e mois

➔ Thrombopénies

- ➔ Danazol
- ➔ Azacitidine
- ➔ Analogues de la TPO

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

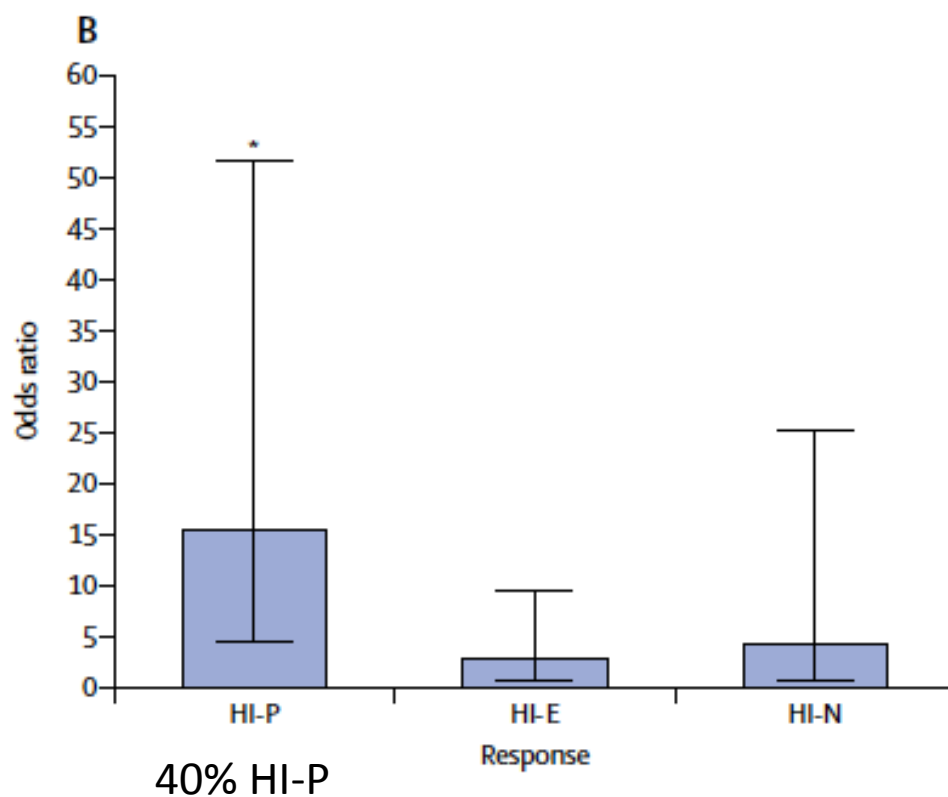




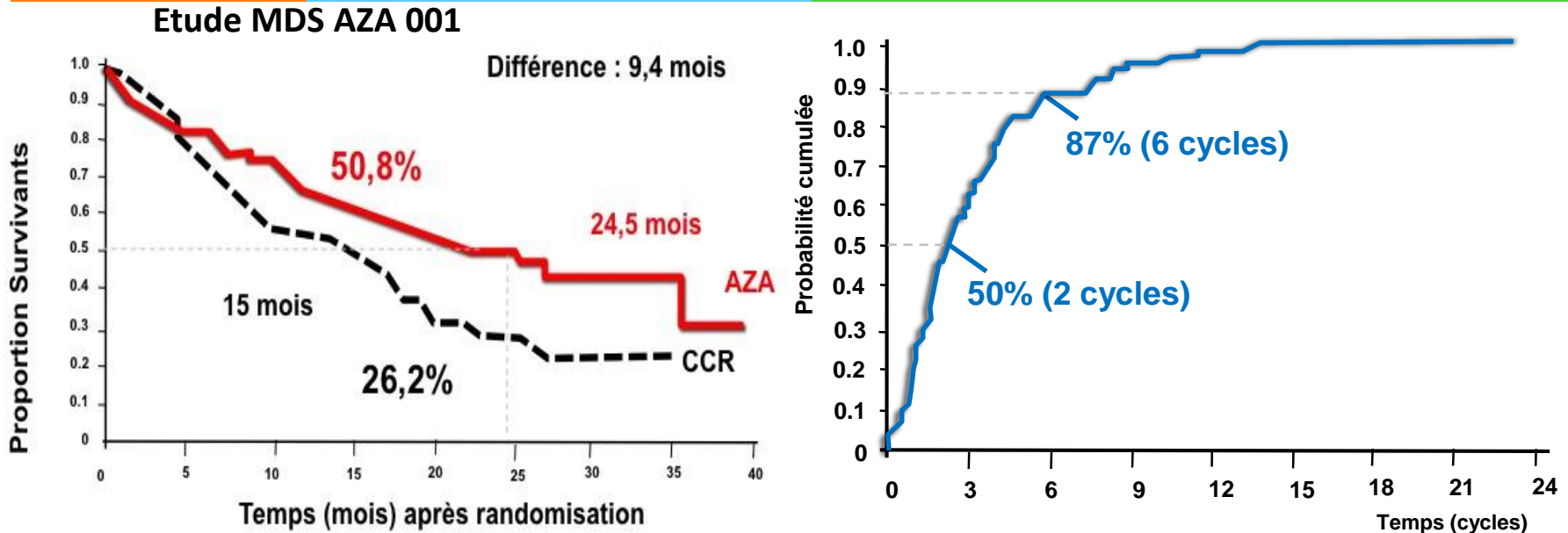
	Romiplostim (n=167)	Placebo (n=83)	HR* (95% CI; p value)
Acute myeloid leukaemia			
To week 58	10 (6%)	4 (5%)	1.20 (0.38-3.84; p=0.76)
Final 5-year long-term follow-up	20 (12%)	9 (11%)	1.06 (0.48-2.33; p=0.88)
Death			
To week 58	30 (18%)	17 (20%)	0.86 (0.48-1.56; p=0.63)
Final 5-year long-term follow-up	93 (56%)	45 (54%)	1.03 (0.72-1.47; p=0.89)
Acute myeloid leukaemia or death			
To week 58	33 (20%)	19 (23%)	0.86 (0.49-1.51; p=0.59)
Final 5-year long-term follow-up	95 (57%)	46 (55%)	1.04 (0.73-1.48; p=0.83)

Data are n (%) unless otherwise specified. HR=hazard ratio. *Romiplostim versus placebo.

Table 2: Progression to acute myeloid leukaemia and overall survival



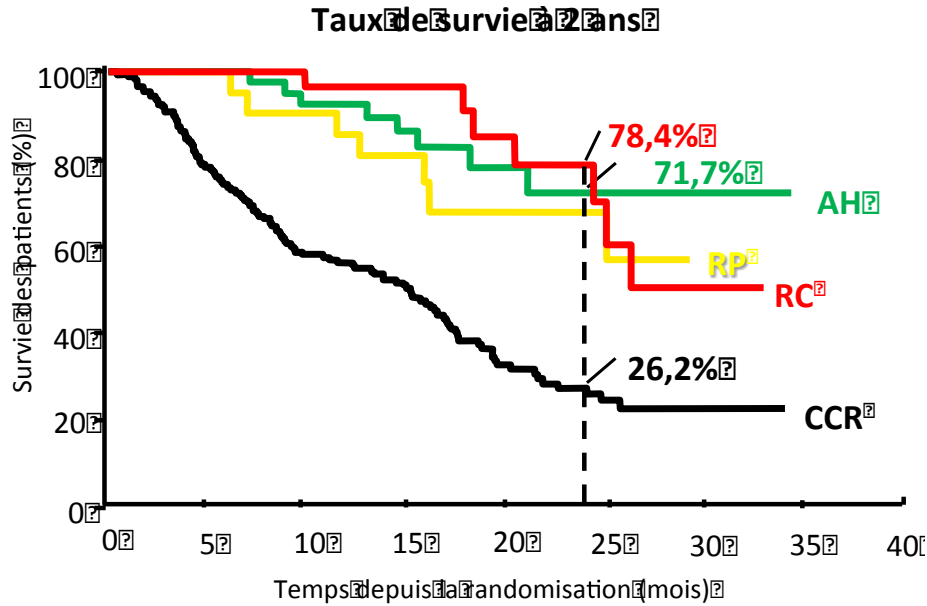
Traitement des SMD (VII) : agents hypométhylants presque 10 ans...



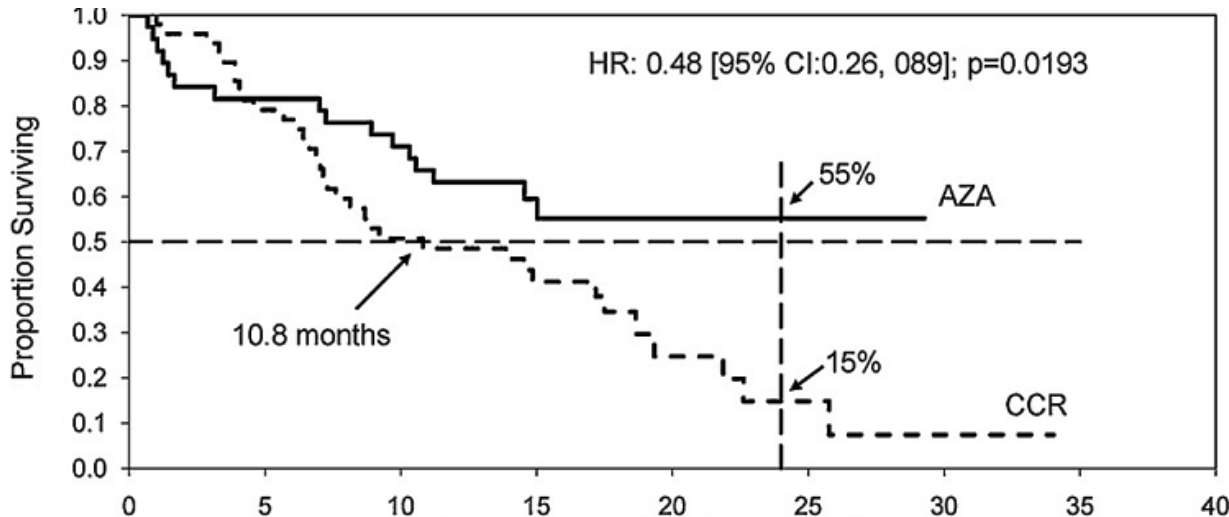
AMM Azacitidine (janvier 2009)

- SMD de haut risque IPSS-R>4,5 (IPSS 1,5)
- 75mg/m²/j pendant 7 jours tous les 28 jours, minimum 6 cycles, voie SC
- Délai de réponse médian 4 cycles, délai d'indépendance transfusionnelle 1,6 mois
- Taux de réponse globale de 50-60%
- Survie médiane 13,5 mois, survie x2 à 2 ans
- Tolérance : hémato-toxicité initiale, constipation, rougeur sur le site d'injection

Traitement des SMD (VIII) : agents hypométhylants les leçons



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



Une efficacité et une tolérance conservées ≥ 75 ans

Stratégie AZAPLUS

Né en 1934, diagnostic à 69 ans, SMD-ULD-RS



Year	Age	Iron Level (µg/l)	Treatment
2004	+ 1 an	1839	
2007	+ 4 ans	1203	
2013	+ 10 ans	2800	
2016			SMD-EB2 Azacitidine

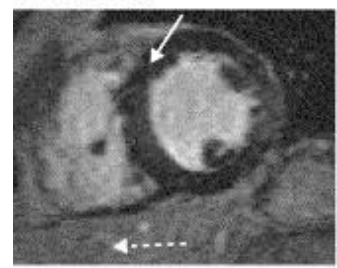
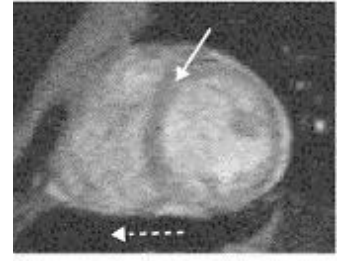


↓
Chélation

Diabète
2006

OAP
2009

RAI+



Monsieur P. 90 ans



➔ Juin 2011

- ➔ Diagnostic SMD-EB2 18% blastes,
- ➔ Caryotype normal, 3 cytopénies

➔ IPSS-R 6,5 D'après l'IPSS-R médiane de survie 0,8 ans

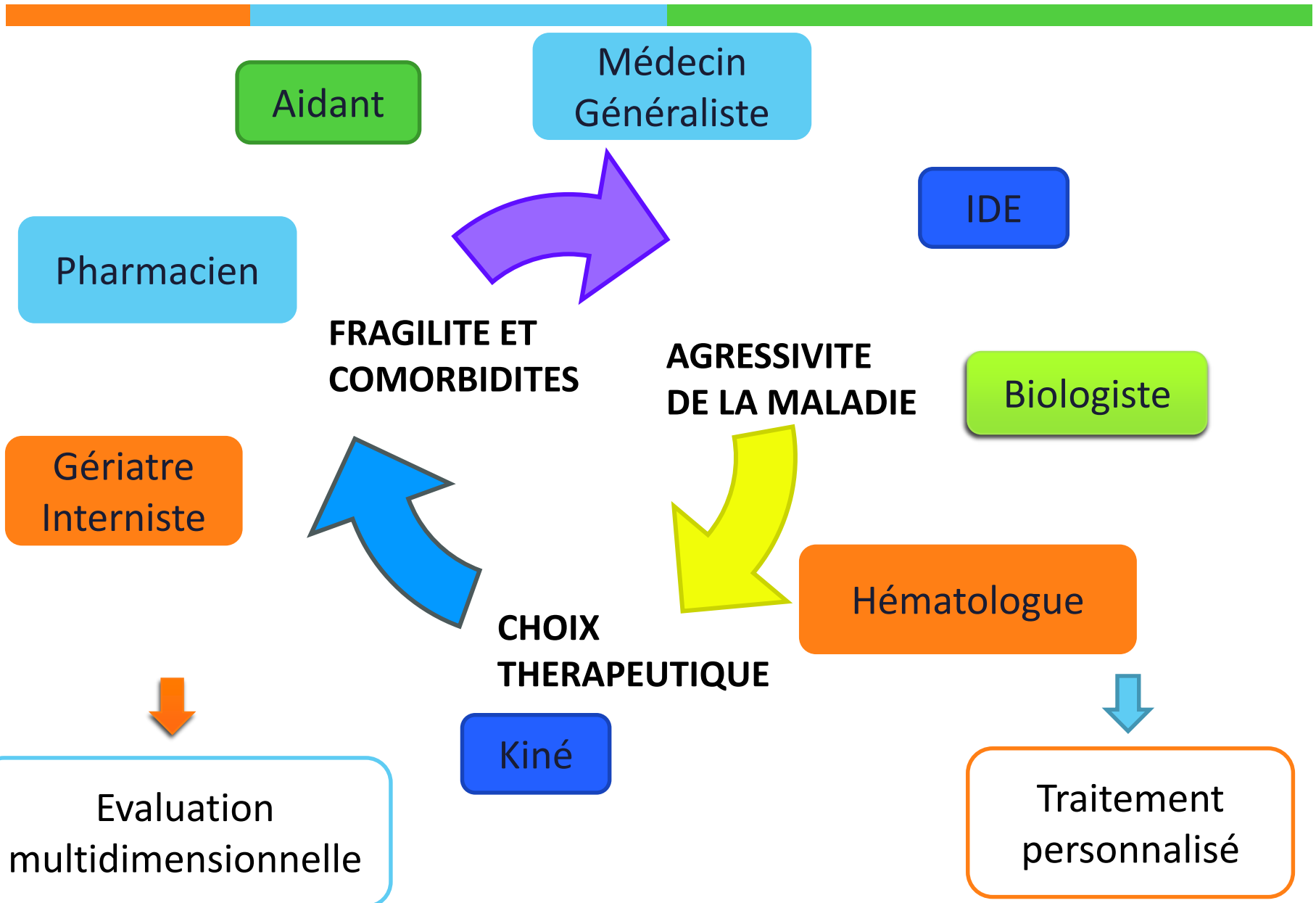
➔ Comorbidités

- ➔ HTA traitée par Amlor 5 mg/j

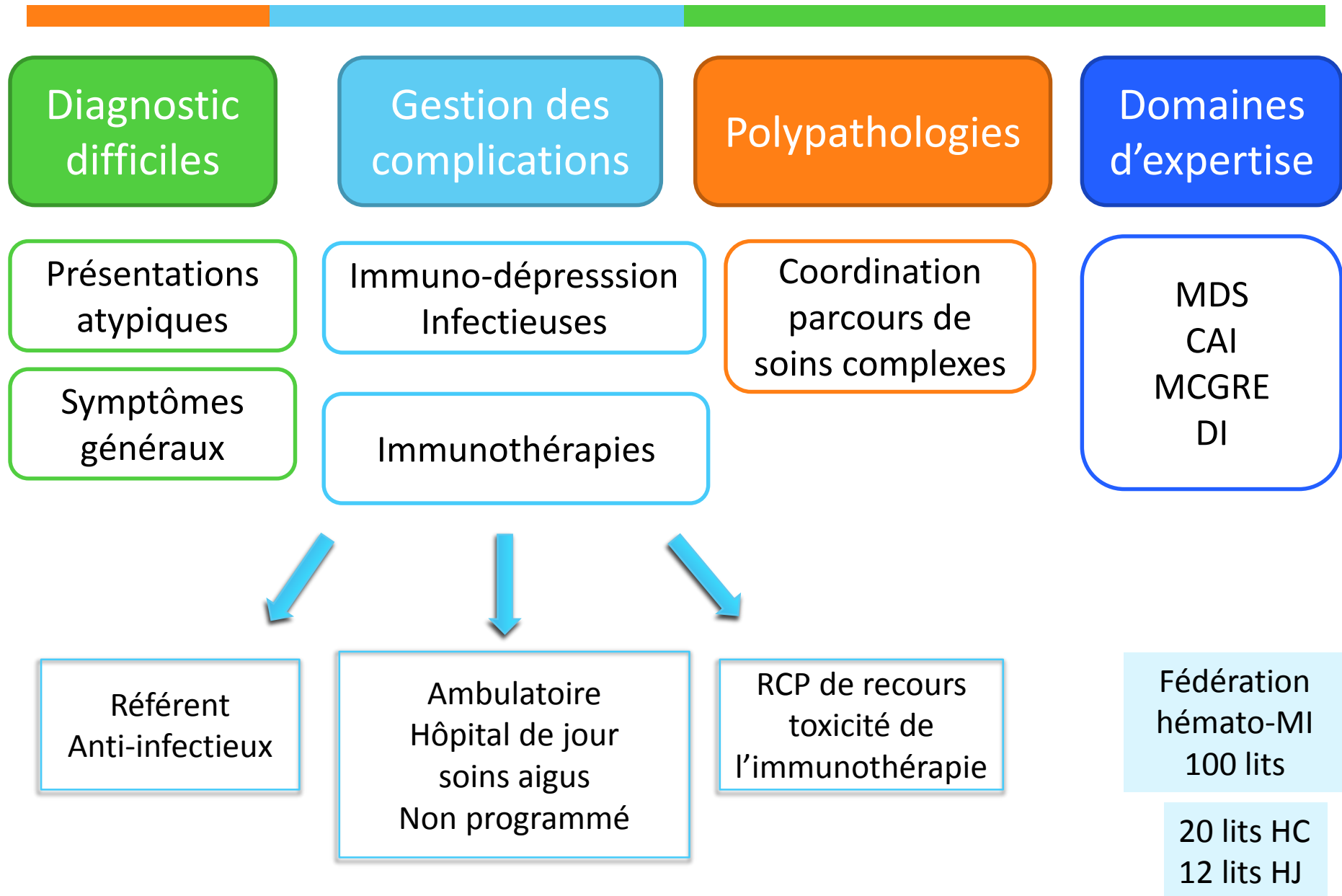
➔ Vit avec son épouse à domicile

➔ Autonome

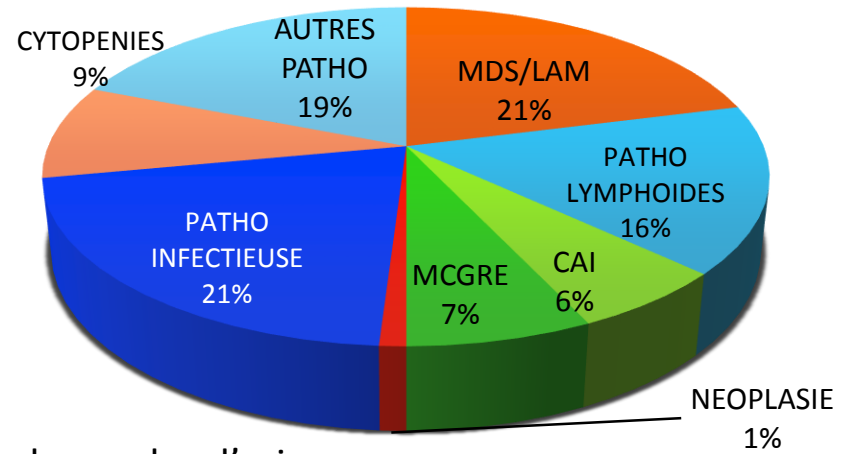
Retour d'expérience : partenariats entre professionnels de santé



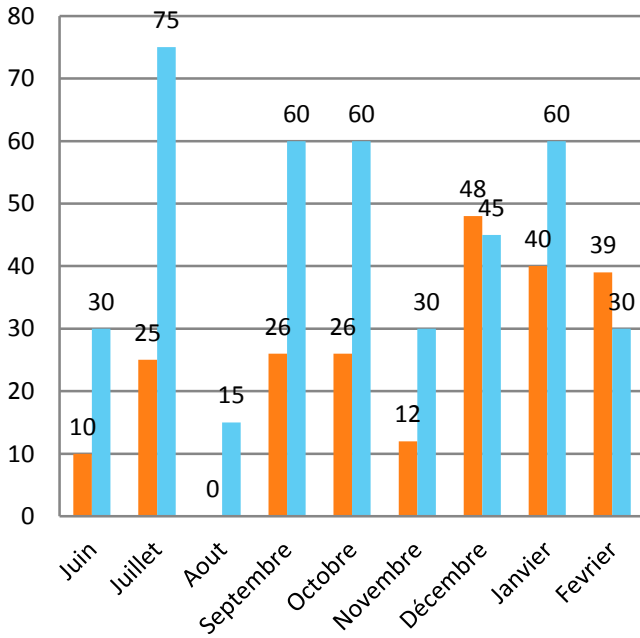
Enjeux/missions d'un service de médecine interne au sein d'un Oncopole



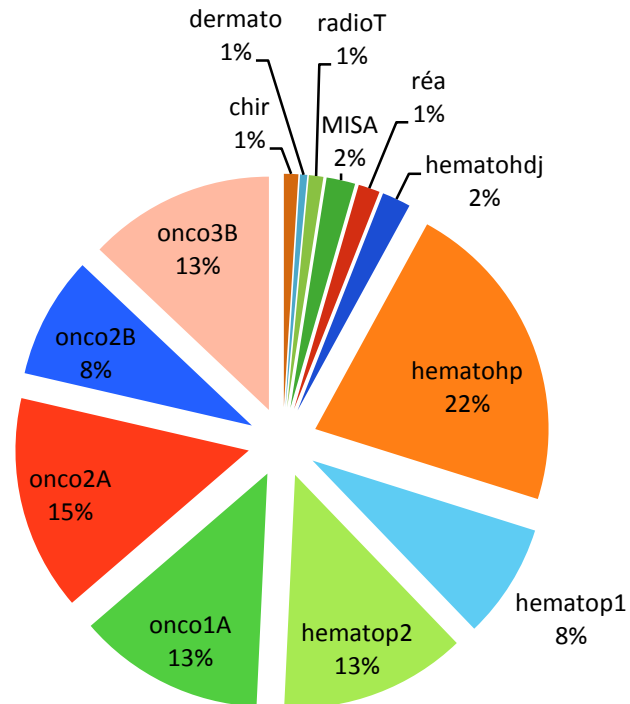
Typologie des patients



Avis infectiologiques mensuels de juin 2014 à février 2015



Origine des demandes d'avis



Merci de votre attention



7^{ème} Journée Nationale

16 Mars 2019

Deux nouvelles villes pour cette journée: **Genève** (Suisse) & **Saint-Denis** (La réunion)

Informez-vous sur les myélodysplasies et leurs traitements
Rencontrez d'autres malades
Partagez votre expérience et votre vécu de la maladie

S'INSCRIRE

Organisées par



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies