

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (SMD)

Les SMD sont des affections clonales de cellules souches pluripotentes ou myéloïdes caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. De plus, les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Ils prédominent chez les sujets âgés avec une médiane d'âge de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est de 4 à 5 pour 100.000 personnes et par an.

Ce texte s'efforce d'être un consensus entre hématologistes cliniciens et biologistes français sur les examens à effectuer devant un SMD suspecté ou confirmé, les classifications et le traitement.

A - BILAN DIAGNOSTIQUE

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront l'ancienneté des cytopénies, un agent étiologique éventuel (radiothérapie, chimiothérapie, exposition professionnelle, notamment aux dérivés du benzène ou aux radiations ionisantes, pouvant donner lieu à indemnisation...), des signes de pathologie dysimmunitaire fréquemment associés (polychondrite, vascularite..), le retentissement clinique des cytopénies, l'existence de tuméfactions des organes hématopoïétiques superficiels (splénomégalie principalement).

Sur le plan biologique, sont considérés comme indispensables les examens suivants :

- Hémogramme avec réticulocytes et examen des frottis sanguins.
- Myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls.
- Caryotype médullaire avec, en cas d'échec (<20 mitoses), étude en FISH à la recherche d'une monosomie 7 et d'une trisomie 8 chez les sujets jeunes, ou d'une délétion 5q si le tableau hématologique est évocateur.

Ces examens seront répétés en cas d'évolutivité.

- Dosage sérique d'érythropoïétine (Epo) dans les formes à risque faible ou intermédiaire.
- Une ferritinémie et des examens à visée de diagnostic différentiel ou pour éliminer une cause associée d'anémie (carence en fer, carence en B12 ou en folates, insuffisance rénale, hépatite, syndrome inflammatoire, hypothyroïdie, pic monoclonal).
- recherche de la mutation JAK 2, fréquemment positive dans les anémies réfractaires sidéroblastiques avec thrombocytose

Par ailleurs :

- La biopsie médullaire n'est considérée comme indispensable que si l'aspiration médullaire n'est pas concluante, ne permettant notamment pas d'éliminer notamment une aplasie ou une myélofibrose.

- Le typage HLA est recommandé chez tous les patients de moins de 65 ans dans l'hypothèse d'une allogreffe ultérieure.
- On recommande l'inclusion des patients au registre national des SMD coordonné par le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM) et la conservation d'échantillons cellulaires et sériques, avec l'accord écrit des patients.

B - CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET CRITERES DE REPONSE

Dans la mesure où certaines des propositions de la classification OMS (élimination des AREB-T et des LMMC du domaine des SMD, appréciation de la dysmyélopoïèse multilignée) restent discutées, on recommande de classer les patients à la fois avec le FAB et l'OMS (Tableaux 1 et 2)

Il est par ailleurs indispensable de classer les malades selon la classification pronostique IPSS en risque bas, intermédiaire I, intermédiaire II et élevé (Tableau 3). Il est habituel de regrouper les risques bas et intermédiaire I en « faible risque » et les risques intermédiaire II et élevé en « haut risque », cette séparation étant souvent utilisée pour les approches thérapeutiques.

Il est possible mais encore incertain, que certains paramètres autres que ceux inclus dans l'IPSS aient une valeur pronostique indépendante, comme l'existence d'une dysplasie multilignée et le niveau d'expression de certains gènes comme mdr ou WT1, les mutations de RAS ou d'autres gènes.

Pour les critères de réponse, il est fortement conseillé d'utiliser ceux de l'IWG 2006 qui, à côté des notions de rémission complète et partielle, définit « l'amélioration hématologique », mineure ou majeure sur chacune des lignées myéloïdes. Il est également recommandé d'évaluer l'effet des traitements sur l'amélioration de la qualité de vie, en utilisant des grilles comme le FACT-An, le QLQ-C30, etc...

C - APPROCHES THERAPEUTIQUES

A ce jour, il existe un consensus sur le fait que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement potentiellement curatif dans les SMD. En dehors de l'allogreffe, on sépare schématiquement les patients à « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire I/II) et les patients à « faible risque » (IPSS bas ou intermédiaire I).

1. Allogreffe de CSH

Ses indications sont résumées dans le Tableau 5. L'efficacité de l'allogreffe myéloablative classique est bien démontrée et sa toxicité bien connue. Le recul manque encore pour l'allogreffe à conditionnement atténué, mais des travaux récents montre qu'elle est susceptible également d'entraîner des rémissions prolongées Sa toxicité est moindre que celle de l'allogreffe classique mais les rechutes sont plus fréquentes qu'avec l'allogreffe classique. Elle ne peut donc pas se substituer à l'allogreffe classique et elle n'est actuellement proposée qu'aux patients présentant une contre indication à cette dernière (âge >50 à 55 ans ou co-morbidités).

A ce jour, aucun conditionnement d'allogreffe classique ou atténué n'apparaît clairement supérieur aux autres. Le fait de faire précéder ou non l'allogreffe d'un traitement pour réduire la blastose ou, plus généralement, le clone SMD avec conditionnement, en recourant à la chimiothérapie ou à un agent hypométhylant, reste discuté et fait l'objet d'essais randomisés multicentriques. On recommande cependant ce traitement préalable au minimum dans les greffes non myéloablatifs. Une chimiothérapie préalable est d'autant plus souvent proposée que le patient a de bonnes chances d'y répondre (excès important de blastes médullaires, caryotype normal...). En effet, les allogreffes effectuées après échec de chimiothérapie ont un très mauvais pronostic. En cas de net excès de blastes et de caryotype défavorable (-7/ del 7q ou complexe), un agent hypométhylant est de plus en plus souvent proposé.

A la suite notamment d'une étude conjointe de l'IBMTR et de l'équipe de Seattle (Blood, 2004), la tendance est d'allogreffer rapidement les patients en score intermédiaire II ou élevé et de ne pas allogreffer d'emblée les patients ayant un IPSS faible, l'attitude pour les patients intermédiaires I étant à discuter en fonction de la présence d'un excès de blastes médullaires, de cytopénies importantes, etc...

Enfin, les résultats des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés sont devenus identiques à ceux des greffes apparentées, justifiant donc la recherche d'un tel donneur y compris pour les allogreffes à conditionnement atténué.

2. Traitement des SMD de haut risque (IPSS élevé ou intermédiaire II) en dehors de l'allogreffe (tableau 6)

Les résultats d'un essai de phase III (essai AZA 001) incluant plus de 350 SMD de risque élevé ou intermédiaire 2 ayant démontré un avantage de survie en faveur d'un agent hypométhylant, l'azacytidine (AZA), par rapport à un traitement « conventionnel », en particulier un traitement symptomatique et de l'AraC à faibles doses (The Lancet Onc, 2009), l'AZA a d'obtenu (décembre 2008) une AMM européenne dans cette indication, la situant comme traitement de référence, disponible en France depuis mars 2009.

a) Agents déméthylants

L'AZA peut donc être considérée comme le traitement de référence de la plupart des SMD de risque élevé ou intermédiaire, sauf si une allogreffe ou une chimiothérapie intensive sont envisagées. Les résultats de l'essai AZA 001, notamment, ont montré :

- que l'allongement de la survie ne passait pas forcément par l'obtention d'une rémission complète (RC) ou partielle (RP),
- qu'un traitement suffisamment prolongé était nécessaire (il est recommandé de ne pas juger la réponse avant 6 cures, et de continuer en cas de réponse jusqu'à réévolution),
- que la drogue était particulièrement active en cas de -7/del7q ou de caryotype complexe,
- et que le traitement était généralement bien toléré, y compris chez des patients très âgés, car il entraînait des cytopénies moins importantes que la chimiothérapie y compris à faibles doses.

Le traitement par AZA s'effectue en injections sous cutanées 7 jours par mois. Un autre agent hypométhylant, la décitabine, n'a pas montré d'avantage significatif de survie par rapport au traitement symptomatique dans un autre essai de phase III (EORTC, ASH 2008), et ne peut de ce fait pas être recommandé à l'heure actuelle en dehors d'un essai clinique.

b) Chimiothérapie intensive

Ses indications tendent à nettement diminuer avec l'avènement de l'AZA. Elle ne peut être proposée qu'aux patients de moins de 60 à 65 ans sans contre indication. Elle donne environ 50 % de RC, mais une médiane de RC courte de 10 à 12 mois, et moins de 10 % de rémissions très prolongées. Aucune association ne s'est avérée supérieure à l'association classique anthracycline-Ara C. Un net excès de blastes médullaires au diagnostic et un caryotype normal au moment du traitement sont des facteurs pronostiques favorables de réponse. Les caryotypes complexes ont une réponse très défavorable.

La meilleure indication reconnue de chimiothérapie intensive consiste actuellement à précéder une allogreffe en cas de blastose médullaire élevée et de caryotype normal ou au moins non défavorable. En l'absence de perspective d'allogreffe, elle peut rester indiquée chez des sujets relativement jeunes avec blastose médullaire élevée et caryotype normal

c) Ara-C à faible dose (20 mg/m²/j en une ou deux fois, deux semaines par mois)

Ce traitement induit environ 15 % de RC et 20 % de RP, d'une durée variant de 3 à 18 mois pour les RC mais très courte pour les RP. Malgré les faibles doses, ce traitement est assez cytopéniant mais s'avère néanmoins compatible avec une prise en charge presque entièrement ambulatoire. Un caryotype normal est un facteur pronostique favorable de réponse. Dans l'essai AZA 001, l'Ara-C à faible dose s'est avérée inférieure à l'AZA en terme de survie, y compris en l'absence de caryotype défavorable, et il n'est donc pas certain qu'elle garde une quelconque indication dans les SMD de risque élevé.

3. Traitements des SMD de faible risque (Tableau 7)

Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie.

Pour l'anémie, la tendance est de plus en plus à instaurer un traitement susceptible de prévenir les transfusions et de maintenir un taux d'Hb en permanence supérieur à 10-11 g, en opposition avec un traitement transfusionnel simple où, par définition, le taux d'Hb se situe la plupart du temps en dessous de 10 g, ce qui entraîne un retentissement sur la qualité de vie (fatigue notamment).

a) Traitement de l'anémie

Un traitement par Epo recombinante) est recommandé (indication hors AMM, rappelons le) si le taux d'Epo endogène est inférieur à 500 U/l et si le rythme transfusionnel n'est pas trop élevé (en pratique < 2CG/mois). Dans ce cas, les taux de réponse à l'Epo alpha ou bêta délivrés à raison de 60000 Un/semaine avec ou sans G-CSF, sont de l'ordre de 40 % à 60 %. La réponse est observée dans les 12 semaines et il n'est pas nécessaire de poursuivre au delà en cas d'échec. La darbepoïétine (DAR) paraît aussi efficace que les Epo classiques, à des doses hebdomadaires de 150 à 300ug. En cas de réponse, il faut adapter les doses pour maintenir un taux d'Hb compris entre 11g et 12,5 g selon les recommandations de l'AFSSAPS. Deux publications (Blood, 2007 ; JCO, 2008) suggèrent fortement qu'en corrigeant l'anémie des SMD de faible risque par Epo ou DAR, on améliore la survie par rapport au traitement purement transfusionnel.

Le lénalidomide est très efficace dans les formes avec délétion chromosomique 5q, surtout si la del 5q est isolée, avec des taux de réponse sur l'anémie de 65 à 75 %. Le principal effet secondaire est la survenue d'une neutropénie et d'une thrombopénie pendant les premières semaines du traitement, qu'il convient de surveiller étroitement. Il s'agit d'une utilisation hors AMM, plutôt en deuxième ligne après

Epo ou DAR (du fait de la suspicion, en cours d'analyse, de cas où le lénalidomide aurait accéléré l'évolution de certains SMD avec del 5q.

Dans les SMD sans délétion 5q n'ayant pas répondu ou ayant rechuté après Epo ou DAR, le lénalidomide et les agents hypométhylants sont en cours d'investigation pour la correction de l'anémie

Le thalidomide est efficace sur l'anémie dans 30 % des cas environ mais peu efficace sur les autres lignées. Au delà de 150 à 200 mg/j, voire moins, il est toutefois souvent mal toléré (sommolence, constipation, neuropathie périphérique). Ce produit peut être actuellement obtenu en indication hors AMM.

b) Traitement de la neutropénie

Si le G-CSF peut corriger la neutropénie dans deux tiers des cas environ, y compris à faible dose, sa place est incertaine car son impact sur le risque infectieux et la survie n'est pas démontrée. En cas de blastose médullaire > 15-20 %, il a été incriminé dans certains cas de progression en LAM. On peut cependant éventuellement l'utiliser en courte durée, en cas d'épisodes infectieux graves, voire au plus long cours chez des patients très neutropéniques présentant des infections répétées.

c) Traitement de la thrombopénie

Il n'y a pas actuellement de facteur thrombopoïétique disponible en AMM, mais il existe des essais thérapeutiques dans les SMD avec des analogues de la thrombopoïétine, notamment le produit AMG 531 (Romiplastim). Les androgènes, notamment le Nilevar ou le Danatrol, donnent environ 30 % de réponses, certaines d'entre elles pouvant être durables et associées à une androgéno-dépendance.

d) Traitement immunosuppresseur

Il est basé sur la constatation dans certains SMD de proliférations oligoclonales T ayant une activité inhibitrice sur les CFU-GM, réversible après traitement par le sérum antilymphocytaire (SAL). Le SAL, seul ou associé à la ciclosporine, donne 20 à 35 % de réponses avec amélioration des cytopénies. Les résultats apparaissent meilleurs dans les formes **des sujets relativement jeunes, sans excès de blastes, présentant plusieurs cytopénies, avec un caryotype normal, de phénotype HLA-DR15, dépendant des transfusions érythrocytaires depuis moins d'un an, et peut-être porteurs d'un clone HPN.**

4. Traitements symptomatiques

Leur rôle dans les SMD reste fondamental.

a) Transfusions érythrocytaires

Les recommandations transfusionnelles ne sont pas spécifiques par rapport aux autres hémopathies chroniques. Il est recommandé de transfuser en dessous de 8 g d'Hb ou à un seuil plus élevé en cas de comorbidité ou de mauvaise tolérance de l'anémie (fréquentes dans ces tranches d'âge). Il est nécessaire de transfuser un nombre suffisant de concentrés érythrocytaires pour remonter le taux d'Hb nettement au dessus de 10 g, pour éviter un état d'asthénie permanente.

b) Transfusions plaquettaires

Chez les patients recevant un traitement intensif, les recommandations sont les mêmes qu'en matière de leucémies aiguës.

En l'absence de traitement actif, on limitera les transfusions de plaquettes aux patients présentant un syndrome hémorragique ou chez lesquels, par exemple, un geste invasif est envisagé.

c) *Traitement des infections*

Il est identique à celui préconisé chez tous les patients neutropéniques. Il est important que ces malades détiennent à domicile, à l'avance, une association orale d'antibiotiques de type amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine, à débiter au moindre problème infectieux. L'utilisation d'un traitement prophylactique primaire ou surtout secondaire par levofloxacine et/ou posaconazole peut être à discuter au coup par coup.

5. Traitement chélateur du fer

Il est recommandé de débiter un traitement chélateur du fer lorsque la ferritine dépasse 1000 à 1500 ng/ml, chez les patients présentant un score IPSS bas ou intermédiaire I, c'est à dire un relativement bon pronostic. Le traitement de référence reste la déféroxamine par voie sous cutanée prolongée grâce à une pompe à perfusion continue, ou par voie sous-cutanée directe (1g soit 2 flacons de 500 mg à diluer dans une seule ampoule de solvant, une ou deux fois par jour en injection sous cutanée très lente). En cas d'effet secondaire (rétinopathie, trouble de l'audition, réaction d'hypersensibilité locale), on dispose maintenant d'un chélateur par voie orale : l'ICL670 ou déférasirox, dont l'intérêt dans les SMD de faible risque vient d'être validé dans deux séries importantes de SMD et possédant l'AMM dans cette indication. (ASH 2008) Un autre chélateur oral, la défériprone, n'a pas d'AMM dans les SMD.

6. Traitement de la leucémie myélomonocytaire chronique

En l'absence de signes de myéloprolifération (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, voire localisations viscérales), son traitement ne semble pas devoir différer de celui des autres SMD Présentant les mêmes caractéristiques (à la monocytose près). En présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement myélofreinateur de référence même si son efficacité est assez limitée. Les hypométhylants sont en cours d'investigation dans cette situation.

Tableau 1 : FAB classification

MDS Subtype	% of Peripheral % Bone Marrow	
	Blasts	Blasts
Refractory Anemia	<1	<5
Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts	<1	<5
Refractory Anemia with Excess Blasts	<5	5-20
Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation	>5	21-29
Chronic Myelomonocytic Leukemia	<5	<20

According to the French-American-British group (FAB), MDS consists of five clinical syndromes. The classification is based upon blood and bone marrow morphology. The morphological criteria of subdividing MDS into the five syndromes are:

- the number of blasts and ringed sideroblasts in the bone marrow,
- the number of blasts and monocytes in the peripheral blood
- the presence of Auer rods.

The five subtypes of MDS according to FAB are :

- Refractory Anaemia (RA) with bone marrow myeloblasts less than 5 % of the hematopoietic cells, and peripheral blood blasts less than 1 %. Ringed sideroblasts may or may not be present in the bone marrow.
- Refractory Anaemia with ringed sideroblasts (RARS) with RA presenting with ringed sideroblasts making up 15 % or more of the erythroid precursors.
- Refractory Anaemia with excess blasts (RAEB) with 5 – 20 % of the bone marrow cells is made up of myeloblasts. Peripheral blood blasts are less than 5 %. Here, the number of ringed sideroblasts doesn't make a difference. Moreover, there is a higher risk of transformation into leukemia.
- Refractory Anaemia with excess blasts in transformation (RAEB-t) with about 20 – 30 % of the bone marrow cells is made up of myeloblasts and the peripheral blood blasts being less than 5 %. Auer Rods are usually present. The number of ringed sideroblast doesn't make a difference.
- Chronic Myelomonocytic leukemia (CMML) with monocytes' count greater than 109/L with any of the subtypes presented earlier

Tableau 2: WHO classification (recently modified in 2008)

It introduces some modifications compared to FAB classification:

- It divides the categories RA and RARS into 2 subgroups, according to whether the diseases limited to red cell precursors or also involves granulocytic and /or platelet precursors
- It considers separately MDS having the 5q [5q -].chromosomal deletion
- It separates RAEB in RAEB-1 (5 to 10 % of blasts medullar) and the RAEB-2 (11 to 20 % of marrow blasts).

It considers the following groups:

- Refractory cytopenias with unilineage dysplasia (RA, RN or RT or 2 cytopenias with only one dysplasia)
- RA with ringed sideroblasts (PRARS)
- Refractory Cytopenias with multilineage dysplasia with or without ringed sideroblasts (RSMD)
- Refractory Anaemia with excess of blasts (RAEB) :
 - RAEB-1 (5 - 10 % of marrow blasts)
 - RAEB-2 (11 - 20 % of marrow blasts)
- unclassifiable MDS
- MDS associated with isolated 5q- (5q –syndrome)
- Unclassified MDS, which include in particular a provisional entity of RA with ringed sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) with frequent JAK 2 mutation

Tableau 3: International Prognostic scoring system (IPSS)

	Points				
	0	0.5	1	1.5	2
% marrow blastes	<5%	5%-10%	-	11%-20%	21%-30%
Karyotype [#]	fav.	interm.	defav.	-	-
Cytopenias	0-1	2-3	-	-	-
[#] Karyotype	good	intermediate	poor		
	normal	other	anomalies du 7		
	-Y		anomalies		
	del(5q)		complexes		
	del(20q)		(≥ 3 anomalies)		

Faible risque (Low) :	score = 0
Risque intermédiaire 1 (INT-1) :	score de 0.5 à 1
Risque intermédiaire 2 (INT-2) :	score de 1.5 à 2
Haut risque (High) :	score ≥ à 2.5

Table 4 : IWG response criteria in MDS (revised in 2006)

ALTERING DISEASE NATURAL HISTORY
1. Complete remission (CR)
<i>Bone marrow evaluation:</i> Repeat bone marrow showing less than 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines, with no evidence for dysplasia. [‡] When erythroid precursors constitute less than 50% of bone marrow nucleated cells, the percentage of blasts is based on all nucleated cells; when there are 50% or more erythroid cells, the percentage blasts should be based on the nonerythroid cells.
<i>Peripheral blood evaluation</i> (absolute values must last at least 2 months) Hemoglobin greater than 11 g/dL (untransfused, patient not on erythropoietin) Neutrophils 1500/mm ³ or more (not on a myeloid growth factor) Platelets 100 000/mm ³ or more (not on a thrombopoetic agent) Blasts, 0% No dysplasia [‡]
2. Partial remission (PR) (absolute values must last at least 2 months): All the CR criteria (if abnormal before treatment), except :
<i>Bone marrow evaluation:</i> Blasts decreased by 50% or more over pretreatment, or a less advanced MDS FAB classification than pretreatment. Cellularity and morphology are not relevant.
3. Stable disease Failure to achieve at least a PR, but with no evidence of progression for at least 2 months.
4. Failure Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in the percentage bone marrow blasts, or progression to an MDS FAB subtype more advanced than pretreatment.
5. Relapse after CR or PR one or more of the following: a) Return to pretreatment bone marrow blast percentage. b) Decrement of 50% or greater from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets. c) Reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL or transfusion dependence. [§]
6. Disease progression a) For patients with less than 5% blasts: a 50% or more increase in blasts to more than 5% blasts. b) For patients with 5% to 10% blasts: a 50% or more increase to more than 10% blasts. c) For patients with 10% to 20% blasts: a 50% or more increase to more than 20% blasts. d) For patients with 20% to 30% blasts: a 50% or more increase to more than 30% blasts. e) One or more of the following: 50% or greater decrement from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets, reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence. [§]
7. Disease transformation Transformation to AML (30% or more blasts).
8. Survival and progression-free survival (See Table 2.)
CYTOGENETIC RESPONSE (Requires 20 analyzable metaphases using conventional cytogenetic techniques.) <i>Major:</i> No detectable cytogenetic abnormality, if preexisting abnormality was present. <i>Minor:</i> 50% or more reduction in abnormal metaphases. Fluorescent in situ hybridization may be used as a supplement to follow a specifically defined

cytogenetic abnormality.
<p>QUALITY OF LIFE</p> <p>Measured by an instrument such as the FACT Questionnaire.</p> <p>Clinically useful improvement in specific domains:</p> <p>Physical</p> <p>Functional</p> <p>Emotional</p> <p>Social</p> <p>Spiritual</p>
HEMATOLOGIC IMPROVEMENT (HI)
(Improvements must last at least 2 months in the absence of ongoing cytotoxic therapy.)
Hematologic improvement should be described by the number of individual, positively affected cell lines (eg, HI-E; HI-E + HI-N; HI-E + HI-P + HI-N).
<p>1. Erythroid response (HI-E)</p> <p><i>Major response:</i> For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, greater than 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, transfusion independence.</p> <p><i>Minor response:</i> For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, 1 to 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, 50% decrease in transfusion requirements.</p>
<p>2. Platelet response (HI-P)</p> <p><i>Major response:</i> For patients with a pretreatment platelet count less than 100 000/mm³, an absolute increase of 30 000/mm³ or more; for platelet transfusion-dependent patients, stabilization of platelet counts and platelet transfusion independence.</p> <p><i>Minor response:</i> For patients with a pretreatment platelet count less than 100 000/mm³, a 50% or more increase in platelet count with a net increase greater than 10 000/mm³ but less than 30 000/mm³.</p>
<p>3. Neutrophil response (HI-N)</p> <p><i>Major response:</i> For absolute neutrophil count (ANC) less than 1500/mm³ before therapy, at least a 100% increase, or an absolute increase of more than 500/mm³, whichever is greater.</p> <p><i>Minor response:</i> For ANC less than 1500/mm³ before therapy, ANC increase of at least 100%, but absolute increase less than 500/mm³.</p>
<p>4. Progression/relapse after HI: One or more of the following: a 50% or greater decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets, a reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence.[§]</p>
For a designated response (CR, PR, HI), all relevant response criteria must be noted on at least 2 successive determinations at least 1 week apart after an appropriate period following therapy (eg, 1 month or longer).
*The presence of mild megaloblastoid changes may be permitted if they are thought to be consistent with treatment effect. However, persistence of pretreatment abnormalities (eg, pseudo-Pelger-Hüet cells, ringed sideroblasts, dysplastic megakaryocytes) are not consistent with CR.
In some circumstances, protocol therapy may require the initiation of further treatment (eg, consolidation, maintenance) before the 2-month period. Such patients can be included in the response category into which they fit at the time the therapy is started.
§In the absence of another explanation such as acute infection, gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so on.

Tableau 5 : Allogreffe de CSH dans les SMD

Patient ayant un donneur HLA identique

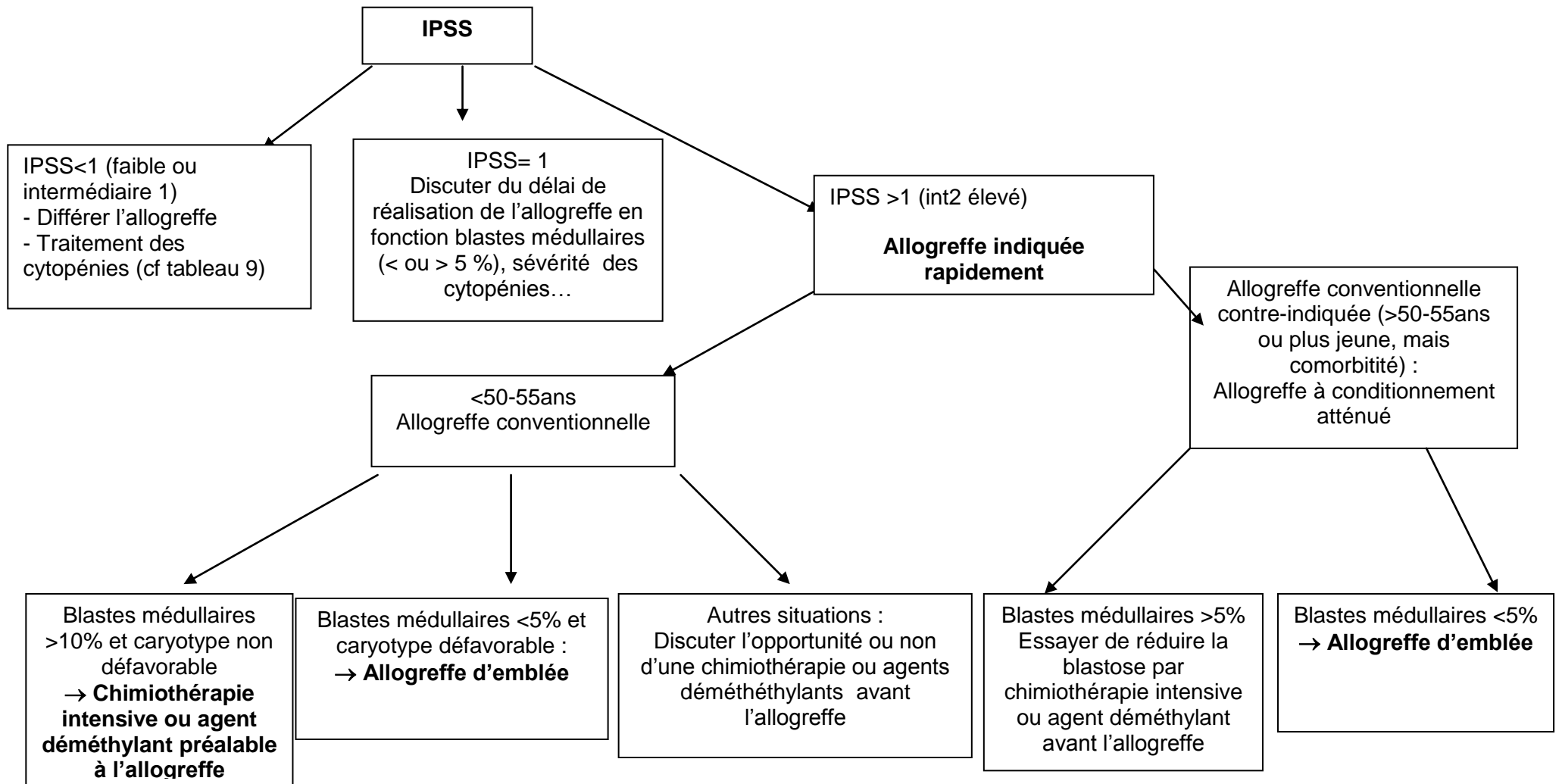


Tableau 6 : Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe

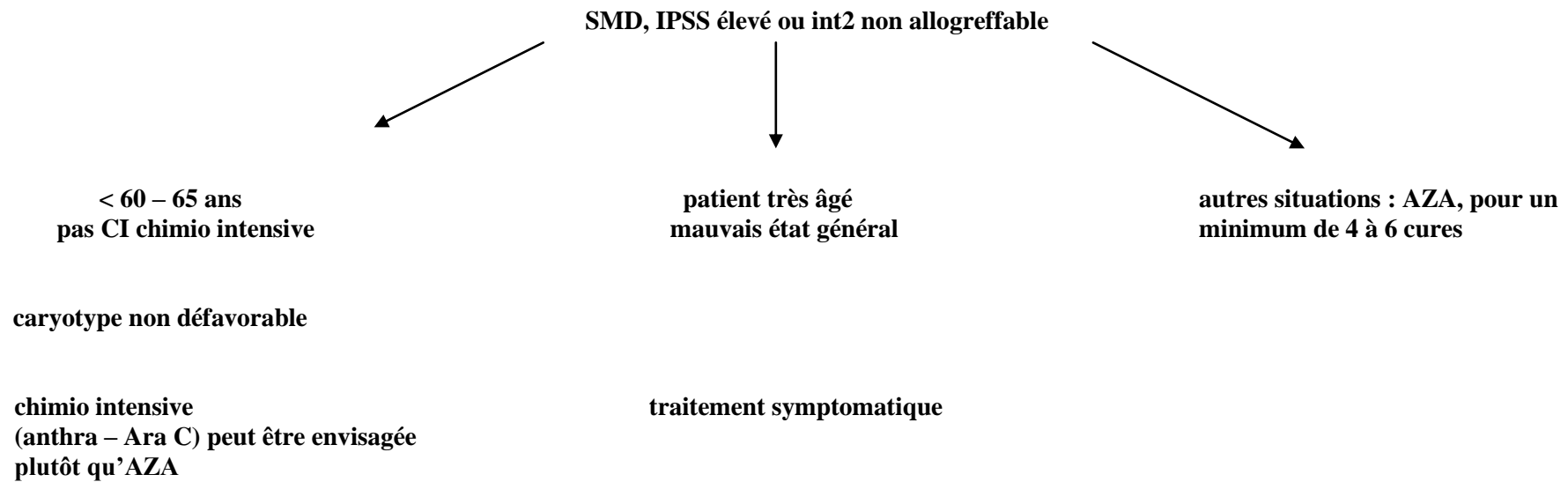


Tableau 7 : Traitement des SMD de « faible risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe

