



Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNEE 2021

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le Mardi 13 Avril 2021 à Poitiers
par **Coline ANDRE-FORTIN**

Prise en charge du syndrome myélodysplasique chez le sujet de plus de 75 ans au CHU de POITIERS

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Marc Paccalin, CHU de Poitiers

Membres :

Dr Evelyne Liuu, maître de conférences et praticien hospitalier, CHU de Poitiers

Dr Jose Miguel Torregrosa Diaz, praticien hospitalier, CHU de Poitiers

Directeur de thèse : Dr Thomas Brunet, praticien hospitalier contractuel, CHU de Poitiers



Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie



ANNEE 2021

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement
le Mardi 13 Avril 2021 à Poitiers
par Coline ANDRE-FORTIN

Prise en charge du syndrome myélodysplasique chez le sujet de plus de 75 ans au CHU de POITIERS

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Marc Paccalin, CHU de Poitiers

Membres :

Dr Evelyne Liuu, maître de conférences et praticien hospitalier, CHU de Poitiers

Dr Jose Miguel Torregrosa Diaz, praticien hospitalier, CHU de Poitiers

Directeur de thèse : Dr Thomas Brunet, praticien hospitalier contractuel, CHU de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCCO Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur Marc PACCALIN**, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous m'avez accordé, et ce, tout au long de mon cursus. Je vous témoigne mon profond et sincère respect.

À **Monsieur le Docteur Thomas BRUNET, mon directeur de thèse**, tu as accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je te remercie pour ta patience, ta disponibilité, ta rigueur et tes conseils. Cela a été un plaisir de travailler avec toi, dans le cadre de la thèse, et au chevet du patient. Je t'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir encouragée et dirigée dans cet exercice.

À **Madame le Docteur Evelyne LIUU**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton expertise, notamment dans le domaine statistique, elle m'a été très précieuse.

À **Monsieur le Docteur Jose Miguel Torregrosa Diaz**, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

À **toute l'équipe du service de Médecine Gériatrique du CHU de Poitiers**, je vous remercie de m'avoir accueillie, tout au long de mes stages. Vous m'avez fait découvrir cette spécialité, à travers votre expérience, votre bienveillance et votre humanité.

À **l'équipe de gériatrie de Niort**, vous m'avez reçue dans votre équipe les bras ouverts et je vous en remercie sincèrement.

À **tous mes co-internes croisés sur le chemin :**

Anaïs et Elise, merci de m'avoir chaperonnée pour mon premier semestre, ce fameux saut dans le grand bain de l'internat!

Mathilde et Ronan, merci pour ces moments mémorables à Châtellerault. Je ne peux m'empêcher de sourire en pensant à vous.

Vincent, merci pour ce semestre d'été 2019, avec notre duo explosif, et surtout ta cuisine réconfortante.

Marie, Léa, Thomas, Rodolphe, merci d'avoir été là, face à ce fameux « COVID ». Vous avez été de vrais guerriers.

Paul, Céline, Camille et tous les autres, merci pour votre bonne humeur et votre patience. Vous m'avez permis de ponctuer ce travail de thèse avec sérénité.

À **mes chères consœurs et amies, Aurélie, Axelle, Alix, Juliette, Marion H., Elise, Marion T., Alice, Léonor**, rencontrées sur les bancs de la faculté ou dans les couloirs de l'hôpital. Toutes

ces années m'auraient parues bien longues sans vous. Vous avez été des sœurs, des confidentes, des piliers.

À mes amis non carabins, merci d'être toujours là, et de m'apporter ce grand bol d'air frais.

À mes parents, merci d'avoir cultivé chez moi cette curiosité. Vous saviez qu'étudier « les sciences du corps » était mon rêve d'enfant, et vous m'avez soutenue dans tous mes projets mais surtout vous m'avez fait confiance. Merci pour vos valeurs, votre amour.

À mes grands frères, Baptiste, Guillaume, merci d'avoir stimulé chez moi cette volonté, cette combativité à travers « nos chamailleries » qui sont devenus des échanges constructifs. Nous avons su cultiver nos différences et en faire une force. **Matisse, mon petit frère**, n'oublie jamais que tu peux faire ce que tu veux dans la vie si tu t'en donnes les moyens. Je vous aime.

À mes grands-mères, Mamies Jacqueline et Raymonde, vous êtes mon essence. L'une des raisons pour lesquelles j'ai choisi cette spécialité. Merci d'être et d'avoir été des femmes fortes, admirables. Vous êtes mon lien entre le passé et le présent, vous êtes mon témoignage de l'histoire passée.

À mon grand-père, papy Michel, tu es solide comme un roc. Tu es le parfait contraire de tout ce que l'on peut lire dans les livres de gériatrie, tu déjoues toutes les statistiques. Avec ta maladie d'Alzheimer, ta fracture du col du fémur et ton infection récente à la Covid 19, tu es encore debout, avec nous.

À ma belle-famille, vous m'avez accueillie, soutenue et choyée comme votre fille. Je vous en remercie. J'ai trouvé en vous ma deuxième famille.

Et surtout à mon mari, Vincent, merci pour toutes ces années où tu m'as soutenue. Pour ton amour, ta présence et bien sûr ta patience ! Tu es à mes côtés depuis le début, tu es l'épaule sur laquelle je peux m'appuyer, sans flancher. Et surtout tu es un papa formidable. Merci pour tout, je t'aime.

Et à mon fils, Gaspard, merci de m'apporter ton sourire, ta lumière, ton amour au quotidien. Tu donnes du sens à tout ce que j'entreprends et tu me donnes la force d'accomplir mes projets. Je t'aime si fort.

Et à tous ceux que je n'ai pas cités, et qui ont croisé ma route, de toutes les façons, merci.

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE.....	8
INTRODUCTION	9
MÉTHODE.....	11
I.A. SCHEMA DE L'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE.....	11
I.B. DONNEES ET SCORES UTILISES	11
I.C. VARIABLES ETUDIEES	12
I.D. ANALYSES STATISTIQUES	14
RÉSULTATS	17
II.A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DU SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE...	17
II.B. GROUPES SMD-BR ET SMD-HR	20
II.C. LES TRAITEMENTS SELON LE SCORE IPSS	20
II.D. PRONOSTIC EN DATE DU 01/07/2020.....	21
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	27
BIBLIOGRAPHIE	28
ANNEXES	31
RESUME.....	32
ABSTRACT.....	33
SERMENT	34

GLOSSAIRE

aLMC	Leucémie Myéloïde Chronique Atypique
CIM 10	Classification Internationale des Maladies
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DS	Dérivation Standard
EPO	Erythropoïétine
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
IQR	Interquartile
LAM	Leucémie Aigue Myéloblastique
LMMC	Leucémie Myélomonocytaire Chronique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNN	Polynucléaire neutrophile
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMD EB	<i>Myelodysplastic Syndrome Excess Blasts</i>
SMD-BR	Syndrome myélodysplasique à Bas Risque
SMD-HR	Syndrome myélodysplasique à Haut Risque
SMD/P	Syndromes Myélodysplasiques / Myéloprolifératifs
SMD MLD	<i>Myelodysplastic Syndrome Multilineage Dysplasia</i>
SMD SLP	<i>Myelodysplastic Syndrome Single Lineage Dysplasia</i>
SMD RS SLP	<i>Myelodysplastic Syndrome Ring Sideroblasts Single Lineage Dysplasia</i>
SMD RS MLP	<i>Myelodysplastic Syndrome Ring Sideroblasts Multilineage Dysplasia</i>
SMDu	<i>Myelodysplastic Syndrome Unclassifiable</i>

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales acquises de la cellule souche hématopoïétique médullaire, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies périphériques. Ils sont idiopathiques dans 90% des cas, mais certains SMD sont dits « secondaires » et surviennent dans les années suivant une exposition à une chimiothérapie, une radiothérapie ou plus rarement à un toxique (benzène, solvants, pesticides...). L'incidence augmente avec l'âge, pour atteindre 70/100000 habitants par an à 80 ans. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans avec une prédominance masculine (1). Il s'agit de la première hémopathie du sujet de plus de 65 ans. Ce groupe hétérogène de pathologies est rassemblé dans la classification OMS 2016 (2). Elle comprend les différents types de SMD, ainsi que les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/P). Les SMD/P sont des hémopathies myéloïdes clonales rares associant des caractéristiques prolifératives et dysplasiques. La plus fréquente est la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) définie par une monocytose $> 1000/\text{mm}^3$, représentant plus de 10% des leucocytes circulants (3).

L'évolution du SMD est prolongée et relativement indolente dans 70% des cas, avec une aggravation progressive des cytopénies engendrant une dépendance transfusionnelle et des complications infectieuses et/ou hémorragiques. Dans 30% des cas, l'évolution est plus rapide et plus agressive vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) (4). Les options thérapeutiques dépendent de facteurs cliniques (âge, état général), hématologiques (cytologie sanguine et médullaire) et cytogénétiques (anomalies du caryotype). Des scores pronostiques, dont principalement l'International Prognosis Scoring System (IPSS) (5), révisé en 2012 (IPSS-R) (6), permettent de prédire la survie moyenne des patients, le risque de progression en LAM et de guider la prise en charge.

On constate de réelles avancées dans le domaine de la physiopathologie, permettant une meilleure stratification du risque, du pronostic et de la prise en charge thérapeutique de cette maladie. Force est de constater que l'accès au traitement spécifique s'adresse préférentiellement aux patients non gériatriques. Le seul traitement curatif du SMD est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Elle est rarement réalisable du fait de l'âge et des comorbidités. Les autres options thérapeutiques sont les soins de support (transfusions et agents stimulant l'érythropoïèse) ; le lenalidomide visant à

limiter les transfusions et les traitements dit « actifs », ayant pour but de limiter la prolifération blastique, afin de prolonger la survie. Il s'agit principalement de l'agent déméthylant : l'azacitidine (7).

Les soins aux patients atteints de SMD nécessitent de comprendre la maladie dans le contexte d'une population vieillissante et d'adapter les approches thérapeutiques au risque de la maladie et à la tolérance du patient aux traitements (8–10). En médecine gériatrique, lors de la décision thérapeutique, la notion « d'âge chronologique » peut être insuffisante car elle est peu corrélée à l'état de santé du patient : l'enjeu est de sélectionner le traitement optimal chez les patients en équilibrant efficacité, toxicité et adhérence aux soins. Une littérature croissante démontre que le SMD et sa prise en charge sont associés à une altération significative de la qualité de vie globale (11,12). La prise en charge des personnes âgées atteintes doit être individualisée et personnalisée, c'est-à-dire considérer l'hétérogénéité de la maladie et les caractéristiques propres du patient qui peuvent influencer l'espérance de vie, l'efficacité et la tolérance au traitement (13).

Il existe peu de données sur la prise en charge du SMD chez les sujets âgés. L'objectif principal de notre étude était de décrire cette prise en charge chez des sujets âgés de 75 ans et plus au sein du CHU de Poitiers.

MÉTHODE

I.a. Schéma de l'étude et population étudiée

Nous avons mené une étude monocentrique, descriptive et rétrospective au sein du CHU de Poitiers. Les patients ont été sélectionnés à partir d'une recherche informatique utilisant les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) avec les codes D46 « *syndromes myélodysplasiques* » et C93 « *leucémie monocyttaire* » de la classification internationale des maladies (CIM10). Tous les patients ≥ 75 ans atteints d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ou d'un SMD diagnostiqué entre janvier 2014 et décembre 2019, étaient éligibles. Les critères d'exclusion étaient : SMD secondaires, myélogramme non contributif, suspicion de SMD sans confirmation médullaire, diagnostic avant 2014 ou après décembre 2019. L'étude a été réalisée hors du cadre de la loi Jardé.

I.b. Données et scores utilisés

Le diagnostic de SMD ou LMMC reposait sur un prélèvement médullaire. La classification OMS 2016 des SMD et LMMC a été utilisée, se basant sur l'analyse sanguine, médullaire et cytogénétique (2). Les données démographiques (âge, sexe, lieu de résidence, service d'hospitalisation au diagnostic), le score de comorbidités de Charlson (14) [tableau 1] et le nombre de traitement au diagnostic ont été enregistrés. Les analyses sanguines suivantes ont été recueillies au diagnostic : numération formule sanguine, urée, créatinine, albumine, 25-OH-vitamine D, thyroïdostimuline, bilirubine totale, ferritine, lactate déshydrogénase, protéine C réactive, folates et vitamine B12. Le type de lignée(s) dysplasique(s), le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse et le caryotype médullaire étaient renseignés, permettant d'établir le pronostic des patients par les scores IPSS (5). Les différentes lignes thérapeutiques (support transfusionnel, érythropoïétine (EPO), lénalidomide, azacytidine, chimiothérapie) étaient colligées. Les seuils de cytopénies étaient : leucocytes $< 4000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$, hémoglobine < 12 g/dL pour les femmes et < 13 g/dL pour les hommes.

Tableau 1. Score de comorbidité Charlson (14)*Table 1. Charlson comorbidity index*

Score	Pathologies
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)
	Maladies vasculaires périphériques
	Démence
	Maladies pulmonaires chroniques
	Maladies du tissu conjonctif
	Ulcères oeso-gastro-duodénaux
	Maladies hépatiques légères
	Age*
	Diabète sans complication
2	Diabète avec atteinte d'organe cible
	Hémiplégie ou paraplégie
	Maladies rénales modérées ou sévères
	Néoplasie sans métastase
	Leucémie
	Lymphome
3	Maladies hépatiques modérées ou sévères
6	Tumeur métastasée
	SIDA (Acquired immunodeficiency syndrome)

* Pour chaque décennie après 40 ans, un point est ajouté (1 point pour le groupe d'âge 41-50 ans, 2 points pour le groupe d'âge 51-60 ans, 3 points pour 61-70 ans, 4 points pour 71 ans ou plus)

I.c. Variables étudiées

Les variables étudiées étaient : les types de SMD d'après la classification OMS 2016 [tableau 2], le traitement selon le score IPSS « Bas risque » et « Haut risque » et le pronostic en date du 01/07/2020 : survie, nombre d'hospitalisation(s) au cours du suivi et acutisation en LAM.

Nous avons réparti les patients en trois groupes selon le score pronostique IPSS (5) [tableau 3], qui permet de guider la prise en charge thérapeutique d'après les recommandations HAS

(15). Le groupe « **SMD bas risque (SMD-BR)** » qui comprend les IPSS faible (score 0) et intermédiaire-1 (score 0,5 à 1) ; le groupe « **SMD haut risque (SMD-HR)** » qui comprend les IPSS intermédiaire-2 (score 1,5 à 2) et élevé (score > 2,5) ; et le groupe « **IPSS inconnu** » (caryotype non renseigné) [tableau 4].

Tableau 3. Score pronostique IPSS (International Prognostic Scoring System) (5)

Table 3. International Prognostic Scoring System score

Score	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points
% blastes médullaires	< 5	5-10		11-20	21-30
Cytogénétique	Favorable : normal, perte isolée de l'Y, délétion 5q ou 20q isolée	Intermédiaire : autres anomalies	Défavorable : complexe (3 anomalies ou plus), anomalies du chromosome 7		
Cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3			

*Cytopénies définies par : polynucléaires neutrophiles < 1800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, hémoglobine < 10 g/dl.

Tableau 4. Catégorie de risque selon le score IPSS (International Prognostic Scoring System) (5)

Table 4. Risk category according to IPSS score

Score	Risque	Groupe
0	Faible	SMD-BR (bas risque)
0,5 à 1	Intermédiaire-1	
1,5 à 2	Intermédiaire-2	SMD-HR (haut risque)
≥ 2,5	Élevé	

SMD : syndrome myélodysplasique

I.d. Analyses statistiques

Les données descriptives ont été exprimées en moyenne \pm écart type (SD) pour les variables quantitatives à distribution gaussienne ou en médiane \pm écart interquartile (IQR) dans le cas contraire. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage. Le test du chi-2 ou le test ANOVA ont été utilisés pour comparer respectivement les variables qualitatives et quantitatives.

La survie était calculée à partir de la date du diagnostic de SMD. Une analyse par régression de Cox était réalisée afin d'identifier dans l'analyse multivariée les variables associées à la survie. Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses. Le logiciel StatView a été utilisé pour l'ensemble des analyses statistiques.

Tableau 2. Classification OMS 2016 des syndromes myélodysplasiques (2)

Table 2. The 2016 WHO classification of MDS

Nom	Lignée(s) dysplasique(s)	Cytopénie(s)*	% Sidéroblastes en couronne (RS)	% Blastés (Sang et MO)	Cytogénétique (caryotype)
SMD sans RS					
SMD avec Dysplasie Uni-Lignée (SMD-SLD)	1	1 ou 2	< 15% (ou < 5% ^{**})	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent sauf del(5q) isolée
SMD avec Dysplasie Multi-Lignées (SMD-MLD)	2 ou 3	1 à 3	< 15% (ou < 5% ^{**})	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent sauf del(5q) isolée
SMD avec RS					
SMD-RS avec Dysplasie Uni-Lignée (SMD-RS-SLD)	1	1 ou 2	≥ 15% (ou ≥ 5% ^{**})	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent sauf del(5q) isolée
SMD-RS avec Dysplasie Multi-Lignées (SMD-RS-MLD)	2 ou 3	1 à 3	≥ 15% (ou ≥ 5% ^{**})	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent sauf del(5q) isolée
SMD avec Délétion 5q isolée	1 à 3	1 ou 2	Indifférent	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	del(5q) isolée, <u>ou</u> anomalie associée à une seule anomalie additionnelle sauf monosomie 7 ou del(7q)
SMD avec Excès de Blastés (SMD-EB)					
SMD-EB-1	0 à 3	1 à 3	Indifférent	Sang : 2 à 4% <u>ou</u> MO : 5 à 9% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent
SMD-EB-2	0 à 3	1 à 3	Indifférent	Sang : 5 à 19% <u>ou</u> MO : 10 à 19% <u>ou</u> Corps d'Auer : Présents	Indifférent
SMD inclassables (SMD-U)					

Avec 1% de blastes dans le sang	1 à 3	1 à 3	Indifférent	Sang = 1%**** <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent
Avec dysplasie uni-lignée et pancytopénie	1	3	Indifférent	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent
Avec anomalie(s) cytogénétique(s) associée(s) aux SMD	0	1 à 3	< 15%***	Sang < 1% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	≥ 1 associée aux SMD
Cytopénie réfractaire de l'enfant	1 à 3	1 à 3	0	Sang < 2% <u>et</u> MO < 5% <u>et</u> Corps d'Auer : 0	Indifférent
Syndromes Myélodysplasiques / Myéloprolifératifs (SMD/P)					
LMMC-0 <i>monocytose sanguine > 1 G/L</i>	1 à 3	< 13 G/L (60 % des pts), variante myélodysplasique > 13 G/L, variante myéloproliférative	Indifférent	Sang < 2% <u>et</u> MO < 5%	Indifférent
LMMC-1 <i>monocytose sanguine > 1 G/L</i>	1 à 3	1 à 3	Indifférent	Sang < 5% <u>et</u> MO < 10%	Indifférent
LMMC-2 <i>monocytose sanguine > 1 G/L</i>	1 à 3	1 à 3	Indifférent	Sang < 5-19% <u>et/ou</u> MO < 10-19% <u>ou</u> Corps d'Auer : 1	Indifférent
Types de SMD/P plus rares : Leucémie Myéloïde Chronique atypique BCR-ABL1 négative Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique juvénile Syndrome Myélodysplasique/Myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/P - RS – T) SMD /SMP inclassables (SMD/P-U)					

*Cytopénies : Hémoglobine < 10 g/dl, Plaquettes < 100 G/L, PNN < 1,8 G/L, Monocytes < 1 G/L **Si mutation SF3B1 présente ***Un taux ≥ 15% signe une dysérythropoïèse significative, soit un classement en SMD-RS-SLD ****Seuil de blastes à 1% devant être signalé sur au moins 2 occasions distinctes

RÉSULTATS

II.a. Caractéristiques des patients et du syndrome myélodysplasique

Au total, 101 patients ont été inclus dans notre étude [tableau 5]. Il y avait 60% d'hommes, un âge moyen de $82,1 \pm 4,3$ ans et un score de comorbidités de Charlson moyen à $5,68 \pm 1,71$. Dans 50% des cas, le diagnostic de SMD était porté dans le service d'hématologie. Au diagnostic, les patients avaient une hémoglobine moyenne à $9,7 \pm 1.81$ g/dL, un taux de plaquettes médian à $134000/\text{mm}^3$ et un taux de leucocytes médian à $4900/\text{mm}^3$. On compte 268 patients exclus : 117 n'avaient pas eu de myélogramme, 73 ont été diagnostiqués avant 2014 ou après 2019, 50 avaient un myélogramme non contributif et 28 présentaient un autre diagnostic.

La plupart des patients avaient un caryotype de bon pronostique (60%) et un score IPSS de faible risque (35%) [tableau 6]. Les types de SMD les plus représentés étaient les SMD-MLD (multilineage dysplasia) (23%), SMD-EB-2 (excess blasts) (15%) et SMD-SLD (single lineage dysplasia) (13%).

Tableau 5. Caractéristiques des patients (n = 101)*Table 5. Baseline patients characteristics (n=101)*

Caractéristiques	Population (n = 101)
SEXE	
Hommes <i>n (%)</i>	60 (60%)
ÂGE	
Moyenne d'âge ($\pm DS$) années	82,1 \pm 4,3
> 75-80 ans	41 (41%)
> 80-90 ans	55 (54%)
> 90 ans	5 (5%)
LOGEMENT	
Domicile <i>n (%)</i>	95 (94%)
TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX AU DIAGNOSTIC	
Molécules, <i>moyenne ($\pm DS$)</i>	6 \pm 3
0	9 (9%)
1 à 4	28 (28%)
5 à 10	50 (49%)
> 10	14 (14%)
SERVICE HOSPITALIER AU DIAGNOSTIC	
Hématologie	51 (50%)
Médecine interne	30 (30%)
Gériatrie	16 (16%)
Autres	4
COMORBIDITES	
Score de Charlson, <i>moyenne ($\pm DS$)</i>	5,7 \pm 1,7
NUTRITION	
IMC (kg/m ²), <i>moyenne ($\pm DS$)</i>	26,4 \pm 4,2
Albumine (g/L), <i>moyenne ($\pm DS$)</i>	36,9 \pm 5,3
VARIABLES BIOLOGIQUES	
Hémoglobine (g/dL), <i>moyenne ($\pm DS$)</i>	9,7 \pm 1,8
Plaquettes (/mm ³), <i>médiane (IQR)</i>	134000 (85500-236250)
Leucocytes (/mm ³), <i>médiane (IQR)</i>	4900 (2700-7675)
Monocytes (/mm ³)	425 (205-1000)
PNN (/mm ³)	2700 (1140-4955)
25-OH-VITAMINE D (μ g/L), <i>médiane (IQR)</i>	19,2 (10,7-30,0)
TSH (mUI/L), <i>médiane (IQR)</i>	1,8 (1,1-2,8)

DS = Déviation standard, IQR = Interquartile, Score de Charlson (14), IMC = indice de masse corporelle, TSH = thyroid-stimulating hormone, PNN = polynucléaires neutrophiles

Tableau 6. Répartition des patients selon la classification OMS 2016 (2) et score IPSS (5)
Table 6. Distribution of patients according to WHO 2016 classification and IPSS score

Caractéristiques	Population (n = 101)
CLASSIFICATION OMS 2016, n (%)	
SMD-SLD	13 (13%)
SMD-MLD	23 (23%)
SMD-RS-SLD	8 (8%)
SMD-RS-MLD	5 (5%)
Délétion 5q	3
SMD-EB-1	11 (11%)
SMD-EB-2	16 (15%)
SMD-U	0
LMMC-0	4
LMMC-1	10 (10%)
LMMC-2	4
aLMC	1
SMD/P-U	3
CARYOTYPE pronostique, n (%)	
Très bon	3
Bon	58 (57%)
Intermédiaire	12 (12%)
Mauvais	5 (5%)
Très mauvais	9 (9%)
Non renseignés	14 (14%)
Groupe IPSS, n (%)	
Faible	36 (35%)
Intermédiaire-1	27 (27%)
Intermédiaire-2	18 (18%)
Élevé	6 (6%)
Inconnu	14 (14%)

SMD = syndrome myélodysplasique, SLD = single lineage dysplasia, MLD = multilineage dysplasia, RS = ring sideroblasts, EB = excess blasts, U = unclassifiable, LMMC = leucémie myélomonocytaire chronique, aLMC = leucémie myéloïde chronique atypique, SMD/P-U = syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif unclassifiable, IPSS-R = revised international prognosis scoring system

II.b. Groupes SMD-BR et SMD-HR

Les deux groupes étudiés [tableau 7] étaient comparables en termes de sex-ratio (60-63% d'hommes), de comorbidités (Charlson moyen autour de 5,5), de survie (entre 23 et 29 mois) et de décès (63-65% de décès). Le nombre de transformation en LAM était significativement plus élevé dans le groupe SMD-HR ($p < 0,05$).

Tableau 7. Comparaison des groupes IPSS Bas risque (SMD-BR) et IPSS Haut risque (SMD-HR)
Table 7. Comparison Low Risk IPSS and High Risk IPSS groups

Données	SMD-BR (n = 63)	SMD-HR (n = 24)	p
Hommes, n (%)	38 (60%)	15 (63%)	0,85
Moyenne d'âge, ($\pm DS$) années	82,5 ($\pm 4,3$)	79,8 ($\pm 2,8$)	0,0057
Score de Charlson, moyenne ($\pm DS$)	5,7 ($\pm 1,6$)	5,1 ($\pm 2,1$)	0,16
Acutisation LAM, n (%)	9 (14%)	9 (38%)	0,0169
Décès, n (%)	41 (65%)	15 (63%)	0,82
Survie en mois, moyenne ($\pm DS$)	23,4 ($\pm 17,4$)	29,2 ($\pm 17,7$)	0,17
Hospitalisations non programmées après le diagnostic, n (%)	48 (76%)	15 (63%)	0,20

IPSS = international prognosis scoring system, SMD-BR = syndrome myélodysplasique de bas risque, SMD-HR = syndrome myélodysplasique de haut risque, LAM = leucémie aigue myéloïde, DS = déviation standard

II.c. Les traitements selon le score IPSS [tableau 8]

Le groupe SMD-BR, IPSS [0-1], était composé de 63 patients (62%). Les traitements principaux dans ce groupe étaient le support transfusionnel (68%) et l'EPO (64%). Moins de 10% des patients étaient en abstention thérapeutique ; 11% ont reçu du LENALIDOMIDE (dont 43% présentaient la mutation del (5q)) et 22% de l'AZCITIDINE.

Le groupe SMD-HR, IPSS [$> 1,5$], comprenait 24 patients (24%). Le traitement principal était l'AZACITIDINE chez 67% des patients et 38% ont reçu une chimiothérapie. Le recours transfusionnel concernait 88% des patients à haut risque.

Le groupe « IPSS inconnu » comptait 14 patients ; 86% d'entre eux ont eu recours à un support transfusionnel et 43% ont été traités par EPO. Un seul patient a reçu de l'AZACITIDINE.

Tableau 8. Lignes de traitements selon le score IPSS Bas risque (SMD-BR) et IPSS Haut risque (SMD-HR)

Table 8. Treatment lines according to IPSS score

Traitements	SMD-BR (n = 63)	SMD-HR (n = 24)	Score IPSS Inconnu (n = 14)	p
Abstention thérapeutique, n (%)	4 (6%)	0	1 (7%)	0,07
EPO, n (%)	40 (64%)	9 (38%)	6 (43%)	0,03
Support transfusionnel, n (%)	43 (68%)	21 (88%)	12 (86%)	0,10
Lenalidomide, n (%)	7 (11%)	1 (4%)	0	0,43
Azacitidine, n (%)	14 (22%)	16 (67%)	1 (7%)	<0,0001
Chimiothérapie, n (%)	3 (5%)	9 (38%)	0	0,0003

EPO = érythropoïétine, IPSS = international prognosis scoring system, SMD-BR = syndrome myélodysplasique de bas risque, SMD-HR = syndrome myélodysplasique de haut risque

II.d. Pronostic en date du 01/07/2020

Le pourcentage de patients évoluant vers une LAM était de 19% [tableau 9]. La moyenne de survie globale était de 26 ± 18 mois en date du 01/07/2020, avec un taux de décès dans notre population de 66%. On comptait 73% de patients hospitalisés suite au diagnostic de SMD ou LMMC, avec une médiane de 2 hospitalisations non programmées par patient. La durée totale médiane de toutes les ré-hospitalisations par patient était de 15 jours. Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de mortalité ou d'hospitalisation [tableau 10].

Tableau 9. Pronostic des patients en date du 01 Juillet 2020*Table 9. Prognosis of patients as of July 01, 2020*

Données	Population (n = 101)
ACUTISATION en LAM, <i>n (%)</i>	19 (19%)
SURVIE en mois, <i>moyenne (±DS)</i>	26 ± 18
DECES, <i>n (%)</i>	67 (66%)
HOSPITALISATIONS	
Patients hospitalisés après le diagnostic, <i>n (%)</i>	74 (73%)
Nombre d'hospitalisations non programmées par patient, <i>médiane (IQR)</i>	2 (0-3)
Durée totale de toutes les ré-hospitalisations par patient <i>(jours), médiane (IQR)</i>	15 (0-40)

IPSS = international prognosis scoring system, LAM = leucémie aigue myéloïde, DS = déviation standard, IQR = interquartile

Tableau 10. Facteurs prédictifs de mortalité*Table 10. Predictors of mortality*

Variables	HR	IC	p
Age	1,014	[0,958-1,072]	0,64
Sexe	0,754	[0,457-1,242]	0,27
Score de Charlson	1,122	[0,978-1,287]	0,10
Score IPSS	1,234	[0,680-2,237]	0,48
Acutisation en LAM	0,972	[0,529-1,786]	0,93
Nombre de cytopénies	1,053	[0,792-1,401]	0,72
Albumine	0,968	[0,925-1,012]	0,15
Ferritine	1,000	[1,000-1,000]	0,81

IPSS = international prognosis scoring system, LAM = leucémie aigue myéloïde, HR = hazard ratio, IC = intervalle de confiance

DISCUSSION

Notre étude montre que le syndrome myélodysplasique est de pronostic sombre malgré les différentes options thérapeutiques. Notre population de patients atteints de SMD était comparable à celle retrouvée dans la littérature (1,16), avec majoritairement des hommes (60%) et un âge moyen de 82 ans. Deux tiers des patients avaient un score pronostique à bas risque, comme cela avait été décrit par T. Comont *et al.*(17)

Dans le groupe SMD-BR, la plupart des patients ont reçu un traitement symptomatique visant à corriger les cytopénies. Plus de deux-tiers des patients ont été traités par EPO et support transfusionnels. Ceci est en accord avec les données de littérature (17). L'EPO, agent stimulant l'érythropoïèse, est le traitement de première intention chez les patients SMD-BR présentant une anémie significative < 10 g/dL et/ou dépendant des transfusions. Il améliore la survie, avec un taux de réponse entre 30 et 75%, et une durée médiane de réponse de 24 mois (18-20). Le LENALIDOMIDE a été prescrit chez 11% des patients SMD-BR de la cohorte. Ce traitement est recommandé en cas d'anémie avec dépendance transfusionnelle chez les patients SMD-BR présentant une mutation del (5q) isolée (21). Il permet de restaurer la lignée érythroïde dans 65 à 70% des cas, avec une durée médiane de réponse proche de deux ans (22). Or, 57% des patients de l'étude traités par LENALIDOMIDE ne possédaient pas cette mutation. Il a été montré une diminution du recours transfusionnel chez les patients SMD-BR non mutés résistants à l'EPO. D'ailleurs, plusieurs observations soulignent l'effet additionnel des agents stimulant l'érythropoïèse au LENALIDOMIDE dans cette situation (23). L'AZACITIDINE a été prescrite en dernier recours chez 22% des patients SMD-BR de notre étude. Cet agent déméthylant n'est actuellement pas indiqué en France dans les SMD-BR mais peut être discuté en cas d'impasse thérapeutique chez les patients dépendant des transfusions (24) ou lors d'associations à des manifestations auto-immunes et inflammatoires (25). Dans notre groupe SMD-BR, moins de 10% des patients étaient en abstention thérapeutique, selon deux profils différents : soit l'état général était trop altéré pour justifier d'un traitement, soit ils n'étaient pas symptomatiques et relevaient d'une surveillance simple.

Dans le groupe SMD-HR, tous les patients ont reçu un traitement. L'AZACITIDINE a été prescrite chez 67% d'entre eux, contre 22% dans le groupe à faible risque ($p < 0,0001$). Cet agent hypométhylant est devenu le traitement de référence des SMD-HR, car il augmente

significativement la survie (survie médiane de 9,4 mois) chez la plupart des patients, en l'absence de possibilité d'allogreffe (26). Le bénéfice est essentiellement en lien avec l'amélioration des cytopénies et la bonne tolérance de cette molécule chez les sujets âgés. Son effet sur l'histoire naturelle de la maladie n'est que partiel en limitant l'instabilité chromosomique et retardant la survenue d'une transformation leucémique. En effet, le taux de rémission complète est de 10% alors qu'une indépendance transfusionnelle est obtenue dans presque 50% des cas. La réponse est palpable après 4 cycles de traitement pendant lesquels on peut observer une aggravation initiale des cytopénies, nécessitant des soins de support. Les indications de chimiothérapie intensives sont devenues de ce fait plus restreintes, principalement limitées aux sujets jeunes, lorsque l'allogreffe n'est pas possible. Dans notre étude, 38% des patients SMD-HR ont reçu une chimiothérapie, sur des critères de transformation leucémique pour la majorité d'entre eux. Concernant les soins de support, 88% des patients SMD-HR ont été transfusés et 38% ont reçu de l'EPO. Un seul patient du groupe a été traité par LENALIDOMIDE, hors AMM, et après échec des autres lignes thérapeutiques (EPO, transfusion, AZACITIDINE, chimiothérapie). Il permet d'illustrer à lui seul l'impasse dans laquelle le praticien peut se trouver face à cette pathologie (27).

Dans le groupe « IPSS inconnu », le score IPSS n'a pu être calculé, en l'absence de caryotype médullaire. Cette analyse cytogénétique tient une place majeure dans l'estimation du pronostic et la décision thérapeutique (28). A l'inverse, si le patient est jugé trop altéré pour recevoir un traitement agressif, est-il pertinent de réaliser un myélogramme ? Cela semble tributaire d'une discussion pluridisciplinaire. Dans notre étude, ces patients ont reçu préférentiellement des soins de support : 86% ont été transfusés et 43% ont reçu de l'EPO. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour le seul traitement potentiellement curatif des SMD. Généralement réservée aux SMD-HR, elle est discutée selon l'âge du patient et l'existence d'un donneur, apparenté ou non (29). Dans notre étude, aucun patient n'a été retenu pour une allogreffe.

La moyenne de survie globale était de 26 ± 18 mois en date du 01/07/2020, avec un taux de décès proche de 70%. Ces résultats concordent avec ceux de Greenberg *et al.* (5) qui retrouvaient une médiane de survie de 2,5 ans pour les plus de 60 ans. Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif de mortalité contrairement aux résultats de l'équipe américaine où ressortait : le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, le profil cytogénétique, l'âge, le sexe et le nombre de cytopénies (5).

Le taux de transformation en LAM était de 19%, soit un peu moins que les données de la littérature (5). Dans notre étude, le diagnostic de SMD devait être porté après 75 ans. La survenue du décès avant que la maladie n'ait eu le temps de progresser pourrait être une explication. Toutefois, on a pu observer une acutisation en LAM significativement plus fréquente dans le groupe SMD-HR comparativement au groupe SMD-BR.

Nous avons volontairement exclu de notre étude les SMD d'allure secondaire. Ils appartiennent à un groupe différent dans la classification OMS 2016, celui des néoplasies myéloïdes post-traitement (SMD-t), essentiellement induit par la chimiothérapie. La physiopathologie de développement du SMD-t est différente, le pronostic plus péjoratif, et les anomalies cytogénétiques le plus souvent défavorables (30).

La principale limite de notre étude est une puissance faible, pouvant s'expliquer par plusieurs raisons. D'une part, un grand nombre de patients étiquetés « SMD » ont été exclus car aucun prélèvement médullaire n'a été réalisé. Ceci représente un tiers de notre population initiale. D'autre part, nous n'avons pas pris en compte les patients diagnostiqués en consultation qui ne font pas partie du champ de codage PMSI. Nous pouvons donc supposer qu'une partie des patients âgés dits « vigoureux » ait été exclue, constituant un biais de sélection (31). Le recueil des données concernant le recours transfusionnel apparaît également comme une limite. Le nombre de transfusion par patient n'a pas pu être évalué, constituant un biais de mesure. Un traçage des culots est possible depuis 2018, avec l'avènement d'un logiciel dédié fournissant un « passeport transfusionnel » et facilitant l'accès aux données pour le patient et les professionnels de santé (32).

La force de cette étude repose sur la représentativité de la population gériatrique intra-hospitalière, avec un âge moyen de $82,1 \pm 4,3$ ans, une prévalence élevée de la polymédication, et une polymorbidité illustrée par un score de Charlson moyen à 5.7 ± 1.7 (14).

Nous avons observé un taux de mortalité élevé chez les patients > 75 ans atteints de syndrome myélodysplasique, et peu de facteurs semblent influencer cette issue. Ceci pourrait expliquer l'utilisation de traitements hors AMM dans notre étude, notamment dans les situations d'impasse thérapeutique. Actuellement, aucune association de l'AZACITIDINE avec un autre médicament n'a démontré sa supériorité par rapport à l'AZACITIDINE seule, notamment du fait de l'augmentation du profil de toxicité. De nouvelles thérapies ciblées

sembleraient prometteuses, principalement en association à l'agent déméthylant (33): les inhibiteurs d'IDH 1 (Ivosidenib) et IDH 2 (Enasidénib), l'inhibiteur de bcl 2 (Vénétoclax), ou encore l'agent « reconformant » des protéines p53 mutées (APR 246). D'autres molécules en association à l'AZACYTIDINE sont à l'étude, telles que le pévonedistat, inhibiteur de la neddylation (34). Les résultats sont encourageants, avec une bonne tolérance et une amélioration de la survie sans évènement dans le groupe des SMD-HR.

Bien que de nouveaux traitements aient montré des résultats prometteurs, le pronostic des SMD-HR reste sombre chez les patients non éligibles à l'allogreffe ; l'AZACITIDINE n'offrant que des résultats transitoires. Pour les SMD-BR, le problème principal reste celui de la correction de l'anémie qui nécessite des transfusions itératives malgré les thérapeutiques disponibles. Il reste encore du chemin à parcourir, avant d'intégrer ces nouveaux traitements dans notre pratique courante. À l'avenir, il pourrait être intéressant de mener un projet commun entre la Gériatrie et l'Hématologie, afin de répondre à ces problématiques. La coordination entre les professionnels de santé et la pluridisciplinarité restent un enjeu important de la prise en charge des patients âgés.

CONCLUSION

Le SMD est l'hémopathie la plus fréquente du sujet > 65 ans, et est de pronostic sombre. Avec les progrès dans le domaine de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, de nouvelles pistes thérapeutiques semblent prometteuses en offrant un meilleur rapport bénéfice/risque. Réduire la dépendance transfusionnelle pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie de ces patients et contribuer à l'amélioration des parcours de soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet* 2014;383:2239-52.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
3. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:97-115.
4. Albitar M, Manshouri T, Shen Y, Liu D, Beran M, Kantarjian HM, *et al.* Myelodysplastic syndrome is not merely « preleukemia ». *Blood* 2002;100:791-8.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
6. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
7. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8:47.
8. Stauder R. The challenge of individualised risk assessment and therapy planning in elderly high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) patients. *Ann Hematol* 2012;91:1333-43.
9. Castelli R, Bergamaschini L, Schiavon R, Lambertenghi-Delilieri G. Personalized treatment strategies for elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2017;10:1077-86.
10. Burgstaller S, Wiesinger P, Stauder R. Myelodysplastic Syndromes in the Elderly: Treatment Options and Personalized Management. *Drugs Aging* 2015;32:891-905.
11. Efficace F, Gaidano G, Breccia M, Criscuolo M, Cottone F, Caocci G, *et al.* Prevalence, severity and correlates of fatigue in newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2015;168:361-70.
12. Abel GA, Buckstein R. Integrating Frailty, Comorbidity, and Quality of Life in the Management of Myelodysplastic Syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;e337-44.
13. Luskin MR, Abel GA. Management of older adults with myelodysplastic syndromes (MDS). *J Geriatr Oncol* 2018;9:302-7.
14. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, *et al.* The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care* 2016;54:188-94.

15. Guide du parcours de soins des Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques et Syndromes myélodysplasiques. <https://www.has-sante.fr>. Consulté le 21/02/2021.
16. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, *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;112:45-52.
17. Comont T, Delavigne K, Cougoul P, Bertoli S, Delabesse E, Fenaux P, *et al.* Management of myelodysplastic syndromes in 2019: An update *Rev Med Interne* 2019;40:581-9.
18. Etude randomisée évaluant l'introduction précoce versus tardive de l'Epoétine Alfa (EPREX®) chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de bas risque ; <http://www.gfmgroup.org>. Consulté le 10/03/2021.
19. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, *et al.* Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:574-82.
20. Messa E, Gioia D, Masiera E, Castiglione A, Ceccarelli M, Salvi F, *et al.* Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study. *Haematologica*. 2019;104:e4-8.
21. Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond. *Semin Hematol*. juill 2017;54(3):159-66.
22. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, *et al.* Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
23. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. Consulté le 10/01/2021.
24. Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, *et al.* Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer* 2015;121:876-82.
25. GFMAZASAIID.pdf. <http://www.gfmgroup.org>. Consulté le 13/03/2021.
26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, *et al.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.

27. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E. Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2018;25:146-53.
28. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:968-74.
29. Chang C, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME, *et al.* Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007;110:1379-87.
30. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, *et al.* Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 2003;102:43-52.
31. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c94-99.
32. Le dossier communicant. <http://www.globule.net>. Consulté le 21/02/2021.
33. Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. *Expert Rev Hematol* 2019;12:893-908.
34. Syndromes myélodysplasiques à haut risque : un nouvel espoir de traitement avec l'association Pévonedistat – Azacitidine [cité 21 févr 2021]. <https://www.aphp.fr>; Consulté le 17/03/2021.

ANNEXES

Tableau 11. Score pronostique IPSS-R (révision en 2012 – *Greenberg et al, Blood 2012*)

<i>Variable pronostique</i>	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Très bonne	-	Bonne	-	Intermédiaire	Mauvaise	Très Mauvaise
% Blastés dans la MO	≤ 2	-] 2 ; 5 [-] 5 ; 10 [> 10	-
Hémoglobine (g/dl)	≥ 10	-] 8 ; 10 [< 8	-	-	-
Plaquettes (G/L)	≥ 100] 50 ; 100 [< 50	-	-	-	-
PNN (G/L)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Tableau 12. Valeurs pronostiques des anomalies cytogénétiques d'après *Greenberg et al.*

<i>Sous-groupes pronostiques</i>	<i>Anomalies cytogénétiques</i>
Très bon	-Y, del(11)q
Bon	Caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q), ou 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), deux anomalies dont -7/del(7q), caryotype complexe avec 3 anomalies
Très mauvais	Caryotype complexe > 3 anomalies

Tableau 13. Catégorie de risque selon le score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System)

<i>Catégorie de risque</i>	<i>Score de risque</i>
Très faible	≤ 1,5
Faible] 1,5 ; 3 [
Intermédiaire] 3 ; 4,5 [
Elevé] 4,5 ; 6 [
Très élevé	> 6

RESUME

Introduction. Le SMD est l'hémopathie la plus fréquente du sujet âgé. L'objectif de l'étude était de décrire la prise en charge thérapeutique des SMD chez les sujets de plus de 75 ans.

Méthodes. Etude rétrospective, descriptive et monocentrique au CHU de Poitiers. Tous les patients ≥ 75 ans atteints d'un SMD primaire diagnostiqué entre janvier 2014 et décembre 2019 étaient éligibles. Le diagnostic reposait sur un prélèvement médullaire. Les données démographiques, l'indice de comorbidité et le nombre de traitement au diagnostic ont été enregistrés. Le pronostic des SMD était établi selon le score IPSS, et les différentes lignes thérapeutiques étaient renseignées.

Résultats. Parmi nos 101 patients inclus, on comptait 60% d'hommes, avec un âge moyen de $82,1 \pm 4,3$ ans et un score de comorbidités de Charlson moyen à $5,68 \pm 1,71$. La plupart des patients (62%) avaient un score pronostique à faible risque. Dans le groupe SMD bas risque (SMD-BR), les patients ont reçu principalement un traitement par EPO (64%) et support transfusionnel (68%), visant à corriger les cytopénies. Dans notre groupe SMD haut risque (SMD-HR), tous les patients ont reçu un traitement. L'AZACITIDINE a été prescrite chez 67% d'entre eux, contre 22% dans le groupe SMD-BR ($p < 0,0001$). 19% des patients de notre cohorte ont évolué en LAM, essentiellement dans le groupe SMD-HR ($p < 0,05$). La moyenne de survie globale était de 26 ± 18 mois, avec un taux de décès proche de 70%. Aucun facteur prédictif de mortalité n'a été mis en évidence.

Conclusion. Le syndrome myélodysplasique est une pathologie du sujet âgé et de pronostic sombre malgré les différentes options thérapeutiques. Avec les progrès dans le domaine de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, de nouvelles pistes thérapeutiques semblent prometteuses en offrant un meilleur rapport bénéfice/risque. Réduire la dépendance transfusionnelle pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie de ces patients et contribuer à l'amélioration des parcours de soins

Mots clés : Syndrome myélodysplasique, Sujet âgé, Traitement.

ABSTRACT

Introduction. MDS is the most common hemopathy in the elderly. The objective of the study was to describe the therapeutic management of MDS in subjects over 75 years of age.

Methods. Retrospective, descriptive and monocentric study at the CHU of Poitiers. All patients ≥ 75 years old with a primary MDS diagnosed between January 2014 and December 2019 were eligible. Diagnosis was based on a spinal cord specimen. Demographics, co-morbidity index and number of treatments at diagnosis were recorded. The prognosis of MDS was based on the IPSS score, and the different treatment lines were reported.

Results. Of our 101 patients included, 60% were male, with an average age of 82.1 ± 4.3 years and an average Charlson co-morbidity score of 5.68 ± 1.71 . Most patients (62%) had a low-risk prognostic score. In the low-risk MDS group (MDS-BR), patients received mainly EPO (64%) and transfusion support (68%) to correct cytopenias. In our high-risk MDS group (MDS-HR), all patients received treatment. AZACITIDINE was prescribed to 67% of patients, compared to 22% in the MDS-BR group ($p < 0.0001$). In our cohort, 19% of patients progressed to AML, primarily in the SMD-HR group ($p < 0.05$). The average overall survival was 26 ± 18 months, with a death rate close to 70%. No factors predictive of mortality were identified.

Conclusion. Myelodysplastic syndrome is a pathology of the elderly subject with a poor prognosis despite the different treatment options. With the progress in the field of cytogenetics and molecular biology, new therapeutic avenues seem promising by offering a better benefit/risk ratio. Reducing transfusion dependency could improve the quality of life of these patients and contribute to the improvement of care pathways.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Elderly subject, Treatment.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

