

LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE HAUT RISQUE AVEC DEL (5Q) : ROLE DU LENALIDOMIDE

HIGH RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME WITH DEL (5Q) : ROLE OF LENALIDOMIDE

R. MALLEK^{1,4,*}; I. FRIKHA^{1,4}; F. MEGDICHE^{2,5}; M. CHAARI^{3,5}; M.MEDHAFFER^{1,4} ET M. ELLOUMI^{1,4}

1 : Service d'Hématologie Clinique. CHU HédiChaker, Sfax- Tunisie.

2 : Laboratoire d'Hématologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax- Tunisie.

3 : Laboratoire d'Hématologie. CHU HédiChaker, Sfax - Tunisie.

4 : Faculté de médecine. Université de Sfax - Tunisie.

5 : Faculté de pharmacie. Université de Monastir - Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : doc.mallekrahma@gmail.com

Résumé

Le syndrome 5q- est une entité particulière des syndromes myélodysplasiques (SMD) ayant un bon pronostic avec une bonne réponse au Lenalidomide (Revlimid®). Cependant, les SMD avec une délétion du chromosome 5 associés à une anomalie du chromosome 7 (monosomie7 ou délétion 7q), ou à deux ou plus d'anomalies chromosomiques additionnelles, ou à un excès de blastes sont de mauvais pronostic. L'apport du Lenalidomide dans ce dernier groupe est discutable. Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 70 ans ayant un SMD avec une délétion 5q avec un excès de blastes traité par 9 cycles mensuels de Lenalidomide à la dose de 10 mg/j durant 21 jours. Le patient est devenu indépendant des transfusions dès le 2^{ème} cycle de traitement et durant 16 mois. L'évaluation médullaire au sixième cycle a montré une rémission cytologique et cytogénétique complète.

Mot - clés : Syndrome 5q- ; Excès de blaste ; Lenalidomide ; Indépendance transfusionnelle.

Abstract

5q minus syndrome is a myelodysplastic syndrome (MDS) associated with a good prognosis and a good response to Lenalidomide. However, cases with 5q deletion associated with loss of chromosome 7, 7q deletion, two or more additional chromosomal abnormalities, or excess blasts are excluded from this entity, and carry a poor prognosis. The use of Lenalidomide in this group remains uncertain. We report a case of 70-year-old men diagnosed with excess blasts MDS with 5q deletion who was treated with Lenalidomide 10 mg/day for 21 days per month. He received 9 courses. Transfusion independency was obtained since the second cycle and was maintained for 16 months. The patient achieved complete cytological and cytogenetic remission at the 6th cycle.

Key - words: 5q minus syndrome; Excess of blasts; Lenalidomide; Transfusion independency.

ملخص

متلازمة 5q- هي كيان معين لمتلازمات خلل التنسج النقوي (MDS) مع تشخيص جيد مع استجابة جيدة لليناليدوميد (Revlimid®). وبالرغم من ذلك، فإن MDS مع حذف الكروموسوم 5 المرتبط بخلل في الكروموسوم 7 (monosomy7 أو الحذف 7q)، أو اثنين أو أكثر من تشوهات الكروموسومات الإضافية، أو وجود فائض من الخلايا البلاستية هي من تنبؤ بتطور مرضي مخطر. تعتبر فائدة ليناليدوميد في المجموعة الأخيرة مشكوك فيها. أبلغنا عن حالة رجل يبلغ من العمر 70 عامًا مصابًا بمتلازمة خلل التنسج النقوي مع حذف 5q مع زيادة عدد الخلايا البلاستية التي عولجت بـ 9 دورات شهرية من ليناليدوميد بجرعة 10 ملغ / يوم لمدة 21 يومًا. أصبح المريض مستقلاً عن عمليات نقل الدم من الدورة الثانية من العلاج ولمدة 16 شهرًا. أظهر تقييم نخاع العظمي للدورة السادسة تراجع خلوي وخلوي وراثي كامل.

الكلمات المفتاحية : متلازمة 5q- ; تزايد الخلايا البانية ; ليناليدوميد ; استقلال عن نقل الدم.

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe très hétérogène d'hétopathies myéloïdes clonales caractérisé par une hématopoïèse inefficace et se traduisant par des cytopénies à l'hémogramme avec un risque de progression en leucémie aiguë myéloïdes (LAM) de l'ordre de 30 % [1]. Le syndrome myélodysplasique avec une délétion 5q (del(5q)) isolée ou le syndrome 5q-, est une entité bien individualisée dans la classification OMS 2016 et qui représente environ 10 à 15% des SMD [1]. Il est caractérisé par une anémie isolée ou parfois associée à des cytopénies modérées et/ou à une thrombocytose [2]. Le caryotype médullaire montre une délétion isolée du bras long du chromosome 5 qui concerne les bandes q31-q33, associée ou non à une seule autre anomalie cytogénétique à l'exception d'une anomalie du chromosome 7 [2]. Le pourcentage de blastes est inférieur à 5% dans la moelle osseuse et à 1% au niveau du sang périphérique [2]. Le syndrome 5q- est classé dans le groupe faible risque des SMD où le traitement de référence est basé sur le Lenalidomide (Revlimid®). Ce traitement permet une indépendance transfusionnelle et une rémission cytogénétique dans 67% et 45% des cas respectivement [3]. Le risque de transformation en leucémie aiguë est faible, estimé à 10% [1]. Les SMD avec del(5q) associés à une anomalie du chromosome 7 (monosomie 7 ou délétion 7q), ou à deux ou plus autres anomalies chromosomiques additionnelles ou à un excès de blastes sont exclus de l'entité du syndrome 5q- [2]. Ils sont de mauvais pronostic avec une médiane de survie de 4 à 7 mois [4]. Dans ce groupe, la poly chimiothérapie (Cytarabine+Anthracyclines), les agents hypométhylants et même l'allogreffe de moelle osseuse n'ont pas contribué à l'obtention de bons résultats [4]. Vu la bonne réponse du syndrome 5q- au Lenalidomide, ce traitement a été essayé avec les SMD avec del(5q) de haut risque. Toutefois, la réponse au Lenalidomide n'est pas bien démontrée dans cette population et seulement quelques cas ont été rapportés dans la littérature. Nous rapportons l'observation d'un homme âgé de 70 ans ayant un SMD avec del(5q) associée à un excès de blastes avec une bonne réponse au traitement par le Lenalidomide.

OBSERVATION

Il s'agit d'un homme âgé de 70 ans ayant consulté

pour un syndrome anémique associé à un syndrome infectieux lié à une bronchite aiguë. L'hémogramme a montré une anémie sévère à 5g/dl, macrocytaire (VGM=117 fl) arégénérative (Réticulocytes= 32,9 G/L), une leucopénie à 2,1 G/L avec une neutropénie à 0,7 G/L et un taux de plaquettes normal à 317 G/L. Le myélogramme a montré une moelle riche avec des micro mégacaryocytes monolobés, une hypo segmentation des granuleux et un excès de blastes à 11% (figure 1) concluant à un SMD avec excès de blaste 2 (SMD-EB-2). Le caryotype médullaire a montré une délétion du bras long du chromosome 5 concernant les bandes q23-q34 (figure 2). Il s'agit donc d'un SMD avec del(5q) avec un score pronostique IPSS (International Prognostic Scoring System) à 2 (risque intermédiaire-2) et un R-IPSS (Revised-International Prognostic Scoring System) à 6 (risque élevé).

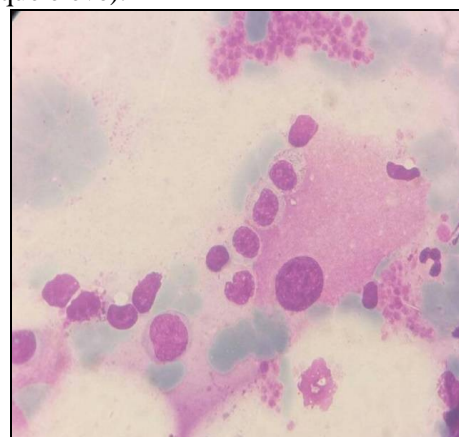


Figure 1 : Myélogramme initial

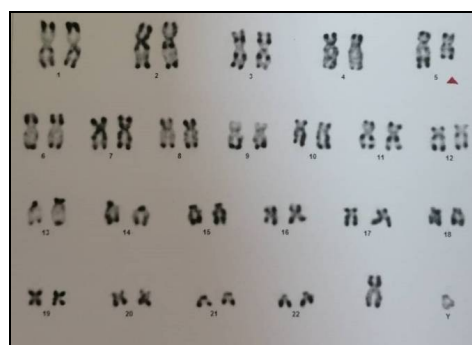


Figure 2 : Caryotype initial

Au début, le traitement était symptomatique, basé sur des transfusions par des concentrés globulaires toutes les 2 à 3 semaines. Quatre mois plus tard, un traitement par le Lenalidomide (Revlimid®) a été débuté à la dose de 10 mg/j durant 21 jours par mois. Ce traitement a été administré avec un antiagrégant plaquettaire.

L'évolution a été marquée par une indépendance transfusionnelle dès la fin du premier cycle. Le patient a reçu 9 cycles de traitement. L'évaluation faite après 6 cycles a montré un hémogramme normal (GB=3,9 G/L ; PNN=1,2 G/L; Hb=12.5 g/dl; Plq=172 G/L) et un myélogramme de richesse normale sans excès de blastes et sans anomalies morphologiques notables (figure 3). Le caryotype médullaire a montré la disparition de la del(5q) (figure 4). Ainsi, après 6 cycles de traitement par le Lenalidomide, le patient était en rémission complète hématologique, cytologique et cytogénétique.

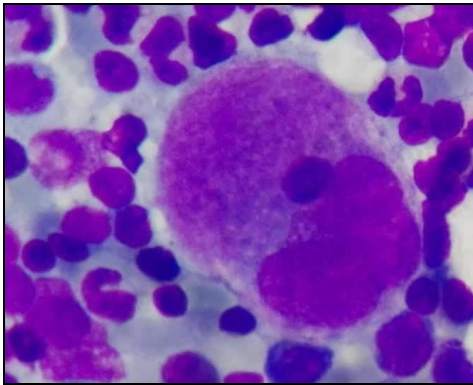


Figure 3 : Myélogramme à la rémission



Figure 4 : Caryotype à la rémission

Concernant la tolérance, la première cure s'est compliquée d'un épisode de neutropénie fébrile grade 4 avec une bronchopneumopathie. Cet épisode a bien évolué sous antibiothérapie à base d'Amoxicilline-Acide clavulanique et Fluoroquinolone. Une neutropénie grade 3 était constatée pendant tous les autres cycles sans complications infectieuses notables.

Après 8 mois de la fin du traitement, le patient a consulté de nouveau pour un syndrome anémique avec un taux d'hémoglobine à 5 g/dl, une thrombopénie modérée à 80 G/L et une neutropénie à 0,9 G/L. Ainsi, après 16 mois d'indépendance

transfusionnelle, le programme transfusionnel a été repris.

Le myélogramme a montré la réapparition des signes de dysmégacaryopoïèse (des mégacaryocytes à noyaux hypolobés, des micromégacaryocytes), un excès de blastes à 6% avec une dysérythroïèse (des corps de Jolly, un bourgeonnement nucléaire et une tendance mégaloblastique). Le caryotype médullaire a montré de nouveau la del(5q) associée à une translocation t(13,21).

Le traitement par le Lenalidomide était repris mais sans permettre cette fois-ci l'espacement transfusionnel. Le patient est décédé 2 mois plus tard dans un contexte de sepsis sévère.

DISCUSSION

Les SMD sont classés selon le score pronostic IPSS en deux groupes : les SMD de «faible risque» (IPSS faible et intermédiaire-1) où le traitement vise à corriger les cytopénies notamment l'anémie et à améliorer la qualité de vie et les SMD de «haut risque» (IPSS intermédiaire-2 et risque élevé) dont le traitement vise à freiner la progression en leucémie aigüe myéloïde et à prolonger la survie[5].

Selon les recommandations internationales et locales, le traitement des SMD de faible risque avec del(5q) se base sur le Lenalidomide[5,6]. Ce traitement permet une indépendance transfusionnelle et une rémission cytogénétique estimées à 67% et 45% respectivement[3].

Pour les SMD de haut risque, le traitement repose sur l'allogreffe de moelle osseuse précédée ou non d'un traitement cytoréducteur (chimiothérapie intensive, Azacitidine ou Decitabine) chez le sujet jeune éligible à un traitement intensif. Quand le patient est inéligible à l'allogreffe, tel que notre patient, le traitement se base sur la chimiothérapie (à base de Cytarabine avec des Anthracyclines) ou sur les agents hypométhylants[5,6].

Quel traitement pouvons-nous proposer à un sujet ayant un SMD de haut risque avec del(5q)?

La poly chimiothérapie intensive, suivie ou non d'une consolidation par allogreffe de moelle osseuse, est indiquée pour les sujets jeunes de moins de 60ans et ayant un SMD de haut risque avec un caryotype non défavorable [5]. Toutefois, pour les sujets ayant un SMD de haut risque avec del(5q), cette poly chimiothérapie a contribué à des réponses moindres avec des médianes de survie plus faibles par rapport aux autres groupes cytogénétiques[7].

L'allogreffe de moelle osseuse apporte de bonnes réponses pour les SMD de haut risque avec del(5q) avec une survie sans rechute de 65% à un an [8]. Cependant, l'allogreffe en Tunisie est non faisable chez les patients âgés de plus de 50 ans. C'est le cas de notre patient.

En absence d'allogreffe de moelle osseuse, les agents hypométhylants apportent un bénéfice important en termes de survie pour les SMD de haut risque surtout en cas de délétion 7q. Cependant, ces résultats ne sont pas valables pour les SMD de haut risque avec del(5q). Le Groupe Francophone des Myéloydysplasies a démontré que les sujets ayant un SMD de haut risque avec un caryotype complexe traités par Azacytidine avaient un taux de réponse globale de 9% en présence de del(5q) et 27% en cas de son absence [9]. Dans l'expérience du MD Anderson, deux patients uniquement parmi les 16 patients ayant un del(5q) traités par la Décitabine ont répondu [10].

L'apport du Lenalidomide dans les SMD de haut risque avec del(5q) est encore un sujet de débat. Son efficacité passe par la suppression de l'hyper activation de la TP53. En effet, la perte des gènes suppresseurs de tumeurs SPARC et RPS14 entraîne une hyperactivation de la TP53. Celle-ci entraîne l'apoptose des précurseurs érythroïdes. Ainsi, l'administration de cet immuno-modulateur entraîne une restauration d'une hématopoïèse efficace. Il existe quelques études qui supportent l'idée que le Lenalidomide a une certaine sélectivité pour le clone myéloïde au cours des SMD avec excès de blastes avec del(5q) en particulier lorsque ceux-ci ne sont pas associés à des anomalies cytogénétiques additionnelles. En effet, un essai clinique en phase II, élaboré par Adeva et al, ayant inclus 47 patients avec un SMD de haut risque avec del(5q), a montré que 67% des patients ayant une del(5q) isolée (n=9) ont achevé une rémission complète qui a duré 11,5 mois en moyenne [4]. C'est le cas de notre patient où la rémission cytologique et cytogénétique a duré 10 mois.

Sur le plan toxicité, les effets secondaires de grade 3 et 4 les plus constatés sont la neutropénie et la thrombopénie et ceci dans environ 76% des cas [4]. Cette toxicité nécessite une vigilance particulière surtout au cours des deux premiers cycles nécessitant le recours à la réduction des doses et/ou à l'interruption du traitement. En effet, notre patient avait une neutropénie fébrile au cours du premier cycle. Les autres complications de grade 3

et 4 sont surtout le rash cutané, le prurit et la diarrhée survenus dans 3 à 5% des cas. Ces complications n'ont pas été constatées chez notre patient.

La combinaison d'un traitement par la Décitabine (75mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5 par voie intraveineuse) avec le Lenalidomide (25mg/j pendant 5 jours de J6 à J10 par voie orale) est innovante chez les sujets ayant un SMD de haut risque avec del(5q). La tolérance de cette association paraît acceptable [11]. Toutefois, la réponse globale chez ces patients ne dépassait pas 16% (4/26) dans l'étude de phase 1/2 menée par DiNardo et al [11]. Cette réponse n'est pas supérieure à la réponse de ces sujets traités par le Lenalidomide seul.

CONCLUSION

Le Lenalidomide est largement recommandé dans les SMD de faible risque avec del(5q). Par ailleurs, dans les SMD de risque intermédiaire-2 et de haut risque notamment avec excès de blastes, la détection d'une del(5q) rendrait cette molécule efficace non seulement sur la réponse érythroïde (indépendance transfusionnelle) mais aussi sur l'excès blastique et voire même la disparition des anomalies cytogénétiques.

REFERENCES

- [1] Warlick E, Smith B. Myelodysplastic Syndromes: Review of Pathophysiology and Current Novel Treatment Approaches. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:541- 558.
- [2] Hasserjian R P, Le Beau M M, List A F, Bennett J M, Brunning R D and Thiele. Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (Revised 4th edition), 2017: 115-116.
- [3] 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;355:1456-1465.
- [4] Adeva L, Boehrer S, Prebet T, Beyne-Rauzy O, Legros L, Ravoet C, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood* 2009;113:3947-3952.
- [5] El Borgi w, Achour A, Ben Neji H, Zriba S, Lakhal A, Skena H et al. Référentiel Tunisien sur les syndromes myéloydysplasiques (SMD) de l'adulte: diagnostic, classifications et traitement. La société Tunisienne d'hématologie 2016. Available from: <https://www.sth.tn/referential/detail/4>
- [6] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2017;15:60 - 87.
- [7] Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of

newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98:3575-3583.

[8] Stewart B, Verdugo M, Guthrie KA, Appelbaum F, Deeg HJ. Outcome following haematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplasia and del (5q) karyotypes. *Br J Haematol* 2003;123:879-885.

[9] Itzykson R, Thépot S, Fabre C, Dreyfus F, Quesnel B, Wattel E, et al. Response to Azacytidine (AZA) in MDS or AML with Del 5q: Current Results of the French ATU Program. *Blood* 2008;112:2682- 2682.

[10] Kantarjian H, Issa J-PJ, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2006;106:1794-1803.

[11] Dinardo C, Daver N, Jabbour E, Kadia T, Borthakur G, Konopleva M, et al. Sequential azacitidine and lenalidomide in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: A single-arm, phase 1/2 study. *Lancet Haematol.* 1 janv 2015;2:e12- 20.