Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Bull Cancer 2026; xx: xxx

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Synthèse

Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS☆

Sophie Park [1], Lionel Adès [2], Olivier Kosmider [3], Orianne Wagner-Ballon [4], Valérie Bardet [5], Emmanuel Gyan [6], Nicolas Chapuis [3], Jean-Baptiste Micol [7], Jacqueline Dubow [8], Evelyne Chartier [9], Aline Renneville [10], Lin-Pierre Zhao [2], Audrey Bidet [11], Sophie Dimicoli-Salazar [11], Marie Sébert [2], Lise Larcher [2], Lucie Freiman [2], Mathieu Meunier [1], Thibault Comont [12], José-Miguel Torregrosa-Diaz [13], Sophie Dennetière [14], Odile Rauzy [12], Juliette Pénichoux [15], Thomas Cluzeau [16], Pierre Peterlin [17], Maël Heiblig [18], Christophe Willekens [7], Alice Garnier [17], Raphaël Itzykson [19], Arsène Mekinian [20], Marie Robin [21], Maud D'Aveni-Piney [22], Marie-Anne Hospital [23], Fatiha Chermat [2], Michaela Fontenay [3], Pierre Fenaux [2]

Reçu le 30 avril 2026
Accepté le 31 août 2026
Disponible sur internet le :

1. Service d'hématologie clinique, CHU Grenoble Alpes, université Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. Service d'hématologie clinique, hôpital Saint-Louis, AP–HP, université Paris Cité, Paris, France
3. Service d'hématologie biologique, hôpital Cochin, AP–HP, université Paris Cité, Paris, France
4. Département d'hématologie et immunologie biologiques, hôpitaux universitaires Henri-Mondor, AP–HP, Créteil, France
5. Service d'hématologie-immunologie-transfusion, CHU Ambroise-Paré, AP–HP.Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France
6. Service d'hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Tours, Tours, France
7. Département d'hématologie, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
8. MDS Alliance, Paris, France
9. Association CCM (connaître et combattre les myélodysplasies), France
10. Département de biologie et pathologie médicales, Gustave-Roussy, université Paris-Saclay, Villejuif, France
11. Service des maladies du sang, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France
12. Service de médecine interne, IUCT Oncopole, CHU de Toulouse, université de Toulouse, Toulouse, France
13. Service d'onco-hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers, France
14. Service d'hématologie clinique, centre hospitalier de Roubaix, Roubaix, France
15. Département d'hématologie, centre Henri-Becquerel, Rouen, France
16. Service d'hématologie clinique, CHU de Nice, université Côte d'Azur, Nice, France
17. Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes, Nantes, France
18. Service d'hématologie clinique, hospices civils de Lyon, Lyon, France

☆ Coordination : Sophie Park, Lionel Adès, Pierre Fenaux.

© 2026 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

19. Service d'hématologie, hôpital Saint-Louis, AP–HP, université Paris Cité, Paris, France
20. Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, AP–HP, Sorbonne université, Paris, France
21. Service d'hématologie-greffe, hôpital Saint-Louis, AP–HP, université Paris Cité, Paris, France
22. Service d'hématologie clinique, CHRU de Nancy, université de Lorraine, Nancy, France
23. Service d'hématologie clinique, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Correspondance :
Sophie Park, Service d'hématologie clinique, CHU Grenoble Alpes, université Grenoble Alpes, Grenoble, France.
spark@chu-grenoble.fr

Mots-clés
Syndromes myélodysplasiques (SMD)
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)
Syndrome VEXAS
Cytopénies clonales d'origine indéterminée (CCUS)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Résumé

Ce document présente les recommandations nationales du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) pour le diagnostic et la prise en charge des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) et du syndrome VEXAS. Le diagnostic repose sur l'intégration des données de l'hémogramme, de la morphologie médullaire, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, incluant des panels de séquençage génétique ciblés. Le document propose également des recommandations de surveillance de l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) et des cytopénies clonales d'origine indéterminée (CCUS), dont le risque de progression vers un SMD peut atteindre 10 à 30 % à dix ans. La stratification pronostique s'appuie sur les scores IPSS-R et IPSS-M, ce dernier intégrant les mutations somatiques pour affiner l'évaluation du risque. Pour les SMD de faible risque, la prise en charge cible principalement l'anémie, via les agents stimulant l'érythropoïèse, le luspatercept et l'imételstat (bientôt disponible). Les formes de haut risque reposent sur l'azacitidine, éventuellement associée au vénétoclax. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques fait l'objet d'améliorations continues, de la sélection du donneur au suivi post-greffe. Enfin, la prise en charge du syndrome VEXAS est détaillée spécifiquement, incluant les corticoïdes, les biothérapies anti-inflammatoires et l'azacitidine.

Keywords
Myelodysplastic syndromes (MDS)
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
VEXAS syndrome
Clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS)
Allogeneic transplantation

Summary

Recommendations of the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Diagnostic approach and management of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemias, and VEXAS syndrome

This document presents the national recommendations of the Francophone Group for Myelodysplastic Syndromes (Groupe Francophone des Myélodysplasies, GFM) for the diagnosis and management of myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), and VEXAS syndrome. Diagnosis relies on the integration of complete blood count data, bone marrow morphology, cytogenetics, and molecular biology, including targeted gene sequencing panels. The document also provides surveillance recommendations for clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and clonal cytopenias of undetermined significance (CCUS), which carry a risk of progression to MDS of up to 10–30% over ten years. Prognostic stratification is based on the IPSS-R and IPSS-M scoring systems, the latter incorporating somatic mutations to refine risk assessment. For lower-risk MDS, management primarily targets anemia through erythropoiesis-stimulating agents, luspatercept, and imetelstat (available very soon). Higher-risk forms are treated with azacitidine, potentially combined with venetoclax. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation continues to be refined at all stages, from donor selection to post-transplant management. Finally, the management of VEXAS syndrome is specifically detailed, encompassing corticosteroids, anti-inflammatory biotherapies, and azacitidine.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Éditorial : Association CCM (connaître et combattre les myélodysplasies)

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) et le syndrome VEXAS, pathologies hématologiques relativement rares (environ 5000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France) et complexes, posent des défis majeurs en termes de diagnostic, de prise en charge et d'accompagnement des patients.

Dans ce contexte, l'association CCM (Connaître et Combattre les Myélodysplasies), fondée en 2006 à l'initiative des Professeurs Fenaux et Dreyfus, joue un rôle pionnier en France. Unique en son genre, elle s'adresse spécifiquement aux patients atteints de SMD et LMMC et, depuis 2025, à ceux atteints du syndrome VEXAS, en collaboration étroite avec le GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies).

À l'occasion des vingt ans de CCM, nous nous réjouissons tout particulièrement de la publication des recommandations nationales sur les SMD. Fruit d'un travail collectif approfondi, mené au sein de plusieurs groupes thématiques, ces recommandations témoignent de l'engagement remarquable des médecins et chercheurs du GFM. Pour CCM et les patients que nous représentons, elles constituent un repère essentiel et rassurant, gage de la solidité, de l'homogénéité et de la qualité de la prise en charge sur l'ensemble du territoire.

CCM a pour vocation d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches, en renforçant leurs connaissances sur la maladie et en les accompagnant dans leur parcours thérapeutique. Notre approche repose sur une étroite collaboration avec les équipes médicales spécialisées, afin de favoriser l'autonomie des patients et de leur garantir un accès équitable aux informations et ressources les plus récentes, quel que soit leur lieu de résidence.

Pour répondre au plus près des besoins du terrain, CCM a mis en place un réseau de correspondants régionaux, permettant une écoute active et une adaptation continue de l'accompagnement proposé. Par ailleurs, notre participation aux réunions scientifiques du GFM et notre partenariat avec la MDS Alliance, qui fédère les associations nationales d'une quarantaine de pays, nous permettent de contribuer activement à la diffusion des connaissances et des bonnes pratiques à l'échelle internationale.

Enfin, CCM organise trois fois par an des rencontres médecins-patients dans différentes régions de France, ainsi que la publication régulière d'un bulletin d'information.

Ces initiatives visent à renforcer le dialogue entre professionnels de santé et patients, à soutenir la compréhension des avancées médicales et à promouvoir une prise en charge toujours plus humaine, éclairée et partagée.

Pour aller plus loin : site web : myelodysplasies.org.

Introduction

Les SMD et les LMMC constituent un ensemble d'hémopathies myéloïdes qui prédominent largement chez le sujet âgé (âge moyen au diagnostic de l'ordre de 70 ans) et qui constituent les plus fréquents des états préleucémiques, puisqu'ils évoluent dans 25 à 35 % des cas en leucémie aiguë myéloïde (LAM). La prise en charge repose sur une intégration croissante de données cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires. Les progrès récents de la biologie moléculaire, l'identification de prédispositions génétiques constitutionnelles ainsi que la description de nouvelles entités, telles que le syndrome VEXAS, ont fortement renouvelé l'approche diagnostique de ces pathologies. En revanche, leurs retombées thérapeutiques demeurent, à ce jour, plus limitées que celles observées dans de nombreuses hémopathies malignes.

Dans un contexte où les parcours de soins se complexifient, une harmonisation des pratiques apparaît indispensable afin de garantir une prise en charge optimale, fondée sur les données les plus récentes de la littérature.

Fort de son expertise clinique et scientifique et de son réseau national, le GFM a souhaité proposer une synthèse actualisée des recommandations relatives au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique des SMD, des LMMC et des entités apparentées. Cet article, élaboré par plusieurs groupes de travail thématiques du GFM, a pour objectif de proposer aux cliniciens une approche structurée, allant du diagnostic au traitement. Il prend en compte les différents niveaux de risque, certaines situations particulières telles que les prédispositions génétiques, ainsi que la place de stratégies spécifiques comme l'allogreffe. Il vise à accompagner les décisions cliniques au quotidien et à servir de référence pour la pratique.

Diagnostic biologique des SMD/LMMC

Le diagnostic de SMD/LMMC repose sur l'intégration des données de l'hémogramme, de la morphologie des cellules sanguines et médullaires, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, après exclusion des causes non clonales de cytopénie.

Circonstances de diagnostic

L'hémogramme permet de caractériser la cytopénie et l'éventuelle hypercytose devant une anémie avec hémoglobine (Hb) < 13 g/dL (homme), < 12 g/dL (femme), arégénérative (réticulocytes < 100 g/L) normocytaire ou macrocytaire (volume globulaire moyen > 100 fL), une neutropénie < 1,5 g/L ou hyperleucocytose $\geq$ 10 g/L, une thrombopénie < 150 g/L ou thrombocytose $\geq$ 450 g/L, et/ou une monocytose $\geq$ 0,5–1 g/L constituant $\geq$ 10 % des leucocytes. L'examen du frottis sanguin est indispensable pour rechercher la présence de blastes circulants, d'une myélémie, de micromégacaryocytes et d'érythroblastes et documenter des signes de dysplasie sur les différentes lignées cellulaires.

Un bilan biologique complémentaire permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels tels que les carences (vitamines B9/12), un syndrome inflammatoire, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatocellulaire, et une hypothyroïdie. Le contexte clinique et l'examen médullaire permettent souvent

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Tableau I
Score cytogénétique de l'IPSS-Révisé (R) [15]

Très bon	Bon	Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Isolé : Del(11q) -Y	Normal Isolé : del(5q) del(12p) ou -12p del(20q)	del(7q) +8 i(17q) +19 -13 ou del(13q) idic(X)(q13) del(17p) ou - 17p Autre clone isolé	Isolé Inv(3)/t(3q)/del(3q) -7	Complexe : > 3 anomalies
	Double incluant del(5q)	Double sans del(5q)/del(7q)	Double incluant del(7q)/-7	
			Complexe : 3 anomalies	

d'éliminer d'autres causes telles que les toxicités médicamenteuses ou les métastases médullaires d'un cancer. Dans le cadre d'un suivi oncologique, l'apparition de cytopénies après une chimiothérapie doit être analysée en tenant compte de la chronologie et du délai écoulé depuis le traitement, ainsi que de la cinétique d'installation des cytopénies, ces éléments pouvant faire suspecter un SMD post-chimiothérapie (SMD secondaire).

Myélogramme et biopsie médullaire

Dans le contexte du diagnostic de SMD/LMMC, le myélogramme est indispensable pour déterminer le pourcentage de blastes (hémoblastes et myéloblastes) et quantifier la dysplasie médullaire définie selon l'OMS par la présence de $\geq$ 10 % de cellules anormales dans une lignée. La moelle est le plus souvent riche. La biopsie ostéo-médullaire n'est généralement pas systématique en France. Elle est recommandée si la moelle est inaspirable ou les frottis pauvres, faisant suspecter une fibrose médullaire. Devant une hyperplasie de la lignée érythroïde, la coloration de Perls peut révéler la présence d'un excès de sidéroblastes en couronne ($\geq$ 15 % de sidéroblastes en couronne parmi les érythroblastes médullaires), généralement corrélée à la présence de la mutation du gène *SF3B1.*
Le bilan doit également comporter le dosage de la ferritinémie pour évaluer la surcharge martiale et de l'érythropoïétine (EPO) circulante, facteur prédictif de réponse aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).

Cytogénétique et biologie moléculaire

Le caryotype médullaire par cytogénétique conventionnelle (en bandes R ou G) est obligatoire pour établir le diagnostic et définir le pronostic. En cas d'échec ou de caryotype insuffisamment informatif (moins de 20 mitoses analysables), la recherche des anomalies classantes ou ayant un impact sur le pronostic telles que les anomalies du 3q, la délétion 5q (del(5q)), la monosomie 7/del(7q), la trisomie 8, la monosomie 17/del (17p)/i(17q) doivent être recherchées par méthode FISH ou cartographie optique du génome (*tableau I*) [1]. Les techniques d'hybridation génomique comparative ou d'analyse des *single nucleotide polymorphisms* ne sont pas recommandées [1].

Le séquençage de l'ADN est recommandé pour la détection de mutations (substitutions, insertions/délétions), à la fois pour orienter précisément la prise en charge thérapeutique ultérieure et pour exclure les autres étiologies possibles de cytopénies. Il est réalisé avec un panel ciblé couvrant les gènes ayant un impact sur le pronostic selon le score IPSS moléculaire (IPSS-M) [2], au moins les mutations des gènes du groupe I incluant les mutations de TP53, en lien avec la cytogénétique, et si possible du groupe II (https://mds-risk-model.com/) (*tableau II*). [2] La

Tableau II
Liste de gènes de panel NGS ciblé (d'après https://mds-risk-model.com/)

Groupe I	Groupe II	Panel additionnel
TP53	*BCOR*	*TET2*
MLL (PTD)	*BCORL1*	*JAK2*
FLT3 (ITD/TKD)	*CEBPA*	*MPL*
SF3B1	*ETNK1*	*CALR*
NPM1	*GNB1*	*UBA1*
RUNX1	*IDH1*	*DDX41*
NRAS	*NF1*	*SMAD9*
ETV6	*PHF6*	*SMAD9L*
IDH2	*PPM1D*	
CBL	*PRPF8*	
EZH2	*PTPN11*	
U2AF1	*SETBP1*	
SRSF2	*STAG2*	
DNMT3A	*WT1*	
ASXL1		
KRAS		

NGS : *next generation sequencing* ; PTD : *partial tandem duplication* ; ITD : *internal tandem duplication* ; TKD : *tyrosine kinase domain.*

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

recherche de mutations additionnelles contribue au diagnostic de cytopénies clonales (TET2), des formes de SMD proches des néoplasies myéloprolifératives (NMP) (*JAK2, MPL, CALR*), du syndrome VEXAS (*UBA1*) et des prédispositions familiales les plus fréquentes.

Cytométrie en flux et sous-populations monocytaires

L'analyse de la moelle par cytométrie en flux contribue au diagnostic des SMD et SMD/SMP en cas de diagnostic cytologique difficile avec différents scores diagnostiques, mais elle n'est en pratique réalisée que dans quelques centres. Parmi les scores diagnostiques, le score d'Ogata étendu [3] et le RED-score (score de la dysplasie érythroïde) [4] sont les plus utilisés (https://www.cythem.fr/cythem-smd/).

La répartition des sous-populations monocytaires circulantes a fait son entrée dans les classifications internationales comme soutien au diagnostic de la LMMC (https://www.cythem.fr/cythem-LMMC) et est utilisée pour différencier les LMMC des monocytoses chroniques [5].

Recommandations synthétiques

- Le diagnostic repose sur l'examen cytologique ± phénotypique du sang et de la moelle.
- L'évaluation pronostique inclut la quantification des blastes du sang et de la moelle, les anomalies chromosomiques au caryotype et les anomalies moléculaires (*figure 1*).

Hématopoïèse et cytopénies clonales

Définitions

L'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) correspond à la présence d'une ou plusieurs mutations somatiques récurrentes de gènes d'hémopathies myéloïdes, avec fréquence allélique (VAF, proportion de séquences variantes au sein d'un locus génétique) $\geq$ 2 %, en l'absence de cytopénie ou d'hémopathie maligne.

Les cytopénies clonales de signification indéterminée (CCUS) associent au moins une cytopénie persistante inexpliquée et au moins une mutation de CHIP, sans dysplasie significative ni critères OMS de SMD [6].

Risques hématologiques et extra-hématologiques

Le risque évolutif dépend du contexte clinique (âge, traitement anti-cancéreux), du type et du nombre de mutations et de la VAF. Le risque annuel moyen de transformation en SMD est de 0,5–1 % pour les CHIP et atteint 10–30 % à dix ans pour les CCUS. Plusieurs scores permettent une stratification : le CHRS [7] (http://www.chrsapp.com/) intégrant âge, anomalies de la NFS, VAF $\geq$ 20 %, nombre de mutations et gènes à haut risque, distingue trois catégories avec une progression à dix ans allant de < 1 % à 52 % ; le CCRS [8], spécifique aux CCUS, repose sur la thrombopénie < 100 g/L, $\geq$ 2 mutations et une mutation d'épissage, avec un risque à deux ans de 6–37 % ; enfin le score MN-Predict [9] estime le risque individuel de progression vers un SMD, une NMP ou une LAM (*tableau III*).

Au-delà du risque de progression vers une hémopathie myéloïde, CHIP et CCUS sont associées à une surmortalité cardiovasculaire

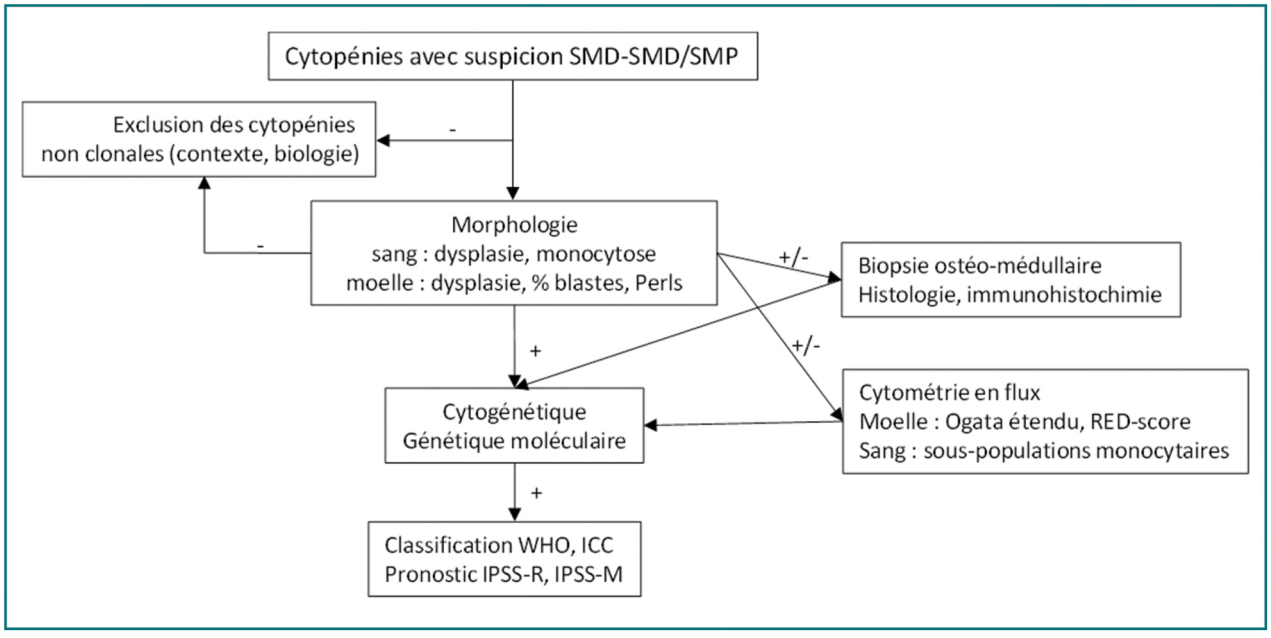


FIGURE 1

Logigramme diagnostique des SMD

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Tableau III

Principaux scores pronostiques de progression hématologique dans les CHIP et CCUS

Score de risque	Variables considérées	Catégories de risque
CHRS [7]	Âge, cytopénies, VGM, IDR, mutation DNMT3A isolée, mutations haut risque (*SF3B1, SRSF2, ZRSR2, JAK2, TP53, RUNX1, FLT3, IDH1/2*), nombre de mutations, VAF	Faible (< 9,5) ; intermédiaire (10–12) ; élevé (> 12,5)
CCRS [8]	Plaquettes < 100 G/L, mutations d'épissage (*SRSF2, SF3B1, U2AF1* ou *ZRSR2*), nombre de mutations	Faible (< 2,5) ; intermédiaire (2,5–5) ; élevé (> 5)
MN-Predict [9]	Âge, sexe, données de l'hémogramme et biochimiques, mutations, nombre de mutations, VAF	Pas de catégories fixes

CCRS : Clonal Cytopenia Risk Score ; CHIP : Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential ; CHRS : Clonal Hematopoiesis Risk Score ; CCUS : Clonal Cytopenia of Undetermined Significance ; IDR : indice de distribution des globules rouges ; MN-Predict : Myeloid Neoplasm Predict ; VAF : fréquence allélique ; VGM : volume globulaire moyen.

[10] (HR ≈1,4), un excès de coronaropathie (OR ≈1,9) et un risque multiplié par quatre d'infarctus précoce, conduisant à les considérer comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Enfin, l'hématopoïèse clonale est associée à plusieurs maladies chroniques inflammatoires ou fibro-inflammatoires, incluant broncho-pneumopathies obstructives, fibrose hépatique, maladie rénale chronique, goutte, arthrites et vascularites, suggérant une contribution à la physiopathologie de ces maladies.

Prise en charge

Chez les patients avec CHIP sans cytopénie, la prise en charge repose sur :

- la correction des facteurs de risque cardiovasculaires classiques ;
- une surveillance hématologique régulière, adaptée au profil de risque (analyse des mutations et leur VAF, co-morbidités) (*figure 2*).

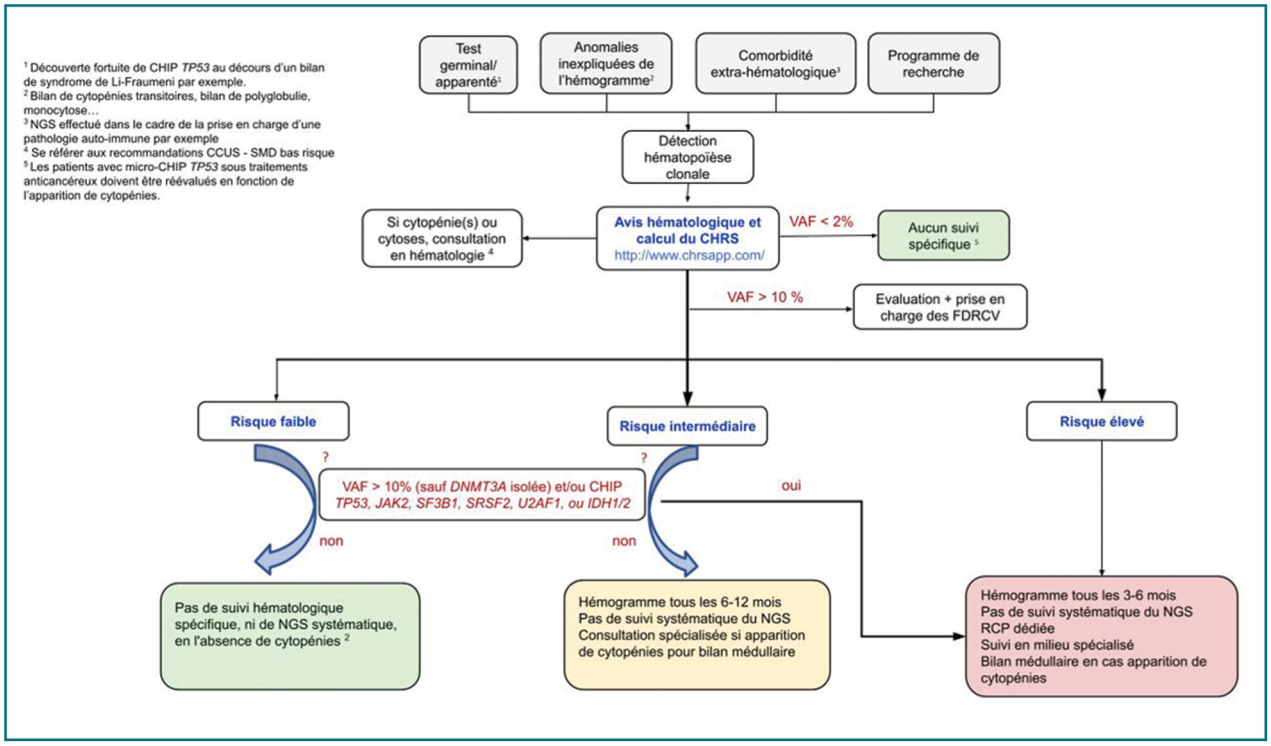


Figure 2

Recommandations du GFM pour la prise en charge des patients avec hématopoïèse clonale. CHRS : Clonal Hematopoiesis Risk Score ; FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaires

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Du fait du nombre très limité de traitements permettant de cibler les clones mutés, les propositions actuelles de traitement, en dehors d'un SMD constitué, restent exploratoires et doivent être considérées avec prudence, idéalement dans le cadre d'essais cliniques ou de programmes de recherche.
Pour les CCUS, c'est-à-dire les hématopoïèses clonales associées à des cytopénies mais sans SMD, il est proposé d'adopter une prise en charge proche de celle des SMD de bas risque, en modulant l'intensité du suivi et des interventions selon la profondeur des cytopénies et les anomalies moléculaires, en dehors de contextes particuliers (cancer solide ou hémopathie lymphoïde sous traitement).
Les patients avec CHIP/CCUS devraient, autant que possible, être inclus dans des programmes de suivi ou de recherche dédiés et discutés en RCP spécialisée.

Étiologie des SMD-Prise en charge des prédispositions génétiques aux SMD

L'étiologie des SMD est le plus souvent inconnue, mais est cependant retrouvée dans certains cas. Nous n'évoquerons pas ici les causes acquises, traitées par ailleurs :

- formes secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie pour un cancer préalable (SMD « induits ») ;
- formes secondaires à des expositions professionnelles : sont formellement reconnues dans ce cadre les expositions au benzène et ses dérivés, aux radiations ionisantes et aux explosions nucléaires françaises (sud algérien puis atoll de Mururoa), mais d'autres expositions peuvent être reconnues après expertise par les équipes de médecine du travail spécialisées dans ce domaine.

Nous aborderons ici les prédispositions génétiques, qui sont des prédispositions aux hémopathies myéloïdes de façon plus globale (incluant aplasie médullaire, syndrome myélodysplasique, et leucémie aiguë myéloïde).

Contexte général

Les prédispositions génétiques aux hémopathies myéloïdes ont longtemps été sous-diagnostiquées, seules quelques formes familiales bien caractérisées étant reconnues.
Avec la diffusion des techniques de séquençage de nouvelle génération, on estime qu'environ 10 % des patients présentant une hémopathie myéloïde ont une prédisposition constitutionnelle, potentiellement à tout âge de la vie. Il faut donc y penser quand un patient a un antécédent personnel ou familial d'anomalies hématologiques ou de cancer avant l'âge de 50 ans, un SMD avant 40 ans, des cytopénies préexistantes avant la survenue du SMD.
Leur identification comporte plusieurs enjeux majeurs :

- adapter la prise en charge hématologique, certains syndromes constituant des entités spécifiques au sein des SMD, avec un pronostic et des options thérapeutiques particulières [11] ;
- organiser le suivi au long cours, ces patients pouvant développer d'autres cancers, hématologiques ou non [11] ;
- sécuriser la stratégie de greffe, en évitant d'utiliser comme donneur un apparenté porteur asymptomatique d'une mutation constitutionnelle [12,13] ;
- proposer un conseil génétique et un dépistage familial permettant une surveillance et une intervention précoces, comme le recommande le panel ELN [14].

Les prédispositions génétiques sont liées à des variants constitutionnels (transmissibles), présents dans toutes les cellules, héritées ou de novo. La prise en charge repose sur des concepts de pénétrance, de pathogénicité et de lien de causalité entre variant et phénotype, et nécessite une collaboration étroite entre hématologues et généticiens.

Principaux syndromes de prédisposition

De nombreux gènes ont été clairement impliqués dans les prédispositions aux SMD/LAM, avec des phénotypes cliniques très variables, ils sont résumés dans le *tableau IV*.
Si certaines prédispositions ont des pénétrances variables, avec une fréquence significative (comme les mutations *DDX41*), d'autres sont plus rares et ne doivent être évoquées que devant un syndrome très évocateur.

Quand suspecter une prédisposition constitutionnelle ?

L'indication d'une recherche de prédisposition repose sur un faisceau d'arguments cliniques, familiaux et biologiques. Pour les prédispositions non associées à des anomalies extra-hématopoïétiques, certains groupes d'experts ont fait des propositions de liste de critères pouvant motiver un dépistage génétique chez un patient suivi pour une hémopathie myéloïde. Parmi ces critères, nous pouvons évoquer à titre indicatif, un patient avec un antécédent personnel ou familial d'anomalies hématologiques ou de cancer avant l'âge de 50 ans, un SMD avant 40 ans, des cytopénies préexistantes avant la survenue du SMD.
Souvent, la prédisposition est suspectée par la découverte sur le panel NGS somatique fait au diagnostic de SMD/LAM d'un variant pathogène à un ratio allélique compatible avec une origine constitutionnelle (VAF > 40 %).

Stratégie d'exploration génétique

La multiplicité des gènes causaux impliqués implique l'étude de panels de gènes, séquencés largement aujourd'hui par NGS. Si ces panels permettent l'identification de variants ponctuels (SNV, *single nucleotide variant*, indels, insertion/délétions) et du nombre de copies (CNV, *copy number variation*) dans des régions bien définies, il peut être utile de poursuivre les explorations génomiques par WGS (*whole genome sequencing*) familial en l'absence de variant d'intérêt identifié dans les panels, notamment dans le cadre de la préindication « hémopathie familiale » du plan France Médecine Génomique (PFMG).

ARTICLE IN PRESS

ARTICLE IN PRESS

Tableau IV

Principaux syndromes de prédisposition génétique aux SMD

Syndrome	Gène(s) [Locus chromosomique]	Transmission	Signes hématologiques	Signes cliniques syndromiques associés	Caractéristiques somatiques / évolution clonale de l'hémopathie	Pénétrance hémopathies	Fréquence estimée
Hémopathies myéloïdes associées à *DDX41*	*DDX41* [5q35]	AD	SMD/LAM de l'adulte, âge comparable aux cas sporadiques	Non	Second hit somatique de *DDX41* (hotspots R525H et G530D)	50 % pour les hommes 20 % pour les femmes	5 % des SMD/LAM
Li-Fraumeni	*TP53* [17p13]	AD	Adulte jeune : SMD/LAM, LNH et LLC Enfance et adulte jeune : LAL	Non	LAL-B hypodiploïde, SMD/LAM avec caryotype complexe Second hit *TP53* (mutation, ou -17, 17p-, UPD)	Élevée	Rare
Thrombopénie familiale	*RUNX1* [21q22]	AD	Thrombopénie (± thrombopathie) modérée, constante (60–150 G/L), dès la naissance, SMD/LAM de l'adulte, LAL-T chez l'enfant	Non	Second hit somatique *RUNX1*, +21, associé à la progression CHIP impliquant les gènes suivants : *TET2, ASXL1, BCOR, PHF6, SRSF2, NRAS, DNMT3A, GATA2*	20–60 %	Rare
ANKRD26	*ANKRD26* [10p12]	AD	Thrombopénie (souvent < 80 G/L), SMD/LAM (chez adulte jeune) Parfois LMC	Non		10 %	Très rare
Thrombopénie familiale	*ETV6* [12p13]	AD	Thrombopénie modérée variable, LAL-B plus fréquente dans l'enfance, SMD/LAM chez l'adulte jeune Parfois PV	Non		25–40 %	Très rare
Trisomie 21	Trisomie 21	Libre, en mosaïque ou par translocation	TAM (*Transient abnormal myelopoiesis*) LAM, le plus souvent mégacaryocytaire (M7) dans l'enfance	Dysmorphie, hypotonie, déficience intellectuelle	Mutation *GATA1* Bon pronostic par chimiosensibilité	Modérée à élevée	Fréquent
RASopathies **- Syndrome de Noonan** **- Noonan-like (CBL, neurofibromatose de type 1)**	*PTPN11, SOS1, LZTR1, RIT1, RAF1, SOS2, BRAF, MAP2K1, MRAS, NRAS, RRAS2, RASA2* *CBL* *NF1*	AD, AR (*LZTR1*)	Myéloprolifération néonatale transitoire (Noonan), ou persistante en LMMJ. Transformation exceptionnelle en LA Splénomégalie, saignements par troubles de la coagulation et dysfonction plaquettaire ou thrombopénie pour syndrome de Noonan	Dysmorphie Retard de développement Cardiopathie	Second hit somatique de *CBL* ou *NF1*	Faible à modérée	Très rare

Tableau IV **(Suite).**

Syndrome	Gène(s) [Locus chromosomique]	Transmission	Signes hématologiques	Signes cliniques syndromiques associés	Caractéristiques somatiques / évolution clonale de l'hémopathie	Pénétrance hémopathies	Fréquence estimée
Syndrome GATA2	*GATA2* [3q21]	AD Néomutations fréquentes	Monocytopénie, lymphopénie B, T et NK, hypogammaglobulinémie, SMD/LAM dans l'enfance ou chez l'adulte jeune	Verrues, infections à mycobactéries atypiques, lymphœdème, surdité, protéinose pulmonaire alvéolaire	–7, der(1;7), +8, *ASXL1*, *SETBP1* *STAG2*	Modérée à élevée	Rare
Dyskératose congénitale	*ACD, CTC1, DKC1, NAF1, NHP2, NOP10, PARN, POT1, RPA1, RTEL1, STN1, TERC, TERT, TINF12, WRAP53, ZCCH8*	AD, AR, lié à l'X	Cytopénies isolées jusqu'à l'aplasie médullaire. Transformation ou présentation d'emblée en SMD/LAM chez l'enfant ou l'adulte jeune	Atteinte des phanères (dystrophie unguéale, anomalies de pigmentation cutanée), leucoplasie buccale, fibrose pulmonaire ou hépatique	*TP53*, *PPM1D*, 1q+	Élevée	Très rare
Anémie de Fanconi	*23 gènes dont FANCA, FANCD1/BRCA2, FANCD2*	AR lié à l'X, AD (*FANCR/RAD51*)	Cytopénies isolées jusqu'à l'aplasie médullaire dans l'enfance. Transformation ou présentation d'emblée en SMD/LAM chez l'adolescent, ou le jeune adulte	Anomalies congénitales multiples (taches café au lait), anomalies squelettes (pouces, petite taille), dysmorphie	1q+, 3q+, -7, *RUNX1*	Très élevée	Très rare
Syndrome SAMD9 (MIRGE) /SAMD9L (ataxie pancytopénie)	*SAMD9, SAMD9L* [7q21]	AD	Cytopénies jusqu'à aplasie médullaire. Transformation ou présentation d'emblée en SMD/LAM, principalement chez le très jeune enfant	Syndrome MIRAGE lié à SAMD9 : infections, retard de croissance, insuffisance surrénalienne, anomalies génito-urinaires, entéropathie Syndrome cérébelleux lié à SAMD9L	SMD/LAM : –7, *SETBP1*, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2*, *PTPN11*, *CBL*, *ETV6* SGR : –7, UPD 7q, 2de mutation en cis	Élevée	Rare

ARTICLE IN PRESS

Tableau IV **(Suite).**

Syndrome	Gène(s) [Locus chromosomique]	Transmission	Signes hématologiques	Signes cliniques syndromiques associés	Caractéristiques somatiques / évolution clonale de l'hémopathie	Pénétrance hémopathies	Fréquence estimée
Syndrome Shwachman-Diamond ou SDS-like	*SBDS (SDS)* [7q21], *DNAJC21, EFL1, SRP54 (SDS-like)*	AR	Neutropénie isolée jusqu'à aplasie médullaire principalement dans l'enfance. Transformation ou d'emblée SMD/LAM dans l'enfance ou chez le jeune adulte	Retard de développement, dysmorphie, insuffisance pancréatique exocrine	*TP53*, 17p–, –7, Caryotype Complexe SGR : 20q–, UPD du 7q, *EIF6*	Élevée	Rare
Syndrome ERCC6L2	*ERCC6L2* [9q22]	AR	Cytopénies jusqu'à aplasie médullaire dans l'enfance ou adulte jeune. Transformation ou présentation d'emblée en SMD/LAM (LAM6 le plus fréquemment)	Parfois microcéphalie et retard de développement	*TP53*, caryotype complexe	Élevée	Très rare
Anémie de Blackfand-Diamond	*RPS19, RPL5, RPS26, RPL11, RPL35A, RPS10, RPS24, RPS17, RP15, RPS28, RPS29, RPS7, RPS15, RPS27A, RPS27, RPL9, RPL18, RPL27, RPL31, TSR2, DBA-like : ADA2, TP53, GATA1*	AD, AR (*ADA2*), lié à l'X (*GATA1*)	Anémie macrocytaire dans les premières années de vie et réticulocytopénie néonatales. Transformation en SMD/LAM plutôt rare, chez l'adulte jeune LAL possible	Petite taille, anomalie des pouces, fente palatine, dysmorphie faciale, malformation cardiaque ou génito-urinaire	*TP53*, réversion		Rare
Neutropénies congénitales sévères	*ELANE, G6PC3, GFI1, HAX1, JAGN1, TCRG1, VPS45A, CLPB, WAS*	AD, AR	Neutropénie dès l'enfance, risque de transformation en SMD/LAM chez l'enfant ou l'adulte jeune		*RUNX1, CSF3R,* 7/-7q, +21q, or +3q		Rare

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

La nature du prélèvement étudié est déterminante pour différencier mutation somatique et variant constitutionnel dans ce contexte où l'acquisition d'anomalie clonale somatique est fréquente. Le choix du matériel constitutionnel à séquencer se discute ainsi au cas par cas en fonction du contexte clinico-biologique et des avantages et inconvénients de chaque type de prélèvement, la référence étant les fibroblastes cutanés cultivés depuis une biopsie cutanée. Les autres possibilités sont :

- la biopsie cutanée sans culture (risque de contamination sanguine) ;
- salive par frottement jugal (risque de contamination sanguine) ;
- ongles ou cheveux (contaminations par des monocytes, pratiqués par peu de laboratoires) ;
- lymphocytes sanguins triés (CD3+) (le compartiment lymphoïde peut être muté de façon somatique pour certains gènes, c'est un examen utile surtout si négatif) ;
- sang ou moelle de rémission (surtout pour les leucémies, peu pour les SMD).

Organisation de la prise en charge génétique

Toute démarche de diagnostic génétique constitutionnel doit être initiée par un clinicien formé à la génétique ou en lien avec une consultation spécialisée. Elle nécessite une information claire et complète du patient et un consentement écrit, conformément à la réglementation en vigueur. Le diagnostic des apparentés asymptomatiques (DPS : Diagnostic Pré-Symptomatique) doit être réalisé par une équipe de génétique multidisciplinaire, associant un clinicien formé en génétique, un conseiller en génétique et un psychologue formé, disponible pour accompagner le patient avant et après le test génétique. L'analyse génétique doit être réalisée par un laboratoire agréé par l'Agence de la Biomédecine, en lien étroit avec un biologiste médical qualifié en génétique. En cas d'une prédisposition associée à des atteintes d'organes extra-hématopoïétiques, une prise en charge multidisciplinaire est essentielle. Si une allogreffe est envisagée, les potentiels donneurs familiaux doivent être testés afin d'exclure un porteur asymptomatique pour prévenir le risque de leucémie du greffon. Le conditionnement peut également nécessiter une adaptation en cas de prédisposition affectant la réparation de l'ADN et doit être discuté au cas par cas en RCP. La surveillance clinico-biologique des porteurs asymptomatiques dépend de la prédisposition identifiée, selon la pénétrance estimée et les anomalies clonales détectées. Dans les cas de prédisposition d'une « particulière gravité », un diagnostic pré-implantatoire (DPI) ou un diagnostic prénatal (DPN) peut être discuté en comités spécialisés à la demande du patient, dans les conditions prévues par la loi.

Rôle des RCP et structuration de la filière

Les parcours des cas index et des apparentés porteurs de prédisposition aux SMD doivent être discutés en RCP dédiées afin d'harmoniser les pratiques. Depuis 2020, l'hémato oncogénétique se structure en France, en partenariat avec les équipes de génétique, avec la mise en place d'une RCP nationale co-animée par des hématologues cliniciens, des biologistes, des généticiens et des conseillers en génétique.

Classifications, facteurs pronostiques et critères de réponse dans les SMD et la LMMC

Classification des SMD et LMMC

La classification des SMD et de la LMMC est basée sur des recommandations de l'OMS, régulièrement révisées, la dernière datant de 2022 [6]. Pour les SMD, la classification OMS distingue les formes avec excès de blastes médullaires (5 % à 19 %) et les formes sans excès de blastes (< 5 %) et parmi ces dernières les formes avec sidéroblastes en couronne ou mutation SF3B1, et les formes sans sidéroblastes en couronne avec dysplasie uni ou multilignée, les formes avec délétion 5q (del 5q) isolée. Une catégorie à part a été récemment instaurée pour les SMD avec mutation TP53.

La classification des LMMC est abordée plus bas.

Facteurs pronostiques

Dans les SMD

Les facteurs pronostiques des SMD incluent le pourcentage de blastes médullaires, le nombre et la sévérité des cytopénies, les anomalies cytogénétiques et les mutations somatiques. Ces éléments ont permis d'élaborer l'IPSS, puis l'IPSS révisé (IPSS-R) et plus récemment l'IPSS moléculaire (IPSS-M) [2,15].

Ces scores ne tiennent pas compte de l'âge ni du sexe. Si un âge élevé et le sexe masculin sont associés à un pronostic défavorable, inclure l'âge risquerait d'inciter à sous-traiter les patients jeunes, qui précisément bénéficient le plus d'un traitement actif. Ces scores ont été établis dans des cohortes d'âge médian ≈70 ans, dont une fraction décédera de comorbidités non liées au SMD. Ils doivent donc être interprétés avec prudence chez les sujets de moins de 60 ans.

L'IPSS-M intègre les mutations somatiques et peut reclasser comme haut risque une proportion de patients initialement classés faible risque par l'IPSS-R. Hormis TP53 bi-allélique (mauvais pronostic) et SF3B1 sans co-mutation défavorable (bon pronostic), l'impact pronostique individuel des mutations reste moindre que celui du pourcentage de blastes ou du caryotype. Le calcul des scores pronostiques IPSS-R ou IPSS-M peut être calculé en ligne (par ex. https://www.mds-foundation.org/hcps/calculators/).

En plus de ces facteurs pronostiques globaux au diagnostic, on peut y ajouter la fibrose médullaire comme facteur pronostique péjoratif.

Dans la LMMC

Comme pour les SMD, le pourcentage de blastes, les cytopénies et le caryotype ont une valeur pronostique importante, qui a permis d'établir le score CPSS, amélioré en ajoutant les

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

mutations somatiques en score CPSS moléculaire, et plus récemment iCPSS [16,17].

Critères de réponse

Dans les SMD de haut risque, ils incluent l'obtention ou non d'une réponse complète (blastes < 5 %, Hb > 10–11 g/dL, PNN > 1 g/L et plaquettes > 100 g/L) ou partielle (comme la RC mais cytopénies périphériques > 50 % par rapport à basal). Ils ont été récemment modifiés (critères IWG 2023) pour inclure, dans les réponses, l'obtention en plus de la réduction des blastes médullaires d'une amélioration des cytopénies partielles (CRh) [18]. La notion de *marrow* CR (réponse médullaire sans récupération périphérique complète) a été éliminée.

Dans les SMD de faible risque, ils sont basés sur l'amélioration des cytopénies, principalement l'anémie (IWG2018), définissant notamment l'indépendance transfusionnelle, en fonction du rythme transfusionnel initial [19].

Dans les LMMC, ils prennent en compte non seulement la réduction des blastes et l'amélioration des cytopénies mais aussi la réduction de la myéloprolifération si elle existait au départ (voir plus bas).

Dans tous les cas, elle prend de plus en plus en compte la qualité de vie, évaluée par des questionnaires remis aux patients (questionnaires EORTC, FACT An, etc.) [18]. Dans les SMD de faible risque, si la qualité de vie est généralement bien corrélée au taux moyen d'hémoglobine, ces questionnaires permettent notamment d'évaluer les effets secondaires éventuels d'un traitement qui viendraient contrecarrer son effet sur ce taux d'hémoglobine.

Traitement des SMD de faible risque

Principes et définition du « faible risque »

Les SMD de faible risque sont définis par un score IPSS-R $\leq$ 3,5, ou, dans l'IPSS-M, par les catégories « très faible », « faible » et « modérément faible ». Comme signalé plus haut, l'IPSS-M reclasse un pourcentage significatif de patients de faible risque de l'IPSS-R en formes de plus haut risque, mais l'attitude thérapeutique chez ces patients faisant l'objet d'un reclassement reste souvent discutée, la plupart des essais cliniques ayant conduit aux AMM de médicaments ou à l'évaluation de l'intérêt de la greffe de moelle ayant utilisé l'IPSS original ou l'IPSS-R.

Chez ces patients, le risque de transformation en LAM est globalement plus faible que dans les SMD de haut risque, et la mortalité est largement liée aux cytopénies, aux comorbidités et à l'âge.

L'objectif principal du traitement est généralement la correction ou l'atténuation des cytopénies, en particulier de l'anémie, afin d'améliorer la qualité de vie et, lorsque c'est possible, la survie, tout en limitant la toxicité. La stratégie doit intégrer l'âge, les comorbidités, le statut fonctionnel, le profil cytogénétique/moléculaire et les préférences du patient.

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente, touchant plus de 80 % des patients et ayant un fort impact sur la qualité de vie. La thrombopénie et la neutropénie sont plus rarement au premier plan dans les SMD de faible risque.

Prise en charge de l'anémie

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

Les ASE constituent le plus souvent traitement de première ligne de référence de l'anémie des SMD de faible risque. Leur efficacité a été démontrée notamment dans les essais EPOANE [20] et ARCADE, avec des taux de réponse hématologique d'environ 60–70 % et une durée médiane de réponse de l'ordre de deux ans (*figure 3*).

Les facteurs associés à une moindre probabilité de réponse comprennent : une dépendance transfusionnelle déjà installée, un taux d'érythropoïétine endogène > 200 mU/mL un nombre élevé de mutations somatiques, un score IPSS-M élevé.

En pratique, les ASE sont administrés à doses élevées (par exemple 60 000 UI/semaine pour l'époétine ou 300 µg/semaine pour la darbépoétine), pendant au minimum douze semaines pour évaluer l'efficacité. En cas d'absence de réponse après huit à douze semaines, de perte de réponse ou d'intolérance, on discute une deuxième ligne guidée par le sous-type génétique de SMD.

Luspatercept dans les SMD sidéroblastiques (ou avec mutation SF3B1*)*

Le luspatercept, protéine de fusion recombinante agissant comme leurre des ligands de la superfamille du TGF-β, inhibe la signalisation Smad2/3 et favorise la maturation érythroïde tardive. Chez les patients présentant un SMD sidéroblastique avec mutation *SF3B1*, réfractaires ou résistants aux ASE, le luspatercept dispose d'une AMM en deuxième ligne sur la base de l'essai de phase 3 MEDALIST [21]. Dans cet essai, l'indépendance transfusionnelle a été obtenue chez environ 45 % des patients traités contre 16 % dans le bras placebo. Le luspatercept s'administre en sous-cutané toutes les trois semaines, à domicile, avec une escalade de dose de 1,0 mg/kg jusqu'à 1,33 puis 1,75 mg/kg en fonction de la réponse et de la tolérance. L'essai de phase III COMMANDS a montré que, chez des patients atteints de SMD de faible risque, naïfs d'ASE et présentant une dépendance transfusionnelle, le luspatercept était supérieur à l'époétine alfa pour obtenir une indépendance transfusionnelle prolongée associée à une augmentation de l'hémoglobine, suggérant un contrôle plus efficace de l'anémie dès la première ligne. En France, cette étude a conduit à la possibilité du remboursement du Luspatercept en première ligne chez les patients présentant un SMD sidéroblastique. Il y aurait ainsi, dans cette forme, une possible évolution d'un schéma classique « ASE puis luspatercept » vers une utilisation du luspatercept en première intention [22,23].

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

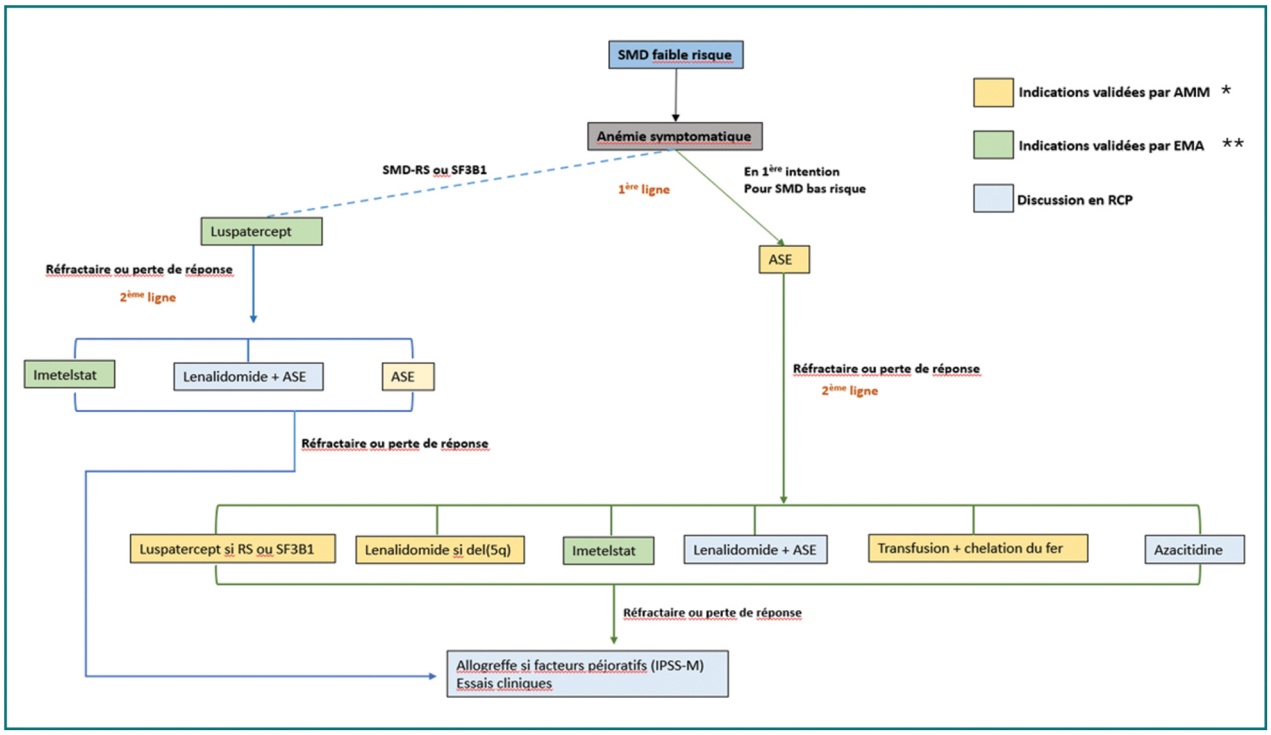


FIGURE 3

Logigramme de traitement des SMD de faible risque. * Indications validées par l'AMM et remboursées en France. ** Indications validées par EMA : non remboursées en France

Lénalidomide dans les SMD avec del(5q)

Le lénalidomide, actif de manière sélective sur le clone del(5q), exerce un effet suppressif sur ce clone et favorise la restauration de l'érythropoïèse. Dans les SMD de faible risque porteurs d'une délétion 5q (isolée ou associée à une anomalie additionnelle), dépendants des transfusions et réfractaires aux ASE, le lénalidomide constitue le traitement de référence. L'essai MDS-004 a montré une indépendance transfusionnelle chez 56 % des patients traités par lénalidomide à la dose de 10 mg/j pendant 21 jours sur 28, contre 6 % dans le bras placebo. Les principaux effets indésirables observés sont essentiellement hématologiques, dominés par la neutropénie et la thrombopénie, particulièrement au cours des premiers cycles de traitement. Des effets non hématologiques peuvent également être observés, notamment fatigue, rash cutané, diarrhée ou prurit, généralement de sévérité modérée. La prise en charge repose sur des adaptations posologiques, avec interruption temporaire du traitement en cas de cytopénies de grade élevé, puis reprise à dose réduite (5 mg/j) après récupération hématologique. Une surveillance étroite de l'hémogramme est recommandée, en particulier durant les premières semaines de traitement. [24] Une thromboprophylaxie par aspirine n'est pas recommandée dans ce contexte de SMD avec del(5q). Une introduction plus précoce à faible dose chez les patients del (5q) naïfs d'ASE pourrait retarder l'installation de la dépendance transfusionnelle (essai SintraREV) [25]. Chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux, des adaptations posologiques sont nécessaires pour limiter la neutropénie et la thrombopénie. Une vigilance accrue est recommandée en cas de mutation TP53 avec VAF $\geq$ 10 %, en raison d'un risque plus élevé de transformation en LAM.

Imetelstat et autres options

L'imetelstat, inhibiteur de la télomérase, a obtenu une AMM européenne dans les SMD de faible risque transfusion-dépendants réfractaires aux ASE, mais n'est pas encore remboursé en France. Dans l'essai IMerge, environ 40 % des patients traités ont obtenu une indépendance transfusionnelle $\geq$ 8 semaines, versus 15 % dans le bras placebo, y compris chez des patients préalablement exposés au luspatercept ou au lénalidomide [26].

Le traitement est administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines, généralement en hôpital de jour. Les effets indésirables sont dominés par des cytopénies, notamment neutropénie (≈68 % tous grades ; ≈65 % grade $\geq$ 3) et thrombopénie (≈62 % tous grades ; ≈54 % grade $\geq$ 3).

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

Ces cytopénies, fréquentes mais généralement réversibles après adaptation de dose ou interruption transitoire, semblent néanmoins associées à une probabilité plus élevée de réponse érythroïde. Des effets digestifs, en particulier nausées, diarrhées et douleurs abdominales, sont également rapportés, surtout lors des premiers cycles, ce qui peut limiter l'utilisation du traitement chez les patients les plus fragiles.

Les agents hypométhylants, administrés en sous-cutané à plus faibles doses que dans les SMD de haut risque (cinq jours au lieu de sept) peuvent également être utilisés chez des patients de faible risque réfractaires aux autres options, mais avec une efficacité limitée et une toxicité, notamment infectieuse, non négligeable, ce qui restreint leur intérêt dans ce contexte sauf pour les patients ayant progressé en risque intermédiaire (IPSS-R ou IPSS-M).

Transfusions globulaires et chélateurs du fer

En cas de résistance, de perte de réponse ou d'inéligibilité aux traitements disponibles, les patients entrent dans un programme transfusionnel.

Il est recommandé de débuter un traitement chélateur (le plus souvent par déférasirox par voie orale) lorsque la ferritine dépasse 1000 à 2000 ng/mL ou après un nombre cumulé élevé de CG, afin de limiter la surcharge en fer et ses complications, notamment cardiovasculaires (données TELESTO) [27]. La mise en place d'une chélation doit être guidée par une évaluation et une surveillance régulière de la surcharge martiale. Sur le plan hépatique, celle-ci repose sur le suivi de la ferritine sérique, l'évaluation des tests de fonction hépatique, et lorsque cela est possible sur une IRM hépatique avec quantification du fer (LIC), permettant une estimation plus précise de la charge martiale tissulaire. Sur le plan cardiaque, une IRM cardiaque avec séquence T2* peut dépister précocement une accumulation de fer myocardique. Une évaluation cardiologique, incluant échocardiographie et électrocardiogramme, peut également être indiquée chez les patients lourdement transfusés ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

Traitement de la thrombopénie

Une thrombopénie est fréquente dans les SMD de faible risque mais habituellement sans syndrome hémorragique symptomatique. Elle peut être aggravée par traitement intercurrent, notamment antiagrégant plaquettaire ou la réalisation d'un geste invasif. Des transfusions plaquettaires peuvent alors s'avérer nécessaires pour cette thrombopénie, généralement d'origine centrale et fréquemment associée à une thrombopathie.

Bien qu'ils ne disposent pas d'AMM dans les SMD de faible risque, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (Eltrombopag et Romiplostim) peuvent être envisagés chez des patients présentant une thrombopénie sévère ou symptomatique. Des études cliniques ont montré une augmentation des taux plaquettaires et une réduction des événements hémorragiques, sans augmentation du risque de transformation en LAM lorsque ces agents sont utilisés chez des patients sans excès de blastes médullaires. En pratique, leur utilisation est généralement limitée dans le temps, notamment dans des situations à risque hémorragique élevé, plutôt que dans une stratégie de traitement prolongé.

Enfin, il convient d'évaluer la possibilité d'une composante périphérique de la thrombopénie (surtout dans la LMMC), pouvant orienter vers des approches thérapeutiques proches de celles utilisées dans le purpura thrombopénique immunologique.

Traitement de la neutropénie

Une neutropénie sévère est rarement la cytopénie prédominante dans les SMD de faible risque, mais peut survenir, notamment dans des formes plus avancées ou sous traitement.

Le traitement repose avant tout sur l'instauration rapide d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre en cas de neutropénie fébrile, visant à couvrir en priorité les bacilles Gram négatif si besoin, à l'administration transitoire de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) pour franchir un épisode aigu, bien que cette utilisation n'ait pas d'AMM dans ce contexte. En dehors des épisodes infectieux, il n'existe pas de recommandation pour l'utilisation systématique de G-CSF au long cours dans les SMD de faible risque.

Place de la greffe allogénique dans les SMD de faible risque

La place de la greffe allogénique de CSH n'est habituellement pas recommandée dans les SMD de faible risque compte tenu de la morbidité et de la mortalité de la procédure, en particulier chez des patients souvent âgés. Elle peut être envisagée au cas par cas chez des patients plus jeunes ou avec facteurs de mauvais pronostic (évolution clonale rapide, cytopénies sévères réfractaires, éventuellement profil moléculaire défavorable), après discussion en RCP spécialisée.

Traitement des SMD de haut risque

Les SMD de haut risque regroupent les patients IPSS-R intermédiaire, élevé ou très élevé, ainsi que, de façon même si cela reste souvent discuté pour les indications thérapeutiques, ceux reclassés en haut risque par l'IPSS-M.

L'objectif est d'améliorer la survie en contrôlant la maladie (blastose, cytopénies, complications) et, chez les patients éligibles, d'accéder à l'allogreffe de CSH, seul traitement potentiellement curatif.

Principes

La décision thérapeutique repose sur l'âge physiologique, les comorbidités, le score IPSS-R/IPSS-M, le caryotype, les mutations (notamment TP53, ASXL1, RUNX1...), la cinétique d'évolution et les souhaits du patient, après discussion en RCP.

L'IPSS-M peut permettre d'identifier, au sein des groupes « intermédiaires » historiques, des patients réellement de haut risque qui pourraient bénéficier de stratégies intensifiées et/ou de la

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

greffe même si ces traitements ont généralement plutôt été utilisés en se basant sur l'IPSS ou l'IPSS-R.

Options de première ligne

Azacitidine (AZA) seule (agent hypométhylant)

Il s'agit du traitement standard en première ligne, en particulier chez les patients âgés ou fragiles, avec un bénéfice de survie démontré par rapport aux traitements standards historiques.
Elle est généralement poursuivie tant que la réponse et la tolérance sont jugées satisfaisantes, y compris chez les patients non-candidats à la greffe [28].
De nombreux produits ont été testés en association avec l'azacitidine chez ces patients, mais aucun à ce jour n'a démontré qu'il pouvait améliorer la survie par rapport à l'azacitidine seule.

L'association azacitidine–vénétoclax

L'association azacitidine–vénétoclax (inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2) a montré, dans plusieurs études de phase précoce, des taux de réponse complète ou presque complète (RC/RCi) supérieurs à ceux observés avec l'azacitidine seule, notamment chez les patients présentant une blastose médullaire $\geq$ 10 %. Ces résultats ont conduit à l'essai de phase III VERONA, qui a confirmé une augmentation des taux de réponse et une réduction plus rapide de la blastose, sans démontrer de bénéfice significatif en survie globale, en partie en raison d'une toxicité hématologique et infectieuse accrue. En pratique, cette association est utilisée par certaines équipes comme stratégie de cytoréduction pré-allogreffe chez des patients sélectionnés, sous réserve d'une surveillance étroite et d'adaptations posologiques fréquentes liées aux cytopénies prolongées [29,30].

Chimiothérapie intensive ou CPX-351 (formulation liposomale de daunorubicine et de cytarabine encapsulée)

L'utilisation d'une chimiothérapie intensive de type anthracycline–cytarabine ou de CPX-351 peut être envisagée chez des patients jeunes, en bon état général, sans cytogénétique défavorable, avec un projet d'allogreffe rapide, notamment dans des formes avec net excès de blastes. Le CPX-351, qui a montré un bénéfice dans les LAM secondaires, peut ainsi être utilisé dans certains SMD à haut risque très proches du spectre des LAM, avec des résultats encourageants dans cette indication publiée par le GFM [31]. En l'absence de projet de greffe, la chimiothérapie intensive est cependant aujourd'hui rarement indiquée dans les SMD de haut risque, au profit de l'azacitidine, en raison de sa toxicité et de l'absence de bénéfice démontré en survie. [31].
Les hypométhylants oraux sont en cours d'essais cliniques dans les SMD de haut risque.

En pratique

En cas de SMD haut risque, l'allogreffe doit être discutée précocement chez les patients éligibles, en particulier en présence d'une blastose médullaire de 5–10 % ou d'une maladie évolutive. Chez les patients plus jeunes et/ou sans comorbidité majeure, la greffe est privilégiée si un donneur est disponible, *upfront* si possible ou après un traitement d'attente par AZA ou AZA-VEN selon la cinétique de la maladie ; chez les patients plus âgés ou comorbides, l'AZA reste le socle thérapeutique (± AZA-VEN selon tolérance), avec discussion individualisée de la greffe. Les modalités détaillées du parcours pré-greffe sont présentées dans le chapitre allogreffe.

Cas particulier des patients avec mutation TP53

Les SMD de haut risque avec mutation TP53, en particulier biallélique avec VAF élevée et caryotype complexe, ont un pronostic très défavorable, avec des réponses courtes sous AZA ou AZA-VEN [32]. Le GFM mène des essais cliniques combinant AZA et produits susceptibles notamment de réactiver la protéine p53 mutée. La greffe est généralement envisagée quand elle est possible, en sachant que le risque de rechute post-greffe reste très élevé.

Traitement des leucémies myélomonocytaires chroniques

Définition et diagnostic

Les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) sont des néoplasies myélomonocytaires caractérisées par une monocytose sanguine persistante, une atteinte médullaire myéloïde clonale et des signes variables de dysplasie et/ou de prolifération. Elles occupent une position intermédiaire entre les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les néoplasies myéloprolifératifs, avec un risque élevé de transformation en LAM.
Le diagnostic, selon la dernière classification OMS 2022, repose sur :

- une monocytose persistante $\geq$ 0,5–1 g/L représentant $\geq$ 10 % des leucocytes, sur au moins trois mois ; à noter qu'auparavant la classification OMS considérait comme limite inférieure de monocytose 1 g/L, représentant au moins 10 % des leucocytes, l'inclusion des patients ayant des monocytes entre 0,5 et 1 g/L restant discutée ;
- l'exclusion des causes réactionnelles de monocytose ;
- la mise en évidence d'une hémopathie myéloïde clonale (dysplasie, anomalies cytogénétiques ou mutations récurrentes, par exemple *TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1*) ;
- l'absence de critères de néoplasie myéloproliférative classique.

La cytométrie en flux des monocytes sanguins, évaluant la répartition des sous-populations (classiques CD14++CD16−, intermédiaires, non classiques), est devenue un outil important : un excès de monocytes classiques est très évocateur de LMMC et aide au diagnostic différentiel des monocytoses chroniques.
Parfois, on peut retrouver un infiltrat mastocytaire médullaire associé aux LMMC, auquel cas, un dosage de la tryptase sérique et recherche de la mutation de c-kit en ddPCR peuvent être

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

complétés pour rechercher une mastocytose associée à une hémopathie (le plus fréquent étant la LMMC).
Différentes formes de LMMC ont été historiquement décrites en se basant sur le taux de leucocytes circulants (type myélodysplasique [MD] si leucocytes < 13 g/L, type myéloprolifératif [MP] de moins bon pronostic si ≥ 13 g/L) et le pourcentage de blastes médullaires (LMMC-1 si < 10 %, LMMC-2, de moins bon pronostic, si 10–19 %).

Stratification pronostique

Plusieurs scores pronostiques spécifiques ont été développés pour la LMMC. Parmi eux, le score CPSS et son extension moléculaire CPSS-mol intègrent le pourcentage de blastes, le type de LMMC (dysplasique versus prolifératif), le caryotype et certaines mutations (*ASXL1*, *NRAS*, *SETBP1* et *RUNX1*) et permettent de distinguer des groupes de risque avec des survies et des risques de transformation très différents [16]. Le score iCPSS incluant les mutations de *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *RUNX1*, *SETBP1*, *STAG2*, *TET2*, *TP53* et *U2AF1*, publié récemment, intègre un nombre plus élevé de mutations et affine encore le pronostic (https://icpss-risk.com/).
La stratification pronostique est essentielle pour :

- guider l'intensité du traitement (soins de support seuls versus agents hypométhylants versus greffe) ;
- identifier les patients candidats à des essais cliniques ;
- discuter l'allogreffe de CSH chez les patients de haut risque.

Principes de traitement

Le traitement des LMMC doit tenir compte [33,34] (*figure 4*) :

- de la présentation clinique (dysplasique avec cytopénies, ou proliférative avec hyperleucocytose, splénomégalie, symptômes généraux) ;
- du risque pronostique (scores CPSS/CPSS-mol) ;
- de l'âge physiologique, des comorbidités et des préférences du patient.

Les grands objectifs thérapeutiques sont :

- contrôler les cytopénies et/ou la composante proliférative ;
- prévenir les complications (infections, événements thrombo-hémorragiques, symptômes liés à la masse tumorale) ;
- réduire le risque de transformation en LAM et amener les patients éligibles à la greffe dans de bonnes conditions.

Traitement des LMMC de faible risque

Une large proportion de patients atteints de LMMC ne présente pas de cytopénie majeure ni de myéloprolifération. Ces patients, en l'absence d'excès de blastes médullaires, sont généralement surveillés sans traitement. Au vu des données sur les conséquences néfastes d'une hématopoïèse clonale TET2 (présente dans deux tiers des LMMC) sur la mortalité cardiovasculaire

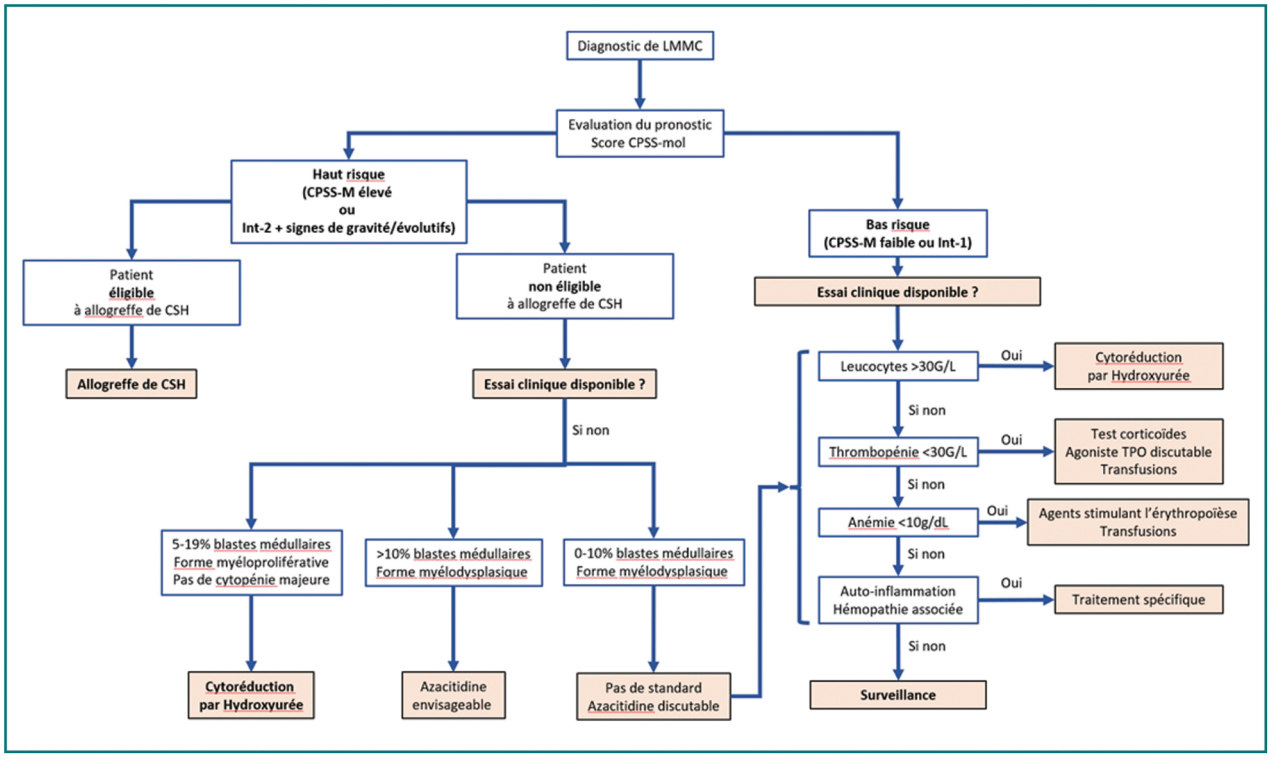


FIGURE 4
Traitement des LMMC

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

notamment, une vigilance particulière aux facteurs de risque cardiovasculaire est préconisée. L'hyperuricémie, fréquente, ne doit pas non plus être négligée.

Traitement des cytopénies chez les patients atteints de LMMC de faible risque

Traitement de l'anémie : la prise en charge de l'anémie des patients LMMC est calquée sur celle des patients SMD de faible risque (cf. chapitre « Traitement des SMD de faible risque »). Il n'existe pas d'étude randomisée évaluant l'intérêt d'un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) dans la LMMC mais des données rétrospectives soutiennent l'utilisation d'ASE chez les patients avec LMMC de faible risque avec anémie symptomatique. En l'absence de possibilité ou d'efficacité d'un traitement par ASE, la seule solution reste le recours aux transfusions itératives de globules rouges avec les mêmes consignes que chez les patients SMD.

Traitement de la thrombopénie : un traitement est envisagé lorsque le nombre de plaquettes devient inférieur à 30×10^9/L ou en cas de saignement. Plusieurs particularités propres aux patients atteints de LMMC peuvent expliquer en partie la thrombopénie et moduler sa prise en charge : hypersplénisme en cas de splénomégalie ou composante périphérique de la thrombopénie par mécanisme auto-immun (à suspecter en cas de thrombopénie sévère isolée et d'apparition rapide). Dans cette dernière situation, une corticothérapie d'épreuve peut être tentée, parfois avec succès. L'utilisation d'agoniste de la thrombopoïétine (TPO), en particulier l'eltrombopag, est à réserver aux situations de saignement grave ou de chirurgie programmée en raison d'une durée de réponse limitée. Une composante thrombopathique peut souvent majorer le risque hémorragique. Par ailleurs, les recommandations concernant la transfusion de plaquettes sont similaires à celles des patients avec SMD.

Traitement de la myéloprolifération (incluant la splénomégalie) et des signes généraux dans le LMMC de faible risque

Traitement de l'hyperleucocytose : l'hydroxyurée (HU) à faible dose (généralement débutée à 0,5–1 gramme par jour) reste le traitement de référence du traitement des patients atteints de LMMC-MP ou des formes de LMMC avec organomégalie, notamment splénomégalie. Comme il n'existe pas d'étude évaluant l'intérêt de débuter l'HU en fonction d'un seuil de leucocytes spécifique, débuter un traitement par HU nécessite une évaluation du bénéfice attendu par rapport à une possible aggravation des cytopénies. Toutefois, il est communément admis de débuter l'HU si les leucocytes sont ≥ 30 g/L (sans que l'on sache quel seuil de leucocyte il sera utile d'atteindre). L'HU doit être réduite ou interrompue en cas d'apparition ou d'aggravation de la dépendance aux transfusions.

Traitement de la splénomégalie et des manifestations générales : en cas de splénomégalie majeure ou symptomatique, ou en présence d'une autre atteinte extramédullaire (cutanée [qui devra être biopsiée, compte tenu du nombre élevé de diagnostics différentiels, notamment histiocytaires] ou séreuse), un traitement peut être débuté. Les symptômes généraux, plus fréquemment retrouvés dans le cadre d'une LMMC type MP, de même que des manifestations dites auto-inflammatoires ou auto-immunes peuvent faire débuter un traitement spécifique de l'hémopathie pour soulager ces symptômes ou des thérapies à visée anti-inflammatoire (corticothérapie, voire ruxolitinib au cas par cas chez des patients symptomatiques en échec de thérapie standard, idéalement dans le cadre d'essais cliniques).

Prise en charge des LMMC de haut risque

Greffe de CSH allogénique

L'allogreffe reste le seul traitement potentiellement curatif de la LMMC et doit être discutée systématiquement chez les patients éligibles ; les modalités pratiques et les indications détaillées sont présentées dans le chapitre allogreffe.

Traitements par chimiothérapie intensive

Une chimiothérapie intensive (de type LAM) n'est pas recommandée chez les patients atteints de LMMC en raison d'une efficacité limitée et de courte durée au prix d'une toxicité hématologique importante.

Agents hypométhylants ou cytoréduction par hydroxyurée (HU) ?

En France et en Europe, l'azacitidine (AZA) n'a une AMM que pour le traitement des patients atteints de LMMC-2 type MD (c'est-à-dire avec > 9 % blastes médullaires et des leucocytes $< 13 \times 10^9$/L).

Des essais de phase 2 ont depuis permis d'explorer spécifiquement l'activité de l'AZA dans les LMMC et retrouvent un taux de réponse global d'environ 50 %, dont 10–30 % de rémissions complètes, et une survie globale médiane de douze à 30 mois au prix d'une toxicité hématologique de grade 3/4 dans 15 % à 55 % des cas et jusqu'à 15 % d'infections. Une étude rétrospective internationale sur une large cohorte de plus de 900 patients atteints de LMMC a suggéré l'intérêt des hypométhylants (AZA ou décitabine) en termes de survie globale par rapport à l'HU (ou à la chimiothérapie intensive) dans les LMMC de haut risque.

Un essai de phase 3 randomisé a été mené à l'échelle européenne chez des patients LMMC de type MP de haut risque pour comparer la décitabine (DAC, qui n'a pas d'AMM en France) à l'hydroxyurée comme traitement de première ligne. Cette étude a inclus 170 patients porteurs de LMMC-MP à des stades avancés (> 90 % de risque intermédiaire-2 ou élevé selon le CPSS-mol) [35]. Malgré un taux de réponse globale plus important sous DAC (63 % versus 35 % avec HU), cette étude n'a pas démontré d'avantage en survie sans progression de l'administration de DAC en première ligne. En effet, la réduction du risque de progression sous DAC était compensée par un surcroît de décès sans progression (toxicité plus importante du bras DAC). Ces résultats, issus d'une étude spécifiquement dédiée et à la

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

méthodologie robuste, remettent en cause le recours systématique aux agents hypométhylants dans les LMMC de type MP en première ligne, et une cytoréduction par HU reste donc pertinente chez ces patients.
Toutefois, compte tenu du taux accru de réponse médullaire, un traitement hypométhylant reste conseillé avant allogreffe chez un patient avec excès de blastes. Des essais non randomisés d'addition du venetoclax sont en cours, mais les premiers résultats rapportés suggèrent de restreindre cette approche très myélosuppressive à des essais cliniques. L'utilisation des agents hypométhylants, et en particulier de l'AZA, reste sinon limitée aux formes de haut risque avec excès de blastes médullaires d'au moins 10 %. L'utilisation hors AMM de l'AZA dans d'autres situations reste sujette à caution en l'absence d'étude spécifiquement dédiée ou de biomarqueur robuste prédictif de la réponse mais peut être envisagée après discussion des bénéfices/risques attendus avec le patient.

Autres traitements et pistes pour de nouveaux médicaments

Peu d'essais de phase I/II explorent des agents innovants spécifiquement chez les patients atteints de LMMC. L'inclusion des patients LMMC dans des essais cliniques spécifiquement dédiés est fortement encouragée à toutes les étapes de la maladie.

Conclusion

L'amélioration de la compréhension de la biologie de la LMMC ne s'est pas encore traduite par l'apparition de traitements efficaces. Toutefois, l'amélioration des procédures d'allogreffe et une meilleure sélection des patients pouvant en bénéficier doivent faire systématiquement évoquer cette procédure à but curatif chez tous les patients de moins de 70 voire 75 ans.
En l'absence d'allogreffe, la prise en charge reste mal codifiée et est souvent issue de recommandations reposant sur des avis d'experts et/ou des extrapolations des lignes directrices des SMD. Sauf avant allogreffe, la place des hypométhylants reste à déterminer dans cette maladie, l'HU demeurant un traitement de référence des formes prolifératives à ce jour. Une grande majorité des décès n'est pas imputable à une transformation en LAM, hormis les cas de LMMC de haut risque. Ce constat impose un objectif de prise en charge visant à traiter les symptômes et à limiter les complications.

Pathologies dysimmunitaires et auto-inflammatoires associées aux SMD - le cas du syndrome VEXAS

Dans 15 % des cas environ, les SMD et LMMC sont associés à des pathologies dysimmunitaires ou auto-inflammatoires souvent atypiques, survenant de façon volontiers concomitante. Ces SMD et LMMC sont très souvent associés à des mutations somatiques comme *TET2, IDH1* et *IDH2* qui contribueraient aux 2 pathologies, qui répondent volontiers toutes 2 à un traitement cytoréducteur comme l'AZA, voire à des inhibiteurs d'IDH1 ou IDH2. Nous limiterons l'analyse aux formes avec syndrome de VEXAS (qui fait l'objet d'un PNDS en cours de parution au niveau national).

Contexte et lien avec les SMD

Le syndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*) est une entité récemment décrite, liée à des mutations somatiques du gène *UBA1*, localisé sur le chromosome X. Il se caractérise par l'association de manifestations auto-inflammatoires systémiques et de cytopénies (fréquemment une anémie macrocytaire) fréquemment en lien avec une hémopathie myéloïde (le plus souvent un SMD, et de façon plus exceptionnelle une LMMC ou autre néoplasie myéloïde).
Les manifestations hématologiques peuvent aller d'une hématopoïèse clonale avec cytopénies à un SMD constitué, le plus souvent de bas risque. Dans ce contexte, le syndrome VEXAS s'inscrit dans le champ des hémopathies myéloïdes, et la prise en charge doit être coordonnée entre hématologues et internistes/rhumatologues.

Tableau clinique et diagnostic

Le tableau clinique associe typiquement :
- fièvre ou syndrome inflammatoire persistants ;
- atteintes cutanées, pulmonaires, chondrites, vascularites ou autres manifestations systémiques ;
- cytopénies (l'anomalie la plus constante est une anémie macrocytaire (87 à 100 % des cas), thrombopénie, parfois monocytopénie) et moelle riche avec vacuoles cytoplasmiques dans les précurseurs myéloïdes et érythroïdes.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation somatique pathogène de *UBA1*, le plus souvent chez des patients de sexe masculin (du fait de la localisation sur le chromosome X), la plupart du temps associée à une charge allélique élevée. Au niveau médullaire, la vacuolisation des progéniteurs myéloïdes et érythroïdes, bien que non spécifique, est un signe caractéristique du VEXAS, surtout lorsqu'elle touche les formes précoces (myéloblastes, promyélocytes, proérythroblastes), avec une prédominance myéloïde, un nombre élevé de vacuoles par cellule et une forte proportion de cellules vacuolisées. Un seuil $\geq$ 10 % de progéniteurs granuleux multivacuolés avec au moins deux vacuoles est proposé comme critère simple d'orientation. Selon les critères de l'OMS, environ 20 à 50 % des patients atteints de VEXAS présentent un SMD associé, principalement sous forme de dysplasie unilignée ou multilignée. Les formes avec excès de blastes ou sidéroblastes en couronne demeurent exceptionnelles. Chez un patient suivi pour SMD/LMMC avec manifestations auto-inflammatoires inexpliquées et vacuoles médullaires, la recherche d'une mutation *UBA1* doit être systématiquement proposée.
Nous soulignons ici dans ce chapitre, les particularités liées à la prise en charge du syndrome de VEXAS sans SMD sous-jacent. Si

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

le syndrome de VEXAS s'accompagne d'un SMD, on préconise une prise en charge du SMD selon les recommandations du GFM avec la particularité de traiter en plus les symptômes liés au syndrome de VEXAS.

Principes de traitement

La prise en charge vise à contrôler [36] (*figure 5*) :

- les manifestations auto-inflammatoires (i.e. douleurs, fièvre, atteinte d'organes, altération de l'état général) ;
- les cytopénies et l'éventuelle progression hématologique (CHIP/CCUS, SMD, LMMC, très rarement LAM).

Plusieurs classes thérapeutiques sont utilisées :

- corticostéroïdes sont habituellement efficaces, mais s'accompagnent le plus souvent d'une corticodépendance pouvant être à un niveau élevé et avec les risques habituels à long terme
- traitements immunosuppresseurs classiques (méthotrexate, mycophénolate, etc.) sont le plus souvent inefficaces et ne sont pas proposés actuellement
- inhibiteurs de JAK, en particulier le ruxolitinib, ont montré une efficacité clinique supérieure aux autres JAKi dans des séries rétrospectives, avec une amélioration des symptômes inflammatoires et une réduction de la corticodépendance [37] ;
- biothérapies ciblant les cytokines (anti-IL-6, anti-IL-1, autres) peuvent être utilisées, seules ou en association, selon le profil inflammatoire et les comorbidités, dans le cadre des recommandations internationales récentes [38].

Azacitidine et traitement hématologique

Dans les formes associées à un SMD, en particulier de haut risque ou avec cytopénies significatives, l'azacitidine représente une option centrale. Dans une large série rétrospective (FRENVEX), l'azacitidine a permis un contrôle de l'inflammation chez environ 60 % des patients, avec une indépendance transfusionnelle en globules rouges dans environ deux tiers des cas [39]. Contrairement à la plupart des biothérapies purement anti-inflammatoires, des réponses moléculaires ont été observées sous azacitidine, avec une réduction significative de la fréquence allélique de la mutation *UBA1* chez une proportion importante de patients. Néanmoins, la plupart des malades rechutent après l'arrêt, ce qui plaide pour une durée de traitement prolongée chez les répondeurs, en l'absence de toxicité limitante.

En pratique, l'azacitidine est à considérer :

- après échec ou intolérance des stratégies anti-inflammatoires et ciblées ;

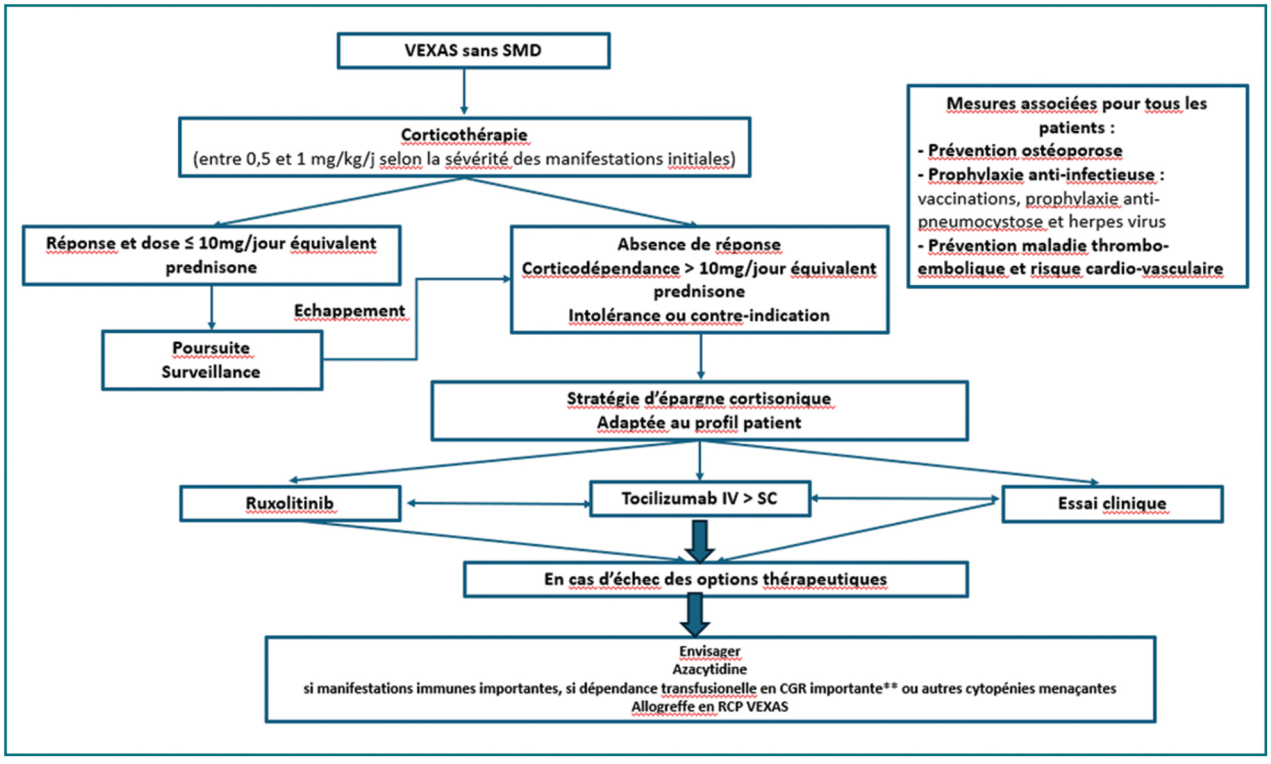


FIGURE 5

Prise en charge du VEXAS sans SMD

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

- ou plus précocement en présence d'un SMD de haut risque et/ou de cytopénies majeures.

Le schéma d'administration est identique à celui utilisé dans les SMD (75 mg/m^2/j pendant sept jours tous les 28 jours).

Autres options hématologiques et greffe

Des données préliminaires suggèrent un intérêt possible du luspatercept pour corriger l'anémie chez certains patients VEXAS avec cytopénies érythroïdes, mais ces résultats restent encore limités [40]. Il n'existe pas à ce jour de données robustes sur l'utilisation du G-CSF ou des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine pour la gestion des neutropénies ou thrombopénies, ne permettant pas de formuler de recommandations spécifiques.

En cas d'échec des différentes options thérapeutiques et chez les patients éligibles sur le plan général, une allogreffe de CSH peut être envisagée comme stratégie potentiellement curative. Cette décision doit être discutée au cas par cas, idéalement en RCP nationale (MINHEMON), en intégrant la sévérité de la maladie inflammatoire, le statut hématologique (SMD de haut risque, LAM) et le risque de toxicité.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les SMD (chapitre validé par la SFGM-TC)

Principes généraux et indications

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour le seul traitement potentiellement curatif des SMD. Sa mise en œuvre doit toutefois tenir compte du risque de toxicité et de mortalité liée à la procédure en fonction de l'âge physiologique et des comorbidités du patient. Si plusieurs essais prospectifs ont démontré un avantage de survie globale significatif pour les patients âgés jusqu'à 75 ans, atteints de SMD de « haut risque » selon le score IPSS (Int-2 et élevé) [41,42], l'indication de greffe peut aussi intégrer les scores plus récents tels que l'IPSS-R et l'IPSS-M. Ainsi, de larges études rétrospectives ont observé une amélioration de l'espérance de vie pour les patients atteints de SMD et allogreffés lorsque l'IPSS-R est « élevé » ou « très élevé » ou lorsque l'IPSS-M est « modérément élevé », « élevé » ou « très élevé ». Les données moléculaires sont prédictives du devenir post-greffe. À noter que si l'avantage de la greffe pour les patients avec un score IPSS-M très haut risque et mutation TP53 est considérablement impacté par la rechute post-greffe avec une survie globale à trois ans de l'ordre de 20 %, l'intérêt de la greffe dans les SMD 5q- semble important lors de l'apparition de mutation TP 53 bi-allélique ou TP53 mono-allélique avec VAF $\geq$ 20 %.

L'allogreffe pour les patients atteints de SMD dits de « faible risque » (soit un score IPSS < 1,5), doit être discutée au cas par cas, avec la prise en compte de cytopénies menaçantes $\pm$ réfractaires aux traitements $\pm$ la cinétique évolutive des besoins transfusionnels et/ou avec un score IPSS-R ou IPSS-M qui reclasse le patient en haut risque. Une étude prospective française (NCT02757989) proposant la greffe dans ce contexte très particulier, n'a pas identifié un avantage significatif pour les patients greffés, même si les effectifs réduits de l'étude ont pu limiter la puissance statistique [43].

Ainsi, la décision d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être prise en RCP spécialisée. L'évaluation de la faisabilité de la greffe, les préférences du patient, la disponibilité d'un donneur, la possibilité d'un traitement de cytoréduction préalable (lorsque la blastose est supérieure à 10–15 %) et les données récentes moléculaires doivent être intégrées pour chaque patient.

Évaluation pré-greffe

Avant d'envisager une allogreffe, une évaluation complète est nécessaire :

- âge chronologique jusqu'à 75 ans et surtout âge physiologique ;
- score de comorbidités (cardiovasculaires, pulmonaires, hépatiques, rénales, métaboliques) : des évaluations multi-organes sont disponibles basées sur l'âge physiologique, le HCT-CI, Karnofsky et les évaluations multi-domaines couramment utilisés en gériatrie ;
- statut fonctionnel et autonomie ;
- analyse détaillée du risque hématologique (IPSS-R, IPSS-M, caryotype, mutations à haut risque, surtout *TP53*) ;
- statut infectieux, état nutritionnel et support social.

La disponibilité d'un donneur (familial HLA identique, donneur non apparenté, donneur haplo-identique ou sang de cordon) fait partie intégrante de la décision, ainsi que le délai réaliste d'accès à la greffe. Tout donneur est envisageable. Même si la mortalité liée à la toxicité de la greffe (NRM) semble supérieure dans les greffes réalisées avec un donneur alternatif (haplo-identique ou non apparenté avec 1 ou 2 disparités HLA), une moindre incidence de rechute aboutit à une survie globale similaire sur les grandes séries rétrospectives.

Moment optimal de la greffe

Aucune étude prospective randomisant le traitement pré greffe versus l'absence de traitement pré-greffe n'est disponible. Toutefois, il a été montré que le risque de rechute post-greffe de la maladie augmente significativement lorsque celle-ci est en progression pré-greffe et la transformation en leucémie aiguë est non compatible avec une greffe sans traitement préalable. Ainsi, pour les patients atteints de SMD de « haut risque », une greffe précoce est généralement recommandée dès que l'état général et la logistique le permettent. Les grandes études rétrospectives montrent une perte d'espérance de survie en cas de décalage de l'allogreffe pour les patients SMD à haut risque (avec ou sans mutation de TP53). En l'absence de donneur rapidement disponible, un traitement pré-greffe est discuté dans l'objectif de limiter la progression de la maladie pré-greffe, le recours aux traitements disponibles (azacytidine) ou évalués dans de petites cohortes prospectives comme

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Park S, et al. Recommandations du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) - Approche diagnostique et prise en charge des syndromes myélodysplasiques, des leucémies myélomonocytaires chroniques et du syndrome VEXAS. Bull Cancer (2026), https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2026.08.009

l'association de l'azacytidine avec du vénétoclax (essai VERONA), selon la cinétique de la maladie et les cytopénies, ou l'administration de CPX-351 (essai de phase II du GFM) peuvent s'envisager en fonction de l'état général du patient et des caractéristiques de la maladie. AZA-VEN est de plus en plus préféré par de nombreuses équipes par rapport à AZA seule, car capable d'induire plus de réductions blastiques et dans des délais plus courts. La blastose médullaire > 5 %, ce d'autant que la maladie est stable, ne représente pas une contre-indication à l'allogreffe. L'objectif est d'aborder la greffe avec une maladie idéalement contrôlée (blastose médullaire < 10–15 %, cytopénies stabilisées) sans exposer inutilement à des traitements intensifs [41].

Dans les LMMC, l'absence de traitement préalable à la réalisation d'une allogreffe de CSH est recommandée (sauf en cas de maladie prolifératives rapidement évolutive ou en cas d'excès de blastes médullaires > 10–15 %). En cas de volumineuse splénomégalie en pré-greffe (> 20 cm de débord costal), une splénectomie ou une irradiation splénique sont recommandées pour faciliter la prise de greffe.

Stratégies de conditionnement

Les conditionnements d'intensité réduite sont devenus la modalité la plus fréquente de greffe dans les SMD, permettant d'élargir l'indication à des patients plus âgés ou comorbides. Parmi eux, les schémas à base de tréosulfan–fludarabine ont montré des résultats au moins comparables, voire meilleurs, que ceux à base de busulfan–fludarabine dans plusieurs séries, avec un profil de tolérance jugé favorable [44].

D'autres conditionnements d'intensité réduite, utilisant du melphalan ou l'adjonction de thiotépa, ont démontré leur faisabilité dans des études non randomisées et peuvent être utilisés selon les pratiques de centre et le profil du patient.

Le choix du conditionnement doit intégrer l'âge, les comorbidités, le type de donneur et le risque de rechute (caryotype, mutations somatiques, blastose pré-greffe).

Prévention et prise en charge de la rechute post-greffe

La rechute post-greffe reste une cause majeure d'échec de la procédure, particulièrement pour les SMD de haut risque. Plusieurs stratégies ont été explorées pour réduire ce risque : maintenance par agents hypométhylants, DLI (injections de lymphocytes du donneur ou « *donor lymphocyte infusions* ») prophylactiques ou pré-emptives, et autres maintenances dans le cadre d'essais cliniques.

Un traitement de maintenance par agent hypométhylant après greffe n'a pas, à ce jour, démontré de bénéfice clair en survie globale ou sans progression dans une étude randomisée de grande taille, et ne peut pas être recommandé en routine.

De même, l'utilisation systématique de DLI prophylactiques n'a pas montré d'amélioration nette de la survie sans progression dans les SMD et reste à réserver à des situations sélectionnées ou à des protocoles. Des approches de maintenance ou de traitement pré-emptif guidées par la maladie résiduelle minimale (MRD) moléculaire sont en cours d'évaluation et peuvent être proposées dans le cadre d'essais, mais ne sont pas encore standardisées pour une utilisation de routine.

Synthèse pratique

L'allogreffe doit être envisagée chez tout patient atteint de SMD de « haut risque » selon IPSS ou « faible risque » avec des facteurs défavorables (IPSS-M > 0), en tenant compte de l'âge physiologique, des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur.

Le moment de la greffe doit être discuté individuellement, en évitant à la fois un retard excessif et une intensification injustifiée chez des patients non éligibles.

Les conditionnements d'intensité réduite, constituent une option privilégiée pour la majorité des patients.

La maintenance systématique post-greffe par agent hypométhylant ou DLI n'est pas recommandée en pratique courante, mais des approches personnalisées peuvent être discutées au cas par cas ou dans le cadre d'essais cliniques.

Conclusion

La prise en charge des SMD, des LMMC et du syndrome VEXAS repose aujourd'hui sur une intégration fine des données cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, permettant une stratification pronostique plus précise et une individualisation des stratégies thérapeutiques.

Les scores intégrant la génétique (IPSS-M, scores spécifiques LMMC, outils CHIP/CCUS) doivent progressivement être intégrés en routine pour guider le choix entre surveillance, traitements médicamenteux, inclusion en essai et greffe allogénique.

L'organisation du parcours de soins autour de centres experts, de RCP dédiées (SMD/LMMC, hémato-oncogénétique, VEXAS) et de collaborations étroites avec les disciplines partenaires (génétique, cardiologie, médecine interne, gériatrie) est essentielle pour assurer l'équité d'accès au diagnostic et aux traitements complexes, notamment la greffe.

Le rôle des réseaux (GFM, MINHEMON, FRENVEX) et des associations de patients comme CCM, MDS Alliance est important pour diffuser les bonnes pratiques, harmoniser les conduites à tenir et améliorer l'information et l'accompagnement des patients et de leurs proches.

Enfin, le nombre relativement limité d'innovations thérapeutiques (agents ciblant l'érythropoïèse, inhibiteurs de télomérase, nouvelles combinaisons hypométhylants/anti-BCL-2, traitement du VEXAS) impose de favoriser l'inclusion dans des essais cliniques et des registres nationaux, afin de générer des données en vie réelle et d'ajuster régulièrement ces recommandations.

L'objectif commun reste de proposer une prise en charge plus homogène, fondée sur les preuves disponibles mais adaptable

ARTICLE IN PRESS

aux réalités du terrain, tout en préservant la qualité de vie des patients tout au long de leur parcours.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs ont été invités à déclarer l'ensemble de leurs liens d'intérêts au cours des dernières années avec des entreprises du secteur de la santé, qu'ils soient ou non directement en lien avec le sujet des présentes recommandations.
Les auteurs suivants déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts: Valérie Bardet, Nicolas Chapuis, Sophie Dimicoli-Salazar, Michaela Fontenay, Olivier Kosmider, Pierre Peterlin, Odile Rauzy, Aline Renneville, José-Miguel Torregrosa-Diaz, Fatiha Chermat.
Thomas Cluzeau déclare des activités de recherche clinique avec Novartis, BMS, Amgen, Syros, Arog, Takeda, Servier, Janssen et Keros, des participations à des advisory boards pour BMS, Abbvie, Jazz Pharma, Novartis, Servier et Arog, des activités d'éducation pour Novartis, BMS, Jazz Pharma, Servier et Incyte, ainsi que des participations à des congrès financées par Pfizer, BMS, Novartis, Abbvie et Servier.
Pierre Fenaux déclare des honoraires ainsi que, en tant que président du GFM, des subventions de recherche de la part de BMS, Servier et Abbvie.
Emmanuel Gyan déclare des participations à des congrès (Gilead-Kite, Abbvie), des financements de recherche (Novartis, AstraZeneca), des honoraires (J&J, Astellas, Gilead-Kite, BMS, Sanofi, Servier, Abbvie), ainsi que d'autres financements provenant de Takeda, GSK, BeOne, Novartis, Pfizer, Incyte, Astellas, BMS, Sanofi, Chugai Pharma France, AstraZeneca, Lilly, Recordati Rare Diseases, Lipomed et Orkyn.
Maël Heiblig déclare des activités de conseil/expertise (Blueprint, Servier, BMS/Celgene, Astellas, GSK, Sobi, Abbvie) et des activités d'orateur (Abbvie, Astellas, Blueprint, Servier, BMS/Celgene, GSK), sans lien d'intérêt en rapport avec le sujet du manuscrit.
Raphaël Itzykson déclare des honoraires et financements de recherche (au GFM) avec Abbvie et Novartis, ainsi que des honoraires avec BMS et Servier.
Arsène Mekinian déclare être investigateur d'essais cliniques financés par Celgene, Roche et Chugai (promotion AP-HP et Hôpital des 15-20), ainsi que des prises en charge de congrès et des honoraires d'expertise de la part de LFB, Sanofi, Shire, Chugai, Takeda, Novartis et Celgene.
Sophie Park déclare des liens avec BMS et Janssen.
Orianne Wagner-Ballon déclare ne pas avoir de lien d'intérêts en relation avec cet article, toutefois, elle est co-inventrice d'un brevet européen (European patent 14 305 755.2) portant sur la caractérisation phénotypique des sous-populations circulantes dans la LMMC.
Christophe Willekens déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec le sujet du manuscrit.
Les autres auteurs (Lionel Adès, Evelyne Chartier, Thibault Comont, Maud D'Aveni-Piney, Marie-Anne Hospital, Mathieu Meunier, Jean-Baptiste Micol, Marie Robin, Marie Sébert) n'ont pas répondu à ce jour à la sollicitation relative aux déclarations de liens d'intérêts.

Remerciements : nous tenons à remercier Mme Fatiha Chermat pour la relecture du manuscrit.

Références

[1] Auger N, Douet-Guilbert N, Quessada J, Theisen O, Lafage-Pochitaloff M, Troadec MB. Cytogenetics in the management of myelodysplastic neoplasms (myelodysplastic syndromes, MDS): Guidelines from the groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). Curr Res Transl Med 2023;71(4):103409.
[2] Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. NEJM Evid 2022;1(7). EVIDoa2200008.
[3] Bardet V, Wagner-Ballon O, Guy J, Morvan C, Debord C, Trimoreau F, et al. Multicentric study underlining the interest of adding CD5, CD7 and CD56 expression assessment to the flow cytometric Ogata score in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica 2015;100(4):472–8.
[4] Mathis S, Chapuis N, Debord C, Rouquette A, Radford-Weiss I, Park S, et al. Flow cytometric detection of dyserythropoiesis: a sensitive and powerful diagnostic tool for myelodysplastic syndromes. Leukemia 2013;27(10):1981–7.
[5] Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, Bencheikh L, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2015;125(23):3618–26.
[6] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36(7):1703–19.
[7] Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin M, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. NEJM Evid 2023;2(5). EVIDoa2200310.
[8] Xie Z, Komrokji R, Al Ali N, Regelson A, Geyer S, Patel A, et al. Risk prediction for clonal cytopenia: multicenter real-world evidence. Blood 2024;144(19):2033–44.
[9] Gu M, Kovilakam SC, Dunn WG, Marando L, Barcena C, Mohorianu I, et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. Nat Genet 2023;55(9):1523–30.
[10] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377(2):111–21.
[11] Peffault de Latour R, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. Blood 2016;127(24):2971–9.
[12] Gurnari C, Makishima H, Durmaz A, Attardi E, Saiki R, Bataller A, et al. DDX41-mutant myeloid neoplasms defy current prognostic schemes and require a dedicated risk scoring system: a multicenter, retrospective study. Leukemia 2026;40(1):178–87.
[13] Hamilton KV, Maese L, Marron JM, Pulsipher MA, Porter CC, Nichols KE. Stopping leukemia in its tracks: Should preemptive hematopoietic stem-cell transplantation be offered to patients at increased genetic risk for acute myeloid leukemia? J Clin Oncol 2019;37(24):2098–104.
[14] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140(12):1345–77.
[15] 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(12):2454–65.
[16] Elena C, Galli A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2016;128(10):1408–17.
[17] Lanino L, Hunter AM, Gagelmann N, Robin M, Dall'Olio D, Flamigni A, et al. Molecular-based ecosystem to improve personalized medicine in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 2026. http://doi.org/10.1200/JCO-25-02116.
[18] Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, Stahl M, Adès L, Borate U, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. Blood 2023;141(17):2047–61.
[19] Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood 2019;133(10):1020–30.

[20] Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-alpha in anemic patients with low-risk MDS. Leukemia 2018;32(12):2648–58.

[21] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2020;382(2):140–51.

[22] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept *versus* epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023;402(10399):373–85.

[23] Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Sekeres MA, Fenaux P, DeZern AE, et al. Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. Blood 2022;140(20):2170–4.

[24] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011;118(14):3765–76.

[25] Díez-Campelo M, López-Cadenas F, Xicoy B, Lumbreras E, González T, Del Rey González M, et al. Low dose lenalidomide versus placebo in non-transfusion dependent patients with low risk, del(5q) myelodysplastic syndromes (SintraREV): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol 2024;11(9):e659–70.

[26] Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, Sekeres MA, Savona MR, Madanat YF, et al. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2024;403(10423):249–60.

[27] Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low- to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. Ann Intern Med 2020;172(8):513–22.

[28] 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(3):223–32.

[29] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383(7):617–29.

[30] Garcia-Manero G, Platzbecker U, Fenaux P, Roboz GJ, Fong CY, Hus M, et al. Subgroup analyses from the randomized, phase 3 VERONA study of venetoclax with azacitidine versus placebo with azacitidine in patients with treatment-naïve, intermediate and higher-risk myelodysplastic syndromes. 67th American Society of Hematology Annual Meeting; 2025 Dec 6-9; Orlando (FL), USA. Abstract 235.

[31] Peterlin P, Le Bris Y, Turlure P, Chevallier P, Ménard A, Gourin MP, et al. CPX-351 in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol 2023;10(7):e521–9.

[32] Pollyea DA, Pratz KW, Wei AH, Pullarkat V, Jonas BA, Recher C, et al. Outcomes in patients with poor-risk cytogenetics with or without TP53 mutations treated with venetoclax and azacitidine. Clin Cancer Res 2022;28(24):5272–9.

[33] Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. Hemasphere 2018;2(6):e150.

[34] Chan O, Renneville A, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management. Leukemia 2021;35(6):1552–62.

[35] Itzykson R, Santini V, Thepot S, Ades L, Chaffaut C, Giagounidis A, et al. Decitabine versus hydroxyurea for advanced proliferative chronic myelomonocytic leukemia: results of a randomized phase III trial within the EMSCO Network. J Clin Oncol 2023;41(10):1888–97.

[36] Mekinian A, Georgin-Lavialle S, Ferrada MA, Savic S, Koster MJ, Kosmider O, et al. American College of Rheumatology Guidance Statement for Diagnosis and Management of VEXAS Developed by the International VEXAS Working Group Expert Panel. Arthritis Rheumatol 2026;78(3):509–22.

[37] Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mékinian A, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. Blood 2022;140(8):927–31.

[38] Hadjadj J, Nguyen Y, Mouloudj D, Bourguiba R, Heiblig M, Aloui H, et al. Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVEX. Ann Rheum Dis 2024;83(10):1358–67.

[39] Jachiet V, Kosmider O, Beydon M, Hadjadj J, Zhao LP, Grobost V, et al. Efficacy and safety of azacitidine for VEXAS syndrome: a large-scale retrospective study from FRENVEX. Blood 2025;146(12):1450–61.

[40] Heiblig M, Jachiet V, Hadjadj J, Zhao LP, Comont T, Lobbes H, et al. Efficacy of erythroid-stimulating agent and luspatercept in VEXAS syndrome: a multicenter retrospective study by the FRENVEX group. Hemasphere 2025;9(6):e70156.

[41] Kröger N, Sockel K, Wolschke C, Bethge W, Schlenk RF, Wolf D, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo Study). J Clin Oncol 2021;39(30):3318–27.

[42] Robin M, Porcher R, Adès L, Raffoux E, Michallet M, François S, et al. HLA-matched allogeneic stem cell transplantation improves outcome of higher risk myelodysplastic syndrome. A prospective study on behalf of SFGM-TC and GFM. Leukemia 2015;29(7):1496–501.

[43] Sébert M, Thepot S, Cluzeau T, Duployez N, Lefèbvre T, Chaffaut C, et al. Transplantation in patients with lower-risk MDS: a prospective phase 2 trial based on donor availability. Blood Adv 2026;10(2):494–504.

[44] Beelen DW, Stelljes M, Reményi P, Wagner-Drouet EM, Dreger P, Bethge W, et al. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: final analysis of a prospective randomized trial. Am J Hematol 2022;97(8):1023–34.