

Syndromes MyéloDysplasiques (SMD)

Critères de diagnostic, classification, stratégie de prise en charge



Pr Z. KACI,
Pr N. BOUDJERRA,
Service d'Hématologie,
CHU Béni Messous, Alger

Résumé

Le SMD est une maladie clonale avec transformation des cellules souches hématopoïétiques et prolifération, différenciation et apoptose anormales. Le SMD affecte le plus souvent les sujets âgés. Dans 90% des cas, les symptômes sont liés à une anémie au premier plan, cela explique la terminologie d'anémie réfractaire.

Le diagnostic est cytologique évoqué sur le frottis sanguin et confirmé par le myélogramme. Il existe deux classifications : FAB et OMS.

L'*International MDS Workshop* (IPSS) définit 4 groupes de risque : Risque faible, Intermédiaire 1, Intermédiaire 2 et Risque élevé.

L'évolution peut se faire dans 30 % des cas vers une leucémie aiguë. Le traitement comporte des soins de support, une chimiothérapie et une allogreffe de moelle osseuse.

Les décisions thérapeutiques sont basées sur l'âge, l'état général et les comorbidités du patient ainsi que sur l'échelle des risques (IPSS).

>>> Mots-clés :

Myéلودysplasie, cellules souches hématopoïétiques, insuffisance médullaire qualitative.

Introduction :



Les syndromes myéلودysplasiques sont des anomalies qualitatives et quantitatives du fonctionnement médullaire, se traduisant par des degrés divers d'hématopoïèse inefficace avec probabilité variable d'évolution en leucémie aiguë. Il s'agit de désordres clonaux. Ils sont caractérisés par l'existence d'anémie, de neutropénie, de thrombopénie, isolées ou diversement associées, contrastant avec une moelle normo ou hyper cellulaire.

Abstract

The Myelodysplastic syndrome (MDS) is a clonal disease with transformation of hematopoietic stem cells and proliferation, differentiation and apoptosis abnormal.

SMD affects most of the time the old subjects. In 90 % of the cases, the symptoms are bound to an anaemia in the foreground, it explains the terminology of refractory anaemia.

The diagnosis is cytological evoked on the blood smear and confirmed by Smear of bone marrow. There are two classifications FAB and WHO.

The international MDS Workshop (IPSS) defines 4 groups of risks: low risk, Intermediary 1, Intermediary 2 and high risk.

The evolution towards acute leukaemia is noted in 30 % of the cases. The treatment is symptomatic and specific. The therapeutic decisions are based on the age, the general state and the comorbidity of the patient as well as on the scale of the risks (IPSS).

>>> Key-words :

Myelodysplastic syndrome, hematopoietic stem cells

Épidémiologie :

Ces affections touchent principalement le sujet âgé avec une augmentation de fréquence après 65 ans et un âge moyen de 60 à 75 ans. Le sexe ratio est de 1. L'incidence est de 3-5 cas pour 100 000 habitants. Elle est de 20 cas/100 000 chez les patients de plus de 70 ans.

Syndromes myélodysplasiques primaires :

Les anomalies génétiques et épigénétiques semblent avoir une pertinence pathogénique.

Anomalies moléculaires

Type	Fréquence (%)
Anomalies chromosomiques	
Fréquentes : anomalies numériques ou structurelles : monosomie 7, 5q-, 7q-, 20q- ; trisomie 8, 14, ou 19 ; anomalies complexes, perte du chromosome X	40
Non fréquentes : translocations « typiques de la LAM » : t(6;9), t(8;21), inv(16) ou t(9;22) ; translocations t(1;3), t(5;12).	10
Anomalies génétiques	
Activation des oncogènes (N-ras, moins fréquemment K-ras, H-ras).	10-15
Mutations p53	5-10
Anomalies épigénétiques	
Hyperméthylation/ inactivation (par ex., p15)	40-70
Surexpression de bc12	30

Syndromes myélodysplasiques secondaires :

- Après une chimiothérapie (en particulier par agents alkylants).
- Rayonnements ionisants (radiothérapie, exposition aux radiations).
- Benzène et autres solvants organiques.
- Insecticides

Signes cliniques :

Les signes sont ceux d'une insuffisance médullaire. Dans 90% des cas, les symptômes sont liés à une anémie au premier plan, cela explique la terminologie d'anémie réfractaire. Les manifestations infectieuses ou hémorragiques sont souvent plus tardives. L'examen clinique est pauvre.

Signes biologiques :

On retrouve des anomalies quantitatives et qualitatives des éléments sanguins et médullaires.

Moelle osseuse	Sang
Lignée érythroïde : Dysérythroïde	
Mégaloblastose - de maturation nucléocytoplasmique - Fragmentation nucléaire - Multinucléarité - Cytoplasme irrégulier, Hyperplasie érythrocytaire	Anémie arégénérative normochrome macrocytaire.
Sidéroblastose : Coloration de Perls : Type 1 (1 à 5 granules) - Type 2 (5 à 10 granules) - Type 3 (en couronne)	Aniso-poikilocytose, ponctuation basophile
Microscopie électronique : fer augmenté dans les mitochondries.	
Lignée granulocytaire : Dysgranulopoïèse	
Anomalies de maturation de la lignée granuleuse (dégranulation des myélocytes et métamyélocytes, promyélocytes anormaux, excès de blastes et myéloblastes).	Polynucléaires dégranulés, un noyau segmenté (anomalie de Pelger acquise).
Lignée plaquettaire : Dismégacaryocytopoïèse	
	Thrombopénie.
Petits mégacaryocytes basophiles à noyau non lobulé (micromégacaryocytes)	Plaquettes géantes ou dégranulées.
Grands mégacaryocytes multinucléés	Anomalies fonctionnelles (agrégation)

La biopsie ostéomédullaire n'a pas d'utilité diagnostique.

Classification des SMD :

Classification FAB (French-American-British Cooperative Group, 1982) :

- AR	Anémie réfractaire
- ARSC	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
- AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
- AREB-T	AREB en transformation (en leucémie aiguë)
- LMMC	Leucémie chronique myélomonocytaire

Classification selon l'OMS (2001) :

- AR/ AR-SC	Anémie réfractaire (avec/sans sidéroblastes en couronne)
- CRDM/ CRDM-SC	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée (avec/sans sidéroblastes en couronne)
- AREB-1	Anémie réfractaire avec excès de blastes (5-9 %)
- AREB-2	Anémie réfractaire avec excès de blastes (10-19 %)
- 5q-	Syndrome 5q-
- Inclassée	Syndrome myélodysplasique, non classé.
- Maladies myélodysplasiques/ myéloprolifératives	

Diagnostic :

Le diagnostic est cytologique évoqué sur le frottis sanguin et confirmé par le myélogramme.

Facteurs pronostiques :

Pourcentage de blastes médullaires :

- Un taux supérieur à 10 % constitue un mauvais pronostic.

Anomalies chromosomiques :

- *Mauvais pronostic* : caryotype complexe, monosomie 7/7q-

- *Bon pronostic* : caryotype normal ; 5q-/20q-/-Y en tant qu'anomalie isolée.

Niveau de cytopénie :

- *Mauvais pronostic* : hémoglobine < 10 g/dl, plaquettes < 100 000/ μ l, neutrophiles < 1800/ μ l.

Taux de LDH augmenté : mauvais pronostic.

Pronostic des syndromes myélodysplasiques (selon la classification FAB)

Type	Risque de transformation (%)	Temps de survie (moyenne)(mois)
AR	10	37
ARSC	5	50
AREB	25	10
AREB T	50	5
LMMC	20	22

Score de risque d'après l'International MDS Workshop IPSS (système international de score pronostique) :

Facteurs pronostiques	Score				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Pourcentage de blastes	< 5%	5 - 10%	-	11 - 20%	21 - 30%
Caryotype	Bon	Intermédiaire	Mauvais		
Lignées cellulaires atteintes	0 - 1	2 - 3			

Blastes donnés en pourcentage de la population des cellules de la moelle osseuse

Bon : caryotype normal, -Y, 5q-, 20q-

Mauvais : caryotype complexe, anomalies du chromosome 7.

Intermédiaire : toutes autres anomalies.

Nombre de lignées cellulaires atteintes (granulo-/erythro-/thrombopoïèse)

Score de risque d'après l'International MDS Workshop (IPSS) : groupes de risque

Groupe de risque	Score global	Risque de transformation maligne (années)	Médiane de survie (mois)
Risque faible	0	>18	65
Intermédiaire 1 (int 1)	0,5 - 1,0	8	40
Intermédiaire 2 (int 2)	1,5 - 2,0	3	14
Risque élevé	>2,5	0,5	5

Causes de décès les plus communes :

- Infections, hémorragies.
- Complications après transformation en leucémie aiguë myéloblastique.

Principe de traitement :

1. Les décisions thérapeutiques sont basées sur l'âge, l'état général et les comorbidités du patient, ainsi que sur l'échelle des risques (IPSS).
2. Un traitement à visée curative est possible chez les patients de moins de 60 ans, il s'agit d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
3. Les patients âgés de 60-70 ans et plus sont généralement traités en intention palliative, par des traitements symptomatiques et des soins de support.
4. Transformation en leucémie aiguë : traitement par polychimiothérapie comme pour une leucémie de novo chez les jeunes patients, suivi d'une allogreffe de moelle.

Soins de support :

- Transfusion de globules rouges, transfusion de plaquettes, chez les patients symptomatiques.
- Traitement des complications infectieuses (antibiotiques, antifongiques).
- Traitement de l'hémosidérose secondaire par desferrioxamine mesylate, déferasirox ou déferiprone.
- L'administration de facteurs de croissance (EPO, G-CSF) n'influence pas le temps de survie, leur utilisation palliative améliore la qualité de vie du patient.

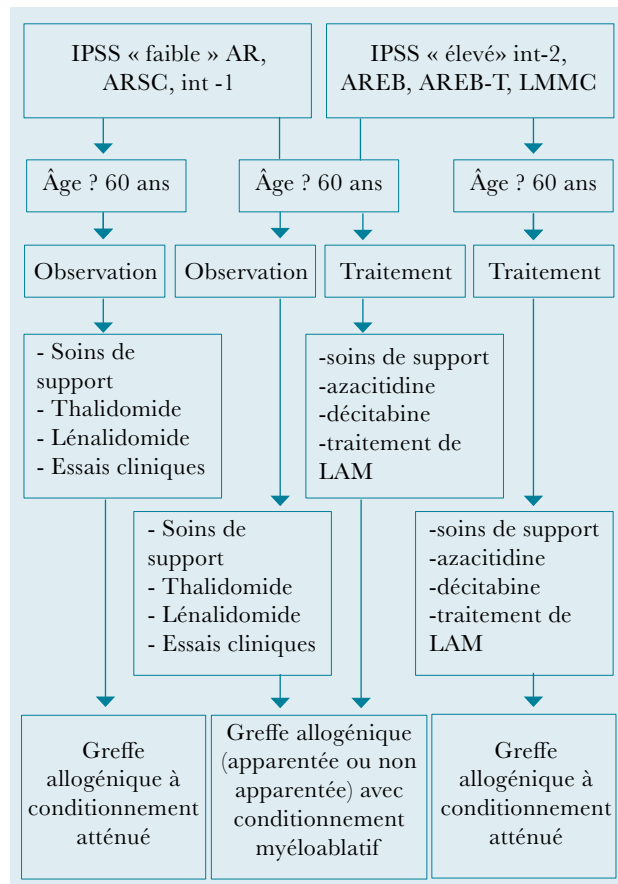
Traitement des SMD à faible risque :

- Inhibiteurs de l'ADN-méthyltransferase (decitabine, 5-azacytidine).
- Thalidomide, lenalidomide (traitement par lenalidomide, particulièrement dans le syndrome 5q-).
- Traitement immunosuppresseur : cyclosporine, globuline antithymocytaire (ATG), globuline antilymphocytaire (SAL), particulièrement en cas de SMD hypoplasique.
- Traitement expérimental : induction de la différenciation par acide rétinoïque ou inhibiteurs de l'histone deacétylase (acide tout trans-rétinoïque, phenylbutarate, acide valproïque, SAHA/vorinostat, depsipeptide).

Traitement des SMD à risque élevé :

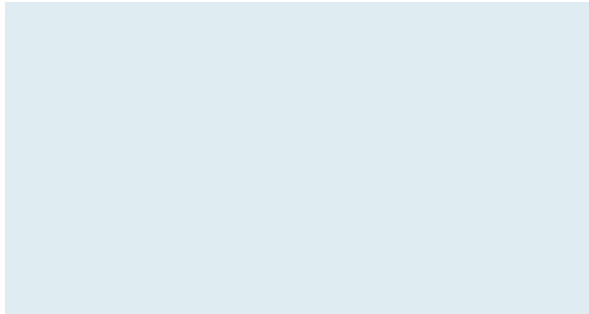
- Inhibiteurs de l'ADN méthyltransferase (decitabine, 5-azacytidine). 50% de rémission avec l'administration de decitabine (réponse précoce sur la lignée plaquettaire), dans 30% des cas, réponse sur les 3 lignées et rémission cytogénétique.
- Allogreffe avec conditionnement myéloablatif ou conditionnement d'intensité réduite (dépendant de la disponibilité de donneurs compatibles, de l'état général et de l'âge du patient).
- Traitement expérimental : induction de différenciation par acide rétinoïque ou inhibiteurs de l'histone deacétylase (acide tout trans-rétinoïque, phenylbutarate, acide valproïque, depsipeptide).

Diagramme thérapeutique des syndromes myélodysplasiques :



Conclusion :

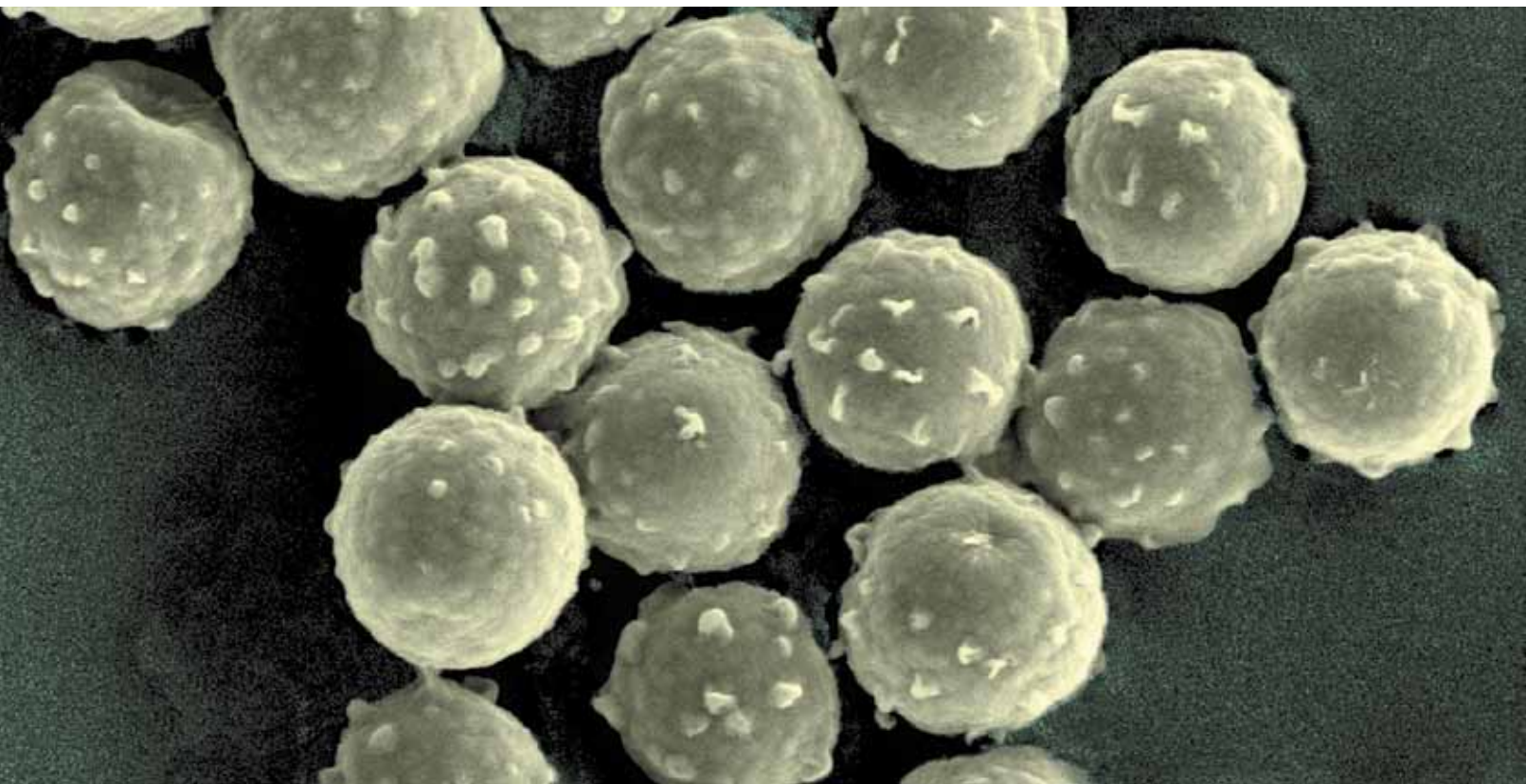
On sépare les différents SMD en deux groupes de pronostic et de traitement différents : les SMD de faible risque et les SMD de haut risque. Une prise en charge précoce permet de mieux apprécier les risques d'évolution et d'adopter la meilleure attitude thérapeutique. L'objectif principal des traitements est de prolonger la survie en allongeant le délai entre le traitement reçu et la progression de la maladie. Les thérapeutiques actuelles ont permis d'atteindre cet objectif de manière statistiquement significative. De plus, quel que soit le traitement spécifique mis en place, les traitements symptomatiques et les transfusions gardent une place majeure.



Références :

1. Aul C, Giagounidis A, Germing U et al. A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2002; 81:485-97
2. Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol* 2003; 120:187-200
3. Corey SJ, Minden MD, Barber DL et al. MDS: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:118-29
4. Golshayan AR, Jin T, Maciejewski J et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low risk MDS. *Br J Haematol* 2007; 137:125-32
5. Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R et al. The WHO classification of MDS does make a difference. *Blood* 2004; 103:3265-70
6. Ardiman JW, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937.
7. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in MDS. *J Clin Oncol* 2007; 25:3503-10
8. Olney HJ, LeBeau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of MDS. *Leukemia Res* 2007; 31:427-34
9. Valent P, Horny HP, Bennet JM et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of MDS: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Res* 2012; 31:727-36
- 10 - Norbert. G, Ulrich G. Advanced workshop on myelodysplastic syndrome. March 2015

Illustration de la rédaction



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Vidaza 25 mg/mL poudre pour suspension injectable **2. COMPOSITION :** Chaque flacon contient 100 mg d'azacitidine. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 25 mg d'azacitidine. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre blanche lyophilisée pour suspension injectable. **4. DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques - Traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire 2 ou élevé selon l'IPSS - Leucémie myélomonocytaire chronique (LMC) avec 10 à 29 % de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif, - Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus non éligibles pour une GCSH présentant une LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Vidaza doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques contre les nausées et les vomissements. Dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de 75 mg/m² de surface corporelle, par injection sous-cutanée, quotidiennement pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours). Un minimum de 6 cycles de traitement est recommandé. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie. Le rapport réponse/toxicité hématologique et la toxicité rénale doivent être surveillés chez le patient. Un bilan hépatique et une mesure de la créatinine sérique et du bicarbonate sérique doivent être effectués avant de commencer le traitement et avant chaque cycle de traitement. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant de commencer le traitement et, si nécessaire, pour contrôler la réponse et la toxicité et dans tous les cas, au minimum avant chaque cycle de traitement. Des ajustements posologiques liés à la toxicité hématologique peuvent s'avérer nécessaires. Si une toxicité hématologique est observée suite au traitement par Vidaza, il est important de se référer aux mentions légales complètes. Populations particulières : Sujets âgés : Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'azacitidine peut être administrée sans ajustement posologique initial. En cas de diminution inexpliquée du taux de bicarbonate sérique en dessous de 20 mmol/L, la dose doit être réduite de 50 % lors du cycle suivant. En cas d'augmentation inexpliquée de la créatinine sérique ou de l'urée sanguine à hauteur de ≥ 2 fois la valeur de base et la limite supérieure de la normale (LSN), le cycle suivant doit être différé jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale ou à leur niveau de base et la dose doit être réduite de 50 % lors du cycle de traitement suivant. Insuffisance hépatique Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique sévère, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter les événements indésirables. Aucune modification spécifique de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avant le début du traitement ; les ajustements posologiques ultérieurs devront se faire sur la base des valeurs hématologiques. Vidaza est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes à un stade avancé. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Vidaza chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Vidaza doit être injecté par voie sous-cutanée dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. Après reconstitution, la suspension ne doit pas être filtrée. Contre-indications : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, Tumeur hépatique maligne à un stade avancé, Allaitement. **5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Toxicité hématologique : Le traitement par l'azacitidine est associé à des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopénie, en particulier au cours des 2 premiers cycles. Une numération sanguine complète doit être réalisée si nécessaire pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au moins avant chaque cycle de traitement. Après administration de la dose recommandée pour le premier cycle, la dose utilisée lors des cycles suivants devra être réduite ou son administration différée en fonction du nadir des numérations et de la réponse hématologique. Il est à conseiller aux patients de signaler rapidement tout épisode fébrile et d'être attentifs aux signes et symptômes d'hémorragie. **Insuffisance rénale :** Des anomalies rénales allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique à l'insuffisance rénale et au décès ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine en voie intraveineuse en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Par ailleurs, une acidose tubulaire rénale définie par la chute du bicarbonate sérique à < 20 mmol/L associée à une urine alcaline et à une hypokaliémie (potassium sérique < 3 mmol/L), est survenue chez 5 sujets atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) traités par l'azacitidine et l'étoposide. En cas de diminution inexpliquée du bicarbonate sérique (< 20 mmol/L) ou d'augmentation de la créatinine sérique ou de l'urée sanguine, la dose doit être réduite ou son administration différée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement à leur médecin une oligurie et une anurie. Bien qu'il n'ait pas été observé de différences cliniquement significatives dans la fréquence des effets indésirables entre les patients ayant une fonction rénale normale et ceux

présentant une insuffisance rénale, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter toute toxicité car l'azacitidine et/ou ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. Affections cardiaques et pulmonaires, La sécurité et l'efficacité de l'azacitidine n'ont pas été établies chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère, d'affection cardiaque cliniquement instable ou d'affection pulmonaire, ces patients ayant été exclus de l'étude pivot d'enregistrement (AZA-001). Les données récentes d'une étude clinique chez des patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation significative de l'incidence des événements cardiaques avec l'azacitidine. Un bilan cardio-pulmonaire doit être envisagé avant et pendant le traitement. Fasciite nécrosante : Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Vidaza. Le traitement par Vidaza doit être arrêté et un traitement approprié instauré immédiatement. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** La survenue d'effets inhibiteurs ou inducteurs cliniquement significatifs de l'azacitidine sur les enzymes du cytochrome P450 est improbable. **4.6 Fertilité, grossesse :** Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'azacitidine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez la souris ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Compte tenu des résultats des études chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'azacitidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue. Les effets bénéfiques du traitement doivent être évalués au cas par cas au regard des risques éventuels encourus par le fœtus. Il n'existe pas de données concernant les effets de l'azacitidine sur la fertilité humaine. **4.8 Effets indésirables :** Des effets indésirables jugés potentiellement ou probablement en rapport avec l'administration de Vidaza sont survenus chez 97 % des patients. Les effets indésirables graves relevés le plus fréquemment ont été notamment des neutropénies fébriles (8,0 %), des anémies (2,3 %), des infections telles que septicémies sur neutropénie et des pneumonies (certaines d'issue fatale), des thrombocytopénies et des événements hémorragiques (hémorragie cérébrale, par exemple). Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par l'azacitidine ont été les réactions hématologiques (71,4 %), les événements gastro-intestinaux (60,6 %) notamment les nausées et les vomissements (en général grade 1 à 2), et les réactions au site d'injection (77,1 % ; en général grade 1 à 2). **Description de certains effets indésirables :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment en association avec le traitement par l'azacitidine ont été les réactions hématologiques, notamment les thrombocytopénies, les neutropénies et les leucopénies. Le risque de survenue de ces événements est plus important pendant les 2 premiers cycles ensuite ils deviennent moins fréquents chez le patient dont la fonction hématologique se rétablit. Infections : Des infections graves, telles que des septicémies sur neutropénie (0,8 %) et des pneumonies (2,5 %), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées chez des patients recevant de l'azacitidine. Des hémorragies peuvent se produire chez les patients sous azacitidine. Des effets indésirables graves tels que des hémorragies gastro-intestinales (0,8 %) et des hémorragies intracrâniennes (0,5 %) ont été rapportés. Hypersensibilité : De graves réactions d'hypersensibilité (0,25 %) ont été décrites chez des patients sous azacitidine. Des Effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané concernent majoritairement le site d'injection. Les effets indésirables sous-cutanés tels que éruption/inflammation/prurit au site d'injection, éruption cutanée, érythème et lésion cutanée peuvent nécessiter un traitement concomitant par des antihistaminiques, des corticostéroïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Effets indésirables rénaux : Des anomalies rénales, allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique et d'une hématurie à l'acidose tubulaire rénale, à l'insuffisance rénale et au décès, ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine. Événements cardiaques : Les données d'une étude clinique permettant l'inclusion de patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation significative des événements cardiaques chez les patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée traités par l'azacitidine. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** Propriétés pharmacodynamiques : agents antinéoplasiques, analogues de la pyrimidine. Propriétés pharmacocinétiques : D'après les données in vitro, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être médié par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), les sulfo-transférases (SULT) et les glutathion transférases (GST). L'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites se fait principalement par excrétion urinaire. Durée de conservation : Flacon de poudre non ouvert : 4 ans. Recommandations de manipulation. Vidaza est un médicament cytotoxique dont la manipulation et la préparation doivent être réalisées avec précaution. **Présentation :** 1 flacon **TITULAIRE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Royaume-Uni, Pour de plus amples informations, se référer aux mentions légales complètes disponibles sur le stand ou à la demande. Pour toute déclaration de cas relevant de la pharmacovigilance, merci de contacter Celgene Drug Safety MEA : Téléphone : +41 (0) 32 729 67 70 ; Fax : +41 (0) 32 729 68 02 ; E-mail : drugsafety@celgene.com