

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

Année 2021-2022

N°35

THÈSE D'EXERCICE
Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par MATHILDE LAFFEZ

**LE LUSPATERCEPT DANS LA PRISE EN CHARGE DES
SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE BAS RISQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2022, sous la direction de Madame Amélie Foucault (Docteur en Pharmacie)

JURY

Président : Madame Caroline Denevault (Docteur en Pharmacie), Enseignant-Chercheur à l'UFR de Pharmacie de Tours

Membres :

Madame Amélie Foucault (Docteur en Pharmacie), Enseignant-Chercheur à l'UFR de Pharmacie de Tours

Madame Anna Dupuis Siraeva (Docteur en Médecine), Directeur Associé Affaires Médicales chez Bristol Myers Squibb, Rueil Malmaison

Monsieur Victor Massot (Docteur en Pharmacie), Praticien Hospitalier au CHRU de Tours



ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021



JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour du 01/09/2021



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Lundi 27 juin 2022

L'étudiant

Me LAFÉZ Mathilde

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury, Madame Caroline Denevault, qui me fait l'honneur de le présider, ainsi que Monsieur Victor Massot, pour avoir tous deux pris sur votre temps pour lire mon travail et venir aujourd'hui m'écouter le soutenir. A ma directrice de thèse, Madame Amélie Foucault, et ma co-encadrante, Madame Anna Dupuis, pour votre accompagnement dans la rédaction, votre pertinence, votre réactivité et votre implication.

A Madame Véronique Maupoil, doyenne de la Faculté de Pharmacie de Tours, ainsi qu'à l'ensemble du corps enseignant et du personnel de l'Université, pour m'avoir dispensé un enseignement de qualité pendant ces six années, pour m'avoir donné les connaissances mais également les clés nécessaires à la pratique de la Pharmacie. Merci pour votre patience, votre pédagogie et le cœur que vous mettez à former les pharmaciens de demain.

A tous les professionnels de santé qui m'ont accompagnée, formée et modelée pour faire de moi la Pharmacienne que je suis aujourd'hui. A Monsieur Louis-Alexis Dallot, Virginie, Irène et toute l'équipe officinale, qui m'ont enseignée l'empathie et l'écoute du patient pendant mes deux années à la Pharmacie de la Quinière, à Blois. A Mesdames Debora Tanaami et Dominique Thierry qui ont accompagné et guidé avec bienveillance mes premiers pas dans l'industrie chez Santen, à Genève. A Mesdames Virginie André, Chloé Plichon et Monsieur Victor Massot pour m'avoir fait découvrir la Recherche Clinique au sein de l'UBCO (Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique) de Tours, ce qui fut le début d'une grande aventure pour moi. A toute l'équipe de CTMA (Clinical Trial Mobile Applications) à Paris, Monsieur Norman Sabbah, Madame Jessy Hasna et tous les autres qui m'ont permis de me développer en travaillant sur un beau projet.

A mes collègues chez Bristol Myers Squibb à Rueil-Malmaison, pour leur confiance, leur esprit de collaboration et leur gentillesse. A Madame Anna Dupuis, qui plus qu'une manager est devenue un modèle par son assurance, sa bienveillance et son leadership. A Léa Webert, qui a toujours su m'aider, me conseiller et répondre à mon millier de question quotidien. A Ulysse Richez et Edouard Frémy qui m'ont intégrée dans la Dream Team Myéloïde, m'ont fait rire et m'ont aussi beaucoup aidée dans mon travail. Aux collaborateurs de BMS, les alternants,

l'équipe médicale, les autres fonctions, et tous ceux que je n'ai pas pu citer mais qui ont tous eu un rôle, petit ou grand, dans ma formation.

A Madame Christel Becker, directrice du Master Recherche & Développement Clinique de l'Université de Paris Descartes, ainsi qu'aux intervenants et aux encadrants du Master qui m'ont permis de compléter mes connaissances acquises à Tours par une formation pointue et professionnalisante. A mes camarades du Master, pour leurs qualités humaines, leurs sourires (même pendant la montée des marches des Saints-Pères), et leur amitié, qui je l'espère fructifiera pendant de nombreuses années.

A Léa et Liliana, qui ont fait en sorte de rendre ces six années d'études beaucoup plus douces, et plus drôles il faut le reconnaître. Merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir été là pour moi à chaque étape du chemin, et d'avoir vécu avec moi ces moments fous et intenses. Plus que des amies vous êtes devenues mes sœurs, et plus que mes études c'est ma vie toute entière que vous avez marqué. A tous mes amis, à Marie, à Solèn, qui sont à mes côtés depuis des années et pour des années à venir, à tous les pharmaciens ou futurs pharmaciens avec qui j'ai eu la chance de travailler, réviser, apprendre mais surtout beaucoup faire la fête.

A mes parents, Patrick et Isabelle, qui ont toujours eu raison, bien que j'ai toujours soutenu le contraire, et qui ont fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. « Merci » n'est pas un mot assez fort pour exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude, mais il est le seul que la langue française a mis à ma disposition, alors merci pour votre soutien infailible, merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées, merci pour votre patience (surtout maman) et merci pour l'amour que vous m'avez toujours donné.

A Romi, qui elle n'a pas pu me choisir comme sœur mais qui a toujours assumé ce rôle à la perfection, qui me rend fière tous les jours et me fait redescendre sur terre quand c'est nécessaire. Merci de m'avoir supportée depuis le premier jour de ta vie, je sais que c'est un fardeau difficile à porter.

A Antoine, qui lui aussi m'a supportée, m'a vu grandir et m'épanouir, qui a été un pilier, l'est encore aujourd'hui et je pense le sera encore plus demain. Merci pour tout.

RESUME

Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies hétérogènes affectant les cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde. Ils sont caractérisés par des altérations génétiques, des cytopénies plus ou moins profondes et un risque élevé de transformation en leucémie aiguë myéloïde. Plus de 80% des patients souffrant de SMD présentent une anémie au diagnostic, conséquence d'une érythropoïèse inefficace. Peu de traitements sont disponibles pour corriger cette anémie. Le traitement symptomatique repose sur l'utilisation d'érythropoïétine de synthèse, qui n'est efficace que chez 40 à 60% des patients et qui présente une durée de réponse limitée. De ce fait, de nombreux patients souffrant de SMD sont dépendants des transfusions, ce qui impacte leur espérance de vie mais également leur qualité de vie, et engendre de nombreuses complications.

Le luspatercept est un médicament biologique innovant, premier de sa classe thérapeutique. C'est un agent de maturation érythroïde qui agit sur les stades tardifs de l'érythropoïèse en inhibant la voie de signalisation smad 2/3, associée à la superfamille du TGF- β . Il est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'un SMD de bas risque, avec des sidérolastes en couronne, qui ont présenté une réponse non-satisfaisante à l'érythropoïétine ou y sont inéligibles. Le luspatercept a démontré son efficacité dans un essai clinique de phase III en réduisant le besoin transfusionnel des patients et en permettant à 38% d'entre eux d'atteindre des périodes d'indépendance transfusionnelle prolongées.

La disponibilité en ville de ce type de thérapie représente un réel tournant dans la prise en charge des patients atteints de cancers. En effet, le soin à domicile est de plus en plus recherché et tend à se démocratiser, sous l'impulsion des autorités de santé. Toutefois ce changement dans le parcours du patient implique l'adaptation des professionnels de santé. Avec l'arrivée à l'officine de médicaments tels que le luspatercept, le rôle du pharmacien est central : il est désormais le pilier de la transition de l'hôpital à la ville, ce qui implique des missions de communication et d'éducation thérapeutique. A l'avenir, le rôle du pharmacien d'officine

pourrait être renforcé via l'utilisation d'outils de suivi du patient et valorisé par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Résumé	7
Liste des abréviations.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	15
Introduction	16
Partie I : Les SMD : de l'épidémiologie au diagnostic	17
L'hématopoïèse et l'érythropoïèse	17
Épidémiologie.....	19
Facteurs de risque	20
Physiopathologie	21
Mutations et altérations génétiques.....	24
Tableau clinique	29
Diagnostic.....	32
Partie II : Les SMD : classifications et prise en charge actuelle	38
Systèmes de classification	38
Évolutions et Pronostic.....	45
Prises en charge actuelle.....	48
Besoin médical non couvert.....	59
Partie III : Le luspatercept, un médicament biologique innovant dans la prise en charge du syndrome myélodysplasique	63
La voie Smad 2/3	63
Historique de découverte du luspatercept	65
Mécanisme d'action du luspatercept.....	66
Potentiel d'action du luspatercept.....	69
Le luspatercept dans le SMD : résultats de l'étude clinique MEDALIST	71
Indications et accès au marché	73
Aspects pratiques concernant le luspatercept.....	76
Prescription, dispensation et administration	77
Enjeux du parcours patient de l'hôpital à la ville	79

Conclusions et Discussions	86
Références	88
Lexique	95
Annexes	105
Annexe 1 : Genes or pathways that affect hematopoietic stem cell behavior	105
Annexe 2 : Erythropoiesis regulation by TGF- β superfamily signaling in physiologic and pathologic conditions, particularly in myelodysplastic syndromes (MDS) and β -thalassemia	106
Annexe 3 : Instructions de reconstitution du luspatercept	107
Annexe 4 : Score QOEL-E V.3 évaluant la qualité de vie chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique.....	108
Engagement de Non-plagiat	112
Signatures	113

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (France)
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i> = Facteur de croissance basique des fibroblastes
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
CTNNA1	<i>Catenin alpha 1</i>
Del5q	Délétion du bras q du chromosome 5
EMA	<i>European Medicines Agency</i> = Agence Européenne des Médicaments
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i> = Société Européenne d'Oncologie Médicale
FAB	Franco-Américaine-Britannique
Fc	Fragment cristallisable
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> = Agence de contrôle des médicaments et produits alimentaires (Etats-Unis d'Amérique)
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> = Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> = Facteur de croissance granulocytaire
GESMD	<i>Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos</i> = Groupe Espagnol des Syndromes Myélodysplasiques
GFM	Groupe Francophone des Myélodysplasies
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i> = Facteur de croissance granulocytaire et macrophagique
Hb	Hémoglobine
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IFN- γ	Interféron γ
IgG	Immunoglobuline de type G
IL-3	Interleukine 3
IL-6	Interleukine 6
IPA	Infirmier en Pratique Avancée
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System</i>
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
MARR	Mesures Additionnelles de Réduction du Risque
MO	Moelle osseuse
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PNN	Polynucléaires Nucléaires Neutrophiles
PPI	Pour Préparation Injectable
RPS14	<i>Ribosomal Protein S14</i> = Protéine Ribosomale S14
SC	Sidéroblastes en couronne
SFH	Société Française d'Hématologie
SMD	Syndrome(s) Myélodysplasique(s)
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SPARC	<i>Secreted Protein Acidic and Cysteine Rich</i>
SSIAD	Service de Soins Infirmiers à Domicile
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i>

TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> = Thyréostimuline
VEGF	<i>Vascular Endothelium Growth Factor</i> = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	<i>World Health Organization</i> = <i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
WPSS	<i>WHO-based Prognostic Scoring System</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'hématopoïèse et les facteurs de transcription impliqués dans son déroulement. D'après Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell Biology. Cell. 2008.	18
Figure 2: Les étapes de l'érythropoïèse. Document interne.....	19
Figure 3: Modèle en 2 étapes de la physiopathologie du syndrome myélodysplasique. Mathilde Laffez.	23
Figure 4 : Mutations somatiques récurrentes dans les syndromes myélodysplasiques. D'après Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. The Lancet. 2014.	28
Figure 5: Anomalie de type Pelger-Huet sur polynucléaires neutrophiles. D'après American Society of Hematology, Peter Maslak, mars 2002, téléchargée sur http://imagebank.hematology.org	33
Figure 6: Exemple de dysmyélopoïèse médullaire. D'après A. Beauchef, V. Siguret, et al. Syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire sidéroblastique chez un homme de 91 ans. Annales de Biologie Clinique 1998.....	34
Figure 7: Sidéroblastes en couronne. D'après Tefferi A, Li C. In Atlas of Clinical Hematology. Edited by JO Armitage. Philadelphia, Current Medicine, 2004.	34
Figure 8: Algorithme de traitement des SMD de bas risque d'après les recommandations de l'ESMO. D'après Fenaux et al. Myelodysplastic syndromes ESMO Clinical Practice. 2014.	53
Figure 9: Algorithme de traitement des SMD de haut risque d'après les recommandations de l'ESMO. D'après Fenaux et al. Myelodysplastic syndromes ESMO Clinical Practice. 2014.	57
Figure 10: La voie Smad 2/3. D'après Derynck et al. Transcriptional Activators of TGF- β Responses: Smads. Cell. 1998.....	63
Figure 11: Rôle du TGF β dans les lignées hématopoïétiques. D'après Bataller A et al. The role of TGF β in hematopoiesis and myeloid disorders. Leukemia. 2019.	64
Figure 12: Structure du luspatercept. Adapté d'après Fenaux et al. Blood. 2019.	66
Figure 13: Mécanisme d'action présumé du luspatercept. D'après Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. Blood Adv. 2021. Professional illustration by Patrick Lane, ScEYence Studios.	68
Figure 14: Design de l'essai MEDALIT extrait du protocole de l'étude. D'après Fenaux P et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020.....	71
Figure 15: Résultats sur le critère d'indépendance transfusionnelle dans l'essai MEDALIST. Dans l'analyse du critère primaire, l'odds ratio pour le luspatercept par rapport au placebo était de 5.07 (Intervalle de confiance à 95% : 2.28%-11.26%). D'après Fenaux et al. New England Journal of Medicine. 2020.	73
Figure 16: Indication du luspatercept d'après l'Avis de la Commission de Transparence Luspatercept (Reblozyl)	75
Figure 17: Fioles et packaging de Luspatercept 25mg et 75mg. D'après la Thalassemia International Federation, téléchargée sur https://thalassaemia.org.cy/	76

Figure 18: Guide d'adaptation de dose de Reblozyl® (luspatercept), document promotionnel à destination des professionnels de santé aux Etats-Unis, disponible en ligne sur https://www.reblozylpro.com/mds-resources/ un site internet de Bristol-Myers Squibb.	77
Figure 19: Proposition de fiche synthèse sur le luspatercept à destination du pharmacien. Mathilde Laffez.	82

Liste des tableaux

Tableau I: Classification FAB des Syndromes Myélodysplasiques. D'après Hoffman R, éditeur. Hematology: basic principles and practice. 5. ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009	39
Tableau II: Classification OMS 2016 des Syndromes Myélodysplasiques. D'après Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. J Transl Intern Med. 2017	40
Tableau III: Classification IPSS dans les Syndromes Myélodysplasiques. D'après Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997.	42
Tableau IV: Classification IPSS-R dans les Syndromes Myélodysplasiques. D'après 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.....	43
Tableau V: Survie globale médiane et évolution vers LAM selon l'IPSS et l'IPSS-R. D'après Greenberg PL et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2020.....	46
Tableau VI : Critères associés aux catégories de réponse au traitement dans le Syndrome Myélodysplasique. D'après Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, 2003.	58

INTRODUCTION

Le terme Syndromes Myélodysplasiques (SMD) désigne un ensemble hétérogène d'hémopathies affectant les cellules de la lignée myéloïde. Dans les SMD, les progéniteurs de la moelle osseuse sont anormaux, ce qui entraîne une augmentation de l'apoptose dans la moelle osseuse, à l'origine des cytopénies présentes en périphérie : anémie, neutropénie et/ou thrombopénie. Selon la ou les lignées atteintes, les manifestations cliniques et biologiques diffèrent, ce qui tend à retarder le diagnostic.

Considérés comme une « pré-leucémie », les SMD sont associés à un risque majeur d'évolution en Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), on parle alors d'acutisation. Cette transformation s'accompagne notamment par la présence de blastes, des cellules immatures, très indifférenciées qui prolifèrent de façon incontrôlée dans la moelle osseuse. Cette progression vers la LAM est associée à une dégradation fulgurante de l'état général du patient et une baisse de son pronostic vital.

Dans les deux premières parties de cette thèse, nous aborderons la physiopathologie, les enjeux de prise en charge et les options thérapeutiques disponibles pour les patients atteints de SMD. Nous verrons quelles sont les stratégies mises en place pour retarder la progression de la maladie, contrôler les cytopénies et leur impact sur la qualité de vie, et diminuer les symptômes. Cet état des lieux nous amènera à discuter du besoin médical non couvert dans cette pathologie.

Dans la troisième partie, nous présenterons une nouvelle option thérapeutique : le luspatercept, un médicament biologique innovant, premier de sa classe thérapeutique. Nous discuterons de la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique et de son intégration dans les pratiques françaises. Pour finir, nous considérerons les spécificités du parcours patient associé au luspatercept, qui implique de nombreux acteurs de soin. Nous réfléchirons aux perspectives qu'ouvre la disponibilité de ce type de traitement en ville, et aux leviers d'amélioration possibles pour opérer ce « virage ambulatoire » dans des conditions optimales.

PARTIE I : LES SMD : DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE AU DIAGNOSTIC

L'HEMATOPOÏÈSE ET L'ÉRYTHROPOÏÈSE

L'hématopoïèse est le processus physiologique par lequel les cellules sanguines sont formées et se renouvellent en continu. En situation physiologique chez l'adulte, l'hématopoïèse se déroule principalement dans la moelle osseuse, également appelée moelle rouge. Cette production constante de cellules sanguines matures est possible grâce aux cellules souches hématopoïétiques (CSH), des cellules très peu différenciées héritées du développement embryonnaire et qui sont à l'origine de toutes les cellules du sang. En effet, les cellules sanguines matures ayant une durée de vie très limitée, les CSH se différencient en permanence pour reconstituer les différentes lignées hématopoïétiques. De ce fait, les CSH se situent au sommet d'une hiérarchie de progéniteurs, qui eux-mêmes deviennent des précurseurs sanguins voués à la différenciation et à la production de cellules sanguines matures, que sont les érythrocytes, également appelés globules rouges, les thrombocytes, également appelés plaquettes, les monocytes/macrophages, les polynucléaires et les lymphocytes. Ce processus est finement régulé par un ensemble de facteurs de transcription, de cytokines et d'hormones. Grâce à ces molécules qui activent ou inhibent des voies de signalisation, le corps humain est capable de contrôler sa production de cellules sanguines selon ses besoins (Figure 1) (1).

Au sein de l'hématopoïèse, l'érythropoïèse est le terme qui désigne spécifiquement la production d'érythrocytes. Ce processus est vital chez l'être humain : de par leur fonction de distribution de l'oxygène dans l'organisme, les érythrocytes sont absolument indispensables. Ils ont une durée de vie de 120 jours dans la circulation sanguine avant d'être détruits par un mécanisme d'hémolyse physiologique. Chaque jour, environ 200 milliards d'érythrocytes sont produits par la moelle osseuse pour répondre au besoin de renouvellement (2).

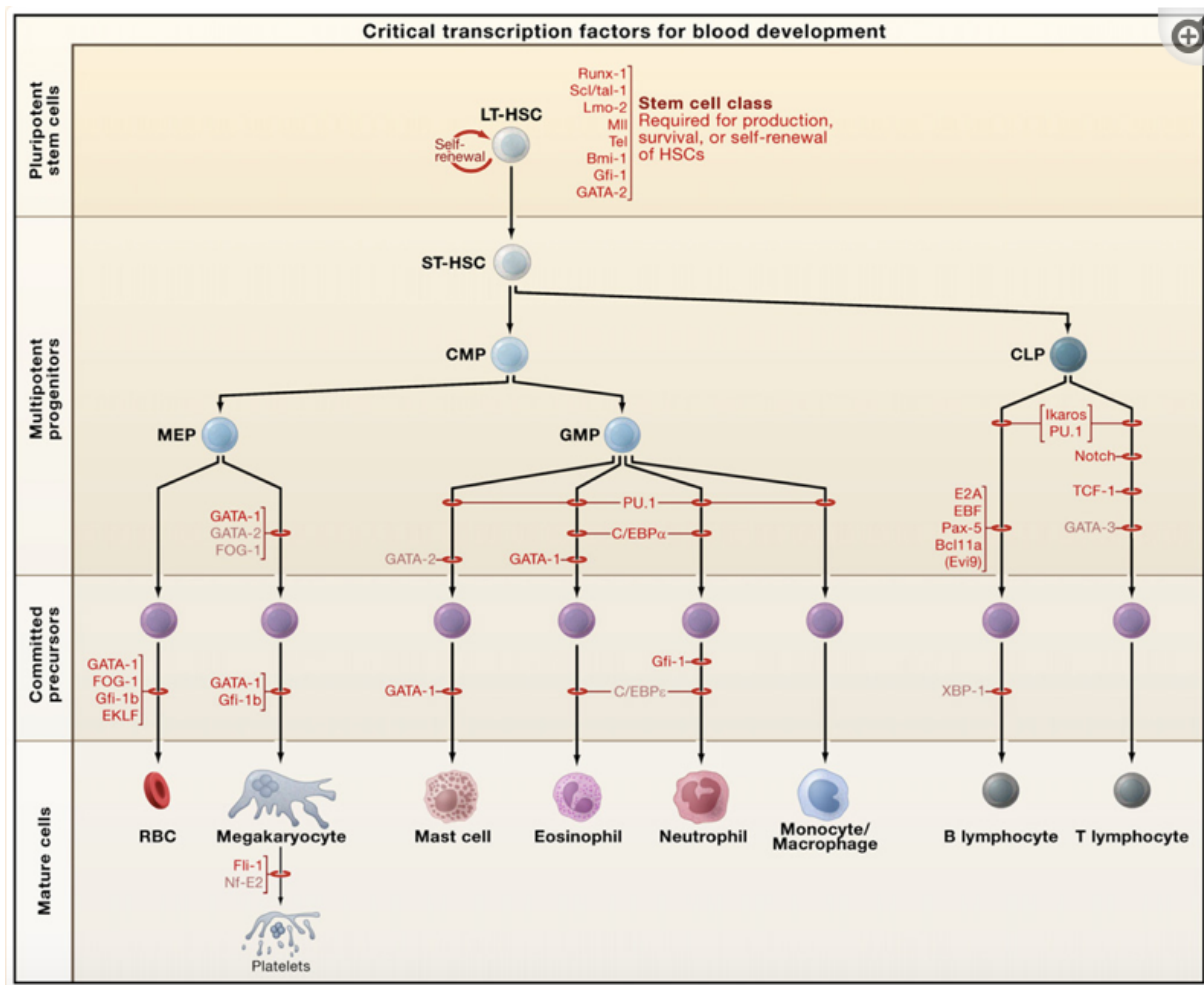


Figure 1: L'hématopoïèse et les facteurs de transcription impliqués dans son déroulement. D'après Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell Biology. Cell. 2008.

Comme pour toutes les cellules sanguines, le processus débute par la CSH indifférenciée et immature. Cette CSH, résidente de la moelle osseuse, va entamer son processus de prolifération et de différenciation sous l'influence d'un signal provenant de son microenvironnement. Le signal peut provenir par exemple d'un facteur de croissance tel que GATA-2. Les nouvelles cellules engagées dans la différenciation vont se regrouper entre elles pour former une *Burst Forming Unit* érythroïde (BFU-E). Sous l'influence d'autres facteurs, tels que l'IL-3 et le SCF, la BFU-E va proliférer et former une *Colony Forming Unit* érythroïde (CFU-E). A ce stade, les cellules sont encore très immatures et prolifèrent rapidement : on parle d'érythropoïèse précoce (2).

Les CFU-E sont particulièrement sensibles aux signaux de régulation : tel que l'érythropoïétine (EPO), qui est le principal régulateur de la production d'érythrocytes. L'EPO est une hormone rénale dont la production est directement liée à la teneur en oxygène tissulaire régulé par des facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie. En se liant aux cellules des CFU-E, l'EPO active une cascade de signalisation qui entraîne la différenciation en pro-érythroblastes. Sur le même principe, l'EPO et d'autres facteurs de transcription régulent la différenciation des pro-érythroblastes en érythroblastes basophiles, puis en érythroblastes polychromatophiles, puis en érythroblastes acidophiles, puis en réticulocytes. A chaque étape, les cellules acquièrent de nouveaux composants qui les rendent de plus en plus matures et différenciées. On parle d'érythropoïèse tardive. A la dernière étape, l'érythroblaste expulse son noyau et devient alors un réticulocyte puis un érythrocyte, qui a acquis la capacité de transporter de l'oxygène via ses molécules d'hémoglobine (Figure 2) (2).

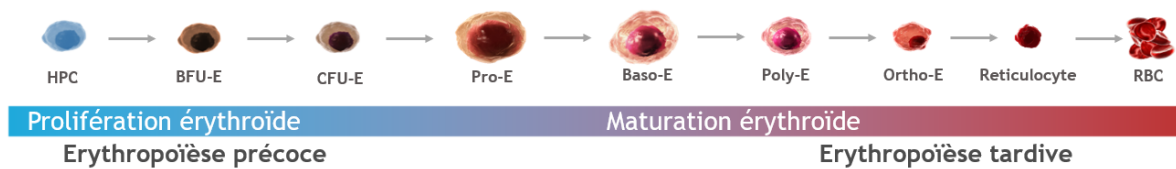


Figure 2: Les étapes de l'érythropoïèse. Document interne.

En situation pathologique, ces processus complexes peuvent se trouver dérégulés et entraîner des défauts de production des cellules sanguines. Dans les SMD, les patients souffrent souvent d'anémie, expliquée par une érythropoïèse inefficace.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il existe une grande variabilité d'estimations concernant l'épidémiologie des SMD selon les registres, les pays et les différentes études publiées. Ceci peut s'expliquer par l'hétérogénéité des SMD, l'évolution constante des systèmes de classification de la pathologie et l'absence de registre spécifique aux SMD, aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale (3). Selon des estimations de 2014, les syndromes myélodysplasiques concernent 5 personnes sur 100 000 dans le monde (4), ils représentent 3 à 5% de l'ensemble des hémopathies malignes (5). En France, environ 20 300 patients souffrent de SMD (6) et 4 700 nouveaux patients sont

diagnostiqués chaque année (7). Cette incidence est en augmentation constante et devrait continuer de croître, en raison du vieillissement de la population, de l'amélioration du dépistage et des outils diagnostic (5). Les SMD concernent principalement les personnes âgées, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans et une incidence croissante avec l'âge : après 65 ans, on l'estime à 75 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an (8–10). Ce sont les hémopathies malignes les plus fréquentes chez la personne âgée (11). Le taux d'incidence standardisé monde est de 3,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 2,1 (7).

FACTEURS DE RISQUE

L'âge est le principal facteur de risque des SMD. D'autres facteurs de risque ont été identifiés. Selon la présence ou non d'une exposition à ces facteurs de risque, on distingue 2 catégories de SMD (8) :

- **SMD *de novo*** (également appelés primitifs ou idiopathiques) : ces SMD apparaissent spontanément, sans exposition particulière à un facteur de risque. Ils représentent la plus grande part des SMD. Ils sont peu agressifs et ont un pronostic relativement favorable. On observe des anomalies cytogénétiques dans moins de la moitié des SMD *de novo*.
- **SMD secondaires** : ces SMD apparaissent suite à l'exposition à un agent toxique extérieur ou une pathologie préexistante. Ils sont plus agressifs que les SMD *de novo* et ont un pronostic particulièrement défavorable (5). Ce type de SMD est caractérisé par la présence d'anomalies cytogénétiques dans plus de 80% des cas, et par l'atteinte de plusieurs lignées cellulaires donc une symptomatologie plus sévère (8).

Parmi les facteurs de risque associés aux SMD secondaires, on peut citer notamment l'exposition à une chimiothérapie ou une radiothérapie. En effet, on estime à 15-20% des cas de SMD résultant d'une exposition à de précédentes thérapies anticancéreuses ;

tels que les agents alkylants, les inhibiteurs de topoisomérase II, les analogues des purines ou encore l'azathioprine. L'exposition à d'autres agents environnementaux a également été associée aux SMD secondaires : benzène, tabac, laque de coiffure, et certains pesticides ou engrais utilisés dans l'agriculture (12,13).

Plus rarement, les SMD secondaires sont associés à des pathologies préexistantes. On peut notamment citer certaines maladies constitutionnelles telles que la trisomie 8, la trisomie 21, le syndrome de Fanconi ou la neurofibromatose de type 1. On observe également une association avec d'autres maladies hématologiques acquises : l'aplasie médullaire, c'est-à-dire l'absence totale de cellules dans la moelle osseuse, ou encore l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (12).

Enfin, il a également été montré que les SMD survenaient plus fréquemment chez les patients souffrant de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, l'anémie hémolytique auto-immune, le syndrome de Sjögren, l'anémie de Biermer, la pseudo-polyarthrite rhizomélisque et la périarthrite noueuse. Cependant, le lien de cause à effet n'a pas été établi et il reste à déterminer le mécanisme de cette association potentielle : il pourrait provenir d'une prédisposition génétique commune, ou bien de lésions provoquées par les traitements immunosuppresseurs prescrits dans la prise en charge de ces maladies (14) .

PHYSIOPATHOLOGIE

L'apparition d'un SMD résulte de l'accumulation d'un ensemble de mécanismes physiologiques et pathologiques tels que le vieillissement normal des cellules, des changements épigénétiques (ex : hyperméthylation de l'ADN), l'accumulation d'anomalies cytogénétiques, des altérations de l'ADN, une apoptose excessive, une toxicité environnementale directe, des modifications du microenvironnement médullaire, ou de dysfonctionnements immunitaires (13).

Classiquement on considère que le SMD se développe en 2 étapes (13) (Figure 3) :

1. Premièrement, **une cellule souche hématopoïétique normale devient anormale** via un évènement cytogénétique ou une mutation. La cellule souche acquiert une capacité de prolifération clonale et des caractéristiques particulières qu'elle transmet à sa descendance : elle présente des défauts de différenciation, une morphologie dysplasique des précurseurs, ainsi qu'une apoptose excessive. Ces anomalies aboutissent à une moelle riche contenant des cellules dysmorphes et dysfonctionnelles. Du fait de cette dysfonction et de l'apoptose excessive des précurseurs, le patient va développer des cytopénies sanguines périphériques.
2. Dans un second temps, des **évènements secondaires** surviennent et ont pour conséquence d'accélérer le cycle cellulaire et de diminuer l'apoptose. Ces évènements secondaires peuvent être dus notamment à une modulation des gènes suppresseurs de tumeurs, via une hyperméthylation par exemple. Cette étape entraîne l'accumulation encore plus importante de cellules immatures dysfonctionnelles dans la moelle osseuse que l'on appelle « blastes ». Plus l'apoptose est diminuée, plus l'accumulation de blastes est importante, et plus la maladie s'aggrave.

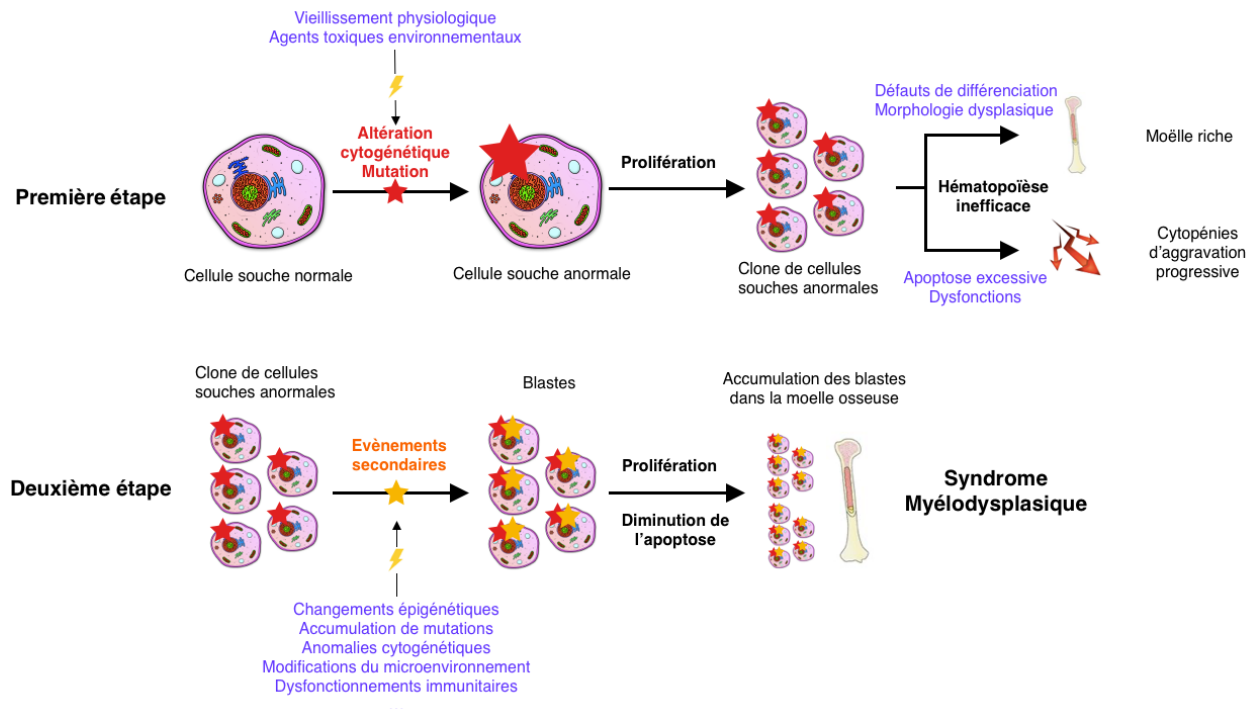


Figure 3: Modèle en 2 étapes de la physiopathologie du syndrome myélodysplasique. Mathilde Laffez.

Cette physiopathologie particulière a un impact sur le plan de prise en charge et le choix de traitement, on distinguera ainsi les SMD de bas risque (sans excès de blastes) et les SMD de haut risque (avec excès de blastes).

Comme dans de nombreux autres cancers, le microenvironnement médullaire joue un rôle primordial dans la transformation des cellules souches normales en cellules souches pathologiques. Physiologiquement, le microenvironnement médullaire de la niche hématopoïétique protège et régule l'hématopoïèse via divers signaux moléculaires. En situation pathologique, ces signaux moléculaires sont défectueux et peuvent accélérer le processus cancérogène (15). Il a été notamment observé que les cellules endothéliales, les fibroblastes et certaines cytokines contribuent à l'érythropoïèse anormale et entretiennent le clone néoplasique (16,17). Tout d'abord, on observe une production suboptimale des facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le G-CSF, le GM-CSF, le c-kit ligand, l'IL-3, l'érythropoïétine (EPO) et le c-mpl ligand. L'ensemble de ces facteurs de croissance, nécessaires au bon déroulement de l'hématopoïèse, sont défaillants dans les SMD (17).

Le microenvironnement médullaire joue également un rôle dans la dysrégulation de l'apoptose observée dans les SMD : on observe des taux augmentés de cytokines pro-apoptotiques tels que l'IL-6, le TGF- β , l'IFN- γ et le Fas-ligand pendant la première phase du développement des SMD, puis des taux augmentés de cytokines anti-apoptotiques tels que le TNF- α pendant la seconde phase du développement des SMD. Ainsi le microenvironnement médullaire module l'apoptose selon l'ordre séquentiel précédemment décrit : d'abord une apoptose excessive, puis une apoptose diminuée. De plus, les facteurs de croissance pro-angiogéniques, tels que VEGF et le β FGF, sont surexprimés par les myéloblastes et entraînent une angiogenèse médullaire accrue, aboutissant à une accélération de l'accumulation de blastes (18).

Par ailleurs, on observe dans les SMD une dérégulation immunitaire : le nombre de lymphocytes T cytotoxiques est augmenté chez 50% des patients atteints. Ces lymphocytes T, par un mécanisme auto-immun, s'attaquent aux cellules anormales et dysplasiques de la moelle osseuse, mais également aux cellules saines. Ce phénomène a pour résultat d'amplifier les cytopénies déjà présentes dans la pathologie (19).

MUTATIONS ET ALTERATIONS GENETIQUES

De nombreux gènes et voies de signalisation ont été identifiés comme influant le comportement des cellules souches hématopoïétiques : leur expression ou leur absence d'expression peut impacter diverses caractéristiques de la cellule souche telles que sa quiescence, sa capacité d'auto-renouveau, sa prolifération ou encore ses interactions avec la niche hématopoïétique (Annexe 1). Ainsi, les altérations sur ces gènes peuvent perturber le déroulement normal de l'érythropoïèse et mener à une dysérythropoïèse : à l'origine de SMD.

Comme cité précédemment, les altérations dans les SMD peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent provenir d'une anomalie cytogénétique, c'est-à-dire de la perte, du gain ou de la translocation d'un chromosome ou d'une partie de chromosome, ou d'une mutation ponctuelle d'un ou plusieurs gènes, ou encore d'une modification épigénétique entraînant

une dérégulation de l'expression d'un ou plusieurs gènes (13). Bien que les anomalies cytogénétiques ne soient pas systématiquement détectées dans les SMD, les preuves scientifiques semblent valider l'hypothèse selon laquelle la base génétique de la maladie provient de macro ou micro-altérations de l'ADN (20). Selon l'origine de l'altération génétique, le phénotype du SMD sera différent et on pourra classer les patients dans des groupes pronostiques impactant la prise en charge du patient.

- **anomalies cytogénétiques** : les anomalies cytogénétiques sont des anomalies du caryotype : une délétion, un gain ou une modification d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome. Il a été démontré que des anomalies de caryotypes sont retrouvées dans plus de 50% des SMD tous types confondus, et dans plus de 80% des SMD secondaires. Cette proportion a tendance à augmenter au cours de l'évolution naturelle de la maladie, avec l'acquisition de nouvelles anomalies. Généralement, plus le SMD est agressif, plus les anomalies du caryotype sont complexes (17). Ces anomalies sont hétérogènes et non-spécifiques du SMD. Les plus fréquentes sont les pertes de matériel chromosomique avec la délétion 5q, 7q ou 20q, la monosomie 5, ou un gain de chromosome avec la trisomie 8. La perte ou la dysfonction de ces régions chromosomiques entraîne alors un dérèglement de l'hématopoïèse : il peut être dû par exemple à la perte d'un gène suppresseur de tumeur, ou à l'inactivation des 2 allèles d'un gène impliqué dans l'hématopoïèse, ou encore à une haplo-insuffisance. Plus rarement on peut observer des translocations chromosomiques à l'origine d'un nouvel oncogène (13,21).

Parmi les anomalies cytogénétiques, la délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q) est l'anomalie la plus retrouvée et la plus significative pour la prise en charge du patient. Des études ont été menées pour comprendre la physiopathologie de la del 5q : il semblerait que dans la majorité des cas une cassure chromosomique intervienne entre les régions q31 et q33, on parle alors de délétion interstitielle del(5)(q31q33). Des techniques telles que l'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) et les micro-puces à ADN de type *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) ont permis d'identifier un panel de 40 gènes dans cette région chromosomique. Parmi eux, l'haplo-insuffisance de certains gènes clés pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD (13,14) :

- le gène *RPS14* est notamment impliqué dans la régulation d'expression de la sous-unité ribosomale Rps14. Son dysfonctionnement entraîne un blocage de différenciation de la lignée érythroïde et donc un dérèglement de l'érythropoïèse, se reflétant chez le patient par une anémie. De plus, en réponse à l'haplo-insuffisance de *RPS14*, la voie de p53 entraîne une apoptose accrue de la lignée érythroïde, ce qui renforce le mécanisme menant à l'anémie. Par ailleurs, il se pourrait que la sur-activation constante de p53 entraîne l'apparition, au cours de l'évolution de la maladie, d'une mutation subclonale de *TP53*, le gène codant pour la protéine p53, ce qui accélérerait la progression vers un SMD de plus haut risque (14).
- les gènes codant pour les micro-ARN mi-R145 et mi-R146 sont quant à eux impliqués dans le contrôle de la production d'interleukine 6 (IL-6), un des facteurs de croissance des mégacaryocytes. Les mégacaryocytes sont les cellules sanguines donnant naissance aux plaquettes circulantes. Ainsi, un défaut dans ces micro-ARN entraîne une baisse de la production d'IL-6, et donc un ralentissement de la mégacaryocytopoïèse, et donc une diminution de la production des plaquettes, à l'origine d'une thrombopénie (14).
- le gène *SPARC* est un gène suppresseur de tumeur qui code pour l'ostéonectine. Cette protéine inhibe la croissance des cellules souches hématopoïétiques, inhibe l'adhésion cellulaire et a une action anti-angiogénique. Dans les SMD del 5q, le gène *SPARC* est absent et l'ostéonectine est déficitaire. De ce fait, elle ne joue plus son rôle de régulateur : les CSH entrent en croissance de façon incontrôlée, les cellules conservent leur capacité d'adhésion et l'angiogenèse continue. L'ensemble de ces mécanismes entretient le clone néoplasique et contribue à la progression de la maladie.
- le gène *CTNNA1* code pour l' α -caténine, une protéine impliquée dans les interactions entre les cellules souches hématopoïétiques et le stroma médullaire. Sa sous-expression, due à l'haplo-insuffisance, crée un environnement médullaire plus propice à la survie des clones malins dans les SMD 5q- qu'à celle des clones sains (14).

Le SMD del 5q est donc un sous-type de SMD dont les mécanismes moléculaires sous-jacents ont été bien caractérisés. Ses caractéristiques particulières ont permis le développement de thérapies ciblées qui aujourd'hui permettent d'améliorer considérablement le pronostic vital des patients del 5q (voir Évolutions et Pronostic, Prises en charge actuelle).

- **mutations somatiques** : les techniques de séquençage à haut débit ont permis de mettre en évidence des mutations somatiques récurrentes dans les SMD (Figure 4). Ces mutations peuvent entraîner une perte ou un gain de fonction, et donc être un facteur de pronostic favorable ou défavorable selon la fonction impactée. Parmi les fonctions impactées, on peut notamment citer les fonctions de transduction du signal assurées par les voies Ras codées par les gènes Ras (N-Ras, K-Ras et H-Ras). Les gènes Ras ont un rôle dans la régulation de la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire. En cas de perte de fonction causée par une mutation somatique sur les gènes Ras, la transduction du signal et les fonctions associées sont perturbées et peuvent participer à l'apparition des SMD ou l'aggraver (14). D'autres gènes tels que *ETV6* et *TP53*, impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, sont fréquemment mutés dans les SMD. L'occurrence des mutations de *TP53* et le défaut d'expression de sa protéine associée p53 se traduisent par une progression de la maladie et une résistance à la chimiothérapie. De même, des mutations sur les gènes du spliceosome (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) peuvent altérer le mécanisme d'épissage des ARN et donc perturber la stabilité génétique du clone néoplasique, entraînant l'apparition de nouvelles mutations. La mutation *SF3B1*, très fréquente dans les SMD (15 à 30%) est étroitement associée à l'apparition de sidéroblastes en couronne dans le cytoplasme des précurseurs érythroïdes (13).

	Frequency of mutations (%)	Gene function	Prognosis
SF3B1	15–30%	Spliceosome	Favourable?
TET2	15–25%	DNA hydroxymethylation	Neutral
ASXL1	10–20%	Histone modifications	Unfavourable
RUNX1	5–15%	Transcription factor	Unfavourable
TP53	5–10%	Transcription factor	Unfavourable
DNMT3A	5–10%	DNA methylation	Unfavourable?
NRAS, KRAS	5–10%	Signal transduction	Unfavourable (low-risk syndromes)
SRSF2	5–10%	Spliceosome	Unfavourable
U2AF1	5–10%	Spliceosome	Unfavourable (low-risk syndromes)
BCOR-L1	5–6%	Transcription repressor	Unfavourable
ZRSR2	5%	Spliceosome	Neutral?
EZH2	3–7%	Histone modifications	Unfavourable
ETV6	3%	Transcription factor	Unfavourable
JAK2	3–4%	Signal transduction	Favourable?
IDH1, IDH2	4–5%	DNA hydroxymethylation and histone modifications	Unfavourable
UTX	1–2%	Histone modifications	Unfavourable?

Table 1: Recurrent somatic gene mutations in myelodysplastic syndromes

Figure 4 : Mutations somatiques récurrentes dans les syndromes myélodysplasiques. D'après Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. The Lancet. 2014.

- modifications épigénétiques** : pour finir, on retrouve également une fréquence élevée de mutations sur les gènes impliqués dans les mécanismes de régulation épigénétique tels que la méthylation (*DNMT3A*) et l'hydroxyméthylation des cytosines (*TET2*, *IDH1*, *IDH2*), ou encore les modifications covalentes des histones (*EZH2*, *UTX*, *ASXL1*) (13). Les mutations de ces gènes entraînent des modifications épigénétiques, c'est-à-dire une modification de l'expression des gènes sans modification de la séquence d'acides nucléiques de l'ADN. La méthylation correspond à l'ajout d'un groupement méthyle (CH₃) sur une cytosine d'un îlot CpG dans l'hélice de l'ADN. Cette action, réalisée par des enzymes appelées méthyltransférases, entraîne un changement de conformation de la fibre de chromatine de l'hélice d'ADN qui aboutit à un compactage des nucléosomes, empêchant l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. Ainsi en règle générale, une hyperméthylation entraîne une répression de l'expression de la portion d'ADN concernée (22). Dans les SMD, la mutation des gènes régulateurs entraîne une hyperméthylation aberrante qui aboutit à des modifications épigénétiques rendant silencieux des gènes impliqués dans l'hématopoïèse (13). Sur le même principe, les mutations sur les gènes impliqués dans les modifications covalentes des histones influent sur la conformation de l'ADN et donc sur la capacité des facteurs de

transcription à atteindre l'information génétique. En effet, les histones sont des petites protéines autour desquelles l'ADN se condense pour former des nucléosomes. De ce fait, les modifications épigénétiques des histones ont un effet direct sur l'expression des gènes (23). Dans le SMD, les mutations sur les gènes régulant les liaisons covalentes des histones, tels que *ASXL1*, sont associées à un pronostic défavorable (13).

Les altérations génétiques ont donc des origines variées et leur impact sur les SMD passe souvent par des mécanismes d'action complexe. Souvent, c'est l'accumulation d'altérations génétiques diverses qui mène à l'apparition puis l'aggravation de la maladie. De plus, nombre de ces altérations entraînent une instabilité génétique qui favorise l'apparition de nouvelles altérations. Selon la fonction physiologique impactée par l'altération génétique, une ou plusieurs lignées myéloïdes peuvent être défaillantes. Dans ce contexte, il est aisé de deviner que les symptômes du SMD sont le reflet de ces défaillances.

TABLEAU CLINIQUE

Bien qu'impactant une ou plusieurs lignées myéloïdes, les SMD sont des maladies d'apparition lente et peuvent rester asymptomatiques plusieurs semaines voire plusieurs mois. On estime que la moitié des patients souffrant de SMD ne présentent pas de signes cliniques particuliers. Parmi ceux qui en présentent, il peut parfois être difficile de les associer au SMD : les symptômes sont non-spécifiques, d'installation insidieuse de telle sorte que les patients ne saisissent pas immédiatement leur apparition. Les caractéristiques et la gravité des symptômes peuvent varier fortement selon la sévérité des cytopénies associées, bien qu'elles ne soient pas directement corrélées aux taux de cellules sanguines : en effet des numérations normales peuvent être associées à des anomalies fonctionnelles et donc des symptômes plus ou moins graves (9,24).

Chez la majorité des patients symptomatiques, les principales manifestations sont directement liées à l'anémie, que l'on retrouve chez 80% des patients au moment du diagnostic (12). L'anémie, caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez

l'homme et 12 g/dL chez la femme, se traduit par une carence en transporteur d'oxygène et donc une hypoxie tissulaire. Les patients anémiques souffrent d'asthénie et de fatigue intense, de faiblesse, d'une diminution de la tolérance à l'exercice, d'une fatigabilité accrue au travail et de pâleur cutanéomuqueuse généralisée. La pâleur généralisée est due à la diminution de la concentration du pigment rouge de l'hémoglobine dans les capillaires superficiels cutanés, sous-unguéaux et conjonctifs. Aux stades précoces d'une anémie, l'organisme s'adapte à l'hypoxie en augmentant l'effort d'acheminement de l'oxygène : le patient souffre alors de dyspnée importante, d'abord à l'effort puis au repos, puis de tachycardie. Aux stades tardifs, l'hypoxie tissulaire touche les organes et peut se manifester par des crises d'angor, un souffle cardiaque, voire un infarctus du myocarde, des vertiges, des céphalées, des acouphènes, des scotomes, des crises convulsives. Ainsi, l'anémie chronique retrouvée dans les SMD a un impact négatif sur la survie, le risque de mortalité non-leucémique et la qualité de vie. Dans cette pathologie, le besoin en transfusion de culots de globules rouges (CGR) est le motif le plus fréquent de consultation chez un professionnel de santé (25).

La deuxième cytopénie ayant le plus d'impact sur la symptomatologie est la neutropénie, caractérisée par un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à $1\,500 \times 10^6$ unités/L de sang, on la retrouve chez 50% des patients souffrant de SMD. On retrouve également des altérations fonctionnelles de ces polynucléaires neutrophiles avec un défaut de chimiotactisme, de phagocytose et de pouvoir bactéricide. A cause de ce déficit, les patients sont plus sensibles aux agressions des agents pathogènes extérieurs et ont une réponse immunitaire diminuée. Ils peuvent alors souffrir d'infections, souvent localisées dans les sphères digestive et pulmonaire. Bien que potentiellement graves, les infections à répétitions n'apparaissent que chez 10% des patients avec un SMD. Le risque de complications infectieuses est très élevé si la numération de polynucléaires neutrophiles passe sous le seuil des 500×10^6 unités/L de sang, c'est ce qu'on appelle l'agranulocytose. Le risque infectieux est majeur dans cette pathologie et peut engager le pronostic vital du patient : les infections sont la cause du décès d'environ 20% des patients souffrant de SMD (14).

Les retentissements cliniques de la troisième cytopénie sont plus rares mais peuvent également entrer dans la symptomatologie. La thrombopénie est caractérisée par un abaissement du nombre de thrombocytes, également appelés plaquettes sanguines, sous le

seuil des $150\,000 \times 10^6$ unités/L de sang. De même que pour les autres lignées, les thrombocytes peuvent être non-fonctionnels et avoir une capacité d'agrégation altérée. Ce déficit quantitatif et fonctionnel se traduit par des manifestations hémorragiques : le patient aura tendance à souffrir d'ecchymoses, de purpura des membres inférieurs, de bulles hémorragiques de la cavité buccale, et de saignements spontanés tels que l'épistaxis, les gingivorragies, les saignements digestifs, etc. Les patients thrombopéniques sont également plus à risque d'hémorragie post-traumatique ou post-chirurgicale donc nécessitent des précautions particulières, surtout en cas de polypathologie, ce qui est fréquent chez les personnes âgées (14).

D'autres manifestations cliniques, plus rares, peuvent compléter le tableau lié aux cytopénies. On retrouve notamment des manifestations auto-immunes chez 13 à 30% des patients tels que des vascularites, de l'artérite temporale, des neuropathies périphériques, de la polyarthrite, de la polychondrite ou encore du lupus. Comme expliqué précédemment, il est cependant difficile d'établir un lien de cause à effet ou de déterminer si les symptômes sont liés à l'une ou l'autre des pathologies. Plus rarement, on observe des manifestations cutanées qui peuvent devenir impressionnantes et handicapantes pour le patient, telles que le Syndrome de Sweet. Ce syndrome, qui est considéré comme très rare et n'a été observé que sur quelques centaines de cas dans la littérature, est caractérisé par l'apparition de plaques cutanées rouge vif, de papules et de vésicules sur le visage, le cou, et les extrémités. Ces plaques, très douloureuses, sont causées par un infiltrat diffus de polynucléaires neutrophiles sous la peau et peuvent s'accompagner de fièvre. Les SMD associés à un Syndrome de Sweet ont une probabilité élevée d'évoluer en Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) (26).

DIAGNOSTIC

Au vu de la non-spécificité des symptômes et de l'installation insidieuse, il peut être difficile de détecter un SMD et il est probable que cette pathologie soit sous-diagnostiquée (5). Afin d'aider les praticiens à établir le diagnostic, des groupes coopérateurs tels que le GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies) et l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ont publié des recommandations sur la démarche diagnostique à suivre (20,27).

La première étape de la démarche diagnostique passe par l'interrogatoire poussé du patient afin d'évaluer les retentissements cliniques des cytopénies, particulièrement de l'anémie, leur ancienneté et leur sévérité. Le patient devra décrire ses symptômes et leur impact sur sa qualité de vie et activités quotidiennes. Il est nécessaire d'évaluer ces cytopénies en prenant compte de l'âge du patient, ses comorbidités éventuelles, ses antécédents médicaux et familiaux. L'interrogatoire peut permettre d'identifier des facteurs de risques environnementaux tels que l'exposition professionnelle aux benzènes ou aux radiations ionisantes ; ou bien des facteurs de risque médicaux tels que la présence chez l'individu ou dans sa famille d'autres malignités hématologiques, de maladies auto-immunes, d'infections ou d'inflammations chroniques, d'insuffisance rénale, d'aplasie médullaire ou d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Il peut également être intéressant de relever les traitements médicamenteux concomitants et l'usage chronique d'alcool, de stupéfiants ou de cigarette. Cet interrogatoire est indispensable pour la prise en charge du patient mais peut dans certains cas ne pas être la première étape de la démarche. En effet, chez la moitié des patients, la découverte du SMD est fortuite lors d'un examen biologique de routine et n'est pas liée à des symptômes particuliers.

Après cet interrogatoire, les groupes coopérateurs recommandent un ensemble d'examen biologiques considérés comme indispensables, le premier étant l'hémoграмme. L'hémoграмme est un examen de routine qui consiste à prélever un échantillon de sang périphérique chez le patient et à dénombrer les cellules sanguines de chaque lignée afin d'estimer les quantités d'éléments sanguins présents chez l'individu. Dans le SMD, l'hémoграмme avec taux de réticulocytes est indispensable pour détecter les cytopénies. Lors du diagnostic, on retrouve une anémie chez 80% des patients, qui est généralement

normochrome, normocytaire (ou macrocytaire) et arégénérative. Par ailleurs, on retrouve une neutropénie et/ou une thrombopénie chez la moitié des individus. Elles sont souvent modérées (12). Si à la numération sanguine les cytopénies sont très modérées, il est recommandé de faire des contrôles répétés et réguliers afin de détecter le plus précocement possible l'apparition ou l'aggravation des cytopénies. On réalisera également systématiquement une analyse cytologique du frottis sanguin afin de repérer les éventuelles anomalies

morphologiques sur les cellules sanguines et de rechercher la présence de cellules anormales telles que les blastes circulants. Les blastes circulants sont pris en compte dans l'évaluation de la gravité du SMD. L'ESMO recommande d'évaluer les signes de dysplasie sur environ 200 cellules dans le sang périphérique, en recherchant des anomalies telles que des anisocytoses, des poikilocytoses, des polychromasies, des ovalocytes, etc. Dans un tiers des cas, on observe une anomalie particulière sur les polynucléaires neutrophiles : l'anomalie de type pseudo Pelger-Huet (Figure 5). Elle est caractérisée par une hyposegmentation du noyau et une agglutination de la chromatine, ce qui donne l'impression d'un noyau bilobé (12).

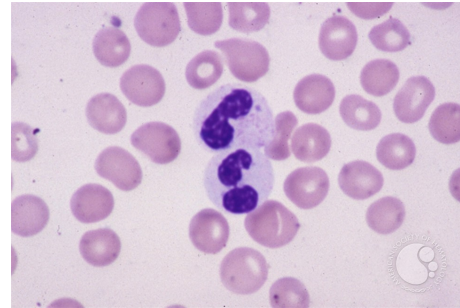


Figure 5: Anomalie de type Pelger-Huet sur polynucléaires neutrophiles. D'après American Society of Hematology, Peter Maslak, mars 2002, téléchargée sur <http://imagebank.hematology.org>

Ensuite, il faudra réaliser un examen de la moelle osseuse afin d'évaluer la richesse médullaire, de rechercher la présence de blastes et décompter leur pourcentage, et d'évaluer la dysmyélopoïèse médullaire, c'est-à-dire repérer les anomalies morphologiques des cellules des 3 lignées myéloïdes (Figure 6) (28). On parle de dysérythropoïèse lorsque la dysplasie touche la lignée érythrocytaire, de dysgranulopoïèse pour les polynucléaires, et de dysmégacaryopoïèse pour les thrombocytes. On réalise également une coloration de Perls sur l'échantillon de moelle osseuse afin de rechercher la présence de sidéroblastes en couronne (Figure 7). La coloration de Perls permet de visualiser le fer libre, non lié à l'hémoglobine (12). Les sidéroblastes en couronne sont des érythroblastes anormaux dans lesquels on peut observer une accumulation de fer au niveau des mitochondries. Ces sidéroblastes en couronne sont caractéristiques d'un type de SMD appelée syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne avec dysplasie sur une seule lignée (SMD-RS-SLD) ou

myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne avec dysplasie multi ligné (SMD-RS-MLD). Leur évaluation et numération est utile à cette étape de diagnostic afin de classer le type de SMD. L'examen de moelle osseuse peut être réalisé sur un aspirat de moelle osseuse, on parle alors de myélogramme, ou bien sur un échantillon cylindrique médullaire, on parle alors de biopsie ostéo-médullaire (BOM). Le myélogramme est un examen de routine qui consiste à prélever une petite quantité de moelle osseuse à l'aide d'un trocart au niveau du sternum ou des épines iliaques, il est au minimum requis pour l'établissement du diagnostic de SMD. La BOM est un examen plus invasif, qui consiste à prélever une carotte de tissu osseux d'environ 2 cm d'épaisseur au niveau de l'épine iliaque. Aux États-Unis, la BOM est requise pour le diagnostic de SMD. En Europe, au vu des capacités des infrastructures hospitalières, la BOM n'est pas systématiquement réalisée. En France, le GFM recommande l'examen par BOM en cas de doute sur le diagnostic ou de moelle pauvre à l'aspiration lors du myélogramme. La BOM permet un examen sur une plus grande quantité de tissus et est plus appropriée pour décrire les dysmyélopoïèses, notamment la dysmégacaryopoïèse. L'ESMO recommande d'évaluer la dysmyélopoïèse sur environ 500 cellules de la moelle osseuse, en recherchant tout type d'anomalie affectant les 3 lignées myéloïdes. En cas de signe d'évolutivité, par exemple lors d'apparition de nouvelles cytopénies ou d'aggravation de cytopénies existantes, il peut être pertinent de refaire un myélogramme afin de suivre la pathologie.

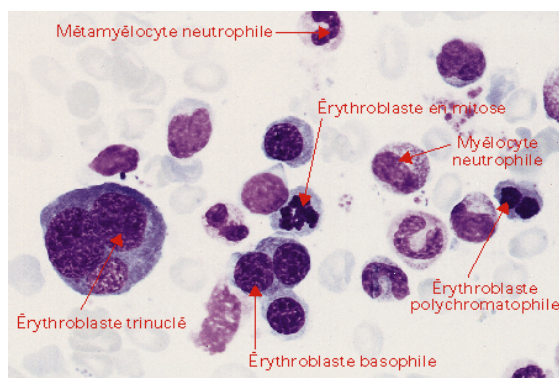


Figure 6: Exemple de dysmyélopoïèse médullaire. D'après A. Beauchef, V. Siguret, et al. Syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire sidéroblastique chez un homme de 91 ans. Annales de Biologie Clinique 1998.

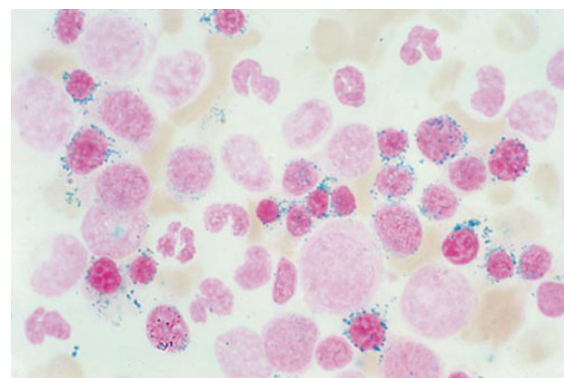


Figure 7: Sidéroblastes en couronne. D'après Tefferi A, Li C. In Atlas of Clinical Hematology. Edited by JO Armitage. Philadelphia, Current Medicine, 2004.

D'autres paramètres biologiques doivent être étudiés avec attention au moment du diagnostic, particulièrement ceux permettant d'exclure les diagnostics différentiels. On peut citer notamment le dosage des folates sériques et érythrocytaires et de la vitamine B12, afin d'éliminer les anémies dues à des carences vitaminiques, causant également des anomalies morphologiques de la lignée érythroblastique ; on réalisera également un dosage de la créatininémie, de la bilirubine, de l'haptoglobine, de la TSH et un bilan biologique hépatique, afin d'éliminer les causes métaboliques et pathologiques ; une recherche de syndrome inflammatoire, ainsi que les sérologies VIH, VHB et VHC, pour éliminer les causes infectieuses. En cas de suspicion d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, il est recommandé de rechercher également la perte d'expression de protéines à ancrage glycosylphosphatidylinositol par cytométrie en flux. Afin d'avoir les informations nécessaires à la prise de décision concernant le schéma thérapeutique, on réalisera une évaluation de la charge en fer de l'organisme en dosant la ferritine, sidérine, la saturation de la transferrine ; ainsi qu'optionnellement un dosage du taux d'érythropoïétine (EPO) endogène peut être réalisé. Pour anticiper l'apparition d'un besoin transfusionnel en culots de globule rouge, le GFM recommande fortement de réaliser le phénotypage érythrocytaire étendu, avec système Rhésus, système Kell et détermination FY1, MNS3 et MNS4. Ces informations permettent une prise en charge plus rapide en cas de transfusion, et évitent les accidents transfusionnels liés à la non-compatibilité donneur-receveur. Si le patient est potentiellement éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il peut être intéressant de réaliser un typage HLA le plus tôt possible pour lui et sa fratrie afin d'envisager toutes les options thérapeutiques.

Des tests sont également requis pour détecter la présence d'altérations génétiques. Les anomalies cytogénétiques sont observables au moyen d'un caryotype. Le caryotype est un examen réalisé sur des cellules sanguines qui permet d'observer au microscope les chromosomes en métaphase lors de la mitose. Dans cette conformation, il est possible de repérer les délétions, les gains ou les modifications des chromosomes. Généralement, on observe une vingtaine de métaphases et on considère une anomalie comme pertinente si elle est présente sur au moins 2 mitoses. On parle de caryotype complexe lorsque plus de 3 anomalies indépendantes sont observées sur au moins 2 mitoses. Les anomalies cytogénétiques permettent de classer le SMD et d'évaluer son pronostic : la présence d'un caryotype complexe est associée à un pronostic défavorable. En cas de doute ou d'échec de

réalisation du caryotype, il est recommandé de réaliser une hybridation *in situ* FISH afin de rechercher spécifiquement une monosomie 7, une trisomie 8, une délétion 5q ou une inversion 3q. Ces anomalies sont fréquemment retrouvées dans les SMD et leur présence a un impact pronostic et thérapeutique. La technique FISH permet de détecter spécifiquement la séquence d'acide nucléiques recherchée au moyen d'une sonde fluorescente désignée pour s'hybrider sur celle-ci. Il existe également des techniques de *SNP-arrays* très sensibles pour la recherche d'anomalies cytogénétiques. Elles reposent sur l'utilisation de puces à ADN (*Single Nucleotide Polymorphisms ships*) qui peuvent détecter la variation d'un seul nucléotide dans une séquence ADN grâce à des techniques d'hybridation de micro-sondes fluorescentes, similaires à la FISH (14). En plus du caryotype, il est également recommandé dans certains cas de rechercher la présence de mutations constitutionnelles et somatiques. Ceci passe par la réalisation d'un séquençage du génome : la technique la plus sensible est la *Next Generation Sequencing* (NGS) mais n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés. On peut également réaliser un séquençage traditionnel avec la méthode de Sanger. Si le contexte familial l'indique, des mutations sur *GATA2*, *RUNX1*, *CEBPA*, *TERC*, *TERT*, voire *ANKRD26* peuvent être recherchées. La recherche d'une mutation sur *TP53* est également recommandée pour les SMD del5q car celle-ci peut avoir un impact sur la prise en charge médicamenteuse. La recherche d'autres mutations reste pour le moment optionnelle et n'est pas réalisable dans tous les centres. On peut citer les quelques gènes d'intérêt suivant : *JAK2*, *KIT*, *CBL*, *FLT3*, *SETBP1*, *RIT1*, *MPL*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *TET2*, *EZH2*, *BCOR*, *BCORL1*, *SF3B1*, *CSF3R*, *ASXL1*, *NRAS*, *KRAS*, *U2AF1*, *SRSF2*, *PTPN11*, *WT1*, et *ZRSR2*.

Lorsque le diagnostic est incertain, par exemple lorsque le caryotype est normal et la morphologie difficile à décrire, le GFM recommande de faire appel à l'immunophénotypage sur moelle. Cette technique n'est réalisable que dans certains laboratoires très spécialisés en France et consiste à rechercher des marqueurs antigéniques spécifiques sur les cellules de la moelle osseuse. Elle permet de rechercher la présence de marqueurs aberrants, de rechercher une diminution éventuelle de la granularité, et d'observer les variations des profils d'expression des marqueurs CD19 et CD45 sur les progéniteurs B CD34+, et la variation de CD36 et CD71 sur les érythroblastes médullaires. Ces différents paramètres permettent de calculer le score d'Ogata et le RED-score, qui combinés permettent une prédiction du

diagnostic de SMD avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 92%. Bien qu'intéressant, cet examen n'est que rarement réalisé en France et ne fait pas partie des pratiques de routine.

Au cours de la démarche diagnostique et tout au long du suivi, il est recommandé de constituer une tumorothèque, c'est-à-dire une bibliothèque d'échantillons prélevés sur le patient, avec son consentement. Il peut être utile de conserver ses cellules mononuclées, son ADN et ARN, ses examens cytogénétiques et ses échantillons de sérum. Ceci permet d'avoir une vision sur l'évolution de son SMD en faisant ressortir notamment les éventuelles modifications morphologiques, cytogénétiques et génétiques. Ces données clinico-biologiques permettront d'adapter le suivi et la prise en charge du patient. Elles peuvent également alimenter une base de données pour incrémenter les connaissances sur la pathologie. En France, il existe un registre national des Syndromes Myélodysplasiques dans lequel les praticiens peuvent entrer les données de leur patient, après information et consentement écrit.

PARTIE II : LES SMD : CLASSIFICATIONS ET PRISE EN CHARGE ACTUELLE

SYSTEMES DE CLASSIFICATION

Du fait de leur grande hétérogénéité, le diagnostic et la prise en charge des SMD sont très variables. Pour simplifier et harmoniser les pratiques, différents groupes scientifiques ont essayé d'établir des systèmes de classification en fonctions des caractéristiques des SMD. Ces classifications peuvent avoir un objectif diagnostic ou pronostic.

La première classification à visée diagnostique a été établie en 1982 par le groupe coopérateur de médecins Franco-Américano-Britanniques, on l'appelle classification FAB (18). Cette classification concerne les patients pour lesquels plus de 10% de cellules dysplasiques ont été détectées dans minimum 2 lignées hématopoïétiques. Elle classe les patients en 5 catégories en se basant sur 2 critères : le pourcentage de blastes circulants dans le sang périphérique et présents dans la moelle osseuse lors du myélogramme (Tableau I). Ce système de classification segmente les anémies réfractaires, ancien terme utilisé pour désigner les dysmyélopoïèses, en anémie réfractaire simple « AR » et en anémie réfractaire avec excès de blastes « AREB ». Les AR étaient considérées comme de meilleur pronostic, avec une médiane de survie plus longue et un taux de progression vers la LAM faible ; tandis que les AREB étaient considérées comme de mauvais pronostic, avec des cytopénies sévères, une survie globale diminuée et un taux de progression vers la LAM important. Aujourd'hui les AREB en transformation (AREB-t) ne sont plus considérées comme des SMD mais comme des LAM ; et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est désormais considérée comme une pathologie distincte des SMD. Bien qu'intéressante, la classification FAB ne prenait pas en compte des paramètres importants tels que le risque cytogénétique et le nombre de cytopénies, elle est donc rapidement devenue obsolète et n'est plus utilisée en routine.

Tableau I: Classification FAB des Syndromes Myélodysplasiques. D'après Hoffman R, éditeur. Hematology: basic principles and practice. 5. ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009

Classification FAB		
Nom	% de blastes sanguins	% de blastes médullaires
Anémie Réfractaire (AR)	< 1	< 5
Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en Couronne (ARSC)	< 1	< 5 avec > 15% de SC
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos (AREB)	< 5	5-20
Anémie Réfractaire avec Excès de Blastos en transformation (AREB-t)	> 5	21-30 ± corps d'Auer
Leucémie Myélomonocytaire Chronique (LMMC)	< 5	5-20 avec monocytose absolue > $1.10^9/L$

Afin de prendre en compte les paramètres découverts au cours des dernières décennies de recherche, l'OMS a publié en 2008, puis révisé en 2016, une classification plus adaptée à la pratique moderne et alignée avec la nouvelle nomenclature (Tableau II) (29). Cette classification, toujours destinée au diagnostic, prend en compte le pourcentage de blastos médullaires et périphériques, comme dans la classification FAB, mais également le nombre de lignées dysplasiques, le nombre de cytopénies, le pourcentage de sidéroblastes et les caractéristiques cytogénétiques. Ainsi ce système s'avère beaucoup plus pertinent pour regrouper les SMD en sous-groupes homogènes. Il distingue notamment un groupe particulier pour les SMD avec une anomalie de type délétion 5q (del 5q) isolée, ou les SMD avec une anomalie del 5q associée à une autre anomalie cytogénétique (sauf la monosomie 7 ou la délétion 7q). Ce point est important car les SMD del 5q sont très différents des autres types de SMD, aussi bien sur le plan biologique et moléculaire que sur le plan clinique. Les SMDdel5q peuvent être dit « isolés », c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas d'autre anomalie cytogénétique, ou bien accompagnés d'autres anomalies. Ils peuvent également être accompagné d'un taux de blastos médullaires < 5%, on parle alors de « syndrome 5q- ». Les patients atteints de ce syndrome sont principalement des femmes, et ont un tableau clinico-biologique légèrement différent de celui des autres patients : on retrouve fréquemment une anémie macrocytaire arégénérative, parfois une thrombocytose et une neutropénie légère, le myélogramme est riche avec des micromégacaryocytes au noyau monlobé et excentré, ainsi qu'une érythroblastopénie, contrairement aux autres SMD (18). Il est donc crucial de bien

séparer le SMD del 5q des autres SMD dans le système de classification. Ceci aura également un impact sur le pronostic et la prise en charge du patient. Les patients présentant un syndrome 5q- ont une survie globale bien meilleure que les autres SMD avec une médiane de 107 mois. Les patients avec del 5q et excès de blastes ont une survie globale médiane de 63 mois ; celle des patients del 5q avec une anomalie cytogénétique additionnelle est de 47 mois, et celle des patients del 5q avec caryotype complexe est de 7 mois (14). Leur algorithme de traitement sera également différent puisqu'il existe des thérapies ciblées sur la délétion 5q (voir Prises en charge actuelles).

Tableau II: Classification OMS 2016 des Syndromes Myélodysplasiques. D'après Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. J Transl Intern Med. 2017

Classification OMS 2016					
Nom	Lignées dysplasiques	Cytopénies	% de SC	% de blastes MO / périphérique	Cyto-génétique
SMD avec dysplasie unilignée (SMD-SLD)	1	1-2	<15/<5	<5/<1	Indifférent
SMD avec dysplasie multilignée (SMD-MLD)	2-3	1-3	<15/<5	<5/<1	Indifférent
SMD avec SC dysplasie unilignée (SMD-RS-SLD)	1	1-2	≥15/≥5	<5/<1	Indifférent
SMD avec SC dysplasie multilignée (SMD-RS-MLD)	2-3	1-3	≥15/≥5	<5/<1	Indifférent
SMD del5q isolée (SMD-del5q)	1-3	1-2	Indifférent	<5/<1	Del5q ±1
SMD avec excès de blastes 1 (SMD-EB1)	0-3	1-3	Indifférent	5-9/2-4	Indifférent
SMD avec excès de blastes 2 (SMD-EB2)	0-3	1-3	Indifférent	10-19/5-19	Indifférent
SMD inclassable 1% de blaste dans sang (SMD-U)	1-3	1-3	Indifférent	<5/1	Indifférent
SMD inclassable dysplasie unilignée + pancytopenie (SMD-U)	1	3	Indifférent	<5/<1	Indifférent
SMD inclassable du à anomalie cytogénétique (SMD-U)	0	1-3	<15%	<5/<1	Indifférent

SC = sidéroblastes en couronne ; MO = moelle osseuse

Après l'établissement du diagnostic, il est également intéressant pour le praticien d'évaluer le pronostic de son patient afin d'établir au mieux sa stratégie de prise en charge. En effet, les objectifs du traitement seront très différents selon la survie globale estimée de l'individu. Pour guider les professionnels de santé dans leurs décisions, Greenberg et al. soutenus par la MDS Foundation ont publié en 1997 la classification IPSS : *International Prognostic Scoring System*. Cette classification a été établie rétrospectivement sur un panel de 816 patients et repose sur 3 paramètres : le pourcentage de blastes, le risque associé au caryotype et le nombre de cytopénies observées (Tableau III) (30). Pour établir cette classification, les auteurs ont notamment pris en compte le risque associé au caryotype :

- le caryotype était considéré comme favorable lorsqu'il ne présentait pas d'anomalies, ou lorsqu'il présentait seulement une del 5q isolée, une del 20q isolée ou une monosomie X. La del 5q en particulier est associée à un pronostic favorable car il existe des thérapies ciblées dont l'efficacité a été démontrée sur cette anomalie.
- le caryotype était considéré comme intermédiaire lorsqu'il présentait une trisomie 8 ou des anomalies isolées. La trisomie 8 est retrouvée chez 17% des patients, c'est la troisième anomalie la plus fréquente (18).
- le caryotype était considéré comme défavorable lorsqu'il était complexe (≥ 3 anomalies cytogénétiques) ou lorsque le chromosome 7 était anormal. Les anomalies du chromosome 7, de type monosomie ou délétion 7q, sont associées à un tableau clinique d'infections à répétitions, de polynucléaires non fonctionnels, de pancytopénie et de moelle osseuse hypoplasique. Elle est fréquente chez l'adulte mais également chez l'enfant, pour lequel elle représente 25% des myélodysplasies. La médiane de survie après diagnostic chez les patients ayant une anomalie du chromosome 7 est de seulement 1 an (9).

Le principe du système de classification s'appuie sur le calcul d'un score IPSS : chaque paramètre correspond à un nombre de points. En additionnant les points attribués aux 3 paramètres, on obtient le score IPSS. Selon le score déterminé, le patient est alors classé dans une catégorie de risque : faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 et élevé. Dans le langage courant, on considère que les SMD de « bas risque » sont les SMD de catégorie de risque faible et intermédiaire-1, tandis que les SMD de « haut risque » sont les SMD de catégorie de risque intermédiaire-2 et risque élevé. La dichotomie entre « bas risque » et « haut risque » est

largement utilisée dans les recommandations de traitement et les publications scientifiques. Chaque catégorie est associée à un pronostic dépendant de l'espérance de vie et du risque de transformation en LAM (voir Évolutions et Pronostic). Le score IPSS est encore aujourd'hui utilisé en routine et permet aux praticiens de prendre leurs décisions sur l'algorithme de traitement.

Tableau III: Classification IPSS dans les Syndromes Myélodysplasiques. D'après Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997.

Score IPSS					
Paramètre n°1 : % de blastes		Paramètre n°2 : caryotype		Paramètre n°3 : cytopénies	
% de blastes	Score	Carotype	Score	Nb de lignées	Score
<5	0	Favorable	0	0-1	+0
5-10	+0,5	Intermédiaire	+0,5	2-3	+0,5
11-20	+1,5	Défavorable	+1		
21-30	+2				
Score total					
0			Risque faible		
0,5-1			Risque intermédiaire 1		
1,5-2			Risque intermédiaire 2		
≥2,5			Risque élevé		

Bien que toujours d'actualité, le score IPSS présente des limitations. En effet, il a été réalisé sur un panel de seulement 816 patients, à une époque où les analyses cytogénétiques n'étaient pas aussi performantes qu'elles le sont aujourd'hui. Sur le panel étudié en 1997, des anomalies cytogénétiques avaient été retrouvées chez seulement 30% des patients (30), alors que de nos jours on estime qu'elles sont présentes chez plus de 50% des patients atteints de SMD tous types confondus, et dans plus de 80% des SMD secondaires (8). Ainsi, le score IPSS aurait tendance à sous-estimer l'importance pronostique accordée aux anomalies cytogénétiques.

Pour corriger cette tendance, l'IPSS a été révisé. La dernière révision date de 2012 avec la publication de l'IPSS-R par Greenberg et al (31). Cette version a été réalisée sur un panel de 7012 patients et repose sur le même principe de calcul du score que l'IPSS de 1997 mais attribue plus d'importance au risque cytogénétique. De plus, les catégories de risque cytogénétique sont affinées et plus détaillées par rapport à l'ancienne version :

- le caryotype est considéré comme très favorable lorsqu'il présente une monosomie X ou une délétion 11q. Dans l'étude, 4% des patients entraient dans cette catégorie.
- le caryotype est considéré comme favorable lorsqu'il est normal, ou lorsqu'il présente une del 5q, une del 12p, une del 12q ou une double del 5q. Dans l'étude, 72% des patients entraient dans cette catégorie.
- le caryotype est considéré comme intermédiaire lorsqu'il présente une trisomie 8, une trisomie 19, une del 7q, une inversion 17q ou une autre anomalie simple ou double. Dans l'étude, 13% des patients entraient dans cette catégorie.
- le caryotype est considéré comme défavorable lorsqu'il est complexe ou qu'il présente une monosomie 7, une double del 7q ou une anomalie du chromosome 3 (inversion, transposition, délétion 3q). Dans l'étude, 4% des patients entraient dans cette catégorie.
- le caryotype est considéré comme très défavorable lorsqu'il est complexe avec plus de 3 anomalies. Dans l'étude, 7% des patients entraient dans cette catégorie.

Tableau IV: Classification IPSS-R dans les Syndromes Myélodysplasiques. D'après 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.

Score IPSS-R							
Variable	0	+0,5	+1	+1,5	+2	+3	+4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
% de blastes dans MO	≤		2-5		5-10	> 10	
Hémoglobine g/dL	≥ 10		8-10	< 8			
Plaquettes G/L	≥ 100	50-100	< 50				
Polynucléaires neutrophiles G/L	≥ 0,8	< 0,8					
Score total							
≤ 1,5				Très faible			
1,5-3				Faible			
3-4,5				Intermédiaire			
4,5-6				Élevé			
>6				Très élevé			

Avec l'IPSS-R, les patients sont catégorisés selon 5 groupes pronostics : risque très faible, risque faible, risque intermédiaire, risque élevé et risque très élevé. Ces catégories permettent

de mieux prendre en charge les patients myélodysplasiques. L'ESMO recommande l'utilisation des 2 systèmes pronostics en parallèle (20), car ils apportent des informations complémentaires et catégorisent différemment les patients : avec l'IPSS-R, environ 25% des patients de « bas risque » passent dans une catégorie de risque plus élevé, ce qui a un impact important sur l'algorithme de traitement (8).

Fin 2021, un nouveau score IPSS a été présenté à la communauté scientifique lors du congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (32). Ce nouveau score, nommé IPSS-M pour « moléculaire », intègre comme ses prédécesseurs des paramètres cliniques et cytogénétiques, et également pour la première fois des paramètres moléculaires. En effet, cette nouvelle classification basée sur les données de 3 675 patients prend en compte l'état mutationnel de 48 gènes identifiés comme ayant un impact sur le pronostic. Le score IPSS-M est un index continu construit en additionnant le poids pronostic des variables (taux d'hémoglobine, taux de plaquette, taux de blastes médullaires, risque cytogénétique, présence ou absence de mutation sur 31 gènes clés, présence cumulée de mutations sur 17 gènes accessoires). Il permet de distinguer 6 nouvelles catégories : Très faible (14% des patients de l'étude ont été classés dans cette catégorie, soit n=387), Faible (32%, n=876), Modérément Faible (11%, n=299), Modérément élevé (11%, n=284), Elevé (14%, n=382) et Très Elevé (18%, n=473). Il est intéressant de noter qu'avec ce nouveau score, 46% des patients ont été restratifiés, dont la majorité dans un groupe de risque plus élevé.

ÉVOLUTIONS ET PRONOSTIC

En absence de traitement, deux évolutions sont possibles : une aggravation de l'insuffisance médullaire dans 70% des cas, et une acutisation dans 30% des cas. L'insuffisance médullaire entraîne une aggravation progressive des cytopénies : les symptômes liés à celles-ci seront plus graves et dégradent la qualité de vie des patients, en augmentant notamment les besoins transfusionnels en culots globulaires. Ainsi, les causes de mortalité sont principalement des complications liées aux cytopénies, telles que des infections ou des hémorragies : par exemple, on estime que 20% des patients meurent des suites d'une infection (18). Les complications liées à la surcharge en fer, ainsi que les infections et les hémorragies viscérales liées aux transfusions à répétition sont également des causes de décès importantes chez les patients souffrant de SMD (12). L'acutisation correspond à l'évolution de la maladie vers une LAM : elle peut être progressive ou brutale et se caractérise par une proportion de blastes médullaires supérieure à 20%. Lorsque le SMD se transforme en LAM, on observe fréquemment une aggravation rapide des cytopénies des 3 lignées et une apparition de blastes circulants. L'acutisation est une évolution très défavorable puisque le taux de survie à 5 ans des patients atteints de LAM secondaire à un SMD est de moins de 20% et se dégrade au fil du temps (33). Le risque d'acutisation est accru pour les patient catégorisés comme IPSS-R de haut risque : la durée d'évolution vers la LAM est estimée à 0,73 ans pour les patients de très haut risque, versus 10,8 ans pour les patients de bas risque (Tableau V) (31).

Du fait de l'hétérogénéité précédemment décrite des SMD, l'espérance de vie est très variable : elle peut être de quelques mois à plus de 10 ans à partir de la date de diagnostic. Dans l'étude menée en 2012 ayant conduit à l'élaboration du score IPSS-R, le groupe de patients de catégorie de très bas risque avait une survie globale médiane de 8,8 ans ; le groupe de risque intermédiaire de 3,0 ans et le groupe de risque très haut de 0,8 ans (Tableau V) (31). Une étude menée à partir de bases de données en Espagne par le GESMD (*Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos*) a permis d'évaluer la surmortalité attribuable aux SMD. La surmortalité correspond à la proportion de décès prématurés ou arrivant avant l'espérance de vie moyenne d'un individu dans son groupe démographique. Dans cette étude sur 7000 patients atteints de SMD, la surmortalité attribuable à la maladie représentait environ trois quarts des causes de mortalité. Le quart restant correspondait à des causes de décès

prématurées semblables à celles de la population générale telles que les accidents de la route, les suicides, les autres cancers et les maladies cardio-vasculaires. Cette surmortalité augmente en corrélation avec le risque IPSS-R, ainsi, chez les patients à très haut risque, presque tous les décès étaient attribuables aux SMD. Les patients masculins et âgés avaient une surmortalité encore plus importante que les autres catégories de patients (34).

Tableau V: Survie globale médiane et évolution vers LAM selon l'IPSS et l'IPSS-R. D'après Greenberg PL et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2020.

Score IPSS			
Risque	Score IPSS	Survie globale médiane	Durée de transformation LAM chez 25% des patients
Faible	0	5,7 ans	9,4 ans
Intermédiaire 1	0,5-1	3,5 ans	3,3 ans
Intermédiaire 2	1,5-2	1,2 ans	1,1 ans
Élevé	> 2	0,4 ans	0,2 ans
Score IPSS-R			
Risque	Score IPSS-R	Survie globale médiane	Temps médian de transformation leucémique
Très faible	≤ 1,5	8,8 ans	NA
Faible	1,5-3	5,3 ans	9,4 ans
Intermédiaire	3-4,5	3,0 ans	2,5 ans
Élevé	4,5-6	1,6 ans	1,7 ans
Très élevé	> 6	0,8 ans	0,7 ans

D'autres facteurs peuvent avoir une influence sur l'évolution de la maladie. On peut citer notamment les besoins transfusionnels, qui augmentent au cours de la pathologie et qui ont un impact important sur la surcharge en fer. En 2007 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé un nouveau score pronostic, le *Who-based Prognosis Scoring System* (WPSS) qui combinait les classifications précédemment décrites OMS et IPSS et ajoutait 1 point supplémentaire si le besoin transfusionnel dépassait 1 culot de globules rouges toutes les 8 semaines pendant 4 mois. Ce nouveau score distinguait 5 catégories de risque (très faible, faible, intermédiaire, haut et très haut) et avait pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients (18). Cependant il n'a jamais été implémenté dans les pratiques de routine et son utilisation reste aujourd'hui très marginale.

Les comorbidités ont également un impact important sur le pronostic vital des patients souffrant de SMD. En effet, après 65 ans, 29,0% des femmes et 32,2% des hommes souffrent d'au moins une pathologie. Après 85 ans, plus de 20% de la population est polypathologique. Les comorbidités les plus fréquentes chez les personnes âgées sont le diabète, les maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne et insuffisance cardiaque principalement), et la démence (35). L'impact des comorbidités sur l'espérance de vie d'un patient peut être évalué au moyen de l'index de comorbidité de Charlson (36). Cet index attribue un score en fonction du nombre de comorbidités présentes parmi une liste de 20 pathologies. Selon le nombre de comorbidités présentes, le score permet d'estimer le risque relatif de décès à 1 an. Plus le patient souffre de comorbidités, plus il est exposé à un sur-risque d'hospitalisation et de perte d'autonomie. Les comorbidités et les traitements concomitants ont donc un impact important sur la prise en charge du patient et doivent être pris en compte par le praticien pour toutes ses décisions. On estime que les comorbidités sont la cause de décès chez 80% des patients souffrant d'un SMD de bas risque et chez 55% des patients souffrant d'un SMD de haut risque (14).

PRISES EN CHARGE ACTUELLE

D'après les guidelines de la HAS, du NCCN et le consensus du GFM (8,27,37), selon l'état d'avancement de la maladie et le risque IPSS associé, on distinguera différents objectifs de prise en charge. Dans la pratique quotidienne, on distingue 2 groupes : les SMD de risque faible et intermédiaire-1 sont classiquement considérés comme « SMD de bas risque », tandis que les SMD de risque élevé et intermédiaire-2 sont considérés comme « SMD de haut risque ». Pour les SMD de bas risque, l'équipe médicale cherchera tout d'abord améliorer la qualité de vie du patient en corrigeant les cytopénies. Si le SMD est asymptomatique ou peu symptomatique, on peut se contenter d'une approche « *watch and wait* », c'est-à-dire d'une surveillance renforcée sans traitement. Pour les SMD de haut risque, l'objectif est de ralentir la progression vers la LAM, prolonger la survie et éventuellement guérir la maladie si cette option est envisageable. Tout au long de la prise en charge et dans les 2 groupes on veillera à limiter les effets indésirables des traitements et minimiser l'impact de la maladie sur les activités personnelles, sociales, professionnelles, ainsi que sur l'entourage du patient. Pour ce faire, plusieurs professionnels de santé peuvent être impliqués dans la prise en charge : l'hématologue ou le médecin ayant des compétences en maladies du sang, le médecin traitant, le médecin responsable de la délivrance des produits sanguins labiles, des professionnels paramédicaux tels que des infirmières spécialisées et des psychologues, et des professionnels de l'accompagnement social tels que des assistantes sociales, des auxiliaires de vie et des aides à domicile. Pour les personnes âgées à risque de perte d'autonomie, un plan personnalisé de santé peut être proposé afin de formaliser les actions à prendre par l'équipe médicale autour de l'accompagnement du patient.

Du fait des différents objectifs selon la classification du SMD, l'algorithme de traitement sera différent pour les SMD de bas risque et les SMD de haut risque.

- **Traitement des SMD de bas risque (8,20,27,37) (Figure 8)**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif dans les SMD de bas risque. Cependant, des traitements symptomatiques peuvent être proposés au patient, à l'appréciation du médecin. L'objectif de ces traitements n'est pas de guérir la maladie mais de soulager le

patient en diminuant les symptômes causés par les cytopénies. Ces traitements sont proposés uniquement si le patient tolère mal les cytopénies et si sa qualité de vie est impactée. Pendant longtemps, le traitement par support transfusionnel était le seul traitement possible pour les patients anémiés atteints de SMD et reste une référence dans de nombreux centres de traitement en France. Depuis quelques années, il existe également différents traitements médicamenteux ayant pour but de restaurer la production de cellules fonctionnelles. Ces traitements agissent à différentes étapes de l'érythropoïèse, la thrombopoïèse et la lymphopoïèse. Ce sont des traitements chroniques qui ne corrigent pas définitivement l'anomalie mais permettent de retrouver une certaine qualité de vie en restaurant des seuils normaux de cellules sanguines et en limitant les transfusions.

Comme décrit précédemment, la cytopénie la plus fréquente chez les patients souffrant de SMD est l'anémie. Pour la compenser, le traitement proposé historiquement était la transfusion de culots d'érythrocytes. D'après les recommandations communes du GFM, de la HAS, de l'ANSM et de la SFH, le seuil critique de recours à la transfusion est fixé à 8 g/dL d'hémoglobine. Ce seuil peut être augmenté à 9 voire 10 g/dL chez les personnes âgées de plus de 70 ans et chez les patients polypathologiques souffrant de maladie cardiaque ou pulmonaire. On considère qu'en dessous de 8 g/dL d'hémoglobine, le patient est exposé à un risque accru de complications liées à un déficit en oxygène. L'objectif de la transfusion érythrocytaire est d'augmenter le niveau d'hémoglobine au moins au-dessus de 10 g/dL. En pratique, on calculera le volume transfusé en fonction du volume sanguin total du patient et de l'augmentation du taux d'hémoglobine souhaitée. On transfusera le patient avec le nombre de culots adaptés et compatibles avec son système Rhésus et Kell étendu ; en répartissant les transfusions sur un ou plusieurs jours selon l'état général du patient et le risque de surcharge volémique. Chez la personne âgée supportant mal l'anémie, le recours à la transfusion peut devenir chronique, ce qui implique l'exposition à de nouveaux risques (voir Besoin médical non couvert).

Lorsque le patient est éligible, le médecin pourra avoir recours à un traitement médicamenteux, qui est préférable car moins contraignant pour le patient. La 1^{ère} ligne thérapeutique passe par les Agents Stimulants de l'Erythropoïèse (ASE) à fortes doses. Ces traitements sont des érythropoïétines recombinantes à la structure chimique proche de

l'érythropoïétine endogène naturellement produite par le corps humain. L'EPO est un facteur de croissance qui intervient sur de nombreuses étapes de l'érythropoïèse. Il existe plusieurs ASE sur le marché : époétines alpha, beta, zeta, théta, darbépoïétine alpha. En France, seule l'époétine alpha a une AMM dans les SMD. On la proposera aux patients souffrant d'anémie symptomatique avec un taux d'Hb < 9-10 g/dL. Les ASE permettent de conserver un taux d'Hb plus stable dans le temps que les transfusions érythrocytaires, évitent les inconvénients et risques liés aux transfusions (voir Besoin médical non couvert), et permettent une amélioration globale de la survie. Cependant, seuls 40 à 60% des patients sont répondeurs, et la réponse tend à diminuer dans le temps avec une durée de réponse médiane de 2 ans (14). Il semblerait que les patients préalablement transfusés soient moins bons répondeurs aux ASE que les patients non-transfusés (14). De plus, les patients présentant un taux d'EPO endogène supérieur à 500 mU/mL sont peu susceptibles de répondre aux ASE et sont donc considérés comme inéligibles à ce traitement (38). Les autorités américaines considèrent même un taux d'EPO endogène plus restrictif de 200 mU/mL (39). La délétion 5q semble aussi avoir un impact sur la réponse : une étude du GFM a montré que le taux de réponse était moins élevé chez les patients del 5q (46% vs. 64%) et leur durée médiane de réponse était plus courte (14 vs. 25 mois) (14).

Chez ces patients del 5q, un autre traitement peut être proposé : le lénalidomide. Celui-ci est un immunomodulateur, antinéoplasique, antiangiogénique et proérythropoïétique possédant une AMM pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q isolée et un score IPSS de bas risque. Bien qu'efficace, le lénalidomide présente des risques : il entraîne fréquemment des neutropénies et des thrombopénies graves ; son instauration est donc réservée aux hématologues spécialistes et nécessite une surveillance hospitalière une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement, puis une fois par mois. De ce fait, le GFM et l'HAS préconisent l'utilisation du lénalidomide seulement en cas d'échec ou d'impossibilité de traitement par ASE.

Pour les patients non-del 5q, en cas d'échec aux ASE et de symptômes persistants, l'hématologue pourra recourir à d'autres traitements de seconde ligne, hors AMM. Leur utilisation devra se faire sous surveillance renforcée et sous la responsabilité du médecin. Le GFM, dans son consensus de 2015, cite les agents hypométhylants tels que l'azacitidine et la

décitabine, qui permettraient une indépendance transfusionnelle chez 30 à 40% des patients résistants aux ASE. Le thalidomide à faible dose (< 100 mg/j) est également efficace chez 30% des patients résistants aux ASE, en absence de blastose excessive. Ce traitement doit être initié avec précaution car il peut provoquer de nombreux effets indésirables tels que de la somnolence, de la constipation et des neuropathies périphériques. Pour finir, des études expérimentales ont montré qu'un traitement immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire de lapin ou de cheval permettait une réponse multilignée chez 30 à 35% des patients résistants. Ce traitement concerne un profil particulier de patient, notamment ceux âgés de moins de 60 ans, avec au moins 2 cytopénies, une hypocellularité médullaire, un caryotype normal ou une trisomie 8, et un typage HLA DR15.

Pour compenser la thrombopénie, le médecin peut envisager des transfusions plaquettaires. Toutefois, ce traitement comporte des risques importants d'allo-immunisation anti-HLA : les sociétés savantes recommandent donc son emploi dans des indications très restreintes. On la considèrera uniquement en traitement d'urgence lors d'un syndrome hémorragique ; ou en traitement prophylactique dans des situations à risque hémorragique. On peut citer notamment les gestes opératoires et les traitements myélosuppresseurs qui peuvent être prescrits dans le SMD tels que les agents hypométhylants ou le lénalidomide. En général dans ce type de pathologie, la HAS recommande une transfusion prophylactique si le taux de thrombocytes passe sous le seuil des $10\,000 \times 10^6$ unités/L de sang. Cependant, le GFM conseille d'augmenter ce seuil à $20\,000 \times 10^6$ unités/L de sang, particulièrement pour les patients traités à domicile qui sont moins fréquemment surveillés, et les patients qui souffrent de thrombopathie acquise, caractérisée par un déficit fonctionnel plaquettaire. Le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), groupe coopérateur américain, quant à lui, ne recommande pas l'utilisation de transfusions plaquettaires dans les SMD.

Pour corriger la thrombopénie, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement médicamenteux ayant l'AMM dans cette indication. Toutefois, le GFM préconise l'utilisation de traitements hors AMM dans certains cas ; après avoir exclu les causes de thrombopénie périphérique. Parmi eux, des traitements androgènes tels que le danazol, une molécule inhibitrice des gonadotrophines, androgénique et anabolisante, peuvent être utilisés s'il n'existe pas de contre-indications particulières (tumeur androgéno-dépendante, thrombose, traitement

hormonal concomitant). Le mécanisme d'action sur la thrombopoïèse n'est pas élucidé, mais il a été montré que le danazol à 400-600 mg/jour permettait une restauration de la fonction plaquettaire chez 30% des patients. Des essais cliniques prometteurs sont également en cours sur des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine tels que le romiplostim et l'eltrombopag. Ces molécules restaurent la cascade de signalisation cellulaire dépendante de la thrombopoïétine, le facteur de croissance clef qui régule la thrombopoïèse des stades précoces jusqu'à la maturation des mégacaryocytes. Les premiers résultats montrent une efficacité de 55% avec le romiplostim à 750 µg/semaine chez des patients souffrant de SMD de bas risque ; mais font également mention d'un possible sur-risque de transformation en LAM avec une augmentation réversible de la blastose médullaire chez 15% des patients. Des résultats similaires ont été retrouvés chez des patients atteints de SMD de haut risque et de SMD avec la délétion 5q. De ce fait, le GFM ne recommande l'utilisation de ces traitements que dans le cadre très régulé d'une étude clinique. Le NCCN les recommande en cas de thrombopénie très sévère ou menaçant le pronostic vital. Par ailleurs, certains des traitements hors-AMM utilisés pour traiter l'anémie pourraient également avoir une action sur la thrombopénie : le sérum anti-lymphocytaire et les agents hypométhylants. L'azacitidine pourrait notamment être préconisé dans le traitement des cytopénies multilignées puisqu'elle a démontré son efficacité chez 30% des patients ayant une thrombopénie.

De même que pour la thrombopénie, il n'existe pas de traitement ayant une AMM pour corriger la neutropénie dans les SMD de bas risque. Pour prévenir les possibles complications associées à une neutropénie, une antibiothérapie large spectre à la demande peut être proposée. Le GFM et l'HAS recommandent de prescrire une antibiothérapie au patient qu'il gardera à domicile et débutera au moindre signe infectieux : fièvre, asthénie, déshydratation, frissons, polypnée, tachycardie. La prévention des infections passe donc par l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, qui doit être formé à reconnaître les signes. Il n'existe à ce jour pas d'antibiotique validé dans le SMD. Le GFM rapporte l'utilisation de l'association amoxicilline / acide clavulanique 2-3g par jour et ciprofloxacine 0,75 g deux fois par jour ; ou fluoroquinolone et antifongiques. Des analogues du G-CSF peuvent être proposés afin de stimuler la production des polynucléaires neutrophiles (PNN). Des études ont démontré qu'ils étaient efficaces pour augmenter le taux de PNN chez 66% des patients ; et qu'ils pourraient également potentialiser l'action des ASE, puisque des études ont démontré

une amélioration de la réponse érythrocytaire avec l'association ASE + G-CSF vs. ASE seuls. Mais ces effets n'ont pas d'incidence significative sur la survie globale et la survenue d'évènements infectieux. De plus, les G-CSF au long cours pourraient augmenter la blastose médullaire et donc favoriser la progression vers la LAM, bien que le mécanisme ne soit pas encore démontré. Ainsi, le GFM ne recommande pas l'utilisation de G-CSF, sauf dans le cas particulier d'un épisode infectieux important ou d'une initiation de traitement par légalidomide. Dans ces deux situations, le traitement par G-CSF doit rester de courte durée autant que possible.

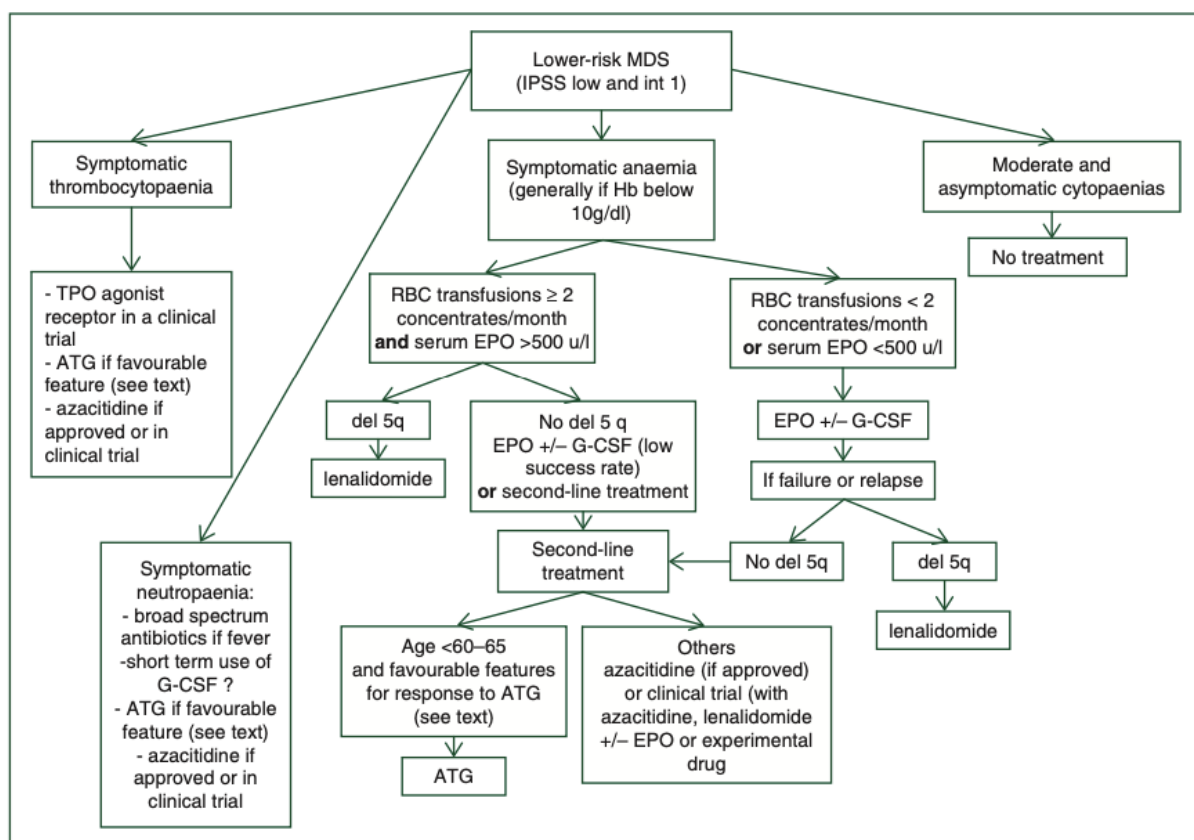


Figure 8: Algorithme de traitement des SMD de bas risque d'après les recommandations de l'ESMO. D'après Fenaux et al. Myelodysplastic syndromes ESMO Clinical Practice. 2014.

- **Traitement des SMD de haut risque (8,20,27,37) (Figure 9)**

Dans les SMD de haut risque, l'équipe médicale peut envisager l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette procédure est le seul traitement curatif disponible dans le SMD. Elle consiste à détruire toutes les cellules (cellules souches, progéniteurs, précurseurs et cellules matures) du patient (malades et saines) par une chimiothérapie intensive de conditionnement, entraînant l'apparition de graves cytopénies. Puis dans un deuxième temps à repeupler la moelle osseuse du patient avec les cellules souches hématopoïétiques saines d'un donneur compatible qui permettent la reconstitution d'une hématopoïèse normale. L'allogreffe de CSH, bien que très intéressante, est une procédure très risquée : seuls 30 à 50% des patients greffés survivent à 5 ans (40). De ce fait, la procédure est réservée à une population de patients très restreinte : sont concernés les patients atteints de SMD de haut risque, âgés de moins de 70 ans, avec un état général suffisant pour pouvoir supporter la procédure, sans comorbidités importantes, et ayant un donneur compatible disponible. Le donneur doit avoir un typage HLA compatible avec le receveur afin d'assurer l'absence de réaction immunitaire. Généralement, on cherche un donneur compatible dans la fratrie du malade. Si cette option n'est pas envisageable, il existe également un fichier international des donneurs volontaires. Les études actuelles tendent à montrer qu'il n'existe pas de différence significative sur les résultats de l'allogreffe que le donneur soit apparenté ou non au receveur (40).

Il existe différents types de conditionnements : chez les patients jeunes et sans comorbidités, on proposera un conditionnement agressif avec une chimiothérapie myéloablatrice à haute dose. Classiquement, la chimiothérapie proposée est identique au protocole de référence 7+3 des LAM : 7 jours de cytarabine + 3 jours d'anthracycline (daunorubicine ou idarubicine). Chez les patients plus âgés et avec un état général plus dégradé, on proposera un conditionnement d'intensité réduite avec les mêmes molécules mais à des doses plus faibles. Ensuite, l'équipe spécialisée réalisera la procédure de greffe : les CSH seront prélevées sur le donneur et greffées en périphérie. Le prélèvement peut se faire avec des CSH médullaires, au moyen d'une intervention lourde et contraignante, sous anesthésie générale ; ou bien avec des CSH périphériques au moyen d'une cytophérèse. La cytophérèse est un prélèvement des CSH

sanguines périphériques en ambulatoire après mobilisation par traitement médicamenteux, c'est la technique la plus utilisée à l'heure actuelle car moins invasive pour le donneur (41).

Après la greffe, le patient restera en aplasie 2-3 semaines avant de retrouver une hématopoïèse normale. Il sera donc sous surveillance en chambre stérile afin d'éviter les contaminations, de s'assurer de la bonne prise du greffon et de l'absence de réaction GVH (*Graft versus Host*), c'est-à-dire un rejet de la greffe par activation du système immunitaire. Pour éviter ce phénomène, le patient devra prendre un traitement immunosuppresseur à vie, tel que la ciclosporine ou le méthotrexate à faible dose. De plus, il est important de réaliser une éducation thérapeutique importante autour du mode de vie du patient greffé : en plus d'insister sur l'observance, le patient doit être sensibilisé aux questions relatives aux risques d'infections, et donc aux moyens de prévention de celles-ci qui passent par des mesures d'hygiène et des vaccinations préventives. L'adaptation de l'alimentation doit aussi être discutée avec le médecin. En effet, il est fréquent, pendant et après une greffe de CSH, que le patient se retrouve en état de dénutrition. Afin de prévenir cet état, le patient devra veiller à conserver un apport protéique suffisant. Si la situation le nécessite, le recours à la nutrition parentérale ou entérale peut être proposé par l'équipe médicale (42). Le suivi des patients allogreffés est donc primordial pour assurer la réussite de la greffe et le maintien en bonne santé du patient. En effet, la survie après la greffe est très variable et dépend de nombreux facteurs. Des études menées sur les patients atteints de SMD de haut risque ont permis de déterminer que la survie globale à 3 ans post-greffe était de 45 à 59%. L'âge du patient et ses comorbidités influent significativement sur sa survie globale. De plus, les caractéristiques de la maladie ont un impact sur le risque de rechute : les patients recevant un conditionnement d'intensité réduite, ayant un pourcentage de blastes supérieur à 5% et ayant un risque cytogénétique élevé sont plus susceptibles de rechuter (40).

Pour les patients non-éligibles à l'allogreffe de CSH, le traitement médicamenteux de première ligne recommandé par les groupes coopérateurs est l'azacitidine, un agent déméthylant. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne l'inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. Cet agent hypométhylant est à l'heure actuelle le seul disposant d'une AMM en Europe pour le traitement des SMD de haut risque. Il est recommandé de traiter les patients au long cours avec une posologie de 75 mg/m² par

jour pendant 7 jours toutes les 4 semaines. En effet, l'azacitidine est généralement efficace après au minimum 3 à 6 cycles : seuls 30% des patients atteignent une rémission partielle ou complète après 6 cycles de traitement, d'où l'intérêt de prolonger le traitement jusqu'à la progression de la maladie. Elle reste néanmoins un traitement de choix puisqu'elle permet une amélioration des cytopénies, associée à un bénéfice en terme de survie. De plus, son profil de tolérance permet une administration en ambulatoire, avec une prophylaxie anti-émétique adaptée (anti-5HT₃ de type « sétron » et anti-NK₁ de type aprépitant par voie orale) (43). Un autre agent hypométhylant, la décitabine, est également disponible mais ne possède pas d'AMM en Europe dans cette indication.

Pour les patients de moins de 60 ans avec une blastose médullaire élevée ($\geq 10\%$) ou pour les SMD de type SMD-EB2 où le risque de transformation en LAM est élevé, le médecin peut proposer une chimiothérapie intensive en 1^{ère} ligne, avec la même approche 7+3 précédemment décrite. Cette approche permet des taux de rémission complète allant jusqu'à 60% chez les sujets jeunes mais ne permet pas une rémission prolongée et expose le patient à une forte toxicité et à des cytopénies prolongées. Elle nécessite une surveillance très étroite, notamment cardiaque, et des comédications anti-émétiques et anti-allergiques. De ce fait, la chimiothérapie intensive est de moins en moins utilisée au profit de l'azacitidine. Pour finir, une dernière approche historique existe : l'administration de cytarabine à faible dose (20 mg/m² par jour pendant 2 semaines par mois). Cette chimiothérapie de faible intensité était régulièrement proposée aux patients avant l'apparition de l'azacitidine et permettait d'atteindre 15% de rémission complète et 30% de rémission partielle pour une durée de 3 à 18 mois. Cependant ce traitement engendrait des cytopénies importantes qui étaient associées à une morbi-mortalité élevée et était peu efficace sur les SMD à risque cytogénétique élevé. Ainsi, le GFM a recommandé en 2015 l'arrêt de l'utilisation de la cytarabine à faible dose dans le schéma thérapeutique des SMD.

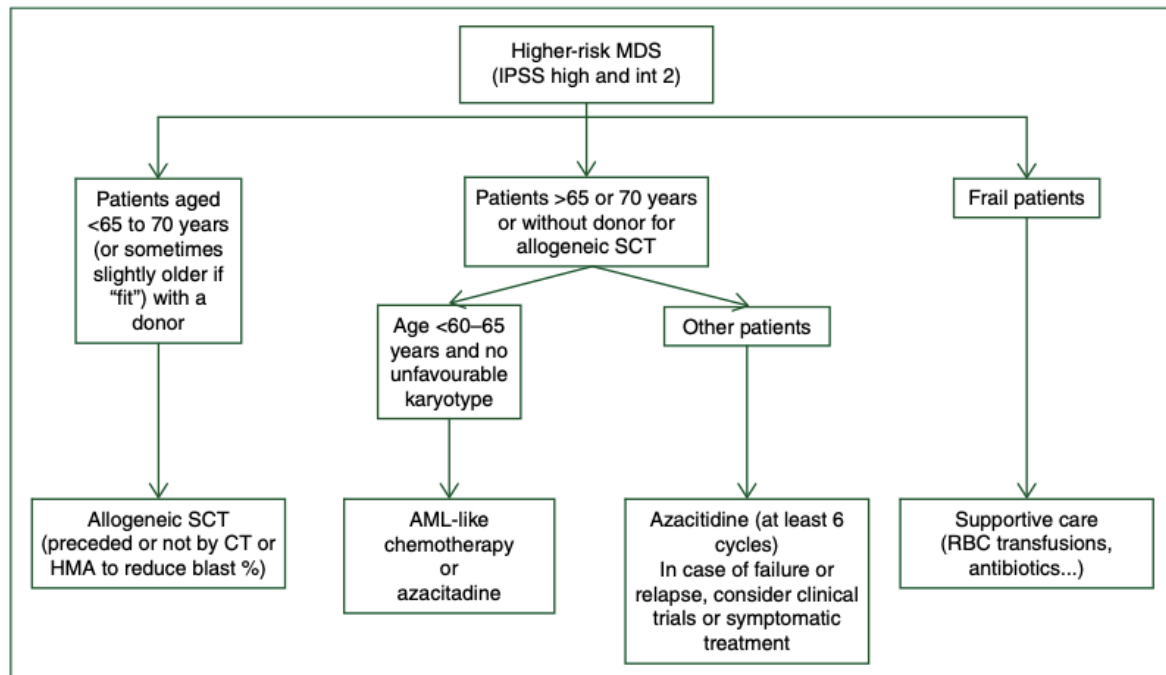


Figure 9: Algorithme de traitement des SMD de haut risque d'après les recommandations de l'ESMO. D'après Fenaux et al. Myelodysplastic syndromes ESMO Clinical Practice. 2014.

Afin d'évaluer la réponse au traitement et déterminer si celui-ci est efficace, le groupe international d'expert *Myelodysplastic Syndrome International Working Group* (MDS-IGW) a publié en 2000 puis en 2006 un ensemble de critères permettant de caractériser la réponse à un traitement chez les patients atteints de SMD (44). L'évaluation se base sur 4 axes : la modification de l'évolution naturelle de la maladie, la réponse cytogénétique, l'amélioration hématologique, et la qualité de vie évaluée par des questionnaires standardisés validés tels que le questionnaire FACT-An. L'IWG 2006 définit différentes catégories de réponse associées à des critères : la rémission complète, la rémission partielle, la maladie stable, l'échec, la rechute, la réponse cytogénétique, la progression, et l'amélioration hématologique (Tableau VI). Désormais largement utilisés en pratique de routine, les critères IWG 2006 permettent au médecin de positionner la réponse de son patient au traitement donné sur une échelle standardisée et d'adapter son schéma thérapeutique. L'IWG 2006 peut également être utilisé dans les essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement.

Tableau VI : Critères associés aux catégories de réponse au traitement dans le Syndrome Myélodysplasique.

D'après Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, 2003.

Catégories	Critères (durant depuis ≥ 4 semaines)
Rémission complète (RC)	Moelle osseuse : blastes $\leq 5\%$ avec maturation normale de toutes les lignées Sang périphérique : Hb ≥ 11 g/dL, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, PNN $\geq 1.0 \times 10^9/L$, 0% de blastes circulants
Rémission partielle (RP)	Moelle osseuse : blastes $\geq 5\%$ et ayant diminué d'au moins 50% Sang périphérique : idem RC <i>Remarque : la cellularité et la morphologie des cellules de la MO ne sont pas pris en compte</i>
Rémission complète avec cytopénies persistantes	Moelle osseuse : blastes $\leq 5\%$ et ayant diminué d'au moins 50%
Maladie stable	Absence de rémission Absence de progression ≥ 8 semaines
Echec	Décès, aggravation des cytopénies, augmentation du pourcentage de myéloblastes, progression vers une catégorie FAB plus élevée
Rechute après RC ou RP	Retour à un pourcentage de blastes médullaires $\geq$ à celui avant le traitement <u>ou</u> Chute de $\geq 50\%$ du taux de PNN ou de plaquettes <u>ou</u> Réduction du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dL <u>ou</u> Dépendance à la transfusion
Réponse cytogénétique	<u>Complète</u> : disparition de l'anomalie chromosomique sans apparition de nouvelles anomalies <u>Partielle</u> : réduction d'au moins 50% de l'anomalie chromosomique
Progression	Augmentation de $\geq 50\%$ du pourcentage de blastes médullaires <u>ou</u> Chute de $\geq 50\%$ du taux de PNN ou de plaquettes <u>ou</u> Réduction du taux d'Hb ≥ 2 g/dL <u>ou</u> Dépendance à la transfusion
Amélioration hématologique	<u>Erythroïde</u> : Augmentation de l'Hb $\geq 1,5$ g/dL et réduction du besoin transfusionnel (réduction ≥ 4 CGR / 8 semaines) <u>Thrombocytaire</u> : - Patients ayant un taux de départ $> 20 \times 10^9/L$: augmentation absolue de $\geq 30 \times 10^9/L$ - Patients ayant un taux de départ $< 20 \times 10^9/L$: remontée au-dessus de $20 \times 10^9/L$ et augmentation d'au moins 100% <u>Neutrophile</u> : Augmentation absolue de $> 0.5 \times 10^9/L$ et augmentation d'au moins 100%
Progression ou rechute après amélioration hématologique	Chute de $\geq 50\%$ du taux de PNN ou de plaquettes <u>ou</u> Réduction du taux d'Hb ≥ 2 g/dL <u>ou</u> Dépendance à la transfusion

BESOIN MEDICAL NON COUVERT

Lorsque l'anémie devient trop importante, le recours à la transfusion peut devenir chronique : on parle alors de dépendance transfusionnelle. D'après l'OMS, la dépendance transfusionnelle se caractérise par un recours à la transfusion d'au moins 1 CGR toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois. Cependant cette définition ne fait pas consensus et le seuil peut être fixé différemment dans les études cliniques. Il a été démontré que la dépendance transfusionnelle était directement corrélée à une augmentation de la mortalité avec un hazard ratio de 2,56. La survie globale et la survie sans progression sont également significativement diminuées lorsque le besoin transfusionnel dépasse les 2 CGR par mois. Selon le nombre de transfusions et la durée de la dépendance, l'impact peut être plus ou moins important (45).

Le problème du recours régulier à la transfusion, est qu'il expose le patient à un risque accru de complications. En effet, la transfusion de CGR est un geste qui comporte des risques. D'après le rapport annuel d'hémovigilance de l'ANSM, en 2020 plus de 9 000 effets indésirables sur receveurs ont été déclarés, soit une incidence d'environ 300 effets indésirables pour 100 000 transfusions. Les trois effets indésirables majeurs, qui constituent à eux seuls plus de 80% des cas déclarés, sont l'allo-immunisation isolée, la réaction fébrile non-hémolytique et l'allergie (46). Ces effets indésirables, sont dans la grande majorité des cas peu graves et peuvent être pris en charge de façon adéquate par le personnel médical encadrant l'acte de transfusion. Mais dans de rares cas, des effets indésirables plus graves peuvent apparaître et mener jusqu'au décès du patient. En France, environ 5 personnes par an décèdent des suites d'un accident transfusionnel. Aux Etats-Unis, d'après un rapport de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2018 (47), la majorité des décès imputables à des complications transfusionnelles étaient liés à des œdèmes pulmonaires, soit liés à la surcharge volémique (TACO, *Transfusion-associated circulatory overload*), soit liés à une atteinte pulmonaire endothéliale à médiation neutrophilique (TRALI, *Transfusion Related Acute Lung Injury*). La deuxième cause de décès était les réactions hémolytiques. Généralement, ce phénomène est dû à une réaction immunitaire : des anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires du donneur sont produits par le système immunitaire du receveur. L'hémolyse peut être intra- ou extravasculaire, et la réaction aiguë ou retardée. Ce

type de réaction reste rare, du fait du contrôle étroit de la compatibilité entre les systèmes du donneur et du receveur, mais peuvent arriver de façon ponctuelle et imprévisible. La troisième cause de décès était liée à des contaminations par des agents pathogènes. Le rapport de la FDA fait notamment état de décès liés à la bactérie *Pseudomonas veronii* et au parasite *Babesia microti*.

L'autre problème majeur de la transfusion est la surcharge martiale. En effet, en cas d'érythropoïèse inefficace, comme c'est le cas chez les patients atteints de SMD, l'homéostasie du fer est dérégulée. Des modèles animaux d'érythropoïèse inefficace ont permis de mettre en évidence une inhibition de l'hepcidine, l'hormone hépatique permettant la régulation de l'absorption intestinale du fer, ainsi que son stockage par le foie et les macrophages (48). Du fait de cette inhibition, le fer provenant de l'alimentation est trop fortement absorbé et n'est plus stocké, ce qui entraîne une saturation de la transferrine, la molécule de transport du fer dans le sang. A ce phénomène pathologique se surajoute l'apport de fer par les transfusions : chaque concentré de globule rouges de 200 mL apporte environ 200 mg de fer (49). Par ces 2 phénomènes, la saturation de la transferrine entraîne l'accumulation de fer non-lié dans le sang, puis dans les tissus, particulièrement dans le foie, la rate, le système réticulo-endothélial et le parenchyme cardiaque. Ce fer non-lié a la capacité d'entrer dans les cellules des différents tissus de manière incontrôlée et perturbe l'homéostasie cellulaire, ce qui entraîne la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui ont un fort potentiel toxique pouvant mener à d'importantes lésions. La surcharge martiale peut notamment provoquer une fibrose hépatique, une cardiomyopathie ou des endocrinopathies. De ce fait, les patients dépendants des transfusions avec une ferritine sérique supérieure à 1000 ng/mL ont une survie globale réduite au fur et à mesure que la ferritinémie augmente, avec un hazard ratio de 1,42 pour chaque augmentation de 500 ng/mL (48). C'est pourquoi il est recommandé pour ces patients de surveiller régulièrement et systématiquement la ferritinémie, qui est un reflet de la charge martiale de l'organisme.

En pratique, pour contrôler cette surcharge en fer, il existe des traitements chélateurs qui peuvent être prescrits par le médecin. Des études rétrospectives ont suggéré qu'un traitement chélateur du fer adapté chez les patients hautement transfusés avait un bénéfice direct sur la survie (20). Le GFM recommande la prescription d'un traitement chélateur du fer chez tous

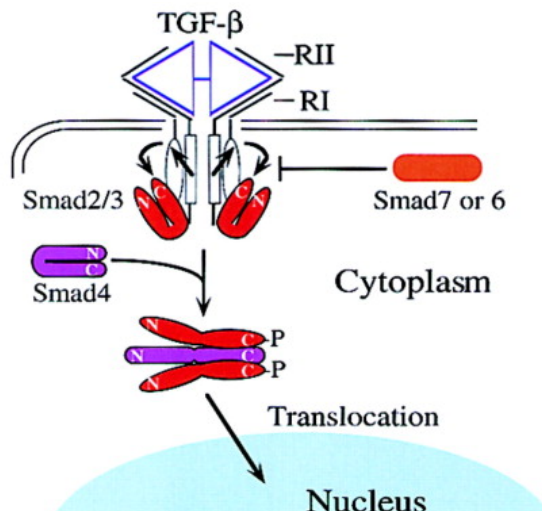
les patients ayant reçu plus de 60 à 70 concentrés érythrocytaires, ou qui ont une ferritinémie supérieure à 2000-2500 ng/mL. Concernant les patients ayant une ferritinémie entre 1000 et 2000 ng/mL, l'intérêt d'une chélation se discute. Il est généralement admis que les patients ayant reçu une greffe de CSH bénéficient d'un traitement chélateur, qui diminue la mortalité liée à la greffe. Pour les autres patients, et particulièrement les patients âgés, il n'existe pas de consensus à ce jour et le choix du démarrage d'un traitement chélateur revient au médecin. Actuellement, deux molécules ont l'AMM pour la prévention de l'hémochromatose transfusionnelle dans les SMD : le déférasirox et la déféroxamine. Le déférasirox, qui s'administre quotidiennement par voie orale, est le plus prescrit. Cependant, le déférasirox peut provoquer une insuffisance rénale modérée et des troubles digestifs, ce qui peut être un obstacle chez les populations âgées. La déféroxamine est un traitement qui s'administre par voie sous-cutanée ou intra-veineuse et présente donc un intérêt dans les situations d'urgence, ou lorsque le traitement par déférasirox est contre-indiqué. Son utilisation à long terme nécessite un bilan annuel ophtalmique et auditif, puisque la déféroxamine est connue pour provoquer des rétinopathies et des troubles de l'audition. La dernière molécule, la déféripone, est quant à elle administrable quotidiennement par voie orale. Elle est moins utilisée car n'a pas démontré son efficacité dans le SMD et présente des risques de neutropénie importante. Elle ne possède pas d'AMM dans cette indication (27).

Ainsi, il demeure un besoin médical non couvert dans le SMD, particulièrement dans le SMD de bas risque. En effet, les transfusions de culots érythrocytaires, bien qu'efficaces, ne sont pas une solution pérenne à long terme puisqu'elles exposent aux nombreux risques précédemment décrits. Les patients souffrants de SMD, étant fréquemment âgés et présentant des comorbidités, sont plus sensibles à ces risques. De plus, le déplacement régulier dans un centre de soin pour recevoir une transfusion est contraignant pour le patient, fatigant, et l'expose à des sources infectieuses. L'apparition des EPO à la fin des années 90 a été une avancée considérable pour la prise en charge des SMD de bas risque : moins contraignant, moins risqué, ce médicament a permis de restaurer la qualité de vie des patients. Cependant, seuls 40 à 60% des patients sont répondeurs, et la réponse tend à diminuer après 2 ans (14). Les patients présentant des taux d'EPO endogène et de ferritine sérique élevés, ainsi que les patients avec des sidéroblastes en couronne ont tendance à être réfractaires aux EPO (50). De ce fait, le besoin médical reste important, et le développement

de nouveaux traitements reste primordial dans le schéma thérapeutique des SMD de bas risques.

PARTIE III : LE LUSPATERCEPT, UN MEDICAMENT BIOLOGIQUE INNOVANT DANS LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MYELODYSPLASIQUE

LA VOIE SMAD 2/3



Activation de la voie Smad 2/3 :

1. TGF-β se fixe à son récepteur β-glycan (RI/RII)
2. Le récepteur phosphoryle les protéines Smad 2/3
3. Smad 2/3 se disloquent du récepteur
4. Smad 2/3 se complexent à Smad 4
5. Le complexe Smad 2/3 – Smad 4 transloque dans le noyau via l'importine
6. Le complexe Smad 2/3 – Smad 4 se fixe à sa séquence promotrice sur l'ADN
7. La machine transcriptionnelle est activée

Figure 10: La voie Smad 2/3. D'après Derynck et al. Transcriptional

Activators of TGF-β Responses: Smads. Cell. 1998.

Les Smads sont des protéines d'environ 500 acides aminés retrouvées chez de nombreux êtres vivants. Leur nom provient de la contraction des noms des 2 premières protéines Smad découvertes, la *C. elegans* Sma et la *Drosophila* Mad. Cette famille de protéine joue un rôle prépondérant dans la signalisation cellulaire. Elles sont impliquées, entre autres, dans la transduction du signal associé aux récepteurs de la superfamille du TGF-β. Les molécules de la superfamille du TGF-β, telles que les activines, les BMP et le GDF11, sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques tels que l'hématopoïèse, mais aussi la différenciation endothéliale et le développement embryonnaire de plusieurs organes (cœur, poumon, yeux, oreilles, système uro-génital). Lorsqu'une molécule de la famille du TGF-β se lie à son récepteur, le β-glycan, à la surface cellulaire, il active une cascade de signalisation *via* la voie Smad 2 / 3. La liaison TGF-β - β-glycan entraîne l'activation d'une kinase qui vient phosphoryler les protéines Smad 2 et 3 qui se disloquent du récepteur et se complexent à la protéine Smad 4, une Co-Smad ayant un rôle de co-activateur. Ce complexe Smad 2-3-4 transloque vers le noyau via l'importine, une protéine d'import nucléaire. Puis, la protéine Smad 3 se fixe directement à la séquence d'ADN au niveau d'un promoteur de la transcription (Figure 10).

De ce fait, la voie de signalisation Smad 2 / 3 a une action directe sur l'expression de certains gènes. Les voies de signalisation Smad sont finement régulées et peuvent notamment être inhibées *via* des protéines de la même famille, les Anti-Smad. Les Smad 6 et 7 sont les Anti-Smad ayant la capacité de se lier aux Smad 2 / 3 et d'inhiber leur signal. (51)

Le TGF- β et la voie Smad 2 / 3 sont impliqués dans le développement embryologique et l'hématopoïèse adulte (52). Bien que tous les mécanismes ne soient pas encore élucidés, il est désormais admis que le TGF- β joue un rôle de promoteur ou d'activateur selon les stades de l'hématopoïèse, en influant notamment sur la différenciation et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques progénitrices, la prolifération des précurseurs érythroïdes précoces (BFU-E), la différenciation des précurseurs érythroïdes tardifs (CFU-E), mais aussi sur la maturation des mégacaryocytes et la signalisation du microenvironnement de la niche hématopoïétique (Figure 11). La voie Smad 2 / 3 a été identifiée dans la cascade de signalisation de la maturation érythroïde : des expériences *in vitro* ont montré que l'association de Smad 2 / 3 à Smad 4 entraînait une inhibition de la prolifération des progéniteurs érythroïdes.

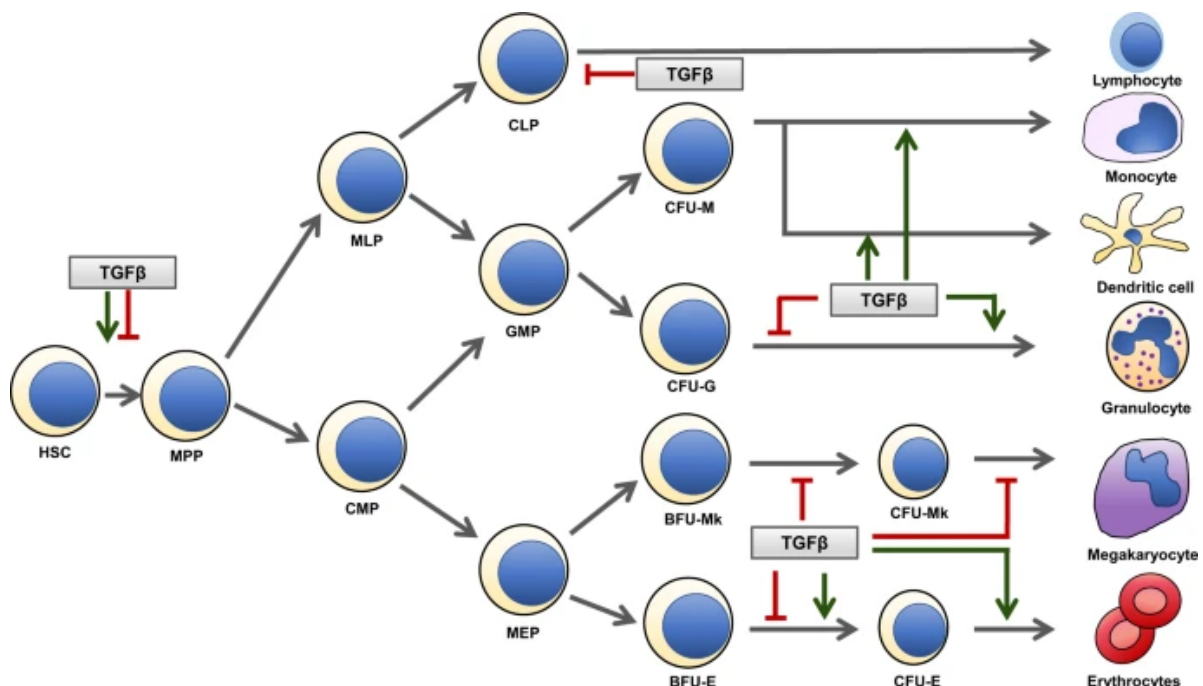


Figure 11: Rôle du TGF β dans les lignées hématopoïétiques. D'après Bataller A et al. The role of TGF β in hematopoiesis and myeloid disorders. Leukemia. 2019.

HISTORIQUE DE DECOUVERTE DU LUSPATERCEPT

Dès la fin des années 90, des perturbations de la signalisation de la superfamille du TGF- β et de la voie Smad 2/3 ont été mises en évidence dans plusieurs pathologies malignes telles que la leucémie aiguë myéloïde, la leucémie myéloïde chronique, certains néoplasmes myéloprolifératifs et surtout dans les syndromes myélodysplasiques (52). Dans les années 2000-2010, des études *in vitro* sur des modèles cellulaires de myélodysplasie ont montré une augmentation de la proportion de Smad 2 activée par rapport aux cellules saines ; et une diminution de la proportion de Smad 7, l'anti-Smad ayant un rôle régulateur sur la voie de signalisation. Ainsi, l'hypothèse d'une suractivation de la voie Smad 2 / 3 étant une des causes de l'érythropoïèse inefficace dans les syndromes myélodysplasiques a été proposée. Cette hypothèse s'est confirmée par la suite grâce à plusieurs expériences *in vitro* ayant réussi à restaurer l'érythropoïèse en inhibant la voie Smad 2 / 3 via différents mécanismes (53,54). De plus, des études plus approfondies sur l'implication de la signalisation TGF- β dans les modèles d'érythropoïèse inefficace ont permis de mettre en évidence une expression augmentée de molécules de la superfamille TGF- β telles que le GDF-11 et les activines (52). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres pathologies hématologiques présentant une érythropoïèse inefficace, dont la β -thalassémie (55), un trouble héréditaire de la synthèse de l'hémoglobine atteignant 1/100 000 naissances / an, principalement dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est (56). Ainsi, la suractivation de la voie Smad 2 / 3 entraîne une inhibition de la prolifération et la maturation érythroïde, rendant l'érythropoïèse inefficace dans plusieurs pathologies distinctes (Annexe 2).

Suite à cette découverte, plusieurs molécules chimiques et biologiques ont été développées afin d'inhiber cette voie Smad 2 / 3 suractivée et ainsi restaurer l'érythropoïèse. Parmi elles, le luspatercept (ACE-536) a montré des résultats précliniques encourageant. Deux études, publiées en 2014, font état d'une augmentation rapide et robuste du nombre d'érythrocytes fonctionnels dans plusieurs modèles animaux de SMD et de β -thalassémie (57,58). Dans les modèles murins, le luspatercept a prévenu ou diminué l'anémie, réduit les complications associées à l'érythropoïèse inefficace et réduit la surcharge martiale, mais a également amélioré la morphologie et augmenté la durée de vie des érythrocytes. Chez les animaux sains,

le luspatercept a entraîné une augmentation du taux d'hémoglobine, de la numération d'érythrocytes et de l'hématocrite dans les 3 jours après l'administration de la première dose, et cet effet a duré au moins 30 jours. Afin de caractériser l'action du luspatercept au niveau moléculaire, des analyses ont été conduites chez les animaux traités. L'étude par cytométrie en flux des lignées de progéniteurs et précurseurs érythroïdes a permis de déterminer que la molécule entraînait la maturation des précurseurs érythroblastiques à des stades plutôt tardifs. De plus, les auteurs ont pu déterminer que l'activité du luspatercept était indépendante de la voie de signalisation de l'EPO, puisque la molécule restaurait les paramètres hématologiques et ce même après administration aux animaux d'un Ac anti-EPO. Cette découverte confirme que le luspatercept agit sur les étapes tardives de maturation des érythroblastes (57).

MECANISME D'ACTION DU LUSPATERCEPT

Le luspatercept est un agent de maturation érythroïde, premier de sa classe. C'est une protéine de fusion composée d'une portion du domaine extracellulaire du récepteur à l'activine IIB modifié, liée à un domaine Fc d'immunoglobuline humaine IgG1 (59) (Figure 12). Il agit en se liant aux ligands de la superfamille TGF- β , on parle de « *ligand trap* » (Figure 13) (60). *In vitro*, le luspatercept se lie au

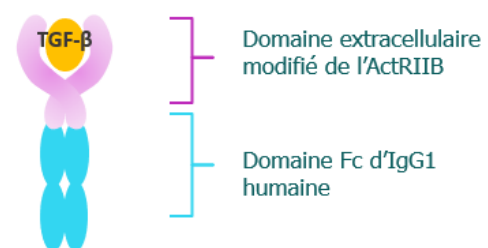


Figure 12: Structure du luspatercept. Adapté d'après Fenaux et al. Blood. 2019.

GDF8, au BMP10, au BMP6 et à l'activine B, mais il semblerait que ce soit surtout la liaison au GDF11 qui ait un impact sur l'érythropoïèse inefficace *in vivo* (57). Grâce au phénomène de capture du GDF11 la signalisation aberrante Smad 2/3 est diminuée ; le luspatercept permet donc de réduire l'activité inhibitrice de cette voie et de relancer la maturation des progéniteurs tardifs érythroïdes. Ceci permet *in fine* de restaurer l'érythropoïèse, et donc de corriger l'anémie, en augmentant le taux d'hémoglobine et en diminuant l'hyperplasie érythroïde (61). Étant plus spécifique de la protéine GDF11 que de l'activine A, le luspatercept présente l'avantage d'avoir moins de toxicité due à une action *off-target*, par rapport à

d'autres molécules ayant un mécanisme d'action similaire mais dont le développement a été abandonné en raison d'importants effets secondaires (59).

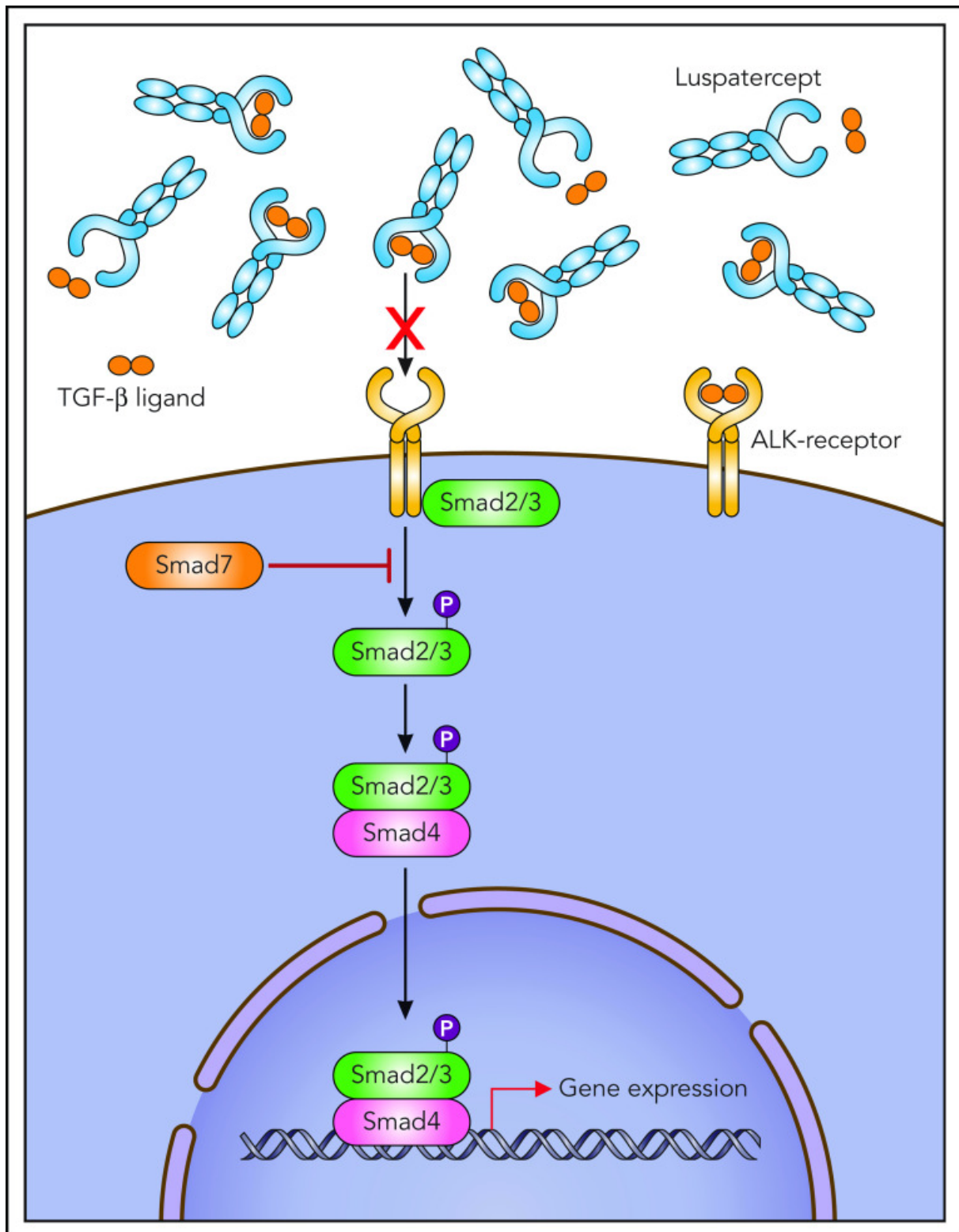


Figure 13: Mécanisme d'action présumé du luspatercept. D'après Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U.

Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. Blood Adv. 2021.

Professional illustration by Patrick Lane, ScEYence Studios.

Des études récentes font également état d'une action du luspatercept sur l'homéostasie du fer. Bien que le mécanisme ne soit pas encore élucidé, il semblerait que le luspatercept permette une réduction du taux d'hepcidine, l'hormone hépatique régulant l'absorption et le stockage du fer. Dans un essai clinique, chez des patients β -thalassémiques dépendants des transfusions, le luspatercept a permis de faire chuter le taux d'hepcidine de 53%, mais aucune différence significative dans la concentration hépatique en fer n'a été rapportée. Cette réduction n'a pas été observée dans le groupe placebo. De plus, chez la plupart des patients, la ferritine sérique était diminuée, tandis que l'érythroferrone, une autre hormone impliquée dans l'homéostasie du fer, était augmentée (62). Ces premiers résultats chez l'humain confirment l'action du luspatercept sur l'homéostasie du fer, puisqu'il a une action sur les taux de plusieurs hormones de la chaîne de régulation du fer. Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'explorer le mécanisme d'action sous-jacent. L'hypothèse proposée par les auteurs suggère que la réduction du taux d'hepcidine serait à l'origine d'une redistribution du fer des macrophages vers les hépatocytes, ce qui expliquerait la stabilité de la concentration du fer hépatique (62).

POTENTIEL D'ACTION DU LUSPATERCEPT

De par son historique de découverte, le luspatercept a été étudié dans des modèles de SMD et de β -thalassémie (57,58). Mais son mécanisme d'action innovant agit sur une voie dérégulée dans d'autres pathologies hématologiques. En effet, dans la myélofibrose par exemple, un néoplasme myéloprolifératif de mauvais pronostic chez les personnes âgées, on retrouve des niveaux de TGF- β très supérieurs à la normale. Ainsi, on peut supposer que le luspatercept, étant un « *ligand trap* » de la superfamille du TGF- β , puisse restaurer l'érythropoïèse inefficace associée à la myélofibrose. Des essais cliniques de phase 2 et 3 sont en cours chez l'Homme dans cette indication (59). D'autres indications sont également à l'étude dans des phases de développement précoces, telles que l'anémie dysérythropoïétique congénitale de type II et l'anémie de Blackfan-Diamond, deux maladies génétiques rares caractérisées par une érythropoïèse inefficace et pour lesquelles des études *in vitro* et *ex vivo* ont montré une restauration de l'expression des marqueurs érythroïdes en inhibant la

signalisation Smad 2 (63,64). Pour finir, des études fondamentales ont montré des niveaux de TGF- β élevés dans d'autres hémoglobinopathies telles que l' α -thalassémie et la drépanocytose (65,66). On peut donc également supposer l'existence d'un bénéfice clinique en inhibant la signalisation TGF- β dans ces maladies. En conclusion, du fait de son mécanisme d'action, le potentiel d'action du luspatercept est large et concerne un ensemble de maladies du sang, aussi bien des maladies oncologiques myéloïdes que des hémoglobinopathies ; dans lesquelles on retrouve une érythropoïèse inefficace.

LE LUSPATERCEPT DANS LE SMD : RESULTATS DE L'ETUDE CLINIQUE MEDALIST

La tolérance et l'efficacité du luspatercept ont été démontrées dans l'étude clinique MEDALIST (NCT02631070). Cette étude de phase 3, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du luspatercept dans le SMD de bas risque. Pour entrer dans l'étude, les patients devaient présenter un SMD de risque IPSS-R très faible, faible ou intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, être dépendants des transfusions (≥ 2 CGR par période de 8 semaines) et devaient ne plus pouvoir recevoir d'ASE de type EPO car ils étaient réfractaires, intolérants ou inéligibles due à un taux d'EPO endogène trop élevé, fixé à > 200 U/L dans l'étude. Cette population particulière de patients a été sélectionnée suite à l'essai de phase 2 PACE-MDS qui avait montré de meilleur taux de réponse au luspatercept dans ces catégories de patients (61).

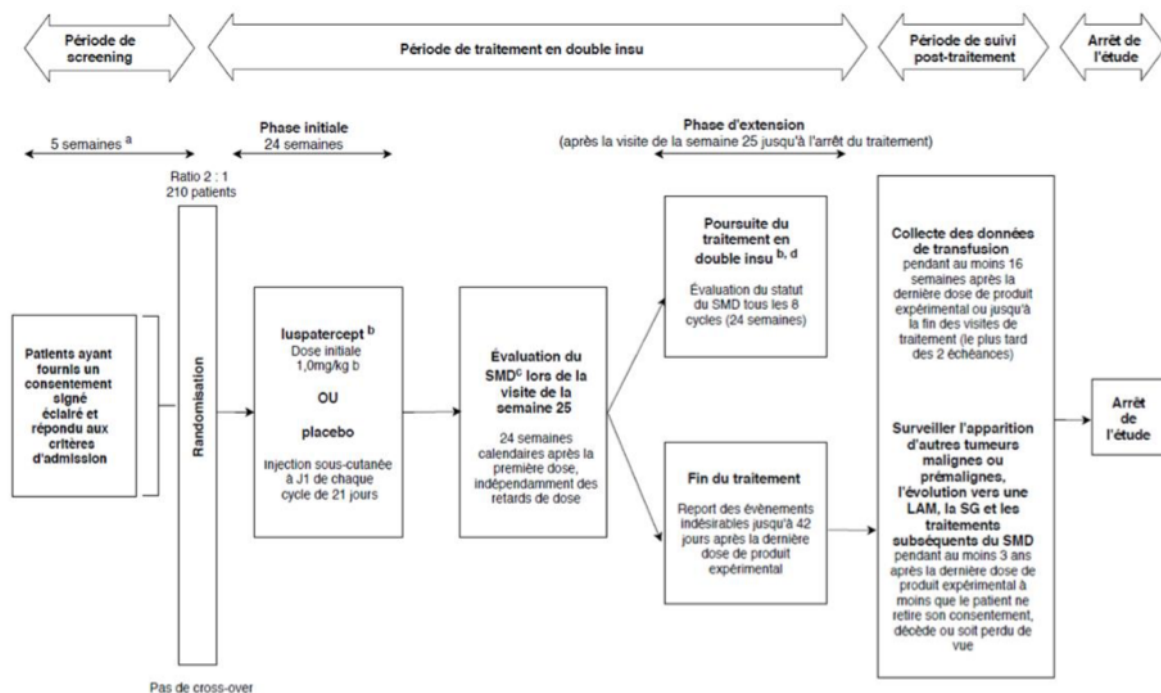


Figure 14: Design de l'essai MEDALIT extrait du protocole de l'étude. D'après Fenaux P et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020.

L'étude comportait une phase de pré-screening de 5 semaines, pendant laquelle les patients potentiels étaient évalués afin de savoir s'ils entraient dans la population cible et satisfaisaient l'ensemble des critères d'inclusion. Les patients étaient ensuite randomisés avec un ratio 2:1

dans le bras luspatercept ou dans le bras placebo. Ils ont été traités en double aveugle pendant 24 semaines dans une première phase de l'essai. Ils recevaient une injection sous-cutanée de placebo ou de luspatercept à la dose de départ de 1,0 mg/kg tous les 21 jours. Les investigateurs avaient la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 1,75 mg/kg selon les paliers recommandés dans le protocole. A la 25^{ème} semaine, la progression du SMD était évaluée selon les critères IWG 2006, et le patient pouvait alors, si le bénéfice clinique était présent, continuer son traitement jusqu'à la perte de ce bénéfice clinique. Le bénéfice clinique était défini comme la réduction du besoin transfusionnel ou l'augmentation du taux d'hémoglobine. Après la dernière administration, tous les patients étaient suivis pendant 2 ans afin d'évaluer la survie globale (SG, *OS = Overall Survival*), la survenue éventuelle d'une progression vers une LAM, et l'évolution du traitement du SMD (61) (Figure 14).

Au total, 229 patients ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques étaient comparables dans les deux bras : la médiane d'âge était de 71 ans, 63% étaient des hommes, et la majorité étaient réfractaires aux ASE. Le taux médian d'EPO endogène était de 153,2 U/L, celui de l'hémoglobine était de 7,6 g/dL et le nombre médian de transfusions reçues était de 5 par période de 8 semaines. L'efficacité du traitement a été évaluée sur le critère principal d'indépendance transfusionnelle, c'est-à-dire une absence totale de recours à la transfusion, pendant une période supérieure ou égale à 8 semaines pendant la première phase de traitement (S1 à S24) (61).

Les résultats ont montré une différence significative en faveur du traitement : 38% de patients ont atteint l'indépendance transfusionnelle dans le groupe luspatercept, contre 13% dans le groupe placebo (Figure 15). De plus, cette réponse était durable dans le temps avec une médiane de la période d'indépendance transfusionnelle la plus longue de plus de 30 semaines. Cette réponse était reflétée par le taux d'hémoglobine, qui s'est maintenu au-dessus de 9 g/dL pendant toute la durée de l'analyse dans le groupe luspatercept, tandis qu'il était aux alentours de 8 g/dL dans le groupe placebo. La réponse était encore plus marquée chez les patients répondeurs au critère principal avec une augmentation moyenne de plus d'1,5 g/dL du taux d'hémoglobine. Dans l'étude, le luspatercept était plutôt bien toléré et la plupart des effets indésirables étaient comparables dans le bras luspatercept et dans le bras placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, l'asthénie, les nausées et diarrhées, les

vertiges et les dorsalgies. Ces effets indésirables avaient tendance à s'atténuer après le quatrième cycle de traitement. Une progression vers la LAM a été observée chez 2% des patients sous luspatercept *versus* 1% chez les patients sous placebo. Aucun décès n'a été imputé au traitement (61).

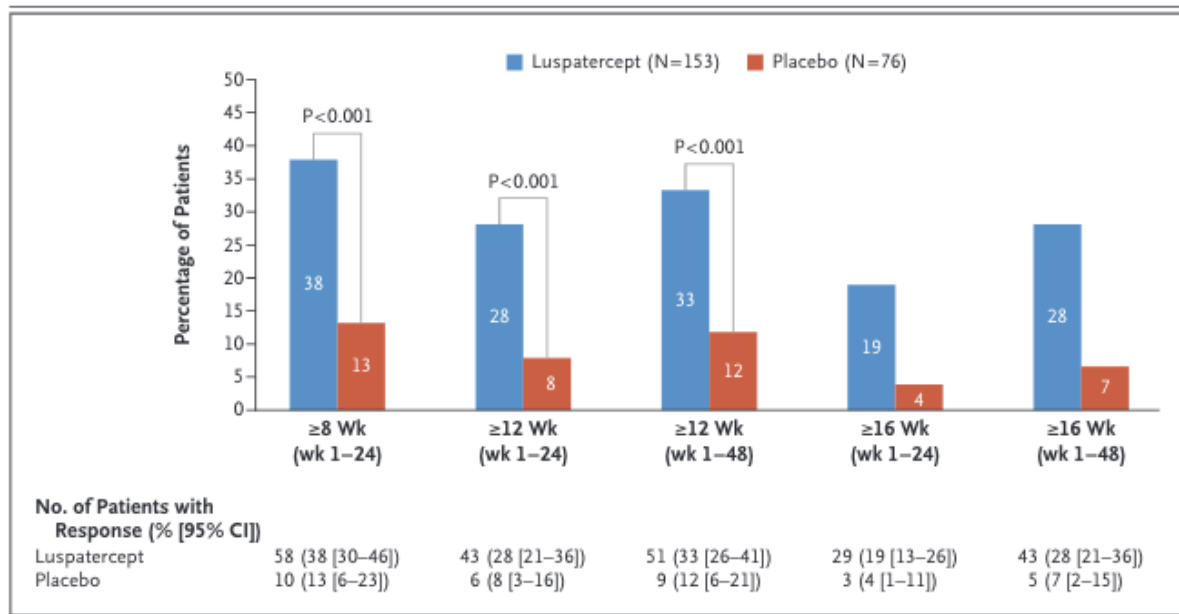


Figure 15: Résultats sur le critère d'indépendance transfusionnelle dans l'essai MEDALIST. Dans l'analyse du critère primaire, l'odds ratio pour le luspatercept par rapport au placebo était de 5.07 (Intervalle de confiance à 95% : 2.28%-11.26%). D'après Fenaux et al. New England Journal of Medicine. 2020.

L'essai clinique MEDALIST a donc permis de démontrer l'efficacité et le profil de tolérance acceptable du luspatercept chez les patients atteints de SMD de bas risque, avec sidérobastes en couronne, sans délétion 5q, réfractaires, intolérants ou inéligibles aux ASE et dépendants des transfusions. Cette étude pivotale a servi de support aux demandes d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement en France et à l'étranger.

INDICATIONS ET ACCES AU MARCHÉ

Le luspatercept a été approuvé dans l'indication des SMD en avril 2020 aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) et en juin 2020 dans l'Union Européenne par l'*European Medicines Agency* (EMA) (67,68). Les deux agences de régulation ont accordé l'autorisation de mise sur le marché du luspatercept dans l'indication du traitement de

l'anémie chez les patients souffrant d'un SMD avec sidéroblastes en couronne, de risque très faible, faible ou intermédiaire selon l'IPSS. Les patients doivent être dépendants des transfusions de CGR, le seuil étant fixé à 2 CGR par période de 8 semaines dans l'AMM américaine, et laissé à l'appréciation du médecin dans l'AMM européenne. Pour finir, l'EMA précise dans son indication que les patients doivent être non-répondeurs, réfractaires ou inéligibles à un ASE tel que l'EPO, tandis que la FDA restreint son indication aux patients réfractaires ou non-répondeurs. Ainsi, l'indication européenne est plus large et permet aux patients inéligibles aux ASE de recevoir du luspatercept. Ceci concerne notamment les patients présentant un taux d'EPO endogène supérieur à 200 ou 500 mU/mL selon les guidelines, qui sont peu susceptibles de répondre aux ASE et donc considérés comme inéligibles à ce traitement.

Le luspatercept est disponible sur le marché américain depuis 2020. Une première étude sur son utilisation en vie réelle dans un réseau d'hôpitaux américains a été publiée début 2022 par une équipe de scientifiques de l'Institut Rochester Mayo Clinic dans le Minnesota (69). L'étude a inclut 39 patients, avec une médiane d'âge de 75 ans et une proportion de sexe masculin/féminin de 77%/33% respectivement. Ces patients étaient tous atteints d'un SMD, et 80% d'entre eux étaient considérés comme transfusion-dépendants, avec un seuil fixé à 3 CGR par période de 8 semaines (contre 1 CGR par période de 8 semaines selon la définition de l'OMS et 2 CGR par période de 8 semaines dans MEDALIST). Ces patients avaient précédemment reçu des ESA (95%), des agents hypométhylants (38%) et/ou du lénalidomide (26%).

L'analyse rétrospective des données a permis de déterminer que 7 des 39 patients (soit 18%) avaient atteint une indépendance transfusionnelle de plus de 8 semaines. Chez ces patients, la durée médiane de réponse était de 6 mois, avec un minimum de 3 mois et un maximum de 19 mois. Ces observations semblent donc suggérer une réponse moins importante en vie réelle que dans l'étude MEDALIST. Toutefois, la petite taille de l'échantillon et les caractéristiques plus hétérogènes des patients sont à prendre en considération. Les données sur les autres critères de réponses tels que la réduction du besoin transfusionnel ou la réponse hématologique n'ont pas été communiquées par les auteurs de l'étude. Des effets indésirables ont été observés chez 9 patients (soit 23%), avec notamment des douleurs musculaires, des

vertiges et de la dyspnée. Un patient a arrêté le luspatercept pour cause d'effets indésirables. Cependant, ces résultats de tolérance ne sont pas statistiquement significatifs (69).

En France, l'accès au marché est prévu pour 2022. La commission de transparence a rendu son avis sur le luspatercept le 2 juin 2021 et a octroyé un avis favorable au remboursement du médicament avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu mineure dans l'indication de l'AMM chez les patients ne présentant pas de délétion 5q (70) (Figure 16). Ainsi la HAS considère le luspatercept comme un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients de SMD, et a octroyé à ce médicament un intérêt de santé public. Pour l'autre partie de la population, c'est-à-dire pour les patients présentant une del 5q, la commission de transparence a considéré que le service médical rendu était insuffisant, au vu de l'existence d'un traitement sur le marché, le lénalidomide. L'étude MEDALIST n'ayant pas inclus de patients del 5q, et en l'absence d'étude comparant l'efficacité du luspatercept au lénalidomide, les données étaient insuffisantes pour obtenir le remboursement chez cette population. De ce fait, le luspatercept est pris en charge en France uniquement pour les patients entrant dans l'indication de l'AMM et n'ayant pas de del 5q. Cette population est estimée à 2000 patients par la HAS (70).

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante de la transfusion due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne, avec délétion 5q et qui ont présenté une réponse non satisfaisante à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles.

Figure 16: Indication du luspatercept d'après l'Avis de la Commission de Transparence Luspatercept (Reblozyl)

ASPECTS PRATIQUES CONCERNANT LE LUSPATERCEPT

Le luspatercept se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée à reconstituer avec de l'eau pour préparation injectable (PPI). Il est commercialisé par Bristol-Myers Squibb et est disponible aux dosages 25 mg et 75 mg (Figure 17). Les fioles peuvent être conservées 36 mois à une température de 2 à 8°C. Après reconstitution, la solution injectable a une concentration de 50 mg/mL et doit être administrée immédiatement, ou au maximum dans les 24h. La reconstitution est réalisable par un professionnel de santé sans nécessité d'être dans un environnement stérile, avec du matériel à usage unique (Annexe 3). La seringue et l'aiguille utilisées pour la reconstitution doivent être distinctes des seringues et aiguilles utilisées pour l'administration. L'injection est réalisée en sous-cutané, à un ou plusieurs sites d'injection selon le volume administré. Le luspatercept peut être administré dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. Le volume maximal par site d'injection est de 1,2 mL. Chaque injection doit être réalisée avec une aiguille et une seringue à usage unique (68,71).



Figure 17: Fioles et packaging de Luspatercept 25mg et 75mg. D'après la Thalassemia International Federation, téléchargée sur <https://thalassaemia.org.cy/>

La posologie initiale recommandée est de 1,0 mg/kg toutes les 3 semaines, selon le poids corporel du patient. La dose peut être adaptée selon des paliers de doses définis par le résumé des caractéristiques du produit : en cas d'absence ou de perte de réponse après 2 cycles, l'hématologue peut prendre la décision d'augmenter la dose à 1,33 mg/kg, puis à nouveau jusqu'à 1,75 mg/kg après 2 nouveaux cycles sans réponse (Figure 18). Il est recommandé d'arrêter le traitement par luspatercept après 9 semaines à la dose maximale de 1,75 mg/kg si le patient ne répond pas, c'est-à-dire si aucune réduction du besoin transfusionnel n'est observée. A contrario, la dose peut être reportée ou réduite à un palier inférieur de 0,8 mg/kg si le patient a une réponse hématologique trop importante, c'est-à-dire qu'il présente une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL au cours des 3 semaines en l'absence de transfusion. Un report ou une réduction de dose peut également être envisagée en cas d'évènements indésirables de grade 3 ou supérieur. En cas d'oubli de dose, le luspatercept

doit être administré dès que possible conformément à la prescription et la suite du traitement sera réalisée avec un intervalle de 3 semaines par rapport à la date effective d'injection (68,71).

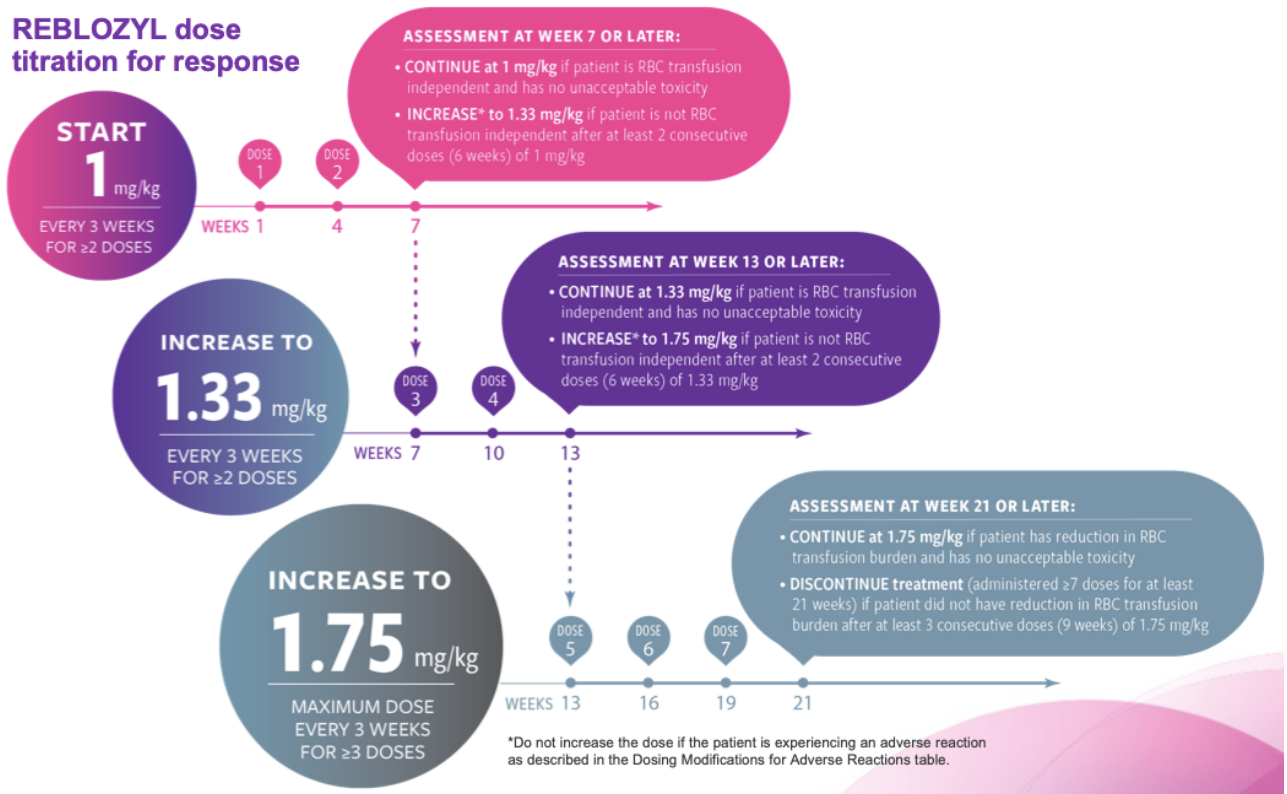


Figure 18: Guide d'adaptation de dose de Reblozyl® (luspatercept), document promotionnel à destination des professionnels de santé aux Etats-Unis, disponible en ligne sur <https://www.reblozylpro.com/mds-resources/> un site internet de Bristol-Myers Squibb.

PRESCRIPTION, DISPENSATION ET ADMINISTRATION

Le luspatercept est un médicament de liste I dont la prescription est réservée aux hématologues et médecins compétents en maladies du sang en milieu hospitalier. Avant l'initiation du traitement, l'hématologue doit s'assurer que le patient entre dans l'indication de la HAS, c'est-à-dire qu'il souffre d'une anémie liée à un SMD de bas risque, avec sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, qu'il est réfractaire, intolérant ou inéligible aux ASE et dépendant des transfusions. De plus, il doit vérifier son hémogramme pour contrôler le taux d'hémoglobine, qui ne doit pas être supérieur à 11,5 g/dL. Le SMD étant une affection

de longue durée (ALD) prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie, la prescription se fait sur une ordonnance bi-zone. Le praticien, en plus du luspatercept, doit prescrire le matériel nécessaire à la reconstitution du produit, l'eau PPI, le soin infirmier pour l'administration, et la prise de sang pour l'hémogramme nécessaire au suivi biologique. Cette prescription se fait classiquement lors d'une consultation dans le service d'hématologie (71).

Le luspatercept est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, la dispensation se fait donc en pharmacie d'officine en ville. Étant un médicament biologique, il fait l'objet d'une traçabilité : le nom et le numéro de lot du produit doivent être enregistrés de la fabrication jusqu'à l'administration au patient. Le luspatercept devant être conservé entre 2 et 8°C, le pharmacien d'officine a un rôle d'éducation à jouer auprès du patient pour assurer la préservation de la chaîne du froid. Le patient est responsable du transport et de la conservation à son domicile des flacons de luspatercept et du matériel de reconstitution. La reconstitution et l'administration du produit sont réalisées par un infirmier libéral diplômé d'état (IDE) au domicile du patient. Avant administration, l'infirmier vérifie la pression artérielle du patient. En effet, des augmentations de pression artérielles ayant été observées dans les études cliniques sur le luspatercept, elle doit être mesurée avant chaque administration. En cas d'hypertension persistante, un traitement adapté doit être envisagé. L'injection est ensuite réalisée par l'infirmier. Après 3 semaines, l'hémogramme du patient est à nouveau contrôlé en laboratoire de ville et télétransmis au prescripteur. Si les résultats sont compatibles avec une nouvelle administration de luspatercept, le patient pourra alors récupérer sa nouvelle prescription, aller chercher son traitement dans son officine de ville et se le faire administrer à domicile par son IDE. Selon le taux d'hémoglobine du patient et le nombre de CGR reçus, l'hématologue pourra adapter la dose toutes les 6 semaines selon les paliers précédemment décrit.

Le luspatercept fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risques (PGR) et de Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) en raison de sa potentielle reprotoxicité et toxicité embryofœtale. En effet, du fait d'observations relevées chez l'animal, le luspatercept est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace. Pour cette population spécifique, l'hématologue doit remettre une carte patiente à l'initiation du traitement qui stipule que la femme doit présenter un test de

grossesse négatif à intervalles réguliers et utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. En cas de survenue d'une grossesse sous traitement par luspatercept en dépit des mesures prises, le traitement doit être arrêté et la grossesse surveillée et signalée aux autorités de santé (71).

ENJEUX DU PARCOURS PATIENT DE L'HOPITAL A LA VILLE

De par ses conditions particulières de prescription hospitalière, de délivrance en ville et d'administration à domicile, le luspatercept implique un parcours patient décloisonné aux multiples interlocuteurs. Suivant l'impulsion donnée par les autorités de santé depuis plusieurs années, le luspatercept, comme nombre de médicaments arrivants sur le marché, entre dans la mouvance du « virage ambulatoire ». En effet, le Ministère de la Santé et des Solidarités, notamment avec sa loi de modernisation du système de santé de 2016, promeut une prise en charge globale, structurée et continue des patients, au plus près de chez eux. L'objectif est de passer d'un système centré sur l'hôpital à un système coordonné entre les structures de ville et les établissements hospitaliers, où le médecin généraliste joue un rôle de pivot (72,73). Ce « virage ambulatoire » a été initié par l'Hospitalisation à Domicile (HAD) qui existe en France depuis les années 70 mais n'est restée que très marginale pendant une longue période. Elle concerne aujourd'hui 146 000 patients par an et est soutenue par les autorités (74). Mais les médicaments tels que le luspatercept vont plus loin en s'affranchissant de l'administration hospitalière pour entrer entièrement dans le circuit de ville. Le passage de l'hôpital à la ville est bénéfique à la fois pour le patient et pour son entourage : plusieurs études ont montré qu'en plus d'assurer une survie à long terme prolongée par rapport à une hospitalisation, le soin à domicile permettait une plus grande satisfaction des malades chroniques et améliorait leurs scores d'activité physique quotidienne (75,76). De plus, le soin à domicile est bien perçu par les familles des patients âgés et pourrait même réduire le stress de la cellule familiale, notamment en diminuant le nombre de situations perçues comme source de stress par l'entourage (77). Ainsi, 46% des patients atteints de cancers préféreraient être traités à domicile pour les soins légers (78).

Le parcours patient de l'hôpital à la ville présente de nombreux défis, notamment d'adhésion et de coordination entre les différents acteurs. Ce parcours renforce le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de patients atteint de pathologies malignes. En effet, avec l'arrivée en ville de médicaments à destination de patients souffrant de cancer, le pharmacien est désormais un pilier central et un des premiers interlocuteurs du patient : il a la possibilité de s'impliquer dans l'optimisation du parcours patient via différents leviers.

Premièrement, il endosse une responsabilité concernant la conservation, la reconstitution, l'administration et le bon usage du produit : c'est à lui de veiller au respect de la chaîne du froid, aussi bien dans l'officine qu'après. Le pharmacien a donc un rôle majeur d'éducation et d'explication, et il doit apporter une vigilance particulière sur le moment du trajet de l'officine au domicile du patient. En effet, cette étape du parcours est cruciale et présente un risque important d'écart de température ; c'est donc une étape sur laquelle il se doit d'insister pour la bonne compréhension du patient. Au moment de la dispensation, le pharmacien doit vérifier la posologie et le dosage de tout médicament. Pour le luspatercept, cette étape nécessite une vigilance particulière : en effet, le pharmacien doit vérifier le calcul de dose dépendant du poids du patient, et dispenser le nombre de flacons adéquat, ainsi que le matériel nécessaire à la reconstitution. Chaque flacon doit être assorti d'une seringue et d'aiguilles adaptées pour la reconstitution, et d'un autre jeu de seringue et aiguille adaptées pour l'administration sous-cutanée. Si le volume total à injecter dépasse 1,2 mL, plusieurs injections sont nécessaires. Chaque injection devant être réalisée avec une seringue à usage unique, le pharmacien doit veiller à dispenser le bon nombre de seringues et d'aiguilles. Pour les femmes en âge de procréer, le pharmacien doit s'assurer qu'une contraception efficace est mise en place, et peut demander à la patiente si celle-ci est bien en possession d'une carte patiente, en accord avec les MARR (voir Prescription, dispensation et administration). Il peut également s'assurer de l'observance du patient en vérifiant avec lui la date de son rendez-vous pour l'injection. De plus, le pharmacien, qui a l'opportunité de voir régulièrement le patient, peut réaliser une surveillance afin d'être le premier maillon de la chaîne d'alerte en cas d'effets indésirables liés au traitement. Cette surveillance peut passer par un interrogatoire au comptoir sur la présence et le ressenti du patient sur les effets indésirables fréquents : la fatigue, l'asthénie, les nausées et vomissements, la diarrhée, les vertiges, la dorsalgie et les céphalées (71). Pour certains de ces effets indésirables, le pharmacien peut

proposer des traitements sans prescription, si ceux-ci sont compatibles avec l'état du patient et ses éventuels autres traitements. En cas d'effets plus graves et/ou récurrents, tels qu'une hypertension artérielle ou des infections urinaires à répétition, le pharmacien peut conseiller au médecin la mise en place d'un traitement médicamenteux adapté. L'ensemble de ces activités au comptoir pourraient être guidées par une fiche d'accompagnement du pharmacien d'officine, qui serait un résumé synthétique des données pratiques sur le produit (Figure 19).



Reblozyl®

(luspatercept-aamt)
for injection 25mg • 75mg

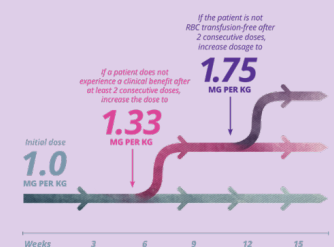
FICHE SYNTHÈSE A DESTINATION DU PHARMACIEN

INFORMATIONS GÉNÉRALES

- Type** : Médicament biologique
- Forme** : Poudre lyophilisée à reconstituer avec E.P.P.I
- Mécanisme d'action** : Agent de maturation érythroïde capturant les ligands de la superfamille du TGF-β, inhibition de la voie Smad 2/3 et relance de l'érythropoïèse
- Indication** : Traitement des patients adultes présentant une **anémie** dépendante de la **transfusion** due à un SMD de risque très faible, faible et intermédiaire, avec des sidéroblastes en couronne et qui ont présenté une **réponse non satisfaisante** à la thérapie à base d'érythropoïétine ou qui y sont inéligibles
- Dosage** : Flacons de **25 mg** ou **75 mg** disponibles, tous deux à la concentration de **50 mg/mL** après reconstitution
- Conservation** : 36 mois entre **2 et 8 °C**
- Administration** : Injection sous-cutanée bras, cuisse ou abdomen. Geste à réaliser par un professionnel de santé.

AVANT LA DISPENSATION

- Maintien de la chaîne du froid dans l'officine
- Vérification de la posologie** : Les paliers de dose autorisés sont **0,8 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,33 mg/kg et 1,75 mg/kg**. L'initiation se fait à 1,0 mg/kg. Une adaptation posologique est réalisée toutes les 6 semaines.
- Calcul de dose** : Dose (mg) = Dose prescrite (mg/kg) x Poids patient (kg)
- Calcul du volume à administrer** : Volume (mL) = Dose (mg) ÷ 50 mg/mL
- Nombre de flacons** : Répartir la dose totale en flacons de 25 ou 75 mg



PENDANT LA DISPENSATION

- Délivrance du produit** selon le nombre de flacons déterminés à l'étape précédente
- Délivrance du matériel** : 1 seringue et 1 aiguille par flacon pour la reconstitution + 1 seringue et 1 aiguille pour l'administration SC. Si le volume total à administrer dépasse 1,2 mL, fournir 2 seringues et 2 aiguilles à administration
- Vérification des MARR** : Carte patiente pour les patientes en âge de procréer + contraception efficace
- Conseil au patient** : Sensibilisation sur le respect de la chaîne du froid, rappels sur les modalités d'administration en SC par une IDE, communication sur les EI potentiels (voir étape suivante)

APRÈS LA DISPENSATION

- Surveillance des EI** : questions au comptoir, éventuellement proposition de mise en place d'un traitement adapté
 - EI fréquents** (> 15 % des patients) : fatigue, diarrhée, asthénie, nausées, vertiges, dorsalgie, céphalées
 - EI de grade 3 ou supérieur** (> 2 % des patients) : syncope, fatigue, hypertension, asthénie
 - EI graves** (> 2 % des patients) : infections des voies urinaires, dorsalgie, syncope

Figure 19: Proposition de fiche synthèse sur le luspatercept à destination du pharmacien. Mathilde Laffez.

L'accompagnement du patient par le pharmacien d'officine pourrait également être renforcé avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Aujourd'hui réservés aux thérapies anticancéreuses par voie orale, ce type d'entretiens planifiés permet au pharmacien de continuer l'éducation thérapeutique du patient initiée à l'hôpital, de faire le bilan avec son patient sur ses connaissances de sa pathologie et son traitement, de limiter la perte de repère, de favoriser le suivi, le bon usage et l'observance, et de prévenir et gérer l'apparition d'effets indésirables. L'accompagnement s'articule autour de 3 thématiques : l'évaluation du ressenti du patient par rapport à son traitement, l'analyse détaillée du schéma médicamenteux, de son plan de prise et de ses éventuelles interactions avec d'autres médicaments concomitantes et enfin la vie quotidienne et la gestion des effets indésirables (79). Dans le SMD, le pharmacien pourrait s'appuyer sur des supports tels que le questionnaire QOL-E (*Quality of Life E*). Le QOL-E est un questionnaire de qualité de vie spécifique au MDS composé de 2 items concernant la perception générale du bien-être et de 26 items portant sur les domaines physique, fonctionnel, social, sexuel, et de la fatigue, spécifiques à la maladie. Chaque item est échelonné de sorte qu'une valeur numérique élevée corresponde à une qualité de vie élevée. Les scores bruts sont transformés pour générer des scores standardisés pour chaque domaine, puis une note générale de 0 à 100 est attribuée. Plus le score est élevé, plus le malade se sent bien (80) (Annexe 4). Actuellement ce type de questionnaire est utilisé pour mesurer la qualité de vie des patients dans les essais cliniques, mais le pharmacien pourrait l'utiliser afin d'évaluer le ressenti de son patient et surtout de suivre l'évolution de sa qualité de vie. Ceci pourrait lui permettre de mettre en place des actions spécifiques ciblant les domaines où le patient se sent moins bien : à travers de l'éducation thérapeutique, de l'adaptation du planning médicamenteux aux activités du patient, ou encore de l'accompagnement du quotidien (alimentation, mobilité). Ces entretiens pharmaceutiques pourraient donc permettre aux patients souffrant de SMD et traités par luspatercept de fluidifier leur parcours et d'améliorer leur expérience de la maladie.

Ensuite, par sa position de proximité, le pharmacien peut par exemple assurer le relai d'information entre l'hôpital, les médecins généralistes et les infirmiers diplômés d'état (IDE) proches de son officine. En France, les soins à domicile sont assurés à 93% par les IDE libéraux. Eux aussi sont des professionnels de santé de proximité, qui sont en contact au quotidien avec

le patient. Ils ont un rôle primordial dans la reconstitution et l'administration des produits, geste technique, mais également dans le suivi clinico-biologique de la pathologie, l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, la surveillance et le maintien à domicile du patient âgé (81). Le rôle du pharmacien pourrait être renforcé en conseillant un IDE libéral de proximité à son patient, et en transmettant les informations pertinentes à l'IDE. En effet, pour pouvoir assurer un soin optimal à son patient en cohérence avec les professionnels de santé impliqués dans le parcours associé au luspatercept, l'IDE doit pouvoir recevoir les informations complètes, communiquer et échanger avec la ville et l'hôpital.

La transmission des informations peut s'appuyer sur des outils déjà existants tels que l'ordonnance et la lettre de suivi ou le compte-rendu de consultation de l'hématologue. Des outils digitaux, tels que le dossier médical partagé, la e-prescription et les messageries sécurisées, sont déjà présents sur le territoire français et peuvent être des atouts pour améliorer la circulation de l'information. Pour aller plus loin dans la digitalisation du parcours de soin, on pourrait également s'appuyer sur des applications et logiciels à destination des professionnels de santé et des patients. Ce type de support est aujourd'hui largement répandu en oncologie hématologique et peut permettre de communiquer de l'information, suivre et éduquer les patients, et les intégrer pleinement dans leur prise en charge. Les possibilités offertes par les applications smartphones sont multiples : aider le patient à améliorer sa compréhension et sa connaissance de la maladie et du médicament, lui rappeler ses rendez-vous médicaux et centraliser les coordonnées des différents praticiens, lui permettre de consigner ses symptômes et éventuels effets indésirables, ou encore entrer en relation avec des associations de patients qui pourront l'aider à coordonner son parcours de soin. On pourrait imaginer le pharmacien d'officine comme un accompagnateur dans la prise en main de ces outils digitaux à destination d'une population de seniors de plus en plus connectés. En effet, afin d'assurer la sécurité du patient, il est important que les professionnels de santé encadrent du mieux possible et s'impliquent dans l'information du patient à l'ère du numérique. L'utilisation d'applications pourrait être discutée et installée lors de l'entretien pharmaceutique précédemment cité (82,83).

Pour finir, d'autres professionnels de santé pourraient être impliqués dans le parcours ville-hôpital. Certaines structures, selon l'offre locale, peuvent également être un support pour

assurer la coordination. Les Services de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD), par exemple, pourraient être une piste à explorer dans le cadre de pathologies touchant la personne âgée ; comme les SMD. Ces SSIAD sont composés d'IDE salariés ou libéraux, d'infirmiers coordinateurs qui assurent l'organisation des soins, d'aides-soignants et d'aides médico-psychologiques qui agissent en synergie autour du malade pour maintenir à domicile des personnes âgées. Leur objectif est de prévenir ou différer l'entrée à l'hôpital, ou de raccourcir les séjours hospitaliers. Ils interviennent au domicile des patients ou dans les établissements non médicalisés (81). Les infirmiers coordinateurs de l'hôpital pourraient également endosser ce rôle, si l'établissement en dispose. Les IDE coordinateurs ont pour mission de garantir de la qualité des soins dispensés et de la bonne prise en charge du patient en développant les liens entre patients, familles, équipes et intervenants extérieurs. Ils ont à la fois des activités de suivi du parcours patient, de gestion de planning, de management et formation de leurs équipes, mais aussi de liaison avec les autres professionnels de santé, de communication de l'information et d'amélioration continue de la qualité des soins (84). Depuis 2016 avec la loi de modernisation de système de santé, certains établissements hospitaliers disposent également d'infirmiers en pratique avancée (IPA) en onco-hématologie. Les IPA sont qualifiés pour mener des actions d'éducation thérapeutique, des actes d'évaluation, de conclusion et de surveillance clinique, des actes techniques de soin, ainsi que certaines prescriptions, des renouvellements ou adaptations de prescriptions (85). Il pourrait donc être tout à fait intéressant et pertinent de s'appuyer sur un IPA pour coordonner une prise en charge globale du patient et assurer la continuité hôpital-ville.

CONCLUSIONS ET DISCUSSIONS

Les SMD restent aujourd'hui un sujet majeur dans la communauté des hématologues français. Cette maladie, qui concerne un nombre croissant de patients, est caractérisée par des présentations cliniques, des caractéristiques biologiques et des profils cytogénétiques et mutationnels hétérogènes. Dans les SMD de bas risque, sur lesquels je me suis concentrée dans cette thèse d'exercice, le besoin médical est important. En effet, pour les patients souffrant d'anémie symptomatique, les options thérapeutiques sont limitées. Pour les patients inéligibles, en rechute ou réfractaires à l'EPO, il n'existe pas d'alternative thérapeutique en dehors des transfusions de globules rouges. Pour toutes les raisons évoquées précédemment, la transfusion n'est pas une solution suffisante et pérenne puisqu'elle dégrade la qualité de vie et l'espérance de vie du patient.

Le luspatercept, un médicament biologique au mécanisme d'action innovant, est susceptible d'apporter une réponse à ces patients en impasse thérapeutique. *First in class*, le luspatercept est un agent de maturation érythroïde qui inhibe la voie Smad 2/3 via une capture des ligands de la superfamille du TGF- β . Cette voie de signalisation, impliquée dans la physiopathologie de plusieurs maladies hématologiques, est une cible d'intérêt pour le traitement de l'érythropoïèse inefficace : son inhibition permet une relance de la maturation érythroïde, ce qui restaure la production de cellules de la lignée. Cette relance se reflète dans la pratique par une augmentation du taux d'hémoglobine une diminution du besoin transfusionnel, paramètre majeur pour les patients atteints de SMD. Dans l'essai clinique MEDALIST, le luspatercept a permis à 38% des patients d'atteindre une indépendance transfusionnelle de plus de 8 semaines. Ces résultats encourageants restent à confirmer en pratique réelle. Il pourrait être intéressant de réaliser par exemple une étude en vie réelle à grande échelle pour mesurer l'efficacité du luspatercept et son intégration dans les pratiques de soin françaises.

Un des enjeux de l'intégration du luspatercept dans les pratiques réside dans le bon déroulement du parcours patient. Le luspatercept est un médicament hospitalier, dispensé en officine de ville puis reconstitué et administré au domicile du patient par une IDE. Ce circuit particulier de l'hôpital à la ville implique un défi de coordination et de circulation de l'information entre l'ensemble des acteurs de soins impliqués : l'hématologue et son équipe

hospitalière, le pharmacien d'officine, l'IDE libérale mais aussi le médecin généraliste et le laboratoire d'analyse biologique. Au cours de mon travail, je me suis interrogée sur les potentielles solutions pour améliorer le parcours de soin et la coordination autour du patient dans l'optique du virage ambulatoire encouragé par les autorités de santé. Le pharmacien d'officine est déjà un acteur clé dans ce parcours, et sera probablement amené à s'impliquer davantage en proposant un accompagnement de plus en plus personnalisé à son patient, via une éducation thérapeutique renforcée et un relai d'information sur le médicament et la pathologie. Certains outils, déjà disponibles sur le territoire, peuvent servir de support à l'échange d'information : l'ordonnance, la lettre de suivi, le compte-rendu de consultation, le dossier médical partagé, la e-prescription et les messageries sécurisées. A l'ère du digital, les applications et logiciels méritent d'être investigués car pourraient présenter une source d'information complémentaire précieuse à la fois pour les professionnels de santé et pour les patients. Grâce à ces outils, le rôle du pharmacien pourrait être renforcé : au-delà de l'acte de dispensation, le pharmacien serait l'accompagnateur et le guide du parcours patient.

En conclusion, l'arrivée de médicaments innovants en ville tels que le luspatercept offre de nouvelles perspectives aux patients et nécessitent une adaptation de la part des professionnels de santé. Ces pistes de réflexion autour du parcours patient de la ville à l'hôpital sont à prendre en considération et auront probablement une place grandissante dans les discussions futures sur l'amélioration de l'offre de soin en France. De nombreuses pistes restent à explorer et pourraient faire l'objet d'études en vie réelle et de génération de données. Il serait intéressant de comparer les différentes solutions proposées en mesurant leur impact sur des paramètres tels que la satisfaction du patient, sa confiance dans les professionnels de santé, l'impact sur sa qualité de vie et son bien-être, mais aussi son adhésion au traitement et la durée effective de traitement. Cependant il faudra garder à l'esprit que l'efficacité d'une solution de coordination dépend fortement du territoire dans laquelle elle est appliquée, du profil des professionnels de santé impliqués et surtout du patient lui-même, qui doit rester au cœur des considérations : le système de santé de demain doit permettre au parcours de s'adapter au patient plutôt que de forcer le patient à s'adapter au parcours.

RÉFÉRENCES

1. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for Stem Cell Biology. *Cell*. 2008;132(4):631-644.
2. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(4):a011601-a011601.
3. Troussard X, Malet M, Duchenet V, Mouchel D, Chéze S, Collignon A. Épidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (SMD/SMP). *Rev Francoph Lab*. 2009(413):25-29.
4. Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. 2021. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf.
5. Varet B. Le livre de l'interne – Hématologie. 2ème édition. Flammarion; 2007. 268-285 (Collection médecine-sciences).
6. Assurance Maladie. Effectifs, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge pour Affection de Longue Durée (ALD30-31) pour le régime général en 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald-2019>.
7. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. [Internet]. 2019 juill [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-etude-a-partir-des-registres-des>
8. HAS. Guide du parcours de soins - Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques. Syndromes myélodysplasiques. [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20__8_32_46_696.pdf
9. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2ème édition. Arnette; 2005;5:289-311.
10. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011;117(26):7121-7125.
11. Sébert M. Syndrome myélodysplasique, une entité hétéroclite. *Rev Prat*. 2020;34(1048):689-695.
12. Binet C, Zandecki M. Hématologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2011;(161):41-47. (Abrégés).
13. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239-2252.
14. Fenaux P, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2006;21-192. (Collection FMC Hématologie).

15. Yu VWC, Scadden DT. Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. In: Current Topics in Developmental Biology [Internet]. Elsevier; 2016. p. 21-44. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215316000107>
16. Nimer SD. MDS: A Stem Cell Disorder—But What Exactly Is Wrong with the Primitive Hematopoietic Cells in This Disease? Hematology. 2008(1):43-51.
17. Greenberg PL, éditeur. Myelodysplastic syndromes: clinical and biological advances. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press; 2006. 312 p.
18. Hoffman R, éditeur. Hematology: basic principles and practice. 5. ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009. 2523 p.
19. Kook H, Zeng W, Guibin C, Kirby M, Young NS, Maciejewski JP. Increased cytotoxic T cells with effector phenotype in aplastic anemia and myelodysplasia. Exp Hematol. 2001;29(11):1270-1277.
20. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25:iii57-69.
21. Look AT. Molecular Pathogenesis of MDS. Hematology. 2005(1):156-160.
22. Dupont JM. Empreinte parentale - Cours d'embryologie médicale de l'Université Paris Descartes [Internet]. Disponible sur: <https://embryologie.medecine.parisdescartes.fr>.
23. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature. 2000;403(6765):41-45.
24. Howard MR, Hamilton PJ. Hématologie. Paris: Elsevier; 2004. (Campus illustré).
25. Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O, Raffoux E, Quesnel B, Guerci A, et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. Haematologica. 2010;95(6):892-899.
26. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2(1):34.
27. Groupe Francophone des Myélodysplasies. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.gfmgroup.org/fichiers/recommandations/ConsensusGFM2015.pdf>
28. A. Beauchef, V. Siguret, F. Yvain, M.-H. Andreux, S. Berigaud, P. Gaussem, et al. Syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire sidéroblastique chez un homme de 91 ans. Ann Biol Clin (Paris). 1998;56(3):351-354.
29. Hong M, He G. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. J Transl Intern Med. 2017;5(3):139-143.
30. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for

Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-2088.

31. 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):2454-2465.
32. Bernard E, Tuechler H, Greenberg P. 61 Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. In Georgia World Congress Center - Atlanta, GA; 2021. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper150554.html>
33. Maynadié M, Troussard X. Épidémiologie des leucémies aiguës. *Rev Francoph Lab*. 2015(471):29-33.
34. Nomdedeu M, Pereira A, Ramos F, Valcárcel D, Costa D, Arnan M, et al. Excess mortality in the myelodysplastic syndromes: NOMDEDEU et al. *Am J Hematol*. 2017;92(2):149-154.
35. Caisse nationale d'Assurance maladie des Travailleurs salariés. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019 [Internet]. 2018 p. 262 pages. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/184000577.pdf>
36. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
37. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines on Myelodysplastic Syndrome [Internet]. 2020. Report No.: Version 2. 2020. Disponible sur: https://cdn.reachmd.com/uploads/11694_myelodysplastic.pdf
38. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133(10):1096-1107.
39. Food and Drug Administration. Procrit (Epoetin alfa) label [Internet]. 1989. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103234s5199lbl.pdf
40. Bartenstein M, Deeg HJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for MDS. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(2):407-422.
41. Agence de la Biomédecine. Rapport d'activité 2021 de l'Agence de la Biomédecine [Internet]. 2021. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_CSH_activité_des_centres_de_prélèvement_2020.pdf
42. Bay JO, Dendoncker C, Angeli M, Biot T, Chikhi M, Combai C, et al. Prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés pour allogreffe de CSH : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103(11):S201-206.
43. Groupe Francophone des Myélodysplasies. Recommandations pour l'utilisation de l'azacitidine dans le traitement des syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire-2 ou élevé [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.gfmgroup.org/fichiers/recommandations/recommandation_20100215182052.pdf
44. Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG)

response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-425.

45. Gale RP, Barosi G, Barbui T, Cervantes F, Dohner K, Dupriez B, et al. What are RBC-transfusion-dependence and -independence? *Leuk Res*. 2011;35(1):8-11.

46. ANSM. 18ème rapport national d'hémovigilance [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rapport-dactivite-hemovigilance-2020-des-conclusions-rassurantes>

47. FDA. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/136907/download>

48. Angelucci E, Urru SAM, Pilo F, Piperno A. Myelodysplastic syndromes and iron chelation therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017021.

49. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008;112(5):1089-1095.

50. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1591-1597.

51. Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Transcriptional Activators of TGF- β Responses: Smads. *Cell*. 1998;95(6):737-740.

52. Bataller A, Montalban-Bravo G, Soltysiak KA, Garcia-Manero G. The role of TGF β in hematopoiesis and myeloid disorders. *Leukemia*. 2019;33(5):1076-1089.

53. Zhou L, Nguyen AN, Sohal D, Ying Ma J, Pahanish P, Gundabolu K, et al. Inhibition of the TGF- β receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood*. 2008;112(8):3434-3443.

54. Zhou L, McMahon C, Bhagat T, Alencar C, Yu Y, Fazzari M, et al. Reduced SMAD7 Leads to Overactivation of TGF- β Signaling in MDS that Can Be Reversed by a Specific Inhibitor of TGF- β Receptor I Kinase. *Cancer Res*. 2011;71(3):955-963.

55. Parisi S, Finelli C, Fazio A, De Stefano A, Mongiorgi S, Ratti S, et al. Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β -Thalassemia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):827.

56. Orphanet Report Series. Rapport Orphanet sur la Bêta-thalassémie [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=848

57. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. 2014;20(4):408-414.

58. Suragani RNVS, Cawley SM, Li R, Wallner S, Alexander MJ, Mulivor AW, et al. Modified activin receptor

IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine β -thalassemia. *Blood*. 2014;123(25):3864-3872.

59. Fenaux P, Kiladjan JJ, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*. 2019;133(8):790-794.

60. Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv*. 2021;5(5):1565-1575.

61. 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):140-151.

62. Garbowski MW, Ugidos M, Risueño A, Suragani RNVS, Shetty JK, Vodala S, et al. Luspatercept Redistributes Body Iron to the Liver in Transfusion-Dependent-Thalassemia (TDT) during Erythropoietic Response. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):761-761.

63. Cappellini MD, Marcon A, Fattizzo B, Motta I. Innovative Treatments for Rare Anemias. *HemaSphere*. 2021;5(6):e576.

64. Ear J, Huang H, Wilson T, Tehrani Z, Lindgren A, Sung V, et al. RAP-011 improves erythropoiesis in zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia through antagonizing lefty1. *Blood*. 2015;126(7):880-890.

65. Torres L de S, Okumura JV, Silva DGH da, Belini Júnior É, Oliveira RG de, Mimura KKO, et al. Plasma levels of TGF- β 1 in homeostasis of the inflammation in sickle cell disease. *Cytokine*. 2016;80:18-25.

66. Acar M, Jupelli M, Abbiati RA, Ramanathan HN, Santini CC, Ratushny A, et al. Rap-536 Induces Reticulocyte Maturation in Wild-Type Mice, Increases Survival of Beta-Thalassemic Reticulocytes, and Increases Red Blood Cells in a Mouse Model of Alpha-Thalassemia. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):18-19.

67. US Food and Drug Administration. Reblozyl : Highlights of prescribing information [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761136orig2lbl.pdf

68. European Medicines Agency. Reblozyl European Public Assessment Report [Internet]. 2020. Report No.: EMA/270924/2020. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>

69. Farrukh F, Chetram D, Al-Kali A, Foran J, Patnaik M, Badar T, et al. Real-world experience with luspatercept and predictors of response in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Am J Hematol*. 2022;ajh.26533.

70. HAS. Avis de la Commission de Transparence Luspatercept (Reblozyl) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19063_REBLOZYL_SMD_PIC_INS_AvisDef_CT19063.pdf

71. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit Reblozyl [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_fr.pdf

72. Ministère des Solidarités et de la Santé. Parcours de santé, de soins et de vie : une approche globale au

plus près des patients [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>

73. Agence Régionale de Santé. L'organisation des parcours de soins, de santé, de vie [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/lorganisation-des-parcours-de-soins-de-sante-de-vie-0>

74. Ministère des Solidarités et de la Santé. Feuille de route 2021-2026 pour la HAD [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-had-2022-05-01.pdf>

75. Shepperd S, Doll H, Angus RM, Clarke MJ, Iliffe S, Kalra L, et al. Hospital at home admission avoidance. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. CD007491. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007491>

76. Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Greenough WB, et al. Comparison of Functional Outcomes Associated with Hospital at Home Care and Traditional Acute Hospital Care: HOSPITAL AT HOME FUNCTIONAL OUTCOMES STUDY. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):273-278.

77. Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Koehn D, et al. Comparison of Stress Experienced by Family Members of Patients Treated in Hospital at Home with That of Those Receiving Traditional Acute Hospital Care: HOSPITAL AT HOME FAMILY MEMBER STRESS. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):117-123.

78. Margier J, Moumjid N, Gafni A. Mesure des préférences des consommateurs de soins pour les soins à l'hôpital, à domicile ou en structures de proximité : développement d'un outil d'information et d'aide à la décision intégrant une évaluation contingente. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2018;66:S183.

79. Assurance Maladie. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticancéreux par voie orale [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>

80. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*. 2012;2(2):136-147.

81. Macrez P. La prise en charge des soins à domicile. Banq Données En Santé Publique L'Ecole Hautes Études En Santé Publique [Internet]. 2010; Disponible sur: <https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/controllers/getNoticePDF.php?path=/Organismes/Infirmiers/Articles/2010/prise-charge-domicile.pdf>

82. Jagannath S, Mikhael J, Nadeem O, Raje N. Digital Health for Patients With Multiple Myeloma: An Unmet Need. *JCO Clin Cancer Inform*. 2021;5:1096-1105.

83. Fossum M, Opsal A, Ehrenberg A. Nurses' sources of information to inform clinical practice: An integrative review to guide evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2022;wvn.12569.

84. Association Pour l'Emploi des Cadres. Fiche métier : Infirmier Coordinateur [Internet]. Disponible sur: <https://www.apec.fr/tous-nos-metiers/sante-social-culture/infirmier-coordonateur.html>

85. Ministère des Solidarités et de la Santé. L'infirmier en pratique avancée : améliorer l'accès aux soins en diversifiant l'activité des soignants [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/acces-territorial-aux-soins/article/l-infirmier-en-pratique-avancee>

LEXIQUE

Acouphènes = Perception généralement erronée d'une sensation sonore (bourdonnement, sifflement, grésillement).

Acutisation = Transformation d'une pathologie en forme aiguë.

Agents alkylants = Molécules anticancéreuses présentant 2 ou 3 chaînes de la série alcoyle, qui dénature les nucléoprotéines et provoque une altération du noyau cellulaire et des chromosomes.

Agranulocytose = Absence dans le sang de granulocytes neutrophiles (globules blancs intervenant dans la lutte contre les agents infectieux).

Allo-immunisation = Sécrétion par un individu d'anticorps dirigés contre des antigènes étrangers appartenant à la même espèce, mais dont il est dépourvu.

Alpha-thalassémie = Maladie héréditaire caractérisée par un défaut de synthèse de l'alpha-hémoglobine, qui se traduit par une microcytose et souvent par une anémie.

Ambulatoire = Se dit d'un traitement durant lequel les activités normales du malade ne sont pas interrompues.

Anémie = Diminution du taux d'hémoglobine (pigment des globules rouges assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus) dans le sang.

Anémie de Biermer = Anémie sidéroblastique macrocytaire par carence en vitamine B12 due à un tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque par l'estomac empêchant l'absorption de la vitamine B12.

Anémie de Blackfan-Diamond = Maladie familiale caractérisée par une anémie profonde, arégénérative, c'est-à-dire avec une érythroblastopénie médullaire et un taux de réticulocytes circulants très bas, découverte en général pendant les premiers mois de la vie.

Anémie hémolytique auto-immune = Maladie caractérisée par une destruction des globules rouges (anémie) provoquée par des auto-anticorps qui se fixent sur les antigènes membranaires de globules rouges.

Angiogenèse = Développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires préexistants.

Angor = Angine de poitrine, douleur thoracique pouvant irradier vers le cou, la mâchoire inférieure ou les bras, due à la mauvaise irrigation du cœur.

Anisocytose = Inégalité anormale des diamètres des différentes hématies (globules rouges).

Antémétique = médicament utilisé dans le traitement des nausées et des vomissements.

Aplasie médullaire = maladie caractérisée par une raréfaction de la moelle osseuse, se traduisant par une diminution des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Apoptose = Mécanisme de mort cellulaire programmée, intervenant pendant le développement de l'embryon et permettant la différenciation des organes définitifs à partir des structures embryonnaires.

Artérite = Lésion inflammatoire d'une artère.

Asthénie = État de faiblesse générale caractérisé par une diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme, non consécutive au travail ou à l'effort et ne disparaissant pas avec le repos.

Bactéricide = Qui tue les bactéries, qui les détruit.

Bilirubine = Pigment de la bile dont l'accumulation dans l'organisme produit la jaunisse.

Biospie ostéomédullaire = Prélèvement d'un fragment de tissu de la moelle osseuse pour l'examen au microscope.

Blaste = Progéniteur immature non différencié des lignées hématopoïétiques.

Caryotype = Représentation photographique des chromosomes d'une cellule, après que ceux-ci ont été appariés par paires de chromosomes identiques et classés selon la dimension et d'autres critères.

Cellule souche hématopoïétique = Cellule à l'origine de toutes les cellules sanguines.

Cellules endothéliales = Cellules tapissant la face interne de la paroi des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Céphalées = Toute douleur de la tête, quelle que soit sa cause.

Chélation = Complexation d'un ion ou d'un atome métallique par un ligand, conduisant à un chélate.

Chimiotactisme = Effet d'attraction ou de répulsion exercé par certaines substances sur une cellule vivante capable de nager ou de ramper pour se rapprocher ou s'éloigner du point d'où diffuse cette substance.

Chromatine = Contenu du noyau des cellules pendant l'interphase cellulaire.

Clone néoplasique = Masse cellulaire ou tissulaire néoformée, en excès par rapport au tissu hôte, et dont les cellules prolifèrent et persistent de façon indéfinie et autonome.

Comorbidité = Association de deux maladies, psychiques ou physiques, fréquemment observée dans la population, sans causalité établie.

Créatinine = Substance azotée provenant de la dégradation de la créatine. (La mesure de sa concentration dans le sang sert à établir le diagnostic d'insuffisance rénale.)

Cytogénétique = Branche de la génétique qui étudie les chromosomes, à l'état normal ou pathologique, à l'aide de techniques cytologiques (immunofluorescence, etc.).

Cytokine = Substance peptidique ou protéique (interféron, interleukine, lymphokine, etc.) synthétisée par une cellule du système immunitaire (lymphocyte, macrophage) et agissant sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler l'activité.

Cytométrie en flux = Technique de biologie cellulaire in vitro mesurant les caractéristiques individuelles de cellules mises en suspension et s'écoulant une par une par un orifice étroit où sont appliqués un ou plusieurs rayons laser de longueur d'ondes différentes.

Cytopénie = Diminution partielle ou globale des éléments figurés du sang.

Cytosine = Composé basique dérivé de la pyrimidine et constituant essentiel des acides nucléiques.

Dorsalgie = Douleur du dos, au niveau des vertèbres dorsales.

Double aveugle = En essai clinique, méthode employée pour apprécier l'efficacité réelle d'un nouveau médicament en dehors de tout élément subjectif, et dans laquelle ni le médecin, ni le malade ne savent si le produit donné est un placebo ou le médicament à expérimenter.

Drépanocytose = Maladie héréditaire due à la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S.

Dysérythropoïèse = Anomalie qualitative de la formation des globules rouges dans la moelle, aboutissant à une anémie par défaut de production.

Dysplasie = Malformation ou anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe.

Dyspnée = Difficulté à respirer, s'accompagnant d'une sensation de gêne ou d'oppression ; essoufflement.

Endocrinopathie = Affection des glandes endocrines entraînant une hyper ou hyposecretion d'hormone.

Epigénétique = Branche de la génétique qui étudie les variations dans l'activité des gènes induites par l'environnement.

Epissage = Phase de transformation de l'ARN messager.

Epistaxis = Saignement de nez.

Erythrocyte = Hématie, globule rouge, cellule sanguine transportant l'oxygène des poumons vers les tissus.

Erythropoïétine = Hormone glycoprotéinique de masse 30 kDa sécrétée physiologiquement par le rein et accessoirement par le foie sous l'influence de l'hypoxie cellulaire. Son rôle physiologique est de stimuler à la fois la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices érythropoïétiques.

Ferritine = Glycoprotéine riche en fer, synthétisée par le foie et assurant le stockage du fer (dans cet organe, mais aussi dans la rate et dans la moelle osseuse) et sa régulation dans l'organisme.

Fibroblaste = Cellule jeune du tissu conjonctif, qui élabore la matrice avant de se transformer en fibrocyte.

Frottis sanguine = Prélèvement et étalement sur lame, en couche mince, d'une goutte de sang, en vue d'une observation microscopique.

Gingivorragie = Hémorragie de la gencive.

Glutamine = Acide aminé permettant à l'organisme de neutraliser l'action toxique de l'ammoniaque en s'y combinant.

Glycosylphosphatidylinositol = Glycolipide membranaire servant à l'accrochage de protéines à la surface des cellules.

Gonadotrophine = Hormone sécrétée par l'hypophyse (glande endocrine située à la base du cerveau), qui stimule l'activité et la sécrétion hormonale des gonades (ovaires et testicules).

Haplo-insuffisance = Situation dans laquelle un allèle parental est muté ou absent et le produit de l'autre allèle, bien qu'actif, est synthétisé en quantité insuffisante pour permettre un fonctionnement optimal de la cellule.

Haptoglobine = Protéine du sang appartenant au groupe des alpha-2-globulines.

Hématopoïèse = Formation des cellules du sang dans la moelle rouge des os et dans le tissu lymphoïde.

Hémochromatose = Maladie métabolique consécutive à l'accumulation de fer dans les tissus de l'organisme.

Hémoglobine = Pigment protéique des globules rouges du sang, assurant le transport de l'oxygène entre l'appareil respiratoire et les cellules de l'organisme.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne = Maladie rare, liée à une anomalie acquise de la membrane des cellules du sang et de la moelle osseuse, les rendant vulnérables à l'activité lytique du complément.

Hémogramme = Numération des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes).

Hémolyse = Destruction des globules rouges du sang.

Hémopathie = Toute maladie du sang et des organes hématopoïétiques.

Hépatocyte = Principale cellule du foie.

Hepcidine = Peptide hormonal de 25 acides aminés, biosynthétisé par les hépatocytes, qui réduit l'absorption intestinale du fer et augmente le stockage du fer dans les hépatocytes et les macrophages.

Histone = Protéine basique associée à l'A.D.N. des chromosomes.

Homéostasie = Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales

Hyperplasie = Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

Hypoxie = Diminution de la concentration d'oxygène dans le sang.

Immunoglobuline = Globuline naturelle présente surtout dans le plasma, faisant généralement partie des gammaglobulines, ayant des fonctions d'anticorps et utilisable à titre curatif ou préventif.

Importine = Protéine cytosolique ayant un rôle dans le transport de certaines protéines exogènes vers l'intérieur du noyau.

Incidence = Nombre de nouveaux cas d'une maladie, dans une population, dans un temps donné.

Kinase = Enzyme qui catalyse la formation d'une autre enzyme à partir de son précurseur.

Leucémie = Maladie maligne de cause inconnue, aiguë ou chronique, caractérisée par la prolifération dans la moelle osseuse (leucose), et éventuellement dans les autres organes lymphoïdes, de globules blancs ou de leurs précurseurs, qui peuvent se répandre dans le sang.

Ligand = Molécule ou ion unis à l'atome central d'un complexe par une liaison de coordination.

Lupus erythémateux = Maladie inflammatoire d'origine auto-immune caractérisée par une éruption cutanée en forme de loup (masque sur le visage).

Lymphocyte = Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères.

Lyophilisé = Se dit d'un produit présenté sous forme déshydratée.

Mégacaryocyte = Cellule géante de la moelle osseuse, dont les fragments constituent les plaquettes sanguines.

Métaphase = Deuxième phase de la mitose, caractérisée par la disposition des chromosomes, qui forment la plaque équatoriale.

Mitochondrie = Élément du cytoplasme de la cellule animale ou végétale dont le rôle essentiel est d'assurer l'oxydation, la respiration cellulaire, la mise en réserve de l'énergie par la cellule et le stockage de certaines substances.

Myélodysplasie

Myélofibrose = Apparition dans la moelle osseuse d'un réseau de fibres constituant un aspect de mailles de filet, enserrant d'abord, désorganisant ensuite, la structure normale de la moelle.

Myélogramme = Examen permettant de déterminer le pourcentage respectif des différents types de cellules de la moelle osseuse, prélevées par ponction au cours du diagnostic de certaines maladies du sang.

Neurofibromatose = Maladie héréditaire, caractérisée par de nombreuses tumeurs bénignes disséminées dans l'organisme, des taches cutanées pigmentées (taches café au lait) et des malformations nerveuses.

Neutropénie = Diminution dans le sang du nombre des polynucléaires neutrophiles (globules blancs contribuant à l'élimination des bactéries) par rapport aux valeurs normales.

Niche hématopoïétique = Structure anatomique et fonctionnelle assurant la maintenance et la régulation des fonctions des cellules souches adultes ou progénitrices au sein d'un microenvironnement spécialisé.

Nucléosome = Unité de base de la chromatine chez les eucaryotes faite d'un assemblage d'ADN et d'histones permettant de compacter l'ADN.

Nucléotide = Molécule biologique résultant de l'union d'un nucléoside avec l'acide phosphorique, intervenant dans le métabolisme de la cellule (A.T.P.) et entrant dans la composition des acides nucléiques.

Ovalocytes = Hématie anormale très allongée, ayant un grand diamètre très supérieur au diamètre transversal.

Pancytopénie = Diminution simultanée des cellules sanguines des trois lignées myéloïdes : hématies, plaquettes et granulocytes, combinant une anémie, une thrombopénie et une neutropénie.

Parenchyme = Tissu dont les cellules ont une activité physiologique, par opposition aux tissus de liaison et de soutien.

Périarthrite noueuse = Inflammation des éléments (par exemple des tendons) qui entourent une articulation.

Phagocytose = Propriété que possèdent certains protozoaires et certaines cellules (phagocytes) de capturer et d'ingérer des corps figurés (particules ou micro-organismes).

Phosphorylation = Mécanisme aboutissant à la fixation d'une molécule d'acide phosphorique sur une autre molécule, le plus souvent un ose.

Polychromasie = Caractère de colorabilité d'intensité inégale, irrégulière, au niveau de cellules d'un même type.

Poikilocytose = Déformation variée des globules rouges (en raquette, en poire, en massue, ovulaire, etc.).

Polyarthrite rhumatoïde = Maladie rhumatismale inflammatoire caractérisée par une atteinte de la synoviale (membrane conjonctive tapissant la face interne des articulations).

Polychondrite = Maladie rare et grave caractérisée par des épisodes récidivants d'inflammation suivis de dégénérescence et de déformation de certains cartilages, notamment des oreilles, du nez, du larynx et de la trachée, débutant le plus souvent entre 40 et 60 ans et pouvant également se manifester par des atteintes articulaire, oculaire ou de l'oreille interne, de la fièvre, des signes cardiovasculaires et cutanés ou une néphropathie.

Polynucléaire neutrophile = Globule blanc caractérisé par un noyau présentant plusieurs lobes, 3 le plus souvent, et par de fines granulations du cytoplasme possédant une affinité marquée pour les colorants neutres.

Promoteur = Entité finançant un essai clinique.

Prophylaxie = Ensemble de moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.

Pseudo-polyarthrite rhizomélisque = Rhumatisme inflammatoire des ceintures qui atteint avec prédilection le sujet âgé.

Purpura = Ensemble de moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies.

Randomisation = Rangement au hasard des données expérimentales pour éviter les biais consécutifs à un rangement dans un ordre a priori ou chronologique.

Réticulocytes = Globule rouge jeune.

Rétinopathie = Toute affection de la rétine, quelle que soit sa cause.

Ribosome = Petite formation sphérique riche en A.R.N. et constituant un élément essentiel du cytoplasme de la cellule.

Scotome = Amputation partielle du champ visuel, perçue ou non par le patient.

Séquençage = Détermination de la séquence (suite ordonnée) des bases azotées constituant un fragment d'A.D.N.

Sidérémie = Concentration en fer non héminique du sérum sanguin.

Sidéroblaste en couronne = Érythroblaste médullaire porteur d'inclusions ferriques non hémoglobiniques.

Spliceosome = Assemblage de molécules qui se fixe sur un ARN prémessager au niveau d'un intron à exciser, dans les noyaux des cellules eucaryotes.

Stroma = Tissu nourricier et de soutien d'une tumeur maligne.

Surcharge martiale = Surcharge en Fer.

Survie globale = Courbe qui indique la proportion de sujets survivants après un certain temps dans une cohorte.

Syndrome de Fanconi = Aplasie médullaire congénitale dont la transmission est autosomique récessive, qui débute généralement dans l'enfance, et dont une hyperpigmentation cutanée généralisée parsemée de macules foncées ou dépigmentées peut être le symptôme révélateur.

Syndrome de Sjögren = Maladie autoimmune marquée cliniquement par un assèchement progressif des muqueuses, surtout buccales, mais aussi respiratoires, digestives, génitales etc.,

ainsi que par des conjonctivites et caractérisé histologiquement par une infiltration lymphoplasmocytaire et une dégénérescence progressive des glandes exocrines.

Syndrome de Sweet = Syndrome cutané consistant en une éruption aiguë de plaques inflammatoires surélevées, à relief irrégulier, accompagnée de fièvre et d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, très sensible à la glucocorticothérapie générale.

Tachycardie = Accélération normale ou pathologique du rythme cardiaque.

Thrombocytes = Plaquettes sanguines.

Thrombopénie = Abaissement du nombre de plaquettes au-dessous de 150 000 par mm³ de sang.

Thyreostimuline = Hormone hypophysaire qui régularise les sécrétions et le fonctionnement de la glande thyroïde.

Transferrine = Glycoprotéine plasmatique (bêta-globuline d'une masse moléculaire de 80kDa) qui transporte du fer depuis les cellules intestinales jusqu'à toutes les cellules de l'organisme qui ont besoin de fer.

Vascularite = Inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins.

Définitions provenant du dictionnaire Larousse en ligne et du Dictionnaire en ligne de l'Académie Nationale de Médecine française.

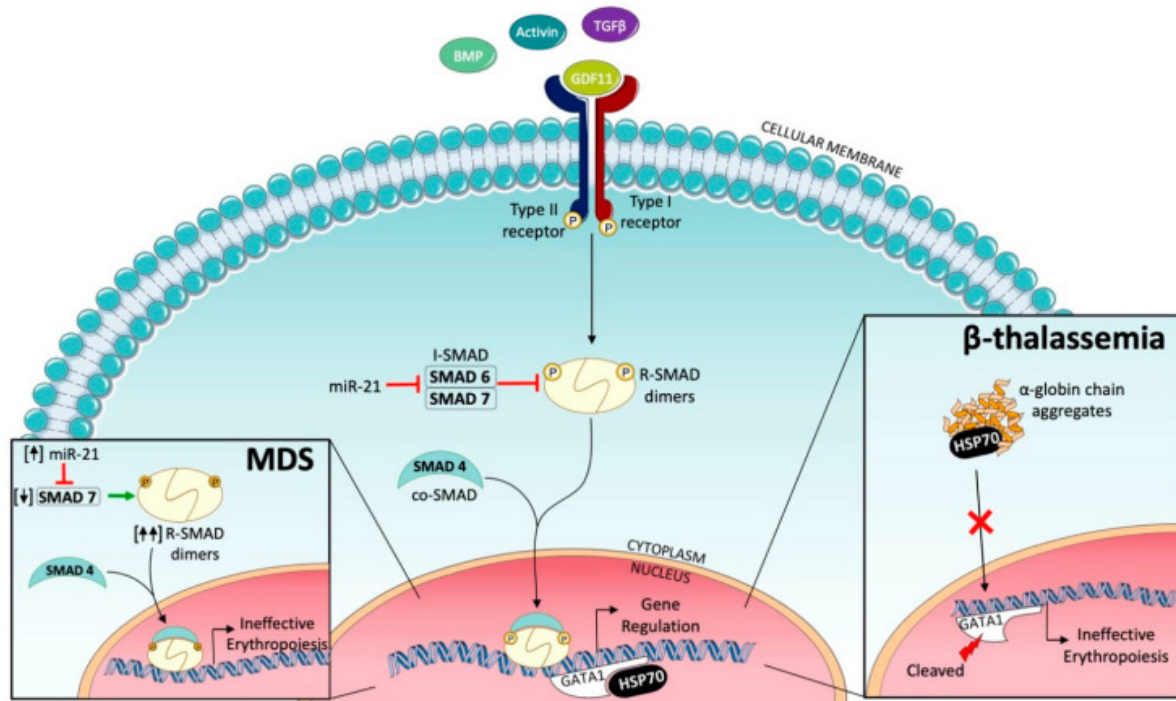
ANNEXES

ANNEXE 1 : GENES OR PATHWAYS THAT AFFECT HEMATOPOIETIC STEM CELL BEHAVIOR

Gene/Pathway	HSC Behavior	Reference
c-myc	HSC/niche	Wilson et al. Genes & Dev 2006
Mef	Self-renewal and quiescence	Lacorazza et al. Cancer Cell 2006
Foxo TFs	Resistance to ROS	Tothova et al. Cell 2007; Miyamoto et al. Cell Stem Cell 2007
Gfi-1	Proliferation	Hock et al. Nature 2004
GATA-2	Quiescence	Ling et al. J Exp Med 2004
MAD1	Proliferation	Walkley et al. Nat Cell Biol 2005
p21	Quiescence	Cheng et al. Science 2000
p27	HPC proliferation	Cheng et al. Nat Med 2000
p18	Self-renewal	Yuan et al. Nat Cell Biol 2004
p16	Aging	Janzen et al. Nature 2006
Rb	HSC/niche	Walkley et al. Cell 2007
Bmi-1	Self-renewal and proliferation	Park et al. Nature 2003; Molofsky et al. Nature 2003
HoxB4	Self-renewal	Krosi et al. Nat Med 2003
Fbw7	Quiescence	Thompson et al. J Exp Med 2008
Cdc42	HSC/niche	Yang et al. PNAS 2007
Ang-1/Tie2	Quiescence	Arai et al. Cell 2004
TPO/MPL	Quiescence	Qian et al. Cell Stem Cell 2007; Yoshihara et al. Cell Stem Cell 2007
PTEN	Self-renewal and quiescence	Zhang et al. Nature 2006; Yilmaz et al. Nature 2006
GSK-3	HSC maintenance	Trowbridge et al. Nat Med. 2006
LNK	Self-renewal	Seita et al. PNAS 2007
Notch	Self-renewal	Duncan et al. Nature Immunol 2005
Wnt signaling	Self-renewal	Reya et al. Nature 2003
Hedgehog	Self-renewal	Trowbridge et al. PNAS 2006
Zfz	Self-renewal	Galan-Cardidad et al. Cell 2007

Stephen D. Nimer; MDS: A Stem Cell Disorder—But What Exactly Is Wrong with the Primitive Hematopoietic Cells in This Disease?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008 (1): 43–51.

ANNEXE 2 : ERYTHROPOIESIS REGULATION BY TGF- β SUPERFAMILY SIGNALING IN PHYSIOLOGIC AND PATHOLOGIC CONDITIONS, PARTICULARLY IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES (MDS) AND β -THALASSEMIA



Parisi S, Finelli C, Fazio A, De Stefano A, Mongiorgi S, Ratti S, et al. Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β -Thalassemia. *Int J Mol Sci.* 15 janv 2021;22(2):827.

Following ligand binding to the type II receptor, the type I receptor is recruited and phosphorylated. TGF- β induces the phosphorylation of regulatory SMADs (R-SMADs), SMAD2 and 3, to form the complex R-SMAD/SMAD4, which modulates the expression of target genes. MDS patients display an overactivation of SMAD2/3 signaling due to the altered expression of miR-21 and SMAD7, which in turn induce ineffective erythropoiesis. In β -thalassemia, aggregates of α -globin sequester heat shock protein 70 (HSP70), inhibiting its translocation to the nucleus and protection of GATA1 from cleavage, leading to ineffective erythropoiesis.

ANNEXE 3 : INSTRUCTIONS DE RECONSTITUTION DU LUSPATERCEPT

RECONSTITUTION INSTRUCTIONS**Adhere to the following steps to properly reconstitute REBLOZYL¹****1. Add Sterile Water for Injection, USP.**

Reconstitute with Sterile Water for Injection, USP using volumes described in the reconstitution volumes table on the previous slide with the stream directed onto the lyophilized powder. Allow to stand for 1 minute.

**2. Discard the needle and syringe used for reconstitution.**

The needle and syringe used for reconstitution should not be used for SC injections.

**3. Mix and wait.**

Gently swirl the vial in a circular motion for 30 seconds. Stop swirling and let the vial sit in an upright position for 30 seconds.

**4. Inspect.**

Inspect the vial for undissolved particles in the solution. If undissolved powder is observed, repeat step 3 until the powder is completely dissolved.

**5. Mix and wait.**

Invert the vial and gently swirl in an inverted position for 30 seconds. Bring the vial back to the upright position, and let it sit for 30 seconds.

**6. Repeat.**

Repeat step 5 seven more times to ensure complete reconstitution of material on the sides of the vial.

**7. Inspect.**

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. REBLOZYL is a colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution, which is free of foreign particulate matter. Do not use if undissolved product or foreign particulate matter is observed.

Instructions de reconstitution de Reblozyl® (luspatercept), document promotionnel à destination des professionnels de santé aux Etats-Unis, disponible en ligne sur <https://www.reblozylpro.com/mds-resources/> un site internet de Bristol-Myers Squibb.

ANNEXE 4 : SCORE QOEL-E V.3 EVALUANT LA QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE

Identification du patient

Centre

Date

INTRODUCTION

1. D'une manière générale, votre santé est-elle :

Excellente	Bonne	Acceptable	Mauvaise
------------	-------	------------	----------

2. Par rapport à il y a 30 jours, votre santé s'est-elle :

Améliorée	Stabilisée	Aggravée	Considérablement aggravée
-----------	------------	----------	---------------------------

BIEN-ÊTRE PHYSIQUE

3. Au cours des 7 derniers jours, certaines activités quotidiennes ont pu être limitées en raison de votre état de santé.

		J'éprouve de fortes difficultés	J'éprouve certaines difficultés	Je n'éprouve aucune difficulté
a.	À effectuer des activités éprouvantes (par ex. courir, sauter)			
b.	À monter les escaliers			
c.	À me baisser			
d.	À réaliser certains actes essentiels quotidiens (se laver, s'habiller, se nourrir)			

BIEN-ÊTRE FONCTIONNEL

4. Au cours des 7 derniers jours, quels problèmes dans vos activités quotidiennes ont été causés par votre état de santé ?

		Oui	Non
a.	Vous n'avez pas fait beaucoup de choses		
b.	Vous avez ressenti plus de fatigue à exercer votre activité professionnelle		

QOL-EV3 - France/French - Version of 27 Aug 13 - Mapi.
ID7517 / QOL-EV3_AU1.0_fra-FR.doc

Identification du patient

Centre

Date

5. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous éprouvé des difficultés à rester éveillé(e) pendant la journée ?

Tout le temps	La plupart du temps	Rarement	Jamais
---------------	---------------------	----------	--------

BIEN-ÊTRE SOCIAL OU FAMILIAL

6. D'après vous, ces affirmations sont-elles vraies ou fausses ?

		Vrai	Je ne sais pas	Faux
a.	Mon état de santé actuel perturbe trop ma vie			
b.	Je me sens accablé(e) par ma maladie			
c.	J'ai l'impression d'être un fardeau pour ma famille			

7. Votre santé ne vous permettrait pas d'exercer une activité rémunérée, que vous ayez ou non atteint l'âge de la retraite.

Vrai	Faux
------	------

8. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous éprouvé des difficultés à ressentir de l'excitation sexuelle ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent
--------	----------	---------	---------

TROUBLES LIÉS À LA MALADIE

9. Au cours des 7 derniers jours, dans quelle mesure la fatigue vous a-t-elle gêné(e) dans vos activités quotidiennes ?

Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
-------------	--------	----------	------------

Identification du patient

Centre

Date

10. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous été fatigué(e) ?

Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
-------------	--------	----------	------------

11. Au cours des 7 derniers jours, dans quelle mesure les troubles suivants vous ont-ils gêné(e) ?

		Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Énormément
a.	Maux de tête				
b.	Palpitations				
c.	Difficultés et fatigue dans la réalisation des actes essentiels quotidiens				
d.	Incapacité à quitter son lit				

12. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous dormi suffisamment ?

Tout le temps	Souvent	Rarement	Jamais
---------------	---------	----------	--------

13. Au cours des 7 derniers jours, le manque de souffle lorsque vous avez monté les escaliers vous a-t-il gêné(e) ?

Jamais	Parfois	Souvent	Tout le temps
--------	---------	---------	---------------

Identification du patient

Centre

Date

14. Quels effets de la maladie perturbent votre vie quotidienne ?

		Pas du tout	Un peu	Énormément
a.	La dépendance à la thérapie par transfusion			
b.	L'incapacité à effectuer des travaux domestiques			
c.	L'incapacité à voyager			
d.	La dépendance à l'hôpital, aux médecins et/ou au personnel infirmier			
e.	Le stress ou les préoccupations liés à la maladie			
f.	L'impact sur votre vie sexuelle			
g.	Les effets secondaires du traitement			

Commentaires :

© Copyright Esther N Oliva, Borislav D Dimitrov, Francesco Nobile.

2002 - Tous droits réservés sur toutes les pages et les différentes traductions à Esther N Oliva, Borislav D Dimitrov, Francesco Nobile.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) Mathilde LAFFEZ

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mathilde Laffez', written over a horizontal line.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21601292

N° Étudiant :

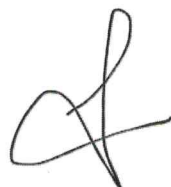
N° Thèse : 35

Nom et Prénom : LAFFEZ Mathilde

Sujet : Le luspatercept dans la prise en charge des Syndromes Myélodysplasiques
de bas risque

Tours, le : 05/09/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Dr Amélie Foucault



Dr Anna Dupuis Siraeva

Vu et Transmis :
Le Doyen





NOM, PRÉNOM de l'étudiant	LAFFEZ, MATHILDE	N° 35
TITRE DE LA THÈSE Le luspatercept dans la prise en charge des Syndromes Myélodysplasiques de bas risque 		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies hétérogènes affectant les cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde. Ils sont caractérisés par des altérations génétiques, des cytopénies plus ou moins profondes et un risque élevé de transformation en leucémie aiguë myéloïde. Plus de 80% des patients souffrant de SMD présentent une anémie au diagnostic, conséquence d'une érythropoïèse inefficace. Peu de traitements sont disponibles pour corriger cette anémie. Le traitement symptomatique repose sur l'utilisation d'érythropoïétine de synthèse, qui n'est efficace que chez 40 à 60% des patients et qui présente une durée de réponse limitée. De ce fait, de nombreux patients souffrant de SMD sont dépendants des transfusions, ce qui impacte leur espérance de vie mais également leur qualité de vie, et engendre de nombreuses complications. Le luspatercept est un médicament biologique innovant, premier de sa classe thérapeutique. C'est un agent de maturation érythroïde qui agit sur les stades tardifs de l'érythropoïèse en inhibant la voie de signalisation smad 2/3, associée à la superfamille du TGF-β. Il est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'un SMD de bas risque, avec des sidéroblastes en couronne, qui ont présenté une réponse non-satisfaisante à l'érythropoïétine ou y sont inéligibles. Le luspatercept a démontré son efficacité dans un essai clinique de phase III en réduisant le besoin transfusionnel des patients et en permettant à 38% d'entre eux d'atteindre des périodes d'indépendance transfusionnelle prolongées. La disponibilité en ville de ce type de thérapie représente un réel tournant dans la prise en charge des patients atteints de cancers. En effet, le soin à domicile est de plus en plus recherché et tend à se démocratiser, sous l'impulsion des autorités de santé. Toutefois ce changement dans le parcours du patient implique l'adaptation des professionnels de santé. Avec l'arrivée à l'officine de médicaments tels que le luspatercept, le rôle du pharmacien est central : il est désormais le pilier de la transition de l'hôpital à la ville, ce qui implique des missions de communication et d'éducation thérapeutique. À l'avenir, le rôle du pharmacien d'officine pourrait être renforcé via l'utilisation d'outils de suivi du patient et valorisé par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. 		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Syndrome myélodysplasique, hémopathie, luspatercept, érythropoïétine, soin à domicile, virage ambulatoire Leucémie Aiguë Myéloïde, érythropoïèse, érythropoïèse inefficace 		
JURY PRÉSIDENT : Dr Caroline Denevault, Enseignant-Chercheur à l'UFR de Pharmacie de Tours MEMBRES : Dr Amélie Foucault, Enseignant-Chercheur à l'UFR de Pharmacie de Tours Dr Anna Dupuis Siraeva, Directeur Associé Affaires Médicales chez Bristol Myers Squibb à Rueil Malmaison Dr Victor Massot, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours 		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 27 juin 2022 à l'UFR de Pharmacie de Tours 		