

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE: 2021**

**THESE 2021 TOU3 2073**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

Amélie GINESTY

**UTILISATION DES AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏÈSE : ETUDE DE VIE RÉELLE CHEZ  
80 PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES SUIVIS À L'ONCOPOLE  
DE TOULOUSE**

22 octobre 2021

Directeur de thèse : Véronique DE MAS

**JURY**

Président : Florence TABOULET  
1er assesseur : Véronique DE MAS  
2ème assesseur : Odile RAUZY  
3ème assesseur : Jean-Marie CANONGE

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

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

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

## SERMENT DE GALIEN



EN PRÉSENCE DES MAÎTRES DE LA FACULTÉ, JE FAIS LE SERMENT :

D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUITE 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 CONFIEÉS 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 COUVERTE D'OPPROBRE ET MÉPRISÉE DE MES CONFRÈRES SI J'Y MANQUE.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A L'AUTEUR »

A ceux qui ne sont plus là, je dédie ce travail.

# REMERCIEMENTS

*A mon Directeur de thèse,*

**Madame Véronique DE MAS**

Professeur d'Hématologie à la Faculté de Pharmacie et Pharmacien biologiste à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse,

Pour votre disponibilité et l'attention que vous avez portée à cette thèse.

Pour la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver en cet ouvrage, l'expression de mes sincères remerciements.

*A mon Président du jury,*

**Madame Florence TABOULET**

Professeur de Droit Pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie,

Pour votre aide et votre soutien pendant toute la durée de mes études.

Pour l'honneur que vous me faites en jugeant ce travail.

Veillez y trouver l'expression de mon profond respect et de ma vive gratitude.

*A mes juges,*

**Madame Odile RAUZY**

Professeur de Médecine interne à la Faculté de Médecine et Chef de service en Hématologie et Médecin interne à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse,

Pour votre gentillesse et votre patience malgré toutes vos obligations.

Pour avoir accepté aussi spontanément de travailler sur cette thèse.

**Monsieur Jean-Marie CANONGE**

Pharmacien à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse,

Pour m'avoir fourni toutes les données de patients dont j'avais besoin pour faire mon étude et écrire ma thèse.

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

*A ma famille et mes proches que j'aime,*

**A mes parents,**

Pour tous l'amour que vous me portez ,  
Pour m'avoir toujours soutenue, entourée, aidée tout au long des ces études,  
A maman pour tous les saucissons et crèmes de marron qui me remontaient le moral,  
A papa pour toutes ces heures à expliquer et réciter les cours.  
Je ne vous remercierai jamais assez..

**A mes sœurs et mon frère,**

Pour toutes ces années de rigolades et de chamailleries, pour m'avoir vidé la tête et pour avoir été les cobayes de mes premières vaccinations.. Caro, JB, Inès et Bébé, je vous aime.

**A ma Mamie,**

Pour m'avoir trouvé tous pleins d'articles intéressants sur les plantes et tes conseils précieux en tricot.

**A mon Parrain,**

Pour m'avoir aidée à écrire mes CV, pour m'avoir hébergée pendant mes stages, gâtée, pour ton appui et ta patience.

**A ma Marraine,**

Pour tous tes cadeaux et tes encouragements, j'espère que je suis une aussi bonne marraine que toi.

**A ma Tante Isabelle,** pour m'avoir accueillie à la Ferme et avoir pu changer d'air les dernières semaines de PACES.

**A Loulou,** pour tout ce qu'on a vécu ensemble, pour ton soutien et ton appui permanents.

**A mes Oncles et Tantes, à toutes mes Cousines et mes Cousins** pour votre présence. Merci.

**A Bastien,**

Pour avoir toujours été là,  
Pour avoir relu ce travail et pour ta patience, surtout ces derniers temps.  
Avec tout mon amour.

*A mes amis,*

**A mon amie de toujours,** Foufi, merci pour tous ces délires qui n'appartiennent qu'à nous.

**A Constance,** pour ton amitié, ta présence et nos petits cafés que j'aime tant, que la vie soit douce à Vienne avec Théo et Alban.

**A Philou,** pour tes nombreux appels et ta positivité, vivement août 2022 !!

**A Anne,** pour ton soutien indéfectible pendant la PACES, je te souhaite beaucoup de bonheur pour ta nouvelle vie à Coëtquidan et au grand Arthur.

**A Ines,** pour toutes nos aventures au club et pour ton amitié sincère.

**A l'Octogone,** pour ces années passées sur les bancs de la fac et pour les cueillettes de champignons, Laura, pour la relecture de mon travail, ta franchise, tes conseils, ta capacité à si bien prévoir et tes compétences au comptoir qui font de toi un merveilleux pharmacien, Eme, pour ta joie de vivre et ton amitié précieuse, Maylis, mon BO, pour m'avoir supportée 4 ans en TP, Slalom, pour nos dépannages en rempla, Agathe, pour tes histoires loufoques, Cha, pour nos taquineries et Maÿliss, pour ta gentillesse.

**A Lorène,** que tu sois heureuse en MG à Rouen !

**A Pierre et Ade** pour tous les avions construits en PACES et nos petits cafés, j'espère qu'on se reverra malgré la distance.

**A MC,** pour cette première soirée d'inté et les samedis à travailler ensemble.

*A mes maîtres*

**A toute l'équipe de la Pharmacie Courtiade,** pour votre patience à mes débuts et pour tout ce que j'ai appris à vos cotés.

**A Sophie, Florence et Alexia** pour m'avoir accueillie en sixième année et m'avoir partagé votre savoir qui me sera précieux et très utile pour la suite, merci.

**A Bertrand,** pour m'avoir permis de découvrir la médecine générale et pour ta gentillesse, ton humanité et ton dévouement envers les malades qui sont un modèle pour le médecin que j'espère devenir un jour.

*Aux équipes de l'IUCT-Oncopole,* les statisticiens **Bastien et Ana** sans qui mon travail n'aurait pas été terminé à temps. Ana, merci pour ton efficacité et ta compréhension.

**Nicolas et Astrid,** toujours présents pour m'aider quand j'en ai eu besoin.

*A tous ceux que j'oublie...*

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>PREMIERE PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE, LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES ET LES AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏÈSE .....</b>	<b>15</b>
<b>I. LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES .....</b>	<b>16</b>
A. DEFINITION.....	16
B. EPIDEMIOLOGIE.....	16
1. Généralités.....	16
2. Rôle des facteurs exogènes .....	16
C. PHYSIOPATHOLOGIE .....	17
D. CLASSIFICATION.....	20
E. DIAGNOSTIC .....	21
1. Cytologie.....	21
a. Signes de dysérythroïèse (Figure 2).....	21
b. Signes de dysgranulopoïèse (Figure 4) .....	21
c. Signes de dysmégacaryopoïèse (Figure 5).....	22
d. Blastes circulants et médullaires (Figure 6) .....	22
2. Diagnostic différentiel.....	24
3. Cytogénétique.....	25
3. Biologie moléculaire.....	26
F. PRONOSTIC .....	27
1. Score pronostique.....	27
2. Apport des anomalies moléculaires.....	28
3. Autres facteurs pronostiques.....	29
G. STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	29
1. Principes.....	29
2. Traitement du SMD LR.....	30
a. Traitements symptomatiques visant à améliorer les cytopénies.....	31
Agents stimulants l'érythroïèse (ASE) .....	31
Les facteurs de croissance granulocytaires.....	31
Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine .....	31
b. Soins de support.....	32
Transfusions.....	32
Chélation du fer .....	32
Prophylaxie anti-infectieuse .....	33
c. Cas particuliers .....	33

LENALIDOMIDE dans les SMD del(5q).....	33
LUSPATERCEPT dans les SMD avec sidéroblastes en couronne.....	34
Thérapie immunosuppressive dans les SMD hypoplasiques.....	34
3. <i>Traitement du SMD HR</i> .....	35
a. ASCT.....	35
b. Les agents hypométhylants.....	35
4. <i>Perspectives thérapeutiques</i> .....	36
<b>II. LES AGENTS STIMULANTS L'ERYTHROPOIESE</b> .....	<b>37</b>
A. GENERALITES SUR L'ERYTHROPOÏESE.....	37
1. <i>L'hématopoïèse</i> .....	37
2. <i>L'érythropoïèse</i> .....	38
a. Régulation de l'érythropoïèse.....	38
Les facteurs nucléaires.....	39
Les facteurs de croissance hématopoïétiques.....	39
Les facteurs de croissance non hématopoïétiques.....	40
Les facteurs exogènes.....	40
La régulation négative de l'érythropoïèse.....	40
b. L'érythropoïétine.....	40
Régulation de l'expression du gène de l'EPO.....	41
Le récepteur de l'EPO (EPO-R).....	42
La régulation de l'érythropoïèse.....	42
3. <i>Histoire</i> .....	43
4. <i>Définition</i> .....	44
a. Les différentes spécialités d'ASE commercialisées en France (45-51).....	44
b. Relation structure-fonction dans la molécule d'EPO.....	46
c. Les Epoétines.....	46
d. Les NESP (Novel Erythropoietin Stimulating Protein).....	47
e. Les CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator).....	47
f. Les Biosimilaires.....	47
g. Nouvelles voies de recherche.....	48
5. <i>Indications</i> .....	49
a. Anémie de l'insuffisant rénal chronique.....	49
b. Anémie associée à la chimiothérapie anti-cancéreuse.....	50
c. Anémie des syndromes myélodysplasiques.....	50
d. Epargne sanguine en chirurgie.....	51
e. Prévention de l'anémie du nouveau-né.....	52
f. L'anémie pendant la grossesse et le post-partum.....	52
g. L'anémie durant les états inflammatoires chroniques.....	52
h. Anémie du patient traité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'Hépatite C (VHC).....	53
i. Anémie post-transplantation de moelle.....	53
j. Indications en développement.....	53
Hémochromatose et EPO.....	53

Anémie de l'insuffisance cardiaque chronique .....	53
EPO et neuroprotection .....	54
6. <i>Conduite dopante</i> .....	55
7. <i>Effets indésirables</i> .....	55
a. Hypertension artérielle.....	55
b. Thromboses vasculaires.....	56
c. Crises d'épilepsie .....	56
d. Carence martiale.....	56
e. Modifications du bilan biologique.....	57
f. Réactions allergiques et cutanées .....	57
g. Alopécie .....	57
h. Erythroblastopénie pure.....	57
8. <i>Perte d'efficacité</i> .....	58
9. <i>Contre-indications</i> .....	58
10. <i>Prescription et délivrance à l'officine</i> .....	59

<b>DEUXIEME PARTIE : UTILISATION DES ASE DANS UNE COHORTE DE 80 PATIENTS DE L'ONCOPOLE DE TOULOUSE .....</b>	<b>61</b>
<b>I. RESUME.....</b>	<b>62</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>62</b>
Programmes de traitement et évaluation de la réponse .....	63
Analyses statistiques .....	64
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>64</b>
Caractéristiques des patients .....	64
Traitement .....	66
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>72</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>73</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>74</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>75</b>

# Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent la première hémopathie du sujet âgé de plus de 65 ans. Il s'agit d'un groupe hétérogène de syndromes caractérisé par une hématopoïèse inefficace responsable d'une ou plusieurs cytopénies sanguines et d'un risque variable de transformation en leucémie aigüe myéloïde (LAM). La survie et le risque de progression peuvent être déterminés par le Revised International Prognostic Score System (IPSS-R) qui sépare les catégories à haut risque de transformation de celles à risque faible. 90% des patients présentent une anémie au diagnostic ayant pour conséquence une asthénie et une diminution de la qualité de vie. (1) D'autre part, la dépendance transfusionnelle pour plus de 80% d'entre eux peut entraîner une surcharge en fer prédisposant à des complications. Le traitement de l'anémie est donc primordial dans les SMD.

Dans les SMD de faible risque (SMD LR), l'anémie répond généralement à un traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). (2) La réponse au traitement est définie selon les critères de l'IWG (International Working Group) (3). Il a été montré qu'un besoin transfusionnel faible, un taux d'EPO sérique inférieur à 500 UI/ml et un score pronostic faible sont prédictifs d'une bonne réponse aux ASE. (4). Ils permettent d'obtenir des taux de réponses de 40 à 60% avec une diminution des besoins transfusionnels, une réponse érythroïde ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients (5–7). Cependant, la durée de réponse est en général de 12 à 15 mois. Dans certaines études, l'addition de G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) chez des patients ayant perdu cette réponse aux ASE peut restaurer cette réponse (2). Parmi les facteurs prédictifs de réponse aux ASE, la présence et le nombre de mutations, le sexe du patient ont été également étudiés. (8).

A ce jour, il n'existe pas de consensus d'utilisation des ASE. De nombreuses études ont été réalisées dans le cadre d'essais cliniques. Pour cela, une étude de vraie vie est nécessaire. L'analyse rétrospective d'une cohorte de 80 patients vus en consultations à l'IUCT-Oncopole a pour objectif de décrire la prescription d'ASE dans les SMD LR.

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE, LES  
SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES  
ET LES AGENTS STIMULANT  
L'ERYTHROPOIESE

## **I. LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES**

### *A. Définition*

Les SMD sont des affections chroniques clonales des cellules souches hématopoïétiques (CSH), caractérisées par une maturation anormale des précurseurs myéloïdes, aboutissant à une hématopoïèse inefficace. Elles se traduisent par une insuffisance médullaire dans un premier temps et peuvent évoluer en LAM dans environ un tiers des cas.

### *B. Epidémiologie*

#### **1. Généralités**

Les SMD font partie des cancers hématologiques les plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans ; l'incidence annuelle dépasse 20 pour 100 000 personnes alors qu'ils sont rares avant 50 ans. (9) Le taux d'incidence sur l'ensemble de la population mondiale est d'un facteur 1,8 chez les hommes et augmente avec chaque décennie de vie. (10)

De même, les taux d'incidence sont supérieurs à la population générale pour les personnes blanches et plus faibles pour les personnes asiatiques.

#### **2. Rôle des facteurs exogènes**

L'exposition à des chimiothérapies antimétaboliques, l'exposition professionnelle aux solvants (benzène) ou aux produits chimiques agricoles peuvent expliquer la survenue d'environ 10% des SMD. Des étiologies concernant les modes de vie ont été récemment identifiées, comme la consommation de tabac, d'alcool ou l'usage personnel de teintures capillaires. (11)

Des cancers secondaires à une thérapie comme les t-SMD ou les t-LAM représentent 10 à 15 % des SMD et LAM totaux. Ils sont majoritairement dus à l'exposition aux agents alkylants tels que le Cyclophosphamide, le Chlorambucil, le Melphalan (environ 60%) et aux inhibiteurs de la topo-isomérase II tels que l'Etoposide ou la Doxorubicine (environ 50%) associés à de la radiothérapie (45%). Leurs effets, combinés aux facteurs de sensibilité individuels, sont directement mutagènes mais peuvent également sélectionner un clone antérieur au traitement. L'apparition d'un t-SMD fait suite à une période de latence d'environ 6,5 ans après l'exposition avec des agents alkylants ou de la radiothérapie et d'environ 2 ans après des inhibiteurs de topoisomérase II. (12)

Ces traitements, utilisés avant une autogreffe de cellules souches seraient également responsables d'environ 4% des SMD.

	Agent alkylant	Inhibiteur de topo-isomérase II
Intervalle après traitement	Long (3-7 ans)	Court (18-36 mois)
Phase préleucémique	Oui	Rare
Anomalies chromosomiques	Chromosomes 5-7 Caryotypes complexes	11q23 21q22 et t(15;17)
Pronostic	Péjoratif	Plus favorable

Tableau 1: Caractéristiques des SMD secondaires aux agents anticancéreux. (11)

L'irradiation à visée thérapeutique de patients cancéreux (lymphomes non Hodgkiniens, cancers du sein) ou non cancéreux (spondylarthrite ankylosante) entraîne l'apparition de SMD radio-induits (50 % de t-SMD après irradiation d'un cancer du sein). On peut noter une mutation du gène RUNX1/AML1 chez les patients atteints de SMD ayant subi une irradiation antérieure (13).

Les données de la littérature ne décrivent pas souvent de lien entre l'apparition d'un SMD et l'exposition à des solvants toxiques sauf concernant le benzène. Même si certains sont probablement hématotoxiques, le benzène seul est défini comme myélotoxique et leucémogène. Il est responsable de SMD reconnus comme maladie professionnelle pour les travailleurs fortement exposés dans l'industrie de la chimie ou du caoutchouc.

Il faut noter que l'exposition au benzène peut être liée à la fumée de cigarette, qui contient également du butadiène et du formaldéhyde. Ainsi, le tabagisme actif est un facteur de risque défini d'apparition de SMD.(12) (14)

Le formaldéhyde pourrait être responsable de leucémies myéloïdes mais il n'y a pas assez de preuves pour l'incriminer concernant les SMD.

Concernant les pesticides, en particulier les insecticides, il existe une relation significative avec l'apparition d'hémopathies malignes et de SMD. (13)

Malgré des résultats débattus, une étude récente a révélé que la consommation modérée de vin aurait un effet protecteur d'apparition de SMD. (14) (15)

Enfin, un indice de masse corporelle supérieur à 25 est associé à un risque supérieur de développer un SMD. (16)

### C. Physiopathologie

La voie initiatrice de développement des SMD est mal connue mais pourrait concerner une population clonale de la lignée myéloïde, rarement mésenchymateuse. Des travaux ont permis

de caractériser plus formellement l'origine des SMD comme étant des cellules souches hématopoïétiques primitives (10) sensibilisées à l'apoptose par une signalisation anormale (signaux de mort  $TNF\alpha$ , Fas) ou un excès de cytokines pro-inflammatoires (cytokine myélosuppressive  $TGF\beta$ ) et responsables d'une hématopoïèse inefficace. (17)

Le rôle du microenvironnement a récemment été établi par l'identification des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) qui soutiennent le développement des CSH (cellules souches hématopoïétiques) myélodysplasiques et induisent un stress génotoxique *via* la signalisation par les Toll Like Récepteur 4 (TLR4) et leurs ligands alarmines S100A8/9. (18) La prolifération excessive de précurseurs myéloïdes se différenciant anormalement, entraîne une dysmyélopoïèse.

Cela se traduit par une moelle riche, des dysplasies unilignées ou multilignées et des degrés variables de cytopénies périphériques. L'instabilité génétique des SMD expose à un risque de l'ordre de 30 % de transformation en leucémie aiguë myéloïde, expliquant l'ancien terme d'« état pré-leucémique ». (19)

En plus des facteurs cellulaires précédemment évoqués, les anomalies génétiques semblent être impliquées dans la physiopathologie des SMD. En effet, les méthodes d'analyse du génome à haut débit permettent de détecter des anomalies chromosomiques et des mutations de gènes dans les cellules médullaires de la majorité des SMD (90 % des cas). La plupart sont des mutations de gènes cruciaux pour la régulation du cycle cellulaire. (13)(1) On peut classer ces mutations somatiques par catégories fonctionnelles à savoir l'épissage de l'ARN messenger ou spliceosome (gènes SF3B1 et SRSF2), la modification des histones (gènes ASXL1 et EZH2), la méthylation ou la transcription de l'ADN (gènes TET2, IDH1/2, RUNX1, ETV6, GATA2), la signalisation des cytokines (gènes RAS) et les mécanismes de suppression des tumeurs (gène TP53), par ordre de fréquence. (20)

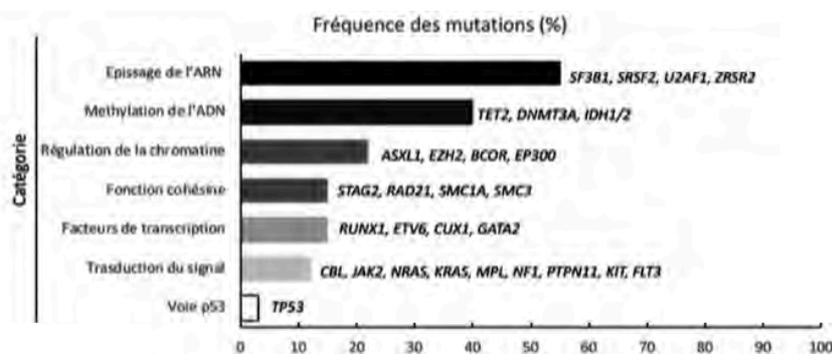


Figure 1 : Mutations somatiques retrouvées dans les SMD. (1)

Plusieurs gènes identifiés permettent de définir des syndromes de prédisposition aux hémopathies myéloïdes, avérés dans un tiers des cas pédiatriques (17). Ainsi, des maladies génétiques (anémie de Fanconi (AF), trisomie 21 ou trisomie 8, syndrome de Werner, syndrome de Blackfan-Diamond, neurofibromatose de type I), ou des anomalies constitutionnelles sur des gènes myéloïdes (GATA2, TERT/TERC, RUNX1, DDX41, TP53) responsables d'insuffisance médullaire, de téloméropathies ou de thrombopénies familiales, peuvent se transformer en SMD; l'incidence cumulative SMD/LAM est de 40% à 40 ans pour l'AF et de plus de 70% à 70 ans pour le syndrome MonoMac (mutation GATA2). (13) (1) Enfin, l'épigénétique semble jouer un rôle important dans l'évolution des SMD, caractérisée par des mécanismes d'hyperméthylation de l'ADN (13) et d'acétylation des histones, pouvant expliquer la sensibilité aux traitements. (20)

#### Cas particulier du SMD del(5q) :

Caractérisé par une anémie, une thrombocytose et la présence dans la moelle de mégacaryocytes monolobés ainsi qu'une expansion clonale des cellules mutantes, ce SMD est associé à la délétion du bras long du chromosome 5 conduisant à l'haplo-insuffisance (perte d'un allèle sans mutation de l'allèle restant) de plusieurs gènes. (18)

La région généralement supprimée est située en 5q33 et contient le gène RSP14 codant pour la protéine ribosomale 40S. L'inefficacité de la traduction des protéines serait responsable d'une différenciation inadéquate et d'une apoptose excessive des globules rouges immatures. Cette région contient également le gène SPARC, gène suppresseur de tumeurs codant pour l'ostéonectine et dont la concentration augmente dans les érythroblastes lors de la prise du Lenalidomide (REVLIMID<sup>®</sup>). Une autre région souvent supprimée est située en 5q31 et est responsable d'un phénotype différent par inhibition des gènes EGFR1, CTNNA1 et CDC25C, respectivement un gène suppresseur de tumeurs, un gène stimulant l'apoptose et un gène régulant le cycle cellulaire. La thrombocytose résulte de l'haplo-insuffisance de 2 mi-ARN, mir-145 et mir-146A impactant la maturation des mégacaryocytes. La dominance clonale des CSH del(5q)-hétérozygotes est due à l'haplo-insuffisance du gène CSNK1A1 codant la caséine kinase 1A1, détruit par le Lenalidomide. (21)

### D. Classification

En 1976, les SMD étaient divisés en 2 catégories : l'anémie réfractaire avec excès de blastes et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Cette classification a ensuite été étendue à cinq catégories de syndromes myélodysplasiques en 1982 par le groupe franco-américain-britannique (FAB), affinées en 2001 par l'OMS.

La classification actuelle des SMD est basée sur les critères de l'OMS 2008, revus en 2016, consolidant sept sous-groupes afin de faciliter le diagnostic et d'améliorer la pertinence pronostique par l'intégration des critères moléculaires. Les critères de classification reposent sur la présence de dysplasies unilignées ou multilignées, de sidéroblastes en couronne, la proportion de blastes sanguins ou médullaires ou la délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del(5q)). Certains SMD restent inclassés.

Nom	Lignée(s) dysplasique(s)	Cytopénies	Sidéroblastes en couronne	Blastes médullaires (BM) et sanguins (BS)	Caryotype conventionnel
SMD avec atteinte unilignée	1	1 ou 2	< 15 % / < 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée	2 ou 3	1-3	< 15 % / < 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte unilignée et sidéroblastes en couronne	1	1 ou 2	> 15 % / > 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée et sidéroblastes en couronne	2 ou 3	1-3	> 15 % / > 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec del 5q isolée	1-3	1-2	Aucun	BM < 5 % BS < 1 %	Del 5q isolée ou associée à 1 anomalie excepté-7 ou del7q
SMD avec excès de blastes-1	0-3	1-3	Aucun	BM 5-9 % BS 2-4 %	Toutes les anomalies
SMD avec excès de blastes-2	0-3	1-3	Aucun	BM 10-19 % BS 5-19 %	Toutes les anomalies
SMD inclassés	Anomalie cytogénétique isolée, atteinte unilignée avec pancytopénie				

SMD : syndrome myélodysplasique ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5.

Tableau 2: Classification des syndromes myélodysplasiques. (1)

Il faut également distinguer les SMD secondaires à des traitements et ceux, beaucoup plus rares, de l'enfant (cytopénie réfractaire de l'enfant ; RCC) (12).

Ainsi, le sous-type le plus fréquent est le SMD avec atteinte multilignée, représentant 45 à 65% des SMD. Les SMD avec excès de blastes quant à eux représentent 25 à 40%, les SMD avec sidéroblastes en couronne 5 à 8%, les SMD del(5q) 2 à 5% et les SMD inclassés environ 4 à 6%. (1) Les SMD secondaires à des traitements représentent environ 20% de tous les cas de SMD. (12)

## *E. Diagnostic*

### *1. Cytologie*

La découverte d'une ou plusieurs cytopénies périphériques symptomatiques (syndrome anémique, infections ou saignements) ou sur un bilan de routine, fait souvent suspecter un SMD. L'analyse du frottis sanguin permet d'orienter le biologiste vers le diagnostic. La dysérythropoïèse est peu spécifique mais l'anémie, souvent normochrome, parfois macrocytaire (22), est présente dans 90% des cas. La dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse sont plus spécifiques. (1) Le diagnostic de SMD sera confirmé par le myélogramme. Une dysmyélopoïèse touchant au moins 10% des cellules d'une lignée myéloïde est la caractéristique essentielle des SMD. La richesse de la moelle osseuse contraste avec les cytopénies périphériques. (1)(10)

#### *a. Signes de dysérythropoïèse sur frottis médullaire (Figure 2)*

Des anomalies nucléaires telles qu'un gigantisme (A), un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique des érythroblastes (B), un noyau dystrophique aux contours irréguliers (E,H) ou bi-nucléaire (C) ou la présence de corps de Howell-Jolly (résidu nucléaire de couleur rouge-violacée (D)) sont des signes de dysérythropoïèse mais ne sont pas spécifiques des SMD. Des anomalies du cytoplasme telles que l'observation d'un cytoplasme feuilleté (E,F,G,H,I) ou des vacuoles (J) sont très fréquentes. L'analyse de la coloration de Perls (*Figure 3*) faisant ressortir le fer lié à l'hémosidérine dans les érythroblastes sous forme de grains bleu-vert, permet de compléter le diagnostic. Les grains de fer sont disposés en couronne autour du cytoplasme des érythroblastes, d'où leur appellation de sidéroblastes en couronne. La présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne dans la population des précurseurs érythroïdes confirme le diagnostic de syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne.

#### *b. Signes de dysgranulopoïèse sur frottis médullaire (Figure 4)*

L'hypo-vie ou la dégranulation de la lignée neutrophile (A,B,C) est fréquente et souvent associée aux corps de Dölhe (C). L'hypo-segmentation ou pseudo-Pelgerisation (C) et la dystrophie du noyau des neutrophiles sont souvent présentes. Il est également possible d'observer des promyélocytes (D), éléments immatures à différencier des blastes.

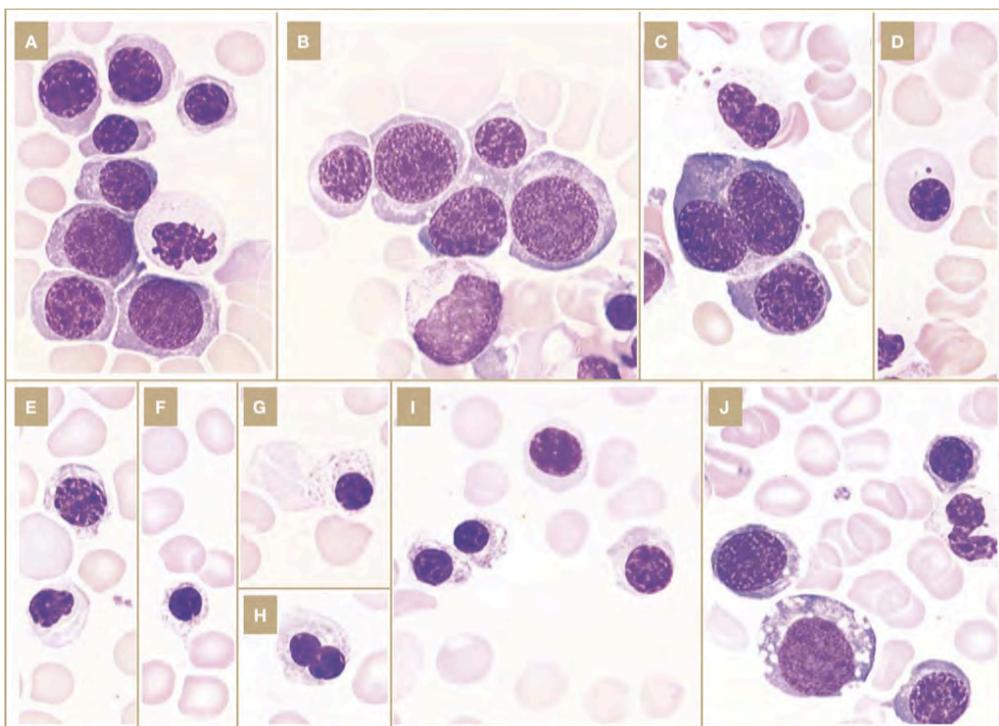
*c. Signes de dysmégacaryopoïèse sur frottis médullaire (Figure 5)*

Les anomalies nucléaires (A), la présence de mégacaryocytes monolobés (D) ou à noyaux séparés (B), et les micromégacaryocytes (C) constituent les principales anomalies.

Il est à noter qu'une anémie avec thrombocytose et la présence de mégacaryocytes monolobés orientent vers un SMD del 5q.

*d. Blastés circulants et médullaires sur frottis médullaire (Figure 6)*

Enfin, le décompte des blastés circulants et médullaires est prédominant pour la classification des SMD. Certaines catégories de SMD sont caractérisées par un taux de blastés dans la moelle osseuse inférieur à 5%. Un excès de blastés médullaires est défini à partir de 5 % et jusqu'à 19% de blastés sachant qu'un seuil de 20% dans la moelle osseuse ou le sang permet de diagnostiquer une LAM. (1)(10)



*Figure 2 : Dysérythropoïèse sur frottis médullaire. (23)*

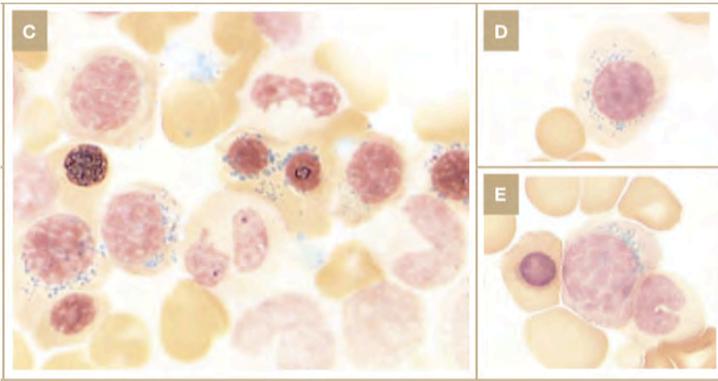


Figure 3 : Coloration de Perls des sidéroblastes en couronne. (23)

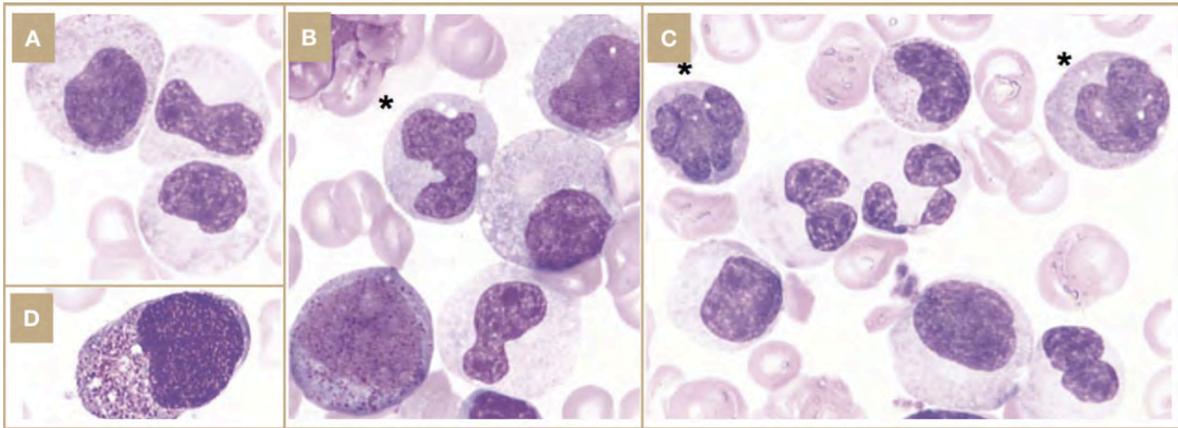


Figure 4 : Dysgranulopoïèse sur frottis médullaire. (23)

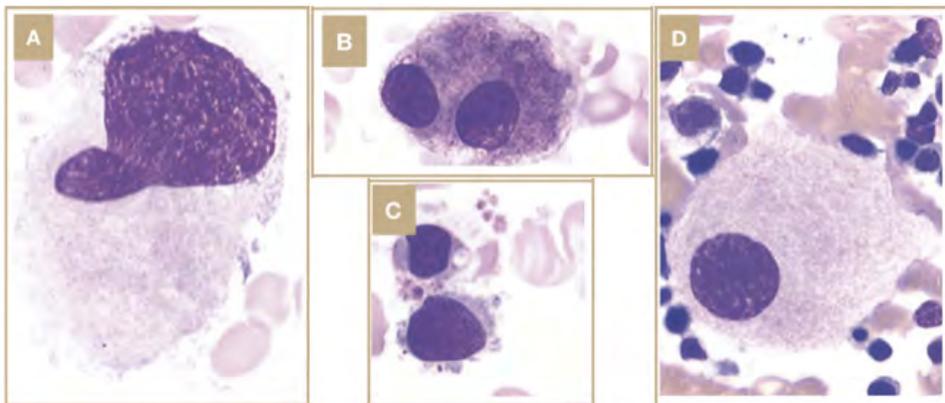


Figure 5 : Dismégacaryopoïèse sur frottis médullaire. (23)

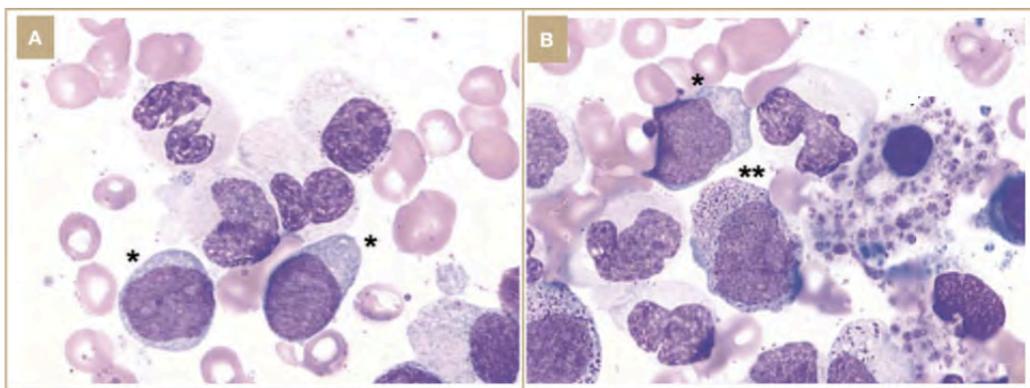


Figure 6 : Blastés sur frottis médullaire. (23)

## 2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SMD ne peut être établi sans considérer les antécédents familiaux et personnels du patient, l'ancienneté de la cytopénie et les traitements médicamenteux (radiothérapie ou chimiothérapie ultérieures). (13)

Facilité par l'identification du caractère clonal de l'hématopoïèse, (21) il faut également écarter les risques de cytopénies secondaires à des carences en vitamine B12, folates et cuivre, à des infections virales, à des pathologies héréditaires, à l'Hydroxyurée (HYDREA<sup>®</sup>) ou d'autres chimiothérapies, à l'éthylisme chronique et à des empoisonnements à l'arsenic ou au plomb. (22)

Les insuffisances rénales et hépatiques peuvent être à l'origine de cytopénie(s). Certaines maladies constitutionnelles, comme l'anémie de Fanconi, la trisomie 21 ont par nature un potentiel renforcé de transformation en SMD. Des maladies auto-immunes responsables de cytopénies comme la lymphohistiocytose doivent être recherchées. (13)

La neutropénie doit être interprétée avec prudence s'il s'agit de la seule cytopénie présente, car certains groupes ethniques peuvent avoir des valeurs de référence pour les neutrophiles inférieures à 1,8 G/L. (24)

Syndromes myélodysplasiques (SMD) secondaires aux traitements : chimiothérapie, radiothérapie
Cytopénies médicamenteuses : immunosuppresseurs, chimiothérapie et radiothérapie, facteurs de croissance...
Carence en folates, vitamine B12, zinc, cuivre
Éthylisme
Exposition aux métaux lourds : plomb, arsenic
Infections : VIH, EBV, hépatite C, parvovirus, leishmanies
Lymphohistiocytose
Anémie des maladies chroniques : infection, inflammation, cancer
Cytopénies auto-immunes
Insuffisance hépatique, insuffisance rénale
Autres pathologies hématologiques
Anomalies constitutionnelles : dysérythropoïèse congénitale, anémie sidéroblastique, anémie de Fanconi, trisomie 21 constitutionnelle

Tableau 3 : Diagnostic différentiel des SMD(11).

### 3. Cytogénétique

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées chez 20 à 70% des patients atteints de SMD. Il s'agit généralement de pertes ou de gains de grandes portions de chromosomes (délétions du bras long du chromosome 5, monosomie 7, trisomie 8). (10) Malgré l'importance pronostique des résultats génétiques dans les SMD, seule la délétion 5q définit un sous-type de SMD. (24) Il est à noter que devant des cytopénies chroniques sans dysmyélopoïèse significative, la présence d'anomalies cytogénétiques peut permettre d'affirmer un diagnostic de SMD.

Récemment, l'analyse de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) a montré des anomalies chromosomiques affectant majoritairement les chromosomes 5, 7, 11 et Y en comparaison des cellules mésenchymateuses normales. (13) Cette recherche n'est pas réalisée dans la démarche diagnostique en routine.

Anomalie	Incidence approximative (%)	
	SMD <i>de novo</i>	SMD chimio-induit
<b>Délétion chromosomique partielle</b>		
del 5q	20	20
del 20q	3 à 4	< 1
del 7q	1 à 2	10
der ou del 11q	2 à 3	< 1
der ou del 12p	1	3 à 4
<b>Perte d'un chromosome</b>		
monosomie 7	10 à 15	50
<b>Perte de l'Y</b>		
monosomie 17	3	5 à 7
<b>Gain d'un chromosome</b>		
trisomie 8	10 à 15	10
trisomie 11	3	1
trisomie 21	2	1
<b>Translocations</b>		
t(3;3)(q21;q26)	1	3
t(1;7)(p11;p11)	rare	4 à 5
t(5;17)(p11;p11)	1	4 à 5
t(7;17)(p11;p11)	rare	2 à 3
t(5;7)(q33;q11)	rare	2
t(3;5)(q25;q34)	rare	2
<b>Autres</b>		
iso (17q)	< 1	3 à 4
inv(3) (q21q26)	< 1	3
<b>Anomalies complexes (≥ 3 anomalies)</b>	<b>15 à 20</b>	<b>50</b>

Tableau 4 : Principales anomalies cytogénétiques dans les SMD. (11)

### **3. Biologie moléculaire**

L'association de la cytogénétique et du séquençage moléculaire montre que 90% des patients atteints de SMD portent des mutations génétiques clonales. (21) Certaines mutations, récurrentes, impactent de façon quasi-spécifique les SMD et les LMMC. C'est le cas des gènes SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSF2 codant la machinerie d'épissage. D'autres sont également retrouvées dans d'autres pathologies myéloïdes (DNMT3A, IDH1/2, ASXL1).

Les patients qui présentent une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne sont porteurs à 80% de mutations de SF3B1 qui contribueraient à une rétention anormale du fer dans les mitochondries des précurseurs érythroïdes, et donc à la formation de sidéroblastes en couronne. La présence de cette mutation suffit à poser le diagnostic de SMD si les sidéroblastes en couronne ne représentent pas plus de 5% des cellules érythroïdes. (24)

La détection de mutations germinales chez les patients de moins de 50 ans et/ou présentant des signes de maladies familiales permet d'assurer la recherche de greffon provenant d'un donneur familial. Ces néoplasmes myéloïdes avec prédisposition germinale représentent environ 15% des cas de SMD.

Il faut cependant tempérer le recours à la biologie moléculaire dans le diagnostic de SMD car la présence de ces mutations ne suffit pas à déclencher un SMD. Certaines sont en effet retrouvées chez des personnes âgées saines et sont responsables d'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP), où la numération des cellules sanguines périphériques est normale, ou de cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS), où moins de 10% des cellules d'une lignée sont dysplasiques. (18)

Ces anomalies clonales sont retrouvées à 40 % dans les diagnostics de cytopénies idiopathiques de signification indéterminée (ICUS) dont le potentiel de transformation en SMD ou en LAM est de 25 % et passe de 9 à 85% en 5 ans en présence de mutations. (1)

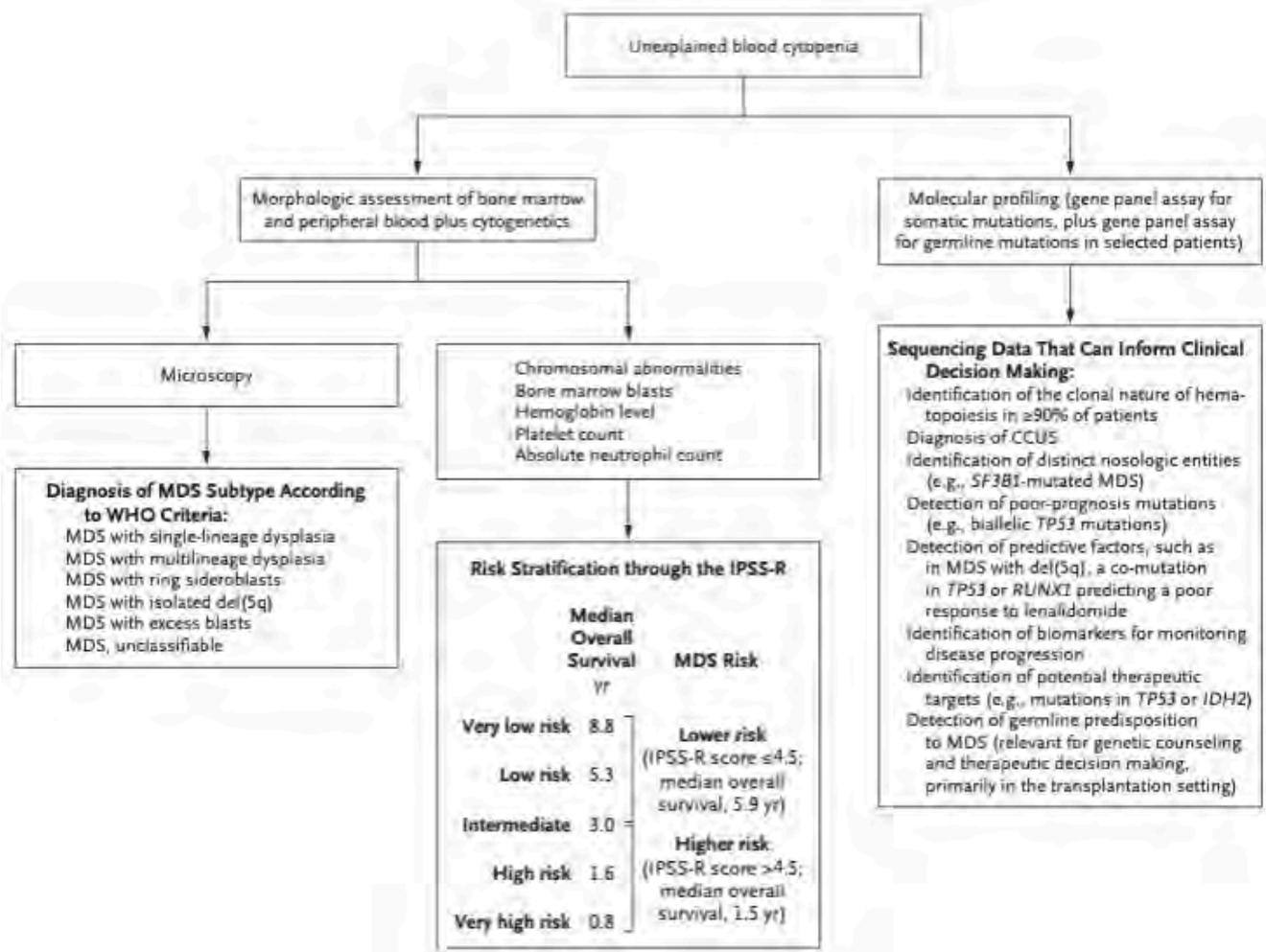


Figure 7 : Diagnostics et stratification du risque des SMD. (21)

## F. Pronostic

### 1. Score pronostique

La stratification des patients atteints de SMD peut être effectuée grâce à l'International Prognostic Score System (IPSS) comprenant le pourcentage de blastes, le nombre de lignées affectées par la cytopénie et les anomalies chromosomiques mais présentant des limites d'efficacité pour les SMD à faible risque. Sa révision en 2013 en score IPSS-R permet d'affiner le pronostic en prenant en compte les anomalies génétiques rares et la sévérité des cytopénies (dépendance transfusionnelle). Un score IPSS tenant compte de la biologie moléculaire est en cours d'étude. (18) (19)

Score	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points	3 points	4 points
% blastes médullaires	≤ 2%	—	>2 < 5%	—	5-10%	> 10%	—
Cytogénétique	Très bon	—	Bon	—	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10	—	8 < 10	< 8	—	—	—
PNN (G/L)	≤ 0,8	+0,8	—	—	—	—	—
Plaquettes (G/L)	≤ 100	50-99	< 50	—	—	—	—

PNN : polynucléaires neutrophiles.

Tableau 5 : Score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System). (1)

Le score pronostique permet de prédire l'évolution en LAM et fait partie des critères d'éligibilité pour les essais cliniques. Ils permettent également d'orienter le prescripteur sur l'attitude thérapeutique à avoir. D'autres scores comme le WPSS (WHO Prognostic Score System) ou le MDAPSS (MD Anderson Global Prognostic Score System) tiennent compte d'autres paramètres cliniques tels que la classification des SMD de l'OMS ou l'âge du patient respectivement.

L'IPSS-R stratifie les patients en 5 groupes de risque regroupés en SMD à haut risque (IPSS-R > 4,5 points) pour les deux groupes de risque les plus élevés et en SMD à faible risque (IPSS-R ≤ 4,5 points) pour les deux groupes de risque les plus faibles. L'hétérogénéité du groupe à risque intermédiaire peut être partiellement résolue par l'association avec la présence de certaines mutations somatiques. (25) Les premiers représentent un tiers des cas au début de la maladie, contre deux tiers pour les seconds. L'équipe de Garcia-Manero a développé un score pronostique pour les SMD à faible risque pour lesquels on ne distingue pas les patients à la survie longue ou intermédiaire afin de les cibler pour une intervention précoce. (26) Les patients atteints de SMD-t sont exclus de l'IPSS-R et sont directement classés comme SMD à haut risque. (25)

	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Risk score	≤1.5	>1.5-3.0	>3.0-4.5	>4.5-6.0	>6.0
Proportion of patients (%)	19%	38%	20%	13%	10%
Median survival (years)	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
Time to 25% evolution to AML (years)	NR	10.8	3.2	1.4	0.73

IPSS=international prognostic scoring system. AML=acute myeloid leukaemia. NR=not reached.

Tableau 6 : Pronostic et survie selon les catégories de risque de l'IPSS-R (17)

La survie médiane est inférieure à 2 ans pour les SMD à haut risque tandis qu'elle est d'environ 6 ans pour les SMD à faible risque. (21) Le décès de la plupart des patients (84%) est lié à des complications de la maladie : transformation en LAM (47%), infection (27%) ou complications hémorragiques (intracrânienne ou gastro-intestinale majoritairement) (10%). Pour les 16% restants, l'étiologie du décès n'est pas considérée comme liée au SMD, bien que pour 3% d'entre eux, une complication de surcharge en fer sera la cause du décès. (3)

## 2. Apport des anomalies moléculaires

En 2011, un groupe d'étude a démontré l'impact des mutations sur le pronostic, la stratégie thérapeutique et l'évolution de la maladie. Ainsi, l'incorporation du génotype au score

pronostique est devenue essentielle mais n'est pour l'instant réalisée que dans des laboratoires spécialisés. (13)

Les mutations de TP53 sont associées à un phénotype agressif de SMD et semblent prédire une moins bonne réponse au Lenalidomide dans les SMD del(5q) généralement corrélés à un pronostic favorable. (24) Quatre autres gènes sont associés à un facteur de mauvais pronostic : EZH2, ASXL1, ETV6 et RUNX1, contrairement à des mutations de SF3B1 qui sont associées à un pronostic très favorable et à une survie prolongée. (19)

### ***3. Autres facteurs pronostiques***

Sur le plan cytologique, un excès de polynucléaires éosinophiles ou basophiles dystrophiques est signe de mauvais pronostic. De même, une ferritine ou une lactate déshydrogénase sérique élevées sont associées à une survie plus faible. (17)

Les personnes les plus touchées par les SMD sont âgées et présentent souvent des comorbidités impactant indirectement l'histoire de la maladie. Un des scores de comorbidités utilisé est le score ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27) (19), qu'il faudrait compléter par une étude gériatrique standardisée pour les patients les plus âgés afin d'affiner les zones de vulnérabilité et les facteurs de tolérance aux traitements. (1)

## ***G. Stratégies thérapeutiques***

### ***1. Principes***

Le traitement des SMD s'est amélioré ces dernières années, mais de nombreuses zones d'incertitude persistent. Une approche individualisée semble être la meilleure option pour les patients. La stratégie thérapeutique est différente pour les SMD HR et les SMD LR et se base essentiellement sur le score IPSS-R. Alors que le traitement des SMD LR consiste à diminuer l'impact des cytopénies et à améliorer la qualité de vie, celui des SMD HR doit viser à modifier l'évolution de la maladie en évitant la progression en LAM et à prolonger la survie. (1) (17) (21)

L'identification de syndromes de prédisposition génétique aux SMD/LAM est essentiel afin d'adapter la prise en charge thérapeutique, tout d'abord vis-à-vis des chimiothérapies hématotoxiques dans les syndromes d'insuffisance médullaire, mais aussi vis-à-vis de la recherche d'un donneur chez qui on aura exclu la maladie. Ce diagnostic génétique sera aussi utile pour le dépistage précoce des proches du patient *index*. (13)

La première question à se poser concerne l'éligibilité à l'unique traitement curatif, la greffe allogénique de CSH, dont la morbi-mortalité est importante. Ensuite, on planifie le traitement selon la classification du risque et le sous-type de la maladie, particulièrement pour les SMD avec sidéroblastes ou SMD del 5q. Les patients présentant des mutations somatiques peuvent être inclus dans des protocoles utilisant une approche de thérapeutique ciblée. (21)

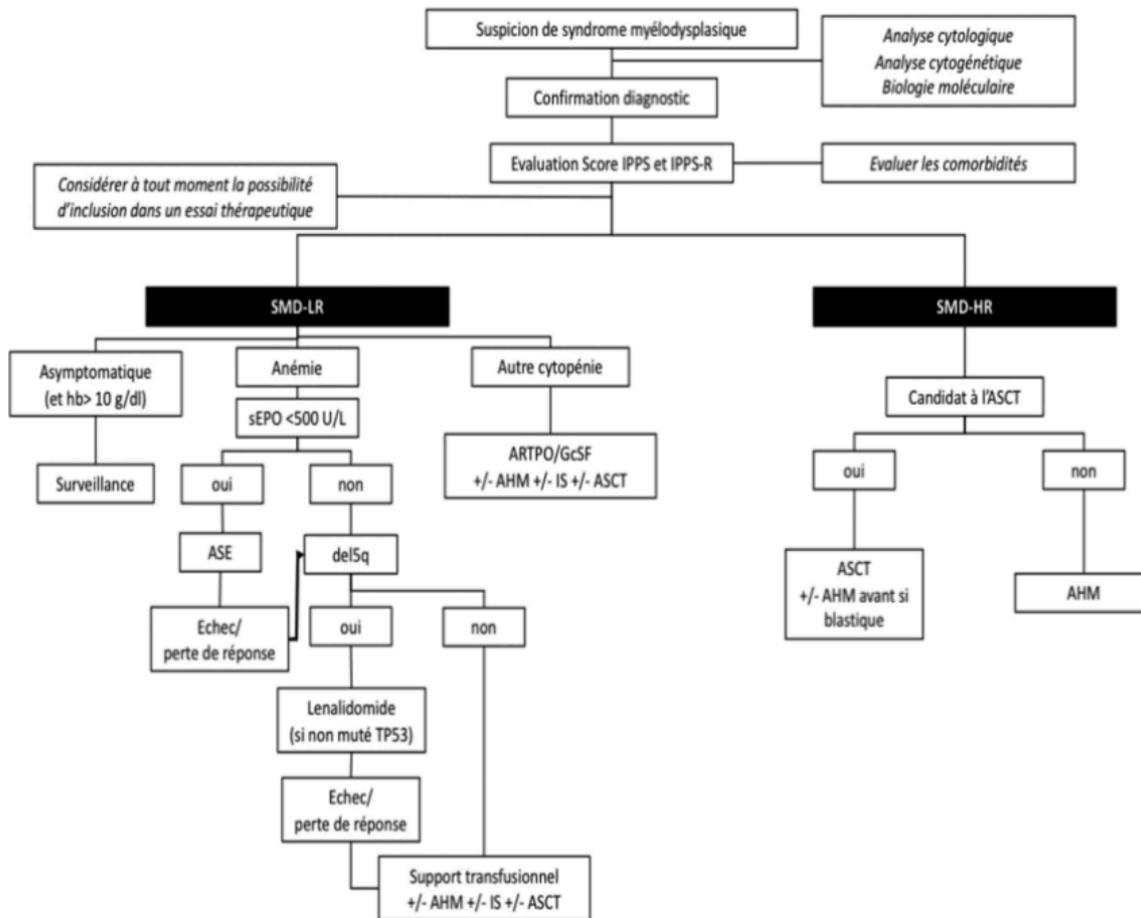


Figure 8 : Proposition d'algorithme de prise en charge des SMD en 2019. (1)

## 2. Traitement du SMD LR

Tous les patients n'ont pas besoin d'être traités, c'est le cas des patients atteints de SMD dits asymptomatiques chez lesquels la ou les cytopénie(s) est(sont) modérée(s) et n'affecte(nt) pas la qualité de vie. Un hémogramme est effectué tous les 3 à 6 mois et une ponction de moelle tous les ans ou lorsque la numération sanguine évolue. (21)

Lorsque les cytopénies sont plus profondes ou que le patient est symptomatique et que sa qualité de vie est altérée, différentes approches thérapeutiques peuvent être utilisées : les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) en premier lieu, associés ou non avec des facteurs de

croissance granulocytaires ou plaquettaires, des soins de support avec des transfusions et une prophylaxie anti-infectieuse, et 4 médicaments dans des cas particuliers: le Lenalidomide, deux agents hypométhylants (Azacitidine (VIDAZA<sup>®</sup>) et Decitabine (DACOGEN<sup>®</sup>)) et le Luspatercept (REBLOZYL<sup>®</sup>).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas un traitement de référence des SMD LR.

#### *a. Traitements symptomatiques visant à améliorer les cytopénies*

##### **Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)**

Les ASE seront décrits dans la partie II de cette thèse.

##### **Les facteurs de croissance granulocytaires**

Des facteurs de croissance granulocytaires tels que Filgrastim (GRANOCYTE<sup>®</sup>), Pegfilgrastim (ZARZIO<sup>®</sup>) et Lenofilgrastim (NEUPOGEN<sup>®</sup>) peuvent améliorer les neutropénies graves d'environ 60 à 70 % mais ils n'ont pas d'effet sur le long court.(17) Ils peuvent améliorer l'anémie par entraînement des cellules hématopoïétiques dans la moelle. Ils n'ont cependant pas démontré une augmentation de la survie des patients.

##### **Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine**

Les thrombopénies sévères peuvent causer des hémorragies, aggravées par la prise de médicaments fréquemment utilisés chez les personnes âgées (antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires), et sont fatales dans 13% des cas. Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (AR-TPO) et les transfusions plaquettaires font partie des traitements de première intention. De par leur fort potentiel immunogène et leur faible durée d'action, les transfusions plaquettaires ne sont pas des traitements durables. Le Romiplostim (NPLATE<sup>®</sup>) a permis d'obtenir une réponse plaquettaire d'environ 37% et de diminuer l'incidence des accidents hémorragiques. Le suivi à 5 ans, a permis de montrer que le risque accru d'une progression vers la LAM et d'un excès de blastes n'est finalement pas préoccupant. (27) En effet, l'augmentation du pourcentage de blastes secondaire à l'utilisation du Romiplostim est transitoire et réversible. (17)

L'Elthrombopag (REVOLADE<sup>®</sup>) est un AR-TPO pris par voie orale, qui a permis d'obtenir 47 % de réponse plaquettaire et de diminuer les événements hémorragiques à 12% en 2 semaines. Cependant, environ 10 % des patients présentent une élévation des blastes, réversible à l'arrêt du traitement, ce qui nécessite une surveillance renforcée pendant le traitement.

En pratique : De fortes doses de TPO (500 à 1500 µg par semaine) sont utilisées pour les SMD LR. Il faut cependant noter que l'utilisation de ces traitements doit être restreinte aux personnes dont le taux de blastes médullaires < 5%. (27)

Le Danazol (DANATROL<sup>®</sup>) est un androgène pouvant être utilisé pour traiter des thrombopénies lorsque l'on a éliminé le risque d'un carcinome prostatique et évalué la fonction hépatique du patient. Il est efficace dans 30 % des cas à la posologie de 600 mg/j variant en fonction de la réponse et de la toxicité (1), mais la réponse est généralement transitoire. (17)

### *b. Soins de support*

#### **Transfusions**

La majorité des patients deviennent dépendants des transfusions sanguines (plus rarement plaquettaires) au cours de l'évolution clinique par l'échec des ASE. Le seuil transfusionnel est établi en dessous d'une hémoglobine à 8 g/dL, parfois avant pour certains patients symptomatiques. La dépendance aux transfusions peut entraîner une surcharge en fer, une diminution de la qualité de vie ou des accidents transfusionnels. (1)

#### **Chélation du fer**

Chez les patients atteints de SMD, la surcharge martiale peut être due à la dépendance transfusionnelle mais aussi à l'inefficacité de l'érythropoïèse et à l'inflammation chronique qui perturbent le métabolisme du fer. Elle peut favoriser l'apparition d'une cirrhose ou d'une insuffisance cardiaque entre autres. Il est donc important de surveiller régulièrement la ferritinémie. Une IRM de contrôle peut permettre de surveiller la fonction cardiaque. Pour les SMD LR, la chélation du fer a été associée à une augmentation de la survie.

En pratique : L'utilisation du Deferasirox (EXJADE<sup>®</sup>) doit permettre de baisser le taux de ferritine sérique à moins de 500 µg/ml chez des patients dont le taux est supérieur à 1000 µg/ml ou lorsqu'ils ont bénéficié de plus de 20 culots globulaires. (28) Il est administré par voie orale à la posologie de 14 mg/kg/j en fonction du rythme transfusionnel. Des effets indésirables digestifs à type de diarrhées apparaissent fréquemment, mais également des rétinopathies et une baisse de l'audition. Ce médicament est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale et remplacé par une autre molécule plus compliquée à utiliser, la Deferoxamine (DEFERAL<sup>®</sup>).

## **Prophylaxie anti-infectieuse**

La neutropénie expose les patients à des risques importants d'infections bactériennes et fongiques. Elle est influencée par le type de SMD et les traitements du patient.

En pratique : il est souvent recommandé aux patients de toujours avoir avec eux une association d'antibiotiques à large spectre telle qu'Amoxicilline-Acide clavulanique (AUGMENTIN<sup>®</sup>) ou Ofloxacine (OFLOCET<sup>®</sup>) pour pouvoir traiter rapidement un épisode fébrile ou d'autres signes d'infections. (1)

### *c. Cas particuliers*

#### **Lenalidomide dans les SMD del(5q)**

Chez les personnes présentant une délétion clonale isolée du bras long du chromosome 5, le Lenalidomide, un analogue de la Thalidomide, possède l'AMM pour traiter l'anémie insuffisamment équilibrée par les ASE. Il permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle pendant plus de 2 ans chez 60 à 75% des patients, avec une rémission cytogénétique dans 30 à 40% des cas. (1) (17) Cependant, certaines cellules hématopoïétiques présentent des mutations telles que TP53 ou RUNX1 et sont résistantes au Lenalidomide. Elles sont responsables d'une réémergence du clone (5q) chez la plupart des patients, d'une résistance au Lenalidomide et d'une réapparition de l'anémie. Il faut donc surveiller l'apparition de mutations qui conduisent généralement à la transformation leucémique. (21)

Chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique à faible risque qui ne présentent pas de délétion 5q, le Lenalidomide est utilisé hors-AMM et permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans 25 à 30% des cas, mais l'effet est de courte durée (inférieur à un an). De plus, il semble que l'association EPO + Lenalidomide améliore l'indépendance transfusionnelle des patients résistants aux ASE seuls. (17)

En pratique : le Lenalidomide est utilisé à la posologie initiale de 10 mg par jour pendant 21 jours par mois. La réponse s'observe en 4 à 6 semaines et le traitement est poursuivi tant qu'il est efficace. (1) Le traitement peut être adapté voire interrompu si des cytopénies (neutropénies, thrombopénies), plus profondes dans les syndrome non del(5q) que dans les syndromes del(5q), surviennent le premier mois. Ces cytopénies sont la cause principale d'arrêt précoce du traitement. La diminution de la dose initiale pourrait permettre de maintenir le traitement chez une proportion significative de patients. (29) Il faudra surveiller le bilan sanguin très régulièrement pour éviter ce principal effet indésirable et parfois associer des facteurs de croissance granulocytaires. (1) L'apparition de crampes, la toxicité gastro-intestinale et les éruptions cutanées sont d'autres effets indésirables courants.

### **Luspatercept dans les SMD avec sidéroblastes en couronne**

Cette molécule est une des nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement de l'anémie SMD LR chez des patients dépendants des transfusions. En effet, l'inhibition de la maturation des globules rouges est due à une augmentation de la signalisation SMAD2/3 par les progéniteurs des SMD. Le Luspatercept est une protéine de fusion recombinante contenant un récepteur d'activine modifié de type IIB lié au domaine cristallisable (Fc) de l'immunoglobuline G1 humaine et inhibant la signalisation SMAD2/3 des ligands des récepteurs des facteurs de croissance transformant bêta (TGF  $\beta$ ) tels que l'activine II ou le GDF11, supprimant la régulation négative des stades tardifs de l'érythropoïèse. (1)(27)(30) Une étude de 2017 regroupant des patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronne et nécessitant des transfusions répétées, a permis d'obtenir une réponse érythroïde dans 68% des cas et pour 38%, l'indépendance transfusionnelle. (21) Il faut noter que la réponse était plus marquée pour les patients présentant la mutation SF3B1 par rapport à ceux qui ne l'avaient pas (77% contre 40%). La durée de la réponse étant de 30 semaines environ. Des thérapies combinant le Luspatercept à d'autres médicaments seront étudiées dans de futurs essais cliniques.

En pratique : le Luspatercept a été approuvé par la FDA en avril 2020 pour les SMD avec sidéroblastes en couronne dépendant des transfusions à des niveaux de doses entre 1 et 1,75 mg/kg. (27) Il réduit de façon significative la charge transfusionnelle des patients et a été associé à des effets toxiques de faible intensité (fatigue, maux de tête, diarrhées et douleurs dorsales).(31) Il n'a cependant pas été étudié pour les SMD sans sidéroblastes en couronne, ou chez des patients ayant été exposés au Lenalidomide ou à un agent hypométhylant.(27) Il n'a pas non plus d'AMM en France.(1)

Une étude actuelle (NCT02269280) teste l'efficacité de l'introduction précoce d'un agent hypométhylant à faible dose dans les SMD à faible risque de transformation. (32)

### **Thérapie immunosuppressive dans les SMD hypoplasiques**

Chez certains patients jeunes et non éligibles à la transplantation allogénique, l'administration d'immunosuppresseurs tels que le Sérum anti-lymphocytaire, la Ciclosporine (NEORAL<sup>®</sup>) ou le Tacrolimus (PROGRAF<sup>®</sup>), peut améliorer la thrombocytopénie en particulier et l'indépendance transfusionnelle de 25 à 40%. (17) Un taux de réponse globale d'environ 50% est retrouvé chez des patients faiblement transfusés et peu exposés aux autres traitements, sans anomalie caryotypique, sans excès de blastes dans la moelle (1) et HLA-DR15. (28) Il

est important de noter que les patients ne répondant pas aux AHM répondent rarement aux immunosuppresseurs.

En pratique : les traitement immunosuppresseurs sont une option particulièrement intéressante chez des patients à faible risque résistants aux ASE, au Lenalidomide ou aux facteurs de croissance. (25)

### **3. *Traitement du SMD HR***

Chez ces patients dont l'espérance de vie est de moins de 2 ans, l'objectif est d'atténuer les cytopénies mais aussi et surtout de contrôler le clone leucémique et la prolifération blastique.

#### ***a. ASCT (Transplantation allogénique de cellules souches)***

L'ASCT est le seul traitement curatif des SMD HR. La réussite de la greffe dépend de l'absence de mutations somatiques de type TP53, d'un pourcentage de blastes inférieur à 10 % et de l'âge du patient. (21) En effet, les patients les plus jeunes subissent une myéloablation avant la greffe tandis que les patients plus âgés (supérieur à 70 ans) auront une greffe HLA identique d'intensité modérée. La réussite de la greffe dépend également du bon état de performance des patients et de l'absence de comorbidités. Des scores de comorbidités tels que le Myelodysplastic Syndrome Comorbidity Index (MDSCI) peuvent être utilisés pour prévoir la réponse. (17)

En pratique : La greffe de cellule doit être réalisée le plus précocement possible et la disponibilité accrue de donneurs alternatifs (haplo-identiques et sang de cordon) la rend possible pour un plus grand nombre de patients. (25)

#### ***b. Les agents hypométhylants (AHM)***

L'Azacitidine, la Decitabine et la Cedazuridine (INQOVI<sup>®</sup>) (depuis 2020) sont utilisées en première intention dans le traitement des SMD HR non éligibles à l'ASCT mais ne sont pas autorisées en France pour les SMD LR. Le traitement est associé à une survie d'environ 24,4 mois prolongée de 9 mois par rapport aux soins conventionnels (chimiothérapie, soins de support) dans les SMD HR (17). En effet, la réponse hématologique est observée dans 50% des cas environ (21) dont 10% de rémission complète. (1) Une étude de phase II avec l'Azacitidine a montré une indépendance transfusionnelle de 17 % chez des patients dépendants des transfusions ou résistants aux ASE. (17) On peut noter qu'une meilleure efficacité est observée chez les patients LR en échec du Lenalidomide. (25)

En pratique : l'administration d'un AHM peut être discutée chez des patients SMD LR après échec des ASE ou du Lenalidomide ou présentant une thrombocytopénie ou une neutropénie profonde avec des doses inférieures, c'est à dire des schémas de 3 à 5 jours sur 28 jours, sachant que la Decitabine a montré un taux de réponse globale supérieur à l'Azacitidine. (28) Pour les SMD HR, la posologie d'Azacitidine est de 75mg/m<sup>2</sup> 7 jours tous les 28 jours alors que la Decitabine est à 20 mg/m<sup>2</sup> 5 jours tous les 28 jours. (25) La réponse au traitement est évaluée après 6 cycles. (1)

#### ***4. Perspectives thérapeutiques***

De nombreuses associations d'Azacitidine avec d'autres molécules (Lenalidomide, Vorinostat (ZOLINZA<sup>®</sup>) n'ont pas montré de résultats supérieurs à ceux de l'Azacitidine seule. De plus, après l'échec de ce traitement, le pronostic des SMD HR est sombre. (1)

Cependant, des dizaines de nouveaux agents sont en cours de développement comme le Luspatercept, le Venetoclax (VENCLYXTO<sup>®</sup>), le Rigosertib, les inhibiteurs de points de contrôles immunitaires, ou de nouveaux AHM oraux (Guadecitabine ou CC486). (25)

En effet, le Venetoclax, un inhibiteur de bcl2 est testé en association avec des AHM dans les SMD HR. (1)

En janvier 2018, une équipe a développé un inhibiteur multikinase, le Rigosertib dans l'essai INSPIRE. Selon les résultats, il pourrait devenir le traitement de seconde intention dans le traitement des SMD HR. (25)

Par ailleurs, nous savons que les mutations des gènes TP53, IDH1 et IDH2 sont retrouvées dans 10 à 20% des SMD. Ainsi, l'APR-246 permet de reconformer la protéine TP53 mutée et l'Enasenib (IDHIFA<sup>®</sup>), un inhibiteur d'IDH2 a donné des rémissions moléculaires dans les SMD mutés IDH2.(21)

Très récemment, un inhibiteur des télomérases, enzymes fortement réexprimées dans les cellules cancéreuses, a permis d'obtenir des réponses hématologiques chez 68% des patients SMD LR, une indépendance transfusionnelle dans 42% des cas et 24 % de rémission complète. Il s'agit de l'Imetelstat. Ce nouveau médicament est d'autant plus efficace chez les patients présentant des mutations SF3B1 ou U2AF1 mais peut entraîner une myélosuppression.

Enfin, le Rodaxustat (EVRENZO<sup>®</sup>) est un médicament connu pour traiter l'anémie des insuffisants rénaux. Il est aujourd'hui testé pour des patients SMD LR dépendants des transfusions. En effet, il inhibe la prolyl hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie (PH-HIF). Cette enzyme est diminuée physiologiquement lorsque le taux d'oxygène diminue dans

l'organisme, provoquant la stabilisation de la sous-unité HIF $\alpha$  et la production d'EPO endogène et d'autres gènes impliqués dans l'angiogenèse (VEGF) (mécanisme décrit au II.A.1.b. Régulation de l'expression du gène de l'EPO). Le traitement a permis d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans 38 % des cas et est en essai de phase III. (28,33) Mais la régulation du VEGF peut-être à l'origine d'effets indésirables tels que de l'hypertension, des œdèmes ou des accidents vasculaires. (34)

## II. LES AGENTS STIMULANTS L'ERYTHROPOIESE

### A. Généralités sur l'érythropoïèse

#### 1. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes aboutissant à la formation des cellules sanguines à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes.

L'hématopoïèse s'appuie sur trois compartiments fonctionnels différents :

- 1- le compartiment des cellules souches hématopoïétiques,
- 2- le compartiment des progéniteurs,
- 3- le compartiment des précurseurs.

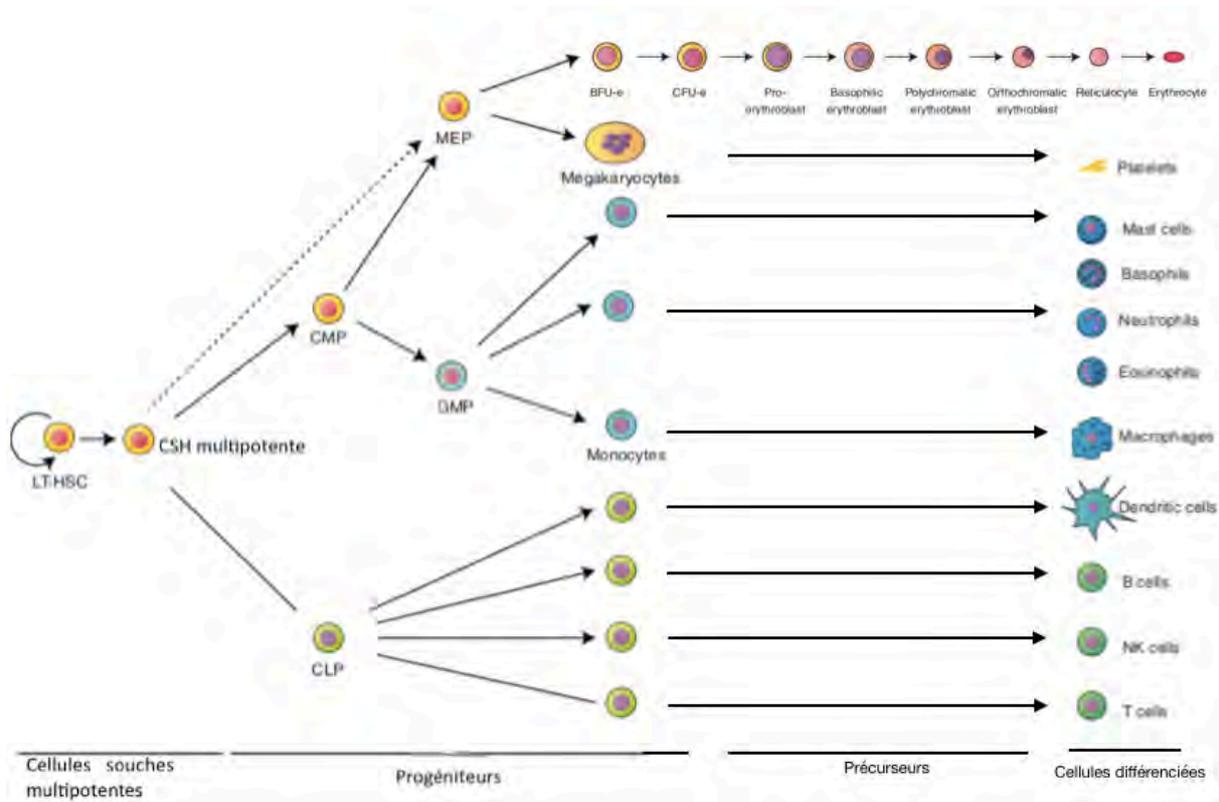


Figure 9: Représentation schématique de l'hématopoïèse.(35)

La progression entre ces trois compartiments est contrôlée par des facteurs activateurs (facteurs de croissance hématopoïétiques, non hématopoïétiques et facteurs exogènes) et des facteurs inhibiteurs.

## ***2. L'érythropoïèse***

Chaque jour, environ 200 milliards de globules rouges sont produits à partir d'une cellule souche multipotente. (36) Les CSH ne sont pas identifiables morphologiquement mais présentent trois caractéristiques : la quiescence, la multipotence et la transplantabilité. Ensuite, le progéniteur myéloïde commun (CMP) se différencie en progéniteur granulocyte-macrophage (GMP) ou en progéniteur érythroïde et mégacaryocytaire (MEP). La lignée érythroblastique s'identifie ici à partir des progéniteurs spécialisés BFU-E (Burst Forming Unit -E) évoluant en CFU-E puis en pro-érythroblaste identifiable sur frottis médullaire (37) La différenciation progressive de cette cellule précurseur aboutit après 4 mitoses (érythroblaste basophile, polychromatophile, acidophile) à des réticulocytes. Ces cellules qui n'ont plus de noyau, passent dans le sang pour terminer leur maturation en érythrocytes. L'analyse des réticulocytes permet d'apprécier la qualité et la quantité de la production médullaire.

### ***a. Régulation de l'érythropoïèse***

L'érythropoïèse étant un phénomène très prolifératif, de nombreux éléments sont indispensables pour la réguler; parmi eux l'érythropoïétine (EPO), le facteur de croissance spécifique de l'érythropoïèse ainsi que d'autres facteurs moins spécifiques. (36)

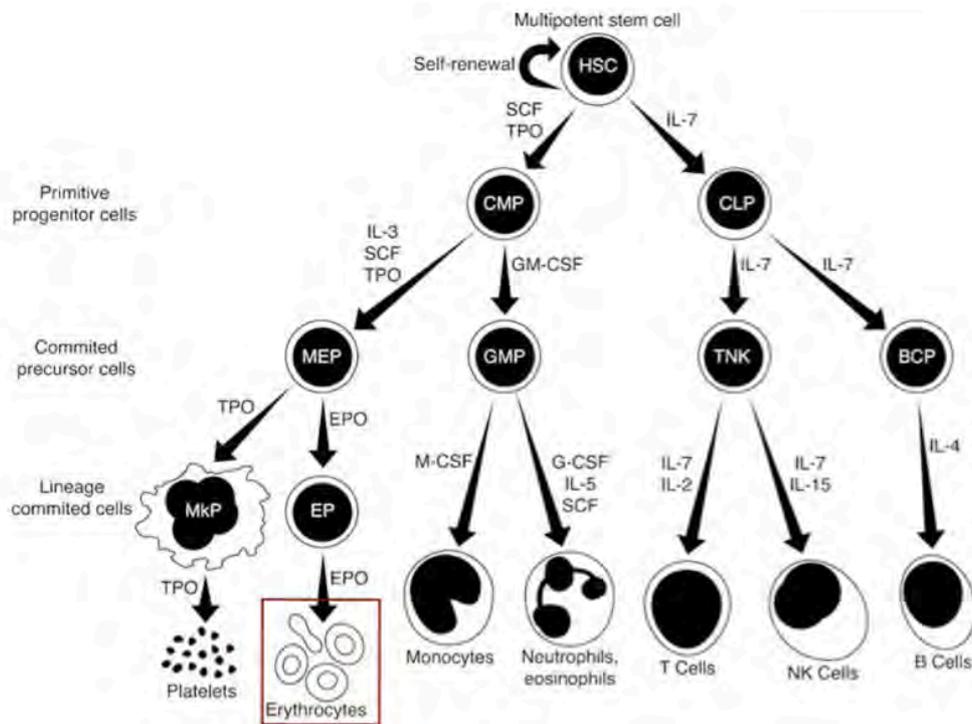


Figure 10 : Schéma des facteurs stimulant l'érythropoïèse (38)

### Les facteurs nucléaires

L'engagement dans la lignée myéloïde des progéniteurs multipotents dépend de nombreux facteurs de transcription. Parmi eux, le facteur PU-1, dont le niveau d'expression dirige le devenir de la cellule ; si le taux est élevé, elle sera myéloïde tandis qu'elle sera lymphoïde si le taux est faible. (39)

Le facteur GATA-1, protégé de la dégradation par l'EPO, module l'expression des gènes codant la glycophorine, l'hémoglobine et le récepteur de l'érythropoïétine.

Enfin KLF-1 (anciennement nommé EKLF) est nécessaire à la différenciation érythroïde terminale et à la régulation de l'expression des gènes  $\beta$  de la globine.

### Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Il s'agit de cytokines agissant sur la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques. Deux d'entre eux dominent la régulation : l'EPO (nous reviendrons sur ce facteur en particulier), facteur spécifique et le SCF (Stem Cell Factor), facteur non spécifique. Synthétisé par les cellules stromales de la moelle osseuse, il agit en synergie avec le GM-CSF et l'IL-3 sur les progéniteurs précoces et les BFU-E et en synergie avec l'EPO sur les progéniteurs tardifs et les précurseurs.

L'IL-3 agit aussi en synergie avec l'EPO à des stades plus tardifs. L'IL-1, l'IL-4 et l'IL-6 agissent sur l'érythropoïèse en synergie avec les autres facteurs. L'IL-9 et l'IL-11 permettent

la prolifération des BFU-E et la maturation des CFU-E. D'autres éléments rentrent également en jeu comme le GM-CSF (Granocyte Monocyte-CSF) et le G-CSF (Granocyte-CSF).

### **Les facteurs de croissance non hématopoïétiques**

L'insuline ainsi que les IGF-1 et 2 (Insuline Growth Factor), l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes stimulent la formation de colonies érythrocytaires et potentialisent l'action de l'EPO.

### **Les facteurs exogènes**

La biosynthèse de l'hémoglobine commence au stade progéniteur tardif où l'hème et la globine s'associent. Un phénomène d'inactivation nucléaire est déclenché lorsque l'hémoglobine atteint une concentration intracellulaire critique et le noyau est expulsé. Ce qui permet d'assurer que l'érythrocyte est toujours saturé en hémoglobine. La vitamine B12 et les folates (vitamine B9) interviennent dans la synthèse d'ADN, le fer et la vitamine B6 dans la synthèse de l'hème de l'hémoglobine.(35) Les protéines et la vitamine C sont aussi des éléments essentiels. (36)

### **La régulation négative de l'érythropoïèse**

Le  $TNF\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ), le  $TGF\beta$  (Transforming Growth Factor) et l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ou bien encore la prostaglandine E, bloquent la prolifération des cellules blastiques et le développement des CFU-S par l'inhibition de la synthèse d'ADN et l'expression du gène de l'EPO. (36)(40)(41)

#### ***b. L'érythropoïétine***

Il s'agit d'une glycoprotéine de 166 acides aminés présentant quatre sites de glycosylation essentiels pour son activité et sa stabilité. Cette molécule très acide dont le point isoélectrique est faible à cause de sa richesse en acide sialique (charge négative), est également très hydrophobe. Ces propriétés sont utilisées dans les méthodes de purification de l'hormone. Sa demi-vie dans l'organisme est de 4 à 7 heures et sa concentration physiologique plasmatique comprise entre 5 et 25 mUI/mL évoluant sur 24 h avec un minimum à 8h et un maximum à 20h. Elle est sécrétée par les cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux qui peuvent multiplier par 30 sa concentration en cas d'anémie. Une très faible quantité (10 %) est sécrétée par le foie, voie de synthèse majoritaire pendant la vie foetale. (40)

## Régulation de l'expression du gène de l'EPO

Le gène de l'EPO est situé sur le chromosome 7 dans la région q21. (41) Il est constitué de cinq exons (parties codantes) séparées par quatre exons (partie non codantes) dont seules quelques zones codent pour la protéine. La structure du gène est conservée entre les espèces ce qui permet d'utiliser les EPO animales en thérapeutique. (35)

C'est le taux d'oxygène sanguin qui régule la production d'EPO par le rein. En effet, la diminution de la pression partielle en  $O_2$  déclenche la synthèse d'EPO par les cellules productrices et inversement. La transcription du gène de l'EPO est dépendante de la durée de vie allongée de l'ARNm qui la code et du facteur induit par l'hypoxie-1 (HIF-1) car l'EPO n'est pas stockée dans les cellules productrices. Ce facteur HIF-1 est un hétérodimère produit par les cellules hypoxiques et constitué de deux sous-unités,  $\alpha$  et  $\beta$ .

En situation de normoxie, la sous-unité  $\alpha$  est très instable et est dégradée par le protéasome grâce aux réactions d'ubiquitinylation d'enzymes prolyl hydroxylase (HIF-PH) utilisant l'oxygène comme substrat.

En situation d'hypoxie, l'absence de substrat rend inactives ces enzymes. Les sous-unités HIF-1 $\alpha$  s'accumulent, se stabilisent et migrent au noyau, où elles se lient aux sous-unités HIF-1 $\beta$ . Le complexe recrute d'autres partenaires tel que CBP/p300 qui augmente la transcription du gène de l'EPO. (40)

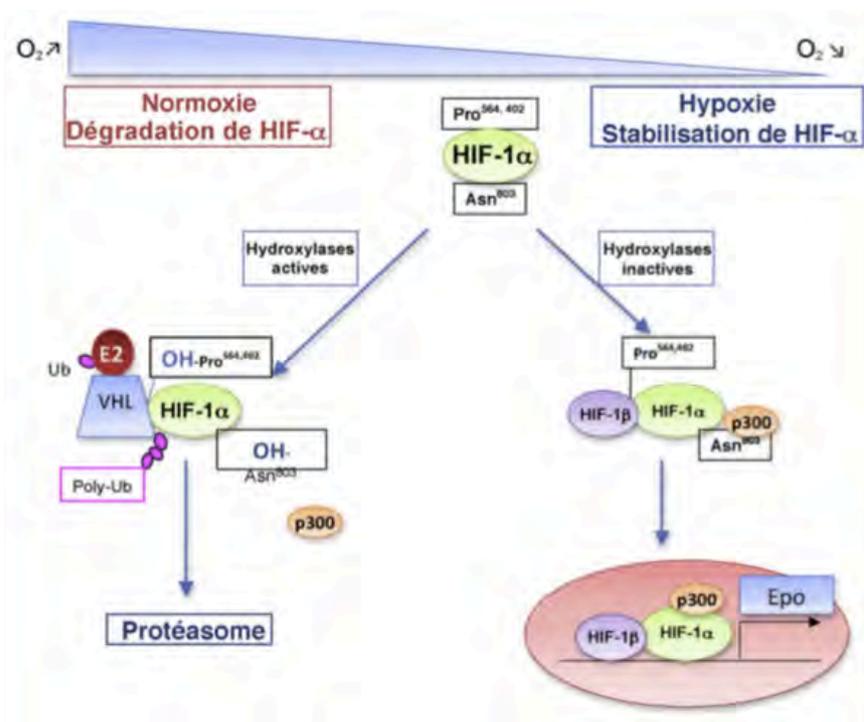


Figure 11 : Régulation cellulaire de l'expression du gène de l'EPO (42)

## Le récepteur de l'EPO (EPO-R)

Il s'agit d'un récepteur de type tyrosine kinase qui s'exprime depuis le stade BFU-E. On peut souligner qu'à ce stade, d'autres récepteurs sont aussi exprimés comme celui du SCF, de l'IL-3, du FAS ligand (FAS-L) ou du GM-CSF. Néanmoins, l'expression de l'EPO-R devient exclusive du stade CFU-E jusqu'au stade érythroblaste basophile, puis diminue à nouveau.

La fixation de l'EPO sur son récepteur induit l'activation de la voie de signalisation intracellulaire impliquant la tyrosine kinase JAK2, phosphorylant les protéines STAT qui peuvent ainsi migrer dans le noyau, et déclencher l'expression de gènes produisant Bcl-xL qui inhibe l'apoptose des progéniteurs et des précurseurs érythroïdes. Une synergie d'action entre STAT5 et GATA-1 permet d'augmenter son expression. Enfin, une dernière voie permet la libération de Bcl-xL par action synergique entre l'EPO et le SCF *via* la kinase PI3K.

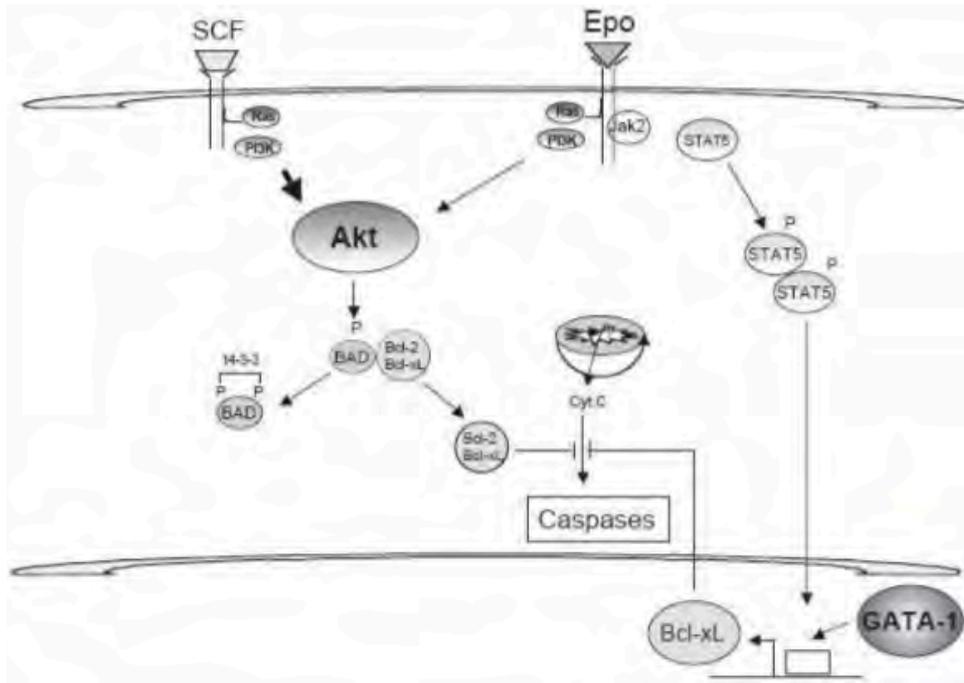


Figure 12 : Signalisation intracellulaire de la production de Bcl-xL (35)

## La régulation de l'érythropoïèse

C'est donc le taux d'EPO qui stimule majoritairement l'érythropoïèse. En temps normal, seuls les érythroblastes très sensibles à l'EPO sont capables de se multiplier et se différencier. Un rétrocontrôle existe par l'intermédiaire du FAS-L présent sur les érythroblastes plus différenciés (polychromatophiles et acidophiles). Le récepteur au FAS-L est présent sur les cellules précurseurs et la liaison ligand-récepteur inhibe la prolifération blastique.

En situation d'hypoxie et donc d'excès d'EPO, un nombre élevé d'érythrocytes sera produit grâce à la stimulation de toutes les cellules portant un EPO-R, les cellules immatures seront protégées de l'apoptose induites par les cellules matures.(36,41)

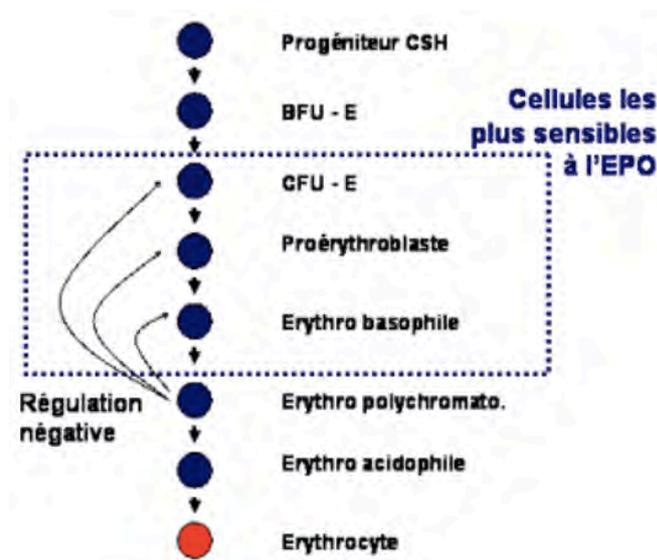


Figure 13 : Régulation de l'érythropoïèse par l'EPO et rétro-contrôle. (36)

### 3. Histoire

Dans les années 1860, Denis Jourdanet, médecin français, décrit le terme d'*anoxémie* pour définir les symptômes remarqués lors de la diminution de la teneur en oxygène dans les globules rouges.

En 1890 lors d'un voyage au Pérou, E.Viault constate une augmentation du nombre de globules rouges chez les patients vivants en haute altitude. (35)

Mais c'est en 1906 que Paul Carnot et son assistant C. Deflandre font émerger le concept d'une hormone régulant la production de globules rouges dans l'organisme. Après avoir administré du sérum de lapin anémique à un lapin sain, ils ont remarqué l'augmentation de la masse sanguine de 20 à 40% en deux jours et en ont déduit qu'une substance circulante, qu'ils nomment *hémopoïétine*, en est responsable.

Dans les années 1950, Reissman confirme le rôle de cette substance dans l'érythropoïèse par des études animales. En 1948, Eva Bonsdorff nomme cette substance *érythropoïétine*. (43)

Depuis l'isolement de l'EPO humaine à partir d'urine de patients anémiques par Miyake et Goldvasser en 1977 et le clonage du gène de l'EPO en 1985, la production d'EPO de synthèse par recombinaison génétique est possible.

En 1986, le transfert de gène dans des cellules ovariennes de hamsters chinois a permis de produire la rHuEPO (recombinant human EPO) qui s'est avérée très proche de l'EPO

humaine naturelle et a été utilisée pour la première fois en 1987 dans des essais thérapeutiques pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale terminale. Des cellules de mammifères ont été choisies, car contrairement aux bactéries, elles sont capables d'effectuer les modifications post-traductionnelles de type glycosylation, indispensables à l'activité de l'EPO. Ces glycosylations ne sont pas toujours identiques et conduisent à une grande variété d'EPO recombinantes. La première AMM a été obtenue en 1988 suite à ses essais.

Le développement de ces rHuEPO n'a cessé de croître depuis les années 90 avec l'apparition de plusieurs générations d'EPO. (35)(44)

#### 4. Définition

Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) regroupent les différentes spécialités de rHuEPO.

##### a. Les différentes spécialités d'ASE commercialisées en France (45-51)

Spécialités	Laboratoire	Dosages	Voie d'administration	Conditionnement
<b>EPREX</b> ® (Epoétine α)	JANSSEN-CILAG	2 000 UI / 0,5 ml = 1 000 UI / ml 4 000 UI / 0,5 ml = 2 000 UI / ml 10 000 UI / 0,3 ml = 3 000 UI / ml 10 000 UI / 0,4 ml = 4 000 UI / ml 10 000 UI / 0,5 ml = 5 000 UI / ml 10 000 UI / 0,6 ml = 6 000 UI / ml 10 000 UI / 0,8 ml = 8 000 UI / ml 10 000 UI / 1 ml = 10 000 UI / ml 40 000 UI / 0,5 ml = 20 000 UI / ml 40 000 UI / 0,75 ml = 30 000 UI / ml 40 000 UI / 1 ml = 40 000 UI / ml	Voies SC et IV	Boîtes de 6 seringues pré-remplies
<b>BINOCRIT</b> ® (Epoétine α)	SANDOZ	1 000 UI / 0,5 ml 2 000 UI / 1 ml 3 000 UI / 0,3 ml 4 000 UI / 0,4 ml 5 000 UI / 0,5 ml 6 000 UI / 0,6 ml 8 000 UI / 0,8 ml 10 000 UI / 1 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 6 seringues pré-remplies
		10 000 UI / 1 ml 20 000 UI / 0,5 ml 30 000 UI / 0,75 ml 40 000 UI / 1 ml		Boîtes de 1 seringue pré-remplie

<b>RETACRIT<sup>®</sup></b> (Epoétine ζ)	PFIZER	1 000 UI / 0,3 ml 2 000 UI / 0,6 ml 3 000 UI / 0,9 ml 4 000 UI / 0,4 ml 5 000 UI / 0,5 ml 6 000 UI / 0,6 ml 8 000 UI / 0,8 ml 10 000 UI / 1 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 6 seringues pré-remplies
		20 000 UI / 0,5 ml 30 000 UI / 0,75 ml 40 000 UI / 1 ml		Boîtes de 1 seringue pré-remplie
<b>ARANESP<sup>®</sup></b> (Darbépoétine α)	AMGEN	10 µg / 0,4 ml 20 µg / 0,5 ml 30 µg / 0,3 ml 40 µg / 0,4 ml 50 µg / 0,5 ml 60 µg / 0,3 ml 80 µg / 0,4 ml 100 µg / 0,5 ml 130 µg / 0,65 ml 150 µg / 0,3 ml 300 µg / 0,6 ml 500 µg / 1 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 1 seringue pré-remplie sécurisée
		40 µg / 0,4 ml 60 µg / 0,3 ml 80 µg / 0,4 ml 100 µg / 0,5 ml 150 µg / 0,3 ml 300 µg / 0,6 ml 500 µg / 1 ml		
<b>NEORECORMON<sup>®</sup></b> (Epoétine β)	ROCHE	2 000 UI / 0,3 ml 3 000 UI / 0,3 ml 4 000 UI / 0,3 ml 5 000 UI / 0,3 ml 6 000 UI / 0,3 ml 10 000 UI / 0,6 ml 20 000 UI / 0,6 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 6 seringues pré-remplies
		30 000 UI / 0,6 ml		Boîtes de 4 seringues pré-remplies
<b>EPORATIO<sup>®</sup></b> (Epoétine θ)	TEVA SANTE	20 000 UI / 1 ml 30 000 UI / 1 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 1 seringue pré-remplie sécurisée

<b>MIRCERA<sup>®</sup></b> (PEG-Epoétine $\beta$ )	ROCHE	30 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 50 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 75 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 100 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 120 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 150 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 200 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml 250 $\mu\text{g}$ / 0,3 ml	Voies SC et IV	Boîtes de 1 seringue pré- remplie
		360 $\mu\text{g}$ / 0,6 ml		

### ***b. Relation structure-fonction dans la molécule d'EPO***

Les motifs sucrés de la molécule d'EPO jouent un rôle fondamental dans son activité. La glycosylation de l'EPO est indispensable à son activité *in vivo*. En effet, sans les acides sialiques aux extrémités des chaînes glycosylées, l'EPO est captée rapidement dans le foie où elle est dégradée. La demi-vie plasmatique et la concentration de l'EPO sont d'autant plus longues que le nombre d'acides sialiques est élevé. Cependant, il a été démontré que l'affinité au récepteur de l'EPO augmente lorsque tous les acides sialiques ont été enlevés des chaînes glucidiques.

Ainsi, la partie glucidique permet de protéger l'EPO de la dégradation et prolonge sa demi-vie, ce qui a conduit à modifier la quantité d'acides sialiques sur les EPO recombinantes afin de diminuer le nombre d'injections.

### ***c. Les Epoétines***

Dès 1988, deux formes de rHuEPO ont été mises sur le marché : l'Epoétine alpha (EPREX<sup>®</sup>) et l'Epoétine beta (RECORMON<sup>®</sup>). Il s'agit des premières générations de rHuEPO. Elles possèdent les mêmes structures protéiques que l'EPO endogène mais un nombre de chaînes glycosylées et d'acides sialiques différents. Ces deux molécules ont été obtenues par transfection du gène de l'EPO dans des cellules ovariennes de hamster chinois. L'Epoétine  $\beta$  possède une demi-vie supérieure à l'Epoétine  $\alpha$  mais aucune différence d'efficacité n'a été démontrée. (35)

Une nouvelle Epoétine a été mise sur le marché en 2009, l'EPORATIO<sup>®</sup> (Epoétine theta) dont la sécurité et l'efficacité sont similaires aux précédentes. (52)

#### ***d. Les NESP (Novel Erythropoietis Stimulating Protein)***

La Darbépoétine alpha, autrement nommée ARANESP<sup>®</sup> est une EPO synthétique de deuxième génération. Elle ne possède pas les mêmes séquences protéiques et glucidiques que l'EPO endogène, il s'agit donc d'une protéine voisine stimulant l'érythropoïèse. En effet, deux nouveaux sites de glycosylations sont rajoutés pour que la molécule finale soit plus riche en sucres. Elle présente ainsi une meilleure stabilité que les rHuEPO car elle se fixe cinq fois moins vite sur l'EPO-R. La demi-vie de la Darbépoétine  $\alpha$  est largement supérieure à celles des rHuEPO précédentes ce qui permet d'obtenir une réponse hématologique avec une injection hebdomadaire. (53)

Les concentrations et les doses de Darbépoétine  $\alpha$  étant exprimées en  $\mu\text{g}$  de protéine, l'équivalent en unité d'érythropoïétine est calculé grâce au poids moléculaire. Ainsi, nous pouvons établir qu' $1 \mu\text{g}$  de Darbépoétine  $\alpha = 200 \text{ UI d'Epoétine } \alpha$ .

#### ***e. Les CERA (Continuous Erythropoetin Receptor Activator)***

En 2007, une troisième génération de rHuEPO supplante l'ARANESP<sup>®</sup>. Il s'agit d'une Epoétine  $\beta$  modifiée commercialisée sous le nom de MIRCERA<sup>®</sup>. Ici, c'est l'ajout d'acide methoxypolyéthylène glycol (PEG) butanoïques qui multiplie par cinq et par trois la demi-vie en IV et SC respectivement par rapport à l'ARANESP<sup>®</sup>.

Cette modification permet une activité d'agoniste de l'EPO-R mais également de s'en dissocier plus facilement, évitant la dégradation. La stimulation ponctuelle et prolongée de ce récepteur en fait une EPO « retard » pouvant être administrée tous les mois.(35)

	<b>Epoétines</b>	<b>NESP</b>	<b>CERA</b>
Demi-vie voie IV	8,5 h	26,3 h	134 h
Demi-vie voie SC	~ 25 h	48,8 h	139 h

*Tableau 7 : Comparaison des demi-vie d'élimination des trois générations de rHuEPO (35)*

#### ***f. Les Biosimilaires***

Le développement des biotechnologies a permis de grandes avancées dans la création de thérapeutiques moins chères et accessibles à un plus grand nombre de patients. Pour les ASE dont le brevet est tombé dans le domaine public, les laboratoires ont développé des versions analogues aux ASE initiaux, les biosimilaires. La définition donnée par la Haute Autorité de Santé en 2017 décrit un biosimilaire comme « un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci et

dont l'efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence ». Le RETACRIT<sup>®</sup> (Epoétine  $\zeta$ ) et le BINOCRIT<sup>®</sup> (Epoétine  $\alpha$ ) sont des biosimilaires de l'EPREX<sup>®</sup> (Epoétine  $\alpha$ ) développés depuis 2007 et représente une véritable alternative à moindre coût. (40)

#### ***g. Nouvelles voies de recherche***

D'autres types d'agents stimulants l'érythropoïèse sont en voie de développement. Il s'agit des Peptides mimétiques de l'EPO (EMP), qui suscitent beaucoup d'intérêt. En effet, ces peptides miment l'action de l'EPO sur son récepteur. Le premier peptide découvert est l'EMP-1 dont la séquence diffère totalement des rHuEPO mais dont l'action permet la formation de colonies érythroblastiques à partir de moelle osseuse humaine et d'induire la cascade de phosphorylation suite à la fixation de l'EPO sur son récepteur. Une molécule synthétique a pu être commercialisée, l'Hématide sous le nom d'OMONTYS<sup>®</sup> mais a été retiré en 2014 à cause d'effets immunologiques graves. Dans le futur, la suppression du motif peptidique de ces agents mimétiques pourrait faire envisager un traitement par voie orale.

D'autres stratégies de stimulation de l'érythropoïèse font l'objet d'études comme les inhibiteurs des phosphatases hématopoïétiques, qui augmentent *in vitro* la phosphorylation de JAK2 et de STAT5. Des inhibiteurs de la prolyl hydroxylase qui stabilisent le facteur HIF $\alpha$  et miment les effets de l'hypoxie comme le Rodaxustat (décrit au I.F.3.d.). (54)

Récemment, des chercheurs ont étudié le rôle du facteur GATA sur la production de l'EPO et en ont conclu que la liaison du gène GATA-2 sur son motif de liaison contribue à la suppression de l'expression ectopique du gène de l'EPO dans des tissus qui ne produisent pas l'EPO. Ainsi, la Mitoxantrone (ELSEP<sup>®</sup>), un dérivé des anthracyclines a montré une activité anti-GATA-2 (Yu et al, 2017) pouvant augmenter l'expression du gène de l'EPO dans des cellules épithéliales humaines et chez des souris *in vivo* indépendamment de l'accumulation des facteurs de l'hypoxie HIF. Cette approche pourrait constituer une alternative thérapeutique pour l'anémie dans l'insuffisance rénale. (55)

La thérapie génique du gène de l'EPO a commencé à se développer il y a une quinzaine d'années en introduisant le gène de l'EPO associé à un ADN nu ou un adénovirus et produisant de l'EPO dans n'importe quelle cellule. Mais la découverte des EPO à longue durée d'action et la présence d'anticorps anti-EPO chez des macaques a ralenti les recherches.(54)

Cependant, ni les stabilisateurs de HIF, les inhibiteurs de GATA-1 et la thérapie génique de l'EPO n'ont donné des résultats supérieurs à ceux de l'EPO.(56)

Enfin, dans le traitement des  $\beta$ -thalassémies, le Sotatercept permet une augmentation des taux d'EPO et d'hémoglobine. Il s'agit d'un récepteur d'activine et du GDF-11, lequel est une cytokine bloquant la voie inhibitrice du FasL responsable de la survie des progéniteurs. En se liant au GDF-11, le Sotatercept l'empêche d'agir et améliorer l'érythropoïèse des patients thalassémiques. (57)

## **5. Indications**

Depuis 1988, les utilisations de l'EPO se sont étendues à de nombreux domaines. Initialement utilisée pour le traitement des anémies dues à une insuffisance rénale chronique à des doses d'environ 100 U/kg/semaine, elles peuvent passer à 1 000 U/kg/semaine pour les patients myélodysplasiques. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différentes EPO disponibles sur le marché aujourd'hui (58) mais une étude de grande ampleur menée par l'équipe de Sakaguchi met le doigt sur un probable risque de mortalité plus élevé pour les EPO à longue durée d'action par rapport aux courtes durées d'action. Il s'agit de la première étude émettant cette conclusion et elle nécessite d'être confirmée ou infirmée par d'autres études. (59) De plus, de nombreuses études ont montré une baisse de survie et de la réponse tumorale pour les trois EPO sur le marché lorsque les recommandations de posologies ne sont pas respectées. La FDA a renforcé ses conseils en limitant la prescription pour une hémoglobine entre 9 et 11 g/dL, une surveillance de la numération deux fois par semaine pendant deux à six semaines après adaptations des doses et un taux d'hémoglobine cible à 12 g/dL avec une suspension du traitement jusqu'à une hémoglobine de nouveau inférieure à 10 g/dL. (60)

### **a. Anémie de l'insuffisant rénal chronique**

La dégradation de la fonction rénale se traduit par une diminution de la production d'EPO par les cellules rénales. Le traitement initial était le recours aux transfusions sanguines pour lesquelles l'efficacité était temporaire et les risques transfusionnels importants (réaction HLA, infections). La mise à disposition des EPO recombinantes a permis d'améliorer fortement la qualité de vie des patients en augmentant l'anémie autour de 10 ou 11 g/dL et en permettant l'indépendance transfusionnelle. L'injection d'EPO a d'abord été initiée en IV lors de la dialyse mais plus tard, des études ont montré la durée de demi-vie supérieure en SC. Il est important que le taux d'hémoglobine ne dépasse pas 12 g/dL afin de ne pas exposer le patient à un risque cardiovasculaire plus élevé.

EPREX<sup>®</sup> et ses biosimilaires, NEORECORMON<sup>®</sup> et ARANESP<sup>®</sup> ont reçu des AMM dans cette indication chez l'adulte et l'enfant et seulement chez l'adulte pour EPORATIO<sup>®</sup> et MIRCERA<sup>®</sup>. (35,58)

***b. Anémie associée à la chimiothérapie anti-cancéreuse***

Chez les patients déjà fatigués par la maladie et le traitement, cette anémie aggrave la qualité de vie et est souvent un facteur de mauvais pronostic. Dans un premier temps, l'indication de l'EPO dans les anémies dues aux sels de platine a été établie puis elle a été élargie à d'autres chimiothérapies entraînant une aplasie. 60 à 70% des patients traités par ASE ont une réponse hématologique dans les deux mois de traitement avec des doses d'environ 500 U/kg/semaine d'EPO et 2,25 µg/kg/semaine d'ARANESP<sup>®</sup>.

EPREX<sup>®</sup> et ses biosimilaires, NEORECORMON<sup>®</sup>, ARANESP<sup>®</sup> et EPORATIO<sup>®</sup> ont reçu des AMM dans cette indication. (35,58,61)

***c. Anémie des syndromes myélodysplasiques***

La cytopénie majoritaire des SMD LR est l'anémie (2 patients sur 3 lors du diagnostic). (62) Sa chronicité augmente la morbi-mortalité et nécessite des transfusions érythrocytaires répétées qui diminuent la qualité de vie des patients et sont responsables d'une hémochromatose secondaire et de réactions transfusionnelles. L'EPO est le traitement de première intention pour les patients dont l'anémie est significative c'est à dire dont l'hémoglobine (Hb) est inférieure à 10 g/dL ou avec une dépendance transfusionnelle. En effet, les ASE utilisés précocement améliorent la survie des patients leur donnant une réponse érythroïde de 30% à 75% sur une durée médiane de 24 mois. (1)(17) La réponse érythroïde est évaluée selon les critères de l'International Working Group (IWG).(28) Récemment, une équipe a démontré la similitude des effets obtenus sur la réponse érythroïde des SMD LR entre des doses standard et de fortes doses d'érythropoïétine. (62) Plusieurs études ont montré la synergie d'action entre l'EPO et des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) (56) permettant d'augmenter l'effet des ASE de 10 à 20% de façon durable. L'effet synergique étant plus marqué pour les patients présentant un SMD avec sidéroblastes en couronne. (4)

Pour choisir le traitement, deux paramètres sont importants : premièrement, il faut évaluer la réponse rénale endogène à l'anémie par le dosage de la concentration sérique en érythropoïétine (sEPO) et le besoin transfusionnel. En effet, une concentration supérieure à 500 UI/L et une transfusion de plus de 2 unités globulaires par mois diminue les effets des

traitements à 10% alors qu'ils sont de 70% si sEPO < 100 UI/L et un nombre de transfusions < 2 unités/mois. Deuxièmement, les études ont montré que les ASE sont moins efficaces lorsque la mutation del5q est présente. Un traitement par Lenalidomide est dans ce cas plus efficace. (25)

En pratique : une Hb < 10 g/dL implique l'administration d'EPO si sEPO < 500 UI/L. La dose administrée est dix fois supérieure à celle des anémies rénales. Les doses d'Epoïétine  $\alpha$  et  $\beta$  se situent entre 20 000 et 80 000 UI par semaine, à adapter en fonction du poids, de la fonction rénale et de la réponse ; la dose minimale efficace étant recherchée. Des doses supérieures peuvent être envisagées si sEPO est élevée. (1) Pour la Darbépoétine, les doses varient entre 150 et 300  $\mu$ g par semaine avec l'avantage d'un stylo auto-piqueur préservant l'autonomie des patients. (18) Le traitement est maintenu jusqu'à la disparition de la réponse hématologique.(28) Il faudra surveiller le taux de fer sanguin et la progression du nombre de blastes qui peuvent être responsable d'une perte de réponse de l'EPO. Le délai de réponse se situe autour de 8 semaines mais le traitement doit être arrêté s'il n'y a pas de réponse au-delà de 12 semaines. En l'absence de réponse, le G-CSF pourra être ajouté à des doses ajustées. (1) L'objectif du traitement est d'augmenter le taux d'Hb  $\geq$  1,5 g/dL pendant au moins 3 mois pour retrouver un taux d'hémoglobine entre 10,5 et 12 g/dL ou la résolution durable (plus de 8 semaines) d'une dépendance transfusionnelle antérieure (diminution de 4 culots globulaires). (22)

EPREX<sup>®</sup> et ses biosimilaires possèdent une extension d'AMM dans cette indication mais les autres EPO sont sous le contrôle d'un Protocole Thérapeutique Temporaire.

#### *d. Epargne sanguine en chirurgie*

Dans le cadre de chirurgies hautement hémorragiques (orthopédique ou cardiaque), le risque transfusionnel est établi par l'anesthésiste avant l'opération afin de prévenir les complications anémiques post-opératoires.

L'administration d'EPO deux à trois semaines avant l'opération permet de stimuler l'érythropoïèse pour que le patient puisse supporter la perte d'environ deux litres de sang pendant la chirurgie. En calculant le taux d'hématocrite, il est possible d'apprécier la masse érythrocytaire préopératoire pour prélever un certain volume de sang et permettre une transfusion autologue en cas de saignements importants. Cela en évitant les risques dus à une transfusion homologe. L'apport martial adéquat par voie IV augmentera le rendement et évitera une carence relative en fer. De façon générale, cette technique n'est utilisée que pour les patients faiblement anémiques (Hb entre 11 et 13 g/dL). (58,61)

Mais certains anesthésistes ne prescrivent pas d'EPO à leurs patients qui ont des antécédents médicaux de maladie thrombotique, ce qui conduit à des contre-indications injustifiées d'EPO. En effet, il a été démontré qu'avec une utilisation optimale d'anticoagulation prophylactique, le risque d'accidents thrombotiques n'est pas augmenté après une stimulation préopératoire à l'EPO. (63)

Seuls EPREX<sup>®</sup>, ses biosimilaires et NEORECORMON<sup>®</sup> possèdent une AMM pour cette indication. (58,61)

#### *e. Prévention de l'anémie du nouveau-né*

A la naissance, le nouveau-né devient autonome et les organes doivent s'adapter rapidement. C'est le cas des poumons, de la moelle et des reins. Une anémie physiologique survient alors, compensée par l'augmentation de la production d'EPO.

Chez les nouveau-nés à terme, l'EPO peut limiter les besoins transfusionnels causés par une anémie hémolytique auto-immune due à une incompatibilité du rhésus ou ABO. (43)

Chez les prématurés, cette anémie est plus sévère car l'érythropoïèse n'arrive pas à assurer le remplissage du compartiment vasculaire qui croît rapidement. De plus les réserves en fer, obtenues à 80 % pendant le dernier mois de grossesse, ne permettent pas de produire assez d'hémoglobine et les saignements périnataux, l'immaturité de réponse érythropoïétique à l'hypoxie et les nombreux prélèvements sanguins renforcent cette anémie. Les transfusions sont donc souvent indispensables pour suppléer dans un premier temps l'action très progressive des ASE, elle-même prolongée par l'ajout d'un traitement martial et de vitamine B9. (35,61)

Seul NEORECORMON<sup>®</sup> possède une AMM dans ces indications.

#### *f. L'anémie pendant la grossesse et le post-partum*

Les carences alimentaires pendant la grossesse sont responsables d'anémies ferriprives, qui peuvent s'aggraver après l'accouchement à cause des saignements répétés. L'administration de fer et d'acide folique permet de prévenir l'apparition de cette anémie pendant la grossesse, mais si elle devient importante, l'administration de fer injectable et d'EPO permettent de la corriger. (61)

#### *g. L'anémie durant les états inflammatoires chroniques*

Nous avons déjà vu que les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN $\gamma$ , le TNF $\alpha$  et l'IL-1 ont un effet négatif sur l'EPO et l'IFN $\gamma$  sur l'EPO-R des CFU-E. Ainsi, le taux d'EPO

diminue en cas d'état inflammatoire chronique et une anémie peut apparaître ce qui motive l'administration d'EPO recombinante.

Pour des patients atteints de Maladie de Crohn ou d'arthrite rhumatoïde, les rHuEPO ont été aussi efficaces sur l'anémie que pour les patients cancéreux. En outre, l'administration de rHuEPO permet de réduire l'activité et la symptomatologie de l'arthrite rhumatoïde. (43,61)

#### *h. Anémie du patient traité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'Hépatite C (VHC)*

La prise de traitement hématotoxique (comme la Ribavirine (IBAVYR<sup>®</sup>) ou l'IFN (ROFERON<sup>®</sup>)) et l'état inflammatoire chronique sont deux des nombreux facteurs responsables d'une anémie chez un patient atteint du VIH ou VHC. Pour permettre un traitement efficace, l'origine de l'anémie doivent être précisément établie. L'utilisation d'EPO chez ces patients a été un succès. (58,61)

NEORECORMON<sup>®</sup> possède une extension d'AMM pour cette indication. (64)

#### *i. Anémie post-transplantation de moelle*

Des études ont montré que l'administration de rHuEPO était remarquablement efficace seulement à partir du 30<sup>ème</sup> jour post-greffe. La grande majorité des patients peuvent même obtenir une indépendance transfusionnelle. (58) L'association avec un GM-CSF ou G-CSF favoriserait la réussite de la greffe et augmenterait le taux d'hémoglobine. (43)

#### *j. Indications en développement*

##### **Hémochromatose et EPO**

Lors des hémochromatoses, le taux de fer sanguin est trop élevé et cause des dommages irréversibles sur de nombreux organes. Le traitement est la phlébotomie mais il pose problème lorsque le patient est anémique. L'administration d'ASE a permis d'augmenter les taux d'hémoglobine pour permettre des saignées et éliminer le fer en excès. (61) Les ASE sont également associés à l'érythrocytaphérèse lorsque les patients ne supportent pas les phlébotomies. (65)

##### **Anémie de l'insuffisance cardiaque chronique**

L'anémie associée à l'insuffisance cardiaque chronique pourrait être traitée par EPO mais des études doivent encore vérifier le rapport bénéfice-risque. (58)

## EPO et neuroprotection

Les propriétés de l'EPO ont longtemps été restreintes à leur rôle dans l'érythropoïèse. Mais depuis une trentaine d'années, les chercheurs ont pu montrer ses caractéristiques pléiotropiques incluant la modulation de l'inflammation et du système immunitaire, la proangiogénèse en stimulant la mitose, la mobilité des cellules endothéliales et une action neuro-protectrice.

En effet, l'EPO est également produite au sein même du système nerveux central, par les astrocytes ou des neurones en situation d'hypoxie. Les mécanismes potentiels de neuroprotection par l'EPO passent par l'inhibition de l'apoptose, des effets anti-inflammatoires, une modulation de l'excitotoxicité et de la neurogenèse, une diminution du stress oxydatif, une stimulation de la maturation des oligodendrocytes. Par ces mécanismes, des chercheurs ont pu montrer l'amélioration du déficit neurologique et de la cognition. Des études ont montré que l'administration rapide d'EPO, suite à un infarctus, réduisait les lésions. Enfin, des études cliniques sur les prématurés sont en train de prouver le ralentissement de la progression de rétinopathies mais les résultats ne sont pas très clairs. Il faut cependant noter qu'une infime partie des injections d'EPO passe au niveau cérébral, rendant nécessaire l'administration d'une forte dose initiale (1000 à 30 000 U/kg).

L'étude des effets de l'EPO sur des lésions aiguës et des lésions chroniques dans les maladies neurologiques permet d'imaginer des traitements pour les accidents vasculaires cérébraux, le vieillissement cérébral, la cancérologie et en cardiologie dans l'infarctus du myocarde. (43,66,67)

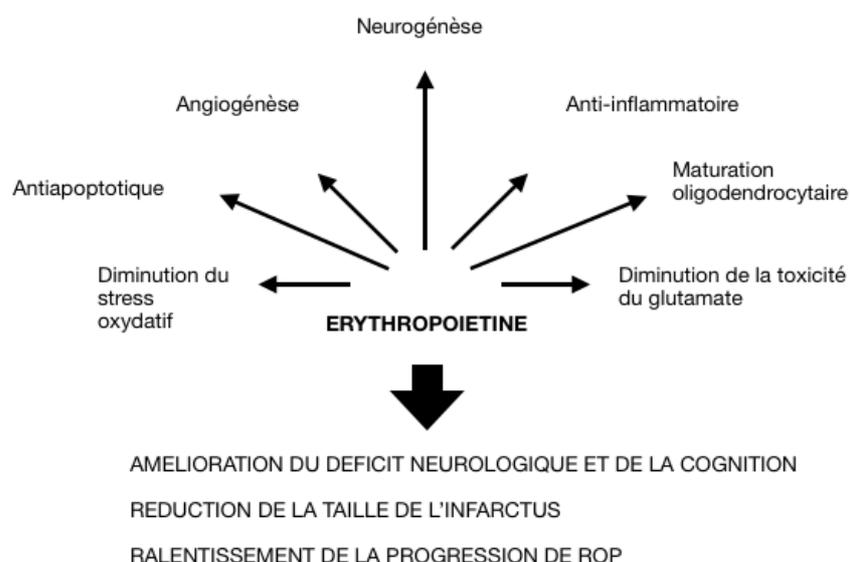


Figure 14 : Mécanismes neuroprotecteurs et effets cliniques (66)

## ***6. Conduite dopante***

Le dopage est une pratique connue depuis longtemps mais l'essor de la pharmacologie a permis de développer des alternatives plus efficaces et de moins en moins décelables. De nos jours, l'EPO recombinante est régulièrement détournée pour augmenter les performances sportives. En augmentant le nombre de globules rouges, on améliore l'oxygénation des tissus et en particulier ceux des muscles. C'est donc dans les sports d'endurance (natation, marathon, foot, cyclisme), où les cellules musculaires fonctionnent majoritairement en aérobie, que l'EPO est souvent utilisée. Elle permet d'obtenir plus facilement des effets plus importants que par des transfusions ou des séjours en altitude. Les effets sont également plus durables et persistent jusqu'à trois mois après l'arrêt des transfusions.

En dehors du fait que le dopage va à l'encontre de l'éthique sportive, il expose l'utilisateur à des risques importants pour sa santé. L'utilisation de l'EPO recombinante est associée à une augmentation de la pression artérielle et de l'hématocrite (volume de sang occupé par les globules rouges dans le sang par rapport au volume total). La viscosité du sang est donc plus importante et peut être responsable d'évènements thromboemboliques tels que des thromboses artérielles ou des infarctus dans différents organes. A plus long terme, elle peut être responsable d'hypertension artérielle. Il est donc essentiel de lutter contre ces pratiques qui font courir des risques pouvant être graves et mener au décès.

## ***7. Effets indésirables***

De nombreux effets indésirables ont été mis en évidence au cours des études cliniques et nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière.

### ***a. Hypertension artérielle***

Avec une fréquence de 10 à 24%, c'est l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients traités par EPO et surtout chez l'insuffisant rénal. L'augmentation rapide de l'hémoglobine et de l'hématocrite provoque une augmentation de la viscosité et des résistances vasculaires systémiques, mais il ne semble pas y avoir d'augmentation volémique car l'augmentation de la masse sanguine est compensée par la diminution du volume plasmatique. Si l'augmentation de la viscosité est présente chez tous les patients, l'hypertension artérielle ne survient que chez un patient sur quatre. (35) Les urgences médicales de type crise hypertensive, convulsions ou encéphalopathies hypertensives sont rares. (68)

Il est donc essentiel de surveiller régulièrement la pression artérielle et de mettre en place un traitement anti-hypertenseur lorsqu'elle survient. En effet, l'hypertension est un facteur de

risque cardiovasculaire mais elle ne doit pas faire stopper le traitement par érythropoïétine si elle peut être contrôlée par un traitement approprié. De plus, une légère augmentation de la tension peut être le signe d'une amélioration de l'anémie. (69) Afin d'éviter cet effet indésirable, il est possible d'augmenter les doses d'EPO progressivement. (35)

#### ***b. Thromboses vasculaires***

Les manifestations thrombotiques peuvent être artérielles et responsables d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou veineuses et responsables de thromboses profondes ou d'embolie pulmonaire. Elles sont d'origines multifactorielles comme l'augmentation de la viscosité, l'hypertension artérielle, une thrombocytose et une activation de la coagulation avec une hyperréactivité plaquettaire. Il est donc nécessaire de surveiller le taux d'hémoglobine avant les injections d'EPO lequel ne doit pas dépasser 12 g/dL. Certains traitements comme le Thalidomide ou les corticoïdes sont également prothrombotiques et parfois associés à l'EPO. (70)

#### ***c. Crises d'épilepsie***

Environ 4% des patients présentent des crises d'épilepsie suite à un traitement par EPO mais ce n'est pas l'augmentation de la viscosité qui est en cause. Il s'agit donc d'autres facteurs encore incertains. Ce serait probablement l'augmentation rapide de la pression sanguine dans les semaines suivant les injections qui pourraient déclencher les crises, chez des patients déjà hypertendus en particulier. On peut noter qu'il n'y aucune preuve du potentiel épiléptogène de l'EPO et que son poids moléculaire important, l'empêche en grande partie de passer la barrière hémato-encéphalique. La surveillance de l'apparition d'hypertension artérielle ou de maux de tête permettrait de prévoir une augmentation progressive des doses d'EPO. (35)

#### ***d. Carence martiale***

Chez les insuffisants rénaux chroniques traités par EPO, les carences en fer sont courantes et représentent 48% des patients après un an de traitement. En effet, l'augmentation rapide de la synthèse d'hémoglobine puise de façon importante dans les réserves, la diminution des transfusions fait perdre un certain apport martial et les pertes sanguines par les dialyses sont régulières.

#### ***e. Modifications du bilan biologique***

L'augmentation de la viscosité et la formation de caillots diminuent l'efficacité des hémodialyses touchant particulièrement la créatinine, le phosphore et la kaliémie. Ainsi, une augmentation légère de la créatinine et du phosphore peut apparaître.

De façon plus problématique, une hyperkaliémie peut survenir en début de traitement. L'amélioration de l'appétit n'est pas correctement gérée par les patients qui ne veulent pas respecter les consignes diététiques ni augmenter le temps de dialyse, cela pouvant malheureusement conduire au décès.

#### ***f. Réactions allergiques et cutanées***

De nombreuses réactions allergiques de types éruptions et prurit sont décrites à la suite des injections d'EPO mais elles sont souvent transitoires et légères. Des réactions graves sont néanmoins survenues comme des syndromes d'hypersensibilités médicamenteuses ou DRESS syndromes et sont heureusement rares.

#### ***g. Alopécie***

Quelques études ont montré une relation entre l'administration d'Epoétine  $\alpha$  et l'apparition d'une alopécie, réversible à l'arrêt du traitement. (35)

#### ***h. Erythroblastopénie pure***

Il s'agit d'un phénomène rare mais grave dû à une production d'anticorps de type IgG EPO-neutralisants. Les auto-anticorps neutralisent aussi bien l'EPO recombinante que l'EPO endogène conduisant à une absence quasi-totale de précurseurs érythroïdes en maturation dans la moelle, les progéniteurs précoces ne mûrissent plus. Une anémie normocytaire et une réticulocytopénie sévères (< 1%) apparaissent et des transfusions sont souvent nécessaires. Les causes de cette réaction sont nombreuses et sont souvent idiopathiques. Mais il peut s'agir d'infections, de troubles auto-immuns, d'une grossesse, de médicaments (Clopidogrel (PLAVIX<sup>®</sup>), antiépileptiques, Isoniazide (RIMIFON<sup>®</sup>)) et de tumeurs solides (thymomes). L'administration par voie SC pourrait aussi être responsable d'une reconnaissance antigénique accrue par le taux d'absorption plus lent. Il faudra également être attentif au type d'EPO administrée car la présence de Polysorbate 80 et de Tungstène dans la formulation de la Darbépoétine  $\alpha$  la rend plus immunogène. (35,56,71,72)

## **8. Perte d'efficacité**

Certains patients voient leur taux d'hémoglobine diminuer après une période d'efficacité et d'autres n'observent pas de réponse dans l'intervalle de temps et aux posologies habituelles. Des doses supérieures peuvent alors être utilisées. (35) On parle de « résistance à l'EPO » lorsque les besoins sont supérieurs pendant quatre mois à 300 UI/kg/semaine en SC et 500 UI/kg/semaine en IV. Les raisons de cette résistance sont nombreuses parmi lesquelles la plus fréquente est la carence en fer. Le taux de fer peut être évalué par la mesure de la ferritine mais il faut savoir qu'elle est augmentée lors d'une inflammation. On peut aussi mesurer le taux de transferrine qui donne une indication sur le taux de fer disponible pour les précurseurs érythroïdes. L'infection, la malnutrition, l'hyperparathyroïdie secondaire, des maladies auto-immunes et les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent être également responsable. L'empoisonnement à l'aluminium est la conséquence de l'utilisation des sels d'alumine pour traiter l'hyperphosphorémie et entraîne une baisse de l'efficacité de l'EPO chez les patients urémiques. Il est désormais moins fréquent dans les pays possédant des systèmes de purification de l'eau de dialyse performants.

Il faut donc que la réponse à l'EPO soit étroitement surveillée et fasse partie d'un plan individualisé du traitement. (69)

## **9. Contre-indications**

L'hypertension artérielle est une contre-indication à la prescription d'EPO lorsqu'elle n'est pas contrôlée, mais les autorités sanitaires recommandent d'instaurer un traitement antihypertenseur lorsque cela est le cas plutôt que de ne pas prescrire l'EPO. (69)

L'hypersensibilité à l'un des constituants ou à la substance active est une contre-indication. Les patients qui ont présenté une érythroblastopénie pure avec une spécialité doivent changer de spécialité sous la surveillance attentive des médecins. (71)

L'utilisation de l'EPO chez les patients qui ne sont pas inclus dans un protocole de transfusions autologues programmées et qui ont récemment présenté un AVC ou un infarctus du myocarde est interdite.

Enfin, en l'absence de données suffisantes chez la femme enceinte ou qui allaite, l'EPO ne sera prescrite qu'avec prudence. (45–51)

## ***10. Prescription et délivrance à l'officine***

Les ASE sont des médicaments à prescription restreinte c'est à dire qu'ils nécessitent une prescription initiale par un médecin hospitalier (PIH) ou par un médecin hospitalier spécialiste en néphrologie, hématologie ou médecine interne pour le MIRCERA<sup>®</sup>. La prescription par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également possible. Le renouvellement peut être effectué par tout médecin pendant un an. La délivrance doit toujours s'accompagner de la présentation de l'ordonnance initiale.

Il s'agit également d'un médicament d'exception qui nécessite une prescription sur une ordonnance à quatre volets pour autoriser le remboursement.

La délivrance à l'officine doit s'accompagner de conseils d'administration et de conversation. En effet, ces médicaments se conservent au réfrigérateur à une température entre +2 et +8°C mais lors d'un usage ambulatoire, ils peuvent se conserver à température ambiante (maximum 25 °C) pendant un temps :

Spécialité	Conservation à température ambiante
EPREX <sup>®</sup> et ses biosimilaires	Pendant 3 jours maximum
NEORECORMON <sup>®</sup>	
ARANESP <sup>®</sup>	Pendant 7 jours maximum
EPORATIO <sup>®</sup>	
MIRCERA <sup>®</sup>	Pendant 1 mois maximum

*Tableau 8 : Durée de conservation des ASE à température ambiante.(35,45–51)*

Chaque seringue est à usage unique et doit être jetée dans un contenant pour aiguilles donné par le pharmacien lors de la délivrance. La seringue ou le stylo doivent être sortis 30 minutes avant l'injection pour diminuer la douleur au point d'injection. Le patient doit vérifier que la solution est transparente et qu'elle ne comporte pas de particules en suspension. (35,45–51)

### Cas particulier du stylo auto-injectable de l'ARANESP<sup>®</sup> :

L'ARANESP<sup>®</sup> présente une forme de stylo injectable de type SureClick, qui permet l'auto-injection pour les patients éduqués et une certaine forme d'autonomie.

L'injection peut se faire au niveau des cuisses, de l'abdomen sans la circonférence du nombril et en haut des bras après avoir effectué les règles d'asepsie.

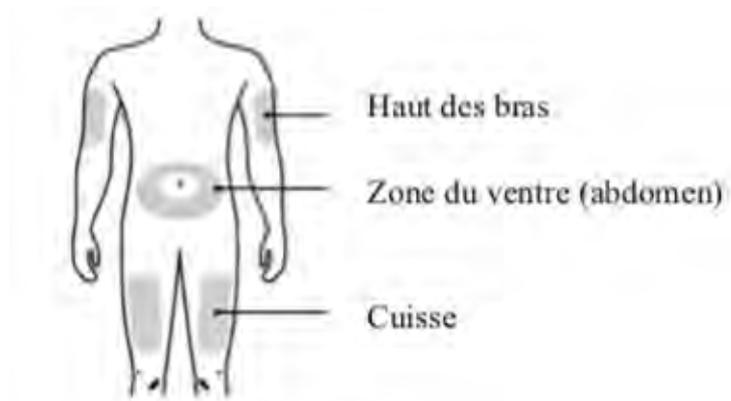


Figure 15 : Schéma des zones propices aux injections d'ARANESP. (73)

L'injection doit s'effectuer à 90° par rapport au membre, un « click » indique que la dose est en train d'être injectée, et il est important de rester 15 secondes en place pour laisser le temps à la seringue de vider la totalité de la dose. (73)

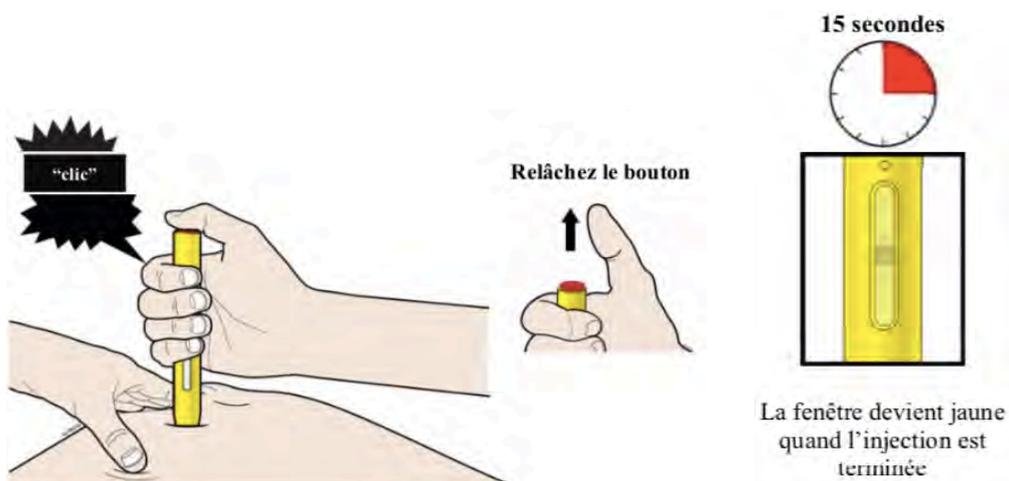


Figure 16 : Conduite à tenir lors de l'injection d'ARANESP<sup>®</sup>. (73)

**DEUXIEME PARTIE : UTILISATION  
DES ASE DANS UNE COHORTE DE 80  
PATIENTS DE L'IUCT-ONCOPOLE**

## **I. Résumé**

Nous avons mené une étude rétrospective concernant 80 patients atteints de SMD de faible risque et suivis à l'IUCT-Oncopole traités par EPO, afin de faire un état des lieux des prescriptions des différents agents stimulants l'érythropoïèse au cours de cette pathologie. L'analyse de données telles que les modalités et la réponse au traitement, la durée de réponse, la tolérance globale, la durée de traitement dans une étude de vraie vie nous permettront d'évaluer les pratiques actuelles.

## **II. Matériel et Méthodes**

Nous avons sélectionné rétrospectivement 1230 patients ayant reçu un traitement par EPO grâce au logiciel de prescription intégré au dossier médical. Parmi eux, 346 patients avaient un diagnostic de syndrome myélodysplasique. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient (1) un diagnostic de SMD selon la classification de l'OMS 2016 et classé en faible risque ou risque intermédiaire selon l'IPSS-R lors de l'initiation du traitement, (2) la prescription d'un ASE et (3) un âge supérieur ou égal à 18 ans. Cette étude comporte l'analyse d'un échantillon de 142 patients tirés au sort parmi les 346 dont 24 présentaient des critères d'exclusion (IPSS-R > 4,5 et blastose > 10 % au diagnostic), pour 16 le diagnostic n'était pas franc (forme frontière avec un syndrome myéloprolifératif ou SMD inclassé) et 22 avaient un dossier médical trop pauvre pour l'analyse, ce qui conduit à une cohorte finale de 80 patients. Cette étude a été déclarée au CHU de Toulouse au titre des études MR004 et une notice d'information adressée aux patients vivants afin qu'ils puissent s'opposer s'ils le souhaitent à leur inclusion dans l'étude. Le système international d'évaluation pronostique (IPSS) et sa révision de 2016 (IPSS-R) ont été utilisés pour la stratification pronostique lorsque le caryotype était disponible. Deux scores de comorbidités MDSCI et HCTCI permettront d'évaluer l'impact des comorbidités sur la réponse.

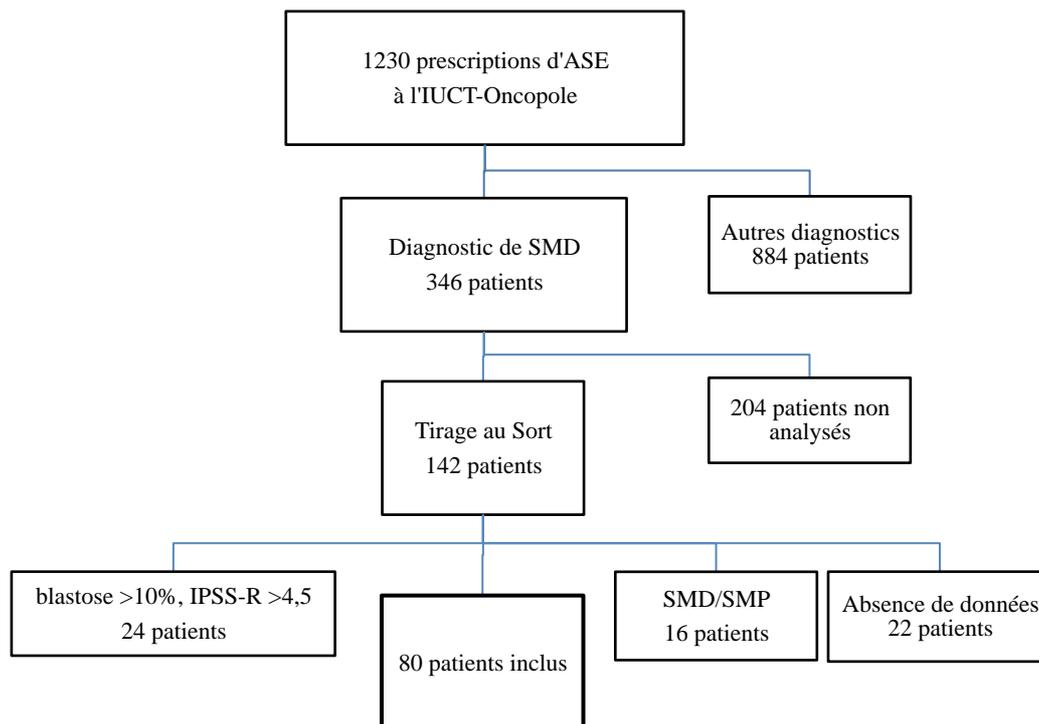


Figure 17 : Flow-chart des patients inclus dans l'étude.

### Modalités de traitement et évaluation de la réponse

EPREX<sup>®</sup> et ses biosimilaires RETACRIT<sup>®</sup> et BINOCRIT<sup>®</sup>, NEORECORMON<sup>®</sup> et ARANESP<sup>®</sup> ont été inclus dans cette analyse. Les données recueillies sont les caractéristiques du SMD au diagnostic, la date du diagnostic, la date de premier jour du traitement, la date de la réponse, la date de la perte de réponse et/ou de la progression s'il y en avait une. Les caractéristiques du traitement comprenaient la dose, la posologie, les modifications de doses ou de molécule, l'ajout de facteur de croissance granulocytaire pour obtenir ou récupérer une réponse. La réponse au traitement a été évaluée selon les critères 2006 de l'International Working Group. En particulier, l'augmentation de 1,5 g/dL ou plus d'hémoglobine ou la diminution de quatre culots globulaires ou plus sur une période de 8 semaines a été considéré comme une réponse érythroïde. Nous avons conservé un critère de réponse partielle correspondant à une augmentation de moins de 1,5 g/dL sans besoin de transfusion afin d'étudier cette population de patients qui aurait été classée parmi les « non-répondeurs ». La durée de réponse a été définie comme la durée entre la date de la réponse et celle de la perte de réponse ou les dernières nouvelles. Le délai de réponse a été défini comme l'intervalle de temps entre le premier jour du traitement (J1) et la date de la réponse. Le délai de prescription a été défini comme l'intervalle de temps entre le diagnostic et le J1 du traitement. La durée de traitement a été définie comme l'intervalle de temps entre le J1 du traitement et la date d'arrêt ou des dernières nouvelles s'il n'y avait pas d'arrêt. La durée de suivi a été définie comme

l'intervalle de temps entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles. Enfin la perte de réponse était définie comme une diminution de la concentration d'hémoglobine de  $> 1,5$  g/dL ou une dépendance transfusionnelle en l'absence d'une autre explication telle qu'une hémorragie, une infection, une carence en B9 ou B12, ou l'arrêt ou la réduction de la dose d'ASE. Certains patients ont reçu un traitement par G-CSF pour essayer de récupérer la réponse, évaluée de la même façon selon les critères de l'IWG 2006. Les causes de décès ont été codées comme suit : liées au SMD, liées aux comorbidités, liées aux deux et autres (y compris transformation en LAM, infection, hémorragies cardiaques, néoplasiques autres que la leucémie aiguë et inconnues).

### **Analyses statistiques**

Les variables catégorielles ont été exprimées en pourcentage (%) du total et les variables quantitatives en médiane (intervalle interquartile [IR]). Des analyses univariées ont été effectuées par des tests de chi carré, de Student et/ou de Mann-Whitney pour les variables théoriques et continues afin de vérifier les différences entre les groupes de patients. La survie globale (OS) a été calculée à partir de la date du début du traitement par ASE jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'au dernier suivi. La survie sans leucémie (LFS) a été calculée à partir de la date du début de traitement par ASE jusqu'à l'évolution vers une progression en LAM ou jusqu'au dernier suivi. Les patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse ont été censurés au moment de la greffe. Une valeur  $P < 0,05$  sera considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata.

## **III. Résultats**

### **Caractéristiques des patients**

La population étudiée comprenait 80 patients ayant reçu au moins une dose d'ASE après le diagnostic de SMD LR dont 50 hommes (62,5 %) et 30 femmes (37,5 %). Le suivi médian a été de 46,3 mois (IR 3,5-182,8). L'âge médian au diagnostic était de 74,5 ans (IR 55.0-92.0). Quarante patients avaient au moins 75 ans au diagnostic. La plupart des patients vivaient en couple (68,4 %) tandis que 18 (22,8 %) vivaient seuls, un aidant autre que le conjoint était présent pour 6 d'entre eux (7,6 %) et seulement un patient (1,3 %) vivait en EHPAD. Tous les patients sauf 1 ont été classés selon la classification de l'OMS de 2016. Sur les 68 patients

pour lesquels le caryotype était disponible, 4 patients (5,8 %) appartenait à la catégorie haut risque et 64 patients (94,1 %) à la catégorie faible risque. Les principales comorbidités étaient cardiaques (47,3 %), cancéreuses (32,5 %), pulmonaires (20 %), métaboliques (16,3 %) et psychiatriques (12,5 %). Les scores de comorbidités médians MDSCI était de 1 (IR 0-5) et HCTCI était de 2 (IR 0-8). 47 patients (61,8 %) prenaient plus de trois traitements et 41 (53,9 %) un traitement anticoagulant. Dix patients étaient atteints d'une maladie auto-immune ou inflammatoire telle qu'une polyarthrite rhumatoïde (10 %), une pseudo polyarthrite-rhizomélique (20 %) ou de la goutte (30 %) mais seulement 3 patients avaient un traitement par immunosuppresseur en cours (METHOTREXATE, corticoïdes). 21,1 % soit 8 patients ont eu une exposition professionnelle à des produits toxiques agricoles, des poussières d'usines, des hydrocarbures ou du zinc. Les caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic sont résumées dans le tableau 9 et les caractéristiques biologiques dans le tableau 10.

	N= 80
<b>Sexe</b>	
Homme	50 (62,5 %)
Femme	30(37,5 %)
<b>Age (années) (médiane, IQR)</b>	74,5 (55,0-92,0)
< 75 ans	40 (50 %)
> 75 ans	40 (50 %)
<b>Mode de vie</b>	
Seul	18 (22,8 %)
En couple	54 (68,4 %)
Aidant autre	6 (7,6 %)
EHPAD	1 (1,3 %)
<b>Comorbidités</b>	
Score MDSCI (médiane, IQR)	2 (0-8)
Score HCTCI (médiane, IQR)	1 (0-5)
Cardiaques arythmies (FA/flutter/arythmie ventriculaire)	15 (19,2 %)
Cardiaques coronaropathie (sténose avec traitement, pontage ou stent)	16 (20,5 %)
Cardiaques insuffisance cardiaque ou FEVG < 50%	2 (2,5 %)
Cardiaques valvulopathies (sauf prolapsus valve mitrale)	4 (5,1 %)
Diabète sous Insuline ou ADO	13 (16,3 %)
Cérébrale (AVC ou AIT)	4 (5,1 %)
Psychiatrique (dépression ou anxiété avec traitement)	10 (12,5 %)
Rénale insuffisance rénale sévère (> 177µM ou dialyse ou greffe)	2 (2,5 %)
Pulmonaire modérée (dyspnée pour activité douce, VEMS 66-80%)	16 (20 %)
Hépatique (cirrhose, bilirubine >1,5N ou transaminases >2,5N)	1 (1,3 %)
Obésité IMC >35kg/m <sup>2</sup>	1 (1,3 %)
Digestive (ulcère nécessitant traitement)	2 (2,5 %)
Type cancer (hors cancer cutané)	26 (32,5 %)
Maladie auto-immune ou inflammatoire	10 (12,7 %)

Traitements médicamenteux > 3	47 (61,8 %)
Traitement anticoagulant	41 (53,9 %)
<b>Exposition professionnelle</b>	8 (21,1 %)

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic de SMD.

	Médiane ou Valeur	Fourchette
<b>Hb (g/dL)</b>	9,5	(6,4-14,4)
<b>Numération leucocytaire (G/L)</b>	5,4	(1,4-15,6)
<b>Numération plaquettaire (G/L)</b>	187,5	(38 -789)
<b>Blastes dans la moelle (%)</b>	3	(0-10)
<b>Classification OMS</b>		
SMD-ULD	12	15,2 %
SMD-MLD	18	22,8 %
SMD-ULD-RS	15	19 %
SMD-MLD-RS	8	10,1 %
SMD- 5q <sup>-</sup>	5	6,3 %
SMD-EB1	11	13,9 %
LMMC-0	3	3,8 %
LMMC-1	4	5,1 %
LMMC-2	1	1,3 %
inclassable	2	2,5 %
<b>IPSS-R</b>		
<b>Score IPSS-R</b>	2,5	(0-6)
Très favorable	4	5,9 %
Favorable	53	77,9 %
Intermédiaire	7	10,3 %
Mauvais	2	2,9 %
Très mauvais	2	2,9 %

Tableau 10 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic de SMD.

15 patients (18,8 %) présentaient un SMD secondaire à 33,3 % à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, aux deux à 20 % et à 13,4 % à des médicaments (Methotrexate, Hydroxyurée). Ces patients avaient été traités précédemment pour un cancer du sein, de la prostate ou une thrombocytémie essentielle respectivement à 20 %.

Les principales catégories de SMD étaient SMD avec dysplasies multilignées (22,8 %) puis les SMD avec dysplasie unilignée et sidéroblastes en couronne (19 %). Les SMD avec une dysplasie sans sidéroblastes représentent 15,2 %, les SMD avec excès de blastes de type 1 13,9 %, les SMD avec dysplasies multilignées et sidéroblastes en couronne 10,1 % et les SMD avec del(5q) 6,3 %.

### Traitement

L'âge médian au début du traitement était de 75 ans (IR 55,0-92,0), identique à celui du diagnostic car le délai médian de prescription d'un ASE était de 1 mois et 24 jours (IR 0-153,1 mois). 82,2 % des patients avaient un OMS  $\leq$  1 et 17,7 % avaient un OMS  $\geq$  2.

Au diagnostic avant toute transfusion, la valeur médiane de l'hémoglobine était de 9,5 g/dL (IR 6,4-14,4) et la valeur au début du traitement est de 9,1 g/dL (IR 6,9-10,9) Au moment de l'introduction des ASE, 52 patients (65 %) étaient indépendants des transfusions et 28 patients (35 %) dépendants des transfusions. Chez ces patients, le nombre médian d'unités de concentrés de globules rouges administré dans les huit semaines avant le J1 du traitement était de 2 (IR 1,0; 9,0). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian selon la formule MDRD était de 63 ml/min (IR 26-147). Les taux d'EPO endogène étaient disponibles seulement pour 25 patients avec une valeur médiane de 51 UI/L (IR 8,7-410,0). Les taux de ferritine étaient disponibles pour 28 patients avec une valeur médiane de 580,5 µg/L (IR 30-1500). Les caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement par ASE figurent dans le tableau 11.

	Valeur ou médiane	Fourchette
<b>Délai de prescription (mois)</b>	1,8	(0-153,07)
<b>Hb pré-transfusionnelle (g/dL)</b>	9,1	(6,9-10,9)
<b>OMS (%)</b>		
0	18	40 %
1	19	42,2 %
2	6	13,3 %
3	2	4,4 %
<b>Poids (Kg)</b>	70,5	(43,6-102,0)
<b>Créatinine (µmol/L)</b>	85	(6,0-210,0)
<b>DFG (ml/min)</b>	63	(26,0-147,0)
<b>Ferritine (µg/L)</b>	580,5	(30,0-1500,0)
<b>Taux d'EPO endogène (UI/L)</b>	51	(8,7-410,0)
<b>CRP (mg/L)</b>	8,0	(0,0-115,7)
<b>Nombre de patients dépendants des transfusions</b>	27	33,8 %

Tableau 11 : Caractéristiques des patients au J1 du traitement par ASE.

La répartition des traitements selon le type d'EPO est la suivante: Epoétine β (NEORECORMON<sup>®</sup> (41,3 %)) tandis que 30,1 % ont reçu de l'Epoétine α (EPREX<sup>®</sup> (6,3 %), BINOCRIT<sup>®</sup> (22,5 %), RETACRIT<sup>®</sup> (1,3 %)) ou de la Darbépoétine α (ARANESP<sup>®</sup> (28,8 %)). Le délai médian de prescription d'un ASE était de 1,8 (IR 0-153,07) soit 1 mois et 24 jours. La dose médiane d'initiation pour les traitements par Epoétine α ou β était de 120 000 UI par mois (IR 20 000-160 000) ce qui correspond à 30 000 UI par semaine. Pour les traitement par Darbépoétine α, la dose médiane d'initiation était de 600 µg par mois (IR 400-1500) ce qui correspond à 150 µg par semaine. La dose efficace (c'est à dire celle permettant d'obtenir la réponse) était identique à la dose initiale pour les Epoétines α et β, mais bien

supérieure pour l'ARANESP<sup>®</sup> (1000 µg/mois soit environ 150 µg tous les 5 jours). Une dose légèrement supérieure (1100 µg/mois (IR 600-2000)) a été tentée chez les patients non répondeurs. Une réponse érythroïde a été obtenue chez 51 patients (63,7 %) : 63,2 % par les Epoétines  $\alpha$  et  $\beta$  et à 65,2 % par la Darbépoétine  $\alpha$ . Une augmentation médiane des taux d'hémoglobine de 2,3 g/dL (IR 0,4-4,8) est observée et le taux d'Hb médian observé à la réponse est à 11,5 g/dL (IR 9,5-13,1) après un délai médian de 3,7 mois (IR 0,4-37,0). La durée médiane de la réponse était de 30,36 mois (IR 12,39-55,95).

On peut remarquer que parmi les patients non transfusés, 39 (75 %) ont obtenu une réponse alors que 12 patients parmi les patients transfusés (42,9 %) ont obtenu une réponse.

Parmi les répondeurs, 22 patients (43,1 %) ont obtenu une indépendance transfusionnelle sanguine. Cependant, parmi les 29 patients (36,3 %) non-répondeurs selon les critères de l'IWG, 12 (41,4 %) ont obtenu une réponse partielle avec un taux médian d'Hb à trois mois de 9,3 g/dL (IR 5,4-10,7). 15 patients (18,8 %) ont reçu un traitement par G-CSF pour obtenir la réponse à une dose médiane de 13 UI (IR 13-34) tous les cinq jours (6 injections par mois (IR 4-12)).

On peut noter que 33 patients (42,3 %) ont eu besoin d'une modification de traitement en phase d'initiation, que ce soit une augmentation (66,7 %), une réduction (12,1 %) ou une suspension (21,2 %). En revanche, 43 patients (55,1 %) ont également eu besoin d'une modification de dose plus de trois mois après le J1 du traitement, en particulier d'une augmentation (67,4 %) et 2 patients (4,7 %) ont suspendu le traitement.

Pour 18 patients (22,5 %), un switch vers un autre type d'ASE a été effectué, soit d' Epoétine  $\alpha$  vers l'ARANESP<sup>®</sup> (61,1 %), mais aussi d'Epoétine  $\alpha$  vers une autre Epoétine  $\alpha$  (33,3 %) et plus rarement l'ARANESP<sup>®</sup> par une Epoétine  $\alpha$  (5,6%). Ce changement a permis d'obtenir une réponse chez 5 patients (27,8 %).

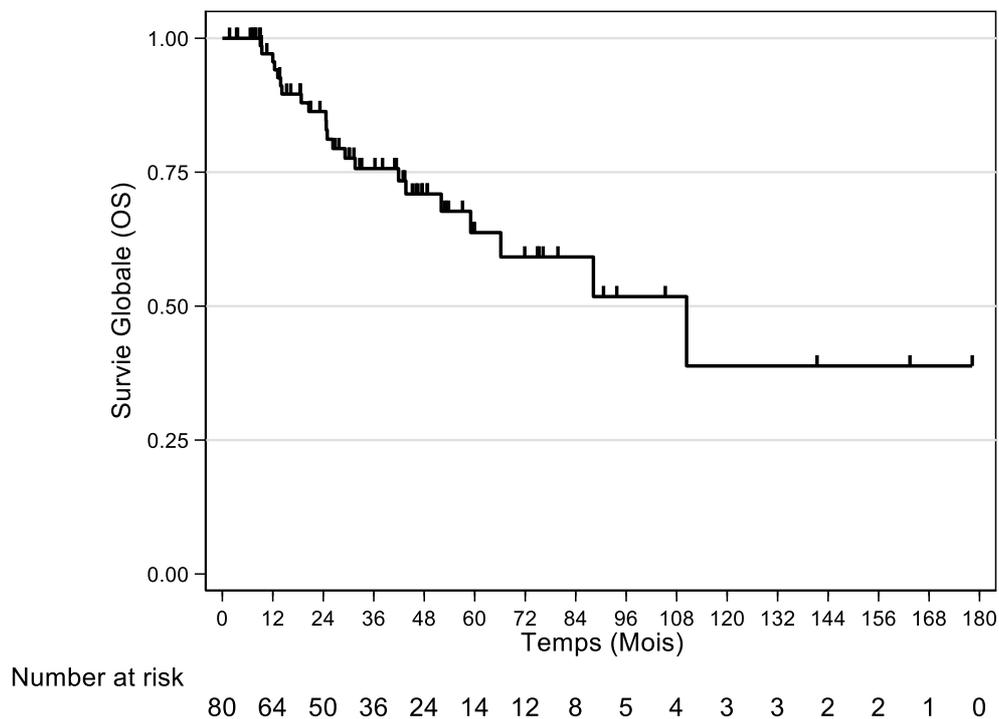
Une perte de réponse à l'EPO a été observée chez 31 patients répondeurs (60,8 %) après une durée médiane de 33,5 mois (IR 6,2-94,1). 6 patients (15 %) ont perdu plus de 1,5 g/dL d'Hb tandis que 7 (17,5 %) sont devenus dépendants des transfusions. L'EPO a néanmoins été maintenue chez 13 patients (44,8 %) qui avaient perdu la réponse.

La durée médiane du traitement par ASE était de 21 mois (IR 1,3-177,9), sachant qu'elle était de 20,1 mois (IR 2,2-141,0) pour les Epoétines mais de 32,3 mois (IR 1,3-177,9) pour l'ARANESP<sup>®</sup>. Le traitement a été arrêté pour 40 patients majoritairement pour une absence de réponse (50 %) ou une perte de réponse (32,5 %). Un patient a dû arrêter le traitement à cause d'une toxidermie.

Des effets indésirables signalés, quel qu'en soit le grade, éventuellement lié aux ASE, ont été observés chez 5 patients sur 80 (6,3 %) et se répartissaient comme suit : allergies (2), digestif à type de diarrhées (3) et vertiges (1).

On peut remarquer que 54 patients (67,5 %) étaient toujours vivants aux dernières nouvelles et que 31 patients (58,5 %) étaient toujours sous EPO à la fin de l'étude. Parmi les 26 patients décédés, 7 patients (26,9 %) étaient toujours sous traitement au moment du décès.

La survie globale (SG) médiane de l'ensemble de la population de patients était de 110,36 mois (IC à 95%: 59,04-) soit 9 ans et 2 mois (*Figure 18*).



*Figure 18 : Survie Globale*

La survie médiane sans progression était de 88,21 mois (IC à 95% 31,57-) soit 7 ans et 4 mois. Cependant, une évolution en vers une LAM a été signalée chez 8 patients sur les 80 (10 %).

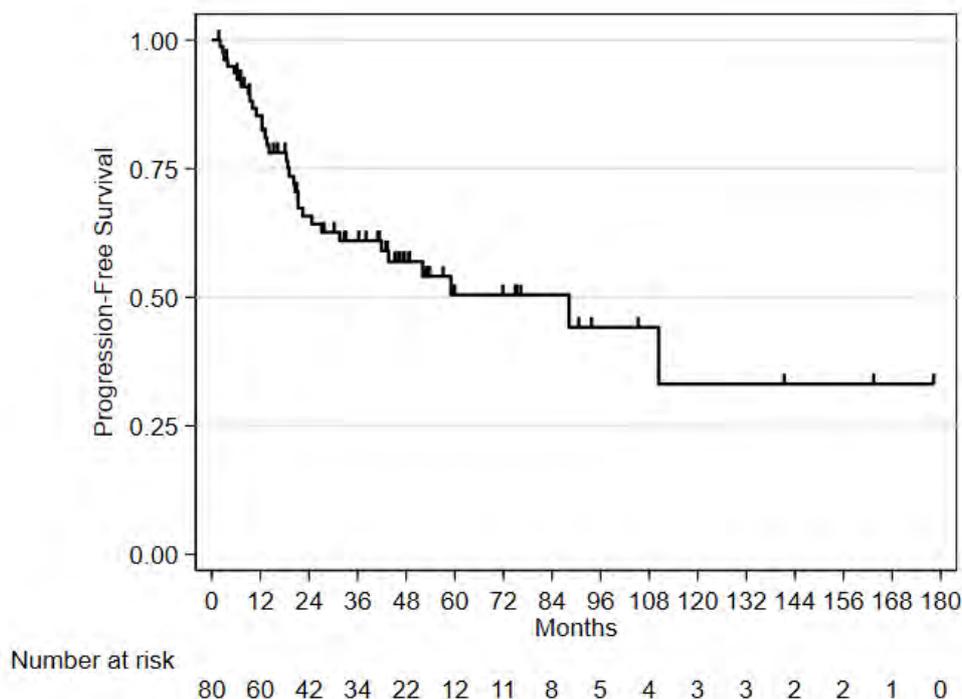


Figure 19 : Survie sans progression.

#### IV. Discussion

L'anémie dans les SMD est associée à une diminution de la qualité de vie des patients myélodysplasiques. Son traitement fait donc partie des enjeux essentiels dans la prise en charge des SMD. Les ASE sont efficaces pour traiter cette anémie et une réduction des transfusions associée à une augmentation de l'hémoglobine et de la qualité de vie ont été rapportées chez une grande proportion de patients. Cette étude de registre rétrospective, qui porte sur des patients atteints de SMD traités par ASE en vie réelle, évalue les pratiques de prescriptions de l'EPO dans la phase post-commercialisation. Nous avons observé une réponse aux ASE chez 63,7 % des patients. Dans une étude comparable en vraie vie de 543 patients traités par ASE (22), le taux de réponse est plus faible 56,7% alors que les patients dans ces deux études ont un âge, un délai d'introduction du traitement, des valeurs d'hémoglobine à l'initiation du traitement et une proportion de patients transfusion-dépendants identiques. Le type d'ASE et la posologie utilisée pourraient expliquer cette différence car l'étude italienne n'utilise pas la Darbépôétine qui représente dans notre centre presque un tiers des prescriptions d'ASE.

Dans cette même étude, le taux de réponse obtenu par les patients transfusés étaient de 44 % et de 68 % pour les patients non transfusés. Ces résultats concordent avec les nôtres et renforcent l'importance de la prescription précoce des ASE, avant l'apparition de besoins transfusionnels.

En raison de la nature « en vie réelle » de l'étude, tous les ASE ont été utilisés et analysés. Ainsi, l'efficacité entre les Epoétines  $\alpha$  ou  $\beta$  et la Darbéoétine n'est pas significativement différente. On peut remarquer que les doses/kg/semaine de cette étude sont d'environ 425 UI/kg/semaine pour les Epoétines  $\alpha$  et  $\beta$  et de 2,1  $\mu$ g/kg/semaine pour la Darbéoétine  $\alpha$ , doses qui se rapprochent de celles utilisées pour le traitement des anémies secondaires aux thérapies anti-cancéreuses. Pour les patients anémiques et atteints de SMD en échec des ASE en particulier, les doses pourraient être augmentées à 1 000 UI/kg/semaine ou 10  $\mu$ g/kg/semaine pour les Epoétines et la Darbéoétine respectivement, mais la plus petite dose efficace est recherchée. Cependant un grand nombre de patients a eu besoin d'augmentations de dose en cours de traitement, suggérant l'intérêt d'initier à des doses supérieures, ce qui est rapporté dans l'étude italienne (22) avec une meilleure réponse lorsque la posologie à l'initiation du traitement est plus importante.. Il a de plus, été nécessaire de changer de molécule pendant le traitement pour certains patients (22,5 %) et on peut voir que l'on a eu plus recourt à l'ARANESP<sup>®</sup> qu'aux autres ASE dans cette situation avec un certain nombre de cas où ce switch a été bénéfique.

De grandes études cliniques, ont démontré que les ASE n'avaient pas d'impact négatif sur l'évolution leucémique des patients atteints de SMD. Dans notre série, qui comprenait un nombre élevé de SMD à faible risque (94,1 %), l'évolution leucémique était de 10%.

Bien que la déclaration des effets indésirables puisse être incomplète en raison de la nature rétrospective de l'étude, dans notre série l'incidence de la toxicité liée aux ASE était < 6%, sans aucun événement thrombo-embolique mais un cas de dermatotoxicité. Une excellente tolérance au traitement a pu ainsi être mise en évidence.

L'étude comporte certaines limites. En particulier, de possibles biais de sélection inhérents à toute étude observationnelle ne peuvent pas être exclus.

L'analyse de la survie globale des répondeurs par rapport aux non-répondeurs, aurait pu confirmer l'augmentation attendue de la survie avec les ASE, mais notre cohorte n'a pas pu donner de réponse claire.

# CONCLUSION

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies nécessitant une surveillance renforcée de l'hémogramme et du myélogramme. En effet, l'apparition d'une cytopénie symptomatique, en particulier l'anémie nécessite l'administration d'EPO.

Aux regards de l'étude que nous avons menée à l'IUCT-Oncopole, nous retiendrons que l'efficacité des ASE permet d'améliorer la qualité de vie des patients. En respectant les recommandations de prescriptions telles qu'une anémie avec une Hb <10 g/dL, un taux de blastes médullaires <10 % pour un SMD de faible risque, la bonne tolérance de notre échantillon pour les ASE confirme les données de sécurité des essais cliniques, la survenue de diarrhées étant le principal effet indésirable dans notre cohorte. Une attention particulière devra être apportée durant les premiers mois de traitement, afin de ne pas dépasser un taux d'Hb >12 g/dL. L'addition de facteurs de croissance granulocytaire permet de prolonger la réponse et parfois de la récupérer. Il est intéressant de noter qu'une proportion non négligeable de patients obtiennent une réponse que nous avons qualifiée de partielle et qui a permis, malgré une Hb <10 g/dL, une indépendance transfusionnelle chez ces patients.

Ces médicaments étant délivrés en officine, il appartient au pharmacien de sensibiliser le patient sur l'importance de l'observance et de lui donner les informations et les conseils pour surveiller l'apparition d'effets indésirables.

En conclusion, notre évaluation en vie réelle d'une série de patients sélectionnés atteints de SMD, a montré que le traitement par ASE est associé à des profils de sécurité et d'efficacité similaires à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés de phase 2. Cependant, certains aspects du traitement par ASE ne sont toujours pas clairs, comme par exemple, la dose initiale optimale, le maintien des ASE après la perte de réponse ou le taux de réponse avec les biosimilaires. Pour cela, des études supplémentaires dans le cadre d'essais prospectifs randomisés sont justifiées.

# LISTE DES ABREVIATIONS

AHM : Agents Hypométhylants

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AR-TPO : Agoniste du Récepteur de la Thrombopoïétine

ASCT : Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

ASE : Agents Stimulant l'Erythropoïèse

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BFU-E : Burst Forming Unit - Erythroid

CFU-E : Colony Forming Unit -Erythroid

del5q : Délétion du bras long du chromosome 5

EMP : Peptide mimétique de l'EPO

EPO : Erythropoïétine

EPO-R : Récepteur de l'Erythropoïétine

FasL : Fas ligand

FDA : Food Drug Administration

GM-CSF : Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

HIF : Facteur Induit par l'Hypoxie

HLA : Human Leucocyte Antigen

Hb : Hémoglobine

IL : Interleukine

INF $\gamma$  : Interféron gamma

IPSS : International Prognostic Score System

IPSS-R : Revised International Prognostic Score System

IUCT-Oncopole: Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

IS : Immunosuppresseur

IV : Intraveineuse

IWG : International Working Group

LAM : Leucémie myéloïde aigüe

MDSCI : Myelodysplastic Syndrome Comorbidity Index

HSTCI : Index Spécifique de Comorbidités des Transplantation de Cellules Hématopoïétiques

rHuEPO : Recombinant Human EPO

SC : Sous-cutanée

SCF : Stem Cell Factor

sEPO : Erythropoïétine sérique

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMD HR : SMD de haut risque

SMD LR : SMD de faible risque

TGFβ : Transforming Growth Factor beta

TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha

.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mutations somatiques retrouvées dans les SMD.

Figure 2 : Dysérythropoïèse sur frottis médullaire.

Figure 3 : Coloration de Perls des sidéroblastes en couronne.

Figure 4 : Dysgranulopoïèse sur frottis médullaire.

Figure 5 : Dymégacaryopoïèse sur frottis médullaire.

Figure 6 : Blastes sanguins et médullaires.

Figure 7 : Diagnostics et stratification du risque des SMD.

Figure 8 : Proposition d'algorithme de prise en charge des SMD en 2019.

Figure 9 : Représentation schématique de l'hématopoïèse.

Figure 10 : Schéma des facteurs stimulants l'érythropoïèse.

Figure 11 : Régulation cellulaire de l'expression du gène de l'EPO.

Figure 12 : Signalisation intracellulaire de la production de Bcl-xL.

Figure 13 : Régulation de l'érythropoïèse par l'EPO et rétro-contrôle.

Figure 14 : Mécanismes neuroprotecteurs et effets cliniques.

Figure 15 : Schéma des zones propices aux injections d'ARANESP®.

Figure 16 : Conduite à tenir lors de l'injection d'ARANESP®.

Figure 17 : Organigramme des patients inclus dans la cohorte de l'étude.

Figure 18 : Survie globale.

Figure 19 : Survie sans progression.

# LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Caractéristiques des SMD secondaires aux agents anticancéreux.
- Tableau 2 : Classification des syndromes myélodysplasiques.
- Tableau 3 : Diagnostic différentiel des SMD.
- Tableau 4 : Principales anomalies cytogénétiques dans les SMD.
- Tableau 5 : Score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System).
- Tableau 6 : Pronostic et survie selon les catégories de risque de l'IPSS-R.
- Tableau 7 : Comparaison des demi-vie d'élimination des trois générations de rHuEPO..
- Tableau 8 : Durée de conservation des ASE à température ambiante.
- Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic de SMD.
- Tableau 10 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic de SMD.
- Tableau 11 : Caractéristiques des patients au J1 du traitement par ASE.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Comont T, Delavigne K, Cougoul P, Bertoli S, Delabesse E, Fenaux P, et al. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point. *La Revue de Médecine Interne*. sept 2019;40(9):581-9.
2. on behalf of the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. juin 2013;27(6):1283-90.
3. Cheson BD. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 15 juill 2006;108(2):419-25.
4. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *British Journal of Haematology*. 2003;120(6):1037-46.
5. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications,

and management. *Blood*. 1 févr 2018;131(5):505-14.

6. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, Giagounidis A, Schlag R, Radinoff A, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. déc 2018;32(12):2648-58.
7. Park S, Greenberg P, Yucel A, Farmer C, O'Neill F, De Oliveira Brandao C, et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol*. janv 2019;184(2):134-60.
8. Kosmider O, Passet M, Santini V, Platzbecker U, Andrieu V, Zini G, et al. Are somatic mutations predictive of response to erythropoiesis stimulating agents in lower risk myelodysplastic syndromes? *Haematologica*. juill 2016;101(7):e280-3.
9. 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). *Revue Francophone des Laboratoires*. juin 2009;2009(413):25-9.
10. Tefferi A. Myelodysplastic Syndromes. *n engl j med*. 2009;14.
11. Fenaux P, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques. 2<sup>ème</sup>. John Libbey Eurotext; 2000. 108 p.
12. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Reviews*. mars 2019;34:1-15.
13. Fenaux P, Adès L, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques. 4<sup>ème</sup>. John Libbey Eurotext; 2016.
14. Björk J, Johansson B, Broberg K, Albin M. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: A case-control study. *Leukemia Research*. juin 2009;33(6):788-91.
15. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research*. janv 2010;34(1):1-5.
16. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine*. juill 2012;125(7):S2-5.
17. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. juin 2014;383(9936):2239-52.
18. Itzykson DR, Fontenay PM. Les syndromes myélodysplasiques. 2016;5.

19. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* nov 2020;95(11):1399-420.
20. Itzykson R, Kosmider O, Fenaux P. Somatic mutations and epigenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* déc 2013;26(4):355-64.
21. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 1 oct 2020;383(14):1358-74.
22. On behalf of GROM (Gruppo Romano Mielodisplasie), Buccisano F, Piccioni AL, Nobile C, Criscuolo M, Niscola P, et al. Real-life use of erythropoiesis-stimulating agents in myelodysplastic syndromes: a “Gruppo Romano Mielodisplasie (GROM)” multicenter study. *Ann Hematol.* juin 2016;95(7):1059-65.
23. Wagner-Ballon O, Imbert M. Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasiques : description – démarche diagnostique. *Revue Francophone des Laboratoires.* juin 2009;2009(413):39-47.
24. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
25. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.*
26. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* mars 2008;22(3):538-43.
27. Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. *Hematology.* 4 déc 2020;2020(1):426-33.
28. Volpe VO, Komrokji RS. Treatment options for lower-risk myelodysplastic syndromes. Where are we now? *Therapeutic Advances in Hematology.* janv 2021;12:204062072098664.
29. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia.* avr 2016;30(4):897-905.
30. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al.

Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *The Lancet Oncology*. oct 2017;18(10):1338-47.

31. 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*. 9 janv 2020;382(2):140-51.

32. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood*. 28 sept 2017;130(13):1514-22.

33. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *JASN*. avr 2016;27(4):1225-33.

34. Laboratoire Fibrogen. Document d'information du Comité Consultatif des Médicaments cardiovasculaires et rénaux.

35. Daublin. Erythropoietine : de la physiologie aux utilisations médicales et non médicales. Role du pharmacien d'officine dans la délivrance. 2008.

36. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Erythropoïétine. 2011.

37. Nandakumar SK, Ulirsch JC, Sankaran VG. Advances in Understanding Erythropoiesis: Evolving Perspectives. *Br J Haematol*. avr 2016;173(2):206-18.

38. Robb L. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene*. oct 2007;26(47):6715-23.

39. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. avr 2013;3(4):a011601.

40. Boillot A. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. UHP - Université Henri Poincaré; 2010.

41. Foudi A, Zhang Y, Liang H, Wittner M, Louache F. Titre Environnement de la moelle osseuse et domiciliation des cellules souches hématopoïétiques. *Emc – Hématologie*. nov 2018

42. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. BPCO et érythropoïèse : interactions et conséquences. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2012;29(2):213-31.

43. Klein E, Georges A, Brossaud J, de Bosredon K, Bordenave L, Corcuff J-B. Erythropoïétine: Quand la prescrire? Pourquoi et comment la doser? *Annales de biologie*

clinique. sept 2009;67(5):505-15.

44. Egrie J. The Cloning and Production of Recombinant Human Erythropoietin. :6.
45. ARANESP. In: VIDAL. 2021.
46. BINOCRIT. In: VIDAL. 2021.
47. EPORATIO. In: VIDAL. 2021.
48. EPREX. In: VIDAL. 2021.
49. MIRCERA. In: VIDAL. 2021.
50. NEORECORMON. In: VIDAL. 2021.
51. RETACRIT. In: VIDAL. 2021.
52. HAS. Avis de la Commission de Transparence pour l'inscription de l'Eporatio sur la liste des médicaments remboursables. févr 10, 2010 p. 12.
53. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br J Cancer. avr 2001;84(Suppl 1):3-10.
54. Nicole Casadevall. Nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse. Hématologie. 2006;12(Supplément 3):44-8.
55. Kaneko H, Katoh T, Hirano I, Hasegawa A, Tsujita T, Yamamoto M, et al. Induction of erythropoietin gene expression in epithelial cells by chemicals identified in GATA inhibitor screenings. Genes Cells. nov 2017;22(11):939-52.
56. Chen T-L, Chiang Y-W, Lin G-L, Chang H-H, Lien T-S, Sheh M-H, et al. Different effects of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin on erythropoiesis. Stem Cell Res Ther. 2 mai 2018;9.
57. Hermine O, Maciel Th, Moura I. Quel pourrait être le futur de la prise en charge de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique ? Néphrologie & Thérapeutique. juin 2017;13(6):6S7-10.
58. Beguin. Comment évolue la prescription de produits sanguins ? La revue du praticien. 20 janv 2009;59:2.
59. Drüeke TB, Massy ZA. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Mortality. JASN. juin 2019;30(6):907-8.
60. Scotte F, di Palma M. Les soins de support générateurs d'effets indésirables. Paradigmes à résoudre Primum non nocere... :6.
61. Netgen. L'érythropoïétine : physiologie et usage clinique. Revue Médicale Suisse.
62. Balleari E, Filiberti RA, Salvetti C, Allione B, Angelucci E, Bruzzone M, et al. Effects of different doses of erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes: A propensity score-matched analysis. Cancer Med. 27 oct 2019;8(18):7567-76.

63. Biboulet P, Motais C, Pencole M, Karam O, Dangelser G, Smilevitch P, et al. Preoperative erythropoietin within a patient blood management program decreases both blood transfusion and postoperative anemia: a prospective observational study. *Transfusion*. août 2020;60(8):1732-40.
64. HAS. Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire du NEORECORMON (epoetin beta) dans le traitement de l'anémie du patient traité pour une infection du virus de l'hépatite C. févr 17, 2010 p. 6.
65. Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. *Int J Hematol*. janv 2018;107(1):31-43.
66. Chatagner A, Hüppi PS, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S. Érythropoïétine et neuroprotection. *Archives de Pédiatrie*. sept 2010;17:S78-84.
67. Schneider M. Érythropoïétine et neuroprotection chez l'homme. *Oncologie*. août 2005;7(5):407-10.
68. Novak BL, Force RW, Mumford BT, Solbrig RM. Erythropoietin-Induced Hypertensive Urgency in a Patient with Chronic Renal Insufficiency: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. févr 2003;23(2):265-9.
69. Guan X-Z, Wang L-L, Pan X, Liu L, Sun X-L, Zhang X-J, et al. Clinical Indications of Recombinant Human Erythropoietin in a Single Center: A 10-Year Retrospective Study. *Front Pharmacol*. 24 juill 2020;11:1110.
70. LEBRETON Aurélien. Thromboses, traitements antinéoplasiques et facteurs de croissance hématopoïétiques. *Horizons Hémato*. juin 2017;7(2):26.
71. Padhi S, Behera G, Pattnaik S, Das P, Adhya A, Patra S. Acquired pure red cell aplasia following recombinant erythropoietin (darbepoetin-alfa) therapy. *Indian J Nephrol*. 2020;30(2):113.
72. Kaur KK, Allahbadia G, Singh M. Future plans of Treating a Case of Acquired Pure Red Cell Aplasia Secondary to Autoimmune Causes Resistant to Combination of Cyclosporine and Corticosteroid. 2020;9.
73. Commission Européenne. Résumé des caractéristiques du produit et notice : ARANESP. 2001.

**Titre de la Thèse:**

Utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse : Etude de vie réelle chez 80 patients atteints de syndromes myélodysplasiques suivis à l'Oncopole de Toulouse .

**Titre de la Thèse en Anglais:**

Use of erythropoiesis stimulating agents: Real life study in 80 patients with myelodysplastic syndromes followed at the Oncopole of Toulouse.

**Résumé:**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent la première hémopathie du sujet âgé de plus de 65 ans. Il s'agit d'un groupe hétérogène de syndromes caractérisé par une hématopoïèse inefficace responsable d'une ou plusieurs cytopénies sanguines et d'un risque variable de transformation en leucémie aigüe myéloïde (LAM). Le traitement de l'anémie est donc primordial dans les SMD. Dans les SMD de faible risque (SMD LR), l'anémie répond généralement à un traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).(2) La réponse au traitement est définie selon les critères de l'IWG (International Working Group) (3). Ils permettent d'obtenir des taux de réponses de 40 à 60% avec une diminution des besoins transfusionnels, une réponse érythroïde ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients (5–7).A ce jour, il n'existe pas de consensus d'utilisation des ASE. De nombreuses études ont été réalisées dans le cadre d'essais cliniques. Pour cela, une étude de vraie vie est nécessaire. L'analyse rétrospective d'une cohorte de 80 patients vus en consultations à l'IUCT-Oncopole a pour objectif de décrire la prescription d'ASE dans les SMD LR.

Myelodysplastic syndromes (MDS) are the most common haematological disease in people over 65 years of age. It is a heterogeneous group of syndromes characterised by inefficient haematopoiesis responsible for one or more blood cytopenias and a variable risk of transformation into acute myeloid leukaemia (AML). The treatment of anaemia is therefore of primary importance in MDS. In low-risk MDS (LR MDS), anaemia usually responds to treatment with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs).(2) Response to treatment is defined according to the International Working Group (IWG) criteria (3). They allow response rates of 40-60% to be achieved with a reduction in transfusion requirements, an erythroid response and an improvement in patients' quality of life (5-7).To date, there is no consensus on the use of ESAs. Numerous studies have been conducted in clinical trials. For this, a real-life study is needed. The aim of this retrospective analysis of a cohort of 80 patients seen in consultations at the IUCT-Oncopole is to describe the prescription of ESAs in LR MDS.

**Mots-clés:** Syndromes Myélodysplasiques, Erythropoïétine, Agents stimulant l'érythropoïèse, IWG, Leucémie aigüe myéloïde.