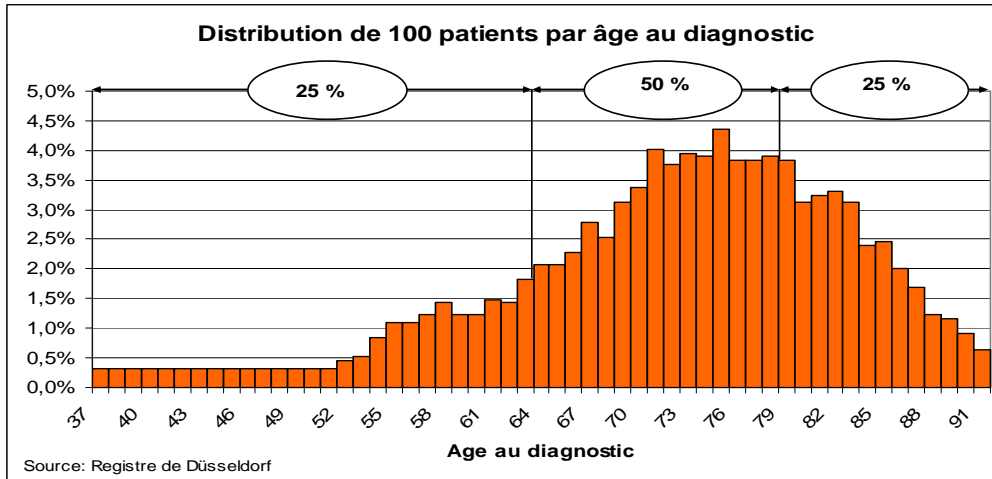




## « Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901



### Connais-toi toi-même, connaissons-nous nous-mêmes.

Cette figure montre l'éventail des âges auxquels la maladie est diagnostiquée. Une fois sur deux c'est entre 65 et 79 ans, mais un quart des patients a au moins 80 ans et un quart moins de 65 ans. Trois fois sur quatre, les personnes sont donc déjà retraitées, mais pour les autres une question professionnelle peut se poser. Et aussi des questions familiales : avoir des enfants, élever des enfants etc.

Notre but est d'aider chacun à mieux faire face à sa maladie, en étant mieux informé sur elle, sur les traitements habituels, sur les expérimentations en cours. C'est nécessaire car la myélodysplasie est une pathologie plurielle, multiforme, dont on ne parle généralement qu'en y ajoutant un s. Un registre des patients est en cours d'élaboration par le GFM (Groupe francophone des myélodysplasies), qui nous aidera à mieux nous connaître et à mieux répondre à vos attentes.

Ce Bulletin nous permet de confronter notre expérience et nos interrogations à celles des autres. C'est le but des témoignages où quelques uns d'entre nous se racontent, mais c'est aussi celui d'articles de contenu scientifique qui font le point dans ce numéro sur la diversité du groupe des patients et sur la diversité des traitements à envisager pour l'avenir.

Aidez-nous à mieux savoir qui nous sommes en nous adressant vos témoignages, en participant à nos réunions et en étant présents à notre prochaine Assemblée Générale, à Paris, le 16 mai 2009.

CCM

### ENQUETE TRANSVERSALE SUR LES SMD EN FRANCE

Les données démographiques sur les SMD (syndromes myélodysplasiques) sont rares. Afin de décrire la démographie et les modalités thérapeutiques des SMD au temps présent, le GFM a mené, avec le support du laboratoire Amgen, une enquête transversale « balayant » l'ensemble des patients avec un SMD ayant été pris en charge en milieu hospitalier au cours de la semaine du 28/1 au 3/2/2008. 907 patients ont été inclus par 74 centres du GFM.

#### Caractéristiques des patients

L'âge médian était de 74 ans avec 22% de moins de 65 ans et 26% de plus de 80 ans.

Les SMD étaient repartis selon la nomenclature de l'OMS :

- ✓ Anémie réfractaire (AR) 31%,
- ✓ AR sidéroblastique 16%,

- ✓ Syndromes 5q- 5%,
- ✓ AR avec excès de blastes inférieur à 10% (AREB-1) 19%,
- ✓ AR avec excès de blastes supérieur à 10% (AREB-2) 17%,
- ✓ Non classés 12%.

82% des patients avaient un caryotype, ce qui représente un fort taux de réalisation de cet examen pronostique capital.

Les SMD de faible risque (score IPSS bas ou intermédiaire-1) représentaient 72% de la population.

Le secteur ambulatoire (consultation, hôpital de jour, Etablissement français du sang) accueillait 80% des patients au moment de l'enquête. Cependant 40% des patients avaient été hospitalisés au cours des six derniers mois.

### **Traitement de l'anémie**

Deux tiers des patients avaient une hémoglobine inférieure à 10 g/dL et 40% de l'ensemble de la population étaient transfusés à la fréquence médiane de 2 culots globulaires (CG) par mois. Le taux de l'EPO endogène était en général bas au diagnostic (valeur médiane 59 unités internationales par litre).

80% des patients recevaient un traitement de l'anémie :

- ✓ des transfusions de CG dans 65% des cas,
- ✓ des agents stimulant l'érythropoïèse dans 40% des cas,
- ✓ 25% des patients étaient transfusés au cours du traitement par agent stimulant.

Les agents stimulants étaient l'EPO  $\alpha$  ou  $\beta$  (Eprex®, Neorecormon®) trois fois sur dix ; la darbepoétin (Aranesp®), sept fois sur dix ; en association avec le G-CSF, deux fois sur dix.

Le taux de réponse aux agents stimulants était de 52% et les facteurs prédictifs de réponse étaient le taux endogène d'EPO bas, l'absence de besoins en transfusion, l'IPSS faible ou intermédiaire-1 et le caryotype favorable. De ce fait, les patients avec un SMD de faible risque étaient traités plus souvent par agent stimulant. Néanmoins, 46% des patients avec un IPSS haut ou intermédiaire-2 bénéficiaient de ce traitement. Le type d'agent (EPO  $\alpha$  ou  $\beta$  ou darbepoétin) n'était pas prédictif de réponse.

Un traitement chélateur du fer était administré chez un quart des patients transfusés, la desferrioxamine (Desferal®) et le deferasirox (Exjade®) dans, respectivement, un tiers et deux tiers des cas. Le traitement chélateur était

proposé plus souvent aux patients avec IPSS faible ou intermédiaire-1.

### **Traitement des autres cytopénies**

60% et 80% des patients avaient respectivement des polynucléaires neutrophiles inférieurs à  $1.800/\text{mm}^3$  et des plaquettes inférieures à  $100.000/\text{mm}^3$ .

11% des patients neutropéniques recevaient du G-CSF, surtout en prophylaxie.

Les patients thrombopéniques étaient traités par transfusion, androgènes ou AMG531 (Romiplostim) dans, respectivement, 26%, 4% et 0.5% des cas.

### **Autres traitements et effets de l'âge**

La chimiothérapie intensive et l'allogreffe étaient utilisées chez seulement 11% et 2% des patients respectivement, essentiellement chez les patients de moins de 65 ans.

10% des patients étaient traités avec des agents hypométhylants (5'azacytidine et decitabine). Cependant, les patients de plus de 80 ans bénéficiaient rarement des traitements hypométhylants et étaient traités plus fréquemment avec des agents stimulant l'érythropoïèse (EPO recombinante ou darbepoétin).

Les patients de plus de 80 ans avaient par ailleurs plus souvent un caryotype normal et étaient plus souvent anémiques et transfusés. À l'opposé, les patients de moins de 65 ans avaient plus souvent une monosomie 7, un caryotype défavorable et étaient plus souvent thrombopéniques et neutropéniques.

Le score IPSS et le pourcentage de blastes médullaires n'étaient pas corrélés avec l'âge.

En conclusion, cette étude transversale a permis une meilleure connaissance de la gestion des SMD sur le terrain en début 2008. Elle montre entre autres que seule une minorité des patients avec un SMD bénéficie d'un traitement spécifique et que les transfusions représentent plus de 40% des visites et séjours à l'hôpital d'un patient avec un SMD.

Dr. Charikleia Kelaidi (GFM)

### **Réunion à Paris**

*Le 9 février 2009 une réunion patients-médecins a été à organisée à Paris avec les Drs. François Dreyfus et Dominique Vassilieff (GFM). Un compte rendu de cette réunion paraîtra bientôt sur le site internet de l'association.*

## **DEUX TEMOIGNAGES**

### **Myélodysplasies, maladies professionnelles**

Agée de 45 ans, ayant une activité professionnelle et porteuse d'une SMD, je ne trouve aucun interlocuteur : hématologue, médecin du travail ou médecin généraliste qui puisse m'aider, m'aiguiller afin d'ouvrir une procédure en maladie professionnelle. Chacun de ces spécialistes de la santé se renvoie le dossier et rien n'avance. Je ne sais pas comment procéder pour obtenir un certificat de maladie professionnelle, premier élément à produire pour poursuivre vers la procédure de déclaration de maladie professionnelle.

Chimiste de formation, aucun médecin ne s'engage à déclarer que tel ou tel produit, ou famille de produits, que j'ai manipulés puisse être à l'origine de la maladie. Dans le cas des SMD, aucune épidémiologie n'a été envisagée et aucune étude n'est effectuée chez les sujets « jeunes ». Je crois que c'est un thème de recherche qui devrait être étudié dans les années à venir. Nous pouvons le suggérer à nos spécialistes du GFM.

En parallèle, je suis confrontée au fait que la déclaration de maladie professionnelle doit être établie par le malade, donc moi. Cet élément me gêne énormément, car exerçant une activité professionnelle je crains la réaction de mon employeur devant la déclaration de maladie professionnelle. Automatiquement, le dernier employeur sera le premier à subir l'enquête de la part du médecin conseil ou autre spécialiste de l'administration. Bien que ce soit un droit du salarié, je n'ai pas encore pris la décision d'aller plus loin dans ma recherche de trouver un interlocuteur. A l'instar du dossier amiante (qui a mis plusieurs dizaines d'années à être reconnu comme maladie professionnelle), il y a énormément de travail à fournir pour faire reconnaître les SMD et je pense qu'il faudra beaucoup d'opiniâtreté et de lutte pour voir un jour aboutir ce type de dossier.

Je vais m'attacher, dans les années à venir, à chercher les moyens de faire progresser mon cas tout en préservant mes rapports avec l'ensemble des professionnels concernés : spécialistes de la santé, spécialistes de l'administration, contrôleurs et employeurs.

Chantal

### **Histoire assez optimiste d'une myélodysplasie**

#### Mai 2007

Je suis hyperactive, avec des difficultés de concentration, je cours comme un lapin et parais « infatigable », mais par hasard je découvre que mon hémoglobine est à 9, puis 9,7 une semaine après, que mes globules rouges et blancs sont très bas et mes plaquettes très élevées.

#### Juin 2007

Prise de moelle associée à l'annonce des transfusions. Et sur ma question « Après ? » la sentence : « Ça se termine en leucémie aigüe. » Verdict, trois semaines après, que je suis effectivement 5q - .

#### Juillet 2007

Première transfusion, début de l'Aranesp 500 jusqu'en mai 2008. Les transfusions se rapprochent jusqu'à 2 culots par quinzaine, l'Aranesp a été doublé, la ferritine dépasse 1100 mg. La fatigue varie au rythme des transfusions, je souffre de crampes très douloureuses (N.B. le CUPRUM améliore mon état).

#### Mai 2008

Début du Revlimid 5 mg. Le Professeur Dreyfus me parle de grande fatigue, j'ai peur de la dépendance, deux membres de l'association me rassurent. « La fatigue ne vous clouera pas au lit ». Merci à elles. A cette dose je ne ressens rien de plus, pas d'amélioration, je continue les transfusions.

#### Juillet 2008

Revlimid 10 mg. et miracle, après une semaine de grosse fatigue, l'hémoglobine remonte et plus de transfusions.

#### Novembre 2008

Ca marche toujours : ma formule sanguine est quasi normale, je n'ai que des coups de fatigue occasionnels, je me concentre un peu mieux. J'ai juste quelques problèmes intestinaux. Je suis comment avant. Je fais des projets ! Il paraît que cela peut durer. Une ombre au tableau, si la Sécurité Sociale ne rembourse plus, mes économies ne me paieront pas beaucoup de boîtes à 5 440,44 € (21 gélules, traitement pour un mois) !!

Nicole A.

## **LES ESSAIS THERAPEUTIQUES DU GFM**

Au cours de la réunion du GFM (Groupe francophone des myélodysplasies) du 23 octobre 2008, le professeur Pierre Fenaux a dressé un état de la recherche en cours ou en projet sur les traitements des diverses formes de la maladie.

Pour les myélodysplasies de faible risque, le traitement le plus courant de l'anémie utilise l'EPO, qui fait augmenter le taux d'hémoglobine et fait gagner des années de survie (voir la note dans notre dernier Bulletin, suite au congrès de Toulouse). Un essai en cours recherche des critères de succès plus concrets en appréciant la qualité de vie des patients à travers un questionnaire et en mesurant leurs performances physiques lors de tests d'effort. L'avis et la vie des patients sont ainsi mis au centre de cet essai, ce qui est une bonne chose de notre point de vue.

Toujours pour les myélodysplasies de faible risque, le problème se pose de celles où l'EPO ne fait pas ou ne fait plus d'effet. Deux essais sont envisagés, où l'EPO serait associé à d'autres médicaments pour créer un effet potentialisant par la combinaison de l'EPO à l'azacitidine (Vidaza) à faible dose d'une part, de l'EPO à la lénalidomide (Revlimid), un anticancéreux très proche de la thalidomide, d'autre part. Ces deux essais pourraient ouvrir des solutions à ceux qui ne répondent pas à l'EPO quand elle est administrée seule et doivent recourir à des transfusions sanguines plus ou moins fréquentes.

Pour les myélodysplasies de risque élevé, le traitement de référence est désormais l'azacitidine (Vidaza). L'azacitidine est un antimétabolite, c'est-à-dire une variété de chimiothérapie anticancéreuse. La recherche devrait désormais s'orienter vers des combinaisons associant le Vidaza à d'autres médicaments pour accroître l'efficacité du traitement de base. Quelle combinaison ? A voir, par des essais conduits en parallèle sur Vidaza+Revlimid, ou Vidaza+acide valproïque (Dépakine), ou Vidaza+SAHA (Vorinostat), ou Vidaza+arsenic trioxyde (ATO). L'association qui se révélerait la plus efficace serait retenue par la suite comme pratique recommandée.

Enfin selon la même logique développée pour les myélodysplasies de bas risque, la recherche doit s'attacher à définir, pour les hauts risques, le traitement qu'il faut substituer à l'azacitidine

(Vidaza) lorsque celle-ci ne fonctionne pas ou ne fonctionne plus. Des essais sont en cours ou envisagés, l'un avec la Clorofabine (autre antimétabolite), l'autre avec une combinaison de SAHA (Vorinostat) et de cytarabine (Aracytine) à faible dose (autre antimétabolite).

On appréciera la logique qui préside au développement des recherches thérapeutiques du GFM. Les traitements des myélodysplasies ont en commun de n'être efficaces que sur une fraction des patients et pour une durée limitée (même si ce peut être plusieurs mois, voire plusieurs années). La stratégie consiste donc à identifier les traitements qui réussissent auprès de la plus grande fraction de patients et pour le plus long temps possible (l'EPO pour les faibles risques, le Vidaza pour les risques élevés), puis à chercher des substituts pour les patients qui ne bénéficient pas des effets positifs de ces traitements ou qui n'en bénéficient plus, la réponse positive ayant cessé. Cette stratégie a pour nous le grand mérite de la lisibilité et le souci de faire partager le progrès médical par le plus grand nombre.

P.Festy

### **Appel aux témoignages**

*Si vous souhaitez rédiger un texte sur votre vécu de personne atteinte d'une myélodysplasie ou de proche d'une personne atteinte d'une myélodysplasie, prenez contact avec l'association par lettre, par téléphone ou par courriel.*

**Pour tout renseignement sur les informations présentées dans ce bulletin, et pour toute question concernant les activités de CCM, prière de contacter CCM :**

#### **Courrier au siège social :**

Association CCM  
19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

#### **Appels permanence téléphonique :**

06 37 22 79 87 (le jeudi de 15 h à 19 h)

#### **Courrier électronique :**

associationccm@yahoo.fr

#### **Site Internet :**

<http://assoc.orpha.net/CCM>

Association CCM

Président : Patrick Festy  
Vice-présidente : Sarah Jenny  
Secrétaire : Nicole Béquart  
Trésorière : Chantal Magner