



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES MYELODYSPLASIES EDIMBOURG (18-21 MAI 2011)

Un congrès international s'est tenu en Ecosse, sur l'initiative de la *MDS Foundation* américaine, réunissant un large panel des spécialistes des myélodysplasies. Le Professeur François Dreyfus rend compte à l'ensemble des adhérents des principales avancées médicales enregistrées à cette occasion.

Pour faciliter la lecture du texte, nous y avons inséré deux encadrés qui explicitent des points de terminologie scientifique.

COMPREHENSION DE LA MALADIE

Les techniques d'exploration de l'ADN se développant, de nombreux gènes anormaux ont été mis en évidence chez les patients atteints de myélodysplasie (TET2, ASXL1, EZH2, AML1, DNMT3, c-CBL, ...). Plus de 60 % des patients présentent plus de deux anomalies. Certains de ces gènes ont une fonction connue, d'autres ont un rôle qui reste à définir. Dans leur grande majorité ils interviennent dans le métabolisme de la cellule. L'atteinte d'un ou de plusieurs d'entre eux chez un même patient perturbe l'équilibre cellulaire, entraînant une évolution plus agressive de la maladie.

Le congrès s'est aussi intéressé à d'autres gènes, dont la fréquence est très élevée dans certaines catégories de patients (notamment ceux souffrant d'anémie sidérolastique). Leurs mutations interviennent dans une autre fonction cellulaire fondamentale : la fabrication de l'ARN messager, qui établit un lien entre le gène, dans le noyau de la cellule, et la fabrication de la protéine, dans le cytoplasme. La fonction de ces gènes, si elle est connue, est encore à préciser dans l'apparition de la maladie et son évolution.

La souris est un excellent modèle pour définir les fonctions des gènes des mammifères, car elle présente de grandes similitudes génétiques, immunologiques, reproductives, physiologiques et pathologiques avec l'homme. Un modèle de myélodysplasie chez la souris a été présenté à Edimbourg. A partir de telles expérimentations, on peut espérer une évaluation du rôle de certains gènes dans l'apparition de la maladie et

l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

LE DIAGNOSTIC

La cytologie (étude des cellules et de leurs propriétés morphologiques, biochimiques, fonctionnelles) est la pierre angulaire du diagnostic. Mais de nombreuses équipes manquent de fiabilité dans ce domaine ; elles ont des difficultés à faire un diagnostic et surtout à caractériser le type de myélodysplasie dont le patient est atteint. D'où un débat provocateur où certains ont demandé la disparition des examens cytologiques. Heureusement la France est dotée d'équipes performantes qui laissent en dehors de ce type de discussion.

La cytométrie permet de décrire un grand nombre de cellules, du sang ou de la moelle, de reconnaître leur taille et l'expression de protéines à leurs membranes, de caractériser au mieux les lignées rouge, blanche ou plaquettaire. Les anomalies de forme ou d'expression des protéines non seulement permettent de reconnaître un SMD et de le distinguer d'une anomalie qui n'a rien à voir avec cette pathologie, mais aussi de prévoir quels patients vont présenter une réponse à l'Epo ou au Vidaza et de préciser le pronostic après la greffe de moelle allogénique. Cette technique va clairement se développer dans le futur.

Quelques notions de biologie

L'information génétique, essentielle à la construction et au fonctionnement de la cellule, se trouve principalement dans le noyau de celle-ci. Elle est la même dans toutes les cellules, qui la copient à chaque division cellulaire. L'expression de cette information est spécifique selon la fonction et le rôle de la cellule.

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est le support de l'information génétique. Il est constitué de deux chaînes enroulées en double hélice. Ces deux brins sont l'assemblage de molécules élémentaires : les nucléotides.

Les ADN sont les plus grosses molécules du monde vivant : l'ADN d'une cellule humaine, totalement déroulé, mesure 2 mètres de long.

L'ADN enroulé et associé à des protéines, les histones, forme les chromosomes.

Un alphabet unique à 4 lettres. Un gène est un fragment d'ADN qui comprend la séquence codant pour une protéine. L'ADN peut être vu comme un long texte rédigé à l'aide de quatre lettres qui sont les quatre bases : A, T, C, G. L'information génétique dépend de l'ordre des bases, c'est la **séquence** de l'ADN.

Ces bases sont complémentaires deux à deux. Leurs liaisons sont les échelons de la molécule d'ADN. Cette complémentarité est également conservée lors de la **réplication** de l'ADN.

La synthèse d'un ARN messager. L'ADN est situé dans le noyau. La synthèse des protéines a lieu dans le cytoplasme. Pour assurer la liaison entre les deux, il y a synthèse d'ARN messager (acide ribonucléique). La synthèse d'ARN à partir d'ADN résulte de la **transcription**.

L'ARN messager est constitué comme l'ADN par l'enchaînement de nucléotides, mais avec une seule chaîne de nucléotides (simple brin).

L'ARN messager transporte dans le cytoplasme l'information qu'il porte. Il sert de matrice à la production de protéines. C'est la **traduction**.

Un dictionnaire d'assemblage. Une protéine est formée par un enchaînement précis d'acides aminés. De leur ordre dépendent les propriétés de la protéine. L'alphabet à 4 lettres de l'ARN messager permet de composer les mots codant les 20 acides aminés. C'est le code génétique.

Il ressort du texte du Pr Dreyfus qu'un gène ayant subi une mutation provoque la production d'une protéine anormale, celle-ci perturbant le fonctionnement de la cellule.

Source : <http://www.gnis-pedagogie.org/>

LE PRONOSTIC

L'établissement du score IPSS est un élément important du pronostic des patients atteints de myélodysplasie. L'IPSS date de 1997 ; il s'appuie sur trois critères (le nombre de cytopénies, le % de blastes et les anomalies cytogénétiques). Depuis lors, la classification cytologique a été modifiée et des anomalies cytogénétiques rares ont vu leur pronostic précisé. D'où une nouvelle classification pronostique IPSS révisée, grâce à une étude portant sur plus de 6000 patients.

Aux quatre sous-catégories anciennes (Faible, Intermédiaire 1, Intermédiaire 2 et Elevée), la nouvelle classification va en substituer cinq. Une catégorie de très haut risque a été créée. D'autres facteurs affectant la survie (l'âge et le taux des LDH) ou la transformation en leucémie (comme la myélofibrose et la ferritine) ont été rajoutés. Cette classification sera évolutive et, compte tenu de sa complexité, un programme informatique aidera les médecins à calculer le score.

TRAITEMENT DES FAIBLES RISQUES

De nombreuses présentations écrites ont traité de la surcharge en fer, soit au diagnostic, soit au cours des transfusions. Le rôle de la chélation par Exjade a été souligné, en termes d'efficacité et de prévention de la toxicité hépatique et cardiaque. Il existe encore des points à éclaircir sur le rôle d'Exjade dans le recul de l'anémie et l'amélioration du taux d'hémoglobine. Ce chélateur peut agir indépendamment du fer sur la stimulation de la production des globules rouges. Une séance entière a été consacrée au syndrome 5q- et le rôle du Revlimid a été souligné. Les facteurs de réponses simples ont été confirmés, comme l'absence de transfusion préalable au traitement et un nombre de plaquettes supérieur à 100 ou 150 000. Au plan biologique, la mutation d'un gène intervient sur la prolifération des cellules : la p53. Son expression importante au niveau de la moelle des patients porteurs de 5q- semble être un critère majeur de résistance au Revlimid. Même si, pour certaines équipes, le traitement par le Revlimid n'infléchit pas l'évolution de la maladie, il améliore la qualité de vie des patients en supprimant dans 70% des cas le recours à la transfusion.

Plusieurs questionnaires sont à l'étude pour connaître et quantifier la qualité de vie des patients. La plupart comportent des questions simples sur comment se passe la vie de tout les jours. Ils sont facilement utilisables, mais imparfaits. Le meilleur pourrait se résumer à la

question « comment vous sentez vous ? ». Le Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) a actuellement une étude sur le thème de la qualité de vie et des moyens simples qui servent à la quantifier.

LDH ? Lactate DesHydrogénase

Cette enzyme augmente dans le sang en cas de souffrance d'un organe. Une élévation du taux de LDH accompagne fréquemment la progression d'une myélodysplasie vers une forme de risque accru. Différents mécanismes pourraient expliquer cette association. Il pourrait se produire un renouvellement accéléré et une dégradation des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse, la rate et d'autres tissus. Ce pourrait être aussi le résultat d'une hématopoïèse inefficace (ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu des différentes cellules sanguines). Toutefois, la base biochimique exacte d'un accroissement de la LDH chez les patients dont la myélodysplasie s'aggrave reste inconnue.

Source : F. Wimazal et alii.- *Annals of Oncology* 19: 970-976, 2008

TRAITEMENT DES HAUTS RISQUES

Le Vidaza est le médicament de référence. Plusieurs schémas d'administration sont testés : 5 jours ou 10 jours, sans que cela entraîne une conviction profonde sur leurs efficacités respectives.

Amélioration des résultats

Des associations avec le Vidaza ont été présentées. Certaines n'apportent aucun bénéfice (Vidaza et acide valproïque ; Vidaza et Entinostat), d'autres au contraire augmentent le taux de réponse (associations Vidaza et Revlimid ou Vidaza et Vorinostat). Ces études sont préliminaires mais encourageantes. Le GFM a débuté des études d'associations avec le Vidaza qui sont en cours

D'autres médicaments sont testés. Le plus avancé est la Clofarabine qui donne des résultats très intéressants chez des patients qui sont en échec de Vidaza. Sa toxicité hématologique est acceptable. La encore il faut attendre des résultats à plus long terme pour confirmer.

De nombreux autres traitements sont en expérimentation, témoignant d'un intérêt croissant de l'industrie pour les SMD.

La greffe

C'est un traitement qui s'adresse encore à une minorité car les patients atteints de

myélodysplasie ont en moyenne près de 70 ans ; ils ont souvent des pathologies associées et la toxicité de la greffe reste importante. Les greffes à conditionnement atténué (dites aussi minigreffe, par opposition aux greffes précédées d'un traitement anti-tumoral lourd) permettent de limiter cette toxicité, mais il semble que le risque de rechute s'en trouve accru.

De nombreuses questions persistent :

- Que faire avant la greffe : Vidaza ou chimiothérapie conventionnelle ?
- Quel conditionnement de greffe faut-il privilégier ? Dans l'idéal, il doit être efficace sur la maladie et peu toxique.
- Que faire après la greffe ? vaccination ? Vidaza ? Des études sont en cours.
- Faut-il greffer d'emblée les hauts risques ou faut-il faire un traitement préalable

La multiplicité des questions fait que seules des études internationales pourront y répondre. Le GFM est déjà très impliqué dans ces études et dans la tenue du registre des myélodysplasies. Celui-ci a été transmis aux Etats-Unis ; il a servi à redéfinir la classification IPSS et a précisé la place de la greffe dans les hauts risques

*

En conclusion, un congrès ensoleillé (ce qui semble rare à Edimbourg) et dynamique. Les échanges furent très nombreux. Le GFM a été présent sur de nombreuses études et a l'ambition d'établir des collaborations avec les groupes italien et allemand. Cette politique permettra de confronter plus d'idées et de répondre plus vite à des questions sur les traitements.

Pr François Dreyfus,
Groupe hospitalier Cochin-St Vincent de Paul

Pour tout renseignement sur ce bulletin, et pour toute question concernant 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://www.myelodysplasies.org>

Association CCM

Président : Patrick Festy
Vice-présidente : Sarah Jenny
Secrétaire : Nicole Béquart
Trésorier : Pascale Elyn

TEMOIGNAGE

Paul Boucheron a été diagnostiqué en 2003 pour une anémie sidérolastique, qui se traduit par un déficit en globules rouges, une thrombocytose (excès du nombre de plaquettes) et une splénomégalie (augmentation du volume de la rate).

Son anémie ayant entraîné un important besoin transfusionnel, Paul Boucheron mène une action depuis plusieurs années en faveur du don de sang. Il rejoint ainsi les préoccupations de Roger Picamal, dont nous avons publié le témoignage dans ce sens dans le précédent numéro de notre Bulletin.

CCM rejoint volontiers le combat de ses deux adhérents, en soutenant les initiatives de l'Établissement français du sang.

Symptômes :

Début 2002, je ressens une fatigue qui se précise de mois en mois.

En juin 2003, j'en parle à mon médecin généraliste qui me fait pratiquer une échographie puis un scanner abdominal.

Les résultats sont satisfaisants.

La fatigue persiste et il décide de m'envoyer au service d'hématologie du CHU de Limoges fin juillet 2003 pour des examens dont un prélèvement de moelle osseuse.

Début août, le diagnostic est fait. Il m'est annoncé avec tout le tact souhaitable :

Thrombocytose associée à une splénomégalie.

C'est le choc malgré les paroles apaisantes.

Ces termes médicaux sont pour moi de l'hébreu et je comprends bien qu'une page de ma vie se tourne et que j'entre dans un monde inconnu.

J'ai déjà traversé plusieurs épreuves dont la principale date de 1993 avec un triple pontage coronarien.

Conclusion :

La thrombocytose a régressé en 2004/2005.

L'anémie est toujours présente et mon état général reste stable grâce à l'apport transfusionnel régulier (2 à 3 fois par mois).

La ferritine ayant notablement augmenté, (elle se situe dans une fourchette de 4500 à 5500 ng/ml) avec des prises d'Exjade, de 1 g/jour. Au-delà, c'est l'intestin qui ne supporte pas.

Généralement, je suis transfusé avec une hémoglobine comprise entre 8,5 et 9,5 g/dl.

Cela fait donc 6 ans que je suis transfusé régulièrement. J'en profite pour remercier tous les donneurs pour leur générosité en espérant

que de nouveaux donneurs viennent renforcer leurs rangs.

Qualité de vie :

J'ai constaté que lors de mes deux périodes difficiles en 1993 et 2003, j'avais vécu les mois précédents des épreuves morales perturbatrices.

- Sur le plan professionnel c'était le début d'agitations stressantes, restructurations... ce qui est aujourd'hui d'actualité.
- Après mes pontages, l'équipe médicale nous avait prévenus que sur le plan familial, je deviendrais très exigeant. Cela s'est vérifié et nous a conduits à une séparation de plusieurs années.

Aujourd'hui nous avons repris la vie commune, mais le stress et les épreuves ne sont-elles pas souvent des éléments déclencheurs de maladies ?

Dans les moments de solitude et même aujourd'hui, je m'efforce de positiver, d'avoir des projets (modestes), pour vivre du mieux possible ; simplement revivre par la pensée des souvenirs agréables : des plages et des bords de mer. Cela peut valoir des médicaments.

Paul Boucheron.

LES PATIENTS ANGLAIS ET LE VIDAZA

Les patients du Royaume Uni atteints de myélodysplasie sont regroupés au sein de l'association *MDS UK Patient Support Group*, dont nous pouvons suivre les activités sur le site <http://www.mdspatientsupport.org.uk/>

Nous y apprenons que, depuis le 17 février 2011, le traitement par Vidaza (azacitidine) a été enfin admis pour une prise en charge par le système de soins anglais, dans les cas de myélodysplasie de haut risque. C'est le résultat d'une longue bataille dont nous avons précédemment rendu compte, dans un article sur les aspects économiques de notre pathologie.

La victoire est importante pour les patients, mais on notera que les malades écossais, qui nous accueillaient à Edimbourg pendant le Symposium international des myélodysplasies, ne bénéficieront pas encore du traitement par Vidaza au même titre que leurs homologues anglais.

Avec le soutien institutionnel de

