



## « Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

### 12<sup>ÈME</sup> SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

*Les spécialistes des myélodysplasies se sont réunis à Berlin du 8 au 11 mai 2013, à l'initiative de la MDS Foundation. Le Professeur François Dreyfus, qui a participé à ce symposium, a rédigé un compte rendu destiné à permettre aux patients et leurs proches d'être informés sur les connaissances les plus récentes qui y ont été présentées.*

*Les progrès de la médecine sont autant de raisons d'espérer, mais ils font appel à des notions complexes, notamment en génétique. Le vocabulaire de la myélodysplasie publié dans les bulletins printemps et été 2012 pourra éclairer cette lecture, ainsi que quelques notions sur l'ADN dans le bulletin été 2011 (voir [www.myelodysplasies.org](http://www.myelodysplasies.org)). Nous y reviendrons.*

#### PHYSIOPATHOLOGIE ET APPLICATIONS PRATIQUES

De nombreuses présentations ont exposé les avancées sur les anomalies des gènes et leurs responsabilités dans le développement des myélodysplasies.

On distingue deux types de gènes :

Ceux qui sont anormaux et qui se retrouvent toujours au début de la maladie. Ce sont donc des gènes qui peuvent intervenir dans l'apparition de la maladie. Il est fondamental de caractériser au mieux leurs fonctions car c'est permettre le développement de nouveaux traitements. C'est le cas des gènes impliqués dans la régulation épigénétique (TET2, IDH1 et IDH2) ou dans la transduction du signal (ASXL1, P53).

Ceux qui apparaissent tardivement et qui sont souvent la première manifestation de l'évolution de la maladie vers une forme plus avancée ou vers une leucémie myéloïde aigüe (SETBP1, RUMX1).

Ces mutations sont détectées par différentes techniques qui ont des sensibilités très différentes. La plus performante est le séquençage du génome, mais elle est réservée à des laboratoires spécialisés et elle a un coût important. Par contre cette technique permet de mettre en évidence chez chaque patient plusieurs dizaines de gènes mutés.

Une technique intermédiaire, qui s'intéresse uniquement à une partie du génome, permet de mettre en évidence une moyenne de 11 mutations par patient. Elle représente probablement la solution du futur car ce sont les gènes les plus importants qui sont identifiés.

#### RÉGULATION ÉPIGÉNÉTIQUE

*La génétique renvoie à l'écriture d'un gène, l'épigénétique à sa lecture : un gène peut être lu différemment suivant les circonstances. Exemple: la méthylation de l'ADN (fixation d'un groupement méthyle sur la cytosine) au niveau des séquences régulatrices d'un gène peut rendre celui-ci silencieux c'est à dire empêcher son expression.*

Un autre intérêt de la découverte de gènes mutés serait de proposer une classification de la maladie indépendante de la cytologie classique et du caryotype<sup>1</sup>. Les tentatives actuelles ne permettent pas de se passer de la cytologie, qui reste la technique de référence, même si elle est parfois difficilement reproductible d'un laboratoire à l'autre.

<sup>1</sup> La cytologie génétique est l'étude des chromosomes qui constituent le matériel génétique des cellules. Elle aboutit à l'établissement du caryotype : la «carte d'identité génétique de la cellule». Le caryotype est le classement des 46 chromosomes humains selon des critères précis de taille et de morphologie. Son interprétation consiste à préciser le nombre et l'aspect normal ou non des chromosomes.

## TRANSDUCTION DU SIGNAL ET LA PROTÉINE P53

La transduction de signal désigne le mécanisme par lequel une cellule répond à l'information qu'elle reçoit, par des agents chimiques ou autres signaux.

« Un organisme est continuellement soumis à des stress, endogènes ou exogènes. Lorsque ces stress provoquent des lésions de l'ADN, ils peuvent être à l'origine de mutations conduisant à plus ou moins long terme au développement d'une tumeur. Afin de pallier de tels risques, la nature a mis en place des mécanismes extrêmement efficaces permettant de corriger les lésions de l'ADN ou d'éliminer les cellules trop endommagées. La protéine p53 joue un rôle central dans ces processus. Suite aux signaux engendrés par un stress, la protéine p53 est activée, elle peut alors agir en tant que facteur de transcription en stimulant l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués, entre autres, dans l'apoptose [mort cellulaire programmée], l'arrêt du cycle cellulaire ou la réparation de l'ADN. La protéine p53 protège ainsi l'organisme contre la propagation de cellules potentiellement tumorales. Ceci explique pourquoi cette protéine (ou une des voies conduisant à son activation) est retrouvée inactivée dans la presque totalité des tumeurs humaines, faisant de p53 le prototype des gènes suppresseurs de tumeur. »

(P. Drané et al. L'activation de la protéine p53, un événement déterminant de la réponse cellulaire aux radiations ionisantes, *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* - 2002 - vol.26 - n°3)

Sur le plan pratique, il faut prouver que ces anomalies de gènes sont un apport supplémentaire en tant que facteur pronostique. Dans cette optique, des colloques ont eu lieu, réunissant des acteurs spécialisés dans les mutations des gènes et ceux spécialisés dans l'immunologie ainsi que des responsables du score pronostique pour améliorer le score IPSS-R.

Deux avancées particulières sont des signaux basés sur la génétique ou l'immunologie :

La découverte d'un nouveau gène, BCOR, qui est un gène tardif traduisant une évolution de la maladie vers une forme plus agressive.

La mise en évidence d'un mécanisme défectueux au cours des myélodysplasies : une anomalie de la phagocytose, processus qui permet à l'organisme d'éliminer des cellules malades et qui ne fonctionne plus. Grâce à des techniques immunologiques on peut reconstituer en laboratoire ce mécanisme permettant l'élimination des cellules malades. Des essais chez l'homme doivent débiter prochainement.

Des techniques de surveillance des anomalies cytogénétiques ont été présentées par un groupe allemand. Ces techniques utilisent le sang pour visualiser de nouvelles anomalies du caryotype. Elles sont reproductibles et fiables. Elles permettraient de surveiller l'évolution de la maladie par des analyses du sang plus que de la moelle.

### La classification IPSS-R

Deux avancées ont été confirmées au cours de ce congrès :

A côté des facteurs classiques comme la cytogénétique, le pourcentage de blastes et le nombre et la profondeur des cytopénies, d'autres facteurs influencent la survie. Les deux plus importants sont le taux des LDH et le taux de ferritine.

Pour la plupart des traitements, la nouvelle classification IPSS-R donne des indications sur le taux de réponse, ce que ne donnait pas l'IPSS. C'est vrai pour les patients traités par Revlimid et pour le Vidaza.

## FACTEURS DE CROISSANCE ET TRANSFUSIONS

### Erythropoïétine (EPO)

Une large étude italienne de cohortes [groupe suivi au fil du temps] a testé le traitement par EPO chez des patients anémiques et de faible risque. Si cette étude retrouve le fait que 56% des patients répondent et que la survie est augmentée chez les répondeurs, le fait surprenant est que ces résultats ne sont observés que chez les patients qui ont une hémoglobine entre 8 et 10g/dl.

### Facteurs stimulant les plaquettes

Actuellement deux facteurs sont utilisables:

Romiplostine qui est actuellement en cours d'étude ; le taux de réponse est de 40% avec une tolérance correcte. Un point important est que la Romiplostine n'induit pas plus de leucémies par rapport à un groupe de patients qui ne prennent pas ce traitement.

Elthrombopag, qui se prend par la bouche et qui donne des taux de 80% de réponses, est testé par une équipe italienne. Le GFM va participer à cette étude, mais on peut imaginer des combinaisons de Vidaza et de facteurs plaquettaires pour diminuer le risque de thrombopénie au cours du traitement.

### *Chélation du fer*

Une revue générale a été faite sur l'intérêt d'une chélation du fer pour des taux de ferritine supérieurs à 1000 mg ou pour plus de 20 culots globulaires transfusés. Il a été souligné que les chélateurs du fer permettaient d'améliorer le rythme transfusionnel chez plus de 15% des patients transfusés.

### **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.*

Voir le bulletin de l'été 2011, aussi disponible sur votre site internet à [www.myelodysplasies.org](http://www.myelodysplasies.org)

Enfin le rôle d'un taux de fer trop élevé avant greffe a été souligné une fois de plus comme étant responsable de complications post greffe.

### **DEMETHYLANTS**

#### *Dans les faibles risques*

Comme premier traitement chez des patients anémiques, le taux de réponse est de 60% que ce soit avec le Vidaza ou la décitabine. La toxicité n'est pas nulle, avec une baisse parfois importante du chiffre des plaquettes et des neutrophiles, même si les doses de Vidaza et décitabine sont diminuées, grâce à une durée d'administration plus courte (5 jours au lieu de 7 pour la Vidaza),

La durée de la réponse dans ces études n'est généralement pas précisée, mais quelques études rapportent des durées de réponse de 16 mois.

Le GFM a préféré à cette approche thérapeutique, la mise sous Erythropoïétine en première intention. En cas de rechute sous EPO, les patients se voient administrer des cures de 5 jours de Vidaza complétées ou non par des injections d'érythropoïétine. Le taux d'indépendance transfusionnelle est alors de 17% sans différence selon que le Vidaza est complété ou non par l'EPO.

#### *Le traitement des hauts risques*

L'adjonction au Vidaza d'un autre médicament comme l'Idarubicine semble augmenter les résultats en termes de rémission. Cette étude préliminaire du GFM sera testée sur un nombre de patients plus important.

De très nombreuses autres combinaisons sont testées actuellement associant la vidaza et un autre médicament. Il est encore trop tôt pour juger de leurs efficacités. Deux études ont comparé la Vidaza et la décitabine: leur efficacité est identique en termes de taux de réponse et de survie.

#### *Le syndrome 5q-*

Il existe une discussion sur le fait que certains malades atteints de syndromes 5q- répondraient moins bien au Revlimid. Ces patients expriment dans leurs cellules au niveau de la moelle, une protéine mutée: la P53. Si les deux études confirment le moindre taux de réponse cytogénétique, l'une retrouve une progression plus rapide vers une leucémie ce que ne confirme pas l'autre.

Une revue générale confirme que le Revlimid est le traitement du syndrome 5q-

### **LA GREFFE DE MOELLE ALLOGENIQUE**

La greffe reste la seule technique qui permet de guérir d'une myélodysplasie. Les techniques de greffe à conditionnement atténué donnent entre 50 et 70% de bons résultats en fonction du type cytologique à la greffe.

*Pr François Dreyfus*

*Groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel Dieu*

### **ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ET RÉUNION PATIENTS-MÉDECINS, A PARIS, LE SAMEDI 5 OCTOBRE 2013**

*L'assemblée générale de l'association se tiendra à Paris le samedi 5 octobre 2013 (après midi). Cette réunion sera l'occasion de dialoguer non seulement entre nous mais avec des médecins spécialistes de notre pathologie, qui répondront à nos questions. Faites vivre votre association en participant à cette réunion et venez vous informer sur la myélodysplasie et ses traitements.*

*Vous trouverez des détails dans la feuille jointe à ce bulletin*

## **TEMOIGNAGE SUR LE DON DE MOELLE OSSEUSE**

*La greffe de moelle osseuse n'est possible qu'entre un malade et un donneur dont les caractéristiques biologiques sont aussi proches que possible. Les frères et sœurs qui ont reçu leur patrimoine génétique d'un même père et d'une même mère ont de bonnes chances d'être compatibles entre eux. Sinon, il faut se tourner vers les registres de donneurs anonymes. Dans le témoignage qui suit, une sœur raconte son expérience.*

### **Témoignage d'Anne**

Il y a une dizaine d'années, coup de tonnerre dans la famille! Ma sœur aînée, Marguerite, nous annonçait qu'elle était atteinte d'une maladie hématologique dont aucun de nous n'avait jamais entendu parler, une anémie réfractaire avec excès de blastes, et que les médecins envisageaient pour elle une greffe de moelle osseuse. Pour cela il lui fallait un donneur, mon autre sœur et moi avons été convoquées afin de tester la compatibilité HLA de nos cellules avec les siennes. Le verdict tombait un peu plus tard, si Elisabeth n'était pas compatible, je l'étais. Quel soulagement ! Mes parents avaient eu la bonne idée de faire un bébé médicament avant l'heure !

Mais voilà que ma sœur aînée décidait de se passer de mes services et de vivre sa vie toute seule, j'étais déçue mais j'encaissais.

Quelques années plus tard, Marguerite se retrouvait sans énergie, allongée des journées entières à ne pas pouvoir monter le moindre escalier, avec une transfusion sanguine tous les quinze jours. Elle finit alors par accepter la greffe et faire appel à mes services ; en retour j'exigeais d'elle une préparation impeccable, je surveillais ses prises de sang hebdomadaires et ses sorties afin qu'elle ne se mette pas en danger dans des lieux trop fréquentés, vu le nombre faiblard de ses globules blancs. Je voulais bien lui faire un don, mais en retour j'exigeais d'elle un triple A.

Le jour J arriva fin 2011, elle se retrouvait à l'hôpital dans sa bulle, après quelques jours de préparation, c'est moi qui m'y rendais aussi, dans l'unité de cytophérèse, après avoir reçu un traitement pour booster ma production de cellules souches sanguines. J'étais reliée à une machine, par laquelle mon sang transitait, et qui extrayait les cellules souches souhaitées. Afin de faciliter la fluidité de mon sang l'équipe médicale me préparait des bouillottes qu'elle plaçait sur mon bras. Ce fut ma première expérience de don de cellules souches et de bouillotte ... Je notais avec amusement que le matériel de haute technologie ne suffisait pas, il fallait y associer les bouillottes de nos grand-mères !

A la grande surprise de toute la famille, l'hospitalisation se passa sans le moindre incident, elle avait une pêche d'enfer et semblait avoir plus d'énergie que tous les visiteurs qui se succédaient avec leur tenue folklorique dans sa chambre bulle de l'hôpital. Trois semaines après elle sortait mais je la surveillais de près afin qu'elle garde son triple A. J'exigeais un usage intensif de la javel dans tous les lieux où elle se rendait, et veillais à ce qu'elle ne mange rien qui puisse être contaminé. Elle a respecté tous ses engagements et gardé sa note jusqu'au printemps dernier, où il y a eu un petit relâchement, elle a voulu reprendre ses anciennes habitudes et elle a été dégradée. Je vais donc devoir refaire le donneur de service, cette fois-ci il n'y a plus que mes lymphocytes qui les intéressent. Dorénavant fini le laxisme. Je vais m'efforcer d'être bien plus agressive, la première fois j'ai trop respecté son droit d'aïnesse, je ne me suis pas trop immiscée dans sa gestion et je n'ai jamais osé l'attaquer de front, résultat pas la moindre petite GVH. Dorénavant je vais essayer de lui concocter des lymphocytes bien agressifs afin d'exterminer définitivement toutes ses cellules récalcitrantes !

### **COMMENT JOINDRE 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

Trésorière : Pascale Elyn

#### **Bulletin publié**

**Avec le soutien institutionnel de**

