



## « Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

### ÉCHANGES AVEC LES SOIGNANTS. 2<sup>ÈME</sup> PARTIE : LE TRAITEMENT DES MYÉLODYSPLASIES

*Nous poursuivons le compte rendu des échanges entre participants et soignants lors de la 5<sup>ème</sup> journée nationale d'information du 28 mars 2015 à Paris. Nous laissons s'exprimer les uns et les autres avant de proposer une synthèse des informations échangées.*

*Reprenant les mots de nos médecins, nous séparons les syndromes myélodysplasiques (SMD), grâce aux scores pronostiques IPSS et IPSS révisé, en faible risque et haut risque, sachant que ces derniers évoluent plus rapidement. Dans les SMD de haut risque, si rien n'est entrepris, l'évolution risque de se faire en leucémie ou d'entraîner des infections graves, des hémorragies graves. Dans ce cas, il faut donc essayer d'agir sur la maladie et il y a deux moyens principaux pour cela. La greffe, quand elle est possible, est le seul traitement potentiellement éradicateur et curatif de la maladie, même si cela ne permet pas 100 % de guérisons et puis il y a des traitements comme Azacitidine (Vidaza) et quelques fois la chimiothérapie. Dans les SMD de faible risque, les traitements s'attachent moins à la maladie elle-même, ils cherchent surtout à corriger les cytopénies, en particulier l'anémie, d'où l'EPO et, en seconde ligne après échec de l'EPO, Lénalidomide etc.*

*Merci au Pr Pierre Fenaux et à l'ensemble des soignants pour la richesse de ces échanges.*

#### LES TRAITEMENTS DES SMD DE BAS RISQUE

##### *L'EPO et le traitement de l'anémie*

**Question :** J'ai une question concernant l'EPO. Pour la stimulation de la moelle osseuse dans la fabrication des globules rouges, avez-vous d'autres produits en vue ?

**Réponse :** Oui, il y a des traitements qu'actuellement nous utilisons en seconde ligne. En dehors de l'aspect très particulier des formes que nous appelons le 5Q- ou anomalie du chromosome 5, où le Lénalidomide ou Revlimid marche très souvent, mais le Lénalidomide peut aussi marcher dans les formes sans délétion 5Q donc dans les autres formes, même si c'est avec un taux de réponse moins élevé. Et puis nous testons d'autres médicaments : par exemple actuellement sont testés le Sotatercept et le Luspatercept qui stimulent la formation de globules rouges. Ce sont des médicaments que nous avons actuellement dans le cadre d'essais cliniques et nous en essayons d'autres bien entendu, pour les cas où l'EPO n'a pas

marché ou ne marche plus, parce que l'EPO est bien toléré, ce qui fait qu'on commence par elle.

**Question :** Quand vous avez une non-réponse à l'EPO et que le Revlimid a été engagé en première instance, à la base, mais qu'il y a eu une intolérance, est-ce que l'on peut repenser au Revlimid ?

**Réponse :** Je crois que cela dépend des formes. Cela dépend si effectivement il y a l'anomalie 5Q etc.

**Question :** Oui, dans le cas d'une 5Q- ?

**Réponse :** Alors cela peut se discuter, au cas par cas. C'est quand même le Lénalidomide qui est le plus efficace dans les formes avec délétion 5Q. Donc nous pouvons aussi essayer d'imaginer le reprendre.

**Question :** Et vous avez une explication sur le fait que l'EPO n'agisse pas sur les formes avec anomalie du chromosome 5 ?

**Réponse :** Ce n'est pas que cela n'agit pas, cela agit moins souvent et surtout moins longtemps mais cela agit quand même, il y a des réponses.

**Question :** Il y a eu une réponse mais toute petite et qui semblerait s'évanouir.

**Réponse :** C'est souvent le cas effectivement.

**Question :** Quels sont les effets secondaires à long terme de l'EPO ?

**Réponse :** Je crois qu'il n'y en a aucun. On peut en prendre pendant des années. Un cycliste a gagné sept Tours de France comme ça, donc pas d'effet secondaire à long terme, en tout cas sur la santé.

**Question :** Je n'ai pas très bien compris pourquoi, au bout d'un certain temps, l'EPO ne marche plus.

**Réponse :** Je crois que nous ne savons pas. Nous ne comprenons pas pourquoi à un certain moment, les cellules, les précurseurs des globules rouges deviennent résistants à l'EPO, nous ne savons pas pourquoi.

**Question :** Quand on n'a pas répondu à 18 mois d'EPO, 6 mois de Vidaza, 6 mois d'EPO + Revlimid, qu'est-ce que l'on peut espérer ?

**Réponse :** C'est là qu'il faut tester des essais cliniques. Je pense que vous faites allusion à un SMD de faible risque. D'abord il y a les transfusions, mais il faut essayer de les éviter. Et il y a des essais cliniques avec des nouveaux médicaments, je citais le Sotatercept et le Luspatercept en cours, il y en a quelques autres qui viennent régulièrement. Par exemple, il a pu être montré par un essai du Groupe Francophone des Myélodysplasies que quand on était résistant à l'EPO, le fait de faire Revlimid + EPO était mieux que faire Revlimid seul. Donc cela peut être l'association des deux par exemple. Cela ne marche pas à tous les coups, il y a un certain nombre d'essais cliniques et des patients peuvent avoir eu, au cours de leur maladie, cinq, six essais cliniques testant à chaque fois des molécules nouvelles. À ce moment-là, c'est vrai qu'interviennent les centres très spécialisés. Pour l'organisation des soins, je pense que tous les collègues traitent en première ligne, c'est-à-dire font EPO pour les patients de bas risque, font Vidaza, font des greffes si cela est nécessaire pour les patients de haut risque, et puis après ça, arrivent effectivement des résistances au traitement pour lesquelles interviennent des traitements de seconde ligne, le plus souvent dans des essais cliniques soit industriels soit, comme on dit, académiques, comme ceux du Groupe Francophone des Myélodysplasies et là, les patients sont adressés à des centres plus spécialisés, qui voient beaucoup de syndromes myélodysplasiques et donc ont des molécules qui peut-être n'existent pas dans tous les centres.

### *Traitement de la neutropénie et de la thrombopénie*

**Question :** Une question sur la stimulation de la moelle. Si j'ai bien compris, tout le monde n'est pas tout à fait d'accord sur l'intérêt de stimuler la moelle fatiguée, déficitaire et autre. Pour l'EPO c'est peut-être moins net mais pour les autres facteurs de croissance, là apparemment, il y a différentes écoles. Il y a des gens qui disent qu'il faut effectivement stimuler la moelle, cela fait du bien, et d'autres qui disent : attention, en stimulant la moelle, on peut aussi stimuler la maladie elle-même. Donc où en sommes-nous aujourd'hui de cette question de la stimulation de la moelle malade ?

**Réponse :** Vous avez tout à fait raison. La stimulation de la moelle, c'est le plus souvent la stimulation de la lignée des globules rouges par l'EPO ou les dérivés comme la Darbépoétine qui sont équivalents. Nous savons que cela marche et nous savons que cela n'augmente pas le risque de transformation en leucémie aiguë, qui est toujours ce que nous craignons dans ces maladies. L'EPO et ses dérivés n'augmentent pas la transformation et nous savons même que l'utilisation d'EPO en première ligne par rapport à un traitement transfusionnel améliore la survie, parce que sans doute on est moins anémié, on fait moins de complications. Ça, c'est pour la lignée des globules rouges.

Pour la lignée des globules blancs, il y a le G-CSF mais qui n'est pas extrêmement utile dans les syndromes myélodysplasiques, on a même dit quelques fois que cela pouvait accélérer le risque de transformation en leucémie, donc ça n'est pas utile à long terme. Pour ce qui est des plaquettes, il y a aussi des produits qui augmentent les plaquettes, un s'appelle Romiplostim ou Nplate et un autre Eltrombopag ou Revolade ; ils peuvent augmenter les taux de plaquettes et ils ont une autorisation de mise sur le marché dans une forme de thrombopénie par anticorps, mais pas dans les syndromes myélodysplasiques. On sait que cela peut faire monter les plaquettes mais dans un certain nombre de cas, cela a pu faire monter les blastes ; donc là aussi, c'est en cours d'essai clinique extrêmement contrôlé. Cela peut être utile par exemple, avec le traitement par Vidaza, car celui-ci fait initialement baisser les plaquettes Il peut donc être utile d'avoir un médicament qui les fasse moins baisser afin de diminuer les transfusions, et réduire le risque hémorragique. Là aussi c'est en cours d'essai.

Il y a en fait trois sortes de médicaments : ceux qui ont l'autorisation de mise sur le marché, ceux qui ne l'ont pas comme l'EPO mais dont on sait qu'ils ne sont pas toxiques et il y a ceux dont nous ne sommes pas tout à fait sûrs, quand bien même ils rendent des services, mais nous voudrions nous assurer que ces services ne sont pas contrebalancés par des effets secondaires plus importants. D'où les essais cliniques actuellement en cours, dont un, actuellement, propose aux patients soit Vidaza seul soit Vidaza + Eltrombopag, pour essayer de corriger les plaquettes. C'est un essai avec tirage au sort, mais je pense qu'il n'y a pas d'inconvénient pour le patient. Celui-ci reçoit le traitement essentiel qu'est Vidaza et il reçoit ou non, l'Eltrombopag. Nous pensons que ce dernier ne va pas prévenir les risques d'hémorragie fatale, il va surtout diminuer les transfusions de plaquettes ce qui, pour le patient, est évidemment important mais ce n'est pas un risque vital. C'est pour ça que ce type d'essai clinique peut être mené en tirant au sort, il nous semble, de façon tout à fait éthique.

#### **Conditions de prescription des traitements :**

L'AMM ou Autorisation de Mise sur le Marché signifie que le médicament peut être utilisé pour une maladie précise et pas pour une autre. Par exemple, le Revolade a une AMM pour le purpura thrombopénique immunologique (PTI) mais pas dans les SMD, l'EPO n'en a pas non plus, mais il a été montré qu'il était efficace dans les myéloïdoses. Il a été validé par des comités d'experts scientifiques, il est donc prescrit.

L'accès aux médicaments en France est nettement meilleur que dans de nombreux pays de niveau socio-économique identique. C'est une chance pour nous, les malades.

**Question :** Que pensez-vous du granocyte ?

**Réponse :** C'est le G-CSF, granocyte, qui stimule les globules blancs. Un patient qui a des globules blancs bas a un risque infectieux mais nous savons gérer les choses et le granocyte en continu, juste pour dire on va corriger les globules blancs, n'est sans doute pas utile. Le granocyte peut être utile par exemple dans les premiers cycles d'un traitement comme Vidaza ou comme de la chimiothérapie, pour que la baisse des globules blancs soit moins importante. Le granocyte peut aussi augmenter l'efficacité de l'EPO sur les globules rouges pour des raisons que nous ne connaissons pas tout à fait bien. Donc les indications du granocyte sont plutôt en transitoire.

Ce n'est pas juste pour faire remonter des globules blancs, c'est dans des situations particulières, soit parce que ceux-ci ont été diminués par de la chimiothérapie ou par Vidaza, soit pour remonter l'efficacité de l'EPO sur les globules rouges.

#### **Transfusions et chélation du fer**

**Question :** J'ai pendant un long moment pris de l'Exjade que je supportais assez mal et puis il a été supprimé. Mais si je comprends bien, il faut quand même avoir un apport de fer contrôlé, comment faire ?

**Réponse :** Dans les myéloïdoses, très souvent il y a un excès de fer lié aux transfusions et c'est cela que nous voulons éviter par des produits, que nous appelons des chélateurs du fer, dont l'Exjade est la forme par voie orale. Il existe aussi un produit qui s'appelle Desferal, qui est par voie sous-cutanée ou intraveineuse, donc qui est plus compliqué à administrer. Exjade a l'avantage d'être par voie orale mais l'inconvénient parfois de n'être pas très bien toléré sur le plan digestif et justement, un essai clinique commence actuellement, où on veut tester une nouvelle formulation d'Exjade qui devrait être mieux tolérée. Dans cet essai clinique, nous allons demander aux patients de surveiller de près leurs effets secondaires. L'objectif est que les agences de santé acceptent de prendre en charge le remboursement de l'Exjade. Il s'agit de présenter un dossier à l'agence européenne, au niveau des 28 pays, en montrant que ce nouveau traitement peut être accepté car il est aussi efficace et mieux toléré. Dans tous les cas, l'Exjade est effectivement un produit important pour éliminer le fer, car dans les myéloïdoses les patients souffrent plus du fer en excès que du fer en défaut.

#### **CCM à noté pour vous**

L'objectif est de corriger les cytopénies afin d'améliorer la qualité de vie du patient et de prolonger sa survie, mais il n'est pas guéri.

#### **\*Anémie**

Le médicament de première ligne est l'EPO. Les patients sont traités quand l'anémie est sévère : 9 grammes d'hémoglobine, 10 grammes pour les personnes âgées. L'EPO stimule les cellules de la moelle précurseurs des globules rouges. L'EPO n'a pas d'influence sur l'évolution de la maladie.

En cas d'échec de ce traitement, on propose le Lenalidomide ou Revlimid ; ce médicament peut réduire très nettement l'anémie, voire supprimer le besoin transfusionnel et ce pendant plusieurs mois.

**\*Neutropénie :**

Le G-CSF stimule la production de globules blancs, il n'est utilisé que ponctuellement, en cas d'infection ; il n'est pas utile pour traiter au long cours les SMD de faible risque, notamment car il pourrait potentiellement accélérer le risque de transformation en leucémie.

**\*Thrombopénie**

Certains produits font augmenter le nombre de plaquettes tels que Romiplostim ou Nplate, et Eltrombopag ou Revolade. Dans les SMD ils ne sont utilisés que dans des essais cliniques, car ils pourraient faire monter le taux des blastes. Lors d'un traitement au Vidaza ces produits peuvent être prescrits pour éviter la transfusion de plaquettes et les hémorragies. Ceci est en cours d'essai clinique.

**\*Les transfusions sanguines**

Quand elles sont répétées, le fer s'accumule dans l'organisme il faut prendre un médicament chélateur du fer pour l'éliminer.

**LE TRAITEMENT DES SMD DE HAUT RISQUE****Le traitement par Vidaza**

**Question :** Est-ce que nous savons comment agit le Vidaza et pourquoi cela marche parfois ?

**Réponse :** Cela agit en effet en partie comme une chimiothérapie, en réduisant les blastes, mais cela agit normalement en reprogrammant la cellule, on dit que c'est un agent hypométhylant. Nous pensons que dans la progression des myélodysplasies, il y a ce que l'on appelle une méthylation des gènes, qui les inactive, c'est comme s'ils étaient bloqués ; Vidaza reprogramme la cellule en empêchant cette méthylation, ce qui fait que la maladie revient à un stade antérieur. Autrement dit, nous n'éliminons pas la maladie, nous la faisons revenir à un stade antérieur. En gros, nous faisons passer le patient de haut risque à faible risque ou même à une forme extrêmement mineure, à peine détectable. Après tout, il y a d'autres maladies que nous ne guérissons pas : nous ne guérissons pas un diabète ou une hypertension, nous les stabilisons et nous les traitons.

**Question :** En cas de rémission complète, qu'est-ce que fait le Vidaza ? Il va s'attaquer à des cellules saines mais vu ce que vous me dites il ne s'attaque pas, il reprogramme.

**Réponse :** En cas de rémission complète, la maladie n'a pas disparu mais elle est devenue tellement faible qu'on ne la détecte plus. Les cellules anormales, ce que l'on appelle un clone anormal, ne sont plus qu'en nombre limité et les clones normaux reprennent le dessus. Mais le clone anormal n'a pas

disparu pour autant ; il n'est pas éliminé comme dans certains cancers où on peut éliminer complètement la maladie, là il n'a pas disparu.

**Question :** Et si on faisait un traitement de Vidaza à quelqu'un qui n'a pas de syndrome myélodysplasique, qu'est-ce qu'il se passerait ?

**Réponse :** Il aurait une baisse transitoire des globules assez modérée.

**Le Vidaza en pratique**

**Question :** Quels sont les effets secondaires du Vidaza ?

**Réponse :** Le Vidaza est un traitement hypométhylant qui a des effets cytotoxiques, plus ou moins similaires à une chimiothérapie, pas de même importance mais similaires, ce qui fait que lors des injections de ce produit, on peut se retrouver au fil du temps avec des effets indésirables. Ce produit est cytotoxique, son intérêt est de détruire les cellules cancéreuses mais cela touche également les cellules saines, comme les cellules digestives ou les pilosités ou autres. L'atteinte des cellules digestives va induire des nausées et des vomissements, la peau va subir des abrasions cutanées sur le site de l'injection. Nous avons les moyens thérapeutiques de contrecarrer ces problèmes. Pour les nausées, vomissements, nous avons des anti-nauséeux que, dans le jargon médical, nous appelons des antiémétiques, de différentes sortes mais qui fonctionnent plutôt très bien. La toxicité peut aussi induire des brûlures et des douleurs au niveau de la peau. Nous séparons les injections en deux seringues pour que les doses soient moins importantes et que cela agresse un petit peu moins la peau. Nous préparons celle-ci déjà au premier abord, nous la glaçons pour éviter que cela soit douloureux au moment de l'injection. En outre ces injections sont faites sur des zones bien spécifiques, plus ou moins charnues, c'est-à-dire soit au niveau abdominal ou au haut des cuisses. Enfin, nous avons des crèmes pour soulager, réparer les rougeurs qui sont induites par la toxicité du Vidaza. Au total les effets secondaires sont limités : les nausées sont bien traitées par les anti-émétiques, juste avant l'administration ; nous massons un peu s'il y a des petits nodules à l'endroit où a été injecté le produit, après, et il y a des huiles qui marchent très bien ; il peut aussi se former un petit hématome quand on a trouvé un petit vaisseau sous l'aiguille.

**Réponse :** J'ajoute que pour prévenir les conséquences des cytopénies, plus précisément la neutropénie nous donnons assez souvent des antibiotiques à titre prophylactique, pas systématiquement, par exemple comme le Tavanic, le Noxafil pendant les premiers cycles et puis évidemment, nous faisons une prise de sang régulière pour faire des transfusions en globules rouges et en plaquettes quand c'est nécessaire.

**Question :** Comment sont fixés les intervalles entre deux chimiothérapies avec Vidaza par exemple ? Pour ma part, tous les mois je fais une semaine de chimiothérapie, il n'est pas question d'adopter un intervalle plus long et de voir ce qu'il se passe, même avec mon accord. Donc je voudrais savoir comment sont établis ces protocoles de soins. Par exemple de trois semaines d'écart ou quatre semaines ou cinq...

**Réponse :** Très sincèrement, cela a été fait de façon assez empirique. Nous savons que le médicament agit en modifiant ce que nous appelons la méthylation des gènes et nous nous sommes aperçus qu'il fallait le faire le plus longtemps possible, donc sept jours, mais que nous ne pouvions pas le faire plus longtemps, parce que cela devenait toxique. Cette période de sept jours a été utilisée en pratique aux États-Unis pendant un certain nombre d'années, ensuite ce traitement à sept jours a été comparé avec les traitements conventionnels notamment en chimiothérapie. Il en est ressorti que c'était mieux ainsi et de fait, c'est le schéma qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché. C'est donc celui que nous devons utiliser et c'est le seul que nous devons utiliser, sauf exception. Nous pouvons faire des schémas un peu différents mais nous savons que si nous rapprochons les cures, cela risque d'être plus intensif et plus toxique. Si nous le faisons moins souvent il y a un risque de rechute etc. Donc c'est un peu empirique et peut-être nous pouvons l'améliorer. C'est ce que nous sommes en train d'essayer de faire, mais c'est le schéma qui est utilisé dans le monde entier.

**Question :** Et la durée du traitement Vidaza, nous pourrions aller jusqu'à plusieurs mois ou même une année ?

**Réponse :** Il faut d'abord évaluer la réponse. Nous savons que la réponse peut être assez lente, seulement après deux, trois voire six cycles. Au bout de six cycles, s'il n'y a pas d'effet, il n'y en aura probablement pas au delà. Donc là, nous arrêtons en général, mais cela peut ne marcher qu'à cinq, six cycles. Par contre, quand il y a une réponse à six cycles, nous recommandons actuellement de continuer à traiter le plus longtemps possible. Cela peut donner des rémissions très prolongées, il y a des patients traités depuis 10 ans.

**Question :** Pour moi, personnellement, comme j'ai un problème pour les plaquettes donc Vidaza ne serait pas à prévoir ?

**Réponse :** Vidaza a actuellement une indication dans les formes dites de haut risque, pas dans les faibles risques, même si dans les faibles risques on peut être quelques fois traité par Vidaza dans des essais cliniques ou dans des situations particulières, mais le plus classique c'est le score IPSS élevé effectivement.

#### *Le Vidaza et après*

**Question :** Bonjour. Vous avez dit que l'on commençait à voir les effets du Vidaza au bout de quatre à six cycles et que s'il n'y avait pas d'effet au bout de six cycles vous arrêtez. Que se passe-t-il après ? D'autres traitements ?

**Réponse :** Tout à fait. C'est là que rentrent en compte les essais cliniques, puisque nous n'avons pas de médicament à ce stade qui ait franchement démontré qu'il améliorerait les choses. Donc il y a deux situations. Soit nous changeons pour un nouveau médicament et il y a un certain nombre de nouveaux médicaments testés. Actuellement, il y en a un que nous testons en France qui s'appelle le SGI-110 qui donne des résultats intéressants ou bien, là aussi dans le cadre d'un essai clinique, nous rajoutons un médicament à Vidaza en nous disant : Vidaza seul n'a pas marché, ajoutons ce médicament, et espérons que la combinaison des deux va marcher. En outre, si la combinaison s'avère plus efficace que Vidaza seul, nous pourrions un jour la proposer au début de la maladie. Mais pour le moment, nous restons vraiment dans le cadre d'essais cliniques. Sauf évidemment si le patient a une possibilité de greffe mais en général, celle-ci aura été envisagée plus tôt. Quand il y a une possibilité de greffe on la prévoit après quelques cycles de Vidaza ou après chimiothérapie, voire d'emblée. En général, nous n'attendons pas la rechute de la maladie pour la proposer.

**Question :** Il y a deux ans, on nous avait parlé d'un Vidaza qui pourrait être pris oralement. Où en sommes-nous dans ces recherches ?

**Réponse :** La difficulté d'injection Vidaza a été évoquée et toutes les précautions que nous essayons de prendre, mais effectivement il y a du Vidaza par voie orale en cours d'expérimentation. Nous avons d'abord testé la dose quotidienne, donc nous savons qu'il ne faut pas plus que 480 mg par jour, a priori pendant une semaine, mais si la dose quotidienne est moindre, nous pouvons peut-être faire 14 jours, voire 21 jours avec une dose encore plus faible.

Nous commençons par tester la toxicité, puis l'efficacité. Il faut non seulement que le Vidaza oral ne soit pas plus toxique mais qu'il soit aussi efficace que le Vidaza sous-cutané, ce qui n'est pas encore formellement démontré même si c'est probable. Tout cela prend du temps. A mon avis, ce ne sera pas disponible avant deux, trois ans.

### **La greffe de moelle osseuse**

**Réponse :** La greffe ne peut pas être faite chez tout le monde. D'abord, il faut avoir un donneur, même si de plus en plus de gens ont des donneurs, puisque maintenant il y a des donneurs non apparentés. Deuxièmement, au-dessus de 70 ans, la procédure est vraiment très risquée et même, quelques fois, entre 60-70 ans, les patients qui ont d'autres maladies cardiaques, pulmonaires etc., ne peuvent pas être candidats à la greffe, parce que le risque est trop important. Pourquoi ? Très schématiquement, dans la greffe, les cellules du donneur vont d'abord remplacer la moelle défectueuse qui aura été éliminée, mais ces cellules contiennent des lymphocytes qui vont non seulement détruire les cellules myélodysplasiques restantes, mais qui vont aussi s'attaquer aux autres cellules saines de l'organisme, notamment du foie, de la peau, du tube digestif et entraîner des complications graves et potentiellement mortelles chez des gens notamment très âgés. Ce sont les inconvénients de la greffe, qui reste de ce fait une procédure relativement peu fréquente, mais qui peut totalement éliminer la maladie.

**Participant :** Pensez-vous qu'on peut faire une allogreffe au moment de la myélodysplasie elle-même ? Pas besoin d'attendre la transformation de la myélodysplasie en leucémie pour envisager la greffe ?

**Réponse :** Bien sûr, au contraire, il vaut mieux la faire au stade de myélodysplasie. Il ne faut surtout pas attendre l'évolution en leucémie, parce qu'à ce stade il faudra trouver un traitement pour faire retourner la maladie au stade de myélodysplasie avant de pouvoir faire la greffe et cela ne marche pas à tous les coups.

**Participant :** Est-ce que cela veut dire que la greffe peut être le premier traitement ?

**Réponse :** Absolument. En gros, quand il y a un excès net de blastes dans la moelle, schématiquement plus de 10 %, nous essayons de les réduire, soit par Vidaza, soit par chimiothérapie, avant la greffe, mais si quelqu'un se présente, une personne relativement jeune, avec moins de 10 % de blastes mais qui pour autant a une forme dite de haut risque, souvent, la greffe est faite d'emblée.

**Question :** Cela pose la question du choix. Nous, en tant qu'association, est-ce qu'il faudrait dire à nos membres qu'avant de démarrer le Vidaza, ils fassent un bilan, pour savoir si cela vaut le coup de démarrer le Vidaza, parce qu'il y a aussi des risques au Vidaza simple, ou s'il vaut mieux envisager tout de suite la possibilité de faire une allogreffe. Est-ce que c'est un discours que nous pourrions tenir au sein de l'association ? Ou est-ce qu'il faut être prudent là-dessus et attendre que les médecins décident du meilleur choix à faire ?

**Réponse :** Je crois que les médecins sont tous sur la même longueur d'onde. Pour les patients de moins de 65-70 ans, qui n'ont pas de contre-indication majeure à la greffe, type maladie cardiaque sévère, maladie pulmonaire sévère, maladie rénale importante, tous les collègues chercheront un donneur et proposeront une greffe soit d'emblée soit secondairement. Après ça, il peut y avoir des appréciations un peu différentes au sein des équipes de greffe, pour décider que tel patient est « greffable » ou non selon son état. Mais pour l'essentiel, ce sont les mêmes règles qui s'appliquent partout. Je tiens à le dire, l'hématologie est une spécialité relativement petite où le travail se fait par équipe et tout le monde se connaît et vous n'aurez pas quelqu'un qui, dans son coin, va tout d'un coup dire qu'il ne fait pas de greffe parce qu'il trouve que cela ne sert à rien ou que Vidaza ne sert à rien. Cela n'existe pas, et je pense que d'ailleurs cela existe de moins en moins en médecine en général. Les attitudes des hématologues sont assez homogènes et de surcroît reconnues au niveau européen. Les choses sont assez standardisées sur les traitements, les collègues très souvent adressent les cas difficiles pour un deuxième avis à des gens qui voient plus de patients. Il n'y a pas d'endroit en France où on peut dire que l'on est abandonné du corps médical de ce point de vue. Dans notre discipline, presque tout le monde travaille soit en hôpital, soit en grosse clinique, donc ce sont des équipes. Toutes les décisions se prennent dans ce nous appelons maintenant des réunions de concertation pluridisciplinaires, où plusieurs avis peuvent être donnés et donc, je pense que sur ce point, tout le monde peut être rassuré.

**Question :** En cas d'allogreffe, si la maladie reprend ensuite, qu'y a-t-il comme traitement ?

**Réponse :** La greffe est réservée aux formes relativement évolutives mais s'il y a une reprise de l'évolution après la greffe, c'est-à-dire une rechute post-allogreffe, la situation est difficile. Il y a quelques fois ce que nous appelons des réinjections de lymphocytes du donneur, et il y a un certain nombre d'essais cliniques, mais c'est vrai que c'est une situation difficile.

### CCM a noté pour vous

Les risques sont les infections sévères, les hémorragies, l'évolution en leucémie.

#### \* *Le Vidaza*

Ce médicament est administré par injection sous-cutanée durant 7 jours consécutifs puis arrêt. Le traitement reprend un mois plus tard de la même manière et se poursuit durant plusieurs cycles. La réponse se fait généralement entre le quatrième et le sixième cycle.

Dans les SMD, les gènes des cellules souches anormales sont méthylés, ils sont inactifs. Le Vidaza supprime cette méthylation, les gènes sont débloqués, la cellule est reprogrammée et fonctionne à nouveau normalement, même si la maladie n'a pas disparu.

#### \* *L'allogreffe*

La greffe se fait dans des conditions bien précises :

Il faut un donneur, qu'on trouve dans 25 % des cas dans la fratrie. Dans 75 % des cas il s'agit d'un donneur anonyme sélectionné dans le fichier international des donneurs. La greffe n'est pas un acquis, elle ne peut se faire que grâce au geste généreux d'une personne. Elle exige une très fine compatibilité au niveau du système HLA du donneur et du receveur.

En dernière intention on réaliserait des greffes parent-enfant avec une compatibilité de 50 %. Dans ce cas, les lymphocytes du donneur sont détruits par chimiothérapie juste après la pose du greffon, afin d'éviter le rejet, les lymphocytes produits ultérieurement étant moins agressifs.



### Les bases de l'espoir en ligne

*Les Bases de l'Espoir est l'édition française d'un document pratique et instructif, conçu par la MDS Foundation pour aider les patients et leurs proches à vivre avec la myélodysplasie. Il est désormais accessible à tous sur le site internet de cette fondation, où il peut être consulté en ligne et téléchargé par ceux qui souhaitent conserver le document pour le lire plus attentivement et le partager avec leurs proches*

Le lien pour y accéder est le suivant :

[http://www.mds-foundation.org/wp-content/uploads/2015/10/BBOH.FRENCH\\_Handbook.pdf](http://www.mds-foundation.org/wp-content/uploads/2015/10/BBOH.FRENCH_Handbook.pdf)

Cette édition française, réalisée avec le concours du GFM et de CCM, comporte 118 pages en 6 chapitres :

- 1) Comprendre les SMD (description de la pathologie et réponses aux questions les plus fréquentes)
- 2) Recherches de traitements (variation des traitements selon le type de SMD et détails sur les différentes approches au traitement)
- 3) Conseils pratiques pour la surveillance et la gestion des symptômes de votre SMD
- 4) Surcharge ferrique (importance, causes et traitement)
- 5) Mon parcours SMD (conseils pour comprendre son diagnostic de SMD afin de jouer un rôle actif dans son protocole de soins avec des outils pratiques pour suivre et gérer ce parcours)
- 6) La MDS Foundation et les associations de professionnels et de patients impliquées dans les SMD en France.

\*

Nous serions intéressés à recevoir vos commentaires sur ce document et si vous pensez qu'une édition papier serait utile (via [associationccm@yahoo.fr](mailto:associationccm@yahoo.fr) ou CCM, 19 rue de l'Estrapade, 75005 Paris).

## La recherche clinique et les Comités de protection des personnes

*Dans l'Union européenne, tout projet de recherche biomédicale doit avoir été « approuvé par l'instance compétente, après avoir fait l'objet d'un examen indépendant sur le plan de sa pertinence scientifique, (...) ainsi que d'un examen pluridisciplinaire de son acceptabilité sur le plan éthique. » (convention d'Orviedo, 1997). C'est le rôle en France des Comités de protection des personnes (CPP), instaurés par la loi de santé publique votée le 9 août 2004. Les CPP sont dotés d'un avis décisionnel, et incluent des représentants des usagers, afin de poursuivre leur implication dans le paysage sanitaire initiée par la loi du 4 mars 2002, dite loi Kouchner.*

*Josyane Wurth représente de notre association au sein du CPP-Est IV. Elle précise ici le fonctionnement des CPP à la lumière de son expérience.*

Il y existe à l'heure actuelle 40 CPP en France.

Chaque CPP est composé de 14 membres titulaires et autant de suppléants, désignés par arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Chaque mandat est d'une durée de trois ans.

### Composition des CPP

Constitué de deux collèges, un CPP est composé à part égale de professionnels de la santé et de personnes issues de la société civile.

#### 1<sup>er</sup> collège :

- 4 personnes compétentes en matière de recherche biomédicale,
- 1 médecin généraliste,
- 1 pharmacien(ne) hospitalier,
- 1 infirmier(e),
- 1 biostatisticien / épidémiologiste.

#### 2<sup>ème</sup> collège dit «société civile» :

- 1 psychologue,
- 1 personne qualifiée en matière d'éthique,
- 1 travailleur social,
- 2 personnes compétentes en affaires juridiques,
- 2 personnes représentant les associations agréées de malades et d'usagers du service de santé.

### Fonctionnement des CPP

Les membres du comité se réunissent en séance de travail une fois par mois. Ils délibèrent sur des projets de recherche biomédicale, des projets de soins courants et des projets de collecte d'échantillons. Chaque collège travaille en collaboration étroite afin d'assurer la protection totale des personnes participant à une recherche biomédicale.

Pour chaque dossier, les membres du CPP élaborent un rapport complet sur la partie scientifique pour les membres du 1<sup>er</sup> collège et sur la protection de personnes participantes à la recherche pour les membres du 2<sup>ème</sup> collège.

La délibération du rapport par le comité permet l'initiation puis des amendements apportés à une recherche biomédicale. Il se peut que le CPP refuse une recherche, s'il estime qu'une personne n'est pas assez protégée.

Dans tous les cas, la protection des personnes est la principale préoccupation du CPP.

En conclusion, aucun protocole de soins de recherche biomédicale ne peut se faire sans l'accord du CPP d'où l'importance de ce comité de protection pour la défense des personnes dans les recherches.

### 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 : Marie Gagnan-Perez  
Trésorière : Chantal Rémy

Bulletin publié  
Avec le soutien institutionnel de

