



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

DEUX PROTOCOLES DE TRAITEMENT APRÈS UN ÉCHEC DE L'EPO

En 2008, les médecins du Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) lançaient successivement deux essais cliniques à destination de la même catégorie de patients : ceux dont la maladie présente un risque faible ou modéré d'évolution en leucémie et dont l'anémie ne bénéficie pas ou plus des effets positifs d'un traitement par EPO et qui doivent en conséquence recevoir des transfusions de globules rouges. Il s'agissait pour ces patients d'essayer un autre traitement, en recourant à des médicaments déjà utilisés avec succès dans d'autres formes de myélodysplasie : soit le Vidaza® ou azacitidine, employé comme traitement des myélodysplasies de risque plus élevé, soit le Revlimid® ou lénalidomide, réservé jusqu'à présent aux malades dont le chromosome 5 est partiellement amputé. Il était prévu que chacun de ces médicaments soit testé seul ou accompagné d'un traitement par EPO, qui pourrait en accentuer les effets bénéfiques. Avoir ou ne pas avoir de l'EPO en complément de l'autre médicament était réglé par le hasard (randomisation), ce qui permet une évaluation statistique rigoureuse des effets de l'adjonction ou non de l'EPO.

Nous présentons ici les résultats de ces deux essais cliniques. Nous remercions le Dr Andrea Toma d'avoir accepté de relire et améliorer notre texte.

LE DÉROULEMENT DES PROTOCOLES

La rédaction des protocoles d'essai clinique GFM-AZA Epo (Vidaza) et GFM-LEN Epo (Revlimid) a débuté en 2008, mais elle n'a abouti à une validation qu'après un examen approfondi par l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) et le Comité de protection des personnes (CPP Ile de France X). L'enrôlement des patients s'est fait ensuite en 21 mois (février 2009-novembre 2010) pour l'essai GFM-AZA Epo et en 23 mois (juillet 2010-juin 2012) pour l'essai GFM-LEN Epo. Dans les deux cas, la durée de suivi des patients était au maximum de deux ans, ce qui situe la fin du recueil des observations à novembre 2012 pour l'un et juin 2014 pour l'autre.

Après avoir été soumis à évaluation scientifique, les premiers résultats de ces deux essais cliniques parallèles viennent d'être publiés en 2016 : l'un (Revlimid) le 15 janvier par la revue Leukemia, l'autre (Vidaza) par la revue Haematologica. Il s'est donc écoulé huit ans entre le moment où les protocoles ont commencé à être rédigés et celui où les résultats commencent à être connus.

Publication des résultats dans les revues scientifiques

Les résultats du protocole GFM-REV Epo ont été publiés en anglais par le Dr Andrea Toma et ses collègues dans la revue Leukemia sous le titre Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion (2016, p. 897-905). Ceux du protocole GFM-AZA Epo sont en cours de publication en anglais par le Dr Sylvain Thépot et ses collègues dans la revue Haematologica sous le titre A randomised phase II trial of azacitidine +/- epoetin beta In lower risk myelodysplastic syndromes if resistant to erythropoietic stimulating agents (2016, sous presse).

Les revues scientifiques étant jugées par le nombre de fois où les articles publiés sont cités dans d'autres revues (on parle de facteur d'impact), *Leukemia* et *Haematologica* sont parmi les quatre ou cinq revues les plus réputées dans le monde de l'hématologie.

Huit ans, c'est très long dans la vie d'un patient en attente de nouvelles concernant l'avancée des recherches, en particulier de celles auxquelles il a participé. Mais huit ans, c'est peu dans un parcours de recherche, qui nécessite que soient vérifiés en amont le bien-fondé de l'expérimentation à laquelle vont être soumis des malades et en aval la pertinence et la rigueur des analyses des données récoltées au cours d'un processus lui-même inscrit dans la durée. S'interrogeant sur le respect du droit des patients à l'information sur les résultats des recherches auxquelles ils ont participé, Sophie Trarieux-Signol écrivait dans notre Bulletin Hiver 2013 : « La principale difficulté identifiée à la transmission des résultats généraux de la recherche au patient est liée au fait que la temporalité de la recherche diffère de celle du patient. En effet, les résultats de la recherche ne sont disponibles qu'après un délai très éloigné de la participation du patient au protocole. »

Présentation des premiers résultats dans les congrès médicaux

Avant publication écrite, les principaux résultats du protocole Vidaza avaient fait l'objet d'une présentation au congrès de l'*American Society Hematology* (ASH) dès décembre 2012 par le Dr Claude Gardin et ses collègues. Ceux du protocole Revlimid avaient été présentés au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dès juin 2013 par le Dr Andrea Toma et ses collègues. C'était donc environ trois ans avant les publications écrites.

Qui a participé?

Tous les patients ne peuvent pas participer à un essai clinique ciblé sur certaines catégories de malades, ici ceux qui reçoivent des transfusions suite à l'échec d'un traitement à l'EPO. Le groupe constitué n'est donc pas représentatif de toutes les personnes atteintes de myélodysplasie et les résultats ne concernent que certains d'entre nous. Par exemple, ici, du fait des critères d'éligibilité certaines formes de la maladie sont surreprésentées : dans chacun des deux essais, les anémies sidéroblastiques pèsent pour près de 40 %, soit deux à trois fois plus que parmi l'ensemble des myélodysplasies de bas risque. Le pourcentage atteint même 60 % si on inclut aussi les formes sidéroblastiques touchant plusieurs lignées sanguines. En première analyse, c'est donc en priorité à ces formes caractérisées par une évolution lente, un risque faible de progression en leucémie et un pronostic relativement favorable que les traitements testés sont susceptibles de bénéficier.

Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (avec sidéroblastes en couronne) (ARSI)

Les sidéroblastes sont des précurseurs normaux des globules rouges, donc normalement présents dans la moelle osseuse, et qui contiennent des granules de fer. Les sidéroblastes en couronne sont des sidéroblastes anormaux. La plupart du temps chez les patients atteints de cette maladie, moins de 5 % des cellules de la moelle sont des blastes. La maladie évolue en leucémie dans moins de 5 % des cas, mais l'anémie nécessite souvent des transfusions régulières de globules rouges. Il existe des ARSI avec dysplasie multilignée, où l'anémie se combine à une neutropénie et/ou une thrombopénie.

Mais la participation aux essais cliniques surreprésente ou sous-représente aussi d'autres catégories de malades, indépendamment des critères médicaux d'inclusion et d'exclusion. Par exemple, dans chacun des deux protocoles, il y a deux fois plus d'hommes que de femmes parmi les participants, un ratio bien supérieur à celui qui existe chez l'ensemble des malades. C'est un constat très fréquent dans les expérimentations médicales : les femmes y participent moins volontiers que les hommes, à moins que ce soient les médecins qui sollicitent moins souvent les unes que les autres. Des explications générales sont avancées, comme des précautions prises à l'égard des femmes enceintes ou risquant de devenir enceintes au cours des essais. Il suffit de dire ici que le lénalidomide est proche de la thalidomide sur le plan clinique pour comprendre que l'usage de ce médicament ne peut faire l'objet d'expérimentation sans la certitude que sont exclues les femmes susceptibles de débuter une grossesse. On évoque aussi le manque de disponibilité des femmes ayant charge de famille, renvoyant ainsi à un déterminant essentiel des inégalités entre hommes et femmes dans nos sociétés. Plus spécifiquement, des études ont fait apparaître un facteur discriminant décisif : la crainte des risques pris par le patient au cours de l'essai, davantage ressentie par les femmes et faisant obstacle pour certaines à leur participation.

Les résultats obtenus à l'issue des tests suggèrent que les réactions aux médicaments ne différent pas entre hommes et femmes. Il resterait néanmoins à savoir s'il en va de même lorsqu'on introduit d'autres critères d'appréciation que ceux de nature hématologique. On pense en particulier à la charge de la fatigue ou la qualité de vie, qui peuvent être ressenties différemment par les malades hommes et femmes.

QUELS RÉSULTATS?

Les deux protocoles, quoique jumeaux, se sont dotés d'hypothèses et de critères d'appréciation légèrement différents, ce qui ne facilite pas la comparaison. L'essai du Vidaza postulait que 40 % des patients recevant l'azacitidine seule n'auraient plus besoin de transfusions après 6 cures et que cela monterait jusqu'à 70 % pour ceux recevant en outre l'EPO. L'essai du Revlimid avait fixé un objectif moins ambitieux : une réduction des besoins transfusionnels (mais pas nécessairement une annulation) au bout de 4 cures pour 30 % de ceux recevant le lénalidomide seul et pour 57 % de ceux recevant en outre l'EPO.

Les résultats effectifs portant sur l'obtention de l'indépendance transfusionnelle sont en retrait par rapport à ces espérances : pour le Vidaza, seul et accompagné d'EPO, c'est respectivement 16 et 14 % de réponse (indépendance transfusionnelle) après la 6ème cure, au lieu de 40 et 70 % attendus ; pour le Revlimid, seul et accompagné d'EPO, la désillusion est moins grande mais la barre était placée moins haut, c'est respectivement 13 et 24 % de réponse (indépendance transfusionnelle) après la 4ème cure, au lieu de 30 et 57 % attendus.

Si on utilise le même mode de mesure pour le Vidaza et pour le Revlimid, c'est-à-dire en analysant les patients ayant fini les 4 premières cures par rapport à une amélioration hématologique se traduisant par une réduction des besoins transfusionnels (et pas uniquement une indépendance transfusionnelle), les résultats semblent meilleurs : pour le Vidaza, seul et accompagné d'EPO, 28 % de réponse dans chaque bras ; pour le Revlimid, seul et accompagné d'EPO, respectivement 23 et 39 % de réponse.

Les ordres de grandeur globaux ne sont pas très différents, mais un point distingue les deux protocoles: l'adjonction de l'EPO accroit l'efficacité du lénalidomide, pas celle de l'azacitidine.

Un second point les distingue : la comparaison des formes sidéroblastiques et non sidéroblastiques fait apparaitre des résultats très différents, mais dans des directions opposées selon les protocoles.

Avec le Revlimid, la réponse est deux fois plus souvent positive en cas de cytopénie réfractaire sans sidéroblastes.

C'est l'inverse avec le Vidaza, où la réponse est plus souvent positive pour les formes sidéroblastiques.

Chaque médicament semble cibler de façon privilégiée des types spécifiques de myélodysplasie, mais les nombres de patients observés sont faibles dans certaines catégories, en particulier dans les formes non sidéroblastiques ; les conclusions sont donc fragiles.

En d'autres termes, les résultats globaux paraissent décevants mais, à un niveau plus fin, certaines catégories de patients bien identifiées pourraient malgré tout bénéficier de ces innovations thérapeutiques.

Il serait surement intéressant d'expliquer aux participants aux deux essais cliniques dans quelle mesure leurs efforts ont porté des fruits.

Cet effort de transparence et de pédagogie est nécessaire pour convaincre les malades de continuer à adhérer aux protocoles qui leur sont proposés.



RENDEZ-VOUS LE SAMEDI 25 MARS 2016, 6^{ème} journée nationale d'information sur les myélodysplasies



CCM et le GFM ont déjà commencé les préparatifs pour la **6**ème **journée d'information sur les myélodysplasies** qui se déroulera dans 20 villes en France le samedi après-midi 25 mars 2017. Reportages vidéo et échanges autour de notre maladie et ses traitements seront une fois de plus au programme. Ce sera l'occasion de vous informer sur la myélodysplasie et ses traitements, de dialoguer avec les médecins et de rencontrer des patients pour partager avec eux.

Vous recevrez en temps utile une invitation, jointe à un prochain numéro de votre bulletin. Vous pourrez aussi vous inscrire en ligne à partir de la rentrée sur le site dédié à la journée (www.journeemyelodysplasies.org). Pour en savoir plus, lisez le numéro Automne 2016 de ce bulletin, à paraître en octobre 2016 et consultez le site internet CCM: www.myelodysplasies.org



A TOUTE ALLURE AVEC CCM

A l'été 2014, quatre cyclistes avaient porté le nom de CCM et soutenu la cause des dons de sang et de moelle osseuse de Verdun à Brest. Cette année, le frère d'une adhérente reprend le flambeau et fait connaître la myélodysplasie de course en course au volant de sa voiture.

Merci à Christian Guiguettaz de faire ainsi avancer notre combat

RÉUNION PATIENTS-MÉDECINS À MULHOUSE

Au cours de la réunion du 16 juin 2016 (organisée par Josyane Wurth, Déléguée Alsace de CCM), les présentations des médecins étaient à la fois complètes, didactiques et à la portée des malades et leurs proches. La Dr Shanti Amé a fait une présentation très claire et utile sur les myélodysplasies, et le Dr Bruno Lioure a présenté une nouvelle approche dans les greffes par un traitement au Vidaza avant ou après la transplantation afin de mieux faire accepter le traitement post-greffe. Romain Barbet, responsable du projet SMD à l'Institut de recherche en hématologie et transplantation de Mulhouse, a expliqué ses travaux sur les cellules souches et leur rôle dans les myélodysplasies.

Infirmières et assistante sociale étaient aussi présentes. Le Dr Bernard Drenou (responsable du service d'hématologie au CH de Mulhouse) a répondu aux questions avec ses collègues, réponses réfléchies et bien reçues, souvent à deux voix offrant ainsi des éclairages nuancés.

La trentaine de participants venait surtout de la région de Mulhouse, mais certains adhérents CCM étaient venus de la région de Strasbourg.

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

NOVARTIS