



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

COMPRENDRE ET DIAGNOSTIQUER LES MYÉLODYSPLASIES

QUESTIONS ET RÉPONSES

La journée nationale d'information, dont c'était la 6^{ème} édition cette année, est un lieu d'échanges privilégié entre soignants et soignés à travers les questions et réponses des participants, malades et médecins. Nous reproduisons ici une partie de ces échanges, grâce à leur enregistrement intégral à Nice et à Paris. La même opération ayant déjà été conduite il y a deux ans, nous nous attachons aux questions nouvelles introduites par les participants cette année. La Dr Marie Gagnan-Perez, une de nos adhérentes, propose une sélection des questions abordées par les participants et des réponses données par les Drs Thomas Cluzeau, Pierre Fenaux, Laurence Legros et Marie Sébert. C'est la première partie de ce bulletin.

Nous avons été précédés sur la voie de l'information par le GFM (Groupe francophone des myélodysplasies), qui avait publié dès 2004 – deux ans avant la création de CCM – sa brochure rose d'information aux patients 'Les syndromes myélodysplasiques' sous la signature des Drs Pierre Fenaux et François Dreyfus. Réédité et mis à jour, le plus récemment en 2017 par les Drs Pierre Fenaux, Lionel Adès et Norbert Vey, ce document offre une chronique de treize ans de présentation de la maladie à ses principaux acteurs, les malades. Ce sera la seconde partie.

Nous nous en tenons au thème 'Qu'est-ce que la myélodysplasie et comment est-elle diagnostiquée ?' en réservant pour un prochain numéro le thème des traitements.

Question : à l'heure actuelle on fait toujours un myélogramme pour détecter les myélodysplasies, mais quel est le pourcentage de patients qui ont aussi une analyse moléculaire, et que coûte cette analyse ?

Réponse : effectivement le myélogramme, c'est-à-dire l'analyse de la moelle osseuse au microscope, est indispensable au diagnostic et au pronostic.

Cette analyse identifie et dénombre les différentes cellules présentes, dont les blastes qui sont des cellules immatures non différenciées de la moelle osseuse.

Elle étudie aussi le nombre et l'aspect des chromosomes dans ces cellules de la moelle osseuse, établissant donc le caryotype médullaire.

Par contre la recherche des mutations des gènes à l'intérieur des chromosomes des cellules de la moelle osseuse n'est pas systématique et n'est pas encore faite dans tous les centres. Ces examens très spécialisés testent de 20 à 50 gènes pour un coût

avoisinant 50 €. Ils pourraient à l'avenir s'avérer de plus en plus utiles dans certains cas pour affiner le pronostic et dans d'autres cas aider à affirmer le diagnostic. Les études continuent.

Question : y a-t'il une recherche active sur cette maladie qui n'est pas très courante ?

Réponse : oui la recherche est très active. Sur le site de publications internationales concernant les Myélodysplasies, je pense qu'il existe 20 000 publications, et il en paraît au moins 20 à 25 par semaine. En plus de nombreuses équipes de recherche travaillant sur la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) travaillent aussi sur les myélodysplasies qui sont des états pré leucémiques.

D'autre part de plus en plus de médecins dans leur cursus se forment à la recherche pour développer des passerelles entre recherche fondamentale et études appliquées dans l'objectif de trouver de nouveaux traitements.

On peut diviser cette recherche en trois parties :

- la recherche fondamentale essaie de savoir pourquoi les cellules souches médullaires se mettent à ne plus donner de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes et pourquoi il se produit un avortement intra médullaire de ces cellules.
- la recherche « translationnelle » s'attache à vérifier si les anomalies sont fréquentes et si elles ont une implication pour le diagnostic et le pronostic.
- la recherche clinique consiste à tester de nouveaux médicaments pour étudier leur efficacité et leur absence de toxicité. Certains peuvent être ciblés, d'autres ne le sont pas. Il y a une part d'empirisme dans cette recherche clinique. C'est cette recherche que fait le Groupe francophone des myélodysplasies (GFM).

Question : vous avez dit que les myélodysplasies sont des états pré leucémiques. Je voudrais savoir ce qu'est la leucémie par rapport à la myélodysplasie, et savoir si il y a toujours ou non une évolution vers la leucémie.

Réponse : la myélodysplasie est définie souvent comme un état pré leucémique parce que la maladie, chez environ 30% de patients, peut évoluer vers une maladie plus grave de la moelle osseuse qui produit alors des myéloblastes. La leucémie survient quand le nombre de blastes dans la moelle dépasse 30 %, ou lorsqu'on retrouve des blastes circulant dans le sang.

Sur le plan biologique, la cellule défaillante qui est mal formée (qui est une mauvaise copie) a une prédisposition à devenir leucémique mais il reste quand même des cellules normales.

On parle de SMD de faible risque et de haut risque en fonction du risque de transformation en leucémie.

Il y a une grande variabilité entre chaque patient. La moelle osseuse défectueuse suit une évolution très progressive.

Ajoutons que la transformation d'une myélodysplasie en leucémie comporte la survenue de nouvelles mutations des gènes des cellules de la moelle osseuse.

Question : dans le suivi d'une myélodysplasie depuis plusieurs années, est-ce qu'une recherche de mutations de gènes par le biais d'une prise de sang peut remplacer un myélogramme ?

Réponse : non, mais à partir du moment où il n'y a pas d'évolution de l'hémogramme c'est à dire de la NFS, donc que la myélodysplasie est stable, il n'y a pas besoin de refaire de myélogramme. Et donc on ne recherche pas de nouvelles mutations des gènes des cellules de la moelle osseuse pour surveiller l'évolution.

Question : y a t'il un lien génétique entre la maladie d'un père (leucémie aigüe myéloïde) et celle d'un fils (leucémie lymphoïde chronique) ?

Réponse : Peut-être peut-il exister une prédisposition dans la moelle osseuse, au niveau des cellules souches pluripotentes, avant qu'elles ne se différencient en cellule souche myéloïde et en cellule souche lymphoïde mais on ne le sait pas encore. On ne sait pas tout sur la génétique, et pour cette question là on n'a pas de preuve.

Question : quel est le taux d'hémoglobine en deçà duquel on a une anémie ? Comment peut on savoir si on est touché par l'anémie ou pas ?

Réponse : il y a les taux normaux qui sont à 13 grammes chez l'homme et 12 grammes chez la femme. Parfois vous pouvez avoir un chiffre un peu en dessous des normes mais il y a une différence entre ne pas être tout à fait dans les normes et avoir une anémie symptomatique. La tolérance est variable d'un individu à un autre en fonction de son activité, d'autant que les patients s'habituent sans doute progressivement au début. Cependant il est tout à fait central de corriger l'anémie dans les SMD de faible risque, on y reviendra en parlant des traitements.

Question : existe t'il un lien entre maladies auto immunes et myélodysplasie ?

Réponse : les maladies auto-immunes sont assez fréquentes dans la population générale. Ce sont des maladies inflammatoires, où l'organisme produit des anticorps contre lui-même qui attaquent certaines parties du corps.

Aujourd'hui on ne peut pas dire que les patients qui souffrent d'une maladie auto-immune fassent plus souvent une myélodysplasie que les autres. Mais lorsqu'on traite une myélodysplasie qui se manifeste avec des symptômes d'auto-immunité, l'auto-immunité disparaît.

Nous avons besoin de faire encore des recherches sur ce point.

Dr Marie Gagnan-Perez, CCM

2004-2017 : Treize ans d'information aux patients par le GFM



En 2017 comme en 2004, la présentation de la maladie et des moyens de son diagnostic est faite en cinq points :

- Les différents types de cellules sanguines
- La cause des SMD
- Les symptômes des SMD
- Quelle est la gravité de la maladie ?
- Quels examens permettent le diagnostic des SMD ?

Plus encore que la permanence de cette structure, on est frappé par la stabilité de l'information transmise aux patients à treize ans d'écart : la connaissance a progressé sans révolution. On ne s'en étonnera pas s'agissant d'information de base comme les différents types de cellules sanguines (globules rouges, et blancs et plaquettes) ou les symptômes de la maladie (déficits dans chacune des trois catégories et leurs conséquences, anémie et fatigue, neutropénie et risque infectieux, thrombopénie et risque hémorragique).

Mesurer la gravité de la maladie

Des modifications plus substantielles portent sur l'appréciation de la sévérité de la maladie. Il s'agit de distinguer différentes catégories de malades affichant des risques inégaux de transformation de la myélodysplasie en leucémie aigüe myéloïde (LAM) et requérant en conséquence des soins différents.

Classer la myélodysplasie d'un patient en fonction du risque dont elle est porteuse est un moment essentiel du diagnostic. Le choix du traitement et le pronostic sur l'évolution possible de la maladie y sont associés.

Il existe en fait deux façons de classer les SMD, déjà décrites dans la brochure de 2004 et qui feront ultérieurement l'objet de perfectionnements décrits dans la brochure de 2017, ces évolutions traduisant un progrès dans la connaissance de la maladie.

FAB et OMS

La première façon de classer consiste à distinguer des formes de maladie, en fonction en particulier du pourcentage de blastes dans la moelle osseuse. Les anémies réfractaires sont ainsi dites 'simples' (moins de 5 % de blastes), 'avec excès de blastes' (5 à 20 %) et 'en transformation' (20 à 30 %), avec des risques croissants de transformation en LAM.

Au cours d'une révision de cette classification, ces catégories seront modifiées pour traduire un affinement du diagnostic. Par exemple, les anémies réfractaires simples seront distinguées selon que les cellules de la moelle sont affectées sur une seule lignée ou plusieurs, la maladie étant plus sévère dans la seconde configuration. Les anémies réfractaires en transformation seront détachées des SMD et reclassées avec les LAM pour tenir compte d'une plus grande proximité avec ces dernières, en particulier des similitudes dans les traitements.

Par ailleurs, des types spécifiques sont distingués, pour tenir compte de particularités et de l'existence de traitements adaptés : c'est le cas par exemple d'anémies réfractaires où certaines cellules précurseurs des globules rouges (sidéroblastes) ont la particularité d'être en couronne (ARSI), les malades connaissant alors une évolution à part (moins de risque de transformation en LAM) et requérant des soins particuliers (forts besoins transfusionnels). Dans une révision ultérieure de la nomenclature, on sera amené à faire une place à part au 'syndrome 5q-' où les malades ont un chromosome 5 raccourci et où le traitement par Revlimid se sera révélé particulièrement efficace au cours d'un essai clinique.

Cette nomenclature est née dès le début des années 1980 par une coopération entre chercheurs franco-américano-britanniques (FAB). Elle a été reprise par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001 et actualisée en 2008 puis en 2016, pour mieux refléter l'état actuel des connaissances.

IPSS et IPSS-R

Un second mode de classement s'appuie sur le calcul de l'indice pronostique IPSS, qui résume les risques d'évolution du malade vers la leucémie aigüe ou vers une mort prématurée. C'est une synthèse des indicateurs que sont le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, les anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle, la profondeur et le nombre des déficits en globules rouges et blancs et en plaquettes. Il est devenu classique dans le traitement des malades de distinguer en fonction du score IPSS les patients de haut risque (score égal ou supérieur à 1,5) et de bas risque. La thérapeutique des premiers s'efforce d'infléchir le cours défavorable de la maladie ; le traitement des seconds vise davantage les cytopénies (anémie, neutropénie et thrombopénie) et les symptômes qui en découlent (fatigue, infections, hémorragies), en vue d'une amélioration de la qualité de vie.

Défini en 1997, l'IPSS a été révisé en 2012 (IPSS-R). Il reprend la même logique, mais en réévaluant le rôle pronostique de certains facteurs, en particulier les anomalies chromosomiques, dont l'impact sur l'évaluation pronostique apparaît majoré. Le classement des patients se trouve ainsi affiné et avec lui la décision thérapeutique.

On pense en particulier à des patients initialement classés dans la catégorie de faible risque et que l'IPSS-Révisé amène à classer dans un risque plus élevé et à en faire des candidats à l'allogreffe.

Et demain ?

Pour l'avenir, la brochure de 2017 ouvre la voie à d'autres affinements du diagnostic par une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie. Cela passera sans doute par « **la recherche des mutations des gènes acquises des cellules de la moelle**, c'est-à-dire non retrouvés dans d'autres cellules de l'organisme et non transmissibles à la descendance. Ces tests, non encore effectués en routine, sont de plus en plus utiles en cas de diagnostic difficile ou pour évaluer la gravité de la maladie dans certaines formes particulières, et donc proposer un traitement. Ainsi certaines mutations sont considérées comme plutôt favorables (comme SF3B1), alors que d'autres aggravent le pronostic (comme TP53). Cependant, l'effet des mutations sur le pronostic global et donc sur la décision thérapeutique est généralement plus faible que celui de l'IPSS et l'IPSS-R. » Aussi, le futur proche verra-t-il sans doute une nouvelle révision de l'indice IPSS par l'inclusion des informations concernant ces mutations.

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

