



Connaître et Combattre les Myélodysplasies

Association régie par la loi de 1901

BRÈVES DE L'ASSOCIATION CCM



Le 12 octobre 2023 nous nous sommes retrouvés lors d'une réunion thématique à l'oncopole de Toulouse. Un grand merci au Pr Odile Rauzy et au Docteur Thibault Comont d'avoir répondu de façon très didactique aux questions posées par les participants. Vous pouvez retrouver l'enregistrement de la réunion sur le site de CCM.



Nous aurons le plaisir de vous retrouver lors de la prochaine réunion qui aura lieu à Paris le samedi 13 janvier 2024 au musée des Arts Forains. La suivante aura lieu le 27 juin à Angers lors des journées GFM.

Patrick Lorisson à Quimper et Patricia Minisini à Bourges ont participé au mois du sang 2023.

Une journée qui a permis d'échanger avec des patients, médecins et infirmières qui se sont intéressés aux actions et objectifs de l'Association. Entourant Patrick Lorisson/CCM, de gauche à droite le Dr Christel Mahe, le Dr Pascal Hutin, le Dr Lenaïg Le Clech, la cadre de santé Nadine Robic et différents membres des associations partenaires de cette journée.



L'an prochain si vous voulez participer dans l'hôpital proche de chez vous, contactez-nous. Cela permettra de faire connaître votre association de patients et d'aider ceux qui ont besoin de renseignements et de contacts. Parfois aller mettre une affiche suffit.

Les premiers casque de réalité virtuelle aidés par notre association sont en place à Clermont-Ferrand depuis le début du mois. Nous espérons qu'ils seront beaucoup utilisés et qu'ils démontreront ainsi leur efficacité. Je sais qu'une patiente a été très contente de son utilisation en chambre isolée.

La prochaine ASSEMBLÉE GÉNÉRALE aura lieu SAMEDI 9 DÉCEMBRE en VISIOCONFÉRENCE. Le lien sera adressé le mardi 5 décembre. Si vous voulez participer avec nous vous pouvez postuler pour faire partie du Conseil d'administration. Toutes les personnes intéressées sont les bienvenues.

SIDÉROBLASTES EN COURONNES ET MUTATIONS DU GÈNE SF3B1

Dans un précédent bulletin de CCM nous avons évoqué le rôle essentiel de mutations génétiques acquises dans la genèse de certains syndromes myélodysplasiques (syndrome 5q).

Aujourd'hui nous proposons d'apporter quelques éléments permettant de mieux comprendre les syndromes myélodysplasiques avec sidéroblastes en couronne. La découverte fortuite à l'occasion d'une prise de sang d'une anémie réfractaire, soit pour expliquer une asthénie ou une fatigue non corrigée par le sommeil ou d'un bilan systématique amène à réaliser un myélogramme afin d'en préciser la cause. Cet examen des composants de la moelle osseuse peut parfois révéler la présence d'un grand nombre de sidéroblastes en couronnes.

Les précurseurs des globules rouges du sang sont, dans la moelle osseuse, les érythroblastes. Une partie d'entre eux contient du fer en réserve sous forme de granulations, qu'on met en évidence par la coloration de Perls (au bleu de Prusse). On parle pour ces cellules de sidéroblastes. Les sidéroblastes en couronne sont des sidéroblastes anormaux où les granulations de fer sont disposées en anneau autour du noyau (Fig. 1). Ces granulations correspondent à des mitochondries¹ surchargées en fer. Cette accumulation excessive de fer est le témoin d'un dysfonctionnement dans la production de l'hème et des globules rouges et entraîne une anémie.

Dans la majorité des cas, les anémies sidéroblastiques ont pour cause des mutations acquises (mutations somatiques²) dans les cellules souches de la moelle osseuse et révélatrices d'un syndrome myélodysplasique (SMD) qui peut affecter uniquement la production des globules rouges, plus rarement aussi celle des globules blancs et des plaquettes. La présence dans la moelle de plus de 15 % de sidéroblastes en couronne (en l'absence d'excès de blastes⁴) définit l'Anémie Réfractaire (non corrigée par les traitements usuels) Sidéroblastiques Idiopathiques (ARSI), dénommée plus récemment SMD avec sidéroblastes en couronne (SC). La maladie est caractérisée par de nombreux défauts dans l'érythropoïèse⁴ : moelle riche avec hyperplasie érythroblastique⁴, surcharge mitochondriale et systémique en fer qui aboutissent à une érythropoïèse inefficace⁴. L'anémie est souvent transitoirement améliorée par des injections d'EPO, mais les transfusions deviennent généralement nécessaires au fil des ans. La surcharge en fer favorisée par les transfusions répétées nécessite la prise de chélateurs⁵ de fer (Déférasirox). La prévalence de la maladie augmente avec l'âge : âge médian de 73 ans ; 89 cas annuels pour 100 000 chez les patients de plus de 80 ans. L'ARSI ou SMD-SC évolue rarement en une forme plus grave, *a fortiori* une LAM (Leucémie Aiguë Myéloïde).

90 % des patients atteints d'ARSI sont porteurs d'une mutation du gène SF3B1, et il existe dans les SMD une très forte corrélation entre mutation SF3B1 et présence de nombreux sidéroblastes en couronne, la coloration de Perls permettant donc de diagnostiquer la plupart des SMD-SC en moins de 24 heures. Le gène SF3B1 code pour une protéine d'épissage⁶ des ARN et des mutations dans ce gène conduisent à la diminution de la quantité de certaines protéines et parfois aussi à la synthèse de protéines anormales dont la fonction est modifiée. La physiopathologie de ce sous-groupe de

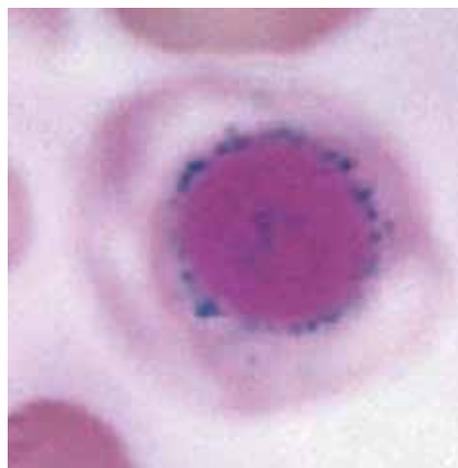


Figure 1 Sidéroblaste en couronnes¹¹. Le noyau de l'érythroblaste prélevé dans la moelle osseuse et coloré au bleu de Prusse apparaît en rose foncé, le cytoplasme en rose clair et les granules de fer tout autour du noyau en bleu.

SMD se caractérise par une anémie sévère avec une forte proportion d'apoptose⁷ des érythroblastes dans les derniers stades de l'érythropoïèse, une survie prolongée et une faible incidence de transformation en LAM (pourvu que le taux de blastes médullaires reste inférieur à 5 % avec caryotype normal). Ces caractéristiques particulières ont conduit les hématologues à définir en 2022 un nouveau sous-groupe de SMD, « l'entité SF3B1 » définie non plus par sa morphologie, mais par la génétique (comme c'était déjà le cas pour le syndrome 5q).

Depuis 2010 les laboratoires pharmaceutiques et aujourd'hui BMS ont développé un nouveau médicament, le Luspatercept (commercialisé aujourd'hui sous le nom de Reblozyl) capable de stimuler les étapes tardives de l'érythropoïèse en inhibant les effets du TGF-beta⁸. Le Reblozyl semblait particulièrement actif sur les patients avec sidéroblastes en couronne.

Un groupe international, comportant plusieurs centres français a testé, dans une étude de phase III contre placebo (essai MEDALIST⁹), l'intérêt du Reblozyl pour réduire la fréquence transfusionnelle et améliorer l'anémie chez des patients de bas risque transfusés résistants au traitement par EPO et porteurs soit d'une mutation SF3B1, soit présentant plus de 15 % de sidéroblastes en couronne. 38 % des patients traités avec le Reblozyl ont obtenu une indépendance transfusionnelle contre 13 % dans ceux ayant reçu

le placebo, avec des effets secondaires très modérés pour le Reblozyl. Dans une mise à jour avec un recul plus important, présentée en décembre 2019 au congrès de la Société Américaine d'Hématologie, le taux d'indépendance transfusionnelle dans le cas de patients traités au Reblozyl était en fait évalué à 48 % et la durée médiane de réponse à 80 semaines.

Le Reblozyl a reçu l'agrément de la FDA, l'organisme américain qui délivre les autorisations de mise sur le marché en 2019, 14 ans après le dernier médicament autorisé par celle-ci pour les SMD. L'autorisation de l'agence européenne du médicament est venue en 2020 et celle des Autorités de Santé françaises en 2022, notamment grâce au plaidoyer de CCM. À l'heure actuelle, le Reblozyl fait encore l'objet de nombreuses études sur les patients anémiés atteints de SMD de faible risque. L'essai COMBOLA mené par le GFM étudie son association avec l'EPO pour montrer un effet de synergie éventuel entre les 2 molécules, l'EPO améliorant les étapes de l'érythropoïèse précoce alors que le Reblozyl est actif sur l'érythropoïèse tardive.

D'autre part, les résultats de l'essai COMMANDS¹⁰ de phase III qui compare le Reblozyl à l'EPO en traitement de première ligne, sont en faveur du Reblozyl pour la durée de l'indépendance transfusionnelle et l'augmentation de l'hémoglobine, ce qui a permis à ce médicament de recevoir en août 2023 l'agrément des autorités américaines (mais pas encore celle des autorités européennes et française) en tant que traitement de première intention chez les patients SMD de faible risque.

Aujourd'hui le Reblozyl est commercialisé en France dans les pharmacies de ville et l'injection faite par une infirmière diplômée d'état à domicile. L'auteur de cet article a eu la chance de participer à l'essai MEDALIST dans les années 2016-2019 avec des résultats spectaculaires, un rythme transfusionnel passant de 1 mois à 3 mois et ce sans aucun effet secondaire. Elle a recommencé ce traitement en 2023, 7 ans après le premier mais a dû l'abandonner suite à des malaises et vertiges associés à de la tachycardie.

Annie Kolb et Michel Minz

NOTES ET GLOSSAIRE

1. Mitochondries : organites isolées situées dans le cytoplasme de la cellule jouant le rôle de centrale énergétique de la cellule pour la production d'ATP. Elles interviennent également dans la signalisation, la différenciation et la mort des cellules. Les mitochondries ont leur propre ADN d'origine exclusivement maternelle.

2. Mutations somatiques : mutations apparues au cours de la vie de l'individu, et donc non héréditaires.

3. Blastés : cellules sanguines immatures reconnaissables par leur gros noyau. Le décompte des blastés se fait dans la moelle et est jugé normal pour un taux < 5 %. Un taux supérieur à 20 % définit la transformation du SMD en leucémie myéloïde aiguë (selon la convention OMS 2016).

4. Erythropoïèse (du grec erythros : rouge) : processus de production des globules rouges dans la moelle osseuse à partir de cellules souches multipotentes, comprenant une dizaine d'étapes avec des phases de différenciation et de prolifération. Chez un adulte en bonne santé avec une érythropoïèse normale, la moelle fournit trois millions de globules rouges par seconde. Si la quantité normale de globules rouges n'est pas atteinte, on parle d'érythropoïèse inefficace ou de « dysérythropoïèse ». Une hyperplasie érythroblastique est caractérisée par le fait qu'il y a trop d'érythroblastés dans la moelle par rapport aux lignées précurseurs des globules blancs.

5. Chélateur : substance chimique pouvant se lier aux métaux lourds dans le sang et permettre ainsi leur élimination par voie rénale ou biliaire.

6. Épissage : L'épissage (en anglais « splicing ») est un mécanisme de maturation de l'ARN qui permet à un ARN transcrit à partir d'un gène (ARN pré-messager), de se débarrasser de séquences non-codantes (les introns), pour donner un ARN messager, ou ARNm, qui sera ensuite traduit en protéine dans le cytoplasme de la cellule. Des mutations dans le gène SF3B1 des cellules souches de la moelle osseuse sont responsables d'un SMD comme c'est aussi le cas pour des mutations dans d'autres gènes d'épissage.

7. Apoptose : mort cellulaire programmée.

8. TGF-beta (ou Facteur de Croissance Transformant) : famille de protéines aux fonctions multiples. L'activation du TGF-beta contribue à l'inefficacité de la différenciation érythroïde terminale dans les syndromes myélodysplasiques. Le Reblozyl est une protéine recombinante composée d'une partie constante d'une immunoglobuline fusionnée à un domaine qui piège les ligands responsables de l'activation de TGF-beta, ce qui a pour effet de favoriser la production de globules rouges.

9. Fenaux *et al.*, N Engl J Med 2020 ; 382:140-51.

10. Platzbecker *et al.*, Lancet 2023 ; 402:373-85.

11. Pour ceux qui aimeraient en savoir plus sur les relations génétique-sidéroblastés en couronne, nous recommandons la publication de M. Cazzola qui explique comment des mutations de SF3B1 créent le phénotype de sidéroblastés en couronne (Cazzola, 2022 ; 139 :1935-37). Il existe aussi d'autres SMD avec sidéroblastés en couronne où le gène SF3B1 n'est pas impliqué (Todisco *et al.*, Clin Cancer Res, 2023). Ces deux publications en anglais sont disponibles sur demande aux auteurs de la revue.



CHRONIQUE D'UNE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE LORS D'UNE MYÉLODYSPLASIE (SUITE)

3 : Le temps de LA greffe et l'arrivée dans LA chambre

Ça y est LE jour d'entrée à l'hôpital est arrivé. Je me sens prête. Enfin prête oui, mais avec une petite appréhension quant à ma capacité à passer cette épreuve et pas tellement ravie de quitter la vie « civile » ou « courante » et de quitter mon environnement habituel avec mon autonomie de mouvements. Mais « quand faut y aller, faut y aller » le moment est venu d'agir, de partir.

Mon compagnon m'accompagne, il devra repartir avec ma valise mes « habits civils ». J'aurais pu la laisser dans un casier fermé avec un cadenas que je devais apporter. Le service étant dit « fermé », n'y entre pas qui veut et pas n'importe comment. Les entrées en secteur protégé se font l'après-midi après confirmation de l'infirmière coordinatrice (il faut une chambre libre donc qu'il n'y ait pas de complications de dernière minute chez le patient précédent). Nous sonnons et nous attendons. Je vais rentrer dans l'inconnu, dans un endroit d'où je ne pourrai pas sortir, où mes proches ne seront pas admis, alors que je ne me sens pas si mal que cela... une sensation de privation de liberté m'effleure que je chasse par une sensation d'expérience nouvelle à vivre, de confrontation avec moi-même que je n'aurais certainement pas faite sans y avoir été obligée. Le corollaire est que je n'ai plus peur, ce qui est plutôt positif. L'aide-soignante arrive et me fait rentrer dans le sas où je me départis de mes habits pour enfiler ceux qui m'accompagneront dans la chambre. Une dernière étreinte dans le couloir et hop c'est parti. Tous mes habits ont été lavés séchés repassés à la vapeur et mis dans des sacs de congélation par 2, 3 ou 4 afin d'être abrités de la poussière. Ce sera leur sort désormais. L'aide-soignante vide ma valise qui comprend mes 6 brosse à dents, mon dentifrice doux, ma crème corporelle, mon huile lavante et ma crème visage. Ainsi que mon téléphone, ma radio mon ordinateur et ma tablette ainsi qu'un stylo, un livre, un carnet neuf. Tout était propre nickel et la radio blanche neuve... Elle enlève les protections de mon téléphone de ma tablette mais m'oppose un REFUS TOTAL pour la radio au prétexte que j'ai trop de choses. « Sgreugneu gneu » on ne va pas être d'accord. Le téléphone indispensable, l'ordinateur indispensable pour moi car j'ai des écrits à faire, de la gestion de comptabilité (il y a 3 semaines je travaillais et j'ai ma déclaration d'impôts à préparer), ma tablette neuve trop bien pour voir des séries qui vont m'aider à passer le temps, et ma radio car sans musique que la vie est triste. J'ai choisi celle-ci car elle a un joli son ! Donc non je la veux... Pour éviter l'affrontement je cède pour la radio sachant que je vais trouver une solution pour la faire rentrer. Je comprends cette aide-soignante qui met ses limites trouvant que j'ai trop d'électronique. Elle craint également que l'infirmière ou le médecin la trouve trop laxiste donc elle exerce son droit de veto au regard du risque d'importer des agents infectieux.

Je comprends son point de vue et ses limites. Cependant de mon point de vue, je vais passer 4 à 6 semaines et il n'est pas possible que mes oreilles n'entendent pas de la belle musique, je vais en avoir besoin pour mon confort, mon bien-être et ma guérison. Je vais trouver un moyen d'avoir cette radio c'est sûr sans aller à l'affrontement ce qui ne sera d'ailleurs pas nécessaire. Donc tel le roseau, je plie mais ne romps pas !

J'ai eu l'impression fugace de vivre l'expérience d'une détenue, à la grosse différence qu'il n'y a pas de gardiens mais des soignants, et qu'il y aura une fin rapide de cette détention. Allez courage on y va ! juste le temps de traverser le couloir d'apercevoir une dame aux cheveux longs sur son lit et hop on rentre dans le sas. Le chariot s'arrête, l'aide-soignante dépose mes habits, mes brosse à dent, mes limes à ongles séparées dans une petite pochette transparente et ma crème de jour de rechange.

Je défais la charlotte et les surchaussures que j'ai chaussé pour traverser le couloir et atteindre ma chambre et je rentre dans ma « suite » sur ce magnifique paquebot. J'ai de la chance les baies vitrées font tout le mur, la vue est dégagée l'endroit est propre nickel ! Cependant la suite a rétréci au lavage, la salle de bain est moins grande qu'espéré mais ne retenons que la lumière grâce à cette grande baie, ce n'est pas un hublot. Tout est commandé électriquement, le lit qui peut se mettre en version transat en remontant les genoux, les stores aux lames qui s'inclinent, quel luxe... Et cela marche qui plus est...

Allez j'enlève mes derniers habits civils, elle les met dans un sac poubelle dans le sas et je m'installe.

Mon compagnon est autorisé à rentrer dans le sas habillé d'une surblouse, chaussé de surchaussures bleus à la mode schtroumpf et coiffé d'une magnifique charlotte très seyante. Il voit mon environnement nous échangeons 5 mn mais le bal des infirmiers(ères) va commencer. Une larmichette pointe lors de son départ avec certainement une pointe de jalousie de le sentir autorisé à continuer sa vie libre alors que je rentre comme une petite fille en pension. Pour lui ce n'est pas facile non plus de me laisser. Une dernière et fraîche « étreinte » à travers la vitre et hop il passe de l'autre côté de la porte du couloir.

Les infirmiers suivent avec leur matériel et ce sera la première prise de sang...

À suivre...

PRENDRE SOIN DE L'AIDANT ET L'IMPLIQUER POUR PRENDRE SOIN DU PATIENT

Grâce à Stéphanie qui a voulu nous parler de son vécu, nous allons travailler à identifier les difficultés que l'aidant peut trouver afin de les prévenir en amont. Le but est que les patients et les aidants soient plus sereins ou moins démunis face à la maladie. Stéphanie est une jeune maman de deux enfants, elle a deux sœurs et sa maman récemment veuve habite une grande maison à la campagne. Elle, comme ses sœurs se sentent concernés par le bien-être de leur maman et elle tient à partager son expérience afin que les aidants soient plus associés au diagnostic, et à la conduite à tenir à la sortie de l'hôpital lors d'une greffe de moëlle osseuse.

Le diagnostic de la myélodysplasie de sa maman s'est fait en deux étapes. Il y a eu la première consultation en hématologie pour donner suite à un problème de bilan sanguin et puis le diagnostic avec la proposition de greffe sur une forme d'emblée à haut risque. Sa maman a appris qu'elle devait être greffée alors qu'elle était seule à la consultation. Elle a, bien-sûr, été surprise et décontenancée et a eu beaucoup de mal à retranscrire la teneur de la consultation ce qui a obligé la famille à se mobiliser à l'extérieur pour obtenir des informations. Pourrait-on inciter l'équipe médicale qui doit donner le diagnostic à inviter le patient à venir accompagné lors de la consultation qui informe des résultats de la ponction ou biopsie de moëlle et qui détermine la conduite à tenir ? Il y a eu effectivement une consultation où l'aidant a été invité avant la greffe, mais il n'y en a pas eu après la sortie ce qui est dommage au vu des contraintes et des questionnements possibles face à l'évolution de la convalescence et ses aléas. Car les problèmes existent mais s'ils sont connus la bonne réaction peut être anticipée.

Les enfants n'avaient pas compris que pendant 3 ou 4 mois après la greffe, l'accompagnement serait vraiment nécessaire et de façon intensive. Ils ont été confrontés à un manque d'anticipation des problèmes matériels (course, gestion des repas, ménage minutieux) et psychologiques lors des « coups de mou » de leur maman. S'il lui avait été simplement dit « votre maman aura des périodes d'abattement et vous aurez à y faire face » ils auraient été plus sereins pour y répondre.

Comment vais-je accompagner un proche de façon intensive sur un temps relativement court et comment vais-je l'accompagner sur un suivi au long cours ?

Stéphanie propose qu'il y ait des personnes ressources identifiées prêtes à aider (peut-être des bénévoles), que les services hospitaliers s'engagent à donner les flyers des associations aidantes telle CCM, qu'il y ait une aide prévue pour l'aidant (CCM le fait par l'écoute mais ce n'est pas suffisant, les services hospitaliers ayant des pratiques différentes dans l'accompagnement) et de formaliser au mieux les différentes périodes auxquels le patient va faire face.

Depuis sa greffe en juillet 2021, la maman de Stéphanie va bien et nous nous en réjouissons.

EXPOSITION : « CANCERS DU SANG, NOS VIES »



CCM a participé avec 3 autres associations de patients, à l'initiative du laboratoire Abbvie partenaire, à la définition et à la réalisation des panneaux et des podcasts de l'exposition « Cancers du sang, nos vies ».

Cette exposition a été mise en place dans 13 centres hospitaliers sur toute la France durant le mois de septembre.

Elle avait pour but de sensibiliser les patients et le public aux cancers du sang, qui ont la particularité de présenter une multitude de formes ce qui rend l'information plus difficile.

Un certain nombre de panneaux rappelaient le rôle important des associations de patients, dont CCM, dans l'accompagnement des parcours de soins, l'information, le partage d'expérience et les relations avec les professionnels de santé.



Une équipe d'internes des services d'hématologie s'engage pour le **SEMI-MARATHON DE PARIS LE 3 MARS**. Ils ont choisi de soutenir et de rendre visible notre association CCM. Merci à eux de leur implication et du soutien aux malades. CCM sera au départ, nous vous invitons à venir nous rejoindre vous et vos proches.



ON NE PEUT RIEN SANS VOUS !

Votre adhésion à CCM permet à notre association d'agir en tant qu'association unique représentant les patients atteints de myélodysplasie en France. L'association n'existe que par ses adhérents et ses soutiens. Adhérez à CCM **POUR ADHÉRER ou FAIRE UN DON** : <https://www.myelodysplasies.org>

Il est important, afin de diffuser des informations pertinentes et adaptées à vos besoins, que nous connaissions vos souhaits en matière d'articles à rédiger sur le bulletin comme pour les sujets de nos journées thématiques et régionales. N'hésitez pas à nous écrire soit par mail soit par courrier à l'adresse postale. De la même façon votre avis sur ce bulletin nous importe.

Vous pouvez rejoindre notre sympathique équipe à tout moment de l'année, chacun(e) peut apporter ses idées et dévoiler ses compétences connues ou pas connues.

PRENEZ BIEN SOIN DE VOUS !

Nous rejoindre



Association CCM

127 rue Amelot 75011 PARIS
06 37 22 79 87 (du lundi au vendredi)
Email : associationccm@yahoo.fr

www.myelodysplasies.org

www.facebook.com/CCM.France

Publié avec le soutien institutionnel de

abbvie

GILEAD
Creating Possible

Bristol Myers Squibb