Certaines de ces mutations ont un impact pronostique bien défini isolément ou en complément de celui des anomalies chromosomiques. D'autres nécessitent des études complémentaires pour mieux connaître l'impact pronostique réel. Ces mutations sont de mieux en mieux connues et des classifications internationales sont à venir en complément de celles de l'IPPS-R. Des essais cliniques sont en cours avec des patients porteurs de certaines de ces mutations spécifiquement (PR53, IDH1, IDH2).

Il existe quelques mutations constitutionnelles (non acquises) qui peuvent prédisposer à la survenue d'un syndrome myélodysplasique. C'est le cas par exemple pour des mutations dans le gène RUNX1, GATA2, DDX41. Une étude familiale est nécessaire donc dans quelques cas particuliers (Eclache et coll.).

En conclusion, les altérations génétiques jouent un rôle important dans la myélodysplasie et l'étude de ces altérations demeure essentielle dans le diagnostic. le pronostic et la compréhension du développement de la maladie. De nombreuses recherches sont en cours afin d'améliorer la connaissance sur ces modifications génétiques (chromosomiques ou géniques) et la prise en charge de la maladie et des patients. D'autres modifications concernant l'expression des gènes sont également menées en parallèle.

Partenariat Innoveo Projet Myélodysplasie Soutien du projet : Damien à « sang » à l'heure

Les informations sur les réseaux sociaux :





Nous joindre

ccm





#### Petit glossaire

caractéristique et en nombre constant (23 paires chez l'homme, soit 46 chromosomes au total), situé dans le noyau de la cellule. Les chromosomes sont le support

de base de l'hérédité. Un aène est un élément d'un chromosome constitué par une séquence d'ADN. Le gène code pour des protéines qui seront responsables de fonctions biologiques spécifiques. Des altérations de la séquence de ces gènes conduisent à une possible altération de la fonction biologique associée.

conception ou lors des premières divisions de la celluleœuf. On les retrouve donc dans toutes les cellules d'une personne. Ces anomalies sont donc transmissibles à la descendance.

cellule au cours de la vie. On les retrouve donc dans une fraction des cellules d'une personne. Ces anomalies ne sont donc pas transmissibles à la descendance.

## ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2021

\*\*\*

L'Assemblée Générale de CCM a eu lieu le 11 décembre 2021 en visioconférence.

La composition du nouveau conseil d'administration est la suivante :

Raymond Mallarte, Président • Hervé Bertin, Administrateur • Patrick Lorisson, Trésorier • Annie Kolb, Administratrice • Caroline Deieux, Administratrice • Jean-Loup Daigne, Administrateur • Jacques Bozec, Administrateur • Brahim Boubeker, Administrateur

## 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

## **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









Chromosome: élément de la cellule vivante, de forme

Gène: unité fonctionnelle d'un caractère et unité

Les anomalies constitutionnelles sont présentes dès la

Les anomalies acquises apparaissent au sein d'une

# RÉDUIRE LA DÉPENDANCE

TRANSFUSIONNELLE

**DES PATIENTS** 

CCM vous adresse

ses meilleurs vœux

pour 2022

Toute l'équipe vous souhaite

une bonne année à venir.

Qu'elle soit pour vous emplie d'espoir

et de solidarité.

CCM

Association régie par la loi de 1901

La moitié des patients souffrant de syndrome myélodysplasique (SMDs) de bas risque a recours à la transfusion. Pour évaluer la qualité de vie des malades, une enquête BVA, financée par Bristol Myers Squibb, en collaboration avec CCM,

l'Association française de Lutte contre la Thalassémie et SOS Globi, a été menée auprès de patients SMDs de bas risaue transfusés, d'infirmières et d'hématologues.

Cette étude a montré que, malgré un meilleur état ressenti après les transfusions, la limite dans le temps de ces effets et les problèmes de surcharge en fer déstabilisent les malades. Les transfusions ont un impact sur la fatique ressentie, les activités physiques et la mobilité des patients. Les conclusions de l'étude indiquent que les patients souhaitent recevoir une meilleure information, un espacement des transfusions, une réduction de leur durée ainsi que le développement de thérapies innovantes administrées à domicile pour éviter les transfusions.

À la suite de cette étude, une réunion de travail entre associations et professionnels de santé a abouti au manifeste suivant:

### Bulletin d'Informations I Hiver 2021-2022

#### TRANSFUSION SANGUINE:

un impact majeur pour les patients et la collectivité





Représente un défi organisationnel pour l'ensemble des acteurs



#### nnelle nécessaire à la prise en charge de trois pathologies



99% 91%

10 667

1500 patients ont été transfusés une ou plusieurs fois en Île de France en 2010, ce qui

PATIENTS ATTEINTS

466 enfants drépanocytaires ont vu le joi en 2015, soit une prévalence d'un enfant atteint pour 1736 naissances. Ce chiffre en fait la maladie génétique la plus fréquente.

(22) 30 000

39,39%

contre 31,50 % en 2010.

# de près de 18000 concentré

## **CONSOLIDER LE PARCOURS TRANSFUSIONNEL**

pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé

reuses pathologies comme les thalassémies, la drépanocytos es myélodysplasies ainsi que certains cancers entrainent une anémie sévère ou une incapacité des globules rouges à jouer leurs rôles de transporteur d'oxygène, essentiel pour la survie des patients. Afin de maintenir un taux propres à chaque pathologie, ces patients sont pris en charge par transfusions anguines régulières, ce qui impacte sensiblement leur qualité de vie.

Actuellement, le narcours transfusionnel représente un poids conséquent Accueiment, le parcours transfusionnel représente un poiss consequent pour les patients, les professionnels de santé et le système de santé qui doit gérer une collecte suffisante et sécurisée, ainsi qu'un stock adapté aux besoins spécifiques des patients sur l'ensemble du territoire.



19 789





#### Nos 10 propositions



Promouvoir la médecine transfusionnelle pour sensibiliser les jeunes médecins

à s'intéresser et se former à cette discipline : pour cela des capaux d'accès à la profession pourraient être créés en réformant la formation initiale et continue avec davantage de temps consacré

Créer une consultation d'annonce. L'annonce d'une prise en charge par la transfusior sanguine réalisée par l'hématologue est un moment clé pour les patients qui doivent comprendre les implications et risques associés à cette prise en charge particulière.





Renforcer l'accompagnement du patient tout au long de ce parcours transfusionnel en favorisant une prise en charge globale comprenant des soins de supports et un accompagnement. Par ailleurs, il peut être utile de promouvoir **l'éducation thérapeutique des patients**, en insistant sur les risques liés à la transfusion et à la post-transfusion, pour augmenter leur expertise et leur capacité à s'engager dans la gestion des risques transfusionnels aux côtés des médecins. Ainsi, le patient pourrait devenir un véritable partenaire de la sécurité transfusionnelle.

Simplifier l'organisation du parcours transfusionnel en développant une transfusion à domicile sécurisée grâce à l'essor de la télémédecine et proposer des créneaux horaires le samedi afin de limiter l'impact sur la vie professionnelle/scolaire/ sociale des patients. Cette mesure permettrait de réduire la fatigue engendrée par les temps de transport et limiter la durée voire éviter les nuits passées à l'hôpital. Par ailleurs, cette limitation de la durée passée au sein des établissements hospitaliers réduit également le potentiel risque infectieux associé, surtout en période de crise sanitaire.





Améliorer l'articulation du parcours transfusionnel entre les établissements

de l'EFS et l'hôpital en renforçant d'une part le maillage territorial et d'autre part, en développant des partenariats avec l'EFS pour faciliter la mise à disposition des produits dans le cadre d'une La création d'équipes mobiles ou de postes avancés de transfusion dans les hôpitaux de jour à forte

Répondre à la problématique de stock en s'appuyant sur les associations de patients pour inciter et sensibiliser la population au don du sang, notamment pour les sangs

de groupe sanguin d'intérêt d'origine africaine ou antillaise dont les dons sont particulièrement

nécessaires pour répondre par exemple au besoin transfusionnel des patients drépanocytaires.

activité transfusionnelle pourrait également être déployée





Favoriser la greffe de moëlle osseuse qui apparait comme une solution efficace notamment pour les patients atteints de drépanocytose et de béta-thalassémie. Cette pratique est limitée par l'existence de donneurs compatibles dans le cercle familial du patient (25 %). De nouvelles techniques de greffes sont toujours en cours de mise au point (8)

Initier des programmes de recherche sur la transfusion sanguine, ses impacts positifs et les complications qu'elle génère. Fort de ce constat, il apparait important de limite le besoin transfusionnel des patients et de proposer le bon produit pour le bon patient.





Réduire le besoin transfusionnel grâce à l'accélération du développement de thérapies pharmacologiques et géniques représentant des solutions prometteuses dans le traitement de maladies nécessitant une prise en charge par transfusion sanguine importante, et favoriser l'accès à ces thérapies innovantes. La réduction du nombre de transfusions associées à ces traitements permettrait de réduire l'apport en fer, ce qui pourrait engager une améliorarion de la survie de ces patients.

de la production fabrication des globules rouges à partir de cellules souches (9), qui devient potentiellement possible, bien que celle-ci ne puisse encore se faire à l'échelle industrielle Cette solution pourrait être est réservée aux patients ayant des groupes sanguins rares ou pour les patients tellement immunisés qu'il est trop difficile de trouver du sang compatible. Par ailleurs, d'autres travaux permettant une meilleur qualité de la conservation des globules rouges et une meilleur

Poursuivre les efforts de recherche, notamment la piste prometteuse



- 1. Site de l'EFS (consulté le 11/03/2021) : https://dondesang.efs.sante.fr/ Rapport d'activité Hémovigilance 2014 de l'ANSM.
- 1. Site or Er? (consule or 17/02/2012) : (tigs:7/00/10/2014) calcular Healphort or activities Heinburgsing etc.) or or activities the professional for the professional form of the professional for
- effectis extraits de 5081 patients SMD BM dépendants à la transfusion sanguine sur 15118 soit 33,6% et 422 patients BT dépendants à la transfusion sur 4756 BT soit 3,1%.

  3. F. NOIZA-T-PENNE, P. BEILDIA, Dépanocytose et transfusion sanguine : la politique de l'Établissement Français du Sang (Bulletin Épidemiologique Hebdomadaire (BEH) du 3 juillet 2012/N° 27-28)

  4. Site de l'INSERM (consulté le 11/03/2021): https://www.inserm.fr/

  5. J. Bardáddjan-Michau et M. Roussey, Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France, Feuillet se Biologie, VOL LY N°317, Mars 2014.

  5. J. Bardáddjan-Michau et M. Roussey, Le dépistage néonatal de la drépanocytose, Des données en taveur de sa généralisation, Nouvelles Magazine, VOL 34 N°4, Avril 2018.

  7. Claire Rieux, De l'hémovigliance vers la médicine transfusionnelle. Transfusion Clinique et Biologique, Volume 25, Issue 4, November 2018, Page 305.

  8. Site de Drepagreffe (consulté le 11/03/2021): http://www.drepagreffe.fr/

circulation sont importants à meners.

9. Luc Douay, Production de globules rouges in vitro. Transfusion Clinique et Biologique Volume 26. Issue 3. Supplement. September 2019, Pages S13-S14



M Ali SATTARPOUR,

et Thalassémiques (FMDT SOS - Globi)

Mme Louisa MAULU-TRONCI et Mme Nathalie DAMIANO.

Dr. Corinne MBEBI-LIEGEOIS

M Jean-Benoît BIRCK

Pr. Emmanuel GYAN,

Pr. Olivier HERMINE.

Dr. Francoise DRISS.



Blood & Beyond est une initiative multipartite développée et financée par Celgene, une entreprise de Bristol Myers Squibb. HE-FR-2100013 - INS - juin 2021

# FACTEURS GÉNÉTIQUES PRONOSTIQUES DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Nathalie Douet-Guilbert et Marie-Bérengère Troadec, laboratoire de Génétique Chromosomique, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU Brest, Équipe ECLA, Unité INSERM U1078, UFR Médecine et des Sciences de la Santé, UBO, Brest

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies chroniques affectant les cellules de la lignée myéloïde de la moelle osseuse, qui est le site de production des cellules sanguines. Les cellules myélodysplasiques peuvent présenter des altérations génétiques.

Ces altérations sont majoritairement acquises, c'est-à-dire surviennent au cours de la vie ; elles ne sont pas héritées (absence de prédisposition génétique) et donc ne se transmettent pas à la descendance. Ces altérations génétiques peuvent avoir un impact pronostique sur l'évolution de la maladie.

#### On distingue deux types majeurs d'altérations génétiques :

- 1 Les anomalies génétiques chromosomiques,
- 2 Les anomalies géniques de type mutations.

Dans cet article, nous allons décrire successivement ces deux types d'anomalies génétiques et leur impact pronostique.

#### 1 - Les anomalies chromosomiques dans les SMD

Les chromosomes contenus dans la cellule résultent de la compaction de la molécule d'ADN au cours du cycle de division cellulaire. Dans une cellule normale, nous avons 46 chromosomes, dont deux chromosomes sexuels X et Y. Les anomalies chromosomiques peuvent affecter le nombre ou la structure des chromosomes. L'étude chromosomique est habituelle dans le diagnostic ou le suivi des syndromes myélodysplasiques. Les anomalies des chromosomes sont identifiées à partir des cellules de la moelle osseuse. Leur analyse est réalisée par le caryotype et l'étude en cytogénétique moléculaire (encore appelée FISH pour Hybridation in situ fluorescente).

Ces anomalies chromosomiques sont présentes dans 50 % des SMD de novo et dans plus de 70 % des SMD secondaires à un traitement (souvent pour un autre cancer). Dans les SMD, ces anomalies sont majoritairement liées à des pertes ou des gains de matériel chromosomique (Eclache et coll.). Un chromosome peut être complètement perdu (on parle alors de monosomie) ou celui-ci peut perdre un segment (il s'agit d'une délétion) ou à l'inverse, un chromosome complet surnuméraire peut être observé (il s'aait d'une trisomie).

Les anomalies les plus fréquemment observées sont la délétion du bras long d'un chromosome 5 (notée délétion 5q ou del(5q)), la délétion du bras long d'un chromosome 7 (notée del(7q)), la monosomie du chromosome 7 (notée -7), la délétion du chromosome 20 (notée del (20a)), la monosomie d'un chromosome Y (notée -Y) ou la trisomie 8 (notée +8). De nombreuses autres anomalies sont identifiées mais avec une fréquence moindre.

Une anomalie chromosomique peut être isolée ou associée à d'autres anomalies. Si 3 anomalies chromosomiques sont associées simultanément dans la cellule, on parle alors de caryotype complexe ; si plus de 3 anomalies sont associées, on parle alors de caryotype très complexe.

La présence ou non de ces anomalies vont avoir un impact pronostique sur l'évolution de la maladie et vont modifier la prise en charge thérapeutique afin d'adapter au mieux les traitements proposés. Les anomalies chromosomiques sont considérées comme un marqueur pronostique indépendant.

Depuis 1997, il existe des classifications pronostiques appelées IPSS (Système de scoring pronostic international). Ces classifications pronostiques reposent sur différents marqueurs biologiques comme les cytopénies périphériques, le pourcentage de cellules blastiques dans la moelle osseuse et les anomalies chromosomiques. En 2012, cette classification pronostique a été revue et étayée, c'est l'IPSS-R (R pour Révisée). Dans cette dernière classification, sur le plan des anomalies chromosomiques, on distingue 5 groupes pronostiques: très bon pronostic, bon pronostic, intermédiaire, mauvais pronostic, très mauvais pronostic. (Greenberg et coll.)

Il existe quelques cas d'anomalies chromosomiques constitutionnelles prédisposant à la maladie comme la présence d'une trisomie 21 constitutionnelle.

Dans quelques situations diagnostiques avec des cytopénies périphériques chroniques, la présence d'une anomalie chromosomique spécifique d'un SMD constitue une aide diagnostique importante (Strupp et coll.).

#### 2 - Les anomalies géniques dans les SMD

Il existe d'autres altérations génétiques appelées mutations. Ces mutations résultent des modifications de petites tailles (quelques bases) de la molécule d'ADN à l'intérieur ou à proximité d'un gène, qui va altérer la production d'une protéine pour ensuite modifier directement ou indirectement le fonctionnement normal d'une cellule. Les progrès technologiques améliorent l'identification de ces altérations. L'étude des mutations n'est pas encore systématique dans le diagnostic.

À ce jour, plus de 40 gènes fréquemment mutés sont décrits dans les SMD. Dans les cellules myélodysplasiques, une à plusieurs mutations par patient sont observées (plus de 3 mutations par patient en moyenne). Ces mutations peuvent toucher différents mécanismes moléculaires et altérer le fonctionnement cellulaire. Ces altérations mutationnelles touchent notamment les gènes TP53, RUNX1, SF3B1, TET2, DNMT3, EZH2, NRAS, KRAS, ASXL1. Ces mutations ont une incidence



