

UN CONSEIL SCIENTIFIQUE AUX CÔTÉS DE CCM

Afin d'apporter aux questions d'ordre médical, les réponses les plus précises et les plus actualisées qui soient, **CCM est soutenu dans ses projets par un Comité Scientifique** constitué de médecins et de professionnels de santé spécialistes des Myélodysplasies.

Le Comité Scientifique a pour rôle d'assister l'association dans le domaine scientifique, d'orienter et de coordonner les travaux de recherches qui correspondent aux buts de l'association.

Il est composé de :

Professeur Pierre Fenaux, Hôpital Saint-Louis, Paris
M^{me} Fatiha Chermat, Hôpital Saint-Louis, Paris
Professeur Thomas Cluzeau, Hôpital Archet, Nice
Professeur Michaela Fontenay, INSERM, Institut Cochin
Professeur Emmanuel Gyan, Hôpital Bretonneau, Tours
Professeur Sophie Park, CHU, Grenoble
Professeur Norbert Vey, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2020

L'Assemblée Générale de CCM a eu lieu le **7 novembre 2020** de 11 h à 12 h 30 en visioconférence.

Deux des trois membres du CA qui arrivaient en fin de mandat, Jacqueline Dubow et Raymond Mallarte ont été réélus. Éliane Philippe était démissionnaire. Christian Mougin qui se présentait pour la première fois a été élu.

La composition du nouveau conseil d'administration est :

Raymond Mallarte, Président
Jacqueline Dubow, Vice-Présidente
Pascale Chemli, Trésorière
Annie Kolb, Administratrice
Christian Mougin, Secrétaire

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 : <https://www.myelodysplasies.org/adhesion/>

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](https://www.facebook.com/CCM.France)

Président : Raymond Mallarte
Vice-présidente : Jacqueline Dubow
Trésorière : Pascale Chemli
Secrétaire : Christian Mougin
Administratrice : Annie Kolb

À VOS AGENDAS 2021 !

Les Journées Régionales pour les Patients et leurs Aidants auront lieu dans quatre grandes régions :

SUD OUEST > 29/05/21
(Bordeaux, Limoges, Perpignan, Toulouse)

NORD OUEST > 26/06/21
(Angers, Brest, Caen, Rennes, Tours, Nantes)

NORD ET EST > 09/10/21
(Besançon, Nancy, Strasbourg, Lille, Paris, Rouen)

SUD EST > 20/11/21
(Avignon, Grenoble, Lyon, Marseille, Nice, Clermont-Ferrand, Annecy)

Ces Journées seront organisées virtuellement.

Ces 4 rendez-vous permettront d'aborder l'accès au diagnostic, l'accès au soin et aux traitements, l'accompagnement et la prise en charge des patients.

Inscription en ligne obligatoire :

www.myelodysplasies.org

Contact : Canopeeveloppement@gmail.com



Bulletin d'Informations | Hiver 2021



Association régie par la loi de 1901

LE POINT SUR LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (SMD)

**Pr. Norbert Vey • Département d'Hématologie,
Institut Paoli-Calmettes et Aix-Marseille Université**

Introduction

Les SMD sont un ensemble d'affections qui résultent de l'altération du fonctionnement des cellules souches hématopoïétiques suite à des mutations de la molécule d'ADN de ces cellules qui entravent leur processus de maturation. Les cellules souche contribuent au renouvellement permanent des cellules sanguines. Le défaut de maturation normale va donc entraîner une insuffisance de production des cellules sanguines : ce sont les « cytopénies » c'est-à-dire le nombre anormalement bas de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes. D'autre part, l'accumulation d'anomalies génétiques des cellules souches peut conduire à la transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Chez la plupart des patients, le SMD est une maladie chronique caractérisée par des cytopénies plus ou moins nombreuses et plus ou moins profondes ce qui explique un retentissement variable de la maladie sur la vie quotidienne. Le problème le plus fréquent des patients atteints de SMD est lié à l'anémie (baisse des globules rouges) qui conduit à une fatigue et une diminution de la résistance à l'effort et peut nécessiter des transfusions régulières.

Les enjeux de la maladie sont donc liés à la prise en charge des cytopénies, de leurs conséquences mais aussi du risque de transformation en LAM. Des progrès considérables ont été effectués que ce soit au niveau du diagnostic ou du traitement au cours des 20 dernières années. Ils ont permis de mieux codifier les prises en charges et de définir des standards de traitement avec notamment les Agents Stimulant l'Érythropoïèse (ASE), les agents hypométhylants (azacitidine) ou la greffe de

cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il n'en reste pas moins que des progrès restent à faire. Au cours des derniers mois, plusieurs études importantes ont permis de faire avancer les lignes ou au moins d'entrevoir des évolutions à court terme.

Biologie des SMD

Il existe en réalité une grande hétérogénéité dans les présentations clinico-biologiques de la maladie et ceci a conduit à proposer une classification des différentes variétés de SMD. Au fil du temps, les classifications ont évolué et la dernière mise à jour est celle réalisée en 2016 par l'OMS. Celle-ci reconnaît les sous-groupes suivants : SMD avec dysplasie uni-lignée, SMD avec dysplasie multi-lignée – chacune de ces catégories pouvant se présenter avec ou sans sidéroblastes en couronne –, SMD avec excès de blastes de type 1 et 2 et SMD avec délétion 5q. Si ces différentes catégories peuvent paraître extrêmement étonnantes, elles ont le mérite de décrire les anomalies de la moelle osseuse des différents sous-types dont découlent les manifestations de la maladie et son potentiel évolutif. Il suffit de quelques explications de son hématologue pour s'y retrouver...

L'utilisation de plus en plus large des techniques de génomique à haut débit (ou NGS pour *Next Generation Sequencing*) permet d'identifier des mutations de l'ADN des cellules de SMD. Certaines de ces mutations sont clairement associées à des sous-types de SMD comme par exemple la mutation du gène SF3B1 dans les SMD avec sidéroblastes en couronne, et d'autres comme TP53 étant associées à des formes de SMD plus agressives et permettent donc de préciser le pronostic de la maladie. Des travaux importants sont en cours

à l'échelle internationale pour répertorier, classer ces anomalies génétiques et les intégrer aux classifications actuelles... au risque de les compliquer un peu plus.

Classifications pronostiques

Au-delà de l'hétérogénéité des présentations clinico-biologiques, les SMD sont caractérisés par une grande variabilité d'évolution avec dans certains cas des cytopénies modérées qui restent stables pendant plusieurs années et dans d'autres, à l'inverse, des formes qui évoluent en LAM en quelques mois. Pour aider les cliniciens dans leurs décisions thérapeutiques, des classifications basées sur le risque évolutif de la maladie chez un patient donné en fonction des caractéristiques biologiques de la maladie ont été mises au point. Le système le plus utilisé à travers le monde depuis 20 ans est l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS). Il permet le calcul d'un score qui repose sur les données de l'hémogramme (nombre et profondeur des cytopénies), du myélogramme (pourcentage de blastes) et du caryotype (analyse des anomalies chromosomiques des cellules de moelle) et ainsi de classer les SMD en 5 catégories de risque qui vont de risque très faible à risque très élevé.

Globalement et pour schématiser on peut distinguer deux grands sous-types de SMD :

- Les SMD de faible-risque caractérisés par la présence d'une cytopénie le plus souvent isolée, de l'absence ou d'un faible pourcentage de blaste dans la moelle, d'un caryotype normal ou d'anomalies chromosomiques de pronostic favorable. Les SMD de bas risque évoluent lentement, sont marqués par les consécquences des cytopénies et en particulier de l'anémie et ne se transforment que rarement en LAM. Les enjeux des traitements consistent donc à corriger la ou les cytopénies pour améliorer la qualité de vie des patients avec des traitements peu agressifs
- Les SMD de haut-risque caractérisés par des cytopénies multiples, un excès de blastes dans la moelle et de fréquentes et souvent multiples anomalies chromosomiques. Les cytopénies ont tendance à s'aggraver rapidement et le risque de transformation en LAM est important. Dans ces formes, l'objectif thérapeutique principal est de réduire l'excès de blastes avec des stratégies thérapeutiques qui peuvent être lourdes et aller jusqu'à la greffe de moelle.

SMD de faible risque

- Anémie fréquente
- Évolution lente
- Risque de LAM faible
- Objectif thérapeutique : amélioration de la qualité de vie
- Traitement de l'anémie (ASE)

SMD de haut risque

- Plusieurs cytopénies
- Excès de blastes
- Risque de LAM plus élevé
- Objectif thérapeutique : réduire le taux de blastes et retarder la transformation
- Greffe d'emblée si possible

Avancées récentes dans le traitement des SMD de faible risque

Le traitement de référence des SMD de faible risque est représenté par les Agents Stimulant l'Érythropoïèse (ASE) qui traitent l'anémie (on les désigne souvent sous le terme d'érythropoïétines ou EPO). Leur efficacité est établie depuis plusieurs années et ils sont largement utilisés chez les patients qui présentent une anémie « symptomatique » (c'est-à-dire ressentie par le patient) ou nécessitant le recours aux transfusions. Malheureusement, tous les patients ne répondent pas aux ASE et cette réponse (la correction de l'anémie) est souvent limitée dans le temps. Ce problème représente un champ important de recherche car lorsque les ASE ne sont pas ou plus efficaces, les patients sont astreints à recevoir des transfusions régulières.

Récemment, un nouveau médicament appelé Luspatercept a été enregistré par les autorités américaines et européennes pour le traitement de l'anémie de patients nécessitant des transfusions et présentant un SMD de faible risque avec sidérolastes en couronne après échec ou inéligibilité à un traitement par ASE. L'étude MEDALIST récemment publiée, a montré que ce médicament permettait d'abolir le besoin de transfusions chez 38 % des patients traités par Luspatercept contre 13 % dans le groupe recevant un placebo. Le Luspatercept est administré par injections sous-cutanées et ses principaux effets secondaires sont : fatigue, nausées, diarrhée, vertiges. Imetelstat est un inhibiteur de la télomérase administré en perfusion intraveineuse. Les résultats encore préliminaires de ce nouveau médicament, sont toutefois prometteurs. Une étude de phase 2 a été conduite sur un nombre limité de patients avec des SMD de faible risque en échec de traitement par ASE et dépendants des transfusions. Les résultats ont montré que le recours aux transfusions a été aboli chez plus de 40 % des patients ayant participé à l'étude. Dans la majorité des cas, cet effet était également associé à une augmentation du taux d'hémoglobine et le bénéfice était observé dans tous les sous-types de SMD étudiés. Les principaux effets secondaires étaient des baisses de neutrophiles et plaquettes. Une étude de phase 3 est actuellement en cours pour confirmer ces résultats et éventuellement déboucher sur une mise sur le marché.

Enfin, les résultats d'une étude de phase 3 d'une forme orale d'azacitidine, le CC-486, ont été récemment présentés (Garcia-Manero G, Abstract S180 présenté lors du Congrès EHA25 Virtual, Juin 2020). L'azacitidine est utilisé dans sa forme injectable dans les SMD de haut-risque sous le nom de Vidaza depuis plusieurs années. L'étude a été conduite chez des patients avec des SMD de faible risque avec anémie dépendante des transfusions. Le groupe traité par CC-486 a obtenu significativement plus d'abolition de la dépendance transfusionnelle (30 % après 6 cycles de traitement) que les patients qui ont reçu le placebo. Il n'y avait en revanche pas d'effet sur les transfusions de plaquettes. Les principaux effets secondaires étaient digestifs et infectieux. L'arrivée de ces nouveaux médicaments ouvre donc des perspectives intéressantes pour le traitement de

l'anémie des SMD de faible risque après échec d'un traitement par ASE. Il reste maintenant à évaluer les effets de ces traitements en « vie réelle », trouver leur place respective dans l'arsenal thérapeutique des SMD et savoir dans quelles conditions l'accès à ces innovations se fera en France.

Enfin, il faut garder en mémoire que pour les patients relativement jeunes et qui disposent d'un donneur, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques est une option qui doit être discutée en cas d'anémie avec dépendance transfusionnelle. Si la greffe est classiquement le traitement de référence des SMD de haut-risque des sujets jeunes, les progrès récents dans ce domaine permettent désormais de l'envisager chez des patients plus âgés mais aussi dans les formes de bas risque pour lesquelles elle représente encore le seul traitement potentiellement curatif.

Avancées récentes dans le traitement des SMD de haut risque

Le traitement de référence des formes de haut risque repose sur les agents hypométhylants (azacitidine et décitabine), mais également, pour les patients les plus jeunes sans anomalies cytogénétiques défavorables, sur la chimiothérapie intensive et la greffe de CSH allogéniques.

Là encore, les résultats des traitements actuels pointent les progrès qu'il reste à faire : augmenter la proportion de patients éligibles pour une greffe et pour ceux qui ne peuvent en bénéficier, augmenter les taux de réponse et surtout la durée des réponses obtenues avec agents hypométhylants et retarder voire empêcher la transformation en LAM. Si pour le moment, aucune stratégie thérapeutique nouvelle n'a pu être validée, de nombreuses voies d'amélioration sont actuellement explorées :

- Investigation de l'efficacité du CPX-351 dans les formes avec excès de blastes. Ce médicament qui est une forme encapsulée de chimiothérapie a montré son efficacité pour le traitement des LAM secondaires à des SMD et pourrait donc être actif avant la transformation et permettre également d'augmenter la proportion de patients éligibles pour une allogreffe de CSH.
- Étude de nouveaux agents hypométhylants (classe thérapeutique de l'azacitidine) comme la guadecitabine ou la combinaison de decitabine et cedazuridine récemment enregistrée par la FDA sur la base d'une efficacité équivalente à celle de la forme intraveineuse.
- Adjonction d'un nouveau médicament à l'azacitidine : de nombreuses nouvelles molécules sont actuellement explorées et les résultats encourageants pour certaines restent toutefois encore préliminaires. On retiendra :
 - Venetoclax : cet inhibiteur de BCL-2 a été récemment enregistré aux USA pour le traitement des LAM en association avec l'azacitidine. Des études sont actuellement en cours pour déterminer si cet effet s'applique aussi aux SMD de haut risque.
 - Immunothérapie : les derniers résultats ne sont pas en faveur d'une utilité des « Immune Checkpoint Inhibiteurs » qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers tels que Nivolumab

ou Pembrolizumab. En revanche, de nouvelles approches avec des anticorps dirigés contre d'autres cibles comme TIM3 avec le Sabatolimab ou CD47 avec le Magrolumab sont prometteuses en montrant dans les études précoces des taux de réponse supérieurs à ce qui est attendu de l'azacitidine seule.

- Thérapies ciblées : Ivosidenib et Enasidenib sont des inhibiteurs d'IDH1 et IDH2 mutés qui ont été récemment mis à disposition pour le traitement des LAM. Ces mutations se retrouvent également dans les SMD chez environ 10-15 % des patients. Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de ces médicaments administrés seuls ou en association avec l'azacitidine chez les patients atteints de SMD avec mutation d'IDH 1 ou 2. L'APR-246 est une autre molécule qui cible spécifiquement les mutations de TP53 qui sont retrouvées dans environ 5 à 10 % des cas. Les résultats, encore préliminaires sont encourageants en montrant des taux de réponse élevés en association avec l'azacitidine.

Pour la plupart des molécules mentionnées ci-dessus, nous ne disposons pour le moment que de résultats préliminaires qui devront être confirmés dans des études à plus grande échelle. Un recul plus important est également nécessaire pour mieux appréhender les effets secondaires de ces nouvelles approches thérapeutiques, l'âge des patients atteints de SMD incitant particulièrement à la prudence.

Conclusions

Les progrès récents de la biologie ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survenue et le développement des SMD. Ces connaissances ont permis d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques, mais aussi à l'échelle individuelle, de mieux évaluer le potentiel évolutif de la maladie et d'adapter les réponses thérapeutiques.

De nombreuses nouvelles molécules ont récemment vu le jour. Des résultats positifs d'études de phases 3 laissent entrevoir un élargissement à court terme de notre arsenal thérapeutique pour les SMD de faible risque.

Si les choses sont moins avancées pour les SMD de haut risque, le grand nombre de molécules très innovantes qui est actuellement en cours d'investigation, ouvre des perspectives intéressantes.

Ceci souligne l'importance de la participation des patients à des essais cliniques et pour la communauté médicale, la poursuite des efforts de recherche dans un cadre collaboratif entre cliniciens et biologistes en lien avec les associations de patients.

Cet article a été publié dans la revue « Leucémie Espoir, 2020 »