



Connaître et Combattre les Myélodysplasies

Association régie par la loi de 1901

Notre édition du printemps 2024 a été repoussée en septembre et nous vous prions de nous excuser.

Dans cette édition nous vous présenterons le syndrome VEXAS, mis en avant lors du premier symposium international organisé à Paris les 23 et 24 mai 2024 par le Professeur Arsène Menikian, auquel Jacqueline Dubow a assisté.

Michel et Annie ont fait un résumé des connaissances à ce sujet et, lors des journées du GFM, Évelyne a interrogé le Docteur Mael Heiblig.



**CCM A ORGANISÉ UNE RÉUNION D'INFORMATION PATIENTS À ANGERS** au cours du congrès du GFM les 27 et 28 juin 2024. À cette occasion nous avons pu constater la dynamique de recherche des équipes d'hématologie en France.



Notre prochain rendez-vous patient aura lieu le 20 novembre à Grenoble.

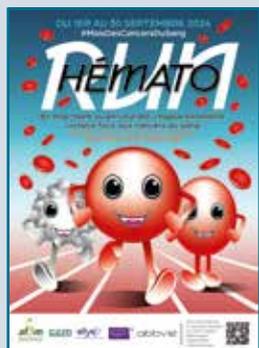
Si vous voulez être référent dans votre ville et nous aider à participer l'année prochaine, contactez-nous !



### CCM PARTICIPE AUX MOIS DU SANG DANS DIFFÉRENTES VILLES.

À l'occasion du Mois des Cancers du sang, CCM était présent à l'hôpital Saint-Louis à Paris avec d'autres associations autour du « studio » d'enregistrement de la voix des soignants. Les enregistrements seront bientôt disponibles via des podcasts. Ce studio sera présent dans plusieurs sites hospitaliers spécialisés en hématologie, dans toute la France.

Cette manifestation est organisée par le laboratoire abbvie avec la collaboration des associations de patients : af3m, ellye, Laurette Fugain et CCM.



## L'HÉMATO RUN

En prolongement de l'**Hémato run** (course ou marche virtuelle et solidaire pour soutenir 4 associations de patients dont CCM) qui se déroule en septembre, nous vous informons que des médecins de l'hôpital Saint-Louis à Paris envisagent de relancer les « **foulées de Saint-Louis** » un dimanche de mai 2025. Nous ne manquerons pas de vous tenir au courant de l'avancement de ce projet, auquel CCM - bien entendu - participera.

Il est encore temps de **vous inscrire à l'Hémato run** sur le site et via votre téléphone, chaque pas compte et, oh magie, une fois inscrit votre téléphone les compte et les enregistre automatiquement. Bravo le progrès !

**Soyez nombreux !**



Il existe de nombreuses pathologies auto-inflammatoires que l'on trouve fréquemment associées aux SMD. Chez les patients porteurs de SMD, le système immunitaire est souvent perturbé et réagit en l'absence de stimulation antigénique avec production de cytokines inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène. Réciproquement, l'inflammation persistante conduit à une stimulation chronique du système immunitaire qui peut favoriser le développement d'un SMD ou d'autres pathologies hématologiques. De plus, les traitements immunosuppresseurs utilisés pour combattre l'inflammation peuvent à leur tour provoquer l'apparition de néoplasmes.

Le syndrome VEXAS est le prototype de la maladie hématologique auto-inflammatoire qui associe troubles hématologiques et rhumatologiques<sup>1</sup> ; il est dû à des mutations dans le gène *UBA1* au niveau des cellules souches de la moelle osseuse. La maladie a été identifiée en décembre 2020 grâce au progrès qu'a constitué le séquençage du génome humain. Le terme VEXAS est un acronyme qui résume les caractéristiques fondamentales de la maladie (voir encadré) :

Le diagnostic du syndrome VEXAS repose aujourd'hui sur la réalisation d'un test génétique avec séquençage du génome mettant en évidence une mutation du gène *UBA1* dans les cellules souches de la moelle osseuse qui sont à l'origine de toutes les cellules du sang. Le diagnostic peut aussi être réalisé sur les cellules périphériques du sang (globules blancs).

Ces mutations du gène *UBA1* ont pour conséquence des anomalies en cascade dans le sang, mais aussi dans tout l'organisme.

Les affections hématologiques les plus courantes associées au VEXAS sont l'anémie macrocytaire et les thromboses veineuses. 50% des patients présentent un syndrome myélodysplasique, souvent de faible risque et 10% une protéinémie monoclonale ou un myélome multiple. Leur taux de CRP est élevé. L'étude des biopsies médullaires et des frottis sanguins permet de détecter des vacuoles dans le cytoplasme des cellules souches et des globules rouges et blancs.

À ces manifestations hématologiques peuvent être associées toute une gamme de symptômes comme : des fièvres récidivantes avec fatigue importante sans cause, des affections cutanées avec éruptions inexplicables, des douleurs inflammatoires des articulations, des rougeurs et gonflements des oreilles et du nez (chondrites), des atteintes pulmonaires, des symptômes gastro-intestinaux.

La sévérité de la maladie dépend de la nature de la mutation dans le gène *UBA1*. La probabilité de survie à 5 ans est d'environ 80 %, avec une durée médiane de survie de 10 ans à partir de l'apparition des symptômes. Le VEXAS touche environ 1 homme sur 4000 de plus de 50 ans et seulement une femme sur 26000 pour cette même tranche d'âge. C'est un taux plus élevé que la plupart des autres maladies inflammatoires et des recherches

VEXAS est un acronyme anglophone signifiant :

- **V** pour Vacuoles observées de manière récurrente dans les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.
- **E** pour le groupe de protéines à laquelle appartient *UBA1* à savoir E1 : l'Enzyme 1 (codée par le gène *UBA1* muté chez les patients) est un des activateurs de l'ubiquitination qui joue un rôle essentiel dans la dégradation de protéines.
- **X** pour lier au chromosome X : le gène *UBA1* dont la mutation est à l'origine de la maladie est situé sur le chromosome X, ce qui explique la prédominance masculine du VEXAS, les hommes ne possédant qu'un seul chromosome X. Les femmes qui ont perdu un de leurs deux chromosomes X (monosomie X) peuvent être atteintes à condition que le chromosome X restant soit muté pour le gène *UBA1*.
- **A** : pour Auto-inflammation.
- **S** : pour somatique, ce qui signifie que les mutations sont acquises tout au long de la vie, donc non héréditaires.

supplémentaires sont en cours pour comprendre l'étendue de cette maladie dans le monde.

## Les traitements

En raison de la découverte récente de la maladie, il n'y a pas de traitement universellement reconnu pour traiter le syndrome VEXAS. Seuls les corticoïdes à forte dose peuvent améliorer transitoirement les signes inflammatoires mais en raison d'effets secondaires, ils sont mal tolérés ce qui impose la réduction des doses et donc de leur efficacité.

Des études cliniques ont été réalisées avec des agents hypométhylants tels que l'azacitidine avec des résultats intéressants ayant même parfois permis la réduction des doses de cortisone chez des patients avec ou sans SMD<sup>2</sup>. Autre possibilité : l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-IL6 comme le tocilizumab et peut être plus intéressant encore des inhibiteurs des Janus Kinases (comme le ruxolitinib) qui sont des enzymes impliquées dans la signalisation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Au fil du temps, de nombreux patients développent des résistances aux traitements. La seule thérapie présentant un potentiel curatif à long terme est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il est alors important de réaliser un diagnostic précoce du VEXAS pour minimiser la détérioration physique due aux traitements avant la transplantation. Toutefois les indications de greffe sont encore limitées car nécessitant un traitement lourd avec risque d'effets indésirables et complications graves et donc surmortalité.

CCM juge utile et nécessaire de faire connaître ces pathologies auto-inflammatoires, comme le VEXAS, qui sont souvent associées aux SMD afin de mettre fin à des années d'errance diagnostique et d'avoir le réflexe de diriger ces patients vers des services spécialisés permettant une prise en charge adaptée multidisciplinaire (hématologues, internistes, dermatologues, rhumatologues...) face à un syndrome responsable d'années de souffrances avec à terme une issue fatale.

MM et AK

1 - Stubbins R.J. et al. *CMAJ*, 2022, 194 : E1179-E1183 : Innovations en génomique pour les maladies non diagnostiquées : le syndrome VEXAS (vacuoles intracytoplasmiques dans les progéniteurs médullaires, E1 ubiquitine ligase, liée à l'X, syndrome auto-inflammatoire, mutation somatique).

2 - Jachiet V. et al., *La revue de médecine Interne*, 2023, 44 : A356-357 : Efficacité et tolérance de l'azacitidine au cours du syndrome VEXAS avec et sans syndrome myélodysplasique : données du registre français.

# LE SYNDROME DE VEXAS : ENTRE AUTO-INFLAMMATION ET MYÉLODYSPLASIE ?



Interview avec le Dr Mael Heiblig médecin hématologue au CHU Lyon Sud.

Le Dr Mael Heiblig s'occupe du programme Leucémies Myéloïdes Aiguës et de maladies rares telles que les mastocytoses systémiques et le syndrome de Vexas.

## Quand et par qui a été décrit ce syndrome ?

Le syndrome VEXAS a été décrit en décembre 2020 aux États Unis par une équipe de rhumatologues américains qui se sont intéressés à des cas de maladies inflammatoires qu'ils n'arrivaient pas à diagnostiquer. Dans le cadre du programme des maladies non diagnostiquées des National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis ils ont fait faire un séquençage du génome d'une grande cohorte de patients (200 000) ayant des syndromes inflammatoires. Ils ont trouvé dans 25 cas une concordance au niveau des mutations génétiques avec une anomalie, située toujours au même endroit, associée à des symptômes concordants. Cette anomalie se situe sur le gène *UBA1* localisé sur le chromosome X. *UBA1* est un gène qui code une enzyme jouant un rôle fondamental dans la 1<sup>re</sup> étape conduisant au recyclage des protéines à l'intérieur des cellules. Cette mutation est dite somatique (c-à-d. acquise et non innée). Outre associer une mutation génétique récurrente et un phénotype clinique, l'équipe du Dr Beck (NIH) a également démontré dans un modèle animal Zebrafish que l'insertion de la mutation d'*UBA1* reproduisait le phénotype inflammatoire biologique observé chez les patients atteints de cette mutation. L'association d'un phénotype inflammatoire clinique et biologique associée à cette mutation d'*UBA1* a été appelée VEXAS (voir encadré).

## Qui est concerné par le VEXAS ?

C'est une maladie de l'homme qui arrive en deuxième partie de la vie, généralement vers 65-70 ans. Un point marquant est qu'outre la présence de manifestations cliniques inflammatoires très importantes évoluant par poussées (fièvre, douleurs articulaires, éruption sur la peau, perte de poids), cette maladie est caractérisée par la présence d'anomalies importantes de la prise de sang. De manière plus spécifique, l'anémie est très fréquemment retrouvée. Une baisse des plaquettes voire des globules blancs est parfois également observée. De manière intrigante, et indépendamment des cytopénies

(baisse des cellules), il y a une forte association entre le syndrome de VEXAS et le syndrome myélodysplasique. C'est-à-dire que d'une certaine manière, on peut avoir les deux maladies. Il n'est pour le moment pas encore certain d'ailleurs qu'il s'agisse d'entités distinctes.

Ce n'est pas encore prouvé mais on a l'impression qu'une seule mutation génétique affectant *UBA1*, survenant au sein d'une ou de plusieurs cellules souches de la moelle osseuse, pourrait promouvoir le développement ou la dérive vers un authentique syndrome myélodysplasique. On sait que l'inflammation est un facteur déterminant de développement dans les cancers. La myélodysplasie n'en est pas dispensée...

## Y a-t-il un stress oxydant plus important ?

Il y a un excès de stress oxydatif dans les cellules périphériques des patients car il y a une forte inflammation. On n'en est pas certain au niveau médullaire. L'anomalie génique portée dans les cellules souches de notre moelle osseuse induit une anomalie de la dégradation des protéines de nos cellules de la moelle osseuse car elle atteint une enzyme de recyclage des protéines (l'*UBA1* - Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1) qui va être à l'origine d'un stress intense qui va libérer une grande quantité de protéines oxydantes et provoquer une instabilité génétique qui pourrait être une des raisons de la surincidence des syndromes myélodysplasiques chez ces patients.

## Y a-t-il des facteurs de prédisposition ?

Il n'y a pas de facteurs déclenchants connus, la seule variable actuellement connue étant l'âge. Cependant il y a eu de très rares cas décrits chez les jeunes entre 20 et 30 ans, mais cela semble exceptionnel avant la cinquantaine.

## Est-ce que la mutation du gène *UBA1* est toujours la même ?

Initialement, la mutation décrite était la Met41. Cependant, le point de mutation décrit par l'équipe américaine s'est enrichi d'autres anomalies qui se font le long du gène *UBA1*. Ces variantes sont associées à une présentation clinique plus ou moins différente. La compréhension est encore modeste et d'autres études doivent être conduites pour mieux caractériser les conséquences de ces mutations variantes qui représentent 30-40% de tous les mutants.

1 - Vacuoles : la présence de vacuoles dans les cellules progénitrices myéloïdes et érythroïdes dans les aspirats de moelle osseuse est une caractéristique clé du syndrome VEXAS. Les vacuoles sont des compartiments structurés dans la cellule qui servent à entreposer de l'eau, des nutriments et des déchets toxiques. Il n'y a pas de vacuoles dans les cellules souches normalement.

2 - Stress oxydant ou oxydatif se produit quand il y a trop de dérivés de l'oxydation. En effet l'oxydation est physiologique car est produite avec de l'oxygène qui est notre carburant permanent. Notre organisme a donc un système d'élimination des produits dérivés de l'oxydation (radicaux libres ou espèces radicalaires libres) qui parfois est dépassé. Pour se débarrasser de ses radicaux libres il faut des enzymes en bon état de fonctionnement, de la nourriture à enzymes (apportés par l'alimentation) en quantité suffisante et le minimum de facteurs pro-oxydants (tabac, soleil, pollution, stress).

3 - Enzyme : protéine produite par le corps qui favorise les réactions chimiques. Les enzymes ont eux-mêmes besoin de catalyseurs que sont les vitamines et les oligoéléments.

4 - L'azacitidine, commercialisée sous le nom de Vidaza, est un médicament anticancéreux, indiqué notamment dans le traitement des syndromes myélodysplasiques et les leucémies aiguës.

5 - L'ubiquitination : altération du recyclage des protéines par défaut de l'enzyme *UBA1* - Ubiquitin-like modifier activating.

## Quels sont les traitements ?

**Deux sortes de traitements s'imposent : la lutte contre l'inflammation et les traitements qui traitent l'anomalie génétique.**

La cortisone reste la clef de voûte des **traitements anti-inflammatoires**. Elle est introduite en premier pour contrôler les premiers symptômes inflammatoires puis on adapte les autres thérapeutiques afin de diminuer les doses de cortisone. Avec le temps et les approches empiriques, certaines stratégies anti-inflammatoires ont émergé comme plus efficaces les unes que les autres. On peut utiliser par exemple des inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi) et plus particulièrement le ruxolitinib (Jakavi) utilisé dans des syndromes myéloprolifératifs. Ils calment l'inflammation, ils éteignent le feu de manière parfois durable mais ne guérissent pas pour autant. D'autres classes thérapeutiques semblent également intéressantes comme les anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'interleukine 6, notamment le tocilizumab. Il semble aussi efficace que le JAK mais avec une durée d'efficacité semble-t-il moins longue bien qu'il n'ait pas encore été comparé directement dans le cadre d'étude prospective avec les inhibiteurs de JAK.

Mais pour l'instant les données sont issues de l'expérience (données empiriques) non comparées dans des essais cliniques. D'autres essais cliniques sont en cours pour évaluer d'autres thérapeutiques. Il n'existe à ce jour AUCUN traitement validé et ayant une indication dans le syndrome de VEXAS.

**Une deuxième approche consiste à agir directement sur le clone UBA1.**

Pour se faire, on peut utiliser une chimiothérapie hors AMM (c'est-à-dire que cette molécule n'a pas encore été validée dans cette indication) comme dans les myélodysplasies par l'azacitidine. Des résultats préliminaires semblent indiquer qu'on peut obtenir un recul du clone et potentiellement une réponse moléculaire. Cela signifie que les cellules porteuses de la mutation *UBA1* ont été détruites et qu'on ne détecte plus l'anomalie génétique. Cette réponse moléculaire est

usuellement associée à une réponse clinique, c'est-à-dire une disparition des symptômes inflammatoires. Certains patients qui ont arrêté l'azacitidine n'ont pas rechuté une fois la disparition clonale effectuée. Cependant, il est pour le moment beaucoup trop tôt pour affirmer que ce type d'approche permet de guérir les patients.

À ce jour, la seule façon de guérir les patients est de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'allogreffe est efficace, il y a encore peu de données, une vingtaine de cas sur les plus grosses séries avec actuellement aucune rechute (contrairement aux myélodysplasies) mais avec les risques de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) et d'infections qui sont tout de même de mieux en mieux gérés. La recherche évolue et nous approchons des industriels avec le GFM pour faire des essais cliniques en utilisant des agents hypométhylants afin de trouver des traitements de plus en plus efficaces

## Y a-t-il un travail de groupe national et international ?

En France les hématologues et rhumatologues sont bien informés, les plates-formes de diagnostic sont bien établies et il y a peu de diagnostics ratés et ce grâce au travail du groupe français Frenvex porté par des cliniciens de Saint-Antoine où les différentes spécialités concernées travaillent ensemble. Il y a d'ailleurs des réunions de concertation pluridisciplinaires nationales.

À l'International le groupe français VEXAS travaille en collaboration avec le NIH Américain « National Institute of Health » et le NHS Anglais « National Health Service ».

## Travaillez-vous en collaboration avec les patients au sein de votre service ?

Nous avons créé un groupe d'une quinzaine de patients à Lyon, afin de mettre en place un consensus patient définissant les symptômes les plus importants affectant leur qualité de vie. Le but est d'élaborer une échelle créée par les malades afin d'évaluer les symptômes et permettre ainsi de mesurer leur évolution.

La chronique d'une greffe de moelle osseuse reprendra dans le prochain bulletin.

## 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](mailto:associationccm@yahoo.fr)

[www.myelodysplasies.org](http://www.myelodysplasies.org)

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

Publié avec le soutien institutionnel de

abbvie

SANDOZ

Bristol Myers Squibb