

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 décembre 2016
Par Mlle BAILLEUX Camille**

**Actualités sur le myélome multiple et
conseils à l'officine**

Membres du jury :

Président : M. DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique et Praticien
Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Asseseurs : Mme DUPONT Annabelle, Professeur d'Hématologie et Praticien
Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

M. TAGZIRT Madjid, Maître de conférences en Hématologie –
Faculté de Pharmacie – Lille 2

Membre extérieur : Mme LALY Christelle, Docteur en Pharmacie – Chauny



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 – Fax 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Mes plus sincères remerciements

A Monsieur Thierry DINE, président de jury, pour avoir accepté de présider ma thèse. Je vous remercie également pour tous vos enseignements de qualité qui valorisent le métier de pharmacien d'officine et qui m'ont permis de choisir définitivement ma voie professionnelle. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame Annabelle DUPONT, directrice de thèse, pour avoir bien voulu encadrer ce projet. Vos enseignements d'hématologie, ainsi que ceux de vos collègues, ont toujours été pour moi inspirants. Mon intérêt pour l'hématologie n'a fait que se renforcer au fil des années et ce fut, pour moi, une évidence que de choisir cette matière pour clôturer en beauté mes années universitaires. Je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse et votre implication dans la réalisation de ma thèse. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Madjid TAGZIRT, Maître de conférences en hématologie, pour avoir bien voulu participer à ce jury de thèse et me faire le plaisir de juger ce travail.

A Madame Christelle LALY, Docteur en Pharmacie, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Vous et Madame Philippa MAUPRIVEZ, ainsi que toute l'équipe officinale de la pharmacie de la Chaussée, avaient toujours été d'excellents conseils. Mes stages officinaux ont été formateurs grâce à vous et se sont déroulés dans une bonne humeur constante. Vous toutes m'avez transmis sans réserve votre expérience professionnelle et vous m'avez fait aimer ce métier. Veuillez toutes recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

A mes parents et à mon frère, pour m'avoir soutenu pendant tout ce long cursus universitaire pas toujours facile. Vous m'avez permis de surpasser les difficultés et les échecs de certaines années et d'obtenir mon diplôme.

A mes ami(e)s, pour m'avoir fait découvrir la chaleur et la convivialité « des gens du Nord ». Vous avez égayé toutes mes années d'étude et j'espère que nous continuerons à faire des soirées et des voyages ensemble pendant encore de longues années !

Je dédie cette thèse à mes grands parents tous partis trop tôt.

Liste des abréviations

18-FDG :	18-fluorodésoxyglucose
ADCC :	Mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADPC :	Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIS :	Anti-inflammatoires stéroïdiens
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (remplacée depuis 2005 par la HAS)
APRIL :	A proliferation-inducing ligand
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
AVK :	Anti-vitamine K
BAFF :	B cell activating factor
BMP :	Bone morphogenetic proteins
CCMH :	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CDC :	Cytotoxicité dépendante du complément
CMV :	Cytomégalovirus
CNO :	Compléments nutritionnels oraux
CRP :	Protéine C réactive
CSP :	Cellules souches hématopoïétiques périphériques
DCIV :	Déficit immunitaire commun variable
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DKK-1 :	Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1
EBV :	Epstein-Barr Virus
EMA :	European Medicines Agency
EPO :	Érythropoïétine
EPS :	Electrophorèse des protéines sériques
EPU :	Electrophorèse des protéines urinaires
ETP :	Education thérapeutique du patient
EVA :	Echelle visuelle analogique (pour l'évaluation de la douleur)
FDA :	Food and Drug Administration
FGF :	Fibroblast growth factors

FISH :	Fluorescence in situ hybridization
GRE :	Glucocorticoid response element
GVH :	Réaction du greffon contre l'hôte
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HDAC :	Histone désacétylase
HLA :	Human leukocyte antigen
ICAM-1 :	InterCellular Adhesion Molecule 1 (appelé aussi CD54)
ICT :	Irradiation corporelle totale
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFM :	Intergroupe Francophone du Myélome
Ig :	Immunoglobuline
IGF-1 :	Insulin-like growth factor-1
IL :	Interleukine
IMC :	Indice de masse corporelle
IMiD :	Immunomodulatory drug

IMF :	International Myeloma Foundation
IMWG :	International Myeloma Working Group
INCa :	Institut National du Cancer
INR :	International Normalised Ratio
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ISS :	International Staging System
IV :	Intra-veineux
LDH :	Lactate déshydrogénase
LEAD :	Lupus érythémateux aiguë disséminé
LI :	Forme à libération immédiate
LP :	Forme à libération prolongée
Mcl-1 :	Myeloid leukemia cell differentiation protein 1
MCL alpha :	Maladie des chaines lourdes alpha
MDRD :	Modification of the Diet in Renal Disease
MGUS :	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MIDD :	Monoclonal immunoglobulin deposition disease
MIP-1alpha :	Macrophage inflammatory protein 1 alpha

MM :	Myélome multiple
MNA :	Mini nutritional assessment
MPT :	Protocole Mephalan/Prednisone/Thalidomide
NFS :	Numération formule sanguine
NSFP :	Ne Se Fait Plus
NT-pro BNP :	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPG :	Ostéoprotégérine
ORL :	Oto-rhino-laryngologie
p21CDKNIA :	Cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21
PDP :	Perte de poids
PET-scan :	Scanner par tomographie à émission de positons
PGR :	Plan de Gestion des Risques
PG-SGA :	Patient generated subjective global assessment
PIH :	Prescription initiale hospitalière
PO :	<i>Per os</i> (= voie orale)

PPS :	Programme personnalisé de soins
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SC :	Voie sous-cutanée
SGA :	Subjective global assessment
SLAMF7 :	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7 (= CS1 = CD319)
SOS :	Soins oncologiques de support
Syndrome POEMS :	Syndrome of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes
RANK-ligand :	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RC :	Réponse complète
TBRP :	Taux de très bonne réponse partielle
TCMH :	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDM :	Tomodensitométrie
TGF-béta :	Transforming growth factor beta
TNF :	Tumor necrosis factor
TVP :	Thromboses veineuses profondes
UI :	Unité internationale

VAD :	Schéma Vincristine/Adriamycine/Dexaméthasone
VCAM-1 :	Vascular cell adhesion molecule 1 (appelé aussi CD106)
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factors
VEL-DEX :	Protocole Velcade/Dexaméthasone
VGM :	Volume globulaire moyen
VHC :	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VMP :	Protocole Velcade/Melphalan/Prednisone
VS :	Vitesse de sédimentation
VTD :	Protocole de phase d'induction Bortézomib/Thalidomide/Dexaméthasone

Table des matières

Index des illustrations	20
Index des tableaux	22
Introduction	24
Partie A : Présentation de la maladie du myélome multiple	25
I. Présentation générale du myélome multiple	25
1) Epidémiologie	25
2) Définition générale	25
3) Physiopathologie.....	26
a. Rappels du processus de développement des cellules de type B	26
b. Dérèglement de l'immunité humorale de type B chez le malade	27
c. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire	27
d. Remodelage osseux	28
4) Oncogenèse	29
a. Translocations chromosomiques.....	29
b. Autres anomalies cytogénétiques	30
II. Signes cliniques	30
1) Circonstances de découverte.....	31
2) Altération de l'état général	31
3) Douleurs osseuses.....	31
a. Fractures osseuses et tassements vertébraux	31
b. Compression médullaire	32
4) Atteinte rénale	32
a. Rein myélomateux.....	33
b. Amylose AL	33
c. Syndrome de Randall.....	34
d. Syndrome de Fanconi	34
5) Problème infectieux.....	35
6) Syndrome d'hyperviscosité.....	35
7) Atteinte thromboembolique.....	36
8) Atteinte neurologique.....	36
a. Atteinte médullaire.....	36
b. Polyneuropathies.....	36
III. Signes biologiques	37
1) Hypercalcémie	37

2)	Syndrome d'insuffisance médullaire	37
a.	Anémie.....	37
b.	Thrombopénie et leucopénie	38
3)	Augmentation de la vitesse de sédimentation	38
4)	Hyperprotidémie.....	39
5)	Hypercréatininémie et hyperurémie	39
6)	Augmentation du taux de lactate déshydrogénase.....	39
IV.	Diagnostic	40
1)	Prélèvement sanguin	40
a.	Hémogramme et cytologie	40
b.	Examens biochimiques	40
c.	Electrophorèse des protéines sériques	41
d.	Immunofixation des protéines sériques.....	42
e.	Dosage pondéral des taux d'immunoglobulines	42
2)	Ponction de moelle osseuse	43
a.	Myélogramme	43
b.	Examen cytogénétique	44
3)	Prélèvement d'urine	46
a.	Electrophorèse des protéines urinaires	46
b.	Immunofixation des protéines urinaires	47
c.	Dosage des chaînes légères libres urinaires.....	47
4)	Enquête d'imagerie.....	47
a.	Radiographie conventionnelle.....	47
b.	Imagerie en résonance magnétique nucléaire.....	48
c.	Tomodensitométrie	49
d.	Scanner	50
e.	PET-scanner	50
f.	Tomographie par émission de positons au 18-FDG couplée au scanner	51
g.	Scintigraphie osseuse au technétium 99.....	52
5)	Différentes classifications du myélome multiple.....	52
a.	Critères CRAB.....	52
b.	Classification ISS	53
c.	Autres facteurs pronostiques défavorables	53
d.	Classification de Durie et Salmon	54
e.	Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group.....	54
6)	Différentes formes de myélome multiple	55
a.	Myélome multiple asymptomatique ou indolent	55

b.	Myélome multiple symptomatique.....	55
c.	Formes particulières de myélome multiple.....	56
7)	Diagnostics différentiels.....	58
a.	Gammopathie monoclonale bénigne de signification indéterminée.....	58
b.	Gammopathie monoclonale associée ou secondaire.....	58
c.	Maladie de Waldenström	58
d.	Maladie des chaînes lourdes alpha	59
e.	Diagnostic différentiel des lésions osseuses	60
	Partie B : Prise en charge et conseils associés	61
I.	Principales molécules utilisées pour traiter le myélome multiple.....	61
1)	Thalidomide (Thalidomide CELGENE®).....	61
a.	Historique	61
b.	Indication	61
c.	Mode d'action.....	61
d.	Effets indésirables et leurs prises en charge	62
e.	Gestion de la tératogénicité	65
f.	Modalités de prise	66
2)	Dérivés de la Thalidomide : Lénalidomide (Revlimid®) et Pomalidomide (Pomalyst®)	66
a.	Indications	66
b.	Mode d'action.....	67
c.	Effets indésirables et leurs prises en charge	67
d.	Modalités de prise du Pomalidomide.....	68
e.	Protocole d'administration du Pomalidomide	68
3)	Bortézomib (Velcade®)	68
a.	Indications	68
b.	Mode d'action.....	69
c.	Effets indésirables et leurs prises en charge	71
d.	Modalités d'administration	72
4)	Carfilzomib (Kyprolis®).....	72
a.	Indication	72
b.	Mode d'action.....	72
c.	Effets indésirables et leurs prises en charge	73
d.	Posologie et protocole d'administration	74
5)	Melphalan (Alkéran®, Evomela®)	75
a.	Indications	75
b.	Mode d'action.....	76

c.	Effets indésirables.....	76
d.	Posologie et modalités d'administration.....	77
6)	Glucocorticoïdes : Prednisone (Cortancyl [®]) et Dexaméthasone (Soludecadron [®]) 77	
a.	Indications	77
b.	Mode d'action.....	77
c.	Effets indésirables et leurs prises en charge	78
d.	Modalités de prise et d'arrêt.....	80
7)	Nouvelles molécules : les anticorps monoclonaux.....	80
a.	Elotuzumab (Empliciti [®])	80
b.	Daratumumab (Darzalex [®])	82
c.	Gestion des effets indésirables liés à l'injection des anticorps monoclonaux .	84
8)	Panobinostat (Farydak [®]).....	84
a.	Indication	84
b.	Mécanisme d'action	84
c.	Effets indésirables.....	85
d.	Posologie et protocole d'administration	86
e.	Modalités de prise	86
II.	Différentes stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge	87
1)	Différentes options thérapeutiques	87
2)	Objectifs et professionnels impliqués.....	87
3)	Modalités d'évaluation de la réponse aux traitements.....	88
4)	Essais cliniques.....	89
5)	Patients de moins de 65 ans	89
6)	Patients de plus de 65 ans	92
a.	Le protocole Melphalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)	92
b.	Le protocole Bortézomib/Melphalan/Prednisone (VMP)	92
c.	Le protocole Bendamustine/Prednisone.....	93
7)	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques.....	94
a.	Phase d'induction	94
b.	Administration de facteurs de croissance et recueil des cellules souches	94
c.	Phase dite « d'intensification » et transfusion des cellules recueillies	95
d.	Phase de consolidation et d'entretien	95
8)	Cas où le patient est en rechute ou réfractaire au traitement.....	96
9)	Education thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie	97
10)	Modalités de suivi du traitement.....	98
a.	Objectifs et professionnels impliqués	98

b.	Examens réalisés dans le cadre d'un suivi.....	98
11)	Gestion de l'anxiété et de la dépression engendrées par la pathologie cancéreuse	99
III.	Traitements symptomatiques associés à la prise en charge du myélome multiple ..	100
1)	Prise en charge de la douleur	100
a.	Prise en charge médicamenteuse	100
b.	Prise en charge non médicamenteuse	102
2)	Bisphosphonates : gestion des douleurs osseuses et de l'hypercalcémie	102
a.	Indication et mode d'action	102
b.	Principaux effets indésirables.....	103
3)	Inhibiteur d'ostéoclastes	104
4)	Anémie	104
5)	Thrombopénie	105
6)	Thromboses veineuses.....	105
7)	Insuffisance rénale aiguë	106
8)	Infections et neutropénie	106
9)	Traitements symptomatiques contre les troubles gastro-intestinaux	108
a.	Nausées et vomissements	108
b.	Diarrhées.....	110
c.	Constipation.....	111
d.	Mucite et stomatite	114
10)	Prévention et lutte contre la dénutrition	116
a.	Définitions générales de la dénutrition	116
b.	Intérêt de la prévention et de la lutte contre la dénutrition dans la prise en charge anticancéreuse	117
c.	Compléments nutritionnels oraux.....	119
d.	Passage à la nutrition parentérale.....	119
	Conclusion	120
	Bibliographie	121
	Annexes.....	127

Index des illustrations

Figure 1 : Processus de formation d'un plasmocyte	26
Figure 2 : Structure générale d'une immunoglobuline	27
Figure 3 : Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple et dû à une rupture d'homéostasie entre les ostéoblastes et les ostéoclastes	28
Figure 4 : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires	30
Figure 5 : Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un myélome multiple	32
Figure 6 : Schéma du rein myélomateux.....	33
Figure 7 : Fond d'œil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu'un courant granuleux	35
Figure 8 : Exemple de dispositif servant à mesurer la vitesse de sédimentation	38
Figure 9 : Rouleaux érythrocytaires observés sur un frottis sanguin.....	40
Figure 10 : Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple	41
Figure 11 : Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ	42
Figure 12 : Schéma d'une ponction de moelle osseuse au niveau de l'os de la crête iliaque	43
Figure 13 : Myélogramme montrant un envahissement plasmocytaire anormal.....	43
Figure 14 : 1. Plasmocyte avec une mutinucléarité, 2. Plasmocyte avec un cytoplasme flammé, 3. Présence de corps de Russell, 4. Cellule de Mott (nombreuses vacuoles)	44
Figure 15 : Exemple d'un caryotype féminin avec une t(14;16)(q32;q23) et d'autres anomalies.....	45
Figure 16 : Exemple de caryotype humain coloré par la méthode FISH, montrant des translocations et des réarrangements chromosomiques dus à l'oncogène c-myc.....	45
Figure 17 : Schéma d'une biopsie ostéomédullaire	46
Figure 18 : Lésions dites à l'emporte-pièce sur l'os du crâne, et zones de résorption osseuse au niveau du fémur	48
Figure 19 : Différents types de lésions médullaires observés au niveau du rachis par IRM	49
Figure 20 : A. Coupe tomodynamométrique de la vertèbre L5 montrant deux foyers d'ostéolyse, B. Coupe en IRM de la même vertèbre montrant également les deux petits foyers de remplacement médullaire	49
Figure 21 : A. Radiographie montrant une légère ostéolyse sur la vertèbre L2; B. Scanner de la même vertèbre L2 montrant une destruction quasi-totale du réseau trabéculaire et de la corticale postérieure	50
Figure 22 : Exemple d'un cliché de PET-scan montrant des lésions extra-rachidiennes chez un patient présentant un myélome multiple.....	51

Figure 23 : Coupes frontales obtenues par FDG TEP-TDM montrant des lésions au niveau de la clavicule droite et au niveau de la zone sacro-iliaque gauche (Le V représente la vessie où s'élimine le traceur).....	52
Figure 24 : Cryosyndrome se manifestant au niveau des extrémités des membres après exposition au froid	57
Figure 25 : Conditionnement et molécule de la Thalidomide.....	61
Figure 26 : Mécanismes d'action de la Thalidomide.....	62
Figure 27 : Photographies représentant : A. le syndrome de Stevens-Johnson et B. l'épidermolyse bulleuse	64
Figure 28 : Molécules dérivées de la Thalidomide	66
Figure 29 : Conditionnement et molécule du Bortézomib.....	68
Figure 30 : Le protéasome, cible du Bortézomib	69
Figure 31 : Mode d'action du Bortézomib.....	70
Figure 32 : Conditionnement et molécule de Carfilzomib	72
Figure 33 : Mode d'action du Carfilzomib	73
Figure 34 : Protocole du Carfilzomib.....	75
Figure 35 : Conditionnements et molécule de Melphalan (Alkéran [®] , Evomela [®])	75
Figure 36 : Molécules de la Prednisone et de la Dexaméthasone	77
Figure 37 : Conditionnement de l'Elotuzumab	80
Figure 38 : Mode d'action de l'Elotuzumab.....	81
Figure 39 : Conditionnement du Daratumumab	82
Figure 40 : Mode d'action du Daratumumab.....	83
Figure 41 : Conditionnement et molécule de Panobinostat	84
Figure 42 : Mode d'action du Panobinostat.....	85
Figure 43 : Calendrier de protocole d'administration du Panobinostat	86
Figure 44 : Schéma décrivant le principe de l'allogreffe	91
Figure 45 : Chronologie de l'autogreffe de cellules souches.....	95
Figure 46 : Photographie d'une ostéonécrose de la mâchoire non invalidante causée par l'acide zolédronique	103
Figure 47 : Photographie de lésions buccales induites par la chimiothérapie.....	114
Figure 48 : Plan personnalisé de soins en cas d'utilisation de chimiothérapie curative.....	117
Figure 49 : Plan personnalisé de soins en cas de greffes de cellules souches hématopoïétiques.....	118

Index des tableaux

Tableau I : Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence	29
Tableau II : Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple	32
Tableau III : Différents stades de l'insuffisance rénale.....	39
Tableau IV : Examens biochimiques à réaliser lors d'un diagnostic de myélome multiple.....	41
Tableau V : Fréquence des principaux types de myélome dans la population.....	42
Tableau VI : Critères CRAB et fréquence au diagnostic de chaque critère	52
Tableau VII : Tableau des critères du système international de classification (ISS) du myélome multiple	53
Tableau VIII : Anomalies cytogénétiques à valeur pronostique dans le myélome multiple	53
Tableau IX : Tableau de la classification du myélome multiple par Durie et Salmon	54
Tableau X : Critères diagnostics de l'IMWG	55
Tableau XI : Symptômes du syndrome POEMS	57
Tableau XII : Récapitulatif des signes cliniques et biologiques observés au cours de la maladie de Waldenström.....	59
Tableau XIII : Classification des neuropathies susceptibles d'apparaître sous l'effet de la Thalidomide	63
Tableau XIV : Facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse.....	65
Tableau XV : Principaux effets indésirables induits par les corticoïdes	78
Tableau XVI : Calendrier d'administration du Daratumumab	83
Tableau XVII : Critères de réponse au traitement selon l'IMWG	88
Tableau XVIII : Les différentes phases d'un essai clinique	89
Tableau XIX : Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression.....	96
Tableau XX : Examens de suivi à réaliser.....	98
Tableau XXI : Rythme des différents suivis à respecter	99
Tableau XXII : Quelques exemples de molécules analgésiques	101
Tableau XXIII : Exemples de molécules prescrites pour la prise en charge de l'anémie.....	105
Tableau XXIV : Tableau des différents facteurs de croissance hématopoïétiques	107
Tableau XXV : Classification des vomissements	108
Tableau XXVI : Mesures hygiéno-diététiques contre les diarrhées	110
Tableau XXVII : Régime alimentaire conseillé en cas de constipation	111
Tableau XXVIII : Aliments aphtogènes à éviter en cas de stomatite.....	115
Tableau XXIX : Tableau des différents stades de la dénutrition.....	116

Introduction

Le myélome multiple des os, aussi appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne incurable due à une prolifération anormale de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse hématopoïétique. Ces cellules synthétisent en quantité importante une immunoglobuline monoclonale qui peut être quantifiée dans le sang ou les urines.

Cette maladie touche essentiellement le sujet âgé et est toujours précédée d'une phase indolente. Lorsqu'elle devient symptomatique, de nombreux symptômes et anomalies biologiques apparaissent. Les principales complications observées chez les malades atteints de myélome multiple sont des atteintes osseuses, rénales et infectieuses. Les traitements de chimiothérapie ne sont démarrés qu'après la réalisation d'une enquête d'imagerie complète.

Les épidémiologistes constatent depuis une dizaine d'années que l'incidence du myélome multiple augmente chaque année. Cela peut s'expliquer en partie par le vieillissement de la population et par l'amélioration des techniques de diagnostic et de traitement.

En effet, durant cette dernière décennie les traitements et la prise en charge du myélome multiple ont connu de grandes avancées diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. De plus en plus de chercheurs étudient cette maladie et les essais cliniques se multiplient de par le monde.

Le travail présenté dans cette thèse s'articulera en 2 grandes parties. La première partie a pour but de présenter de manière générale cette hémopathie. Pour cela, nous décrirons la physiopathologie, les signes cliniques et biologiques, ainsi que les techniques employées pour diagnostiquer un myélome multiple.

Nous verrons dans la deuxième partie quelles sont les molécules utilisées pour la prise en charge du myélome multiple et quelles sont les dernières avancées thérapeutiques. Par ailleurs, nous aborderons tous les traitements symptomatiques annexes utilisés pour la gestion des effets indésirables induits par les traitements anti-cancéreux. Le pharmacien joue un rôle majeur dans la délivrance de ces produits et le conseil auprès des malades présentant cette pathologie est fondamental.

Partie A : Présentation de la maladie du myélome multiple

I. Présentation générale du myélome multiple

1) Epidémiologie

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est la deuxième hémopathie en termes de prévalence en France. Il représente 1 à 2 % de l'ensemble des cancers, et 10 à 12 % des hémopathies malignes. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes. De façon générale, l'incidence augmente rapidement avec l'âge et les hommes (54%) sont plus touchés que les femmes (46%). Il est à noter toutefois que 2,8% des cas sont diagnostiqués chez des patients entre 15 et 49 ans. (1) (2)

La prévalence chez les sujets de race noire, multipliée par 2 par rapport aux sujets de race blanche, suggère la présence d'un facteur génétique. Un seul facteur de risque a été identifié avec certitude. Il s'agit de l'exposition aux radiations ionisantes. Des suspicions concernant les pesticides et les solvants organiques ont été émises mais restent sans preuve à ce jour.

2) Définition générale

Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui se caractérise par un envahissement de la moelle osseuse par des plasmocytes tumoraux. On parle de myélome dès lors que le taux de plasmocytes médullaires est supérieur à 10% alors que dans la population normale il est généralement de 2-3%. Cette prolifération excessive de plasmocytes dans la moelle osseuse présente de nombreuses conséquences :

- Les plasmocytes sécrètent, en quantité anormalement élevée, une immunoglobuline monoclonale qui peut être quantifiée dans le sang ou les urines (via la protéinurie de Bence-Jones). Cela a des conséquences aussi bien sur le plan clinique que biologique et permet le suivi de l'évolution de la maladie et du traitement.
- Une immunodépression survient très souvent chez les patients. En effet, on constate que, suite à la sécrétion de l'immunoglobuline monoclonale, les autres classes d'immunoglobulines sont généralement toutes abaissées. Les patients sont alors plus sensibles aux infections.
- Des atteintes osseuses surviennent car il y a destruction et invasion de la cavité de la moelle osseuse.
- La moelle osseuse est de ce fait désorganisée et on remarque un dysfonctionnement de l'hématopoïèse normale avec notamment la survenue d'anémie, de thrombopénie et/ou de leucopénie.
- Enfin, il est possible que des tumeurs se développent à l'intérieur (intramédullaire) ou à l'extérieur (extramédullaire) de l'os ou des tissus mous. On parle alors de plasmocytomes. Quand les plasmocytomes sont multiples il s'agit d'un myélome multiple. (3)

3) Physiopathologie

Les lymphocytes sont des cellules immunologiques jouant un rôle majeur dans le fonctionnement du système immunitaire. Ils peuvent être de deux types :

- des lymphocytes de type T produits au niveau du thymus,
- des lymphocytes de type B produits au niveau de la moelle osseuse.

a. Rappels du processus de développement des cellules de type B

A partir d'un progéniteur hématopoïétique il se forme un lymphocyte B immature dans la moelle osseuse (Figure 1). Après le phénomène de sélection négative, où seules les cellules ne reconnaissant pas les cellules stromales de la moelle osseuse peuvent survivre, les lymphocytes B atteignent le degré de maturation nécessaire. Ils peuvent alors sortir de la moelle osseuse et migrer dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les lymphocytes B ne peuvent perdurer dans l'organisme qu'après avoir rencontré des antigènes ou des lymphocytes T de type « helpers ». Il s'agit de la sélection positive. Les cellules deviennent alors des lymphocytes B mémoires, puis se transforment en plasmocytes.

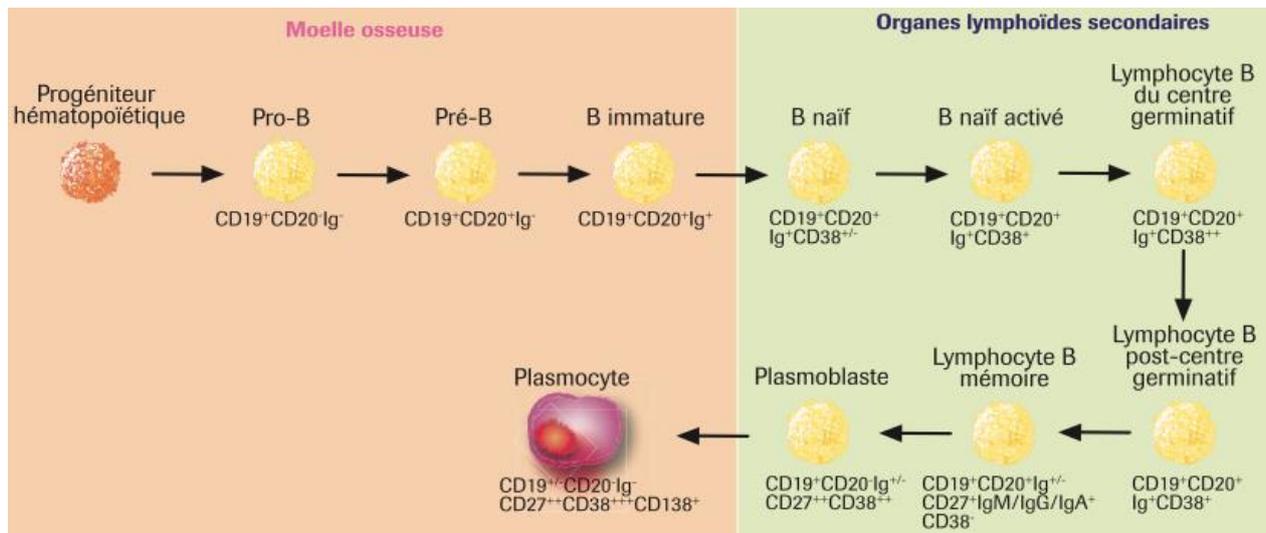


Figure 1 : Processus de formation d'un plasmocyte (4)

Les plasmocytes sont alors capables de sécréter des anticorps. Ces derniers sont des immunoglobulines (Ig) et sont constituées de deux types de chaînes :

- des chaînes lourdes H (*heavy*) de type G, A, M, D ou E,
- et/ou des chaînes légères L (*light*) de type kappa (κ) ou lambda (λ) (Figure 2).

L'immunoglobuline est une molécule symétrique et peut reconnaître deux antigènes identiques au niveau des sites de liaison à l'antigène.

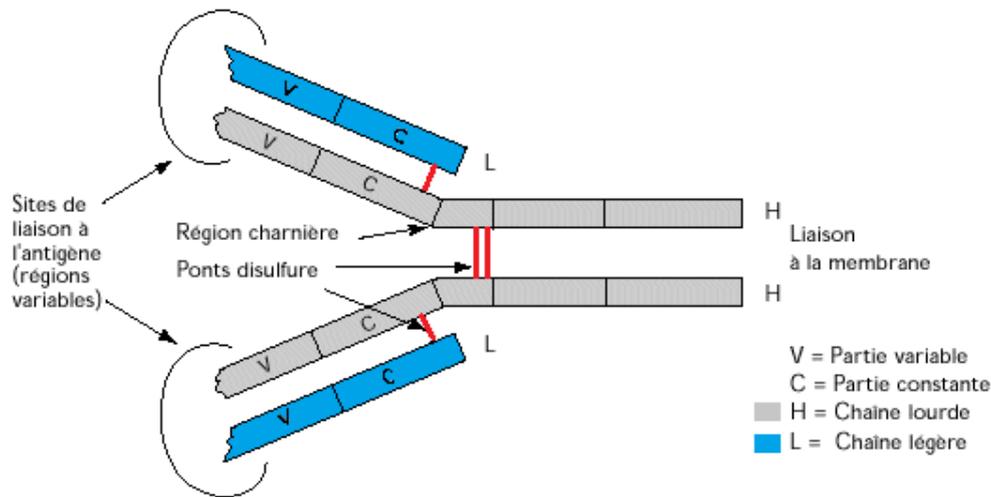


Figure 2 : Structure générale d'une immunoglobuline

b. Dérèglement de l'immunité humorale de type B chez le malade

Dans le cas du myélome multiple, une prolifération anormale de la population plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse est observée. On parle alors de plasmocytose médullaire, c'est à dire que le taux dans la moelle osseuse est supérieur à 10%.

Du fait de ce surnombre, trop d'immunoglobulines sont sécrétées par les plasmocytes et sont responsables d'une gammopathie monoclonale. Cela se traduit par une augmentation importante du taux de l'immunoglobuline monoclonale (celle-ci étant le plus souvent de type IgG ou IgA) au détriment des autres classes d'immunoglobulines. On constate alors une hypogammaglobulinémie due à la diminution des immunoglobulines polyclonales normales.

c. Rôle des cytokines et de l'environnement médullaire

Les plasmocytes tumoraux interagissent au niveau de l'environnement médullaire et induisent la production de cytokines (IL-6, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)). L'IL-6 permet la survie des plasmocytes tumoraux. L'IGF-1 favorise la prolifération des plasmocytes et les protège de l'apoptose induite par les traitements tels que la Dexaméthasone. Il est à noter que d'autres protéines anti-apoptotiques, tel que Mcl-1, protègent les cellules myélomateuses de l'apoptose. De ce fait, l'accumulation de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse résulte plus d'un défaut d'apoptose que d'une prolifération élevée.

Il a été constaté, *in vitro*, que les cellules stromales médullaires peuvent induire la maturation des précurseurs tumoraux et peuvent sécréter de l'IL-6 sous l'influence des cellules malignes. L'environnement médullaire joue donc un rôle important dans la prolifération plasmocytaire.

Des facteurs proangiogéniques sécrétés par les cellules tumorales et stromales, comme le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et le Fibroblast Growth Factor (FGF), contribuent à l'accroissement, à la vascularisation et à la migration des cellules tumorales. D'autres cytokines, comme le Transforming growth factor beta (TGF-béta), sont immunosuppressives et induisent une rupture d'équilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes.

d. Remodelage osseux

Dans la maladie du myélome multiple des os, il existe un déséquilibre dans le mécanisme de l'homéostasie de l'os (Figure 3). L'ostéoclastogenèse est augmentée et l'ostéoblastogenèse est inhibée. En effet, des interactions anormales ont lieu entre les cellules stromales de la moelle osseuse et les plasmocytes tumoraux induisant, de ce fait, une surproduction de cytokines à l'origine de ce déséquilibre.

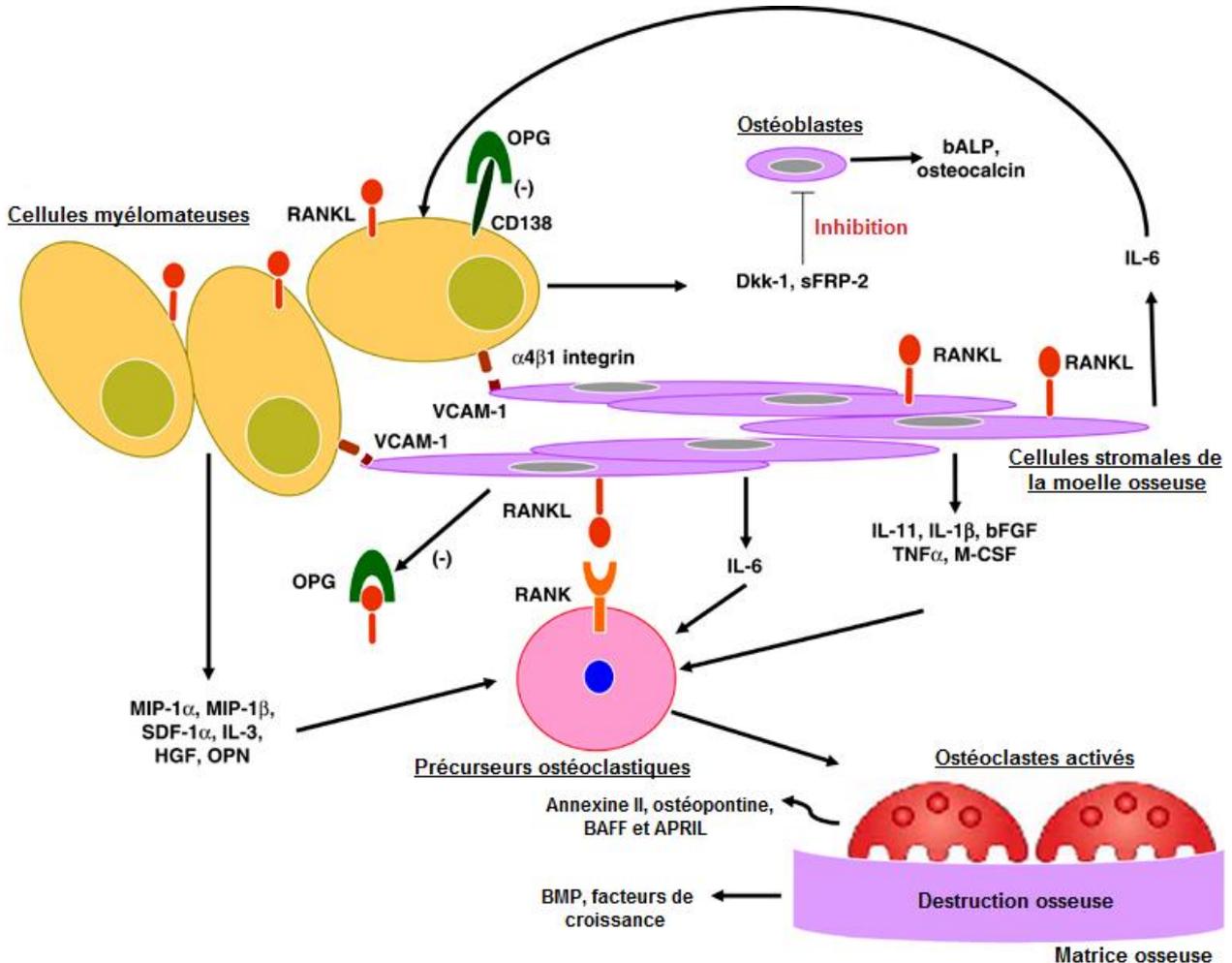


Figure 3 : Processus de destruction osseuse observé au cours du myélome multiple et dû à une rupture d'homéostasie entre les ostéoblastes et les ostéoclastes (5)

La résorption ostéoclastique est augmentée notamment via la production de cytokines appelées *osteoclast activating factor* comme l'IL-6, l'IL-1bêta, le TNF-alpha, le MIP-1alpha ou le RANK-ligand. Ce dernier stimule le récepteur RANK présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques et permet leur activation. De plus, ce mécanisme est amplifié car la production d'ostéoprotégérine (OPG), qui est un ligand bloquant de RANK, est diminuée.

L'IL-3 active la production, par les macrophages, de l'activine A qui augmente également l'activité ostéoclastique. Par ailleurs, ce phénomène est amplifié par la sécrétion, via les cellules stromales et les ostéoclastes eux-mêmes, de molécules solubles (comme l'annexine II, l'ostéopontine, les molécules BAFF et APRIL...) qui favorisent la production tumorale. En outre, lors du processus de destruction osseuse, des molécules telles que des facteurs de croissance (FGF et PDGF, BMP) sont libérées à partir de la matrice osseuse et favorisent la croissance des cellules myélomateuses. (1) (6)

A l'inverse, l'activité des ostéoblastes est inhibée par le DKK-1. Il est d'ailleurs possible d'établir une corrélation entre ce taux de DKK-1 et le nombre de lésions osseuses.

Tout cela concourt à la pérennisation de la destruction osseuse sous la forme d'un cercle vicieux.

Cette rupture d'homéostasie entre le taux d'ostéoblastes et d'ostéoclastes a pour conséquence une destruction osseuse qui est caractéristique de cette maladie. Cette destruction osseuse entraîne la libération de calcium au niveau sanguin. La mesure de l'hypercalcémie pourra servir de marqueur lors du diagnostic et lors du suivi de la maladie. (7)

4) Oncogenèse

Le myélome multiple résulte de la survenue de plusieurs événements oncogéniques au niveau de la lignée lymphocytaire B. L'IL-6 y joue un rôle crucial car elle induit la différenciation des cellules B en plasmocytes tumoraux et inhibe leur apoptose.

Cette hémopathie se caractérise par l'existence de très nombreuses anomalies cytogénétiques (Tableau I). Celles-ci sont d'ailleurs incriminées dans les phénomènes de résistance aux traitements.

Tableau I : Principaux oncogènes impliqués dans le myélome multiple et leur localisation et incidence (8)

Locus	Oncogene	Incidence
11q13	<i>CCND1</i>	15%–20%
6p21	<i>CCND3</i>	5%
4p16.3	<i>FGFR3</i> and <i>WHSC1</i>	12%
16q23	<i>MAF</i>	5%–10%
8q24	<i>MYC</i>	< 10%
6p25	<i>MUM1/IRF4</i>	5%
20q11	<i>MAFB</i>	5%
1q21-34	<i>BCL9, IL6R, MCL1</i>	Frequent

a. Translocations chromosomiques

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les translocations chromosomiques (environ 50% des cas). Elles surviennent lors de la maturation des lymphocytes B dans le centre germinatif au moment de la commutation isotypique et impliquent le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines IgH, localisé sur le chromosome 14.

Deux translocations, impliquant le chromosome 14, sont majoritaires :

- la t(11 ; 14)(q13 ; q32) qui concerne 15 à 20% des patients et entraîne une dérégulation de la cycline D1,
- et la t(4 ; 14)(p16 ; q32) qui concerne environ 10% des patients et induit une surexpression du récepteur 3 du FGF. (6)

b. Autres anomalies cytogénétiques

Des anomalies du proto-oncogène *c-myc* sont fréquentes mais surviennent plus tardivement dans la progression de la maladie.

D'autres altérations moléculaires ont été observées comme par exemple :

- des mutations des gènes suppresseurs de tumeur Ras et de la protéine p53,
- des hyperméthylations de promoteur de gènes suppresseurs de tumeur (p15, p16),
- ou des phosphorylations d'oncogènes.

Des mutations activatrices des gènes K-Ras et N-Ras sont présentes chez 70% des patients en rechute. Elles sont corrélées à une masse tumorale importante et constituent un facteur pronostique péjoratif de survie. (1) (6)

En cas d'hyperdiploïdie, le pronostic vital est plus favorable.

La recherche de ces anomalies cytogénétiques est importante car elle permet de classer les différents types de myélome multiple et de stratifier leur évolution (Figure 4).

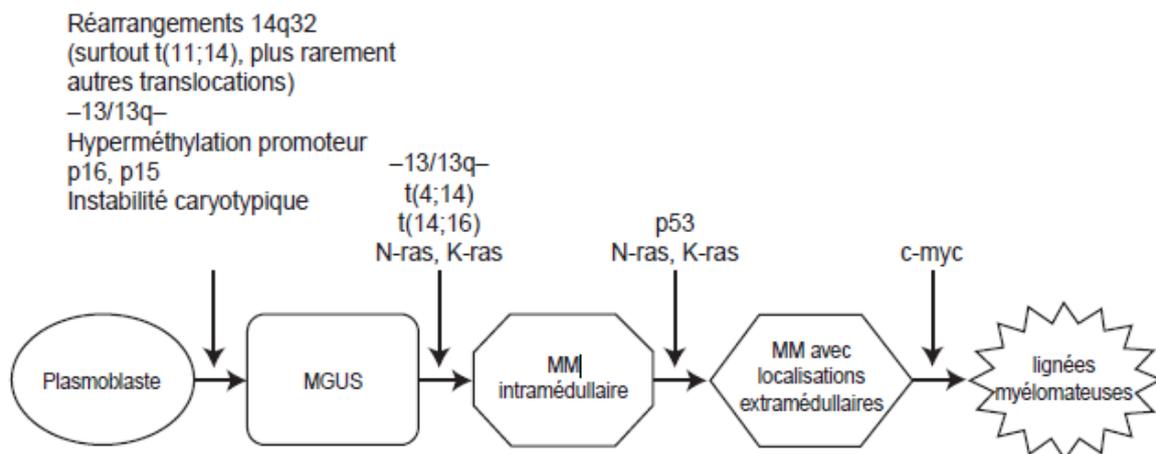


Figure 4 : Modèle de progression des différentes hémopathies plasmocytaires (6)

Les patients porteurs d'une Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) évoluent vers le myélome multiple avec un taux de transformation d'environ 1% par an. Certains réarrangements, comme la t(11 ; 14)(q13 ; q32), constituent sans doute des événements primaires dans la transformation du plasmoblaste.

II. Signes cliniques

Pour les patients symptomatiques on retrouve fréquemment des douleurs osseuses chroniques, une insuffisance rénale et une sensibilité récurrente aux infections due à l'hypogammaglobulinémie.

L'atteinte est multiorganique mais sans organomégalie, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire ou d'adénopathie, de splénomégalie, ni d'hépatomégalie.

1) Circonstances de découverte

La découverte de la maladie est souvent fortuite. En effet, pour 20 à 30% des patients, le diagnostic est posé après les résultats d'un examen de routine. Il peut s'agir d'une électrophorèse des protéines sériques, d'une exploration d'une anémie ou d'une vitesse de sédimentation des hématies accélérée.

2) Altération de l'état général

Un des premiers signes cliniques du myélome multiple est une baisse de la forme physique. Ce symptôme est assez fréquent chez les patients mais non spécifique.

3) Douleurs osseuses

L'atteinte osseuse est très importante chez ce type de patients. Elle résulte de la destruction du tissu osseux suite à un déséquilibre du ratio ostéoblastes/ostéoclastes. Ces douleurs surviennent chez plus de 70% des patients au moment du diagnostic. (6)

Les douleurs sont souvent d'apparition brutale, rarement nocturnes, et sont aggravées lors des mouvements ou le port de lourdes charges. (9) Elles ne sont pas soulagées par la prise d'antalgiques ou par une position de repos.

Les douleurs touchent majoritairement le squelette axial :

- au niveau du rachis où les lésions sont très évocatrices (celles-ci démarrent par des fractures vertébrales d'aspect malin et peuvent se compliquer de compression médullaire ou radiculaire),
- au niveau du gril costal et du sternum,
- et au niveau des os longs (humérus et fémur principalement).

En cas d'activité ostéoclastique importante, des lacunes osseuses peuvent apparaître. Toutefois, on n'observe des lésions lytiques que chez 60% des patients.

Dans tous les cas, une enquête d'imagerie devra être effectuée, par radiographie ou IRM, sur le squelette complet pour rechercher les lésions spécifiques de cette maladie (lésions en emporte-pièce, géode d'ostéolyse, crâne léopard...).

a. Fractures osseuses et tassements vertébraux

On note que des fractures spontanées surviennent chez plus d'un tiers des patients. Une déminéralisation osseuse et/ou des lésions lytiques peuvent être à l'origine des fractures au niveau des os longs ou des côtes. Celles-ci apparaissent alors dans des circonstances inhabituelles. Des mesures chirurgicales seront parfois nécessaires pour réparer les fractures. Une radiothérapie locale pourra compléter la démarche si la lésion est riche en plasmocytes tumoraux.

Les lacunes présentent dans la corticale des os sont souvent responsables de douleurs osseuses lors de l'appui et constituent un facteur de risque pour l'apparition des fractures. (7)

b. Compression médullaire

La compression médullaire résulte des complications liées aux lésions vertébrales. Elle est due à la prolifération locale des plasmocytes tumoraux en dehors du tissu osseux.

Il s'agit d'une urgence thérapeutique nécessitant une intervention chirurgicale de décompression et un traitement médicamenteux par corticoïdes à fortes doses. Une radiothérapie pourra être effectuée avant ou après l'intervention.

4) Atteinte rénale

L'insuffisance rénale est présente chez plus de 50% des patients en cours d'évolution (20-30% lors du diagnostic) (Tableau II, Figure 5). L'atteinte rénale se caractérise par l'élimination des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans les urines que l'on qualifie de protéinurie de Bence-Jones.

Tableau II : Différentes atteintes rénales induites par le myélome multiple (10)

Pré-rénale	Insuffisance rénale fonctionnelle	Déshydratation extracellulaire dans un contexte d'hypercalcémie ou de pertes digestives
Rénale	Atteinte tubulaire	- Néphropathie à cylindres myélomateux - Nécrose tubulaire aiguë - Syndrome de Fanconi
	Atteinte glomérulaire	- Amylose AL - Syndrome de Randall - Cryoglobulinémies de type I ou II
Post-rénale	Atteinte obstructive	Lithiase (secondaire à une hypercalciurie chronique)

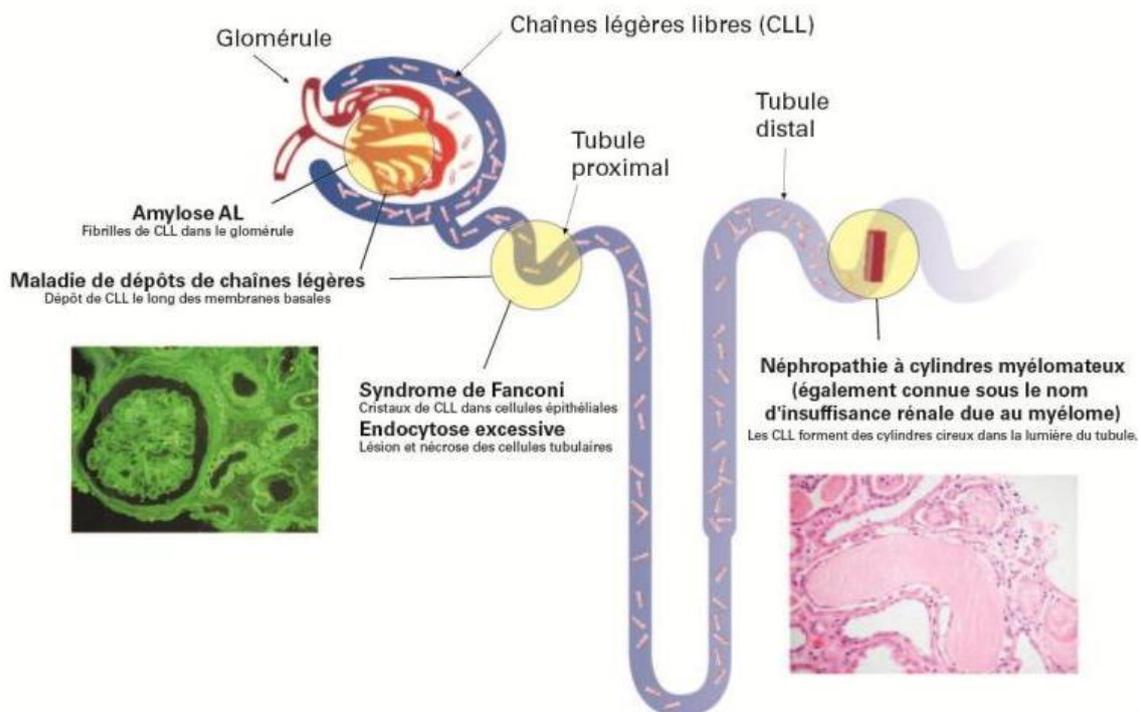


Figure 5 : Schéma résumant les différentes atteintes rénales possibles dues à un myélome multiple

Certains facteurs peuvent aggraver l'insuffisance rénale comme :

- une hypercalcémie,
- une déshydratation extracellulaire (pouvant être induite par de la fièvre, des diarrhées, des vomissements...),
- des médicaments néphrotoxiques (exemples : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les produits de contraste iodés, les antibiotiques, les IEC ...),
- une infection des voies urinaires, un choc septique,
- ou une amylose rénale.

a. Rein myélomateux

La complication rénale majeure, survenant dans plus de 80% des cas, est la néphropathie tubulaire à cylindres myélomateux. Cette complication se nomme également néphropathie tubulo-interstitielle ou rein myélomateux (Figure 6).

Celle-ci est causée par la précipitation des chaînes légères libres avec les protéines physiologiques de Tamm-Horsfall (protéine urinaire sécrétée au niveau de l'anse de Henlé) au niveau du tube contourné distal. Il y a alors formation de cylindres obstructifs qui conduisent à la rupture de la membrane basale. Cela engendre une réaction inflammatoire et une insuffisance rénale aiguë. La précipitation est majorée en cas de déshydratation ou en cas de pH urinaire acide.

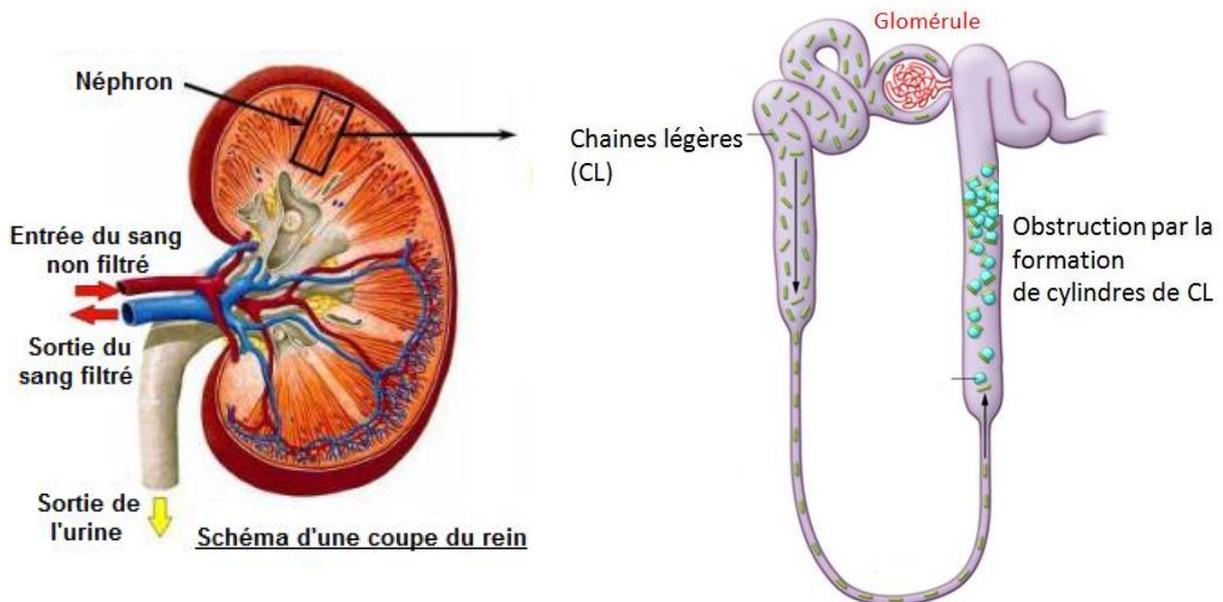


Figure 6 : Schéma du rein myélomateux (11) (12)

b. Amylose AL

L'amylose AL (*Amyloidosis Light-chain*) est de mauvais pronostic et survient chez 10-15% des patients (1) (13). Elle se manifeste par le dépôt extracellulaire des chaînes légères monoclonales (très souvent de type lambda) et de protéines amyloïdes P. Ces protéines forment des fibrilles grâce à leur organisation en feuillets β et il est possible de les identifier à l'aide de la coloration au rouge Congo. Celle-ci est d'ailleurs utilisée dans le diagnostic de l'amylose AL.

L'amylose est responsable de complications multiples et peut toucher tous les organes à l'exception du cerveau. Elle entraîne des manifestations de type :

- rénales (protéinurie, syndrome néphrotique dans un tiers des cas, insuffisance rénale dans 50% des cas, augmentation de la taille des reins),
- cardiaques (insuffisance cardiaque congestive),
- digestives (macroglossie qui est évocatrice de l'amylose, hémorragies),
- neurologiques (canal carpien, neuropathies périphériques),
- et hématologiques (déficit acquis en facteur X).

L'atteinte cardiaque est la première cause de décès dans l'amylose associée au myélome multiple. Lors du traitement, il sera important de contrôler régulièrement le taux sérique de chaînes légères libres et les marqueurs d'atteinte cardiaque (troponines et NT-pro BNP).

c. Syndrome de Randall

Ce syndrome, également appelé « maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales », est présent chez 50% des patients qui ont un myélome multiple avec une masse tumorale importante. Il évolue souvent rapidement vers une insuffisance rénale terminale et est de mauvais pronostic.

Ce syndrome se caractérise par des dépôts non amyloïdes d'immunoglobulines monoclonales. La maladie est systémique et touche :

- le rein (insuffisance rénale, protéinurie, hématurie microscopique, parfois hypertension artérielle),
- le foie, le cœur et le système nerveux.

L'atteinte tubulaire se manifeste par un épaississement des membranes basales tubulaires. Pour ce qui est de l'atteinte glomérulaire, les lésions sont plus hétérogènes et provoquent parfois une glomérulosclérose nodulaire. Il faudra, dans ce cas, faire attention à ne pas confondre ces lésions avec celles causées par le diabète.

d. Syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi, qui est rare, est la conséquence de la toxicité des chaînes légères kappa. Il est dû à des anomalies cellulaires au niveau des tubules proximaux. De ce fait, les chaînes légères sont mal réabsorbées et ne sont pas dégradées dans les lysosomes. On observe alors des cristaux de chaînes légères dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales.

Les caractéristiques du syndrome de Fanconi sont :

- une glycosurie normoglycémique,
- une hypo-uricémie par fuite urinaire,
- un diabète phosphaté, source d'ostéomalacie à long terme,
- une amino-acidurie généralisée,
- une acidose métabolique tubulaire proximale,
- une hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée,
- et une insuffisance rénale chronique lentement progressive (50% des cas). (13)

5) Problème infectieux

Du fait de l'hypogammaglobulinémie, il apparaît chez les patients atteints de myélome multiple un déficit de l'immunité humorale. La conséquence de ce déficit immunitaire est la survenue fréquente d'infections ORL, sinusiennes, broncho-pulmonaires ou urinaires. Plusieurs bactéries encapsulées sont souvent retrouvées comme le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) et l'haemophilus (*Haemophilus influenzae*). Ces infections sont présentes chez 10% des patients lors du diagnostic et restent une des premières causes de décès pour 20 à 50% des malades.

Toute fièvre doit alerter le patient sur la possibilité d'une infection en cours et nécessite un traitement urgent. Le suivi hématologique est obligatoire lors des traitements par chimiothérapies ou par corticoïdes, surtout pendant les phases neutropéniques post-traitement.

Il est fortement recommandé aux patients de se faire vacciner contre la grippe, le pneumocoque et l'*Haemophilus*. En cas d'hypogammaglobulinémie sévère (c'est-à-dire inférieure à 3 g/L) une antibioprofylaxie par de l'Oracilline *per os* peut être prescrite. Une supplémentation par des immunoglobulines polyvalentes pourra être démarrée après un premier épisode infectieux. (10)

6) Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité reste assez rare chez les malades atteints de myélome multiple. Il est généralement présent lorsque les taux sériques de l'immunoglobuline monoclonale sont très élevés. L'hyperviscosité est donc liée à l'hyperprotidémie observée dans ce cas.

Les symptômes liés à l'hyperviscosité sanguine sont de plusieurs types :

- neurosensoriels : flou visuel et acouphènes, diplopie,
- neuropsychiques : céphalées, vertiges, troubles de la vigilance, convulsions, coma,
- et hémorragiques : épistaxis, hémorragies du fond d'œil.

Cliniquement, ce syndrome peut être décelé par un examen du fond d'œil où l'on retrouve une dilatation des veines rétiniennes, un œdème papillaire et un courant granuleux (Figure 7).

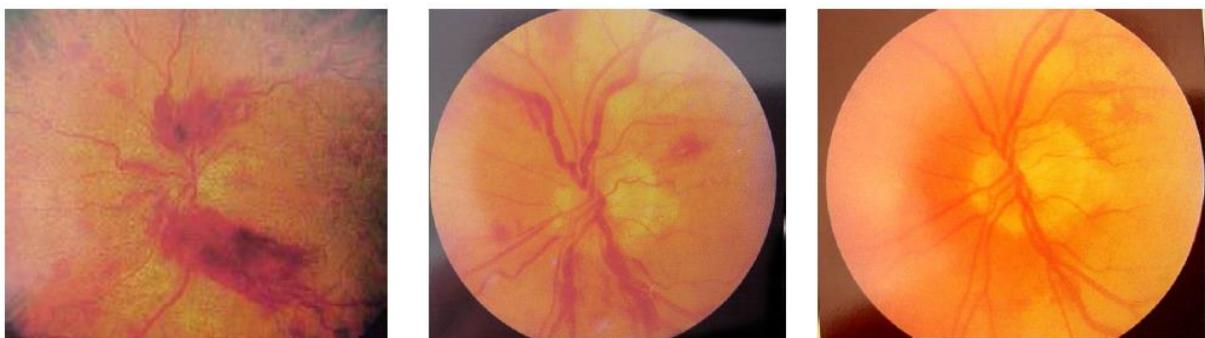


Figure 7 : Fond d'œil de patients présentant un myélome multiple montrant une dilatation des veines rétiniennes ainsi qu'un courant granuleux (14)

Il sera nécessaire de tenir compte de l'hyperviscosité lors de l'interprétation d'un bilan biologique. En effet, celle-ci peut faussement aggraver une anémie par le mécanisme d'hémodilution. De ce fait une transfusion de culots globulaires ne doit être réalisée qu'en cas d'urgence et avec prudence. (6) (10)

7) Atteinte thromboembolique

Il existe de nombreuses raisons pour lesquelles le patient présente un risque thromboembolique élevé (incidence entre 3 et 10% des cas) :

- la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les plasmocytes tumoraux,
- la sécrétion d'une immunoglobuline dont les propriétés sont pro-thrombotiques,
- l'âge souvent élevé des patients,
- l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques lors du traitement,
- la mobilité réduite du patient suite à des complications osseuses (fractures, tassements vertébraux...)
- la présence d'un syndrome néphrotique,
- et l'utilisation de produits de chimiothérapie tels que la Thalidomide, les anthracyclines ou la Dexaméthasone à haute dose. (10)

L'emploi d'aspirine ou d'héparine de bas poids moléculaire est recommandé en prévention selon le risque estimé de thrombose. (15)

8) Atteinte neurologique

a. Atteinte médullaire

L'atteinte neurologique se caractérise le plus souvent par une compression médullaire liée à une fracture vertébrale, une épидурite tumorale ou un plasmocytome. Elle apparaît de manière brutale et peut provoquer :

- un syndrome rachidien,
- un syndrome lésionnel avec radiculalgie,
- et/ou un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal, troubles sensitifs et sphinctériens).

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une IRM médullaire. Celle-ci permet d'établir l'étiologie du trouble et aide à la décision thérapeutique (radiothérapie ou neurochirurgie).

b. Polyneuropathies

Les atteintes du nerf périphérique sont fréquentes et peuvent être irréversibles. Il s'agit, le plus fréquemment, de polyneuropathies sensitives qui sont associées à des douleurs neuropathiques.

Cependant, des polyneuropathies iatrogènes sont souvent diagnostiquées après la prise de Thalidomide ou de Bortézomib. Il est alors nécessaire de réduire les doses des produits ou de les arrêter si l'atteinte sensitive ou motrice est trop importante. (16)

III. Signes biologiques

1) Hypercalcémie

Une hypercalcémie est présente chez environ 20% des patients au moment du diagnostic.

Elle est responsable :

- d'une déshydratation par syndrome polyuropolydipsique,
- de troubles de la conscience avec somnolence, confusion,
- et de troubles digestifs avec nausées, vomissements et, douleurs abdominales.

La déshydratation peut entraîner une insuffisance rénale ou une acidose par précipitation des chaînes légères libres sous forme de cylindres myéломateux.

Lors de l'interprétation biologique de la calcémie, il est nécessaire de tenir compte du taux sérique d'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, il faut calculer selon la formule suivante la calcémie corrigée, meilleur reflet de la fraction libre active : (1)

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{calcémie}_{\text{mesurée}} - 0,025 \times (\text{albuminémie} - 40)$$

Avec la calcémie mesurée en mmol/L et l'albuminémie en g/L. (17)

Une hypercalcémie est un élément de gravité qui doit être corrigé rapidement.

C'est un élément également utile au diagnostic ; on parle d'hypercalcémie quand le taux est $\geq 2,75$ mmol/L.

2) Syndrome d'insuffisance médullaire

Ce syndrome se caractérise par la triade anémie/thrombopénie/leucopénie ou pancytopénie. Il est présent en cas d'infiltration médullaire massive, d'infection sévère ou de prise de chimiothérapie. En effet, on observe alors une raréfaction de l'hématopoïèse normale.

a. Anémie

L'anémie a pour caractéristique d'être de type normochrome, normocytaire et arégénérative. Cela signifie que, dans la plupart des cas, le VGM est normal et le taux de réticulocytes est inférieur à 100 G/L. Le taux anormalement bas d'hémoglobine participe à l'état asthénique du patient. L'anémie est alors révélatrice de l'envahissement médullaire par les plasmocytes tumoraux. Elle peut être majorée lors d'une insuffisance rénale, d'une hémodilution ou d'un syndrome inflammatoire dû à une infection.

Sur le plan clinique, l'anémie se manifeste par différents symptômes :

- un sentiment de fatigue extrême même lorsque le repos est suffisant,
- une pâleur de la peau et des muqueuses,
- un essoufflement rapide même après un effort léger,
- une difficulté à se concentrer et à accomplir les tâches quotidiennes,
- une faiblesse générale et la survenue d'étourdissements.

b. Thrombopénie et leucopénie

Il est à préciser que la survenue d'une thrombopénie et d'une leucopénie reste rare au cours du myélome multiple. Dans ce cas, le pronostic est mauvais car ces anomalies reflètent une importante masse tumorale.

En outre, le syndrome d'hyperviscosité peut générer une thrombopathie fonctionnelle. En effet, l'immunoglobuline monoclonale inhibe l'agrégation et les fonctions plaquettaires pouvant entraîner, de ce fait, des manifestations hémorragiques. Il peut exister exceptionnellement des hémorragies qui sont liées à l'interaction de l'immunoglobuline monoclonale avec les facteurs de coagulation.

3) Augmentation de la vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) consiste à mesurer la hauteur de chute des hématies sous l'influence de la gravité (Figure 8). Il s'agit d'un phénomène non spécifique, influencé par tout ce qui favorise la formation de rouleaux d'hématies, ces derniers sédimentant plus rapidement que les globules rouges isolés.

La formation des rouleaux est liée à la concentration des protéines de haut poids moléculaire comme les immunoglobulines. La hauteur de chute est évaluée grâce à la méthode manuelle de Westergreen.

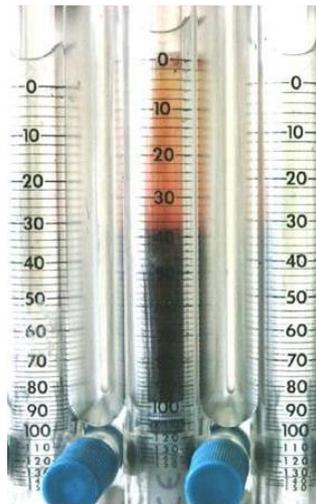


Figure 8 : Exemple de dispositif servant à mesurer la vitesse de sédimentation

On observe souvent une augmentation de la VS chez les patients atteints de myélome multiple avec une VS ≥ 50 mm lors de la première heure, voire même ≥ 100 mm. Cette augmentation est liée à la présence, dans le sang, de l'immunoglobuline monoclonale sécrétée en grande quantité par les plasmocytes tumoraux.

La VS est normale, ou peu augmentée, dans le cas d'un myélome multiple à chaînes légères, non excréant ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température. (1)

Il est à noter que l'augmentation de la VS ne traduit pas un syndrome inflammatoire dans le cas du myélome multiple car les taux sériques du fibrinogène et des α 2-globulines sont normaux.

4) Hyperprotidémie

Le taux sérique de protéines est supérieur à 80 g/L en cas de myélome multiple en raison de la présence anormalement élevée de l'immunoglobuline monoclonale dans le sérum. Dans le cas d'un myélome à chaînes légères libres, aucune hyperprotidémie ne sera détectée.

5) Hypercréatininémie et hyperurémie

L'atteinte rénale est suivie par différents marqueurs sériques comme :

- la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ (insuffisance rénale si le taux sérique est $\geq 177 \mu\text{mol/L}$),
- et l'urémie.

La clairance à la créatinine est calculée par la formule du MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) :

$$186,3 \times \left(\frac{\text{créatininémie}}{88,4} \right)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \quad (\times 0,742 \text{ si sexe féminin, } \times 1,21 \text{ si peau noire})$$

La formule de Cockcroft est de moins en moins utilisée compte-tenu de son inexactitude chez les sujets âgés et les sujets en surpoids. Par exemple, chez le sujet âgé, cette formule sous-estime la fonction rénale, pouvant conclure à tort au diagnostic d'insuffisance rénale.

Formule de Cockcroft : $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}] \times k$
(avec $k = 1,23$ chez l'homme, $k = 1,04$ chez la femme)

Une autre manière d'évaluer la fonction rénale est de calculer le débit de filtration glomérulaire (DFG) par l'équation CKD-EPI (Tableau III).

Tableau III : Différents stades de l'insuffisance rénale

Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73m ²)	Stades ANAES	Description
> 90		DFG normal
60 à 90	Insuffisance rénale débutante	Atteinte rénale avec DFG légèrement diminué
30 à 60	Insuffisance rénale modérée	Atteinte rénale avec diminution modérée du DFG
15 à 30	Insuffisance rénale sévère	Atteinte rénale avec diminution sévère du DFG
< 15	Insuffisance rénale terminale	Défaillance rénale sévère

6) Augmentation du taux de lactate déshydrogénase

La lactate déshydrogénase (LDH) montre le caractère prolifératif du myélome et est un marqueur d'agressivité. Elle est majorée chez 15% des patients.

IV. Diagnostic

1) Prélèvement sanguin

a. Hémogramme et cytologie

- Lorsqu'on suspecte un myélome multiple chez un patient, le premier prélèvement à réaliser devra être de type sanguin. Une analyse complète de l'hémogramme et de la formule sanguine est effectuée ainsi qu'un examen minutieux du frottis sanguin. Ce dernier sera principalement axé sur la recherche de rouleaux érythrocytaires ou de plasmocytes circulants (Figure 9).

Néanmoins, il est rare de constater une plasmocytose sanguine au moment du diagnostic. Ce stade survient généralement plus tard dans l'évolution de la maladie, et le taux de plasmocytes circulants oscille alors entre 1 et 20%.

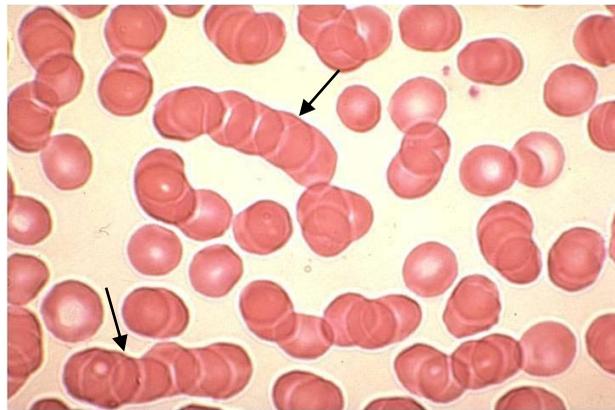


Figure 9 : Rouleaux érythrocytaires observés sur un frottis sanguin (18)

- On constate fréquemment sur l'hémogramme la présence d'une anémie normocytaire, normochrome, et arégénérative.
- La numération leucocytaire est le plus souvent normale avec parfois une légère augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles.
- Il n'existe généralement pas d'anomalies de la numération plaquettaire lors du diagnostic.

b. Examens biochimiques

Des examens biochimiques sont également réalisés en parallèle de l'hémogramme (Tableau IV).

Tableau IV : Examens biochimiques à réaliser lors d'un diagnostic de myélome multiple

Examens biologiques à réaliser	Interprétations biologiques	Interprétations cliniques
Dosage des protides	Hyperprotidémie	Marqueur de suivi de l'immunoglobuline monoclonale
Créatinine, urée	Hypercréatininémie, hyperurémie	Altération de la fonction rénale
Calcémie, phosphatase alcaline	Hypercalcémie, augmentation du taux de phosphatase alcaline	Dégradation osseuse
Albumine, LDH	Hypoalbuminémie, augmentation du taux de lactate déshydrogénase	Facteurs biologiques de mauvais pronostic

c. Electrophorèse des protéines sériques

L'immunoglobuline monoclonale constitue un marqueur tumoral important car elle est retrouvée en grande quantité dans le sang et les urines. Ce marqueur peut-être dosé par une méthode d'électrophorèse, ce qui permet d'évaluer l'importance du myélome au moment du diagnostic initial. Le taux sérique mesuré servira alors de repère pour toute la durée du traitement et lors de la rémission. (19)

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) est un examen biologique qui permet une appréciation quantitative et qualitative (par l'aspect du tracé) des principales composantes protéiques du plasma. L'électrophorèse permet d'analyser la migration des protéines en fonction de leur poids et de leur charge électrique grâce à un champ électrique. (20)

Dans 80% des cas, on met en évidence sur l'EPS un pic étroit, pointu, correspondant à l'immunoglobuline monoclonale responsable de l'hyperprotidémie (Figure 10). Ce pic migre le souvent dans la zone des γ -globulines mais peut être également présent dans la zone des β -globulines voire dans la zone des α_2 -globulines.

Dans certaines formes spécifiques du myélome multiple, comme le myélome à chaînes légères, le pic n'existe pas sur l'EPS. La seule anomalie sérique pouvant être détectée est une hypogammaglobulinémie sévère. (6)

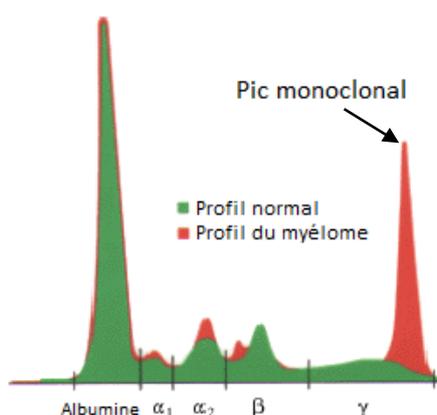


Figure 10 : Electrophorèse des protéines sériques d'un sujet sain et d'un sujet atteint d'un myélome multiple (21)

A partir du tracé de l'électrophorèse, on calcule l'aire sous la courbe du pic monoclonal obtenu. On détermine ainsi la quantité d'immunoglobuline monoclonale sécrétée par les plasmocytes tumoraux.

d. Immunofixation des protéines sériques

L'immunofixation des protéines sériques est un test complémentaire utilisé pour déterminer le type de chaînes lourdes et/ou légères de l'immunoglobuline monoclonale sécrétées (Tableau V). Pour les chaînes légères, le type κ est deux fois plus présent que le type λ . (6)

Tableau V : Fréquence des principaux types de myélome dans la population

Type de myélome multiple	Fréquence dans la population
IgG	55%
IgA	25%
Chaînes légères libres	15%
Variants rares (non excrétants, biconaux, IgD/IgE/IgM)	< 5%

Cette méthode consiste à déposer du plasma (ou de l'urine préalablement concentrée) sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique permettant la séparation des protéines en fonction de leur taille, des anticorps spécifiques de chaque type d'immunoglobuline sont déposés sur le gel.

Il apparaît alors des bandes plus ou moins étroites sur le gel, au niveau où se situent les différentes immunoglobulines (Figure 11).

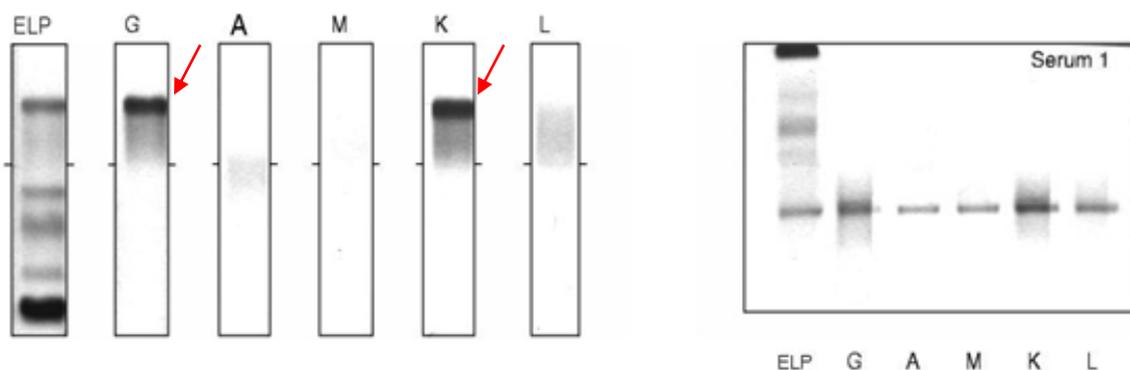


Figure 11 : Immunofixation des protéines sériques chez un patient montrant l'existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgG κ (22)

e. Dosage pondéral des taux d'immunoglobulines

Le dosage des différentes immunoglobulines est réalisé par néphélométrie quantitative ou par densitométrie. Celui-ci permet de confirmer la forte augmentation du taux de l'immunoglobuline monoclonale ainsi que l'effondrement des autres classes d'immunoglobulines. Il est à préciser que cette méthode reste toutefois assez imprécise. Celle-ci ne peut pas servir au diagnostic d'un myélome multiple et vient en complément après une électrophorèse et une immunofixation des protéines sériques.

2) Ponction de moelle osseuse

a. Myélogramme

i. Anomalies quantitatives

Le myélogramme est un examen clé réalisé à partir d'une ponction de moelle osseuse au niveau du sternum ou de la crête iliaque (Figure 12). Après une anesthésie locale, un trocart est inséré au niveau du lieu de ponction et une seringue aspire l'échantillon médullaire. Une goutte de moelle osseuse est ensuite étalée sur une lame de verre pour réaliser un frottis qui sera ensuite coloré par la méthode de May Grunwald Giemsa et observé au microscope.

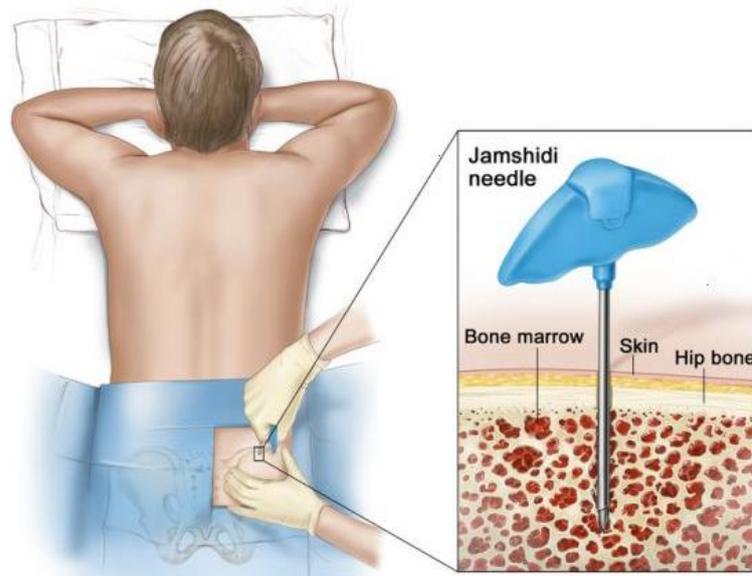


Figure 12 : Schéma d'une ponction de moelle osseuse au niveau de l'os de la crête iliaque (23)

Le myélogramme est indispensable au diagnostic du myélome multiple et sert à mettre en évidence une plasmocytose médullaire anormale (Figure 13). On parle de myélome multiple lorsque le taux de plasmocytes dans la moelle osseuse est supérieur à 10%.

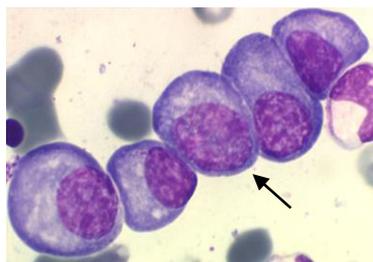


Figure 13 : Myélogramme montrant un envahissement plasmocytaire anormal (24)

ii. Anomalies qualitatives

En outre, on constate souvent sur le myélogramme des anomalies morphologiques ou dystrophiques au niveau des plasmocytes médullaires telles que :

- un cytoplasme flammé,
- des inclusions cristallines (appelées corps de Russell),
- une modification de l'archoplasme,
- ou des anomalies nucléaires (Figure 14).

Ces anomalies nucléaires (immaturité chromatinienne, chromatine nucléolée, contours nucléaires irréguliers) sont inconstamment présentes dans le myélome multiple mais elles sont à rechercher car elles ne sont jamais rencontrées dans les plasmocytoses réactionnelles.

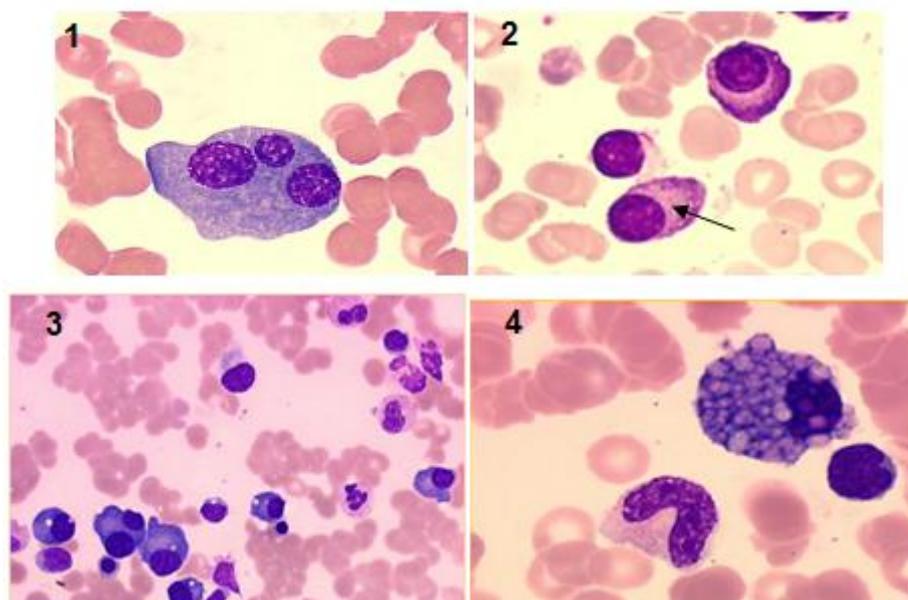


Figure 14 : 1. Plasmocyte avec une mutinucléarité, 2. Plasmocyte avec un cytoplasme flammé, 3. Présence de corps de Russell, 4. Cellule de Mott (nombreuses vacuoles)

Il n'est pas nécessaire de réaliser un phénotypage des plasmocytes médullaires. En effet, cette méthode ne fait que confirmer le caractère monoclonal des plasmocytes avec un isotype de chaînes, lourdes et/ou légères, identique à celui de l'immunoglobuline monoclonale sérique. Elle n'apporte donc pas de renseignements complémentaires par rapport aux autres méthodes recommandées lors du diagnostic.

b. Examen cytogénétique

Il est fortement recommandé de réaliser sur l'échantillon médullaire une analyse cytogénétique conventionnelle qui permet de différencier les formes hyperdiploïdes des formes non hyperdiploïdes. (25)

i. Caryotype

Le caryotype est effectué à partir d'un prélèvement sérique, médullaire ou ganglionnaire. L'échantillon est mis en culture dans une étuve à CO₂ entre 24 et 72 heures. Les mitoses des cellules sont bloquées en métaphase grâce à un poison du fuseau mitotique comme la colchicine. Un choc hypotonique entraîne le gonflement des cellules et permet la dispersion des chromosomes. Enfin les cellules sont fixées sur des lames de verre via un mélange de méthanol et d'acide acétique.

Le fixateur provoque la rupture de la membrane cellulaire et l'étalement des chromosomes sur le verre. Après dénaturation, et parfois coloration, il apparaît alors au microscope optique une succession de bandes claires et sombres sur tous les chromosomes : il s'agit de la technique du « banding ». Les chromosomes sont classés selon une nomenclature internationale (taille, index centromérique, bandes chromosomiques) et constituent le caryotype (Figure 15).

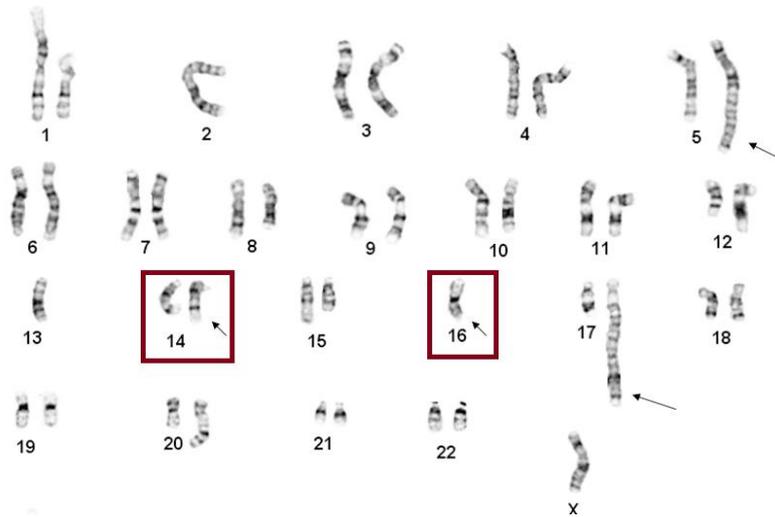


Figure 15 : Exemple d'un caryotype féminin avec une $t(14;16)(q32;q23)$ et d'autres anomalies (26)

Pour le myélome multiple, les anomalies clonales ne sont retrouvées que dans 20 à 30% des cas en raison du faible index prolifératif des plasmocytes tumoraux alors que par la méthode d'hybridation FISH on les retrouve dans 50 à 60% des cas.

ii. Technique d'hybridation in situ en fluorescence de type FISH

La technique d'hybridation in situ en fluorescence de type FISH repose sur l'utilisation d'une sonde moléculaire constituée d'une petite séquence d'ADN, dont l'emplacement normal est connu dans le génome, et qui est marquée chimiquement de façon à pouvoir être repérée par la suite.

Cette sonde est mise en contact avec les chromosomes en métaphase ou sur des noyaux en interphase et va s'hybrider spécifiquement au niveau de sa séquence complémentaire. On peut alors visualiser la sonde au microscope dont l'emplacement identifie précisément la région chromosomique dont elle est complémentaire. Les sondes sont marquées par une molécule fluorescente qui est directement visible au microscope à fluorescence (Figure 16). (27)

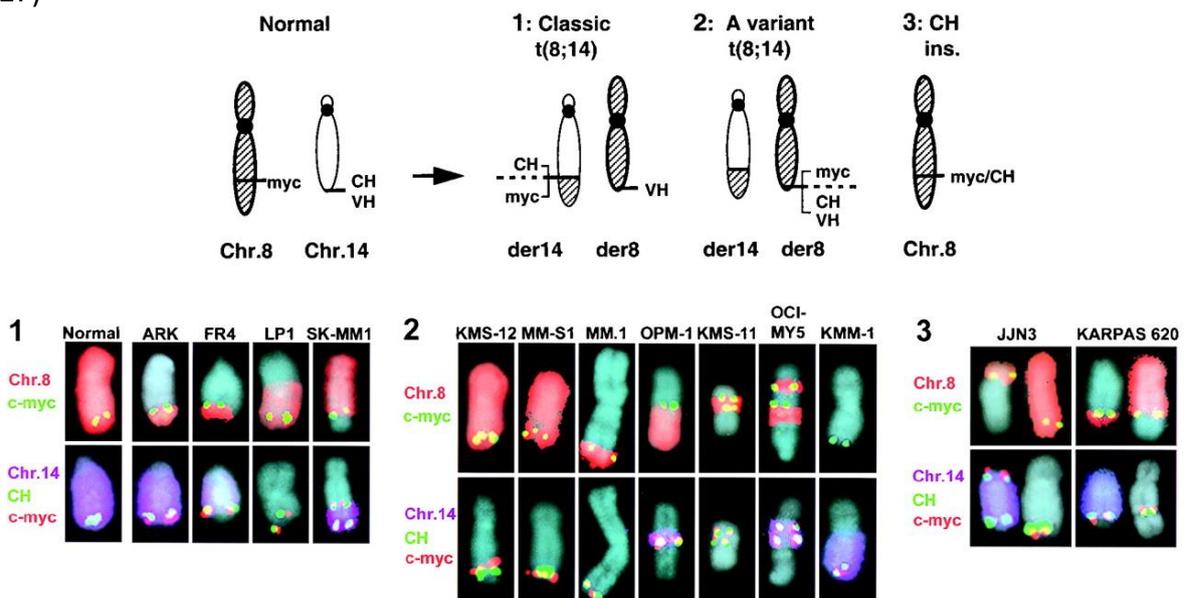


Figure 16 : Exemple de caryotype humain coloré par la méthode FISH, montrant des translocations et des réarrangements chromosomiques VH dus à l'oncogène *c-myc* (28)

Grâce aux sondes on peut détecter les anomalies chromosomiques les plus fréquentes dans le myélome multiple :

- les translocations variables en (14q32) impliquant toutes le gène de l'IgH,
- la translocation t(4;14) (p16;q32), spécifique du myélome multiple,
- la délétion du bras long du chromosome 13 en (13q14) : cette anomalie confère un pronostic très sombre particulièrement si elle est associée à la translocation t(4;14) ou à la délétion de la région (17p13)...

Les experts de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ont évoqué, lors du congrès de cet été (2016), l'établissement d'un nouveau classement du myélome multiple. Celui-ci serait réalisé systématiquement via le séquençage de gènes des malades. La classification reposerait uniquement sur la recherche et la détection des principales mutations KRAS, NRAS et MYC.

Le séquençage génomique aurait pour bénéfice d'être plus efficace, moins cher, plus rapide et plus précis que la technique FISH. (29)

iii. Biopsie ostéoméduillaire

Une biopsie ostéoméduillaire n'est pas obligatoire au moment du diagnostic. L'analyse anatomopathologique de la biopsie ostéoméduillaire fournit des informations sur la structure ostéoméduillaire et permet l'analyse de multiples espaces médullaires (Figure 17).

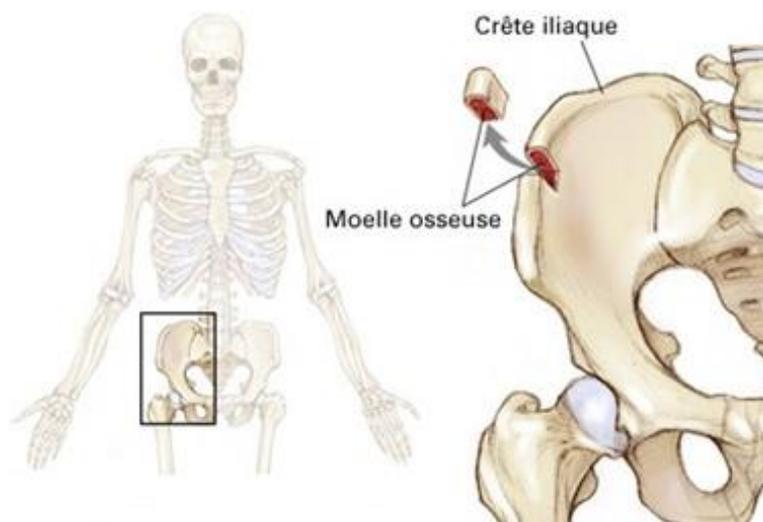


Figure 17 : Schéma d'une biopsie ostéoméduillaire (30)

Elle n'est réalisée qu'en cas d'incertitude à la lecture du myélogramme par ponction sternale. En effet le myélogramme peut être particulièrement difficile à lire en cas de fibrose.

3) Prélèvement d'urine

L'analyse des urines doit être réalisée sur une récolte des mictions de 24 heures.

a. Electrophorèse des protéines urinaires

Dans 90% des cas on retrouve une protéinurie à chaînes légères libres, appelée aussi protéinurie de Bence Jones.

b. Immunofixation des protéines urinaires

L'immunofixation permet de typer les chaînes légères libres (κ ou λ) retrouvées dans les urines du patient.

c. Dosage des chaînes légères libres urinaires

Le dosage des chaînes légères libres dans les urines, mais aussi dans le sang, peut être utile dans le cas particulier du myélome multiple à chaînes légères et non sécrétant. Il sert également à déterminer le risque de progression d'une MGUS ou d'un myélome multiple asymptomatique par le calcul du « Free light chain ratio ». Il a été observé que l'évolutivité du myélome est élevée s'il y a une grande différence entre les chaînes légères libres κ et λ . (25)

4) Enquête d'imagerie

La détection et le suivi des lésions osseuses par l'imagerie sont essentiels et permettent d'établir un facteur pronostic fiable selon la classification de Durie et Salmon (décrite dans le chapitre Classification de Durie et Salmon).

a. Radiographie conventionnelle

i. Généralités

Toute suspicion de myélome chez un malade doit conduire à la réalisation systématique de radiographies. La radiologie reste la méthode de référence pour détecter les signes cliniques osseux du myélome multiple.

Il est important de préciser qu'il faut une perte d'au moins 30% de l'os trabéculaire pour que les lésions ostéolytiques soient visibles sur les clichés radiologiques. Cette méthode reste néanmoins très pratique car elle reste peu chère et les délais pour réaliser les radiographies sont rapides.

Les clichés peuvent être pris au niveau :

- du crâne (de face et de profil),
- du rachis complet (de face et de profil),
- du bassin (de face),
- du thorax (de face et de profil) et des grils costaux,
- de l'humérus et du fémur (droits et gauches).

Les clichés radiologiques servent également pendant le suivi de la maladie et sont effectués à un rythme annuel. Cependant en cas de douleurs osseuses non expliquées ou brutales, un contrôle sera exécuté sans délai au niveau du site douloureux.

Il peut arriver, chez 10-20% des patients, qu'aucune lésion osseuse ne soit détectée lors de l'examen radiologique. Il est cependant essentiel de poursuivre l'enquête d'imagerie en réalisant une IRM. En effet, 50% de ces patients sont susceptibles de présenter des lésions myélomateuses lors de l'IRM. Ils définissent un groupe de patients spécifiques où la progression de la maladie sera plus rapide. (6) (31)

ii. Aspects des lésions

On trouve fréquemment sur les radiographies des signes d'ostéoporose, des lésions ostéolytiques sous forme de géodes ou de lacunes, ainsi que des fractures. L'ostéolyse est essentiellement présente au niveau des os où l'hématopoïèse est la plus active, c'est-à-dire au niveau du rachis, des côtes, du sternum, du crâne et des extrémités proximales des fémurs et humérus. (6)

Les géodes dites « à l'emporte-pièce », sans liseré de condensation périphérique, peuvent être visualisées aussi bien sur les os longs que sur les os plats et courts (Figure 18). Elles sont bien délimitées, sans structure interne visible et multiples dans plus de 80% des cas. (9)



Figure 18 : Lésions dites à l'emporte-pièce sur l'os du crâne, et zones de résorption osseuse au niveau du fémur (32)

Il existe des formes cliniques particulières telles que : (9)

- des ostéolyses segmentaires entraînant une lyse du pédicule vertébral (on parle de « vertèbre borgne ») ou une disparition, partielle ou totale, d'une côte,
- des lacunes avec soufflure des os longs ou plats,
- une déminéralisation osseuse diffuse. Cette forme est difficile à différencier d'une ostéoporose commune et survient chez 5-10% des cas. On l'appelle forme myélomateuse décalcifiante commune,
- et des lésions ostéocondensantes dans 3% des cas, détectables dans le syndrome POEMS (Syndrome of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes).

b. Imagerie en résonance magnétique nucléaire

L'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) est réalisée, avec ou sans injection de gadolinium, au niveau du rachis et du bassin. L'IRM est une technique très sensible permettant une observation très précise du squelette axial. Ce type d'imagerie est très performant pour observer une infiltration médullaire, notamment au niveau des structures nerveuses (Figure 19). (10) (31)

Cet examen n'est cependant pas systématique et est prescrit en cas :

- de suspicion forte de myélome multiple dans le cas où aucune lésion n'est visible en radiologie,

- de suspicion de compression médullaire ou radiculaire,
- et de plasmocytome solitaire.

Les lésions myélomateuses apparaissent souvent « en cocarde » avec un centre hypo-intense de pondération T1. Ces images sont souvent évocatrices de myélome multiple. Par ailleurs, l'IRM a une valeur pronostique forte. En effet, le nombre de lésions osseuses observées semble corrélé avec la réponse thérapeutique et la durée de survie des malades. (1)

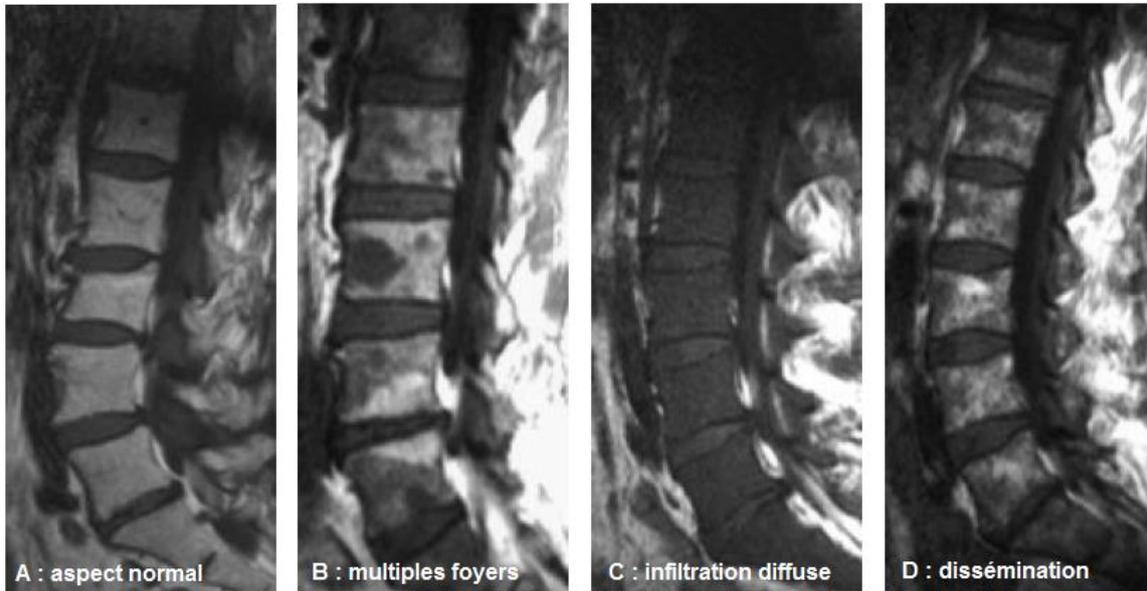


Figure 19 : Différents types de lésions médullaires observés au niveau du rachis par IRM (32)

c. Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est un examen permettant d'obtenir une bonne sensibilité et une bonne spécificité de l'atteinte osseuse en cas de myélome multiple. En effet, une ostéolyse peut être détectée dès un stade précoce, et une évaluation de l'instabilité et du risque fracturaire est possible (Figure 20). Cette technique est essentiellement utilisée pour examiner l'os cortical.

La tomodensitométrie est, néanmoins, peu sensible pour apprécier une infiltration médullaire osseuse sans manifestations ostéolytiques. (1)

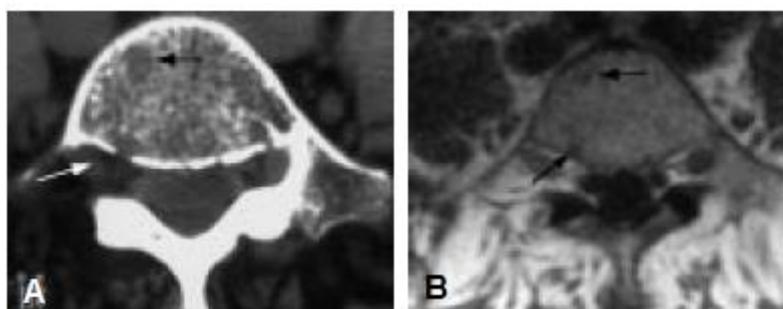


Figure 20 : A. Coupe tomodensitométrique de la vertèbre L5 montrant deux foyers d'ostéolyse, B. Coupe en IRM de la même vertèbre montrant également les deux petits foyers de remplacement médullaire (32)

d. Scanner

Un scanner est réalisé lorsque l'IRM est contre-indiquée chez un patient pouvant avoir une compression médullaire (Figure 21). Il est également utilisé en cas d'extension du myélome aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée.

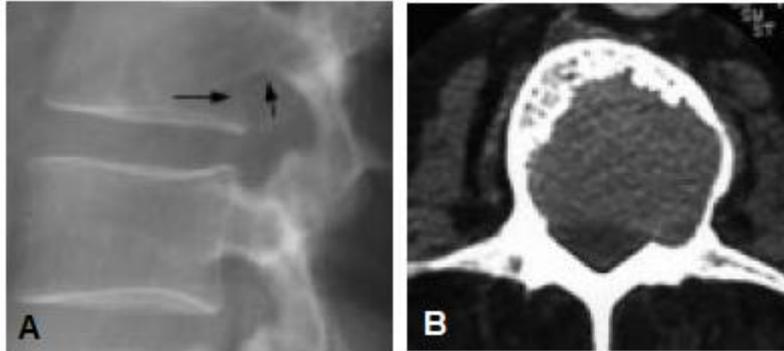


Figure 21 : A. Radiographie montrant une légère ostéolyse sur la vertèbre L2; B. Scanner de la même vertèbre L2 montrant une destruction quasi-totale du réseau trabéculaire et de la corticale postérieure (32)

e. PET-scanner

Le PET-scan est un examen basé sur la tomographie à émission de positons et est complémentaire à l'IRM pour la détection des lésions extra-rachidiennes. Le PET-scanner est une combinaison d'imagerie fonctionnelle et anatomique permettant de quantifier l'activité métabolique tout en ayant une bonne résolution spatiale (Figure 22).

Cette technique d'imagerie ne fait pas encore partie du bilan standard mais risque de connaître une importance considérable dans les années à venir. (31)

En effet, les lésions extra-rachidiennes sont souvent liées à une maladie avancée, à des patients jeunes ou à une rechute après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Elles sont décelées, par les examens d'imagerie conventionnels, chez environ 15% des patients alors qu'elles sont présentes chez plus de 60% des patients décédés. Or, grâce à la technique du PET-scan, ces lésions sont quasiment toujours détectées. (10) (33)

L'utilisation de cette technique est, pour l'instant, discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

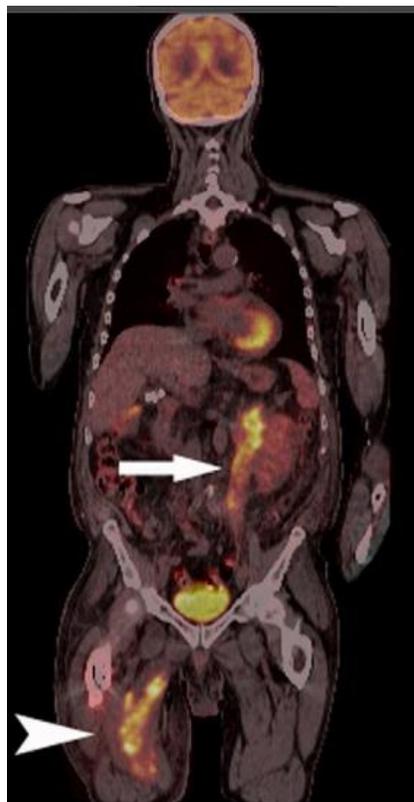


Figure 22 : Exemple d'un cliché de PET-scan montrant des lésions extra-rachidiennes chez un patient présentant un myélome multiple (33)

f. Tomographie par émission de positons au 18-FDG couplée au scanner

Cette technique associe l'utilisation d'un métabolite cellulaire, le désoxyglucose, à un traceur radioactif à demi-vie courte (environ 110 minutes). Ce traceur est le fluor-18, aussi appelé 18-fluorodésoxyglucose.

Le principe de l'examen repose sur le fait qu'une cellule tumorale a un fonctionnement glycolytique exagéré. De ce fait, il est possible de quantifier le passage transmembranaire du 18-FDG. Il se forme alors sur l'image un repérage anatomique très précis des anomalies hypermétaboliques (Figure 23).

Au niveau du diagnostic, cet examen permet de différencier un myélome indolent d'un myélome symptomatique ou d'une MGUS. Cela n'étant pas possible par la technique classique de la TEP-TDM.

Ce type d'imagerie permet d'obtenir une vision d'ensemble du corps en un seul examen. De plus, cette technique est très performante pour détecter l'infiltration myélomateuse et peut distinguer les formes intra et extramédullaire. Elle est cependant moins bonne que l'IRM pour détecter une infiltration rachidienne.

En outre, cet examen permet le suivi des patients car il apparaît une diminution des lésions osseuses hypermétaboliques sous traitement. Dans le cas où aucune diminution des lésions n'est observée, il est plus que probable de soupçonner une résistance au traitement ou une rechute précoce chez le patient. (1)

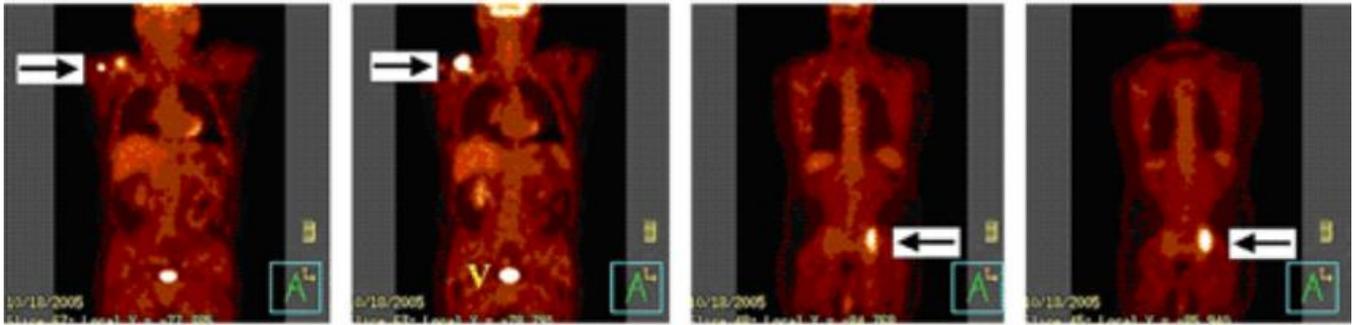


Figure 23 : Coupes frontales obtenues par FDG TEP-TDM montrant des lésions au niveau de la clavicule droite et au niveau de la zone sacro-iliaque gauche (Le V représente la vessie où s'élimine le traceur) (34)

g. Scintigraphie osseuse au technétium 99

Le principe de la scintigraphie osseuse est de suivre l'hyperfixation dans les structures osseuses de molécules phosphatées marquées au technétium 99 traduisant l'activité ostéoblastique. L'examen présente peu d'intérêt dans le cas du myélome multiple car celui-ci est souvent normal. En outre, les atteintes myélomateuses sont rarement hyperfixantes à cause de la forte activité ostéoclastique.

5) Différentes classifications du myélome multiple

a. Critères CRAB

Il est nécessaire lors du diagnostic de myélome multiple de distinguer les formes symptomatiques des formes asymptomatiques. Cette distinction est cruciale puisqu'à ce jour seul le myélome multiple symptomatique est pris en charge par un traitement spécifique.

Un myélome est considéré comme symptomatique dès lors qu'il y a présence d'au moins un des critères CRAB définis en 2011 par l'IMWG (Tableau VI). Les critères CRAB sont des paramètres indépendants de la symptomatologie clinique et permettent de définir les atteintes organiques causées par la maladie. (10)

Tableau VI : Critères CRAB et fréquence au diagnostic de chaque critère

C	Hypercalcémie (taux sérique de calcium $\geq 2,75$ mmol/L ou plus de 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence)
	Fréquence au diagnostic : 13%
R	Insuffisance rénale (créatininémie ≥ 177 μ mol/L)
	Fréquence au diagnostic : 19%
A	Anémie (taux sérique d'hémoglobine ≤ 100 g/L ou plus de 20 g/L en dessous de la limite inférieure de l'intervalle de référence)
	Fréquence au diagnostic : 72%
B	Lésions osseuses : lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression
	Fréquence au diagnostic : 80%
Autres	Infections bactériennes récurrentes (plus de 2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

b. Classification ISS

Ce nouvel indice pronostic international (ISS pour International Staging System) a été établi en 2005 et vise à remplacer la classification de Durie et Salmon de 1975. Ce système se base sur l'interprétation de deux analyses de sang : le taux de β 2-microglobuline et le taux d'albuminémie (Tableau VII).

Le dosage sérique de la β 2-microglobuline est un bon reflet de la masse tumorale et de l'insuffisance rénale. On parle d'hypoalbuminémie quand le taux sérique d'albumine est inférieur à 35 g/L. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic qu'il est important de mesurer en raison de son influence sur le taux de la calcémie.

L'ISS a été développé sur la base des réponses des patients aux traitements de première intention (les chimiothérapies conventionnelles et/ou les chimiothérapies à haute dose associées à une greffe de cellules souches hématopoïétiques). (35)

Tableau VII : Tableau des critères du système international de classification (ISS) du myélome multiple

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β 2-microglobulinémie < 3,5 mg/L et albuminémie > 35 g/L	Ni stade I, ni stade III	β 2-microglobulinémie > 5,5 mg/L
Survie médiane (mois)	62	44	29

c. Autres facteurs pronostiques défavorables

La protéine C réactive (CRP) est synthétisée par le foie et reflète directement la production d'interleukine 6 (IL-6). Il s'agit d'un marqueur de pronostic péjoratif lorsque le taux est supérieur à 6 mg/L. Il est à noter que le taux sérique de la CRP est négatif lors du diagnostic du myélome multiple du fait du caractère non inflammatoire de la maladie, et en absence d'un contexte infectieux.

L'augmentation du taux de lactase déshydrogénase (LDH) est souvent le signe de la présence d'un clone plasmocytaire agressif.

Une analyse cytogénétique est pratiquée lors de la réalisation du myélogramme. Les éventuelles anomalies retrouvées permettent alors d'émettre un pronostic (Tableau VIII).

Tableau VIII : Anomalies cytogénétiques à valeur pronostique dans le myélome multiple

Pronostic	Anomalies cytogénétiques
Défavorable	t(4;14), del(17p), t(14;16)
Intermédiaire	Délétion du bras long du chromosome 13
Favorable	Hyperploïdie, autres anomalies

d. Classification de Durie et Salmon

La classification de Durie et Salmon est encore utilisée de nos jours, malgré le fait qu'elle date de 1975. Elle permet une évaluation de la masse tumorale (Tableau IX).

Dans ce système de classification, le stade clinique de la maladie est établi en fonction de quatre mesures : le taux d'hémoglobine, la calcémie, le nombre de lésions ostéolytiques et le taux de la protéine monoclonale.

Tableau IX : Tableau de la classification du myélome multiple par Durie et Salmon

Stade I Myélome multiple asymptomatique de faible masse tumorale ($<0,6 \times 10^{12}$ cellules/m²)	Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire	Stade III Myélome de forte masse tumorale ($>1,2 \times 10^{12}$ cellules/m²)
<p><u>Présence de tous les critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hémoglobine > 10 g/dL ➤ Calcémie ≤ 3 mmol/L ➤ Absence d'ostéolyse ou un seul plasmocytome osseux ➤ Faible taux d'immunoglobuline monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> IgG sérique < 50 g/L IgA sérique < 30 g/L ➤ Protéinurie monoclonale < 4g/24 h 	<p>ne répond ni aux critères de stade I, ni aux critères de stade III</p>	<p><u>Présence d'un ou plusieurs des critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hémoglobine $< 8,5$ g/dl ➤ Calcémie > 3 mmol/l ➤ Atteinte ostéolytique multiple ➤ Taux élevé d'immunoglobuline monoclonale : <ul style="list-style-type: none"> IgG sérique > 70 g/l IgA sérique > 50 g/l ➤ Protéinurie monoclonale > 12 g/24 h

Sous classification de la fonction rénale	
Stade A	Stade B
Créatininémie < 20 mg/l	Créatininémie ≥ 20 mg/l

e. Critères diagnostics de l'International Myeloma Working Group

Les critères diagnostics de l'IMWG datent de 2003 (Tableau X). (1)

Tableau X : Critères diagnostics de l'IMWG

Catégories	Signes cliniques	Signes biologiques
MGUS	Pas de symptôme clinique	Ig monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG, et plasmocytose < 10%
Myélome multiple asymptomatique (indolent)	Pas de symptôme clinique ou d'atteinte d'organe	Ig monoclonale détectée à des taux ≥ 30g/L si IgG ou IgA, et/ou plasmocytose ≥ 10%
Myélome multiple symptomatique	Symptômes cliniques avec atteintes d'organes (au moins un des critères CRAB)	Ig monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines, et plasmocytose ≥ 10%
Plasmocytome isolé (4 critères)	Localisation unique de plasmocytes monoclonaux osseux ou tissulaires confirmée par biopsie, et moelle osseuse normale avec absence de plasmocytes monoclonaux, et IRM du rachis et du pelvis sans autre lésion, et absence de critères CRAB.	
Syndrome POEMS	Présence d'un désordre plasmocytaire monoclonal, et d'une neuropathie périphérique associée à au moins une des anomalies suivantes : ostéosclérose, maladie de Castleman, organomégalie, endocrinopathie, œdèmes, modifications cutanées, œdème papillaire.	

6) Différentes formes de myélome multiple

a. Myélome multiple asymptomatique ou indolent

Le myélome multiple asymptomatique est caractérisé par :

- un pic monoclonal supérieur à 30 g/L,
- une plasmocytose médullaire supérieure à 10%,
- et l'absence de critères CRAB chez le malade.

Le risque de transformation en forme symptomatique est de 10% par an pour les cinq premières années. Ce taux décroît à 3% pour les cinq années suivantes, puis à 1-2% la décennie suivante. L'IMWG recommande pour ces patients à risque un suivi par électrophorèse des protéines sériques à 3 mois du diagnostic. Une surveillance sera ensuite mise en place tous les 4 à 6 mois pendant un an, puis tous les 6 mois à un an en cas de stabilité. (1)

b. Myélome multiple symptomatique

Le myélome multiple symptomatique est défini par la présence de plusieurs paramètres :

- un pic monoclonal supérieur à 30 g/L,
- une plasmocytose médullaire supérieure à 10%,
- et la présence d'au moins un des critères CRAB chez le malade.

c. Formes particulières de myélome multiple

i. Plasmocytome solitaire (10)

Le plasmocytome solitaire est une forme rare de tumeur plasmocytaire qui concerne moins de 10% des cas d'hémopathies plasmocytaires. Une évolution, dans un délai de 5 ans en moyenne, vers le myélome multiple est fréquente.

Deux types de lésions peuvent être distingués dans le plasmocytome solitaire :

- celles qui sont osseuses et qui touchent majoritairement les hommes à un âge médian de 55 ans. Lors du diagnostic, il est retrouvé une lésion ostéolytique unique, trabéculaire, sans prolifération clonale en dehors du site osseux. Les signes biologiques sont rares, voire absents, et l'immunoglobuline monoclonale s'élève à un taux inférieur par rapport au myélome multiple. Le diagnostic repose sur l'étude de la biopsie de la lésion. Une évolution vers le myélome multiple a lieu dans un délai allant de 2 à 15 ans après le traitement par radiothérapie dans 50 à 60% des cas (1). On considère que les plasmocytomes solitaires osseux sont une forme précoce de myélome multiple. La médiane de survie est faible puisqu'elle n'excède pas, en moyenne, les 10 ans.
- et celles qui sont extra-osseuses. Il s'agit de formes tumorales se développant au niveau du système respiratoire supérieur (fosses nasales, amygdales, nasopharynx, sinus) ou du système digestif. Le pronostic est meilleur que pour les lésions osseuses et le traitement repose sur l'utilisation d'une radiothérapie localisée. (6)

ii. Myélome ostéocondensant

Le myélome ostéocondensant est une forme rare pour laquelle on retrouve chez 30 à 50% des patients une polyneuropathie sensitivomotrice, diffuse et progressive, ce qui est normalement exceptionnel dans le myélome multiple (environ 3% des cas). La polyneuropathie s'intègre parfois dans le cadre d'un syndrome POEMS.

iii. Leucémie à plasmocytes

Une leucémie à plasmocytes est une forme grave révélant un tableau clinique et hématologique sombre. En effet, la médiane de survie est comprise entre 18 et 20 mois malgré l'utilisation de chimiothérapies.

Cette leucémie peut être classée comme :

- soit une forme d'évolution terminale d'un myélome multiple. Dans ce cas on parle de leucémie à plasmocytes secondaire,
- ou soit une forme *de novo*. Il s'agit d'une leucémie à plasmocytes primitive présente chez 4% des patients atteints de myélome multiple. On retrouve certains signes cliniques et critères biologiques d'une leucémie aigüe (anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à 20%).

iv. Myélomes à isotype d'immunoglobuline rare

Il s'agit de myélomes :

- à chaînes légères libres,
- à IgD (2% des cas), à IgM ou IgE,
- et non excrétants (2% des cas) ou biconaux.

Il peut arriver, dans certaines circonstances où la température est inférieure à 37°C, que l'immunoglobuline monoclonale précipite ou forme un gel (Figure 24). Cela correspond :

- à une cryoglobuline de type I si l'immunoglobuline monoclonale est isolée,
- à une cryoglobuline de type II si l'immunoglobuline monoclonale est non isolée.



Figure 24 : Cryosyndrome se manifestant au niveau des extrémités des membres après exposition au froid (14)

Les symptômes peuvent se manifester, dans les cas extrêmes, par la nécrose des extrémités ou des manifestations de vascularite (purpura vasculaire, glomérulonéphrite). Un traitement peut être mis en place même si le myélome est caractérisé comme asymptomatique. (7)

v. Syndrome POEMS

Ce syndrome touche majoritairement les sujets masculins, et s'exprime par différentes formes cliniques et biologiques (Tableau XI).

Tableau XI : Symptômes du syndrome POEMS

P	Polyneuropathie sensitivomotrice
O	Organomégalie (hépatomegalie et splénomégalie)
E	Endocrinopathie
M	Présence d'une protéine monoclonale
S	Lésions cutanées

Les lésions osseuses sont presque toujours présentes mais plutôt sous forme condensante. Même si la physiopathologie reste mal connue, ce syndrome pourrait être lié à la production de cytokines pro-angiogéniques (comme le VEGF) et de cytokines diverses provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire. (6)

7) Diagnostics différentiels

De nombreuses pathologies peuvent mimer les symptômes cliniques ou les signes biologiques du myélome multiple. Par conséquent, un diagnostic positif de myélome multiple doit exclure de manière certaine toutes les étiologies différentielles possibles.

a. Gammopathie monoclonale bénigne de signification indéterminée

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée est considérée comme un état pré-myélomateux. On ne trouve pas encore les critères CRAB. En effet, le patient ne présente aucun symptôme clinique et aucune anomalie biologique n'est retrouvée sur l'hémogramme et l'analyse biochimique (créatininémie, calcémie). Le taux sérique de l'immunoglobuline monoclonale reste < 30g/L et la plasmocytose médullaire est < 10%. (7)

L'état général de la personne atteinte n'est, généralement, pas affecté. On considère que lorsqu'une personne est atteinte de MGUS, le risque d'évolution de la maladie en myélome multiple est d'environ 1% par an.

Aucun traitement n'est mis en place lors de cet état pré-cancéreux. (36)

b. Gammopathie monoclonale associée ou secondaire

Une gammopathie monoclonale peut être révélatrice de pathologies très différentes d'un myélome multiple. En effet, celle-ci peut être le résultat d'infections, de maladies auto-immunes, d'hépatopathies chroniques ou de déficits immunitaires.

- La plupart des infections virales (EBV, CMV, VHC, VIH), bactériennes (endocardite, ostéomyélite, tuberculose) ou parasitaires (leishmaniose, paludisme, toxoplasmose) peuvent être associées à une gammopathie monoclonale importante. Les infections aiguës provoquent également, de façon temporaire, l'apparition d'une gammopathie monoclonale.
- Les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Goujerot-Sjögren, le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) peuvent, de la même manière, provoquer une gammopathie monoclonale.
- Toutes les hépatopathies chroniques, quelle qu'en soit l'étiologie (toxique, médicamenteuse, virale ou auto-immune) peuvent être associées à une gammopathie monoclonale.
- Un déficit immunitaire, comme le déficit immunitaire commun variable (DCIV), peut être paradoxalement responsable de l'apparition d'une gammopathie monoclonale. (37)

c. Maladie de Waldenström

La maladie de Waldenström est une hémopathie maligne d'évolution lente touchant principalement les sujets âgés et qui reste longtemps asymptomatique.

Elle est responsable de la prolifération anormale des lymphocytes de type B et des cellules à caractère plasmocytaire au niveau de la moelle osseuse.

Ces cellules tumorales sécrètent en quantité élevée une immunoglobuline monoclonale souvent de type IgM. L'immunoglobuline provoque une hyperviscosité sanguine de par son haut poids moléculaire et est responsable de nombreux signes cliniques et biologiques (Tableau XII).

Tableau XII : Récapitulatif des signes cliniques et biologiques observés au cours de la maladie de Waldenström

	Signes cliniques	Signes biologiques
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - adénopathies et/ou splénomégalie, - asthénie, pâleur, essoufflement, - troubles hémorragiques (épistaxis, gingivorragie...), - signes neurosensoriels dus à l'hyperviscosité sanguine tels que des céphalées, des vertiges, des acouphènes, des troubles visuels, - prurit à l'eau, - neuropathie périphérique, - syndrome de Raynaud et/ou acrosyndrome. 	<ul style="list-style-type: none"> - anémie normocytaire arégénérative avec des hématies en rouleaux et VS augmentée, - hyperleucocytose ou neutropénie, - infiltration lympho-plasmocytaire $\geq 10\%$ au niveau médullaire, - présence d'une immunoglobuline monoclonale à IgM sur l'EPS (75% des cas), - hyperprotidémie et protéinurie de Bence-Jones, - calcémie normale.

d. Maladie des chaînes lourdes alpha

La maladie des chaînes lourdes (MCL) alpha est une pathologie immunoproliférative rare touchant essentiellement les populations jeunes du pourtour méditerranéen. Celle-ci se manifeste par une infiltration plasmocytaire massive au niveau de la muqueuse digestive, plus particulièrement au niveau de l'intestin grêle.

La particularité de la MCL alpha réside dans le fait que les plasmocytes sécrètent des chaînes lourdes alpha incomplètes, et est dépourvue de chaînes légères.

Les signes cliniques se caractérisent par un syndrome de malabsorption accompagné de diarrhées chroniques, de douleurs abdominales et d'une perte de poids importante. Des infections parasitaires chroniques pourraient expliquer l'afflux anormal de cellules plasmocytaires au niveau jéjunal.

La prise en charge initiale repose sur le traitement des infections parasitaires récurrentes puis sur l'utilisation d'une chimiothérapie si nécessaire. L'évolution de la maladie est variable avec la possibilité d'une évolution défavorable en lymphome immunoblastique. (38)

e. Diagnostic différentiel des lésions osseuses

Les géodes osseuses ne doivent pas écarter le diagnostic d'une tumeur osseuse primitive (bénigne ou maligne) ou d'un cancer secondaire des os.

De la même manière, l'ostéoporose se manifeste chez les patients par une déminéralisation diffuse et peut être confondue avec les lésions du myélome obtenues sur les clichés radiographiques.

Dans tous les cas, des examens complémentaires biologiques, cliniques et d'imagerie doivent être pratiqués pour obtenir le bon diagnostic.

Partie B : Prise en charge et conseils associés

I. Principales molécules utilisées pour traiter le myélome multiple

1) Thalidomide (Thalidomide CELGENE®)

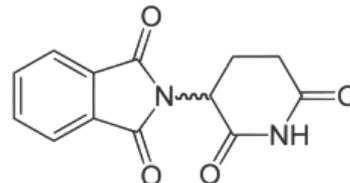


Figure 25 : Conditionnement et molécule de la Thalidomide

a. Historique

A l'origine, la Thalidomide a été mise sur le marché dans les années 1950-1960 comme anti-nauséux et sédatif pour les femmes enceintes. La molécule a été retirée du marché mondial à partir de 1961. En effet, de graves malformations congénitales chez les nourrissons ont été constatées au moment de leur naissance et ont permis de montrer la tératogénicité de la molécule. Il s'agit, encore de nos jours, d'un des plus grands scandales pharmaceutiques.

b. Indication

La Thalidomide est de nouveau commercialisée depuis avril 2008 uniquement dans l'indication suivante : « en association au Melphalan et à la Prednisone pour le traitement en première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose ».

c. Mode d'action

La Thalidomide fait partie du groupe des immunomodulateurs (= les IMiDs). Elle renforce l'immunité à médiation cellulaire ainsi que l'activité NK (« Natural Killer ») des lymphocytes (Figure 26). Il existe, par ailleurs, un effet anti-prolifératif sur le clone plasmocytaire tumoral qui induit un blocage du cycle cellulaire en phase G1. L'expression des gènes suppresseurs de tumeur est, de ce fait, augmentée. De plus, l'inhibition des caspases 8 confère un caractère pro-apoptotique à la Thalidomide, entraînant les cellules myélomateuses vers une mort cellulaire programmée.

Par ailleurs, la Thalidomide joue un grand rôle au niveau du microenvironnement médullaire. Elle inhibe les interactions adhésives entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement grâce à la diminution de production des facteurs d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1.

La diminution de l'adhérence des plasmocytes engendre une diminution du nombre de plasmocytes en cycle. Ces derniers deviennent alors plus sensibles aux signaux pro-apoptotiques. En outre, la baisse de l'adhérence des plasmocytes induit une diminution de production d'IL-6 (molécule intervenant dans la prolifération des plasmocytes) et de VEGF. Il y a, par conséquent, une diminution de la vascularisation et de l'apport en nutriments en périphérie des cellules myélomateuses. Cet effet anti-angiogénique provoque un ralentissement de la capacité proliférative des plasmocytes tumoraux. (39)

La Thalidomide agit en synergie avec la Dexaméthasone, ce qui explique leur association très fréquente.

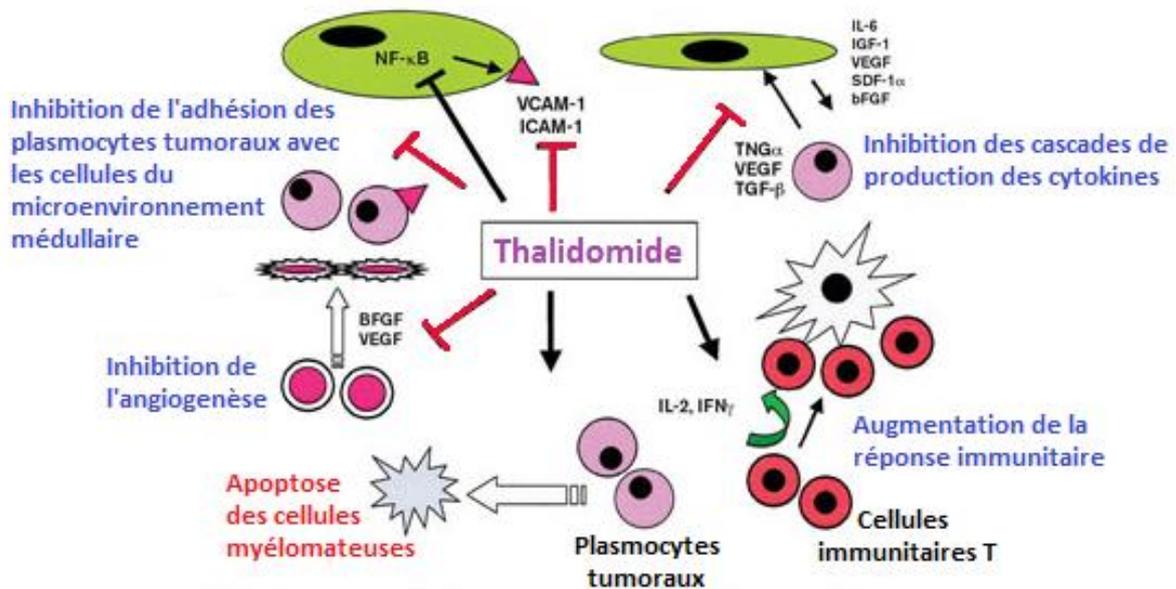


Figure 26 : Mécanismes d'action de la Thalidomide (40)

d. Effets indésirables et leurs prises en charge

La Thalidomide est une molécule qui provoque de nombreux effets indésirables et peut rapidement altérer la vie quotidienne du malade (Tableau XIII). (41) (42)

- ❖ On retrouve très fréquemment des sensations de somnolence, surtout pendant les premières semaines de traitement. Il est donc fortement recommandé au patient de prendre la Thalidomide au moment du coucher pour atténuer ces effets. Il est important de rappeler au malade d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments pouvant également entraîner une somnolence. Le patient devra éviter autant que possible la conduite automobile lorsqu'il ressent des sensations de somnolence.
- ❖ La Thalidomide peut engendrer des effets neurotoxiques graves. Des neuropathies périphériques au niveau des membres (bras, mains, jambes, pieds) peuvent survenir à cause de l'accumulation de doses. Les symptômes des neuropathies incluent des paresthésies, des dysesthésies, des troubles de la coordination et/ou une faiblesse musculaire. Des études ont montré que 36% des sujets présentent ces symptômes à 6 mois, et 73% à 12 mois. Les neuropathies ne sont réversibles que dans 25% des cas ce qui incite certains médecins à ne pas dépasser 6 mois de traitement.

Les symptômes des neuropathies se manifestent par des picotements, des engourdissements, des sensations de brûlures... Les malades peuvent soulager ces manifestations douloureuses par la marche ou la pratique de certains exercices physiques. Ils doivent éviter de porter des chaussures serrées ou des chaussettes à élastique. Si les symptômes deviennent trop invalidants, les doses seront réduites, voire la molécule sera changée.

Tableau XIII : Classification des neuropathies susceptibles d'apparaître sous l'effet de la Thalidomide (43)

Stades de la neuropathie et signes associés	Attitudes thérapeutiques
Grade 1 : paresthésie, faiblesse, perte des réflexes	Poursuite du traitement et surveillance habituelle.
Grade 2 : fonction altérée mais pas d'impact sur les activités quotidiennes	Adaptation des posologies par le médecin hématologue référent ou arrêt du traitement.
Grade 3 : activités quotidiennes perturbées	Arrêt du traitement, proposition de traitement symptomatique par des spécialistes. Recours à un neurologue si nécessaire.
Grade 4 : neuropathie invalidante	

Certains traitements peuvent être mis en place pour soulager les neuropathies de grade 2, voire dès que les symptômes des neuropathies de grade 1 sont douloureux. Une supplémentation en vitamines B1-B6 et en oligo-éléments (magnésium) peut ainsi être prescrite en complément à des traitements locaux (crèmes émollientes, lidocaïne topique) et à de la kinésithérapie. Dans les cas extrêmes, des antiépileptiques ou des antidépresseurs peuvent également être prescrits mais sont souvent mal supportés par les malades.

- ❖ Des vertiges peuvent être ressentis sous traitement. Ils peuvent être atténués par la position assise et par le repos pendant quelques minutes.
- ❖ La constipation est un effet indésirable fréquent. La prévention est le traitement le plus efficace pour éviter une aggravation de la constipation. Le patient doit avoir une hydratation abondante et ses repas doivent contenir suffisamment de fibres (notamment le son, les fruits, les légumes, les jus de pruneaux ou de pommes...). La pratique régulière d'une activité physique adaptée à sa condition (marche, gymnastique douce, vélo...) permet de garder un transit actif. Des émollients ou des laxatifs doux peuvent être prescrits par les médecins si les règles hygiéno-diététiques ne sont pas assez efficaces.
- ❖ Des éruptions cutanées bénignes (rashes) peuvent apparaître sur le bras des patients et s'étendre aux bras et aux jambes. Celles-ci peuvent être soulagées par la prescription d'anti-histaminiques H1 ou de corticoïdes (locaux ou oraux) par le médecin. On conseille par ailleurs aux patients d'utiliser un savon non desséchant et d'appliquer quotidiennement une crème ou un émollient à base de beurre de cacao en cas de sécheresse cutanée (par exemple de la gamme Eucerin®).

Une amélioration clinique des symptômes s'observe au bout de 10 à 14 jours de traitement. L'exposition solaire devra être limitée et ne pas s'effectuer sans protection (crème solaire, vêtements couvrants, lunettes de soleil...)

Le médecin devra informer le patient de l'existence de 2 formes dermatologiques graves nécessitant une prise en charge hospitalière en urgence (Figure 27) :

- le syndrome de Stevens-Johnson qui se manifeste par la survenue d'une fièvre persistante et d'une éruption cutanée avec présence de vésicules au niveau de la bouche, des yeux, des oreilles, du nez, du torse ou des parties génitales.
- l'épidermolyse bulleuse toxique qui se caractérise par une fragilité extrême de la peau. Des bulles se forment à la surface de celle-ci et peuvent alors se transformer en plaies très douloureuses.



Figure 27 : Photographies représentant : A. le syndrome de Stevens-Johnson (44) et B. l'épidermolyse bulleuse (45)

- ❖ Lorsque la Thalidomide est associée à la Dexaméthasone, on constate une augmentation chez les patients de l'effet thrombogène, surtout dans les 5 premiers mois de traitement. Il s'agit d'un effet de classe s'appliquant à tous les IMIDs. Une thromboprophylaxie doit être administrée pendant cette période, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires à ceux dus à la pathologie sous-jacente (Tableau XIV).

Des antécédents d'événements thrombo-emboliques ou l'administration concomitante d'agents érythropoïétiques ou d'autres agents tels qu'un traitement hormono-substitutif, peuvent aussi accroître le risque d'événements thromboemboliques. Ces produits doivent par conséquent être utilisés avec prudence chez les patients recevant de la thalidomide. (46)

Une thromboprophylaxie par de l'Aspirine à faible dose ou par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est mise en place en fonction du nombre de facteurs de risque présents chez le malade. Les patients déjà traités par des AVK garderont leur traitement anticoagulant mais devront surveiller étroitement leur INR qui est susceptible de varier avec le traitement par IMID/Dexaméthasone. (43)

Tableau XIV : Facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse (43)

Facteurs de risque liés au patient	Facteurs de risque liés au myélome	Facteurs de risque liés au traitement
<ul style="list-style-type: none"> - antécédents de thrombose veineuse, - obésité, - immobilité (surtout en cas de voyage), - comorbidités (diabète, infections, maladie cardiaque ou rénale...), - anomalies constitutionnelles de l'hémostase connues pour augmenter le risque thromboembolique veineux. 	<ul style="list-style-type: none"> - hyperviscosité, - diagnostic récent et/ou importance de la masse tumorale, - résistance acquise à la protéine C activée, - augmentation de la production des cytokines inflammatoires (IL-6, TNF-α...). 	<ul style="list-style-type: none"> - utilisation d'un cathéter veineux central, - Dexaméthasone à forte dose, - chirurgie associée (y compris vertébroplastie ou cytoplastie), - utilisation d'EPO, - autres médicaments pouvant accroître les risques de thrombose.

❖ Le traitement par la Thalidomide peut parfois entraîner une diminution du taux sanguin de polynucléaires neutrophiles jusqu'à la neutropénie. Il est donc obligatoire de réaliser un suivi hématologique régulier durant le traitement. Tout signe d'infection ou de fièvre doit amener le patient à consulter son médecin rapidement.

❖ Il peut survenir des troubles de la fonction érectile avec la Thalidomide et ses analogues. Les patients de sexe masculin seront prévenus de cet effet indésirable avant le début du traitement. L'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 n'est pas une contre-indication formelle, néanmoins il conviendra d'être prudent en cas d'utilisation chez ce type de patient où le risque de priapisme est élevé.

e. Gestion de la tératogénicité

Cette molécule possède un effet tératogène très important. Pour cette raison, la délivrance de Thalidomide n'est possible qu'en pharmacie hospitalière et fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) de niveau européen. (Annexes)

Il est donc obligatoire d'informer les patients en âge de procréer de la tératogénicité de la molécule. Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme au minimum 4 semaines avant le début du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Un test de grossesse présentant une sensibilité d'au moins 25UI/mL doit être réalisé toutes les 4 semaines. Le test est effectué au maximum 3 jours avant la rédaction de la prescription. La délivrance du médicament ne pourra avoir lieu qu'au plus tard 7 jours après la consultation. (47)

Pour les hommes traités par la Thalidomide, tous les rapports sexuels avec une femme en âge de procréer doivent être protégés par le port du préservatif, et ce jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement. (1)

f. Modalités de prise

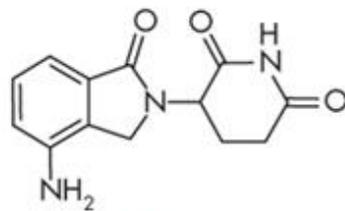
Le patient doit se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules. Celles-ci doivent être avalées entières, sans être brisées ou mâchées, de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.

Si une prise a été oubliée, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise le lendemain à l'heure normale.

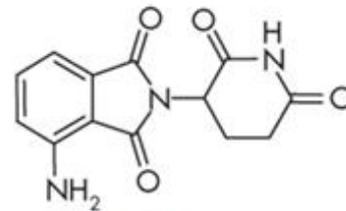
Les médicaments ne doivent pas être laissés à la portée des enfants. Les emballages et les gélules ne doivent pas être jetés à la poubelle, mais rapportés en pharmacie.

Il est conseillé aux hommes d'uriner en position assise. En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C). (47)

2) Dérivés de la Thalidomide : Lénalidomide (Revlimid®) et Pomalidomide (Pomalyst®)



Lénalidomide
(Revlimid)



Pomalidomide
(Pomalyst)



Figure 28 : Molécules dérivées de la Thalidomide

a. Indications

Le Lénalidomide (Revlimid®) a obtenu l'AMM en juin 2007 dans l'indication suivante : « en association avec la Dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. »

La Pomalidomide (Pomalyst[®]) a obtenu l'AMM en août 2013 dans l'indication suivante : « en association avec la Dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le Lénalidomide et le Bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »

b. Mode d'action

Le Pomalidomide est le plus récent des immunomodulateurs utilisés dans le traitement du myélome multiple. Il est chimiquement comparable à la Thalidomide et au Lénalidomide tout en étant plus efficace. Le Pomalidomide réduit de manière très significative le taux d'IL-6 tout en augmentant l'activité des lymphocytes T et des cellules NK. Des analyses ont montré que cette augmentation est 500 à 2000 fois plus puissante que celle induite par la Thalidomide. (48)

c. Effets indésirables et leurs prises en charge

Tout comme la Thalidomide, ces médicaments engendrent beaucoup d'effets indésirables. Nous évoquerons surtout les effets liés au Pomalidomide. (48)

- ❖ Les thromboses veineuses profondes (TVP) sont des complications survenant fréquemment. Elles sont dues à la formation de caillots sanguins au niveau des veines profondes des membres inférieurs (rarement au niveau du cou ou des bras). Le principal risque des TVP est l'embolisation du caillot vers les poumons. Des symptômes tels que le ressenti d'une chaleur, un gonflement, une rougeur, une douleur des extrémités ou des difficultés respiratoires doivent amener le patient à consulter un médecin immédiatement.

Un traitement préventif par des anticoagulants permet de limiter cet effet indésirable grave survenant chez 3% des patients.

- ❖ Une leucopénie apparaît chez plus de 50% des malades pendant le traitement.
- ❖ Des diarrhées sont souvent fréquentes lors de l'utilisation prolongée du Lénalidomide. En plus des mesures hygiéno-diététiques habituelles (hydratation abondante, éviction des aliments à fibres et des laitages, consommation de viandes maigres et de féculents comme le riz...), un traitement anti-diarrhéique est recommandé.

Il arrive parfois que les diarrhées persistent malgré l'arrêt de la molécule. Celles-ci seraient dues à une malabsorption des acides biliaires induite par le Lénalidomide. L'utilisation, hors AMM, de Cholestyramine (Questran[®]) pourrait être une solution à ce problème. (43)

- ❖ Tout comme la molécule de Thalidomide, le Lénalidomide et le Pomalidomide sont hautement tératogènes. En conséquence, la délivrance de ces médicaments n'est réalisable qu'en pharmacie hospitalière et est soumise à un programme de prévention des grossesses via un PGR de niveau européen. (49)

d. Modalités de prise du Pomalidomide

Le Pomalyst® est un médicament qui s'administre par voie orale. La gélule doit être prise entière, chaque jour à la même heure et avec un grand verre d'eau. La prise doit s'effectuer 2 heures avant ou après le repas. Les gélules ne doivent pas être cassées, mâchées ou ouvertes. En cas de contact avec une capsule cassée, la personne doit rincer abondamment avec de l'eau et laver au savon la zone du corps entrée en contact.

En cas d'oubli de prise datant de moins de 12 heures, la prise de Pomalyst® est toujours possible. Cependant au-delà d'un retard de plus de 12 heures, le patient doit sauter la dose oubliée. Il ne faut jamais prendre 2 doses en une fois. Le médicament se conserve à température ambiante, hors de la portée des enfants.

e. Protocole d'administration du Pomalidomide

Le schéma actuel de prise du Pomalyst® est le suivant :

- 4 mg/jour de Pomalyst® (VO) pendant 21 jours consécutifs suivi d'un arrêt de 7 jours,
- en association avec 40 mg/jour de Dexaméthasone (VO) à J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle.

3) Bortézomib (Velcade®)

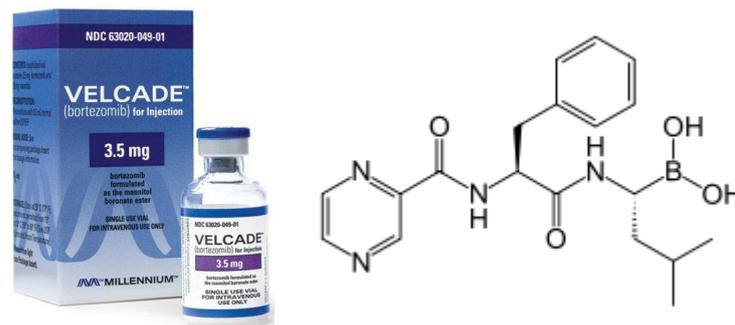


Figure 29 : Conditionnement et molécule du Bortézomib

a. Indications

Le Velcade® a obtenu son AMM en avril 2004. Il existe actuellement plusieurs indications du Bortézomib dans la prise en charge du myélome multiple.

- Le Bortézomib, en monothérapie ou en association à la Doxorubicine liposomale pégylée ou à la Dexaméthasone, est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. »
- Le Bortézomib en association au Melphalan et à la Prednisone est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. »

- Le Bortézomib, en association à la Dexaméthasone, ou à la Dexaméthasone et à la Thalidomide, est indiqué « pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. »

b. Mode d'action

i. Rappels sur le fonctionnement du protéasome

Le protéasome est un complexe enzymatique servant à la dégradation des protéines cellulaires mal repliées, dénaturées ou obsolètes. Il est constitué de 4 anneaux, formant le cœur protéolytique 20S, comportant chacun 7 sous unités. Trois de ces sous unités possèdent une activité protéolytique : une unité à activité *pseudo-caspase*, une unité à activité *trypsine* et une unité à activité *chymotrypsine like*.

Les protéines devant être détruites sont marquées par des molécules d'ubiquitine. La fixation de 4 molécules d'ubiquitine sur les protéines sert de signal de reconnaissance au protéasome 26S (Figure 30). Ainsi, ce dernier les intègre dans son système enzymatique pour les dégrader. Les protéines sont alors découpées en petits peptides longs de 7 à 9 acides aminés et sont hydrolysés hors du protéasome. (50)

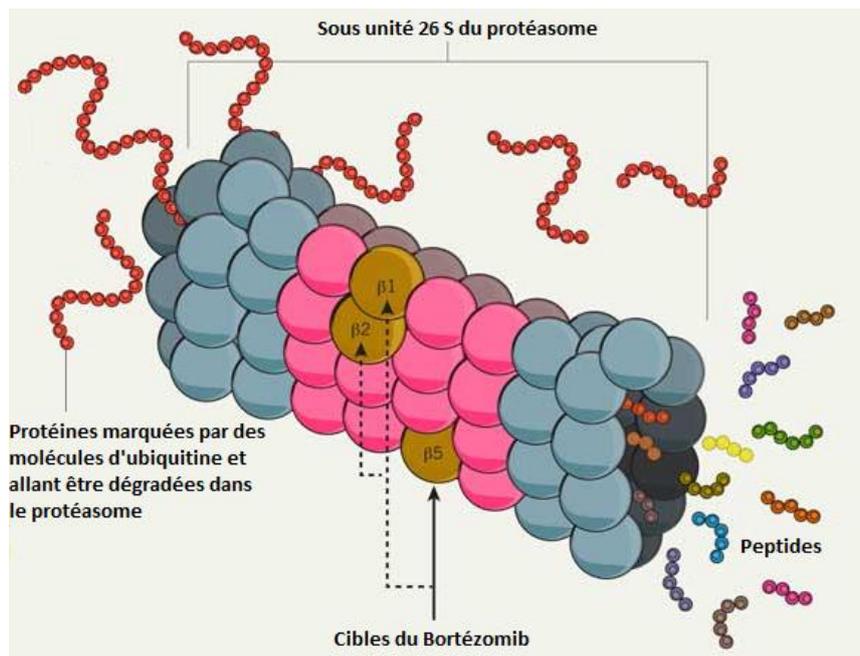


Figure 30 : Le protéasome, cible du Bortézomib (51)

ii. Inhibition du protéasome par le Bortézomib

Le mécanisme d'action du Bortézomib repose majoritairement sur l'inhibition de l'activité enzymatique *chymotrypsine like* $\beta 5$ du protéasome 26S. Cette inhibition affecte de nombreuses cascades de signaux cellulaires en ayant pour conséquence la mort de la cellule myélomateuse (Figure 31).

L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire entre la phase G2 et M, induisant une apoptose des cellules tumorales.

L'activité thréonine protéase est de ce fait bloquée, aboutissant ainsi à une diminution de la dégradation des protéines régulant le cycle cellulaire telles que : l'I κ B α , la cycline E, les facteurs de transcription p53 ou p27... (50)

L'inhibition de la phosphorylation de l'inhibiteur I κ B α entraîne le blocage de l'activation du facteur de transcription NF κ B (correspondant au dimère p50-p65) induisant l'apoptose des cellules myélomateuses. Or le facteur de transcription NF κ B activé est essentiel pour favoriser les interactions entre les cellules et le microenvironnement médullaire, l'angiogenèse, la croissance et la survie des cellules tumorales.

Au final, en inhibant le protéasome et en bloquant l'activation du facteur NF κ B, il y a :

- une diminution de la production des facteurs anti-apoptotiques et des molécules inflammatoires,
- une diminution de l'adhérence cellulaire entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement,
- et une diminution de la production des cytokines. (52)

La perturbation du mécanisme des enzymes β 1 et β 2 est responsable des principaux effets indésirables induits par la molécule.

En conclusion, l'activation de la voie NF κ B est bloquée provoquant un arrêt des mécanismes de réparation de l'ADN. Il y a ainsi induction apoptotique des cellules myélomateuses. La fixation des cellules tumorales sur la trame médullaire serait par ailleurs inhibée et l'anabolisme osseux serait favorisé.

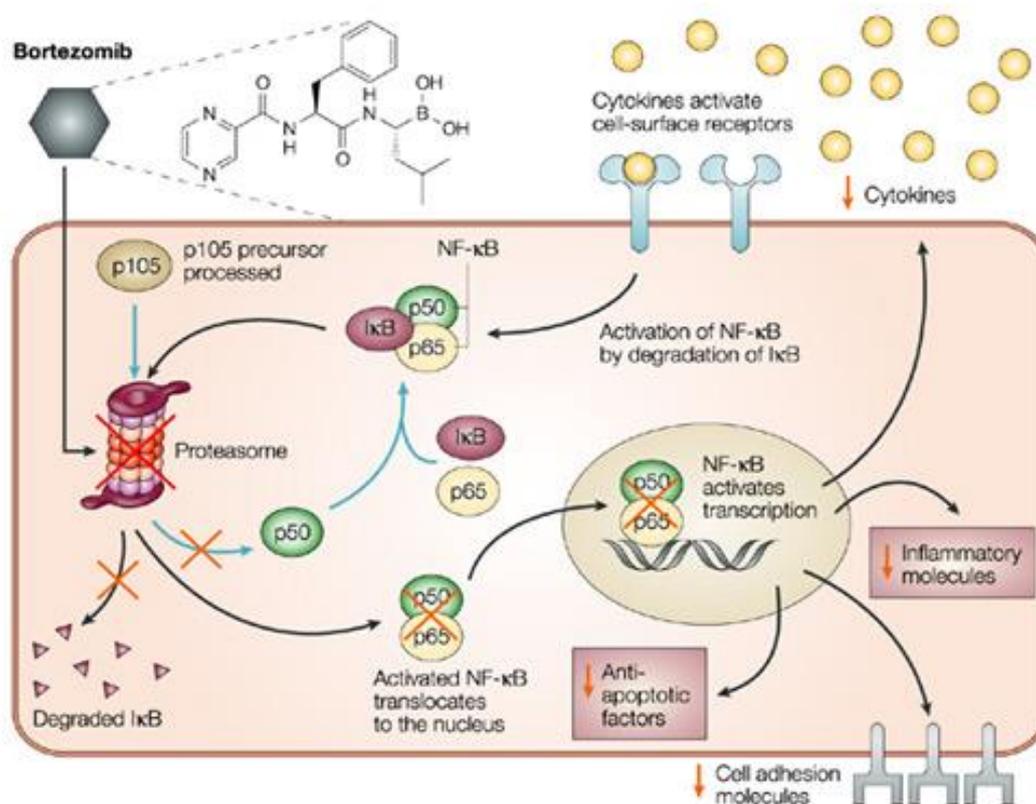


Figure 31 : Mode d'action du Bortézomib (52)

c. Effets indésirables et leurs prises en charge

Les effets indésirables induits par le Bortézomib sont tous relativement bien connus et peuvent être pris en charge avant leur apparition. (42) (53)

- ❖ La principale complication est de type neurologique. Il s'agit de neuropathie sensitive périphérique atteignant les nerfs périphériques des pieds, des mains, des jambes et/ou des bras. Les symptômes se manifestent par des engourdissements des extrémités, des picotements, des fourmillements, des douleurs, des sensations de brûlures... Sur le plan clinique, ces neuropathies sont différentes de celles induites par la thalidomide qui sont doses dépendantes, d'installation progressive et d'évolution chronique. Avec le Bortézomib, les neuropathies sont d'apparition brutale. (43)

Plus d'un tiers des patients peuvent ressentir ces effets. Heureusement, pour les 2/3 des malades touchés, on constate une réversibilité dans les 4 mois. Pour ceux-là, la dose de Bortézomib doit être réduite à 1mg/m².

- ❖ La fatigue est un des effets indésirable le plus souvent associé au traitement. Elle peut être très handicapante et s'aggraver au fur et à mesure des cycles de chimiothérapie. Certaines mesures permettent d'atténuer l'asthénie :
 - il faut diminuer modérément son activité physique tout en évitant d'arrêter complètement et éviter de se mettre en suractivité,
 - la diététique doit être adaptée, habituelle, saine et l'hydratation importante,
 - le repos est essentiel, de ce fait le patient doit dormir suffisamment pour pouvoir reposer son organisme.
- ❖ Lors d'un traitement par Bortézomib, l'apparition de thrombopénie est quasi constante. Celle-ci est due à un blocage de la libération des plaquettes à partir des mégacaryocytes. Le risque hémorragique dépend majoritairement du taux de plaquettes avant traitement. Généralement, l'intervalle de repos entre les cycles de chimiothérapie suffit pour que le taux de plaquettes remonte à un niveau normal.
- ❖ Des nausées et vomissements peuvent survenir avec le Bortézomib, mais ces effets sont rarement sévères. En cas de vomissements aigus avec perte hydrique importante, le patient peut ressentir des sensations de vertige ou de malaise accompagnées de maux de tête. Par conséquent un apport hydrique suffisant est recommandé pour prévenir toute déshydratation.
- ❖ De la même manière, les pertes hydriques engendrées par des diarrhées doivent être compensées par une hydratation suffisante.
- ❖ Des hypotensions sont susceptibles de survenir après une injection de Bortézomib. Il est donc important que le patient indique aux médecins s'il prend des médicaments antihypertenseurs. L'hypotension orthostatique se manifeste par des sensations de malaise ou de vertige lorsque le malade se lève trop rapidement. Les patients devront donc être extrêmement vigilants lors de la conduite automobile.

- ❖ En outre, le Bortézomib peut entraîner sur le long terme une dépression du système immunitaire et favoriser les infections virales herpétiques et opportunistes. Pour cette raison, des traitements prophylactiques par Valaciclovir ou Triméthoxazole sont proposés.

d. Modalités d'administration

Une étude de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) a testé l'utilisation du Bortézomib par voie sous-cutanée (SC) par rapport à la voie intraveineuse (IV). Les données ont démontré une efficacité comparable avec une survenue de neuropathies périphériques diminuée (38% pour la voie SC contre 53% pour la voie IV). En outre, la gravité des neuropathies est amoindrie et on constate également une réduction des autres effets secondaires de type digestifs.

De plus, les traitements chez le sujet âgé ont été optimisés en passant d'une administration bihebdomadaire SC à une seule administration hebdomadaire SC. Cette optimisation thérapeutique du nombre d'injections a permis une diminution significative de l'apparition des neuropathies graves chez les malades. Même si la cinétique de réponse au traitement est plus lente, la tolérance est améliorée et le traitement n'est pas interrompu précocement à cause des effets indésirables. (54)

4) Carfilzomib (Kyprolis®)

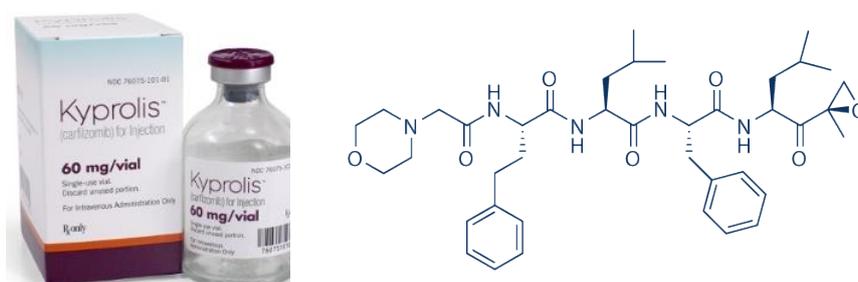


Figure 32 : Conditionnement et molécule de Carfilzomib

a. Indication

Le Kyprolis a obtenu une AMM centralisée pour l'Europe le 19 novembre 2015.

Le Carfilzomib est prescrit « en association avec le Lénalidomide et la Dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »

b. Mode d'action

Le Carfilzomib est un inhibiteur de protéasome dit de « nouvelle génération ». Il s'agit d'un tétra-peptide époxy-cétone qui se lie de façon sélective et irréversible aux sites actifs du protéasome 20S (Figure 33). Le Carfilzomib inhibe principalement l'activité enzymatique de la *chymotrypsine like*. Il a été observé, à haute dose, des effets inhibiteurs sur les activités enzymatiques de la *trypsin* et de la *caspase*. Néanmoins, il ne s'agit pas de l'effet principal de la molécule. Contrairement au Bortézomib, le Carfilzomib n'interagit qu'avec les protéines du protéasome.

Des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques ont été observés dans d'autres modèles précliniques d'hémopathies malignes. *In vitro*, le Carfilzomib présente une neurotoxicité moindre par rapport au Bortézomib ou aux IMiDs.

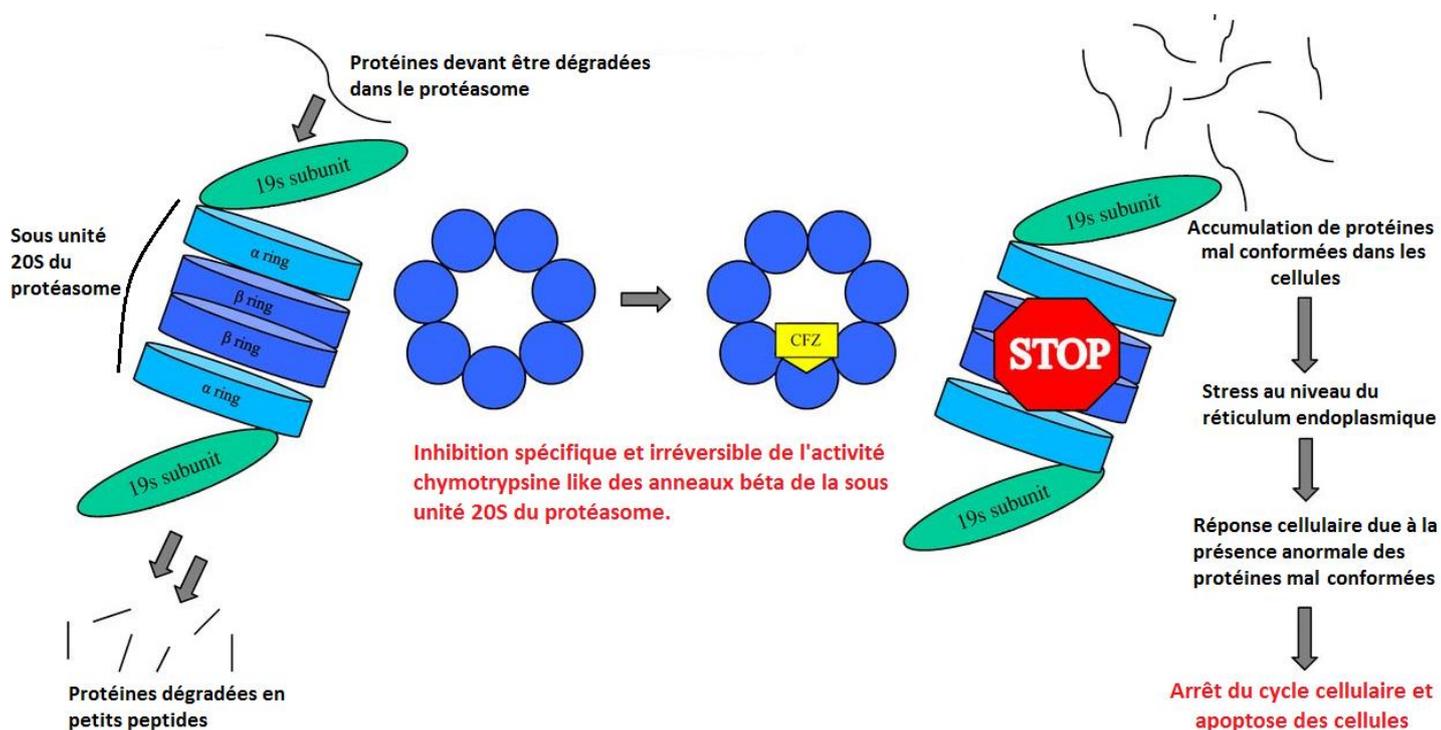


Figure 33 : Mode d'action du Carfilzomib (CFZ) (55)

c. Effets indésirables et leurs prises en charge

Les effets indésirables induits par le Carfilzomib sont assez semblables à ceux du Bortézomib. On retrouve très fréquemment une asthénie importante, une anémie et/ou une thrombopénie, des nausées, des diarrhées, de la fièvre et une dyspnée. Des hypotensions peuvent être responsables de vertige et de malaise. Les patients devront donc être très vigilants dans les situations nécessitant la conduite d'engins ou exposant à des chutes. (56)

- ❖ La fatigue est l'effet indésirable le plus souvent associé au traitement par Carfilzomib. Celle-ci peut s'intensifier au fil des injections et des cycles de chimiothérapie. Les mêmes mesures que pour le Bortézomib permettent d'atténuer l'asthénie (diminution modérée de l'activité physique, diététique adaptée, repos suffisant).
- ❖ L'anémie se caractérise au niveau clinique par une asthénie importante, une sensation de souffle court et une pâleur excessive. L'anémie est le résultat d'une diminution de l'apport en oxygène aux tissus de l'organisme par les hématies. Dans la majorité des cas, l'anémie s'instaure progressivement et s'aggrave au fil des injections de Carfilzomib.

Une anémie sévère sera corrigée après avis du médecin soit par :

- adaptation du traitement du myélome multiple,
- ou utilisation de facteurs de croissance érythropoïétiques,
- ou transfusion de concentrés érythrocytaires en dernière intention.

- ❖ Tout comme avec le Bortézomib, des nausées et vomissements peuvent apparaître pendant le traitement. En cas de vomissements aigus avec perte hydrique importante, le patient peut ressentir des sensations de vertige ou de malaise accompagnées de maux de tête. Il est donc capital que l'apport hydrique du patient soit suffisant pour prévenir toute déshydratation, surtout si des diarrhées sont présentes.
- ❖ La dyspnée se manifeste chez les patients par une sensation de souffle court. Il est important de faire la distinction entre une cause cardiaque et/ou pulmonaire, un phénomène de déconditionnement (manque d'exercices, obésité) et l'apparition brutale d'un essoufflement par prise de Carfilzomib. La dyspnée pouvant avoir des conséquences graves ; le patient doit impérativement consulter un médecin.
- ❖ Une hyperthermie peut être le signe d'une infection virale ou bactérienne, d'un effet indésirable au traitement ou plus rarement de la progression de la maladie. Toute fièvre doit amener le patient à consulter un médecin dans les plus brefs délais.

En fonction de l'étiologie, plusieurs mesures correctrices pourront être mises en place :

- une antibiothérapie en cas d'infection bactérienne,
 - une thérapie anti virale,
 - un traitement pour une allergie,
 - une hydratation suffisante pour corriger les pertes hydriques induites par l'hyperthermie,
 - ou un changement de traitement si l'effet est induit par la molécule.
- ❖ D'autres effets indésirables ont été répertoriés avec le Carfilzomib par la Food and Drug Administration (FDA) : 10% des patients ont présenté une pneumopathie, 4% une insuffisance rénale et 3% une insuffisance cardiaque congestive. La survenue de ces effets indésirables graves a entraîné l'arrêt de traitement chez 15% des malades.

d. Posologie et protocole d'administration

Le Carfilzomib est administré en association avec 25 mg de Lénalidomide (VO) et 40 mg de Dexaméthasone (VO) pour une période de plus de 18 cycles de traitement (Figure 34). Il est nécessaire pour tous les patients d'établir une évaluation du rapport bénéfices/risques car il n'existe pas encore à ce jour de données à propos de la tolérance et de la toxicité pour une utilisation si prolongée.

La dose de Carfilzomib est calculée en fonction de la surface corporelle du patient et sera démarrée par la dose initiale de 20 mg/m². Si le médicament est bien supporté, la dose sera augmentée progressivement jusqu'à 27 mg/m².

	Cycle 1										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 2 à 12										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-
	Cycles 13 et suivants										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²) :	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lénalidomide	25 mg par jour.									-	-

Figure 34 : Protocole du Carfilzomib (57)

5) Melphalan (Alkéran[®], Evomela[®])



Figure 35 : Conditionnements et molécule de Melphalan (Alkéran[®], Evomela[®])

a. Indications

Le Melphalan injectable est indiqué dans « l'intensification thérapeutique, utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou une irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement du myélome multiple. »

L'utilisation de la molécule d'Evomela[®] par la FDA a été approuvée en mars 2016. Elle peut être prescrite pour 2 indications uniquement :

- utilisation à haute dose dans la phase de conditionnement pour les patients atteints de myélome multiple allant recevoir une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques périphériques.
- utilisation lors des traitements palliatifs chez les malades atteints de myélome multiple ne pouvant plus prendre de médicaments par voie orale.

Par rapport à l'ancienne formulation du Melphalan, l'Evomela[®] est une solution qui ne contient pas de propylène glycol. Les complications liées à cette substance sont réduites et permettent de mieux supporter le traitement (diminution du nombre d'arythmies et des dysfonctions rénales et/ou métaboliques). La solution se conserve 4 heures à température ambiante, puis une heure lorsqu'elle est reconstituée. (58)

b. Mode d'action

Le Melphalan est un antinéoplasique faisant partie du groupe des moutardes azotées. Il s'agit d'un agent alkylant bifonctionnel qui bloque la séparation et la réplication de l'ADN. Via ses deux groupements alkylés, le Melphalan établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des 2 brins de l'ADN empêchant, ainsi, la réplication cellulaire.

c. Effets indésirables

De nombreux effets indésirables ont été répertoriés avec ce produit.

- ❖ L'un des premiers risques liés à l'administration du produit est l'extravasation. Les principaux symptômes observés dans ce cas sont une inflammation, un œdème, une surinfection des tissus touchés voire une nécrose. La meilleure prise en charge reste la prévention. Le Melphalan doit être injecté lentement, dans du chlorure de sodium à 0,9%, au moyen d'un cathéter central ou d'une chambre implantable. Si une extravasation a quand même lieu, il faut stopper immédiatement la perfusion. Des anesthésiques locaux et des anti-inflammatoires peuvent être administrés au malade. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire si les tissus sont lésés.
- ❖ Le Melphalan est très hématotoxique. Des hypoplasies médullaires ont été signalées avec notamment des leucopénies ou des thrombopénies. Quelques rares cas d'anémie hémolytique ont également été rapportés.
- ❖ De nombreux effets gastro-intestinaux sont à déplorer avec le Melphalan : les plus fréquents sont les nausées, les vomissements, les diarrhées et les stomatites.
- ❖ Chez les patients ayant une atteinte rénale, il peut arriver en début de traitement une dégradation transitoire des fonctions rénales.
- ❖ Chez plus de deux tiers des malades ayant des troubles hématologiques sévères, des sensations subjectives et transitoires de chaleur et/ou de picotements ont été décrites.
- ❖ Le Melphalan peut également induire des dommages au niveau chromosomique. Des malades traités par le Melphalan ont développé des leucémies ou des syndromes myéloprolifératifs. De ce fait, le rapport bénéfice/risque devra être évalué avec soin pour chaque patient avant de débiter le traitement.

- ❖ Le Melphalan est génotoxique et l'utilisation chez les rats montre une embryotoxicité et des effets tératogènes. Par conséquent, les femmes utilisant ce produit doivent utiliser une contraception pendant et après le traitement.

d. Posologie et modalités d'administration

La posologie lors de la phase d'intensification thérapeutique est de 100 à 200 mg/m²/jour de surface corporelle, avec une répartition possible sur 2 ou 3 jours consécutifs. Dès lors que la dose dépasse 140 mg/m²/jour, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indispensable.

Lorsque la formulation d'Evomela[®] est utilisée pour un traitement palliatif, la dose injectable recommandée est de 16 mg/m² toutes les 2 à 4 semaines.

6) Glucocorticoïdes : Prednisone (Cortancyl[®]) et Dexaméthasone (Soludecadron[®])

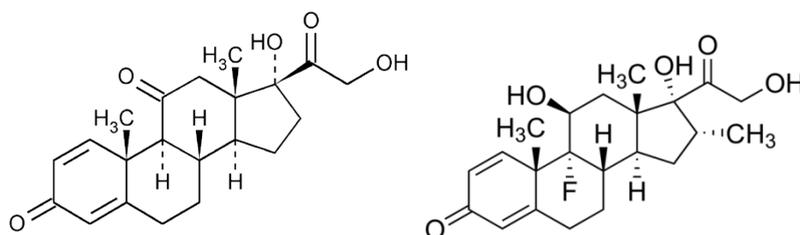


Figure 36 : Molécules de la Prednisone et de la Dexaméthasone

a. Indications

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) dérivés du cortisol. Ils sont très souvent associés aux molécules anti-cancéreuses dans les protocoles de chimiothérapie du myélome multiple. Ces molécules possèdent, par ailleurs, une synergie d'action avec certains produits comme la Thalidomide et ses dérivés. Les corticoïdes ont également un effet positif non négligeable sur les nausées induites lors des séances de chimiothérapies. Enfin, leur utilisation dans le myélome multiple est intéressante car ils sont efficaces sur les états biologiques d'hypercalcémie.

b. Mode d'action

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes qui se lient de façon réversible à des récepteurs intra-cellulaires. Les complexes ainsi formés reconnaissent des séquences d'ADN spécifiques au niveau du noyau. Il s'agit de séquences nucléotidiques d'ADN appelées Glucocorticoid Response Element (GRE). La transcription est alors activée et engendre la synthèse de protéines.

Les glucocorticoïdes ont trois actions principales :

- une action anti-inflammatoire,
- une action immunosuppressive,
- et une action antiallergique.

- L'effet anti-inflammatoire est dû à l'augmentation de la synthèse de la lipocortine. Cette protéine inhibe l'activité de la phospholipase A2 bloquant, de ce fait, la production d'acide arachidonique. La cascade inflammatoire ainsi bloquée, il y a arrêt de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes responsables du processus inflammatoire.
- L'effet antiallergique est lié à l'inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles de façon rapide et permanente.
- L'effet immunosuppresseur est principalement dû à l'inhibition de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (essentiellement au niveau des lymphocytes de type T). En effet ; la production d'IL-1, d'IL-2, d'IL-3 et d'IL-6 est inhibée, ce qui entraîne une baisse de prolifération des lymphocytes T. Par ailleurs, on constate une réduction de l'activité cytotoxique des lymphocytes T8 et des cellules NK via la baisse de production d'interféron γ . (59)

c. Effets indésirables et leurs prises en charge

Les corticoïdes, utilisés à haute dose et sur une longue période, sont responsables de la survenue de nombreux effets indésirables chez les malades. L'âge, la nature de la molécule, la voie et le mode d'administration influencent la survenue des effets indésirables (Tableau XV).

Tableau XV : Principaux effets indésirables induits par les corticoïdes (60)

	Effets indésirables	Prévention du risque médicamenteux
Désordres hydro électrolytiques	<ul style="list-style-type: none"> - rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle et insuffisance cardiaque congestive, - hypokaliémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - régime sans sel, surveillance du poids et de la pression artérielle, - surveillance particulière en cas d'antécédents d'hypertension artérielle, - apports de sels de potassium par voie orale, surveillance de la kaliémie.
Troubles métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de la tolérance au glucose, - manifestation d'un diabète sucré latent possible, - modification de la répartition corporelle des graisses (surtout au niveau du cou, du visage et du tronc), - hypercholestérolémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - surveillance de la glycémie des sujets prédisposés au diabète, - surveillance accrue des diabétiques, ajustement des posologies des antidiabétiques et insulinothérapie si nécessaire, - régime approprié.
Troubles endocriniens	Hypocortisolisme (syndrome de Cushing iatrogénique).	Administration de la dose quotidienne le matin vers 8 heures.
Phénomène de rebond	En cas d'arrêt brutal après un traitement de longue durée.	Arrêt très progressif du traitement.

Troubles musculo-squelettiques	Fonte protidique, atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques, ruptures tendineuses.	<ul style="list-style-type: none"> - régime riche en protides et en calcium, - aucune supplémentation en calcium ou en vitamine D ne doit se faire sans l'avis d'un médecin (le myélome provoquant une hypercalcémie), - surveillance particulière en cas d'antécédent d'ostéoporose.
Troubles cutanés	Acnés, purpuras, atrophie cutanée, retard de cicatrisation, vergetures....	
Troubles digestifs	Ulcères gastro-duodénaux, hémorragies digestives et perforation d'ulcère.	<ul style="list-style-type: none"> - en cas d'antécédent ulcéreux et avant une corticothérapie, réaliser une fibroscopie de la muqueuse gastroduodénale, - en cas d'antécédent ulcéreux, adjoindre à la corticothérapie un traitement antiulcéreux.
Troubles infectieux et état d'immunodépression	Immunodépressions exposant aux infections bactériennes (dont la tuberculose), virales, parasitaires ou mycosiques.	<ul style="list-style-type: none"> - éradication des foyers infectieux et dépistage de la tuberculose avant traitement, - surveillance de la peau, des dents et des urines pendant le traitement.
Troubles neuropsychiques	<ul style="list-style-type: none"> - Etats d'excitation avec troubles du sommeil à des doses élevées, - Etat dépressif à l'arrêt du traitement. 	Prescrire les corticoïdes en début de journée.
Troubles oculaires	Glaucomes à angle ouvert et cataractes (accumulation de mucopolysaccharides dans le trabéculum).	

Au niveau diététique, les patients doivent :

- éviter les aliments trop riches en sodium comme la charcuterie, les jambons industriels, les conserves, la bière, les pains industriels...
- éviter la consommation de produits contenant beaucoup de lipides ou de sucres comme les pâtisseries, les bonbons, les boissons sucrées...
- consommer des aliments contenant naturellement du potassium : bananes, brocolis, épinards, choux, choux fleurs...
- consommer des produits riches en protides (viandes maigres, poissons) et en calcium (lait, produits laitiers).

d. Modalités de prise et d'arrêt

La prise doit être réalisée le matin vers 8 heures car elle limite l'action freinateur des corticoïdes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Lorsque de fortes doses sont administrées aux patients (c'est à dire $\geq 20\text{mg/jour}$), la prise peut se faire en 2 fois. Les deux tiers sont pris le matin à 8 heures et le tiers restant vers 13 heures.

Chez les sujets très jeunes (les enfants), une corticothérapie alternée peut être appliquée. L'administration est réalisée un jour sur 2 mais à double dose. Ce protocole permet de prévenir les effets indésirables sur la croissance.

Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par des corticoïdes, une phase de décroissance posologique doit être observée.

En effet, un arrêt trop rapide d'une corticothérapie expose à 3 catégories de troubles :

- un phénomène de rebond,
- une insuffisance surrénalienne,
- et un syndrome de sevrage se manifestant par de l'anxiété, une asthénie, un amaigrissement, ou des algies diffuses.

7) Nouvelles molécules : les anticorps monoclonaux

a. Elotuzumab (Empliciti®)



Figure 37 : Conditionnement de l'Elotuzumab

i. Indication

La molécule d'Elotuzumab a obtenu son AMM pour l'Europe en janvier 2016.

L'Elotuzumab est indiqué en « association au Lénalidomide et à la Dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un des 3 traitements de première ligne. » (61)

ii. Mécanisme d'action

L'Elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible spécifiquement les protéines de surface SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7, aussi appelées CS1) des cellules myélomateuses et des cellules Natural Killer (NK) (Figure 38).

La molécule agit directement en activant les cellules NK, entraînant ainsi l'activation de leurs fonctions cytolytiques avec la libération de molécules de perforine, de granzyme B... Elle permet, en outre, de faciliter les interactions entre les cellules myélomateuses et les cellules NK via les protéines SLAMF7. L'Elotuzumab reconnaît sa cible à la surface des plasmocytes via l'interaction de son fragment Fc avec le CD16. Cette interaction engendre la mort cellulaire des plasmocytes tumoraux par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC).

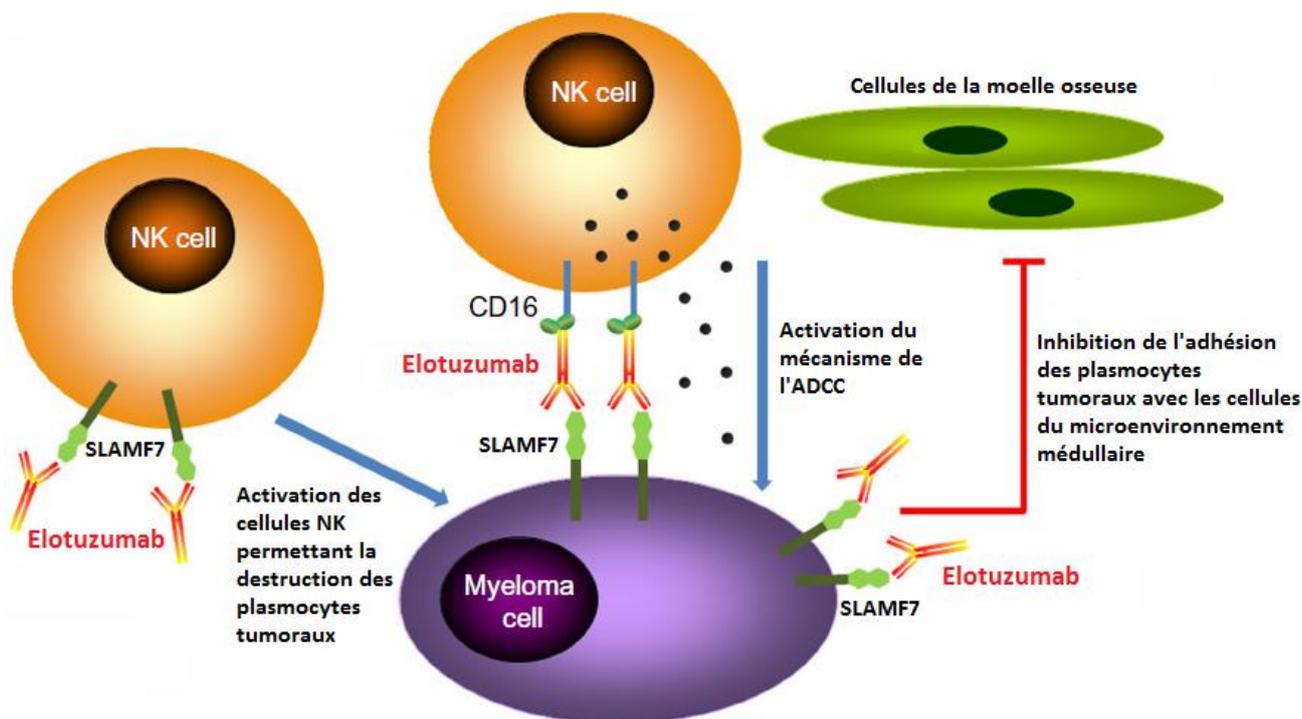


Figure 38 : Mode d'action de l'Elotuzumab (62)

iii. L'essai ELOQUENT-2

Cette molécule a été testée dans un essai nommé « ELOQUENT-2 » dans lequel 646 patients (en rechute ou ne répondant pas au traitement précédent) ont suivi un traitement par Lénalidomide, Dexaméthasone et Elotuzumab. L'objectif principal de cet essai était de prolonger la survie sans progression de la maladie, et ce, sans engendrer de toxicité supplémentaire.

iv. Protocole de traitement et résultats

L'Elotuzumab a été administré par perfusion intraveineuse à la dose de 10 mg/kg :

- une fois/semaine pendant 2 cycles de 28 jours (à J1, J8, J15 et J22),
- puis toutes les 2 semaines.

Le Lénalidomide a été pris par voie orale à la dose de 25mg de J1 à J21 de chaque cycle en association avec de faibles doses de Dexaméthasone (40mg par voie orale une fois/semaine).

L'addition d'Empliciti® au protocole Lénalidomide/Dexaméthasone (RD) a montré une amélioration du taux de réponse, aussi bien complète que partielle, par rapport au protocole RD seul (78,5% de réponse versus 65,5% pour le protocole RD). Le traitement par Elotuzumab semble bien supporté par les malades et permet de préserver une bonne qualité de vie.

Les principaux effets indésirables relevés par la FDA sont de la fatigue, des diarrhées ou de la constipation, des neuropathies périphériques, des infections respiratoires (rhinopharyngite, pneumonie), une baisse de l'appétit et de la fièvre. (63)

b. Daratumumab (Darzalex®)



Figure 39 : Conditionnement du Daratumumab

i. Indication

Le Darzalex® a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour la France en Avril 2016.

Le Daratumumab est indiqué « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire », pour lesquels : les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le Pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée. (64)

ii. Mécanisme d'action

Le Daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui se lie aux protéines de surface CD38 présentes sur les plasmocytes tumoraux. Il entraîne, par conséquent, une puissante inhibition de la croissance des cellules myélomateuses portant les protéines CD38.

De plus, il a été observé que, *in vitro*, le Daratumumab entraîne la mort cellulaire des plasmocytes tumoraux par des phénomènes de médiation immunitaire tels que :

- la cytotoxicité dépendante du complément (CDC),
- la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC),
- et la phagocytose cellulaire dépendance des anticorps (ADPC) (Figure 40).

Le mécanisme de « cross-linking », médié par le fragment Fc, induit l'apoptose des cellules tumorales. Enfin, il semblerait que la molécule module l'activité enzymatique du CD38 par inhibition de l'activité enzymatique de la cyclase et par augmentation de l'activité de l'hydrolase.

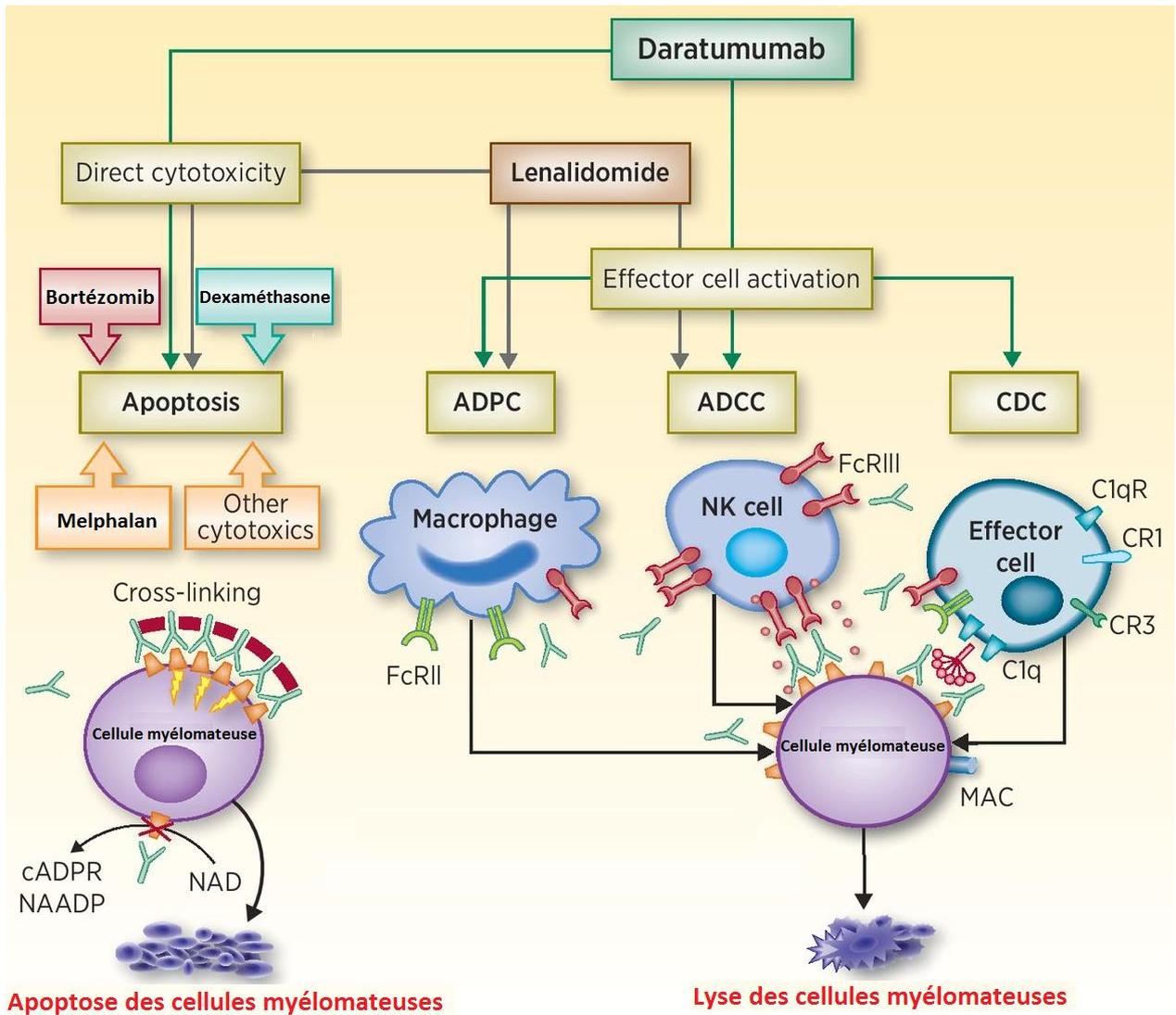


Figure 40 : Mode d'action du Daratumumab (65)

iii. Posologie et protocole d'administration

Le Daratumumab est administré en monothérapie à la dose de 16 mg/kg de poids corporel (Tableau XVI). Après dilution du produit, celui-ci est injecté au patient en respectant un débit de perfusion adéquat.

Tableau XVI : Calendrier d'administration du Daratumumab (64)

Fréquence d'administration	Semaines
Hebdomadaire	Semaines 1 à 8
Toutes les 2 semaines	Semaines 9 à 24
Toutes les 4 semaines	A partir de la semaine 25 jusqu'à progression de la maladie

c. Gestion des effets indésirables liés à l'injection des anticorps monoclonaux

La perfusion d'anticorps monoclonaux s'accompagne très souvent d'effets indésirables. Plus de 95% des réactions liées à la perfusion ont eu lieu pendant la première séance de perfusion. Il peut apparaître notamment une congestion nasale associée ou non à une irritation de la gorge, une toux, des frissons, une rhinite allergique, une dyspnée, des nausées, un bronchospasme, une hypertension...

Pour cette raison, une prémédication est réalisée 45 à 90 minutes avant le début de la séance de perfusion avec :

- des antihistaminiques H1 (25-50 mg de Diphenhydramine en VO ou IV, ou équivalent) et/ou des antihistaminiques H2 (50 mg de Ranitidine en IV, ou équivalent),
- des antipyrétiques (650-1000 mg de Paracétamol en VO),
- et des corticoïdes (8 mg de Dexaméthasone en IV).

Les réactions retardées liées à la perfusion sont prévenues par la prise de corticoïdes par voie orale le premier et deuxième jour suivant chaque perfusion. Pour les patients ayant des antécédents de troubles pulmonaires, des médicaments post-perfusion leur seront délivrés (corticoïdes inhalés, bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action). (61) (64)

8) Panobinostat (Farydak[®])

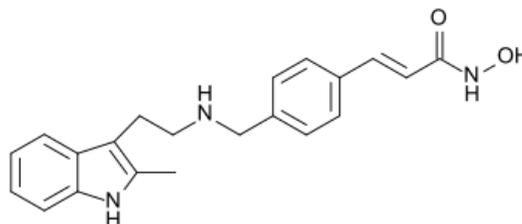


Figure 41 : Conditionnement et molécule de Panobinostat

a. Indication

Le Panobinostat a obtenu une AMM en janvier 2015.

Le Farydak[®], « en association avec le Bortézomib et la Dexaméthasone », est indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur » incluant du Bortézomib et un agent immunomodulateur. (66)

b. Mécanisme d'action

Le Panobinostat est un inhibiteur puissant des histones désacétylases (HDACs) (Figure 42). Ces enzymes servent à catalyser l'élimination des groupements acétyles des résidus de lysine des histones et de certaines protéines non histones. L'inhibition de l'activité des HDACs entraîne une augmentation de l'acétylation des histones et une altération épigénétique qui provoque une détente de la chromatine et donc une activation de la transcription.

In vitro, il a été observé que le Panobinostat provoquerait une accumulation dose dépendante des histones acétylées H3 et H4 induisant, de ce fait, un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules transformées. En effet, le Farydak® augmenterait l'expression du gène suppresseur de tumeurs p21CDKN1A (Cyclin dependent kinase inhibitor 1/p21) bloquant le cycle cellulaire en phase G1. (66)

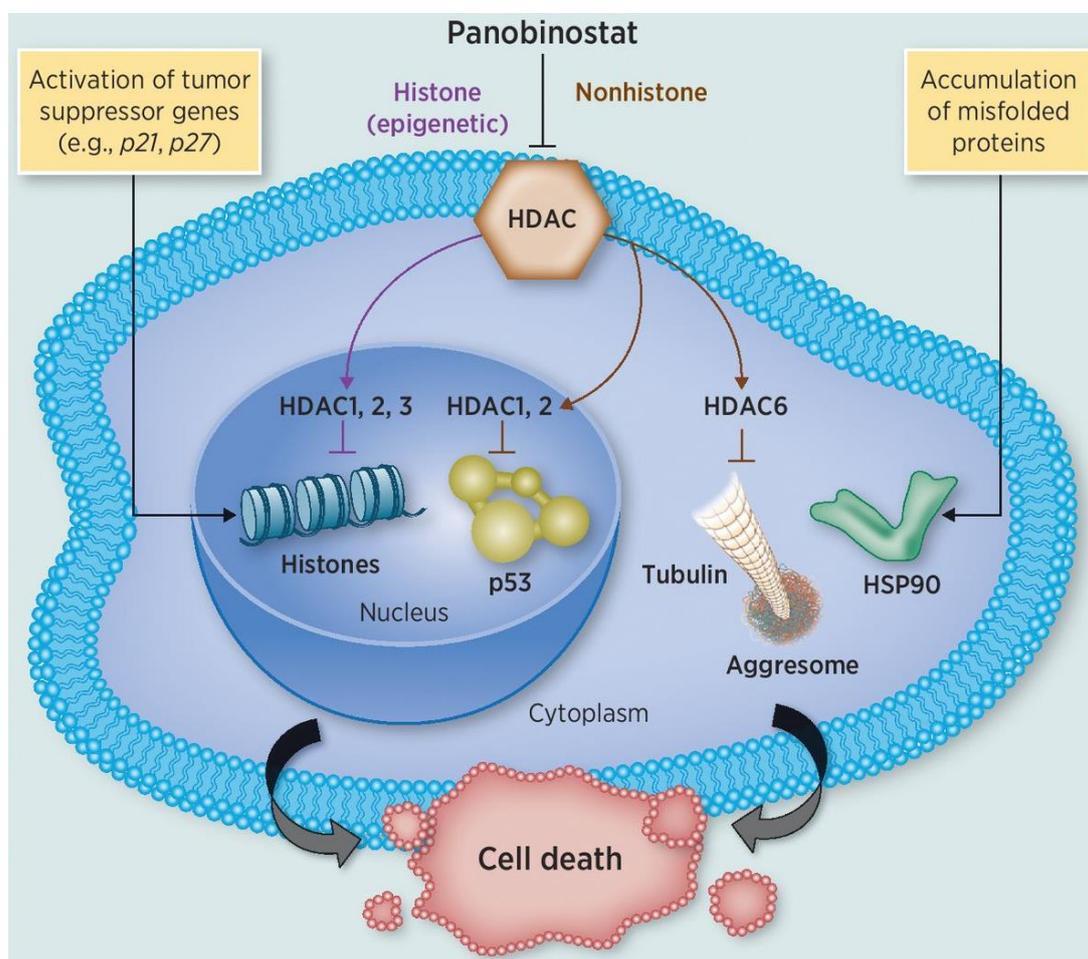


Figure 42 : Mode d'action du Panobinostat (67)

c. Effets indésirables

- ❖ Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont d'ordre gastro-intestinal avec essentiellement des diarrhées, des nausées et vomissements. Les patients doivent contacter leur médecin si la toxicité gastro-intestinale est sévère. Néanmoins, seulement 5% des cas ont entraîné un arrêt du traitement.
- ❖ En raison de l'association du Panobinostat avec le Bortézomib et de son hématotoxicité connue, de nombreux cas de thrombopénies sévères ont été rapportés après un délai d'utilisation d'environ un mois. Environ 20% des thrombopénies ont provoqué des hémorragies allant de l'épistaxis (4,7%) jusqu'à des hémorragies gastro-intestinales graves (4,2%). Heureusement, les thrombopénies sont réversibles et une récupération est obtenue en une douzaine de jours après adaptation des doses et transfusion plaquettaire si nécessaire.

De la même manière des neutropénies ont été très fréquemment décrites chez 75% des patients, tous grades de neutropénie confondus.

Plus de 28% des cas étaient des neutropénies sévères de grade 3. Pour cette raison, la surveillance biologique doit être réalisée régulièrement et tous signes d'infection (toux, rhinopharyngite, pneumonie, fièvre...) doivent amener le malade à consulter rapidement un médecin. Le traitement a dû être interrompu à cause des infections chez 5% des malades.

- ❖ Le traitement occasionne souvent une asthénie importante chez les patients. En outre, la molécule peut entraîner une altération de la vigilance et des vertiges. Les malades devront, de ce fait, être prudents en cas de conduite automobile ou lors de l'utilisation de machines.
- ❖ Des anomalies de l'électrocardiogramme et un allongement de l'intervalle QT ont été constatés. En conséquence, il convient d'être prudent lors de la prescription des autres traitements médicamenteux car il existe un risque important d'interactions médicamenteuses (notamment avec les antiémétiques de la classe des sétrons). Le patient doit éviter toute automédication sans l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

d. Posologie et protocole d'administration

Le Panobinostat est une molécule se prenant par voie orale. Sa posologie initiale est de 20mg. La prise est réalisée à J1, J3, J5, J8, J10 et J12 du cycle de 21 jours. Le médicament est pris au minimum pendant 8 cycles. Lorsqu'un bénéfice est constaté à la fin des 8 cycles, il est recommandé de poursuivre le traitement pour 8 cycles supplémentaires.

Le Panobinostat est toujours donné en association avec 1,3 mg/m² de Bortézomib (IV) et 20mg de Dexaméthasone (VO) (Figure 43).

Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours					Semaine 2 Jours					Semaine 3			
Farydak	1		3		5			8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1				4			8				11		Période de repos
Dexaméthasone	1	2			4	5		8	9			11	12	Période de repos

Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours					Semaine 2 Jours					Semaine 3			
Farydak	1		3		5			8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1							8						Période de repos
Dexaméthasone	1	2						8	9					Période de repos

Figure 43 : Calendrier de protocole d'administration du Panobinostat (66)

e. Modalités de prise

Le Farydak® doit être pris uniquement les jours programmés dans le protocole et à la même heure chaque jour. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées. La prise se fait avec de l'eau, pendant ou hors d'un repas.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci peut être prise jusqu'à 12 heures après l'heure prévue. Si le patient a des vomissements, il ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

II. Différentes stratégies thérapeutiques en fonction de l'âge

1) Différentes options thérapeutiques

Toutes les options thérapeutiques sont exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients, pour permettre une décision éclairée de ce dernier.

La mise en place du traitement dépend de plusieurs facteurs, dont :

- les résultats de l'examen physique et des tests de diagnostic (analyses sanguines et urinaires, exploration osseuse...),
- le stade de la maladie,
- les résultats du caryotype qui ont une valeur pronostique forte,
- l'âge et l'état de santé générale du patient,
- les symptômes (douleurs, fractures osseuses...),
- les complications de la maladie (telles qu'une anémie, des infections...),
- les traitements déjà reçus et les réponses obtenues,
- et la participation ou non à des essais cliniques. (68)

Une chimiothérapie anticancéreuse n'est instaurée que chez les patients présentant un myélome multiple symptomatique, c'est-à-dire avec positivité des critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteintes osseuses).

2) Objectifs et professionnels impliqués

La prise en charge de la maladie doit être adaptée à l'état physique et psychologique du patient. Un des premiers objectifs fixé par les médecins est la préservation de la qualité de vie. Pour cela, des soins oncologiques de support (SOS) doivent être proposés et envisagés en cas de symptomatologie douloureuse ou désagréable.

Lors des premières consultations médicales, les spécialistes se doivent d'informer le patient :

- de la chronicité de la maladie ainsi que les risques évolutifs,
- de la nature des traitements envisageables et du risque iatrogène associé.

La nature de la prise en charge thérapeutique du myélome multiple est décidée en RCP. Elle rassemble de nombreux professionnels de santé spécialisés qui doivent travailler et échanger ensemble, comme :

- l'hématologue, le médecin spécialiste des transplantations en cellules souches hématopoïétiques,
- le radiothérapeute et le radiologue,
- le biologiste, l'anesthésiste, le chirurgien,
- le rhumatologue, le néphrologue, le neurologue, le cardiologue, le gériatre,
- le dentiste, le stomatologue,
- les spécialistes des soins palliatifs et de la prise en charge de la douleur,
- le pharmacien.

Les différentes options thérapeutiques sont présentées au patient lors de la consultation d'annonce et l'ensemble de l'entretien est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient.

Tout patient de plus de 75 ans bénéficie d'une évaluation gériatrique avant la présentation de son dossier en RCP. Ainsi, le traitement sera le plus adapté à l'état du patient.

La coordination des soins en ambulatoire est assurée par le médecin traitant. Il est à noter que d'autres intervenants sont à citer : notamment les infirmiers, les kinésithérapeutes, les psychologues...

Le personnel médical doit accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition du savoir et du maintien des compétences nécessaires. De cette manière, le patient participe activement à son traitement (il se sent impliqué et donc l'observance est meilleure) et gère au mieux sa maladie. (2)

Quel que soit le protocole choisi, les objectifs de traitement sont identiques pour tous les malades :

- diminuer puis stopper la production des plasmocytes tumoraux,
- augmenter la densité osseuse et prévenir le risque de fractures,
- maintenir un taux sanguin d'hémoglobine correct et atténuer la fatigue,
- prévenir tout risque d'infection,
- préserver une bonne qualité de vie et favoriser autant que possible le bien être des malades. (68)

3) Modalités d'évaluation de la réponse aux traitements

L'évaluation de la réponse au traitement est effectuée à chaque cycle du traitement. En fonction des résultats obtenus lors des examens de suivi, la réponse sera catégorisée selon les critères de l'IMWG (Tableau XVII). (2)

Tableau XVII : Critères de réponse au traitement selon l'IMWG (1)

Type de réponse	Critères
Rechute (aussi qualifiée de maladie progressive)	Augmentation > 25% de l'immunoglobuline monoclonale, apparition de nouvelles lésions osseuses, majoration de l'hypercalcémie causée par l'augmentation du nombre de plasmocytes tumoraux.
Réponse partielle (RP)	Diminution ≥ 50% de l'immunoglobuline monoclonale, composant monoclonal urinaire < 0,2g/jour et diminution ≥ 50% de la taille des plasmocytomes des tissus mous.
Très bonne réponse partielle (TBRP)	Diminution de 90% de l'immunoglobuline monoclonale, composant monoclonal urinaire < 0,1g/jour.

Réponse complète (RC)	Plasmocytose médullaire ≤ 5%, disparition de tout plasmocytome dans les tissus mous, immunofixation sérique et urinaire négative.
Réponse complète stricte	Aucune immunoglobuline monoclonale détectée, absence de cellules clonales dans la moelle osseuse.
Maladie stable	Ne correspond à aucun autre type de réponse.

4) Essais cliniques

Les essais cliniques ont pour objectif d'identifier quels sont les nouveaux traitements efficaces contre la maladie. La participation des patients à ces essais est importante pour la recherche.

Les participants ont pour avantage de recevoir le meilleur traitement conventionnel disponible ou un des nouveaux traitements à l'étude. Ils bénéficient d'un très bon suivi pendant toute la durée de l'essai, mais aussi après l'arrêt du traitement. Les essais ont lieu dans des centres spécialisés ou dans des hôpitaux (Tableau XVIII). Les patients doivent signer un exemplaire de consentement pour pouvoir participer aux essais. Ils peuvent décider de se retirer à tout moment.

Toutefois, les patients doivent savoir que les nouveaux traitements peuvent être :

- équivalents aux options de traitement conventionnelles,
- plus efficaces que les traitements conventionnels,
- ou moins efficaces que les traitements conventionnels.

De plus, il arrive très souvent que ces nouveaux traitements provoquent des effets indésirables inattendus. (35)

Tableau XVIII : Les différentes phases d'un essai clinique (35)

Phase	Taille de l'essai (nombre de participants)	Objectifs	Durée approximative
I	Petit (15 à 30)	Déterminer la sécurité, la dose, les mécanismes d'absorption et d'action du médicament dans le corps.	1 an
II	Moyen (30 à 100)	Evaluer l'efficacité et la sécurité.	1 à 2 ans
III	Grand (100 à plus de 1000)	Comparer l'efficacité et la sécurité à un traitement conventionnel.	2 à 4 ans

5) Patients de moins de 65 ans

A ce jour, on constate qu'une chimiothérapie intensive, associée à une irradiation corporelle totale (ICT), suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSP) donne de meilleur résultat qu'une chimiothérapie conventionnelle.

Ce traitement permet d'obtenir des taux de réponse complète compris entre 40 et 50% avec une survie médiane de 5 ans. (42)

- Un des premiers objectifs de la chimiothérapie est de réduire la masse tumorale.

Le schéma d'induction de référence repose sur l'association de l'injection :

- de 1,3 mg/m² de Bortézomib (Velcade[®]) à J1, J4, J8, J11,
- et de 40 mg de Dexaméthasone de J1 à J4.

- Puis, après administration de G-CSF, associé ou non avec du Cyclophosphamide, des cellules souches hématopoïétiques sont prélevées. Une chimiothérapie d'intensification avec des hautes doses de Melphalan[®] (200 mg/m²) sert à augmenter le taux de réponse au traitement. L'aplasie iatrogène induite par le Melphalan[®] est corrigée après la chimiothérapie par une autogreffe de cellules souches recueillies préalablement. Une deuxième autogreffe est possible 3 mois après la première.

Ce schéma d'induction et d'intensification a montré sa supériorité par rapport aux traitements antérieurs (schéma VAD, Vincristine/Adriamycine/Dexaméthasone). Une étude de l'IFM (essai 2005.01) a permis de démontrer que le taux de réponse complète (RC) ou quasi complète était nettement meilleur avec l'association Velcade[®]/Dexaméthasone (VEL-DEX) : 21,5% versus 8,1%. Egalement, le taux de TBRP (très bonne réponse partielle) est significativement plus important (57% contre 38%) et permet souvent d'éviter une deuxième autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En outre, le protocole VEL-DEX améliore grandement la tolérance au traitement : il y a réduction du nombre de neutropénies, d'anémies, d'infections et de thromboses. Seule l'incidence des neuropathies est plus élevée tout en restant modérée pour les formes graves du myélome multiple. (42)

- Un traitement d'entretien par de la Thalidomide à la dose de 100 mg/jour est une alternative à la deuxième autogreffe. Néanmoins, un consensus a été établi avec cette molécule. Si on constate que les paramètres biologiques se stabilisent sur 3 bilans successifs (atteinte d'une phase plateau sans amélioration), le traitement d'entretien doit être interrompu.

En effet, la Thalidomide est source de nombreux effets secondaires graves, tels que des neuropathies périphériques irréversibles, et doit par conséquent être employée avec précautions. Un essai de l'IFM (essai 99.02) a ainsi montré que ce médicament pouvait améliorer une réponse incomplète à l'autogreffe de CSP, mais que son utilisation sur le moyen/long terme n'était pas envisageable due à sa neurotoxicité. Il n'est donc pas recommandé de dépasser la dose de 100 mg/jour.

Des études sur le traitement d'entretien par le Lénalidomide ont été réalisées par plusieurs équipes. La molécule était donnée à la dose de 10 à 15 mg/jour en fonction de la tolérance hématologique du patient (notamment en fonction de la survenue de neutropénies). Même si la tolérance à court terme est bonne (pas de neurotoxicité), il est apparu qu'à plus long terme la survenue de tumeurs malignes secondaires (leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloïdes, myélodysplasies, lymphome de Hodgkin...) était multipliée par trois. La communauté scientifique internationale, dont l'IFM pour la France, recommande d'interrompre l'utilisation du Lénalidomide après un délai maximum d'utilisation de 2 ans. (42)

- L'allogreffe de CSP est, à ce jour, le seul traitement potentiellement curatif (Figure 44). Néanmoins, il ne concerne qu'un faible nombre de patients. Ces derniers doivent être jeunes et avoir un donneur HLA compatible.

Même si les résultats obtenus sont encourageants, surtout en consolidation d'une rémission complète (RC), l'allogreffe à conditionnement myéloablatif (aussi appelé à conditionnement standard) n'est pas recommandée dans la prise en charge du myélome. La mortalité liée à l'allogreffe est estimée entre 20 et 25% et est bien plus élevée que pour la prise en charge des autres hémopathies malignes.

Il en résulte que, pour l'instant, les taux de survie à court terme sont meilleurs avec le protocole de l'autogreffe. En effet, il a été démontré, dans l'essai mené par l'IFM (essai 99.01), que la morbidité liée à l'intensification du traitement était moindre après une transfusion de CSP provenant d'un donneur qu'après une autogreffe de moelle osseuse.

Pour cette raison, des miniallogreffes sont maintenant réalisées et permettent de diminuer le taux de mortalité tout en conservant le bénéfice de l'effet immunologique du greffon contre la tumeur. Pour cela, ce type d'allogreffe a un conditionnement d'intensité réduite et a pour but unique d'induire un effet « greffon contre myélome » sans effet Graft versus Host (GVH, Réaction du greffon contre l'hôte) trop délétère. Il est toutefois nécessaire au préalable de réduire la masse tumorale myélomateuse pour en espérer un bénéfice correct.

Concrètement, le consensus actuel en France est de conserver l'utilisation de l'allogreffe aux formes graves de myélome du sujet jeune en seconde ligne. (1) (42)

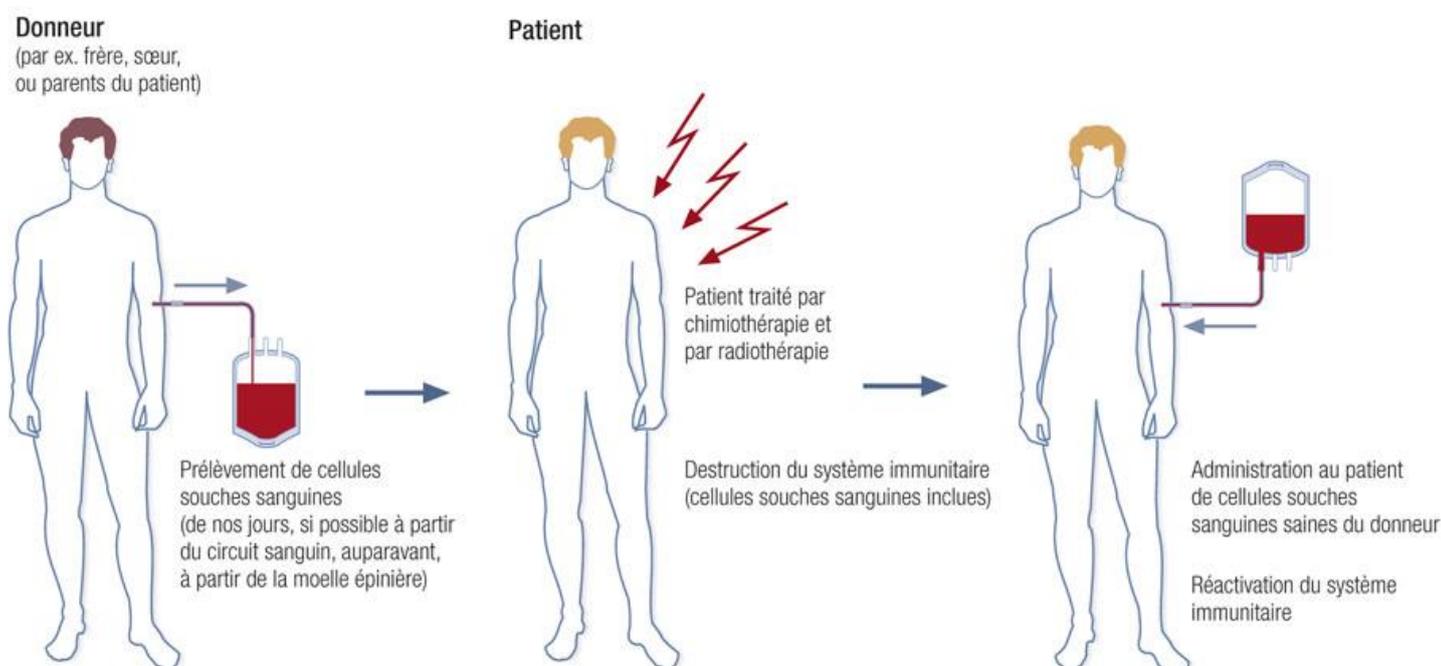


Figure 44 : Schéma décrivant le principe de l'allogreffe (69)

6) Patients de plus de 65 ans

Deux protocoles ont actuellement l'AMM pour le traitement de première intention dans le myélome multiple. (1)

Les patients très âgés (>75 ans) ont besoin d'une prise en charge particulière car ils présentent souvent une polymédication et des comorbidités en plus des effets des traitements et de la maladie. Une évaluation gériatrique doit être menée avec soin avant de débiter le traitement pour améliorer au mieux la tolérance et l'observance du patient.

Les statuts cognitif, psychologique et nutritionnel sont également à prendre en compte, ainsi que la notion d'autonomie du patient. L'environnement social et familial ne doit pas être négligé car il joue un rôle important dans la prise en charge des patients âgés. (54)

a. Le protocole Melphalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)

Cette combinaison de molécules a été la première à être approuvée en Europe pour le traitement en première ligne du myélome multiple chez le sujet âgé. De nombreuses études randomisées de phase III ont démontré la supériorité du protocole MPT par rapport au schéma antérieur composé uniquement par du Melphalan et de la Prednisone (MP). Le protocole MPT a permis d'améliorer de manière significative le taux de rémission complète et de survie sans progression ou sans événement.

Le protocole de chimiothérapie MPT est composé au maximum de 12 cycles espacés de 6 semaines. En raison de la toxicité de la Thalidomide, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 100 mg/jour chez le sujet âgé. Une diminution posologique est nécessaire en cas d'apparition de somnolence, d'asthénie et de paresthésie. Le traitement est stoppé définitivement en cas de déficit moteur grave.

Le problème principal de la combinaison MPT reste l'apparition élevée de neuropathies périphériques et d'événements thromboemboliques obligeant plus de 40 à 45% des patients à stopper le traitement. (54)

Pour les sujets de moins de 75 ans, les doses recommandées sont :

0,25 mg/kg/jour de Melphalan, 2 mg/kg de Prednisone de J1 à J4 et 200 mg/jour de Thalidomide.

Pour les sujets de plus de 75 ans, les doses recommandées sont :

0,2 mg/kg/jour de Melphalan, 2 mg/kg de Prednisone de J1 à J4 associé à 50-100 mg/jour de Thalidomide. (1)

b. Le protocole Bortézomib/Melphalan/Prednisone (VMP)

Cette association est préconisée chez les patients ne pouvant pas supporter une chimiothérapie intensive ou souffrant d'une insuffisance rénale (clairance < 60 mL/min). En effet le Bortézomib (Velcade®) ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'altération de la fonction rénale. Il s'agit donc d'un deuxième protocole de première ligne pour le traitement du myélome multiple chez le sujet âgé. Le protocole a été validée dans l'étude de phase III internationale appelée « VISTA ».

Cette association a montré une supériorité significative par rapport au traitement antérieur à base de Melphalan et de Prednisone (MP). La survie globale à 5 ans était de 46% pour le VMP contre 34% pour le MP. La complication majeure constatée est la survenue de neuropathie périphérique sévère pour 14% des patients. (54)

Lors des 4 premiers cycles (un cycle durant 6 semaines) les doses recommandées sont :

- Velcade[®] démarrant à la dose initiale de 1,3 mg/m²/jour et administré à J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29 et J32. Le cycle suivant démarre à J43.
- Melphalan et Prednisone à dose classique de J1 à J4.

Le schéma est simplifié lors des 5 cycles suivants :

- Velcade[®] administré à J1, J8, J22 et J29. Les cycles sont espacés de 13 jours. (1)

La toxicité sur le plan hématologique est importante et ne peut être négligée (40% de neutropénie, 37% de thrombopénie). Néanmoins, comparé à la Thalidomide, les neuropathies induites par le Velcade[®] sont réversibles dans la moitié des cas (après une adaptation des doses) dans un délai moyen de 110 jours.

Une prophylaxie par du Valaciclovir doit être systématiquement mise en place à cause du risque élevé de survenue d'infections zostériennes. (54)

c. Le protocole Bendamustine/Prednisone

Il existe actuellement un troisième protocole qui est réservé aux patients de plus de 65 ans ne pouvant recevoir de la Thalidomide ou du Bortézomib à cause d'une neuropathie préexistante. Ce schéma thérapeutique concerne moins de 1% des myélomes traités et est un des derniers à avoir fait l'objet d'un enregistrement auprès de l'organisme de l'European Medicines Agency (EMA).

Ce protocole est composé de 2 molécules : la Bendamustine (Levact[®]) et la Prednisone.

L'indication officielle de prescription de la Bendamustine est la suivante : « traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association à la Prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches, et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant de la Thalidomide ou du Bortézomib ». (70)

La Bendamustine est un agent alkylant qui établit des liaisons croisées, via le phénomène d'alkylation, entre l'ADN simple brin et l'ADN double brin. Cela provoque une altération des fonctions de matrice, de synthèse et de réparation de l'ADN.

Les doses sont administrées toutes les 4 semaines :

- 120 à 150 mg/m² de Bendamustine en perfusion IV à J1 et J2,
- en association à 60 mg/m² de Prednisone par voie IV à J1 et J2 (la voie orale est possible, dans ce cas la Prednisone est prise de J1 à J4). (71)

7) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques

L'autogreffe de CSP reste, à ce jour, le seul traitement de première ligne potentiellement curatif. Il s'agit d'une intensification thérapeutique réservée aux sujets jeunes.

Le but de l'autogreffe de CSP est de permettre une récupération hématopoïétique et immunitaire du patient accélérée et d'éviter un rejet de greffe (Figure 45). En effet, les cellules souches sont les précurseurs de toutes les lignées cellulaires sanguines. Après la transfusion, les cellules souches migrent au niveau de la moelle osseuse et permettent la production rapide de nouvelles cellules sanguines.

a. Phase d'induction

En France, le traitement de référence pour la phase d'induction est composé de 3 molécules : le Bortézomib, la Thalidomide et la Dexaméthasone (VTD).

Le protocole se base sur les essais de phase III de l'IFM (2007-02) avec une répartition de doses comme suit :

- 1 mg/m² de Bortézomib à J1, J4, J8 et J11,
- 100 mg/jour de Thalidomide,
- et 40 mg de Dexaméthasone de J1 à J4 et de J8 à J11.

Trois cycles espacés de 21 jours sont réalisés avant le recueil des cellules souches. D'autres protocoles constitués par d'autres molécules ont été testés mais aucune étude comparative n'a été réalisée par rapport à l'utilisation du protocole VTD. Une donnée ressort néanmoins de tous ces essais : la présence de Bortézomib dans les protocoles entraîne des résultats nettement meilleurs par rapport aux autres protocoles n'employant pas ce produit.

L'IFM a démarré un essai pilote en 2008 visant à remplacer la Thalidomide par le Lénalidomide. Cet échange a pour but de diminuer la survenue de neuropathie périphérique chez les patients (56% dans le protocole VTD dont 14% de neuropathie ≥ grade 3). Les résultats ont été plus qu'encourageants malgré l'apparition d'une myélosuppression induite par le Lénalidomide.

Une amélioration des réponses au traitement ainsi qu'une diminution des neuropathies et de leurs gravités ont été constatées. L'IFM a par conséquent lancé un nouvel essai de phase III avec ce schéma (2009-DFCL), avec des résultats toujours en cours d'étude. (54)

b. Administration de facteurs de croissance et recueil des cellules souches

Après la phase d'induction, des facteurs de croissance sont injectés par voie SC pendant plusieurs jours. La lignée granulocytaire est stimulée et la production de cellules souches augmente. Celles-ci se mobilisent, quittent la moelle osseuse et passent dans le sang où elles seront recueillies par prélèvement sanguin.

Le sang est alors prélevé au niveau d'une veine, passe dans une machine et subit une cytophérèse. Seules les cellules souches sont collectées, les autres cellules sanguines sont réinjectées au patient par une aiguille connectée à une autre veine.

Cette étape dure environ 3 heures et peut être renouvelée 2 ou 3 jours de suite pour obtenir un nombre suffisant de cellules souches. Les prélèvements sont ensuite congelés pour assurer une conservation optimale.

c. Phase dite « d'intensification » et transfusion des cellules recueillies

Pendant la phase d'intensification thérapeutique, une chimiothérapie avec du Melphalan à haute dose est administrée au patient.

Quelques jours après la fin de la chimiothérapie, les cellules du patient sont décongelées et lui sont transfusées. Elles permettent en 10 à 20 jours la production de nouvelles cellules sanguines et évitent une aplasie trop longue. (72)

d. Phase de consolidation et d'entretien

Les phases de consolidation et d'entretien ont pour objectif de renforcer et de prolonger l'effet de l'autogreffe chez les malades. L'IFM recommande de réaliser une consolidation par 2 cures à base de Bortézomib, de Thalidomide et de Dexaméthasone (VTD) lorsque l'efficacité et la tolérance sont satisfaisantes.

Aucune molécule ne sert pour l'instant de référence pour la phase d'entretien. Cependant, comme la Thalidomide ne peut être utilisée sur le long terme à cause des effets neurotoxiques qu'elle induit, des études ont été réalisées avec le Lénalidomide. Un essai de l'IFM (essai 2005-02) a démontré un bénéfice clinique du Lénalidomide en post-autogreffe avec une augmentation de la survie, tout en ayant une tolérance acceptable.

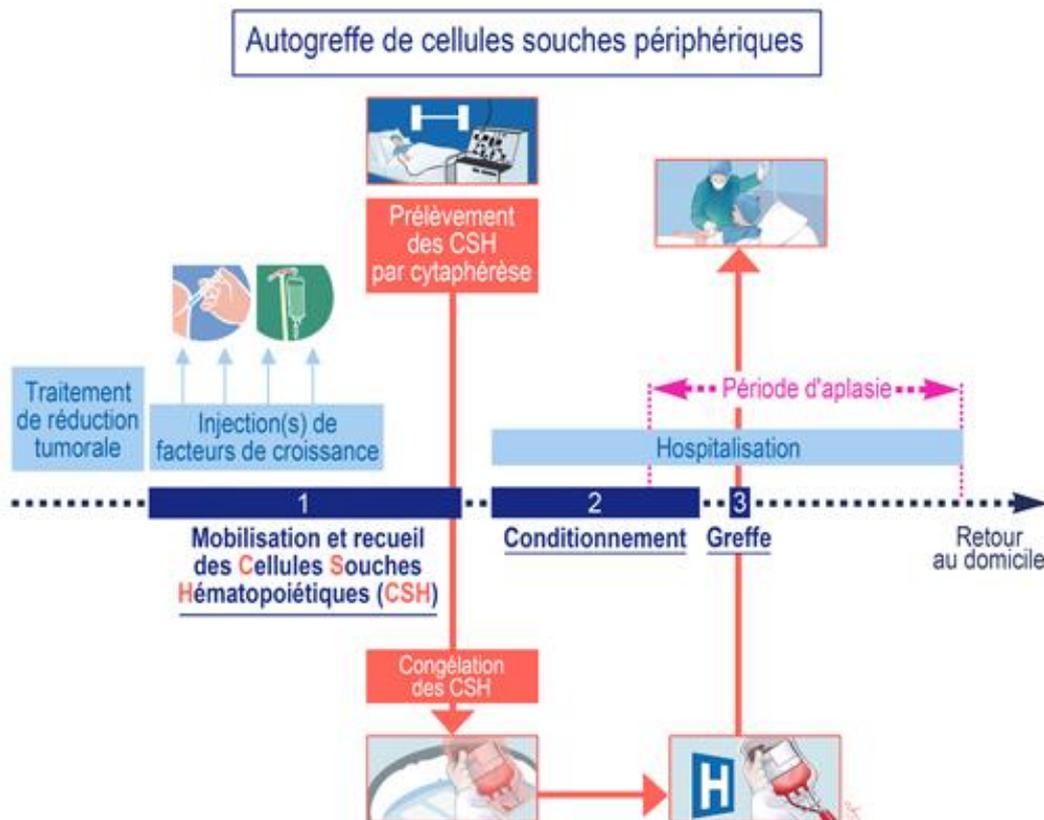


Figure 45 : Chronologie de l'autogreffe de cellules souches (72)

8) Cas où le patient est en rechute ou réfractaire au traitement

- Le terme « récurrence » signifie que la maladie réapparaît chez le patient après une période de traitement efficace.
- Les médecins emploient le terme de « réfractaire » lorsque l'efficacité des traitements décroît au fil du temps ou lorsqu'ils n'apportent aucune amélioration (Tableau XIX).

Tableau XIX : Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression (10)

Statut de la maladie		Caractéristiques
Rechute	Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours	
Réfractaire	Réfractaire primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minimale, au cours d'un traitement
	Réfractaire secondaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins minimale et qui présente une progression secondaire sous traitement

En 2013, des études menées par l'équipe du Docteur Rodger Tiedemann ont permis de mieux comprendre ces phénomènes. Les rechutes ou les résistances sont provoquées par la présence des cellules progénitrices immatures.

En effet, les traitements de première ligne (comme le Bortézomib) ciblent uniquement les plasmocytes tumoraux mais pas les cellules progénitrices. Celles-ci continuent de proliférer malgré le traitement et, lorsqu'elles arrivent à maturité, reforment un pool de plasmocytes tumoraux même chez les patients qui semblaient en rémission complète.

Les conclusions de ces études indiquent que pour pouvoir traiter le myélome multiple, et potentiellement en guérir un jour, il est nécessaire de cibler simultanément les plasmocytes et les cellules progénitrices. (73)

On considère que le patient est en rechute ou réfractaire au traitement lorsque des signes évocateurs de reprise de la maladie sont détectés. Il peut s'agir de :

- la réapparition d'un pic monoclonal (s'il avait disparu) ou de la ré-augmentation du pic déjà préexistant,
- la réapparition des symptômes cliniques ou biologiques (surtout les critères CRAB) ou l'apparition de tout autre nouveau symptôme.

Les traitements de rechute sont beaucoup moins consensuels et nécessitent des discussions au cas par cas en RCP. Les principales molécules utilisées en première intention (comme le Bortézomib, les IMiDs...) ainsi que l'autogreffe de cellules souches sont très souvent réutilisées, surtout si le bénéfice en terme de réponse et de survie sans progression était supérieur à 2 ans.

A ces protocoles sont ajoutées les dernières molécules à avoir été testées ; notamment les anticorps monoclonaux, les nouveaux inhibiteurs du protéasome et les molécules en cours d'étude dans les essais cliniques. (54)

9) Education thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie

Les différents professionnels de santé accompagnant le patient dans la prise en charge de sa maladie doivent participer à son éducation thérapeutique (ETP). L'ETP a pour but d'accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et de prévenir toutes les complications évitables liées aux traitements anti-cancéreux.

Grâce à ce système éducatif, le malade acquiert des compétences qui lui permettent :

- de mieux comprendre sa maladie, les traitements employés et les effets indésirables éventuels qu'il est amené à rencontrer,
- de participer à un essai thérapeutique s'il le souhaite,
- d'être informé sur les précautions à prendre en cas de situations à risque comme :
 - éviter la déshydratation lors de fièvre ou de pertes hydriques importantes,
 - signaler systématiquement sa maladie avant toute investigation de radiologie, notamment si celle-ci nécessite l'injection de produit hydrosoluble iodé,
 - éviter toute automédication ou thérapeutiques manuelles sans avis médical,
 - informer les médecins d'un déplacement en avion pour prévenir tout risque de thrombose veineuse (port de bas de contention, traitement anticoagulant...),
 - avoir une hygiène buccale irréprochable ainsi qu'un bon suivi dentaire,
 - adapter son régime alimentaire en fonction des traitements mais aussi en fonction de son état physique,
 - éviter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - si le malade porte une chambre implantable, il doit éviter les activités sportives pouvant provoquer un choc au niveau de la chambre (chasse, sports de combat, tennis, golf),
- d'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire, surtout pour mieux soulager certains symptômes,
- de participer et d'être acteur à la planification du suivi après le traitement,
- d'être sensibilisé aux signes de reprise de la maladie et donc de gagner du temps si un protocole de chimiothérapie doit être repris,
- pour les sujets jeunes en âge de procréer, il est important qu'ils sachent qu'ils peuvent consulter des spécialistes en fertilité,
- de faire face aux changements du mode de vie (activité physique et professionnelle, équilibre diététique, perception de la famille et de amis vis-à-vis de la maladie...),
- d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie et des traitements,
- de fournir au patient des informations sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour une meilleure prise en charge (assistants sociaux),

- et enfin, d'orienter le malade ou son entourage vers des organismes (comme les associations de patients) pour mieux les soutenir et les aider à faire valoir leurs droits. (2)

10) Modalités de suivi du traitement

a. Objectifs et professionnels impliqués

Tout comme lors du démarrage du traitement, il est nécessaire de fixer des objectifs de suivi. Les principaux points de contrôle vont porter sur :

- la détection, le plus précocement possible, des effets indésirables provoqués par les traitements,
- l'organisation des soins de support s'ils sont nécessaires,
- la détection de tous signes de reprise évolutive de la maladie,
- la surveillance de la qualité de vie,
- la réinsertion sociale et professionnelle des patients encore en activité.

La collaboration entre les différents professionnels de santé reste toujours aussi fondamentale. En effet, ils sont très nombreux à intervenir en fonction des complications développées chez le patient (hématologue, médecin spécialiste en transplantation de cellules souches, médecin généraliste, gériatre, oncologue médical et radiothérapeute, radiologue, pathologiste, anesthésiste, chirurgien orthopédique, neurochirurgien, rhumatologue, néphrologue, neurologue, cardiologue, stomatologue, dentiste, spécialistes des soins palliatifs et de la douleur, psychologue et assistant social...). (2)

b. Examens réalisés dans le cadre d'un suivi

Le suivi d'un myélome multiple est particulier. Le risque de récurrence étant très important pour ce type d'hémopathie, le patient doit accepter que le suivi soit à vie. Des examens cliniques, sanguins, urinaires et radiologiques seront régulièrement réalisés dans ce but (Tableau XX).

Tableau XX : Examens de suivi à réaliser (2)

Examens sanguins	Examens urinaires	Examens radiologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme, • calcémie, • créatininémie et urémie, • électrophorèse des protéines sériques, • dosage des chaînes légères libres (pour les myélomes à chaînes légères et les myélomes non excrétants). 	<p>Electrophorèse des protéines urinaires et protéinurie des 24 dernières heures pour les myélomes à chaînes légères.</p>	<p>Radiographies du squelette.</p>

Il est inutile, après une électrophorèse des protéines sériques, de procéder systématiquement à une immunofixation. De même, le dosage pondéral des immunoglobulines n'a aucun intérêt pour le suivi car celui-ci est souvent sujet aux artéfacts en cas d'immunoglobuline monoclonale.

Les dates des examens de suivi à réaliser sont déterminées en fonction de la classification du myélome multiple et de la réponse au traitement obtenue (Tableau XXI).

Tableau XXI : Rythme des différents suivis à respecter (2)

	Myélome asymptomatique	Myélome symptomatique	
Suivi biologique	Bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois	<u>Si traitement carcinologique</u> : le rythme dépend du traitement et de la réponse à ce traitement	<u>Hors traitement carcinologique</u> : bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois
Suivi radiologique	Rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques défini par le spécialiste		

Il est important de prévenir les patients que la reminéralisation des lésions osseuses reste assez rare, même lorsque ces derniers sont répondeurs au traitement.

Par ailleurs, pour les patients âgés de plus de 50 ans, il est important qu'ils n'oublient pas de réaliser les dépistages de routine pour la prévention des autres cancers.

Comme par exemple le :

- dépistage du cancer du côlon à réaliser tous les 2 ans,
- ou, pour les femmes, le dépistage du cancer du sein à réaliser tous les 2 ans...

11) Gestion de l'anxiété et de la dépression engendrées par la pathologie cancéreuse

Les périodes de diagnostic et de traitement sont souvent des moments difficiles à vivre et génèrent un grand stress pour les malades. Des études ont montré que près de 40% des patients atteints de cancers développent des symptômes de dépression ou d'anxiété.

En effet, il n'est pas rare que les changements physiques et/ou psychologiques n'altèrent l'estime ou la vision de soi. Un changement de comportement de l'entourage (aussi bien de manière positive que négative) peut également aggraver le mal-être du malade.

Les professionnels de santé accompagnants les malades doivent être particulièrement vigilants, lors des entretiens, aux termes qu'ils emploient. Ils doivent également rechercher d'éventuels signes de dépression et expliquer aux patients quels sont les symptômes qui doivent l'amener à consulter.

Le malade doit parler à un professionnel de santé s'il ressent au moins 5 des symptômes cités pendant plus de 2 semaines :

- sentiment de tristesse, d'anxiété, d'irritabilité, de nervosité et/ou de culpabilité,
- sentiment de dévalorisation ou de désespoir,
- changements dans les habitudes de sommeil tels que des difficultés à dormir ou un sommeil plus long que la normale,
- modification de l'appétit avec une perte ou une prise de poids involontaire,
- perte d'intérêt dans des activités plaisantes,
- agitation ou manque d'énergie,
- maux de tête (persistants ou récurrents) et troubles digestifs liés à l'anxiété,
- difficultés à se concentrer, à se souvenir ou à prendre des décisions,
- fatigue persistante et manque d'énergie,
- changement d'état d'esprit dans le cadre professionnel,
- et idées suicidaires.

La simple manifestation ou mention d'idées suicidaires doit immédiatement conduire le patient (ou son entourage) à solliciter l'aide d'un professionnel.

III. Traitements symptomatiques associés à la prise en charge du myélome multiple

La prise en charge thérapeutique du myélome multiple doit prendre en compte les nombreuses complications secondaires dues à la maladie ou aux traitements. Certains symptômes nécessitent parfois une prise en charge en urgence. La communication entre le médecin traitant et l'équipe de soins spécialisés est par conséquent primordiale. Un tableau récapitulatif de conseils à destination des pharmaciens est présenté en Annexes.

1) Prise en charge de la douleur

Les manifestations douloureuses sont très fréquentes chez les malades atteints de myélome multiple. Il est important de soulager le patient et de réaliser une évaluation globale de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil...).

En effet, la douleur peut impacter fortement son quotidien et le traitement devra s'adapter au mieux à la nature de la douleur et au contexte. De la même manière, des traitements antalgiques préventifs devront être mis en place avant la réalisation de soins ou d'exams.

a. Prise en charge médicamenteuse

- ❖ Les douleurs provoquées par un excès de nociception sont prises en charge par des médicaments antalgiques classiques selon les paliers décrits par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Tableau XXII) :
 - **Palier 1** : dérivés non opioïdes de type Paracétamol, anti-inflammatoires (AINS, aspirine). Leur efficacité sera réévaluée rapidement et le dosage sera réadapté dans les 48 heures maximum en fonction de la réponse du patient.
 - **Palier 2** : dérivés opioïdes faibles tels que la Codéine, la Dihydrocodéine (Dicodin LP®) ou le Tramadol, lorsque le patient n'est pas soulagé par les doses maximales des médicaments du palier 1.

- **Palier 3** : dérivés opioïdes forts comme le sulfate de morphine, le Fentanyl. A ce stade, il n'existe pas de limite de dosage. La posologie initiale est de 1 mg/kg/jour chez l'adulte, toutefois en cas d'insuffisance rénale ou chez un sujet âgé, la dose est réduite de 50%. Une titration est effectuée avec des molécules à libération immédiate (LI). Pour cela, 10 mg de morphine à LI sont proposés au patient toutes les 4 heures. Suite à une auto-évaluation de la douleur par une Echelle Visuelle Analogique (EVA), la dose de morphine est ajustée. La dose totale de morphine consommée sur 24 heures est alors calculée et un traitement de fond en découlera via l'utilisation des formes à libération prolongée.

Tableau XXII : Quelques exemples de molécules analgésiques

	Principes actifs	Noms commerciaux	Posologie maximale
Palier 1	Paracétamol	Doliprane [®] , Dafalgan [®]	4 g/jour
	Aspirine	Aspirine UPSA [®] , Aspégic [®]	3 g/jour
	Autres AINS comme l'ibuprofène	Advil [®]	3 g/jour
Palier 2	Codéine	Klipal [®] , Dafalgan codéiné [®] , Co-Doliprane [®] ... en association avec le paracétamol	180 mg/jour
	Dihydrocodéine	Dicodin LP [®]	120 mg/jour
	Tramadol	Topalgic [®] , Ixprim [®] (en association avec du paracétamol)	400 mg/jour
Palier 3	Sulfate de morphine	Skenan LP [®] , Actiskenan [®]	Les prises de formes à libération prolongée sont espacées de 12h. Un seul patch de Durogésic est appliqué pour 72h.
	Fentanyl	Durogésic [®]	
	Hydromorphone	Sophidone LP [®]	
	Oxycodone	Oxynorm [®] , Oxycontin [®]	

Il est à noter que l'emploi des AINS est contre-indiqué chez les malades atteints de myélome multiple en raison du risque élevé d'insuffisance rénale. Ces patients devront donc être vigilants en cas d'automédication.

La morphine a une action centrale en agissant au niveau spinal par diminution de la libération de la substance P et de glutamate. De cette façon, les neurones nociceptifs ne peuvent pas être stimulés. En outre, la morphine renforce le contrôle inhibiteur descendant des voies sérotoninergiques ou noradrénergiques.

La prescription des dérivés morphiniques est très réglementée. Ces médicaments sont classés dans la catégorie des stupéfiants et il existe des règles de prescription spécifiques. Ainsi, ils doivent être notés de façon manuscrite sur une ordonnance sécurisée. Leur dénomination, le dosage, la posologie et la date doivent figurer en toutes lettres. L'ordonnance doit être présentée à l'officine dans un délai de 3 jours après la rédaction ; au-delà de ce délai, les prises seront décomptées par jour de retard.

Selon mention du prescripteur, la délivrance peut s'effectuer en une seule fois pour 28 jours, et un chevauchement peut être autorisé.

Le pharmacien est tenu de garder les duplicata de prescription pour une durée de 3 ans. L'inscription manuelle à l'ordonnancier des stupéfiants est obligatoire et le numéro est à reporter sur chaque boîte délivrée.

- ❖ Il existe certaines douleurs dites neuropathiques, dues à des lésions du système nerveux, qui ne peuvent être soulagées par les antalgiques classiques. Celles-ci s'expriment par des sensations de décharges électriques, de picotements, de sensation de froid douloureux, de fourmillements...

On peut utiliser des molécules qui vont agir :

- sur le système gabaergique, comme les anticonvulsivants (Gabapentine Neurontin[®], Prégabaline Lyrica[®], Carbamazépine Tégrétol[®]),
- et sur le système sérotoninergique, comme les antidépresseurs tricycliques (Imipramine Tofranil[®], Amitryptiline Laroxyl[®], Clomipramine Anafranil[®]). Ils stimulent les fibres A α et A β des voies de la douleur ce qui a pour conséquence une diminution du message excitateur nocicepteur transmis par les fibres C et A δ .

b. Prise en charge non médicamenteuse

Des approches non pharmacologiques peuvent améliorer sensiblement la qualité de vie du patient, comme la kinésithérapie. Toutefois, en cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (comme la neurostimulation électrique transcutanée), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

La radiothérapie locale peut être indiquée en préventif sur les lésions osseuses à risque fracturaire ou compressif. En cas de fracture du rachis, le patient sera hospitalisé en urgence. Les techniques de cimentoplastie telles que la vertébroplastie et la cyphoplastie par ballonnets consistent à injecter du « ciment » dans le corps vertébral lésé par la tumeur. L'effet antalgique est immédiat et permet à long terme d'atténuer le risque de douleurs séquellaires. Une évaluation radiologique et neurologique sera pratiquée après tout type d'intervention. (10)

2) Bisphosphonates : gestion des douleurs osseuses et de l'hypercalcémie

a. Indication et mode d'action

Les bisphosphonates sont indiqués depuis 2007 dans la prise en charge du myélome multiple symptomatique avec lésion lytique ou ostéopénie, suivant les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption osseuse et ont des propriétés antalgiques puissantes. Ils permettent de réduire le risque de survenue d'événements osseux péjoratifs tels que les fractures osseuses, les compressions médullaires ou la survenue d'une hypercalcémie. (1)

La voie intraveineuse est nécessaire en cas de multiples lésions osseuses ou de fractures pathologiques. Lors d'une hypercalcémie sévère, les bisphosphonates devront être associés à une hyperdiurèse en raison du risque d'insuffisance rénale induit par une déshydratation.

En raison des risques liés à l'hypercalcémie (troubles du rythme cardiaque, déshydratation, insuffisance rénale aiguë...), l'hospitalisation doit être immédiate et le traitement rapidement instauré. Ce dernier consiste en l'administration de bisphosphonates.

Plusieurs molécules sont indiquées dans le myélome multiple :

- l'acide pamidronique (Aredia[®] NSFP, Ostepam[®]) IV, 90 mg toutes les 4 semaines,
- l'acide zolédronique (Zometa[®] 4 mg, Aresta[®] 5 mg) IV, toutes les 4 semaines,
- et l'acide clodronique (Clastoban[®] 1600 à 2400 mg/jour, Lytos[®] 1040 mg/jour) per os.

A ce jour, il n'existe pas de consensus officiel concernant la durée optimale d'utilisation des bisphosphonates. Cependant il est recommandé de réaliser un traitement maximal de 18 mois puis de réévaluer le bénéfice-risque de la poursuite du traitement. La voie orale peut constituer une bonne alternative à la voie veineuse au bout de plusieurs mois de traitement. (42)

L'injection de bisphosphonates peut être responsable de la survenue d'une hypocalcémie, surtout en cas de forte ostéolyse. Les médecins pourront alors avoir recours à l'injection IV de gluconate de calcium.

b. Principaux effets indésirables

Une des principales complications liées au traitement par les bisphosphonates est l'ostéonécrose de la mâchoire (Figure 46). Même si celle-ci reste rare, elle survient chez 3% des patients et nécessite des précautions particulières. L'utilisation de ces produits nécessite d'effectuer un bilan bucco-dentaire complet avant le traitement (panoramique dentaire), puis une fois tous les 4 mois pour le suivi. En effet, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est important avec ces produits. Le patient doit signaler à son médecin ou à son dentiste toute anomalie dentaire (mobilité) ou gingivale (douleur, gonflement).



Figure 46 : Photographie d'une ostéonécrose de la mâchoire non invalidante causée par l'acide zolédronique (74)

La physiopathologie de l'ostéonécrose de la mâchoire reste mal connue. La complication serait liée à une inhibition des kératinocytes buccaux qui provoquerait une extériorisation de l'os dans la cavité buccale. Les maxillaires ont une vascularisation et un turn-over cellulaire plus important que les autres os. De ce fait, la concentration des bisphosphonates serait majorée à cet endroit et pourrait expliquer l'atteinte exclusive de ces os.

En outre, il pourrait également être question d'une possible activité antiangiogénique des bisphosphonates, provoquant ainsi une nécrose avasculaire de l'os maxillaire. (74) Une antibiothérapie précoce serait le seul moyen d'empêcher l'évolution de l'ostéonécrose.

Il existerait des facteurs de risque prédisposant à sa survenue lors de l'utilisation de bisphosphonates :

- le myélome multiple lui-même,
- la durée du traitement et par conséquent la dose cumulée totale,
- le diabète,
- les traitements adjuvants (corticoïdes, Thalidomide),
- et les soins/extractions dentaires pratiqués juste avant le traitement. (1) (42)

Une autre complication liée à la prise par voie orale est l'œsophagite. Il est essentiel de prévenir le malade de cet effet et de lui rappeler de prendre son médicament en position assise avec un grand verre d'eau. Il est déconseillé de s'allonger dans l'heure suivant la prise. Lors d'un traitement par bisphosphonates, toute carence de vitamine D doit être corrigée.

Enfin, il est bon de tenir compte des autres effets indésirables comme la survenue de fièvre avec état pseudo-grippal (frissons, douleurs osseuses, myalgies, céphalées, sueurs), de nausées, de troubles digestifs, d'asthénie...

3) Inhibiteur d'ostéoclastes

Un inhibiteur d'ostéoclastes, le Dénosumab (Xgevia[®]), a pour indication la prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeurs solides. C'est un anticorps monoclonal humain qui inhibe sélectivement l'activation du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes.

Ainsi, la résorption osseuse est réduite et le risque de complications osseuses ou d'hypercalcémie est diminué. Ce médicament ne peut être prescrit que par des oncologues ou rhumatologues et l'administration se fait au rythme d'une injection sous cutanée toutes les 4 semaines.

4) Anémie

Des agents stimulant l'érythropoïèse, à base d'érythropoïétine (EPO) humaine recombinante, peuvent être prescrits lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dL chez des patients symptomatiques (Tableau XXIII).

L'objectif à atteindre est de 12 g/dL, le traitement sera interrompu si le taux dépasse 14 g/dL car le risque d'hypertension et de convulsions est élevé. Si le patient n'est pas répondeur au traitement après 8 semaines, il convient d'arrêter la prise d'EPO.

L'EPO s'injecte par voie sous cutanée. Il est nécessaire d'évaluer les réserves en fer avant et pendant le traitement pour mettre en place une supplémentation éventuelle. Une surveillance régulière, une fois par semaine au début puis une fois par mois, devra être mise en place pour le suivi de la kaliémie, la tension artérielle, la NFS, les réticulocytes, la ferritinémie, la créatininémie et la phosphorémie.

Il convient d'être vigilant chez les patients traités par de la Thalidomide ou le Lénalidomide car le risque thromboembolique est majoré. Globalement les traitements par EPO sont bien supportés et améliorent significativement la qualité de vie des malades. (70)

Les règles de prescription pour ces produits sont strictes car il s'agit de médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH). Le pharmacien doit s'assurer de l'inscription de chaque médicament à l'ordonnancier des dérivés du sang. Les écrits doivent être conservés pour une durée minimale de 40 ans. Cela permet de garantir la traçabilité de tous les produits en cas d'éventuels problèmes de conformité sur les lots.

Tableau XXIII : Exemples de molécules prescrites pour la prise en charge de l'anémie (70)

	Noms des molécules	Dosages
Erythropoïétine humaine recombinante à demi-vie courte (4 à 12h)	Abseamed [®] , Binocrit [®] , Eprex[®] , Retacrit [®] = Epoétine alfa	Seringues pré-remplies à 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000, 10000, 20000 ou 40000 UI (20000 à 40000 UI/semaine)
	Néorecormon[®] = Epoétine beta	Seringues pré-remplies à 500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 10000, 20000 ou 30000 UI (10000 à 30000 UI/semaine)
	Eporatio [®] = Epoétine théta	Seringues à 20000 ou 30000 UI
Erythropoïétine humaine recombinante à demi-vie longue (21h)	Aranesp[®] = Darbépoétine alfa	Seringues pré-remplies à 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 ou 500 µg (150 à 500 µg espacés de 1 à 3 semaines)
	Mircera [®] = Epoétine beta	Seringues à 30, 50, 75, 100, 120, 150, 20, 250 ou 360 µg

Tous ces produits se conservent entre +2°C et +8°C (exception faite pour le Mircera[®]), et à l'abri de la lumière. En cas d'anémie symptomatique avec un taux d'hémoglobine < 9g/dL, une transfusion de culots érythrocytaires est discutable.

5) Thrombopénie

Si la thrombopénie est symptomatique, la transfusion de plaquettes pourra être envisagée et les doses de chimiothérapie ajustées.

6) Thromboses veineuses

En raison de l'hyperviscosité sanguine, le risque de thrombose veineuse est important. Ce risque est majoré par l'emploi du Thalidomide ou du Lénalidomide. Pour cette raison, une prophylaxie antithrombotique peut être envisagée selon les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa). Une échographie Doppler est ajoutée en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde.

7) Insuffisance rénale aiguë

Il est important de dissocier une insuffisance rénale réversible (par exemple due à une déshydratation), d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë justifiant une hémodialyse et un avis néphrologique rapide. En cas de tubulopathie aiguë, une diurèse forcée sous Furosémide en complément de la mise en route d'un traitement spécifique, peut parfois suffire à rétablir la fonction rénale. (42)

Il est, par conséquent, interdit d'utiliser des produits néphrotoxiques avérés (AINS, aminosides, diurétiques favorisant la déshydratation...) ou de faire des injections d'iode sauf cas de nécessité absolue. Il est impératif d'éduquer le patient pour qu'il ait une hydratation suffisante minimale de 2 litres d'eau par jour, surtout en cas de fortes chaleurs ou de fièvre. L'eau consommée doit être si possible de nature alcaline, comme l'eau de Vichy® ou la Célestin®. En effet, l'alcalinité évite la précipitation de la protéine de Bence-Jones dans les urines. (10)

8) Infections et neutropénie

Les patients atteints de myélome multiple ont une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines polyclonales. Ce déficit immunitaire expose le malade à des infections par des germes encapsulés comme le pneumocoque.

Le risque infectieux est également majoré par la prise de corticoïdes à haute dose (Dexaméthasone) qui aggrave l'hypogammaglobulinémie et retarde de quelques heures la montée de température chez le patient. La principale conséquence de ce phénomène est donc une mise en place de l'antibiothérapie trop tardive.

Plusieurs moyens préventifs sont à disposition des médecins pour éviter certaines infections (42) :

- La vaccination reste un bon moyen de prévention, même si son efficacité pendant la phase d'évolutivité tumorale reste modeste. En effet, pendant cette phase de la maladie, le patient va sécréter moins d'anticorps et la protection anti-infectieuse sera moindre. Il est donc recommandé de vacciner plutôt pendant les périodes de rémission. Deux vaccins sont surtout proposés : celui contre la grippe (Influvac®, Immugrip®...) et celui contre le pneumocoque (Pneumo 23®).
- Des immunoglobulines peuvent être injectées au patient de manière mensuelle (par voie IV : Tégéline®, Gammagard®...) ou hebdomadaire (par voie SC : Gammanorm®, Hizentra®). Cependant, comme leur durée d'action reste courte, ce schéma préventif impose un traitement prolongé jusqu'au retour d'un taux humoral correcte, c'est à dire un taux d'IgG $\geq 8\text{g/L}$ en période de rémission.
- Enfin, une antibioprofylaxie antipneumococcique par Pénicilline V (Oracilline®), Amoxicilline (Clamoxyl®) ou Triméthoxazole (Bactrim®) pourra être instaurée.

Lorsque l'infection est déjà installée, l'objectif principal est de connaître le germe en cause.

Néanmoins, par mesure de précaution, les traitements prescrits devront toujours couvrir une infection par le pneumocoque qui représente un réel danger chez le patient myélomateux.

Lorsqu'une neutropénie survient, plusieurs germes « type » sont à rechercher prioritairement. C'est le cas pour le staphylocoque, les germes intestinaux à gram négatif, la candidose et l'aspergillose. Un traitement préventif par le Valaciclovir (Zelitrex®) contre le virus de l'herpès peut être mis en place lors d'un traitement par le Bortézomib. Ce-dernier induisant un déficit cellulaire, il est recommandé de prescrire le Valaciclovir à la dose préventive de 500 mg à 1 g/jour (consensus professionnel). (42)

Il est important également de prendre en compte les effets iatrogènes des traitements de chimiothérapie. Des neutropénies profondes peuvent survenir lors de l'utilisation du Melphalan ou du Lénalidomide. Cet état peut ainsi exposer d'autant plus le patient à des infections graves. L'aplasie médullaire induite par ces traitements peut être réduite à une durée de 8 à 10 jours, grâce à la technique de l'autotransfusion de cellules souches hématopoïétiques périphériques et à l'utilisation de facteurs de croissance (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Tableau des différents facteurs de croissance hématopoïétiques

	Molécules	Indications et mode d'administration
Facteur de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques	Plérixafor (Mozobil®) <i>PIH réservée aux hématologues et oncologues</i>	Voie SC, en association avec le G-CSF avant une autogreffe de cellules souches périphériques (injection 6 à 11h avant la cytophèrese).
Facteurs de croissance hématopoïétique	Filgrastim = G-CSF (Neupogen®, Nivestim®...) <i>PIH trimestrielle, conservation entre +2°C et +8°C</i>	Voie SC ou IV (pour le Filgrastim et le Lénograstim), réduction de la durée des neutropénies sévères et réduction de la durée des épisodes infectieux chez les patients.
	Pegfilgrastim = G-CSF pégylé (Neulasta®) <i>Conservation entre +2°C et +8°C</i>	
	Lénograstim = G-CSF glycosylé Antiandrogènes (Granocyte®)	

Il est important de rappeler au patient que la prévention est l'un des meilleurs moyens pour réduire le risque d'infection. Il est fondamental de se laver les mains régulièrement, d'autant plus lorsque le malade est dans un lieu public.

Les petites bouteilles de désinfectant, comme les gels hydro-alcooliques sans rinçage, sont très pratiques et se glissent facilement dans un sac ou une poche. Enfin, le contact rapproché avec d'autres personnes malades doit absolument être évité.

9) Traitements symptomatiques contre les troubles gastro-intestinaux

Les muqueuses buccales et digestives sont constituées de cellules à renouvellement rapide. C'est pour cette raison que les produits de chimiothérapie induisent de nombreux effets indésirables à ce niveau.

a. Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des symptômes très fréquents lors des traitements par chimiothérapie (Tableau XXV).

Le risque de vomissements aigus survenant dans les 24 heures après la séance de chimiothérapie dépend :

- de l'âge (le risque est majoré avant 50 ans),
- du sexe du patient (majoration chez la femme),
- et du type de cytotoxiques employés dans le protocole de chimiothérapie.

Tableau XXV : Classification des vomissements

Types de vomissements	Délai d'apparition des symptômes
Vomissements anticipés	Dans les jours ou les heures qui précèdent la chimiothérapie
Vomissements aigus/précoces	Dans les 24 heures suivant la séance
Vomissements retardés	Dans les 2 à 7 jours suivant la séance

La prise en charge des vomissements, en préventif et en curatif, est indispensable pour améliorer l'observance du malade. En outre, il peut arriver que certains patients aient des vomissements anticipés dans les 24 heures précédant la chimiothérapie.

Les facteurs favorisant leurs apparitions sont l'anxiété, le jeune âge, un mauvais contrôle de l'effet émétique durant la première séance de traitement, des antécédents de mal des transports ou de vomissements au cours d'une grossesse. Dans ce cas, en plus des antiémétiques classiques, un traitement à base de benzodiazépines, comme de l'Alprazolam (Xanax[®]) ou du Lorazépam (Témesta[®]), est préconisé 2 jours avant le début des séances de chimiothérapie.

Pour un même médicament, le pouvoir émétogène est proportionnel à la dose et est augmenté en cas d'administration par voie intraveineuse (bolus). En outre, le potentiel émétogène d'une association de plusieurs médicaments anticancéreux est additif.

Il existe différentes classes de médicaments pouvant soulager ou atténuer les nausées et les vomissements.

i. Les antagonistes dopaminergiques

Les antagonistes dopaminergiques D2 sont des antiémétiques dont l'action est liée au blocage des sites dopaminergiques. Ils sont principalement utilisés pour la prise en charge des chimiothérapies faiblement émétisantes

Ils peuvent induire différents types d'effets indésirables :

- des effets neurologiques (sédation, somnolence, dyskinésies précoces, syndromes extrapyramidaux),
- des effets neurovégétatifs (hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation),
- et des effets endocriniens (gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée). (60)

Exemples de spécialités : Métopimazine (Vogalène®), Métopimazine (Primpéran®), Dompéridone (Motilium®)... L'utilisation de la Dompéridone est à privilégier car son passage au niveau central est réduit et, car il s'agit du médicament le mieux toléré dans cette classe pharmacologique.

ii. Les antagonistes sérotoninergiques

Les antagonistes des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine forment la classe dite des « sétrons ». Ils ont un effet antiémétique très puissant sans entraîner de troubles extrapyramidaux. Ils sont recommandés pour les chimiothérapies moyennement émétisantes. Ce sont des médicaments d'exceptions ayant une procédure de délivrance particulière à l'officine.

Une injection de Granisétron est réalisée juste avant le début de la chimiothérapie et peut être répétée si besoin 1 à 2 fois toutes les 10 minutes.

Si la chimiothérapie est considérée comme moyennement à hautement émétisante, une injection d'Ondansétron est réalisée 30 minutes avant la séance et un relais par voie orale est instauré pour les 2 à 5 jours suivants. Une corticothérapie peut être rajoutée au protocole si les vomissements sont très importants (association synergique).

La prise de sétron provoque souvent des céphalées, des bouffées de chaleur et des douleurs abdominales.

Exemples de spécialités : Ondansétron (Zophren®), Granisétron (Kytril®).

iii. Aprépitant (Emend®)

L'Aprépitant est un antagoniste des récepteurs NK₁ de la substance P qui est un neuromédiateur impliqué dans le phénomène des vomissements. Il est souvent utilisé en association car son efficacité est moindre en monothérapie qu'un sétron. Cette molécule est relativement bien supportée mais il existe de nombreuses interactions médicamenteuses. En effet l'Aprépitant est un inhibiteur des cytochromes P450 3A4, et un inducteur du cytochrome 2C9. (70)

Emend® est préconisé pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies moyennement à hautement émétisantes. Il est nécessaire de surveiller les symptômes provoqués par l'Aprépitant comme le hoquet, la fatigue, l'élévation des ALAT, les céphalées, la constipation et l'anorexie. (60)

En cas d'association à la Dexaméthasone, il convient de réduire de moitié la dose du corticoïde.

Comme les sétrons, l'Aprépitant est un médicament d'exception disponible en officine.

b. Diarrhées

Il n'est pas rare que les agents cytotoxiques employés dans les protocoles de chimiothérapies induisent des diarrhées potentiellement graves. Les diarrhées précoces surviennent pendant les perfusions et peuvent être traitées par des injections d'atropine. Les diarrhées retardées apparaissent généralement 4 à 10 jours après le traitement. Elles sont sécrétoires avec une composante exsudative.

i. Mesures hygiéno-diététiques

Un des meilleurs traitements symptomatiques reste la modification du régime alimentaire. En effet, de nombreux aliments sont à éviter durant cette période (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Mesures hygiéno-diététiques contre les diarrhées (75)

	Liste des aliments conseillés	Liste des aliments déconseillés
Légumes	Légumes si possible cuits : carotte, courgette, betterave, aubergine, haricots verts, blancs de poireaux, laitue...	Tous les autres légumes.
Fruits	Banane, pomme et poire cuites, pêche, coing, compote pomme-coing.	Tous les autres fruits, les fruits secs (figes, pruneaux, dattes), amandes, noix, noisettes...
Protéines	Toutes les volailles, veau, bœuf, jambon blanc découenné et dégraissé, tous les poissons, œufs.	Mouton, agneau, viandes et poissons fumés, les viandes et volailles panées, les charcuteries, les poissons marinés, les fritures, les plats en sauce, les hamburgers...
Féculents	Pâtes, riz blanc, semoule, pommes de terre, biscottes pauvres en fibres, maïzena, tapioca, farine de type 45.	Les légumineuses, le pain complet ou aux céréales, les frites, les chips, les viennoiseries et les pâtisseries...
Produits laitiers	Yaourt nature, fromage à pâte dure (emmental, comté), fromage blanc ou petit suisse de 0 à 20% de matières grasses sur extrait sec.	Tous les laits, yaourt grec, crème dessert, fromage blanc ou petit suisse avec $\geq 40\%$ de matières grasses sur extrait sec, fromages à gout fort ou persillés.
Matières grasses	Huiles végétales (olive, tournesol, colza, soja, noix, noisette...	Les matières grasses cuites, les grosses quantités, la mayonnaise, la crème fraîche...
Boissons	Eau plate à volonté, de préférence du robinet.	Les sodas, les eaux minérales (surtout celles riches en magnésium), le café, le thé, les jus de fruits très froids.
Autres	Thym, laurier, cumin.	Persil, cerfeuil, muscade, épices, poivre, cornichons, câpres, moutarde, vinaigre, chocolat...

ii. Les anti-diarrhéiques

Lorsqu'il n'y a pas de signes de gravité (déshydratation, fièvre, neutropénie, rectorragies ou fortes douleurs abdominales) et que la diarrhée a débuté depuis moins de 48 heures, des traitements médicamenteux standards peuvent suffire. La prise de médicaments doit se faire en complément d'une hydratation suffisante.

Le Lopéramide (Imodium[®]) est un dérivé opiacé qui ralentit le transit intestinal et réduit les sécrétions intestinales. Ce ralentissement permet de prolonger le temps de contact entre les fluides et la muqueuse intestinale favorisant ainsi l'absorption des liquides. Il est possible de démarrer le Lopéramide à la posologie de 4 mg, en diminuant à 2 mg lors des prises suivantes. La posologie maximale de 8 gélules/lyophilisats ne doit pas être dépassée.

Le Racécadotril (Tiorfan[®]) est un antisécrétoire intestinal. Il inhibe sélectivement l'enképhalinase intestinale. La posologie maximale est de 3 gélules par jour avec une prescription limitée à 7 jours. Le Tiorfan[®] peut être associé au Lopéramide (60) (76)

c. Constipation

i. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées en première intention dans le traitement des constipations (Tableau XXVII) :

- pratiquer de l'exercice physique quand cela est possible (marche, gymnastique abdominale, natation...),
- privilégier un rythme régulier des défécations (tous les jours à la même heure) en respectant une durée suffisante pour satisfaire au besoin,
- boire suffisamment et régulièrement au moins 1,5L d'eau par jour (boissons chaudes, potages...),
- la consommation d'aliments riches en fibres est essentielle pour augmenter la fréquence et la consistance des selles. Il est, de ce fait, important de consommer des céréales complètes, des fruits et légumes secs ainsi que des légumes et fruits frais.
- les eaux riches en magnésium peuvent avoir un effet favorable sur la constipation (Hépar[®], Quézac[®], Badoit[®], Contrex[®]...).

Tableau XXVII : Régime alimentaire conseillé en cas de constipation

	Liste des aliments conseillés	Liste des aliments déconseillés
Légumes	Une portion cuite et deux portions crues (si possible avec la peau).	Légumes frits ou en sauce, choux, céleri...
Fruits	Tous les fruits, fruits secs (figes, pruneaux, dattes), amandes, noix, noisettes...	Compotes contenant des coings, des bananes...

Protéines	Toutes les volailles, abats, jambon blanc découenné et dégraissé, tous les poissons et fruits de mer, œufs.	Mouton, agneau, viandes et poissons fumés, viandes et volailles panées, charcuteries, fritures, plats en sauce, hamburgers...
Féculents	Légumineuses, pain complet, céréales complètes (pâtes riz, boulghour, avoine, farine type 150), biscottes complètes, pomme de terre.	Riz rond, frites, chips, viennoiseries et pâtisseries...
Produits laitiers	Lait demi-écrémé, yaourt nature, fromage à pâte dure (emmental, comté), fromage blanc ou petit suisse de 0 à 20% de matières grasses sur extrait sec.	Yaourt grec, crème dessert, fromage blanc ou petit suisse avec ≥ 40% de matières grasses sur extrait sec.
Matières grasses	Huiles végétales (olive, tournesol, colza, soja, noix, noisette...	Les grosses quantités, la mayonnaise, la crème fraîche...
Boissons	Eaux minérales riches en magnésium, café, thé, jus de fruit « pur jus »	Sodas, alcools...

Il est important que le changement alimentaire se fasse progressivement sur plusieurs jours, surtout si le patient se met à consommer des fibres en grande quantité ou du son. La quantité consommée sera augmentée au fil des jours et l'apport sera fractionné en 2 ou 3 prises par jour. (77)

ii. Les laxatifs

Lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, des laxatifs peuvent être prescrits ou conseillés. Les laxatifs stimulants devront être évités au maximum.

- Les laxatifs de lest sont préconisés en première intention. Ils permettent d'augmenter la teneur des selles en fibres et autres constituants non digestibles comme les mucilages. L'effet démarre 48 heures après la prise médicamenteuse. Il est recommandé de débiter par une posologie modérée et d'augmenter progressivement les doses par paliers de plusieurs jours.

Exemples de spécialités : Normacol[®] granulés, Poly-Karaya[®], Spagulax[®], Transilane[®]...

- Les laxatifs osmotiques sont également des médicaments de première intention. Ils créent un appel d'eau au niveau intestinal provoquant, de ce fait, une augmentation de l'hydratation des selles. Celles-ci sont alors éliminées plus facilement et de manière plus abondante. Ces laxatifs sont constitués par des disaccharides de synthèse qui ne peuvent être ni digérés ni absorbés par l'intestin ou par des mélanges de polymères de polyéthylène glycol. Du fait de l'utilisation de sucres, il peut survenir des désagréments pour le patient.

Un certain apport calorique est possible (surtout si la dose ingérée est importante) et une fermentation des sucres peut entraîner la survenue de douleurs abdominales et de flatulences.

L'effet de ces laxatifs se déclare 24 à 48 heures après la première prise. La posologie initiale devra être minimale et augmentée en fonction des résultats cliniques obtenus.

Exemples de spécialités : Importal[®], Duphalac[®], Transulose[®], Forlax[®], Movicol[®]...

- Les laxatifs lubrifiants favorisent l'exonération de selles initialement trop dures. L'effet est obtenu 24 à 48 heures après la prise. La posologie est patient dépendant. L'utilisation prolongée et abondante de laxatifs à base de paraffine est déconseillée car elle peut induire une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles au niveau intestinal.

Exemples de spécialités : Lubentyl[®], Lansoyl[®], Melaxose[®], Transitol[®]...

- Les laxatifs de contact agissent de manière mécanique et sont administrés directement au niveau de la muqueuse rectale (via des suppositoires ou des microlavements). Ils déclenchent la vidange via le réflexe d'exonération par stimulation de la muqueuse rectale. Ils agissent en quelques minutes mais ne doivent être utilisés que ponctuellement.

Exemple de spécialités : Eductyl[®], Suppositoires à la glycérine, Normacol[®] lavement, Microlax[®]...

- Les laxatifs stimulants doivent être pris ponctuellement pour éviter une accoutumance et une dépendance. Ils sont donc à utiliser en dernière intention pour ces raisons. Ces laxatifs sont constitués de dérivés anthracéniques d'origine végétale (notamment à base d'aloès, de bourdaine, de séné, et de cascara) ou d'électrolytes salins (magnésium, sulfates, phosphates, tartrates).

Ces solutions hypertoniques stimulent la sécrétion jéjunale et inhibent l'absorption de l'eau et des électrolytes au niveau intestinal. L'utilisation des laxatifs stimulants est contre indiquée en cas d'insuffisance cardiaque.

Exemples de spécialités : Dulcolax[®], Dragées fuca[®], Arkogélules Séné[®], Boldoflorine[®]...

iii. Cas particulier de la Méthylaltréxone (Relistor[®])

Le Relistor[®] est un antagoniste des récepteurs aux opioïdes périphériques qui est administré par voie sous-cutanée, un jour sur 2. Cette molécule est prescrite uniquement dans le traitement de la constipation liée à la prise d'opioïdes chez les patients présentant une pathologie avancée et relevant de soins palliatifs.

d. Mucite et stomatite

La mucite est une atteinte douloureuse de l'épithélium, de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, évoluant le plus souvent vers une ulcération. On parle de stomatite quand les symptômes se manifestent au niveau de la muqueuse buccale.



Figure 47 : Photographie de lésions buccales induites par la chimiothérapie (78)

Les ulcérations et les érosions présentes au niveau de la bouche sont très douloureuses pour le patient et peuvent entraîner des difficultés pour s'alimenter. Chez ce type de malades il est donc important de veiller à ce qu'aucune dénutrition ne survienne. En outre, une mucite doit être traitée précocement car le risque d'infection est très important, surtout si le patient est en neutropénie à ce moment-là.

i. Mesures hygiéno-diététiques

De nombreux conseils permettent d'atténuer et/ou de prévenir l'apparition de lésions au niveau buccal :

- privilégier l'utilisation d'une brosse à dents non électrique, extra-souple en nylon de type 25/100^e voire 7/100^e),
- brosser les dents après chaque repas avec une pâte gingivale sans appuyer et utiliser une solution bicarbonatée pour le rinçage,
- conserver les solutions de bicarbonate de sodium au réfrigérateur (environ 48h). Le froid est souvent apprécié pour son effet calmant sur la douleur,
- l'utilisation de bains de bouche à base d'alcool est fortement déconseillée car douloureux au niveau des lésions,
- en cas de port de prothèse dentaire, il faut l'enlever et le nettoyer quotidiennement,
- au niveau alimentaire, il est nécessaire d'éviter de manger des aliments irritants (noix, fromages à pâte dure...) et croquants (biscottes, chips...) car ils peuvent blesser la muqueuse buccale (Tableau XXVIII). En cas de lésions, les aliments chauds, acides et épicés devront être évités pour ne pas exacerber la douleur,
- adapter la texture de l'alimentation en fonction de la douleur ressentie (texture liquide ou semi-liquide comme les compotes),
- la cryothérapie, notamment le fait de sucer des glaçons, avant les perfusions de cytotoxiques pourrait réduire le risque de développer une mucite via une vasoconstriction locale. (79)

Tableau XXVIII : Aliments aphthogènes à éviter en cas de stomatite (70)

Aliments réputés aphthogènes à éviter	<ul style="list-style-type: none">• chocolat,• épices,• fruits oléagineux : amandes, cacahuètes, noisettes, noix, pistaches,• fruits frais : fraises, raisin, autres fruits non pelés,• fromages à pâtes pressées cuites : appenzel, beaufort, comté, emmental, gruyère, parmesan,• fromages à pâtes pressées non cuites : cantal, mimolette, gouda, tomme de Savoie...
--	--

ii. Traitements médicamenteux

Une mucite doit être traitée précocement, et même anticipée lorsque des traitements particulièrement à haut risque sont employés.

- Des bains de bouche pluriquotidiens à base de bicarbonate de sodium 1,4% peuvent être réalisés toutes les 4 heures. La solution doit être gardée au moins 30 secondes en bouche à chaque fois. Le flacon de bicarbonate se conserve au réfrigérateur et l'effet frais de la solution peut apporter un soulagement au patient lors du bain de bouche. Le patient peut associer une solution antiseptique sans alcool au bain de bouche s'il le souhaite.
- Si une infection mycosique apparaît au niveau de la bouche, les médecins prescrivent la prise d'antifongique en bain de bouche. L'Amphotéricine B (Fungizone[®]) est utilisée sous forme de suspension buvable, à raison de 3 à 4 fois/jour. Il est important d'informer le malade que la prise de ce médicament doit se faire en dehors des repas (au moins 15 minutes après) et qu'il ne doit pas être mélangé aux solutions de bicarbonate.
- Lorsque les mucites sont de grade élevé ou trop douloureuses, des anesthésiques locaux comme de la Lidocaïne (Xylocaïne[®] visqueuse) peuvent être prescrits. (79)

iii. Cas particulier du Palifermin (Kepivance[®])

Le Palifermin est un protecteur de la muqueuse buccale. Ce médicament a pour indication de « réduire l'incidence, la durée et la sévérité de la mucite buccale, chez les patients atteints d'hémopathies malignes recevant une radiochimiothérapie myéloablatrice associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques. » (70)

Le Palifermin est un facteur de croissance humain des kératinocytes qui se lie spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules endothéliales cibles. La prolifération des cellules est enclenchée, ainsi que leur différenciation, et débouche sur une mise en route des mécanismes cytoprotecteurs des muqueuses.

Ce produit fait partie de la liste 1 des substances vénéneuses. Sa prescription est réservée aux oncologues et aux hématologues.

L'administration se fait par voie intraveineuse (bolus) à la posologie de 60 µg/kg/jour. Une dose est administrée tous les jours, et ce, sur 3 jours consécutifs (la dernière ayant lieu 24 à 48 heures avant le traitement myéloablatif). Puis, 3 autres doses sont délivrées après le traitement.

10) Prévention et lutte contre la dénutrition

a. Définitions générales de la dénutrition

La dénutrition est très fréquente chez les patients atteints de cancer. On estime qu'elle touche entre 20 et 80% de ces derniers. La prévalence de la dénutrition chez les malades atteints d'hémopathies malignes est de 34%.

Le phénomène de dénutrition est le résultat d'un déséquilibre entre les besoins et les apports protéino-énergétiques de l'organisme. Cela engendre des pertes tissulaires involontaires qui ont des conséquences fonctionnelles délétères.

Elle est provoquée par une diminution des apports alimentaires qui est due à :

- une anorexie centrale engendrée par l'évolution de la maladie,
- une satiété précoce,
- des troubles du goût et de l'odorat,
- et à la grande toxicité digestive des anticancéreux employés. (80)

La dénutrition se déclare quand les apports alimentaires sont inférieurs à 70% des besoins. Sur le plan biologique, on observe au fil du temps l'apparition d'un état inflammatoire, avec une élévation du taux sérique de la CRP, et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L dans les cas de dénutrition les plus graves (Tableau XXIX). (81)

Tableau XXIX : Tableau des différents stades de la dénutrition

	Critères définissant le stade de la dénutrition
Dénutrition (dans son terme le plus généraliste)	<ul style="list-style-type: none"> - perte de poids involontaire $\geq 10\%$ en six mois ou $\geq 5\%$ en un mois, - IMC $\leq 17 \text{ kg/m}^2$ ($\leq 21 \text{ kg/m}^2$ chez le sujet âgé).
Dénutrition modérée	<ul style="list-style-type: none"> - perte de poids involontaire en 3 à 12 mois de 5 à 10% du poids habituel, - IMC entre 18 et 20 kg/m^2, - périmètre brachial et pli cutané $\leq 15^{\text{eme}}$ et $\geq 5^{\text{eme}}$ centile, - albuminémie $\leq 35 \text{ g/L}$.
Dénutrition sévère	<ul style="list-style-type: none"> - perte de poids involontaire pendant 3 mois $\geq 10\%$, - IMC $\leq 18 \text{ kg/m}^2$, - périmètre brachial et pli cutané $\leq 5^{\text{eme}}$ centile, - consommation alimentaire diminuée et altérations fonctionnelles sévères, - albuminémie $\leq 30 \text{ g/L}$.

b. Intérêt de la prévention et de la lutte contre la dénutrition dans la prise en charge anticancéreuse

La prise en charge nutritionnelle joue un rôle clé dans toutes les phases du traitement oncologique. Elle fait partie intégrante des soins oncologiques de support et fait l'objet de plans personnalisés de soins.

Les principaux objectifs nutritionnels sont d'accompagner le patient lors de la thérapie anticancéreuse et d'améliorer au mieux sa qualité de vie. La prise en charge nutritionnelle est fondamentale sur le plan médical, mais également du point de vue des sciences humaines et sociales.

Pour évaluer le statut nutritionnel d'un malade, différents tests de dépistage peuvent être utilisés tels que le :

- Subjective Global Assessment (SGA),
- Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA),
- ou le Mini Nutritional Assessment (MNA).

Le suivi de l'état nutritionnel du patient se fait grâce à plusieurs paramètres :

- la pesée systématique lors des consultations,
- le calcul en pourcentage de la perte de poids (PDP) par rapport au poids habituel (dans les 6 mois précédents le moment du diagnostic),
- le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC),
- et l'évaluation visuelle analogique (EVA) des ingesta (taille des assiettes, réduction ou non des portions...) (Figure 48 et Figure 49). (80)

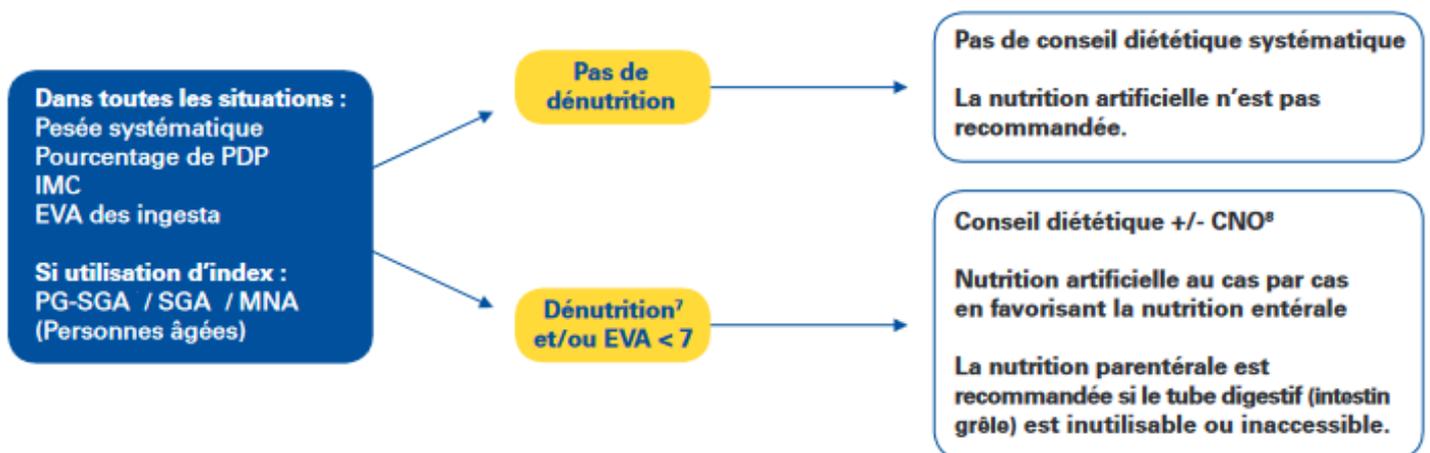


Figure 48 : Plan personnalisé de soins en cas d'utilisation de chimiothérapie curative (80)

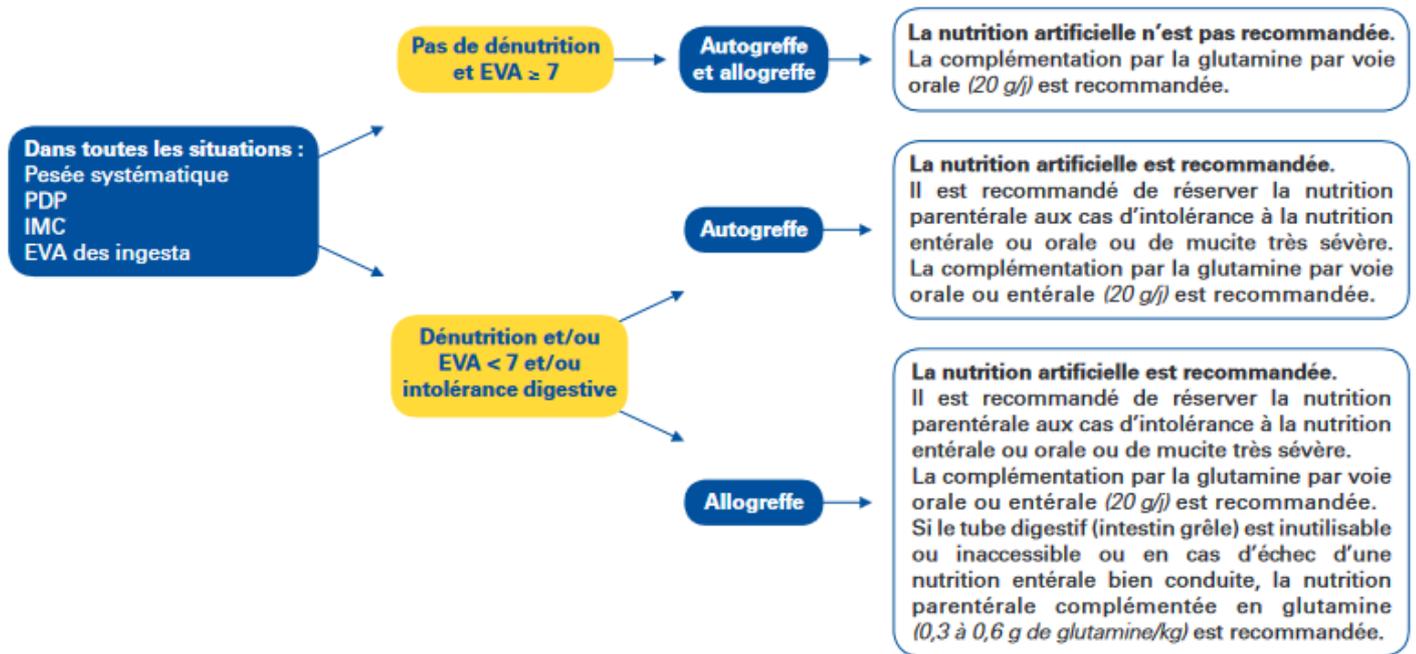


Figure 49 : Plan personnalisé de soins en cas de greffes de cellules souches hématopoïétiques (80)

La surveillance de la survenue d'un état de dénutrition ne doit pas être négligée car elle peut avoir des conséquences multiples.

Une dénutrition peut s'accompagner de troubles ou de pathologies multiples pouvant se traduire par :

- un retard de cicatrisation au niveau cutané,
- une perte musculaire importante,
- un défaut de synthèse hormonale (hypothyroïdie, aménorrhée...),
- une modification du métabolisme des médicaments,
- une augmentation du risque d'infections,
- et, par conséquent, une prolongation du séjour à l'hôpital.

Lorsque la dénutrition est modérée mais que la quantité d'aliments consommés n'est pas diminuée, la première démarche nutritionnelle à instaurer sera d'enrichir l'alimentation en protéines et en calories.

Pour augmenter la valeur énergétique des plats, les patients peuvent :

- utiliser des sauces contenant des œufs et du fromage (comme la béchamel) sur les légumes,
- ajouter un jaune d'œuf ou de la poudre de lait dans une purée de pommes de terre,
- réaliser des sauces à base de crème fraîche pour les viandes, les poissons ou le riz,
- ajouter des vermicelles ou une noisette de beurre dans les potages...

Par ailleurs, le patient peut augmenter ses apports énergétiques en augmentant le nombre de collations journalières (collation à 10 heures, tartines au goûter...). (82)

c. Compléments nutritionnels oraux

Un expert en nutrition suit le patient tout au long de son traitement anti-cancéreux et lui dispense des conseils diététiques personnalisés. Lorsque la situation l'exige, des compléments nutritionnels oraux (CNO) sont prescrits au patient.

Les CNO sont des aliments diététiques, produits de manière industrielle, destinés à des fins médicales spéciales. Ils existent sous différentes formes pour répondre au mieux aux besoins du malade et s'adapter à son état clinique (Tableau XXX).

Tableau XXX : Caractéristiques des compléments nutritionnels oraux (80)

Forme de base des CNO	Caractéristiques
CNO sous forme polymérique	<ul style="list-style-type: none">- hyperénergique,- normo ou hyperprotidique,- avec ou sans lactose,- avec ou sans fibres,- sans gluten,- sucré ou salé,- de texture variable.
CNO sous forme monomérique	<ul style="list-style-type: none">- poudre de protéines,- poudre de malto-dextrines,- lipides de type triglycérides à chaîne moyenne.

Les CNO existent sous de multiples formes :

- boissons (lactées, jus de fruits),
- crèmes desserts et compotes,
- plats salés (soupes, plats mixés),
- biscuits et gâteaux,
- et poudre enrichie à saupoudrer sur les aliments.

Il est généralement recommandé de consommer 1 à 3 CNO par jour pour favoriser la reprise de poids ou son maintien. Il est important de rappeler au patient que les CNO ne remplacent pas les repas et qu'ils sont à prendre en dehors des périodes habituelles de repas. (82)

Le myélome multiple provoquant souvent une hypercalcémie, il est indispensable de tenir compte du taux de calcium contenu dans les CNO, et par extension, de la teneur en vitamine D.

d. Passage à la nutrition parentérale

La nutrition artificielle par voie parentérale est envisagée lorsque le malade a un IMC inférieur à 13 kg/m² ou lorsque sa perte de poids est supérieure à 20% en 3 mois. Une prise en charge par une équipe spécialisée est obligatoire en raison du risque de syndrome de renutrition.

Conclusion

Même si pour le moment aucun traitement ne permet la guérison du myélome multiple, le développement de nouveaux médicaments et les essais cliniques en cours sont plus qu'encourageants pour l'avenir.

De grands groupes internationaux ; comme l'International Myeloma Foundation (IMF), l'International Myeloma Working Group (IMWG), Myélome Canada ou l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ; encouragent la recherche et permettent une transmission, fiable et actualisée, des informations aux professionnels de santé et aux patients. En France, l'association de patients AF3M permet aux malades de se tenir informer des dernières innovations et permet de créer un réseau de paroles entre les patients.

Néanmoins, lors de la phase symptomatique de la maladie, le myélome multiple est une hémopathie qui engendre beaucoup de complications chez les patients. En parallèle des traitements de chimiothérapies, le malade est contraint de prendre de nombreux médicaments pour prévenir ou minimiser les effets indésirables induits par les anti-cancéreux.

Il se pose alors, sur le long terme, les questions d'observance chez ces patients. En effet, la maladie impactant surtout des sujets âgés, il existe une polymédication importante qui peut être délétère à une prise optimale des traitements.

Il est donc nécessaire que les professionnels de santé amenés à côtoyer le patient évaluent de manière régulière cette observance. Le pharmacien d'officine, lorsqu'il rencontre le malade ou son entourage, est en première ligne pour déceler d'éventuels problèmes liés aux traitements ou à l'évolution de la maladie. Il a donc un rôle de conseils fondamental auprès de ce type de patients.

Bibliographie

1. **I. Charlot-Lambrecht, J.-H Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, J.-P Eschard.** *Appareil locomoteur : Myélome multiple*. s.l. : EMC (Elsevier Masson), 2011. 14-027-B-10.
2. **Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer.** *ALD n°30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Myélome multiple*. 2010.
3. **Brian G.M. Durie.** *Revue de la maladie et des options thérapeutiques : Myélome multiple, cancer de la moelle osseuse*. s.l. : International Myeloma Foundation, 2011.
4. **Jacques-Eric Gottenberg, Xavier Mariette.** *Immunopathologie pour le praticien; chapitre 3 : Le lymphocyte B, de la théorie à la pratique*. s.l. : Coopération entre le CRI et les laboratoires Roche, 2007.
5. **E. Terpos, M-A Dimopoulos, O. Sezer.** The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia*. [En ligne] 05 juillet 2007. [Citation : 16 avril 2016.] <http://www.nature.com/leu/journal/v21/n9/full/2404843a.html>.
6. **Facon T., Yakoub-Agha I., Leleu X.** Myélome multiple. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. s.l. : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 2003.
7. **Arnulf Bertrand.** *La Revue du Praticien VOL.63 : Myélome multiple des os*. Janvier 2013.
8. **Sundar Jagannath, Paul Richardson et Nikhil Munshi.** Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. *CancerNetwork, home of the journal Oncology*. [En ligne] 01 mai 2014. [Citation : 15 avril 2016.] <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/multiple-myeloma-and-other-plasma-cell-dyscrasias>.
9. *Item 166 : Myélome multiple*. [Support de cours] Université Médicale virtuelle francophone : Collège français des Enseignants en Rhumatologie, 2010.
10. **S. Manier, X. Leleu.** Immuno-analyse et biologie spécialisée. *Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG)*. s.l. : Elsevier Masson, 2011.
11. **Nelson Leung.** Treating myeloma cast nephropathy without treating myeloma. *The Journal Of Clinical Investigation*. [En ligne] 01 mai 2012. [Citation : 15 avril 2016.] <http://www.jci.org/articles/view/63248/figure/2>. 1558-8238.
12. **Caroline Poulton.** Glomerular Disease . *Division of nephrology and hypertension*. [En ligne] [Citation : 15 avril 2016.] <http://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease>.
13. **Bruno MOULIN, Marie-Noëlle PERALDI.** Chapitre 16 : Items 217 et 317, Atteintes rénales du myélome et amylose AL. [auteur du livre] Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. *Néphrologie 6e édition*. Septembre 2014.
14. **D. Bordessoule.** *Certificat d'Hématologie, objectif ECN n°166 : Myelome multiple*. Université de Limoges : s.n., 2013.

15. **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J.** Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. Février 2008, 2.
16. **A. Vital.** Paraproteinemic neuropathies. *Brain pathol.* Octobre 2001.
17. **E. Messaï.** *Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale.* s.l. : Arnette Blackwell, 1995. 2-7184-0770-0.
18. **Edward C Klatt.** Rouleaux érythrocytaires. Savannah, Georgia, USA : The University of Utah Eccles Health Sciences Library.
19. **International Myeloma Foundation.** *L'électrophorèse des protéines.* s.l. : International Myeloma Foundation, 2011.
20. *Item 126 : Immunoglobuline monoclonale.* [Support de cours] Université Médicale virtuelle francophone : Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, 2010.
21. **Enitza D. George, Richard Sadovsky.** Multiple Myeloma : Recognition and management. *Am Fam Physician.* s.l. : University of New York Health Science Center, Avril 1999.
22. **B. Onraed, M. Nguyen, B. Lerche, B. Hennache.** Difficultés d'interprétation de l'immunofixation. *John Libbey Eurotext.* [En ligne] février 2004. [Citation : 15 avril 2016.] http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/difficultes_dinterpretation_de_limmunofixation__261661/article.phtml?tab=texte.
23. **Terese Winslow.** Bone marrow aspiration and biopsy. *National Cancer Institute.* [En ligne] 2007. [Citation : 15 avril 2016.] <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7166>.
24. Les dysglobulinémies. *Cytologie sanguine.* [En ligne] **Alain Bernadou.** <http://www.cytologie-sanguine.com/html/lymphocytes5.php#myelome>.
25. **Anne Cairoli, Michel André Duchosal.** Myélome multiple : diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Médical Suisse.* Septembre 2013, 38.
26. **Nusrat Pathan, Margarita Palutke, Anwar Mohamed.** Homogeneously Staining Region harboring CMYC amplification in a patient with primary plasma cell leukemia. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* [En ligne] juin 2013. [Citation : 16 avril 2016.] <http://atlasgeneticsoncology.org/Reports/CRMYPampMohamedID100068.html>.
27. **D. Rabineau, JM. Dupont.** Notions de base en cytogénétique. *Campus virtuel de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal.* [En ligne] 2003. <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/Intro%201.htm>.
28. **Yaping Shou.** Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America.* [En ligne] 04 janvier 2000. <http://www.pnas.org/content/97/1/228/F3.expansion.html>. 1091-6490.
29. *Le messager de myélome. Les experts du myélome de l'IMWG.* 3, s.l. : International Myeloma Foundation, Été 2016, Vol. 16.

30. **Robert Morreale.** Société de la LMC, biopsie de moelle osseuse. *American Society Of Clinical Oncology*. [En ligne] 2004. <http://cmlsociety.org/ponction-de-moelle-osseuse-biopsie-de-moelle-osseuse/?lang=fr>.
31. *Imagerie du myélome multiple.* **C. Touzeau, P. Moreau.** 2, s.l. : Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle, Février 2013, Vol. 94. 10.1016/j.jradio.2012.12.001.
32. *Imageries des lésions ostéomédullaires des cancers du tissu hématopoïétique.* **B. VandeBerge, J. Malghem, F. Lecouvet, B. Maldague.** s.l. : Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1999. 31-192-E-10.
33. **Bhasker Koppula, Justin Kaputch, Christopher Hanrahan.** *Imagerie du myélome multiple: utilité de l'IRM et du PET-scanner.* 2012.
34. **Michèle Duet, Jacques Pouchot, Frédéric Lioté, Marc Faraggi.** Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Société Française de Rhumatologie*. [En ligne] 2007. [Citation : 17 avril 2016.] <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Publications/pub-74-17-26.asp>.
35. **Multiple Myeloma Research Foundation.** *Myélome multiple : présentation du traitement.* s.l. : MMRF, 2010.
36. **Société Canadienne du Cancer.** États précancéreux liés au myélome multiple. *Société Canadienne du cancer*. [En ligne] 2016. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/precancerous-conditions/?region=qc>.
37. **Emmanuel Andrès.** *Conduite à tenir devant une gammopathie monoclonale.* [PDF] Hôpitaux universitaires de Strasbourg : s.n., 2013.
38. **Robert KYLE, Dietlind WAHNER-ROEDLER.** Maladie des chaînes lourdes alpha. *Orphanet : le portail des maladies rares*. [En ligne] octobre 2011. [Citation : 23 avril 2016.] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=100025.
39. **X. Leleu et al.** Thalidomide : mécanismes d'action et indications en hématologie. *La revue de médecine interne*. Elsevier, 2005, Vol. 26.
40. *Time to Retire the Old IMiD Mechanism of Action Slide.* **Jason Gotlib, David Kurtz.** 3, s.l. : American society of Hematology, 2014, Vol. 11.
41. **International Myeloma Foundation.** *Comprendre le traitement à la Thalidomide.* Californie : International Myeloma Foundation, 2007.
42. **P. Casassus.** Traitement du myélome multiple. *EMC - Hématologie*. Elsevier Masson, 2013, Vol. 8, 1.
43. **Institut National du Cancer.** *MÉDICAMENTS IMMUNOMODULATEURS (IMiD) : THALIDOMIDE, LÉNALIDOMIDE, POMALIDOMIDE / Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables.* [Version interactive d'une brochure à destination des professionnels de santé] juin 2015. 978-2-37219-122-7 .

44. **VERNON DAVIDSON.** Dream denied by death. *Jamaica Observer*. [En ligne] 19 janvier 2014. [Citation : 20 juillet 2016.] http://www.jamaicaobserver.com/news/Dream-denied-by-death_15819721.
45. **SmartFiches Médecine.** Item 188 - Dermatoses bulleuses auto-immunes. *SmartFiches Médecine*. [En ligne] 29 novembre 2015. [Citation : 20 juillet 2016.] <http://smartfiches.fr/rhumatologie/item-188-pathologies-auto-immunes-aspects-epidemiologiques-diagnostiques-et-principes-de-traitement/dermatoses-bulleuses-auto-immunes>.
46. **Société CELGENE.** *Thalidomide Celgene® (thalidomide) et effets indésirables thromboemboliques artériels et veineux*. Paris : s.n., 2011.
47. **OMEDIT de Haute-Normandie.** Fiche à destination des professionnels de santé sur le THALIDOMIDE. *OMEDIT de Haute Normandie*. [En ligne] octobre 2015. [Citation : 17 aout 2016.] http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/thalidomide_fiches_professionnels_de_sante_maj_octobre2015.pdf.
48. **International Myeloma Foundation.** *Comprendre : Pomalyst® (pomalidomide) gélules*. Californie : International Myeloma Foundation, 2013.
49. **Société CELGENE.** *IMNOVID (Pomalidomide): minimisation des risques et programme de prévention des grossesses chez les patients traités*. Novembre 2013. RMP/034/07-13-C.
50. **J. F. Heron.** Le Bortézomib ou Velcade. *Oncoprof*. [En ligne] [Citation : 21 juillet 2016.] http://www.oncoprof.net/Generale2000/g11_AutresTraitements/g11_at11.php.
51. **Adrienne Appel.** Drugs: More shots on target. *Nature : International weekly journal of science*. [En ligne] 15 décembre 2011. [Citation : 21 juillet 2016.] http://palgrave.nature.com/nature/journal/v480/n7377_supp/full/480S40a.html. 10.1038/480S40a.
52. *Bortezomib*. **Andrew Paramore, Simon Frantz.** s.l. : Nature Reviews Drug Discovery, 2003, Vol. 2. 1474-1776.
53. **International Myeloma Foundation.** *Comprendre : Velcade® (bortezomib) pour injection*. [Brochure destinée aux patients] Californie : International Myeloma Foundation, 2013.
54. *Traitement du myélome multiple*. **X. Leleu, T. Facon.** s.l. : Elsevier Masson, 2013, Vol. 34. 0248-8663.
55. *Carfilzomib*. **K. Martin Kortuem, A. Keith Stewart.** 6, s.l. : The American Society of Hematology, 2012, Vol. 121.
56. **International Myeloma Foundation.** *Comprendre Kyprolis® (carfilzomib) pour injection*. [Brochure] North Hollywood, CA 91607 USA : International Myeloma Foundation, 2013.
57. **Agence européenne des médicaments.** *RCP Carfilzomib*. 2015.

58. **Medscape.** FDA Approves Evomela for Two Multiple Myeloma Indications. *Medscape*. [En ligne] 16 mars 2016. [Citation : 02 septembre 2016.] <http://www.medscape.com/viewarticle/860492>.
59. **Site du Collège national de pharmacologie médicale.** Corticoides : Les points essentiels. *PharmacoMédicale*. [En ligne] 21 juin 2016. [Citation : 05 septembre 2016.] <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>.
60. **M. Talbert, G. Willoquet, R. Gervais.** *Guide pharmaco clinique (4e édition)*. s.l. : Le moniteur des pharmacies, 2015. 970-10-90018-88-4.
61. **Agence européenne des médicaments.** *RCP Empliciti*. 2016.
62. **Joseph Gut.** Elotuzumab (Empliciti), a new immune-stimulating therapy to treat multiple myeloma has been approved. *Thasso*. [En ligne] 2 décembre 2015. [Citation : 23 août 2016.] <http://thasso.com/elotuzumab-empliciti-a-new-immune-stimulating-therapy-to-treat-multiple-myeloma-has-been-approved/>.
63. **Zosia Chustecka.** *Elotuzumab (Empliciti) Approved for Multiple Myeloma in US*. s.l. : Medscape, Medscape, novembre 2015.
64. **ANSM.** *RCP Darzalex*. 2016.
65. **Jacob P. Laubach, Paul G. Richardson.** CD38-Targeted Immunochemotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon. *Clinical Cancer Research*. [En ligne] 15 juin 2015. [Citation : 23 août 2016.] <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/12/2660>.
66. **Agence européenne des médicaments.** *RCP du Panobinostat*. 2015.
67. **Jacob P. Laubach, Philippe Moreau, Jesús F. San-Miguel, Paul G. Richardson.** Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research*. [En ligne] 01 novembre 2015. [Citation : 01 septembre 2016.] <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/21/21/4767>. 10.1158/1078-0432.CCR-15-0530.
68. **Myelome multiple Canada.** *Guide destiné aux patients atteints d'un myélome multiple*. s.l. : Myélome multiple Canada, 2011.
69. **Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche.** Les cellules souches. *Centre Didactique Biotech*. [En ligne] [Citation : 13 juillet 2016.] <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3082-3-les-cellules-souches-adultes-sont-responsables-du-renouvellement-et-de-la-reparation>.
70. **D. Vital Durand, C. Le Jeune.** *DOROSZ, Guide pratique des médicaments*. s.l. : Maloine, 2015. 978-2-224-03389-7.
71. **EMA.** *RCP de la Bendamustine*. 2014.
72. **Comités scientifiques docvadis.** Onco-hématologie : l'autogreffe de cellules souches. *Oncopole Beauvais*. [En ligne] 21 août 2013. [Citation : 27 juin 2016.] <http://www.docvadis.fr/oncopole->

beauvais/page/les_specialites/onco_hematologie/je_vais_b_n_ficier_d_une_autogreffe_dans_le_cadre_de_mon_traitement_anticancereux.html.

73. **University Health Network.** Cancer researchers discover root cause of multiple myeloma relapse. *MedicalXpress*. [En ligne] 9 septembre 2013. [Citation : 15 septembre 2016.] <http://medicalxpress.com/news/2013-09-cancer-root-multiple-myeloma-relapse.html>.

74. **C. Madrid, B. Jaques, K. Bouferrache, M. Broome.** Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? . *Revue Médicale Suisse*. 2007, 112.

75. **Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie.** *Régime alimentaire en cas de diarrhées*. s.l. : ALN, 2010. 978-2-35833-039-8.

76. **VIDAL.** Cancers : complications des chimiothérapies. *VIDAL Reco en ligne*. [En ligne] 07 juillet 2016. [Citation : 06 septembre 2016.] <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=2746#d3511e528>.

77. **Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie.** *La constipation*. s.l. : ALN, 2009. 978-2-35833-017-6.

78. **Emmanuel Laffitte, Laura Boroleanu, Renato G. Panizzon.** Une stomatite familiale. *Revue Médicale Suisse*. [En ligne] 2008. [Citation : 02 septembre 2016.] <http://www.revmed.ch/rms/2008/RMS-176/Une-stomatite-familiale>.

79. **Béatrice Clairaz, Pierre-Yves Desplanques, Maïtena Teknetzian.** Les anticancéreux, 15 cas pratiques. *Le Moniteur des pharmacies*. cahier 2, 13 février 2016, 3115.

80. **Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme(SFNEP).** *Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : Recommandations professionnelles de la SFNEP*. s.l. : SFNEP, Novembre 2012.

81. **Arcagy.** La dénutrition. *InfoCancer*. [En ligne] 31 juillet 2016. [Citation : 17 septembre 2016.] <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/alimentation-cancer/la-denuitrition.html>.

82. **Lactalis.** Les solutions nutritionnelles contre la dénutrition. *Delical*. [En ligne] Lactalis Nutrition Santé, 2011. [Citation : 25 septembre 2016.] <http://www.delical.fr/denuitrition/reponses-nutritionnelles>.

83. **ANSM.** Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques. *ANSM*. [En ligne] juin 2013. [Citation : 17 août 2016.] <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/THALIDOMIDE-Celgene-50-mg-gelule>.

84. **JPB-im@gine.** [En ligne] <http://www.jpblog.com/Sharjah/3/31gene/doc31/Chap1/Chap114.html>.

85. **FFMRG.** [En ligne] Fondation Française pour la Recherche contre le Myélome et les Gammopathies. <http://www.ffrmg.org/appel-a-projets/>.

Annexes

Mesures récapitulatives pour le PGR de la Thalidomide (83)

Suivi national renforcé de pharmacovigilance	OUI
Plan de Gestion des Risques (PGR)	EUROPÉEN
Mesures européennes mises en place dans le cadre du PGR	<ul style="list-style-type: none"> • Un plan de minimisation du risque comprenant un programme d'information à destination des professionnels de santé et des patients et notamment : <ul style="list-style-type: none"> - Un système de distribution contrôlée permettant de s'assurer, avant toute livraison de traitement dans une pharmacie hospitalière, que le médecin prescripteur et la pharmacie ont bien reçu un kit d'information. - Un programme de prévention des grossesses incluant une information sur le caractère tératogène de la Thalidomide ainsi que des mesures visant à éviter toute grossesse exposée au traitement : mise en place d'une méthode de contraception efficace, réalisation obligatoire de tests sérologiques de grossesse avant et pendant toute la durée du traitement chez les femmes susceptibles de procréer. Des fiches spécifiques de notification de grossesse ont également été mises en place. • Un système de surveillance de l'utilisation hors AMM mis en place avec chaque autorité nationale comprenant un recueil des caractéristiques des patients traités et des indications du traitement. • Un suivi à long terme des patients inclus dans les essais cliniques afin de surveiller la survenue potentielle de cancers secondaires. • Une étude de sécurité a évalué l'effet dose-dépendant de la Thalidomide sur le risque de survenue de neuropathies, d'accidents thrombo-emboliques et de bradycardie/syncope. 499 patients ont été inclus dans cette étude randomisée, contrôlée, en ouvert. Les résultats de cette étude ont confirmé le profil de sécurité connu de la Thalidomide : pas de données en faveur d'une augmentation de thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire associée à la Thalidomide en monothérapie, une plus forte proportion de bradycardie et de syncope chez les patients traités par de la Thalidomide, des neuropathies dose-dépendantes associées à la Thalidomide. Par ailleurs, aucun nouveau risque n'a été identifié.

	<ul style="list-style-type: none"> • Des études institutionnelles ont été conduites afin d'établir des recommandations sur la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients traités. Ainsi, la décision de mettre en place une thromboprophylaxie à base d'héparine de bas poids moléculaire ou de warfarine est recommandée et prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque individuels supplémentaires.
<p>Mesures nationales mises en place dans le cadre du PGR</p>	<p>Un observatoire des prescriptions, mené par le laboratoire, visant à documenter les indications de prescriptions de thalidomide et le respect du plan de prévention des grossesses ainsi que des conditions de prescription et de délivrance dans les conditions réelles d'utilisation et pour tous les patients traités. Après environ 3 ans de commercialisation, cet observatoire recensait 7146 patients exposés dont 53,7% ont reçu THALIDOMIDE CELGENE dans l'indication de l'AMM et 44,5% pour une indication prise en charge à titre dérogatoire. Aucune grossesse n'a été détectée chez les 540 femmes susceptibles de procréer traitées essentiellement pour des indications dermatologiques prises en charge à titre dérogatoire.</p> <p>Les données disponibles montrent que THALIDOMIDE CELGENE est bien utilisé et le programme de prévention des grossesses respecté. Ces résultats confirment l'efficacité de l'observatoire qui assure une traçabilité de l'ensemble des patients traités.</p>
<p>Documents de minimisation du risque validés par l'Agence</p>	<p>La mise à disposition par le laboratoire d'un kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance destiné aux prescripteurs et pharmaciens et qui inclut :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un guide d'information sur le traitement par thalidomide et le RCP. • Trois formulaires d'accords de soins et de contraception pour tous les patients traités (hommes, femmes susceptibles et femmes non susceptibles de procréer) devant être signés avant de débuter le traitement. • Un carnet patient, délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement, qui inclut des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice patient. Ce carnet doit être présenté à chaque consultation et délivrance. Le prescripteur y notera systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer. Le pharmacien ne délivre qu'au vu du carnet dûment complété. • Une fiche de signalement des grossesses.

Tableau destiné aux pharmaciens d'officine récapitulatif de la maladie et des conseils pouvant être dispensés aux patients atteints de myélome multiple (1/4)

	Présentation générale
Type de patients généralement concernés	Homme ou femme de plus de 65 ans
Physiopathologie	Hémopathie maligne provoquée par une prolifération anormale de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse hématopoïétique. Ces cellules synthétisent en quantité élevée une immunoglobuline monoclonale responsable de la plupart des symptômes cliniques et biologiques.
Conséquences cliniques	Altération de l'état général et asthénie Douleurs osseuses (non soulagées par les antalgiques classiques) pouvant aboutir à des fractures ou des compressions vertébrales graves Atteintes rénales Immunodépression avec risque d'infections élevé Risque thrombo-embolique élevé Atteinte neurologique
Conséquences biologiques	Hypercalcémie, pancytopenie, hyperprotidémie, hypercréatininémie, hyperuricémie...
Moyens diagnostics	Prise de sang, prélèvement de moelle osseuse et recueil d'urines Enquête d'imagerie (radiographie, IRM, tomodensitométrie)
Classification du myélome multiple	Critères CRAB Classification ISS Classification de Durie et Salmon Critères de l'IMWG

Tableau destiné aux pharmaciens d'officine récapitulatif de la maladie et des conseils pouvant être dispensés aux patients atteints de myélome multiple (2/4)

	Indications thérapeutiques	Familles pharmaceutiques des médicaments et exemples de molécules	Conseils
TRAITEMENTS DISPENSES A L'OFFICINE	Antalgie	<u>Dérivés non opioïdes</u> : Dafalgan [®] , Doliprane [®] ...	Contre-indications des AINS chez les patients atteints de myélome multiple (risque d'insuffisance rénale)
		<u>Dérivés opioïdes faibles</u> : Topalgic [®] , Ixprim [®] , Codoliprane [®] , Klipal codéine [®] , Lamaline [®] ...	
	Douleurs osseuses et diminution de l'hypercalcémie	<u>Dérivés opioïdes forts</u> : Actiskenan [®] , Skenan [®] LP, Durogésic [®] ...	Médicaments prescrits sur des ordonnances sécurisées et soumis aux règles de prescription des stupéfiants Prévenir le patient des effets secondaires (sommolence, constipation, vomissements, confusion, vertiges...) Prudence en cas de conduite automobile
		<u>Bisphosphonates</u> : Lytos [®] , Clastoban [®] ...	Ne pas s'allonger dans l'heure suivant la prise Décaler la prise d'au moins 2 heures si le patient prend des antiacides ou des médicaments/aliments contenant des ions divalents (aluminium, calcium, fer) Rappeler l'importance d'un suivi dentaire
Anémie	<u>Erythropoïétine humaine recombinante</u> : Eprex [®] , Aranesp [®] ...	Médicaments prescrits sur des ordonnances d'exception (PIH) Conservation au réfrigérateur et à l'abri de la lumière	

Tableau destiné aux pharmaciens d'officine récapitulatif de la maladie et des conseils pouvant être dispensés aux patients atteints de myélome multiple (3/4)

	Indications thérapeutiques	Familles pharmaceutiques des médicaments et exemples de molécules	Conseils
TRAITEMENTS DISPENSES A L'OFFICINE	Insuffisance rénale aigüe	<u>Diurétique de l'anse</u> : Lasilix [®]	Contre-indication d'utilisation des produits de contraste iodés Vigilance en cas de prescription de médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides, diurétiques...) Eviter toutes situations favorisant la déshydratation Boire au minimum 2 litres d'eau/jour en prenant de manière régulière de l'eau alcaline (Vichy [®])
	Infections	<u>Facteurs de croissance hématopoïétiques</u> : Neupogen [®] , Neulasta [®] , Granocyte [®] ... <u>Vaccins</u> : Immunogrip [®] , Vaxigrip [®] , Pneumo 23 [®] ...	Recommander et conseiller la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique En cas de fièvre, conseiller une consultation chez un médecin rapidement (risque de neutropénie élevé) Utilisation de gels hydro-alcooliques dans les lieux publics à haut risque de contamination
	Nausées et vomissements	<u>Antagonistes dopaminergiques</u> : Dompéridone [®] ... <u>Antagoniste sérotoninergique</u> : Zophren [®] <u>Antagoniste des récepteurs NK1</u> : Emend [®]	Rappeler au patient de bien respecter le plan de prise et les horaires de prise (surtout si des séances de chimiothérapie sont prévues)

Tableau destiné aux pharmaciens d'officine récapitulatif de la maladie et des conseils pouvant être dispensés aux patients atteints de myélome multiple (4/4)

	Indications thérapeutiques	Familles pharmaceutiques des médicaments et exemples de molécules	Conseils
TRAITEMENTS DISPENSES A L'OFFICINE	Diarrhées	<u>Dérivé opiacé</u> : Imodium® <u>Anti-sécrétoire</u> : Tiorfan®	Faire un rappel complet des règles hygiéno-diététiques (hydratation suffisante, alimentation adaptée...)
	Constipation	<u>Laxatifs</u> : Transilane®, Forlax®, Lansoyl®, Microlax®...	Faire un rappel complet des règles hygiéno-diététiques (exercice physique dans la mesure du possible, hydratation suffisante, alimentation adaptée...) Déconseiller au maximum les laxatifs stimulants
	Stomatite	Solutions de bicarbonate de sodium 1,4% utilisées en bains de bouche <u>Anesthésique local</u> : Xylocaïne® visqueuse	Réaliser des bains de bouche toutes les 4 heures et garder la solution au moins 30 secondes en bouche Privilégier le froid (effet antalgique) Eviter la consommation d'aliments irritants (durs, croquants, aphotogènes, chauds, acides, épicés) Adapter la texture de l'alimentation Utilisation une brosse à dents extra-souple en nylon
		<u>Anti-fongique</u> (si infection buccale) : Fungizone®	Faire 3 à 4 fois/jour des bains de bouche avec la Fungizone®, à réaliser en dehors des repas
	Dénutrition	<u>Compléments nutritionnels oraux</u> : Delical®, Fresubin®, Fortimel®...	A prendre en dehors des repas Proposer une large gamme de choix, aussi bien au niveau des types de produits (boissons, crèmes desserts, plats, soupes, gâteaux...) que des parfums, pour que le patient ne se lasse pas



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BAILLEUX CAMILLE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02 / 12 / 2016 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : PAULINE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DUBERT

Prénom : Annabelle

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 06.10.2016

Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

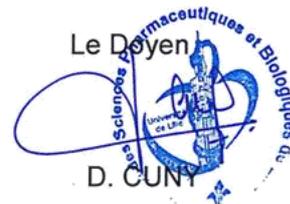
Motif de l'avis défavorable :

Date : 10.10.16

Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016 / 2017

Nom : BAILLEUX
Prénom : CAMILLE

Titre de la thèse : ACTUALITES SUR LE MYELOME MULTIPLE ET CONSEILS A L'OFFICINE

Mots-clés : Myélome multiple, maladie de Kahler, plasmocytose médullaire, immunoglobuline monoclonale, hypercalcémie, Thalidomide, Lénalidomide, Pomalidomide, Bortézomib, Carfilzomib, Elotuzumab, Daratumumab, Panobinostat, Melphalan, bisphosphonates, cellules souches hématopoïétiques.

Résumé : Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable, touchant essentiellement les sujets âgés, et dont l'incidence augmente depuis une dizaine d'années. La maladie est provoquée par une prolifération anormalement élevée de plasmocytes tumoraux dans la moelle osseuse hématopoïétique. Ces cellules synthétisent en quantité trop élevée une immunoglobuline monoclonale responsable de nombreux symptômes se manifestant majoritairement au niveau osseux et rénal. Ces dernières années, de grandes avancées pharmaceutiques et thérapeutiques ont amélioré la prise en charge des malades atteints de myélome multiple et ont permis d'améliorer de manière significative la survie des patients. Néanmoins, la mise en place des protocoles de traitement reste complexe car de multiples combinaisons de molécules peuvent être employées. Le pharmacien d'officine, lorsqu'il rencontre le patient ou son entourage, est en première ligne pour déceler d'éventuels problèmes liés aux traitements ou à l'évolution de la maladie. Il joue un rôle de conseils fondamental auprès de ce type de patients.

Membres du jury :

Président : **M. DINE Thierry**, Professeur de Pharmacie clinique et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Assesseurs : **Mme DUPONT Annabelle**, Professeur d'Hématologie et Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie – Lille 2

M. TAGZIRT Madjid, Maître de conférences en Hématologie – Faculté de Pharmacie – Lille 2

Membre extérieur : **Mme LALY Christelle**, Docteur en Pharmacie – Chauny