

## INFORMATIONS AUX PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE

Le myélome multiple est une forme de cancer qui atteint les plasmocytes. Ceux-ci résident essentiellement dans la moelle osseuse, ce sont les cellules qui produisent normalement les anticorps. Ces cellules spécialisées dérivent des lymphocytes appelés lymphocytes B. Dans le myélome, une seule cellule devient maligne et produit une quantité très importante de cellules identiques, toutes sécrétant la même immunoglobuline. Normalement, les immunoglobulines, présents dans le sang, ont des structures extrêmement variées qui reflètent la variété des cibles infectieuses qu'il peut être nécessaire de combattre. Chez les patients porteurs de myélome, de très grandes quantités d'un seul type d'anticorps sont produit. Cette forme d'anticorps est appelée paraprotéine et est présente dans le sang et ou dans les urines dans à peu près 99 % des cas. Le taux des anticorps normaux est le plus souvent effondré. Cette paraprotéine entraîne une déformation du profil électrophorétique des protéines du sang, appelée "pic monoclonal". Ce pic monoclonal n'est pas synonyme de myélome, car il peut également se voir dans d'autres conditions : pic isolé (pic monoclonal " de signification inconnue"), au cours de la maladie Waldenström (il s'agit alors d'une immunoglobuline de type igM), au cours de la leucémie lymphoïde chronique ou d'autres syndromes prolifératifs ou lymphomes. Les lésions osseuses sont une des caractéristiques du myélome multiple. La destruction osseuse (lacune, fracture spontanée, déminéralisation diffuse) est due à une activation par les cellules du myélome des cellules appelées ostéoclastes, qui détruisent normalement l'os. Ces lésions sont vues sur les radios osseuses et sur l'IRM.

Plus rarement le myélome multiple peut s'accompagner d'hypercalcémie : une augmentation du calcium dans le sang cause une déshydratation et une insuffisance rénale, voire des troubles de la conscience, et finalement des troubles cardiaques qui peuvent entraîner la mort.

Le diagnostic de myélome multiple repose sur la présence d'une paraprotéine (pic monoclonal) dans le sang et/ou les urines, et la présence d'un nombre excessif de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. Les lésions osseuses ne sont pas forcément présente au diagnostic, mais peuvent apparaître au cours de l'évolution.

Ce type de cancer peut être traité par des cures de chimiothérapie, ce qui permet dans la majorité des cas de faire régresser le pic monoclonal. En fonction de l'âge, il est proposé au patient une ou deux autogreffes de cellules souches. Ces traitements ont permis de d'augmenter significativement la durée de vie des patients. Il est par contre très rare de pouvoir parler de guérison dans le myélome.

### QUI EST ATTEINT DE MYÉLOME MULTIPLE

C'est un cancer du sujet âgé. Inconnu chez l'enfant, il apparaît exceptionnellement avant l'âge de 40 ans (2 % des cas) et il augmente continuellement avec l'âge des patients. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Environ 3000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France.

## QUELS SONT LES TYPES DE MYÉLOME MULTIPLE ?

Il peut survenir (20 % des cas) chez une personne suivie pour un pic monoclonal de signification inconnue (MGUS pour Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance). Il s'agit d'un pic monoclonal isolé, découvert lors de bilans systématiques, et dont la fréquence augmente avec l'âge. Le bilan effectué ne montre pas de diminution des immunoglobulines normales, pas de lésion osseuse, pas d'hypercalcémie, la NFS est normale, et enfin l'examen de la moelle osseuse, s'il montre un discret excès de plasmocytes, ne montre pas d'anomalie morphologique de ceux-ci. Les différentes immunoglobulines normalement produites sont les IgM, IgG, IgA, IgD et IgE. La forme la plus fréquente d'immunoglobuline pathologique dans le myélome est IgG suivie de l'IgA, les myélomes à IgD ou IGE sont exceptionnels. Une forme particulière de myélome est dite à "chaînes légères". Il correspond à la sécrétion par les plasmocytes tumoraux d'une partie incomplète de l'immunoglobuline dite "chaînes légères Kappa ou Lambda " sans sécrétion de la chaîne lourde (IgG, IgA, IgD ou IgE). Dans ce dernier cas, il y a peu ou pas de pic monoclonal dans le sang, par contre il existe une hypogammaglobulémie sévère et une protéinurie dans les urines, faite de chaîne Kappa ou Lambda, qui est dénommée protéinurie de "BENCE JONES".

## CAUSES DU MYELOME MULTIPLE

Il n'y a pas de facteur de risque bien défini du myélome multiple. Parmi les causes suspectées figurent l'exposition aux radiations ionisantes, et des expositions à des agents chimiques.

Il n'y a pas de facteur héréditaire dans le myélome ni d'évidence d'excès de cas dans la famille de patient atteint de myélome.

## QUELS SONT LES SIGNES ET SYMPTOMES DU MYELOME MULTIPLE ?

Au moment du diagnostic environ 70 % des patients ont des douleurs osseuses, conduisant à des radiographies, celles-ci permettant de découvrir des lésions osseuses pouvant être responsables de fractures pathologiques (survenant pour un traumatisme minime ou spontanée) ou de tassements vertébraux ; les os les plus souvent touchés sont les vertèbres. Ces lésions vertébrales peuvent être à l'origine d'une compression de la moelle épinière, responsable de paralysie des membres inférieurs (paraplégie), de troubles sensitifs, de rétention d'urine, voire de paraplégie si les lésions siègent au niveau de la colonne cervicale.

Le myélome multiple peut aussi se révéler par les signes de mauvais fonctionnement de la moelle osseuse, dû à un envahissement par les plasmocytes anormaux, tumoraux :

\*Une anémie qui se manifeste par une fatigue et un essoufflement anormal à l'effort.

Plus rarement une hypercalcémie peut être à l'origine d'une déshydratation et de troubles de conscience amenant à faire un bilan sanguin.

Enfin les anomalies de laboratoire peuvent amener au diagnostic : une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), examen peu spécifique mais souvent réalisé comme examen de débrouillage ; elle conduit à faire une électrophorèse des protides sériques, qui permettent la découverte du pic monoclonal.

## COMMENT LE MYÉLOME EST DIAGNOSTIQUÉ

La présentation clinique du myélome est très variée il n'y a pas de signe qui est propre à cette maladie. Certains patients sont totalement asymptomatiques au moment du diagnostic, et seuls des examens biologiques amènent au diagnostic.

Les fractures pathologiques spontanées doivent faire penser à un myélome multiple. Les radiographies de tout le squelette permettent de mettre en évidence les fractures, ou des lacunes "à l'emporte-pièce", ou une déminéralisation diffuse (comme dans l'ostéoporose).

L'électrophorèse des protéides sériques, qui montre le pic monoclonal, et complété par une immunofixation, qui précise le type d'immunoglobuline pathologique ( IgG, IgA, IgD, IgE chaîne légère Kappa ou Lambda), et par la recherche et la quantification de la protéinurie de BENCE JONES.

L'examen du frottis de moelle osseuse montre un excès de plasmocytes, souvent anormaux (de grande taille, avec plusieurs noyaux, avec des nucléoles...). De façon rare, ces plasmocytes peuvent circuler dans le sang (on parle alors de leucémie à plasmocytes).

Une fois le diagnostic confirmé par ces trois examens (électrophorèse des protéides sanguines et urinaires (pic monoclonal), frottis médullaire (excès de plasmocytes anormaux) et radio osseuse), les autres examens sont pratiqués pour juger de la gravité du myélome multiple :

- numération formule sanguine : la présence d'une anémie, d'une baisse des plaquettes ( thrombopénie) et ou d'une baisse des polynucléaires neutrophiles est un signe d'agressivité du myélome.
- une hypercalcémie est également de mauvais pronostic
- le dosage de la créatinine sanguine, reflet de la fonction du rein, permet de détecter une insuffisance rénale, fréquente dans les myélomes multiples à chaîne légère;
- une élévation de la bêta2 micro globuline, est également un élément de mauvais au pronostic.
- L'analyse des chromosomes des plasmocytes de la moelle osseuse est réalisée à la recherche d'une délétion du chromosome 13, facteur de gravité dans le myélome multiple.

## CLASSIFICATION ET STADES DU MYÉLOME MULTIPLE

Comme la plupart des cancers, une classification en stade est utilisée dans le myélome multiple, afin de porter les indications de traitement. Elle témoigne de la quantité de cellules tumorales et de leur agressivité.

Bien qu'assez ancienne, la classification de DURIE et SALMON divise les myélomes en trois stades en fonction de la quantité de paraprotéine produite, du nombre de lésion osseuse, de taux de calcium sanguin et d'insuffisance de production médullaire (hémoglobine et ou plaquettes basses). Une éventuelle atteinte de la fonction rénale ajoute une sous-classification en A (pas d'atteinte rénale) ou B atteinte rénale. (Annexe 1).

À ces trois stades, qui sont toujours d'actualité, deux paramètres de mauvais pronostic ont été ajoutés : une délétion du chromosome 13q dans les plasmocytes (déterminé par le caryotype), et un taux de Bêta 2 microglobuline élevé.

## QUEL EST LE TRAITEMENT DU MYÉLOME ?

### PRINCIPE DE TRAITEMENT

Les patients totalement asymptomatiques, avec un myélome de stade 1 ne sont pas traités. Une surveillance tous les 3 mois de leur bilan biologique et tous les 6 à 12 mois de leur radio du squelette permettra de déterminer le moment de commencer un traitement par chimiothérapie.

La prise en charge du myélome multiple peut se diviser en :

- traitement des conséquences du myélome sur les différents tissus et organes
- traitement du myélome lui même.

Ces deux traitements sont, le plus souvent, associés. Les premiers permettent d'améliorer et de maintenir au mieux la qualité de vie; les deuxièmes visent à contrôler la prolifération des plasmocytes tumoraux, et donc prolonger l'espérance de vie.

### TRAITEMENT SUPPLETIF

Il est indépendant du traitement de fond du myélome, et doit être entrepris à toutes les phases de la maladie .

### FONCTION RENALE

La fonction rénale peut être endommagée pour plusieurs raisons dans le myélome :

- la paraprotéine anormale peut se déposer dans le rein, bloquant les tubules

La déshydratation et l'hypercalcémie peuvent aggraver l'insuffisance rénale. Il est donc conseillé au patient de boire abondamment et d'éviter certains médicaments qui peuvent endommager le rein, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène). En cas d'achat d'anti-douleurs, il est impératif que les patients contrôlent l'absence d'anti-inflammatoire non stéroïdien dans la formule du médicament. En cas de doute ils doivent appeler leur médecin référent.

### HYPERCALCEMIE

Environ 20 % des patients développent une hypercalcémie durant leur myélome. Celle-ci provoque des nausées, des vomissements des urines très abondantes, une constipation et une bouche sèche. Lorsqu'elle est très élevée, l'hypercalcémie provoque des troubles de conscience et des troubles cardiaques.

- Un traitement urgent doit être entrepris avec une hyper hydratation, des biphosphonates et éventuellement des corticoïdes. Ce traitement doit être fait sous haute surveillance à l'hôpital.

### LESIONS OSSEUSES ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR

Une chirurgie orthopédique peut être nécessaire pour prévenir ou réparer des fractures pathologiques des os longs. Une radiothérapie localisée sur la lésion osseuse peut être proposée comme traitement antalgique.

Les biphosphonates participent au contrôle des lésions osseuses dans le myélome. Ils sont donc donnés au long cours dans le cas de lésions osseuses.

Les douleurs osseuses doivent être contrôlées par les antalgiques appropriés, la morphine et ses dérivés étant les plus efficaces.

Les lésions osseuses de la colonne vertébrale peuvent entraîner une compression de la moelle épinière, il s'agit alors d'une **urgence thérapeutique**. La perte de motricité de sensibilité des membres inférieurs, la survenue d'une incontinence ou d'une rétention d'urine, souvent accompagnées de douleurs osseuses rachidiennes doivent amener le patient à consulter en urgence. Un scanner, ou mieux une IRM, permettra d'établir le diagnostic et la localisation exacte de la compression de la moelle épinière. En fonction de localisations et de l'étendue des lésions osseuses le traitement soit peut être la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie comportant de fortes doses de Dexaméthasone. L'anémie ( chute du taux d'hémoglobine dans le sang) est présente dans environ 2/3 des myélomes au diagnostic. Elle peut aussi s'aggraver ou même apparaître sous chimiothérapie. Si c'est le cas, un traitement par érythropoïétine est nécessaire pour maintenir un taux d'hémoglobine au dessus de 10g/dl.

## INFECTIONS

Celles-ci sont particulièrement fréquentes en raison de la baisse des immunoglobulines (anticorps) normales, de la prise fréquente de corticoïdes pendant le traitement, de l'apparition d'une neutropénie (baisse des polynucléaires neutrophiles) dut à la chimiothérapie. Toute fièvre apparaissant chez un patient atteint de myélome doit être considérée comme infectieuse. Si elle résiste à un traitement antibiotique oral, le patient doit être adressé dans le service d'hématologie pour retrouver la cause de cette fièvre. Sont particulièrement à redouter les pneumonies, les septicémies ainsi que les infections dites "opportunistes" (pneumocystose...), surtout après autogreffe. La vaccination antigrippale est recommandée.

## HYPERVISCOSITE

Lorsque le taux de paraprotéine (pic monoclonal) est très élevé, la viscosité du sang augmente et peut conduire à des problèmes circulatoires. Elle se manifeste par des maux de tête, un essoufflement, des troubles visuels, une confusion pouvant aller jusqu'au coma. Cette situation implique, si le patient peut le supporter, un remplacement partiel de son plasma, afin de faire diminuer rapidement la paraprotéine circulante (échanges plasmatiques). L'effet de ces échanges plasmatiques est limité, et ne se justifie que si une chimiothérapie est débutée.

## TRAITEMENT CYTOTOXIQUE

La chimiothérapie a pour but de contrôler la prolifération des cellules myélomateuses. Le traitement est adapté à l'âge et aux conditions physiques du patient, et discuté en comité multidisciplinaire de concertation. Plusieurs types d'association de médicament sont efficace dans le myélome :

- Melphalan (Alkeran)+Prédnisone (cortisone) par voie orale, 4 jours par mois (cure d'Alexanian), le plus souvent bien toléré. Cette association permet un contrôle plus ou moins prolongé de la maladie, avec l'obtention d'un "plateau" de la paraprotéine (il est en effet rare d'observer une disparition complète du pic avec cette association). Le traitement est arrêté lorsque le pic de paraprotéine est stable, et est repris lorsqu'il augmente franchement (plus de 25 %).
- Protocole VAD Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone. Ces 3 médicaments sont donnés en perfusion intraveineuse continue de 4 jours, ce qui nécessite la pose d'une chambre implantable reliée à une voie d'abord veineuse centrale (PAC), et une hospitalisation en hématologie ou à domicile pendant la perfusion. Ce traitement peut entraîner une baisse des polynucléaires transitoires, il est contreindiqué en cas d'insuffisance cardiaque. Il est employé d'emblée chez les personnes pour qui est

programmée une intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En effet ce traitement permet le recueil de cellules souches périphérique après mobilisation de celle-ci par un facteur de croissance granulocytaire ("Granocyte" ou "Neupogène").

### Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Celle-ci est proposée après 3 à 4 cures de polychimiothérapie de type VAD, comme "intensification" du traitement. Elle nécessite un recueil de cellules souches périphériques sanguines, qui s'effectue au décours de la chimiothérapie de type VAD. Si un nombre suffisant de cellules souches (CD34+) sont prélevées, celles-ci sont congelées et seront réinjectées par voie veineuse au patient, qui aura reçu préalablement un "conditionnement", le plus souvent par du Melphalan à fortes doses. Cette autogreffe nécessite environ 4 semaines d'hospitalisation, afin de réaliser la chimiothérapie prégreffe (conditionnement), la transfusion de cellules souches après décongélation, et la surveillance de l'aplasie qui résulte du conditionnement. Il faut une quinzaine de jours pour que les cellules souches réinfusées corrigent l'aplasie. Pendant cette période le patient est à hauts risques infectieux et doit être hospitalisé en milieu protégé. Il peut être pratiqué une ou deux autogreffes en fonction du nombre de cellules souches recueillies et du résultat de la première autogreffe sur le pic monoclonal résiduel. Ces intensifications ont permis un prolongement de la survie des patients atteints de myélome au cours des 10 dernières années; et c'est donc le traitement de référence pour les sujets aptes à supporter ce traitement.

### Allogreffes de moelle de cellules souches

L'allogreffe est rarement pratiquée chez les patients atteints de myélome multiple, essentiellement en raison de la moyenne d'âge des patients atteint de cette immunopathie; Chez les sujets jeunes, elle doit être retenue, sa place devant être discutée au cas par cas. Le développement d'allogreffe avec un conditionnement atténué (non myéloablatif) devrait permettre de proposer cette procédure à des sujets plus âgés.

### Traitement des rechutes et les myélomes réfractaires

Dans la grande majorité des patients n'ayant pas pu avoir d'allogreffe, la rechute est très fréquente après un délais de quelques mois à quelques années. Elle se manifeste par la réapparition du pic monoclonal, dans le sang ou les urines, et justifie la reprise d'un traitement lorsque l'ascension du pic est flagrante, ou si des complications du myélome surviennent (fractures, anémies, hypercalcémie...). Si la rechute est tardive, une chimiothérapie identique a celle qui a permis une rémission prolongée est le plus souvent proposé. Les alternatives thérapeutiques sont la Thalidomide, les fortes doses de Dexaméthasone, et, plus récemment le Velcade.

- Thalidomide : ce médicament empêcherait la génération de néovaisseaux dans la moelle osseuse, et aurait aussi une action directe sur la cellule myélomateuse. Il donne environ 30 % de bonnes réponses chez les patients réfractaires aux traitements usuels. Il a comme effet secondaire principal une fatigue, des troubles sensitifs des extrémités et il augmente le risque de thrombophlébite, surtout s'il est associé à la Cortisone.
- Le Velcade est une nouvelle famille de médicament ("anti protéasome") dont l'efficacité vient d'être prouvée dans les myélomes réfractaires. Il peut être responsable de troubles neurologiques (polynévrite), de fatigue et peut aggraver une anémie et/ou une baisse des plaquettes.

### En résumé

Le myélome multiple est une forme de cancer qui atteint des cellules dérivées de lymphocytes, appelées plasmocytes. Ce sont ces cellules qui sécrètent normalement les anticorps. Ils sont localisés dans la moelle osseuse. Dans le myélome multiple, tous les plasmocytes pathologiques synthétisent une même immunoglobuline, donnant naissance à un pic monoclonal sur l'électrophorèse des protides (paraprotéine). Cette paraprotéine peut également être excrétée dans les urines, et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale. Dans la majorité des cas, le myélome multiple provoque des lésions osseuses, provoquant des tassements vertébraux et des fractures spontanées. Les autres complications majeures sont l'hypercalcémie et l'insuffisance médullaire (anémie avec des plaquettes, baisse des polynucléaires), responsable d'infections graves et d'hémorragie.

Le traitement repose sur la chimiothérapie, qui permet de contrôler pendant un temps plus ou moins long la maladie, sans que l'on puisse parler de guérison. Des progrès importants ont été obtenus par des "intensifications" de chimiothérapies rendues possibles par les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement de chimiothérapie doit toujours s'accompagner d'un bon contrôle de la douleur (lésions osseuses), et de la recalcification osseuse par les biphosphonates (il contrôle aussi une éventuelle hypercalcémie), de la prévention ou traitement de l'insuffisance rénale (boissons abondantes). En cas, d'échappement à la chimiothérapie, des traitements alternes sont proposés (Thalidomide, Velcade).

Annexe I : classification de Durie et Salmon, basée sur une évaluation de la masse tumorale. Elle comprend trois stades et une sous-classification.

### Stade I – Myélome de faible masse tumorale

Tous les critères suivants sont présents :

- 1 – Hémoglobine > 100 g/l
- 2 – Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l)
- 3 – Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé
- 4 – Taux d'Ig monoclonale faible :
  - IgG < 50 g/l
  - IgA < 30 g/l
  - Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 H.

### Stade II – Myélome de masse tumorale intermédiaire

Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III.

### Stade III – Myélome de forte masse tumorale

Présence d'au moins un des critères suivants :

- 1 – Hémoglobine < 8,5 g/dl
- 2 – Calcémie > 120 mg/l (>3 mmol/l)
- 3 – Lésions osseuses multiples ( $\geq 3$ )
- 4 – Taux élevé d'Ig monoclonale :
  - IgG > 70 g/l
  - IgA > 50 g/l
  - Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 H

Sous classification :

Stade A : fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/l ou 180  $\mu$ mol/l)

Stade B : insuffisance rénale (créatininémie = 20 mg/l ou 180  $\mu$ mol/l).