

COLLECTION
**COMPRENDRE
ET AGIR**

Les myélomes multiples

Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**



La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
édite des publications d'information médicale
et scientifique, accessibles à tous. La collection
« Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux
personnes concernées par la maladie et à tous les
acteurs de la lutte contre le cancer.

Ce document participe à la protection de l'environnement.
Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales
et sur papier issu de forêts gérées durablement.



Édition : Mai 2019 – Réimpression : Juin 2022 – Centr'Imprim
Maquette intérieure **NOISE·FR** – Couverture Léa Avril/Fondation ARC

LES MYÉLOMES MULTIPLES

RÉMERCIEMENTS

*Cette brochure
a été réalisée
grâce au concours
du Professeur
Hervé Auet-Loiseau,
médecin à l'Institut
universitaire du cancer
de Toulouse et du
Docteur Benoît Tessoulin,
médecin au centre
hospitalier de Nantes.*

*Les mots soulignés
de pointillés sont définis
dans le lexique.*

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?
4

QU'EST-CE QU'UN MYÉLOME ?
8

LES FACTEURS DE RISQUE
11

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC
13

LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES
17

LES TRAITEMENTS DU MYÉLOME
20

VIVRE AVEC ET APRÈS UN MYÉLOME
26

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE
28

LES CONTACTS
33

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

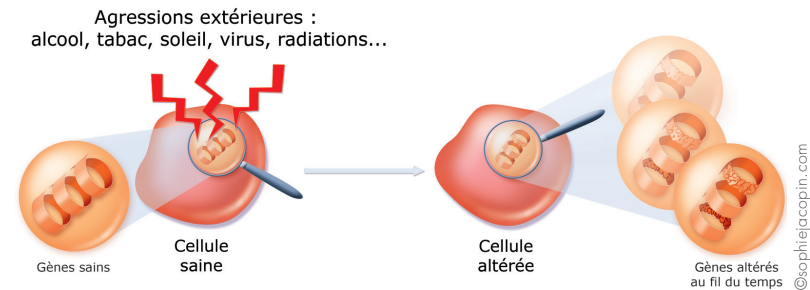
Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

La division cellulaire

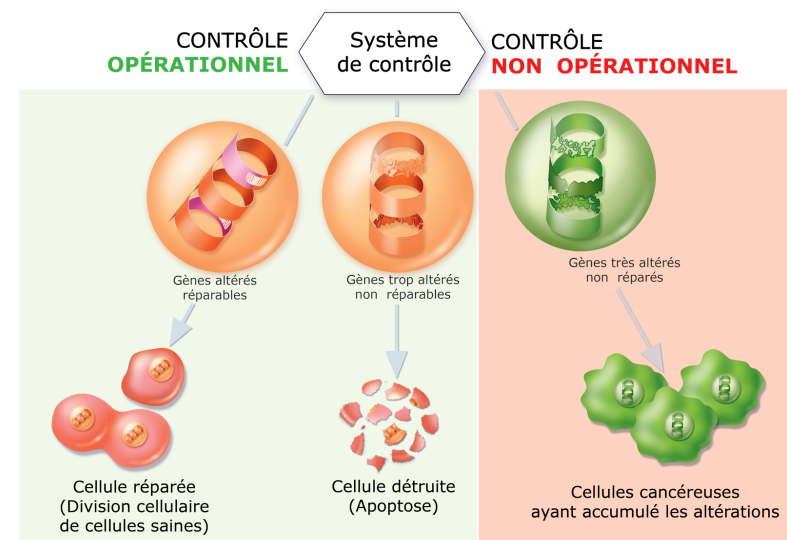
Chaque individu est constitué de près de 50 000 milliards de cellules organisées en tissus (tissu conjonctif, tissu épithélial, tissu nerveux, tissu musculaire) qui vont eux-mêmes former des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...). Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier (par division cellulaire) et d'autres vont mourir. Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes qui agissent ensemble pour « ordonner » aux cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation.

Une orchestration précise qui se dérègle

Une agression extérieure (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...) ou une prédisposition génétique peut être à l'origine d'altérations de l'ADN dont sont composés les gènes. Ces altérations vont parfois conduire à l'apparition de mutations. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.



Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par apoptose. Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement se multiplier de manière incontrôlable, conduisant à la formation d'une tumeur.



QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes.

Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles sont immortelles** : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur ;
- **elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent** : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer.**

C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui conduit la cellule saine à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse.

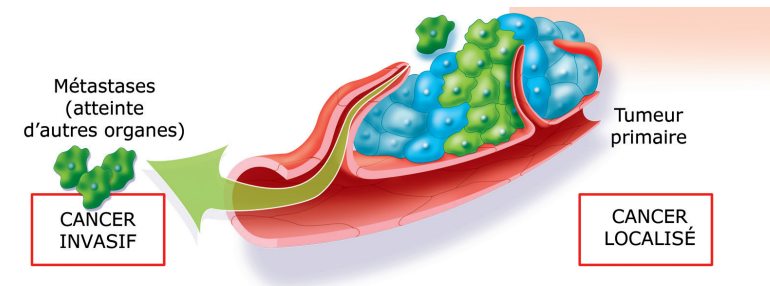
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés qui vont leur permettre de se développer localement. Elles vont finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules tumorales peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer à travers les systèmes sanguin ou lymphatique pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

✚ POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES » DE LA COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR SUR WWW.FONDATION-ARC.ORG

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



QU'EST-CE QU'UN MYÉLOME ?

Le myélome multiple est un cancer qui concerne chaque année 4 000 nouveaux patients en France. Peu connue, cette maladie de la moelle osseuse est due à l'accumulation anormale d'un type de globules blancs, les plasmocytes. On parle indifféremment de myélome multiple, de maladie de Kahler ou encore de myélome.

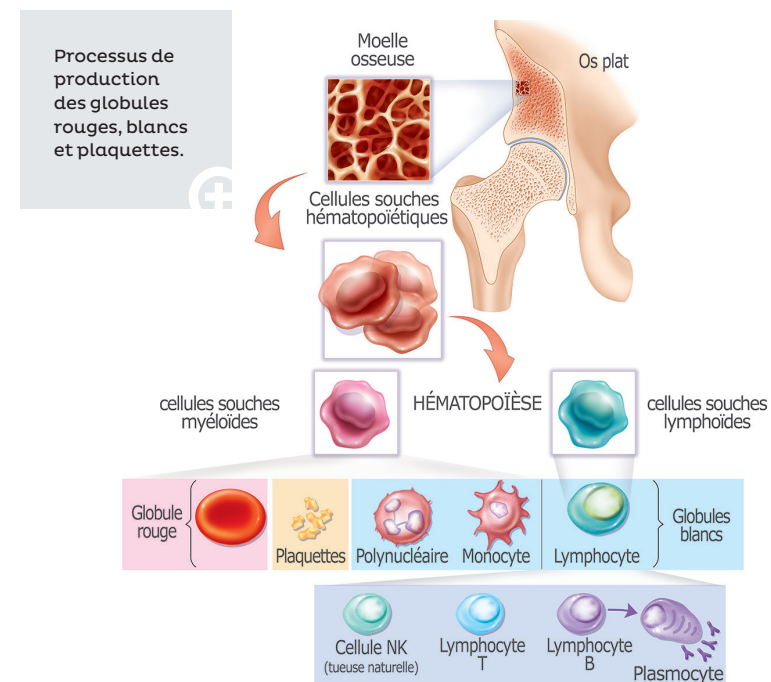
Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

La moelle osseuse est une substance logée à l'intérieur de l'os ; chez l'adulte, on en trouve principalement dans les os plats, à savoir le sternum, les côtes, les vertèbres et les os du bassin. Elle fabrique chaque jour des milliards de cellules appelées cellules souches hématopoïétiques qui donnent naissance aux différentes cellules sanguines. Cette production continue, selon un processus appelé hématopoïèse, permet de remplacer en permanence les cellules sanguines détruites dans notre corps par de nouvelles cellules.

On distingue trois familles de cellules sanguines :

- les globules rouges (ou hématies ou érythrocytes) qui transportent l'oxygène ;
- les globules blancs (ou leucocytes) qui protègent notre organisme des agressions ;
- les plaquettes qui permettent la coagulation du sang.

La moelle osseuse a un rôle vital pour l'organisme. En cas de dysfonctionnement, c'est-à-dire dans le cas de maladies graves du sang (les leucémies par exemple), seule une greffe de moelle osseuse (voir « Les traitements », page 23) permet de restaurer la fonction de la moelle.



Qu'est-ce qu'un plasmocyte ?

Un plasmocyte est un type de globule blanc qui produit des anticorps (aussi appelés « immunoglobulines ») ; ces protéines ont pour mission de détecter les éléments étrangers qui se sont introduits dans l'organisme (virus, bactéries, champignons) et de les neutraliser en recrutant les cellules du système immunitaire.

Qu'est-ce qu'un myélome multiple ?

Lorsque des plasmocytes s'accumulent de façon anormale et incontrôlée, et qu'ils envahissent la moelle osseuse, on parle de myélome. Dans ce cas, les plasmocytes malades qui s'accumulent, stimulent les cellules en charge de la destruction normale de l'os et inhibent les cellules en charge de la formation osseuse, les ostéoblastes ; l'équilibre du renouvellement osseux, qui repose sur une balance entre les mécanismes de destruction et de reconstruction de l'os, est alors rompu. L'os se fragilise, ce qui peut entraîner des

QU'EST-CE QU'UN MYÉLOME ?

fractures. L'envahissement de la moelle osseuse par une quantité anormale de plasmocytes a également pour conséquence une diminution de la production des cellules sanguines saines. On qualifie le myélome de « multiple » car plusieurs localisations osseuses sont atteintes en même temps.

On distingue plusieurs types de myélomes selon le type d'immunoglobulines (Ig) sécrétées par les plasmocytes malades : dans 65 % des cas, ce sont des Ig de type G, dans 20 % des cas des Ig de type A et dans 15 % des cas, ce sont des fragments d'Ig (on parle alors de myélomes à « chaînes légères »).

De nombreuses complications cliniques sont associées au myélome. C'est d'ailleurs leur apparition qui oriente le plus souvent le médecin vers le diagnostic (voir « Les symptômes et le diagnostic », page 13).

LE DON DE MOELLE OSSEUSE

En 2016, 20 571 greffes de moelle osseuse ont été réalisées dans le monde et 967 en France. La greffe (ou transplantation) de moelle d'un individu à un autre individu nécessite des donneurs : en 2016, ils étaient 263 343 inscrits sur le registre français¹. Pour être donneur, il faut remplir trois conditions : être âgé entre 18 et 51 ans, être en bonne santé, accepter une prise de sang et un questionnaire. Pourquoi être donneur ? Les médecins

s'adressent en général à l'entourage proche du malade car celui-ci a une chance sur quatre d'être compatible avec son frère ou sa sœur. Si besoin, ils vont avoir recours aux différents registres dans le monde, car la probabilité d'être compatible entre deux individus pris au hasard est d'une chance sur un million. Plus il y a de donneurs, plus la probabilité de trouver un donneur compatible est grande.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ : WWW.DONDEMOELLEOSSEUSE.FR

1. Chiffres de l'Agence de Biomédecine

LES FACTEURS DE RISQUE

Aujourd'hui, on ne sait pas pourquoi certains plasmocytes deviennent anormaux et se mettent à s'accumuler de façon incontrôlée.

La **gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS en anglais)** précède dans la majorité des cas l'apparition d'un myélome. Découverte le plus souvent fortuitement à l'occasion d'un examen sanguin, ce trouble n'entraîne pas de symptôme visible : il s'agit de la présence de plasmocytes dans la moelle osseuse en quantité anormale. Elle concerne plus de 3 % des personnes âgées de plus de cinquante ans. Sur l'ensemble des patients concernés, seule une petite proportion verra leur GMSI évoluer en myélome et aucun signe ne permet d'identifier les profils à risque. Il n'existe pas à ce jour de traitement de la GMSI. Un suivi est proposé aux personnes concernées.

Selon les résultats de l'étude européenne EPILYMPH², les pesticides auraient un rôle néfaste et seraient le seul facteur de risque avéré.

L'**exposition accidentelle à des radiations ionisantes** à de fortes doses est un facteur de risque suspecté. Cependant, une large étude américaine portant sur les travailleurs de l'industrie nucléaire a montré peu de signes d'associations entre une exposition faible aux rayonnements ionisants et le risque de décès par myélome³.

2. C. Perrotta et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2011;7(1):25-3. Leuraud et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers: an international study. *The Lancet Haematology*, vol 7, issue 2, PE 276-E281, July 2015

LES FACTEURS DE RISQUE

Récemment, une autre piste a également été investiguée par une équipe américaine: la stimulation chronique du système de défense de l'organisme par **des lipides présents dans le sang**⁴ serait, dans un contexte inflammatoire bien particulier, à l'origine du développement d'un myélome.

Il existe de rares **formes familiales**. On constate en effet que dans les familles où un membre est (ou a été) atteint d'un myélome, les autres membres de la famille ont un risque plus élevé d'être touchés. Ceci dit, dans la grande majorité des cas de myélome, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux.



La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) augmente le risque de développer un myélome.

© Altopress / Photodisc / BSI

4. Nair, S. et al : Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma; New England Journal of Medicine; 11 février 2016

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

Le myélome multiple est à l'origine de différents symptômes selon le stade de son évolution et selon les patients. Le plus souvent, les personnes souffrent de douleurs osseuses ou de fractures. Parfois il n'y a pas de signe révélateur et seuls des résultats anormaux à l'issue d'une analyse sanguine de routine peuvent alerter le médecin et l'inciter à prescrire d'autres examens.

La découverte fortuite

Dans 20 % des cas, le myélome multiple est asymptomatique. Dans cette situation ou lorsque la maladie, peu évoluée, n'entraîne pas encore de manifestations physiques, la découverte d'un myélome peut être fortuite avec comme point de départ un bilan sanguin de routine qui révèle des anomalies (voir ci-dessous).

Les signes révélateurs CRAB

Il existe différents signes révélateurs. Le médecin va en rechercher notamment quatre qui constituent les critères CRAB (C = calcium, R = rein, A = anémie et B = bone, os en anglais). Ceux-ci servent en partie à orienter la prise en charge qui consistera à débiter un traitement ou à mettre en place une surveillance active du patient.

Des douleurs osseuses ou fractures peuvent être des symptômes de la maladie.

C POUR HYPERCALCÉMIE

L'hypercalcémie signifie un taux de calcium sanguin anormalement élevé. Elle est liée à une libération excessive de calcium dans le sang lors de la destruction osseuse. Elle est responsable de manifestations telles que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et peut provoquer des troubles cardiaques.

R POUR INSUFFISANCE RÉNALE

Le myélome peut altérer le fonctionnement des reins ; d'une part en raison des anticorps circulant dans le sang qui, lors de la filtration au niveau des reins, peuvent y former un dépôt, et d'autre part en raison du calcium issu de la destruction de l'os qui peut également s'y accumuler. Dans ce cas, la capacité de filtration des reins diminue, entraînant divers troubles assez généraux (fatigue, perte de poids, nausées, démangeaisons). L'insuffisance rénale survient quand les reins ne sont plus capables d'assurer leur rôle, essentiel, d'épuration de l'organisme.

A POUR ANÉMIE

L'anémie, c'est-à-dire un déficit de globules rouges dans le sang, se manifeste par une fatigue importante, un essoufflement et parfois des vertiges. Chez les personnes atteintes d'un myélome, l'anémie est due à une diminution de la production de globules rouges par la moelle osseuse ainsi que celle de la synthèse par le rein d'une hormone appelée érythropoïétine.

B POUR ATTEINTES OSSEUSES

Au début de la maladie, il est courant, mais pas systématique, que la personne ressent des douleurs osseuses, en particulier au niveau de la colonne vertébrale. Des fractures spontanées peuvent survenir. Ces atteintes osseuses sont dues à une fragilisation de l'os. Les tassements de vertèbres peuvent être à l'origine d'une sciatique, qui se manifeste par une douleur vive partant d'une fesse et irradiant vers l'arrière de la jambe, ou d'une cruralgie, dans laquelle la douleur se propage de la hanche au devant de la cuisse jusqu'au genou.

La présence d'au moins l'un de ces quatre signes engendre généralement le début d'une démarche diagnostique.



Le myélogramme permet d'examiner au microscope les cellules de la moelle osseuse, en particulier les plasmocytes. Les résultats permettent de préciser le diagnostic.

Le diagnostic

Le diagnostic repose sur plusieurs examens qui confirment la présence d'un myélome et en précisent ses caractéristiques afin d'orienter, selon l'état de santé global du patient, les décisions thérapeutiques.

- **L'électrophorèse des protéines** permet de mettre en évidence, à partir d'un prélèvement de sang ou d'urine, une présence en trop grande quantité d'un même type d'immunoglobulines ; on parle de « pic monoclonal ».
- **Le dosage dans le sang de la créatinine** permet de savoir si le fonctionnement du rein est altéré.
- **Le myélogramme** est une analyse au microscope des cellules de la moelle osseuse prélevées lors d'une ponction médullaire réalisée dans le sternum ou la crête iliaque. Les plasmocytes sont comptés et leurs caractéristiques observées. Une analyse génétique des plasmocytes complète cet examen afin d'identifier les anomalies génétiques présentes dans les cellules cancéreuses.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

- Différents examens d'imagerie (radiographie du squelette, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du bassin et du rachis, scanner osseux) permettent d'établir un **bilan radiographique du squelette** qui localise de façon la plus exhaustive possible toutes les atteintes osseuses. Des examens d'imagerie complémentaires (tomodensitométrie) peuvent être prescrits, au cas par cas.

Des marqueurs pronostiques

Le taux de β -2 microglobuline, une protéine produite notamment par les plasmocytes, est un marqueur important de l'agressivité de la maladie. Plus il est élevé, plus la maladie est agressive.

Grâce aux progrès en génétique, des modifications au niveau de chromosomes présents dans les noyaux des plasmocytes anormaux peuvent être mises en évidence. Ces altérations chromosomiques, liées à la maladie, peuvent être de différentes natures : des échanges de matériel génétique entre les chromosomes 4 et le 14, une absence du chromosome 13 ou encore des changements au niveau du chromosome 14.

LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES

Le plus souvent, le traitement des symptômes constitue une urgence médicale et il est mis en œuvre au plus vite, avant de commencer le traitement du myélome. Une fois celui-ci initié, les médecins continuent à rester alertes quant à la prévention des complications du myélome.

Le traitement de l'hypercalcémie

Les conséquences, notamment cardiaques, de l'hypercalcémie (l'excès de calcium libéré dans le sang lors de la destruction de l'os) peuvent être telles que le patient doit être hospitalisé en urgence pour être réhydraté par voie intraveineuse. Cette réhydratation permet de diminuer le taux de calcium dans le sang et d'éliminer le surplus de calcium. Un traitement intraveineux avec des bisphosphonates est également administré afin d'empêcher les mécanismes de destruction de l'os à l'origine de l'excès de calcium dans le sang.

Le traitement des infections

Comme le système de défense de l'organisme est affaibli par la maladie, les personnes atteintes d'un myélome sont plus sensibles aux infections. En cas de fièvre, il est important de s'adresser au plus vite à son médecin car le corps se défend moins bien contre les agressions si bien qu'une infection peut s'aggraver plus vite que chez les personnes en bonne santé. Si l'infection est due à une bactérie, un traitement antibiotique peut être administré.

Avant les traitements qui eux-mêmes peuvent altérer le système

immunitaire, le médecin va le plus souvent réaliser une vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque, une bactérie responsable d'infections fréquentes mais potentiellement graves (otites, sinusites, pneumonies, septicémies, méningites). Si le patient n'est pas à jour des vaccins habituels, un rappel peut être également recommandé. La vaccination antigrippale de l'entourage est une mesure efficace pour éviter que le virus soit transmis au malade.

Le traitement de l'anémie

L'anémie, autrement dit une insuffisance de globules rouges dans le sang, est traitée avec des médicaments qui stimulent la production des globules rouges par la moelle osseuse. Parfois, en cas d'anémie sévère, une transfusion sanguine est nécessaire.

Le traitement de l'insuffisance rénale

Traiter l'insuffisance rénale est primordial car les médicaments utilisés pour soigner le myélome doivent être éliminés par les reins. Il est parfois nécessaire de réaliser une dialyse qui permet de filtrer le sang grâce à une machine. Pour prévenir l'insuffisance rénale, il est recommandé de boire beaucoup d'eau (au moins deux litres chaque jour). Le patient doit informer les médecins qu'il est atteint d'un myélome car certains médicaments sont contre-indiqués : c'est le cas notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore de certains antibiotiques. De même, certains produits de contraste iodés utilisés pour des examens d'imagerie font courir un risque d'insuffisance rénale aiguë aux patients atteints de myélome.

Tout au long de la prise en charge, l'équipe médicale reste alerte quant aux complications cliniques que peut induire le myélome.



© Burger / Phanie

La dialyse, qui permet de filtrer le sang grâce à une machine, peut être nécessaire pour traiter l'insuffisance rénale.

Le traitement des lésions osseuses

Pour prévenir et réduire les atteintes osseuses, le médecin prescrit des bisphosphonates, administrés par voie intraveineuse ou orale, qui bloquent les cellules chargées de la destruction de l'os causée par le myélome. En cas de fracture, différentes techniques sont possibles. La plus courante est la cimentoplastie. Elle consiste à introduire grâce à une aiguille, sous anesthésie locale ou générale, du ciment au niveau de la lésion. Cette intervention est pratiquée en cas de fracture d'une ou plusieurs vertèbres. Parfois, cette étape est précédée par l'introduction d'un ballonnet au niveau de la lésion. En gonflant, celui-ci redonne à la vertèbre, affaissée sur elle-même au niveau de la fracture, sa forme initiale. Enfin, des séances de radiothérapie peuvent soulager les douleurs osseuses.

LES TRAITEMENTS DU MYÉLOME

La prise en charge du myélome varie depuis la surveillance avec abstention thérapeutique jusqu'à la greffe de cellules souches. Les traitements du myélome multiple ont beaucoup évolué ces dernières années et l'arrivée de nouveaux médicaments a fait progresser le pronostic de la maladie.

Les options thérapeutiques

Le choix du traitement se fait au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Plusieurs professionnels - biologistes qui ont réalisé les examens biologiques, médecins spécialistes (radiologue, hématologue, radiothérapeute...), infirmière, psychologue... - sont réunis pour étudier le dossier du patient. Différents éléments orientent le choix de la prise en charge : le stade du myélome, les critères CRAB et les trois critères définis par l'IMWG (voir encadré ci-contre) et certaines caractéristiques du patient, comme son âge et son état général. Les facteurs pronostiques, qui évaluent l'agressivité du cancer, sont également pris en compte. Les médecins discutent aussi des essais cliniques en cours pour lesquels le patient pourrait être éligible.

L'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE

Lorsque le myélome n'engendre pas encore de signe clinique ou biologique, on parle de myélome indolent. À ce stade précoce de la maladie, la RCP adopte le plus généralement une stratégie de surveillance avec abstention thérapeutique. En effet, il serait plus dommageable que bénéfique d'exposer le patient à la toxicité des traitements et à leurs effets indésirables, d'autant plus que certains myélomes évoluent très lentement pendant plusieurs années. Toutefois, l'abstention thérapeutique ne signifie pas une absence de prise en charge. Au contraire, le patient est étroitement suivi par l'équipe médicale :

DES CRITÈRES POUR ORIENTER LA PRISE EN CHARGE

Depuis 2016, l'International Myeloma Working Group (le Groupe international de travail sur le myélome) qui rassemble chercheurs et médecins spécialistes du myélome du monde entier, a fixé de nouveaux critères en faveur d'un début de traitement (qui viennent en suppléments des critères CRAB) :

- la présence de plus de 60 % de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse ;
- l'identification à l'IRM d'au moins deux lésions osseuses de plus d'un centimètre ;
- la proportion de certains composés des anticorps par rapport à d'autres (ratio sanguin chaînes légères « kappa » et « lambda » >100).

La présence d'un de ces trois critères, même sans signe CRAB, peut conduire à débiter un traitement.

Source : Kumar S et al, Lancet Oncol. 2016 Aug; 17(8): e328-e346

on parle alors de surveillance active. Le patient doit faire des prises de sang régulières suivies d'un rendez-vous chez le médecin. Celui-ci réalise un bilan de l'état de santé général et recherche des symptômes tels que des douleurs osseuses, de la fatigue... Il s'agit de détecter au plus vite les signes éventuels de progression de la maladie. Le calendrier des visites est personnalisé pour chaque patient ; en général, celles-ci ont lieu tous les trois ou six mois. Des examens d'imagerie peuvent également être prescrits au cas par cas. En cas d'infection ou d'un signe apparu soudainement, il est recommandé de se rendre chez son médecin sans attendre la prochaine visite programmée. En cas de signes de progression de la maladie, une nouvelle RCP est organisée au cours de laquelle la décision de débiter un traitement peut être prise.

TRAITER

L'objectif des traitements actuels du myélome multiple est de contrôler la maladie sur le long terme. Le patient est alors en rémission pour une durée variable, en moyenne de 18 mois à quatre ans, selon le patient et sa maladie.

LES TRAITEMENTS DU MYÉLOME

Les traitements médicamenteux

L'hématologue a recours à différentes molécules administrées le plus souvent en combinaison, soit par voie intraveineuse soit par voie orale. Le traitement comporte également un corticoïde qui, en plus d'une action anti-inflammatoire, a des effets anti-tumoraux. Les traitements médicamenteux peuvent être à l'origine d'effets secondaires connus du médecin. Il ne faut pas hésiter à lui en parler, il saura délivrer des médicaments et/ou des conseils pour les soulager.

Les protocoles évoluent très vite grâce à la recherche. Le médecin s'appuie aujourd'hui à la fois sur des médicaments de chimiothérapie classique mais aussi sur de nouvelles molécules de thérapie innovante.

LES MÉDICAMENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE CLASSIQUE

Utilisés depuis longtemps et très efficaces pour un grand nombre de patients, les molécules de chimiothérapie classique agissent en bloquant les mécanismes de la division cellulaire, incontrôlée au niveau des cellules cancéreuses. Les plus couramment prescrits dans les chimiothérapies du myélome sont le melphalan et le cyclophosphamide. Ils sont administrés par cycles, c'est-à-dire une alternance de phases de traitement et de repos. Le nombre de cycles et les médicaments utilisés sont décidés par l'hématologue en fonction de chaque patient.

LES THÉRAPIES RÉCENTES

Depuis le début des années 2000, le développement de nouvelles thérapies (thérapies ciblées et immunothérapies) a permis de proposer aux patients des protocoles thérapeutiques combinant chimiothérapie classique et molécules innovantes.

Aujourd'hui, les études cliniques se poursuivent (voir « Les espoirs de la recherche », page 28) pour potentialiser leur action.

- **Les médicaments de thérapie ciblée** identifient puis détruisent spécifiquement les cellules cancéreuses. L'hématologue peut ainsi avoir recours à des inhibiteurs du protéasome qui bloquent spécifiquement l'activité du protéasome, un ensemble de protéines indispensable à la survie de la cellule cancéreuse.
- **L'immunothérapie** est actuellement peu utilisée pour les patients atteints de myélomes multiples, les résultats des premières études cliniques n'étant pas concluants. Aujourd'hui, les actuels médicaments d'immunothérapie reposent sur différentes modalités d'action : une première consiste à utiliser les défenses naturelles du patient pour lutter contre les cellules cancéreuses ; la recherche a notamment permis le développement « d'anticorps monoclonaux », des molécules capables de se fixer spécifiquement sur une protéine présente à la surface de la cellule cancéreuse et d'activer ainsi une réaction immunitaire anti-tumorale. Les immunomodulateurs sont d'autres médicaments d'immunothérapie qui ont été développés pour lever les freins d'inhibition et de détournement du système immunitaire mis en place par la tumeur ; l'objectif étant alors de rétablir l'action anti-tumorale des cellules immunitaires.

La greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches, qui concerne en général les patients âgés de moins de 65 ans, inclut un traitement de chimiothérapie à fortes doses. Compte-tenu de l'impact de ce type de protocole sur l'organisme, l'état de santé du patient est primordial. Et si l'équipe médicale considère qu'un patient de plus de 65 ans peut recevoir des doses importantes de chimiothérapie, une greffe de cellules souches pourra lui être proposée.

L'ÂGE, UN CRITÈRE POUR ORIENTER LA PRISE EN CHARGE

Le traitement proposé dépend de l'âge du patient.

Ainsi, la limite d'âge pour bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques a été fixée en France à

65 ans. Mais en pratique, elle peut varier selon l'état général du patient. Ainsi, un patient entre 65 et 70 ans peut quand même être éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

LES TRAITEMENTS DU MYÉLOME

Il a été établi que plus le traitement médicamenteux est intensif, plus la destruction des cellules cancéreuses est efficace. Néanmoins, recourir à une chimiothérapie à fortes doses a des conséquences lourdes pour la moelle osseuse, qui contient des cellules souches donnant naissance aux différentes cellules du sang : les globules blancs, qui luttent contre les infections, les globules rouges qui assurent l'oxygénation des cellules, ainsi que les plaquettes qui permettent une bonne coagulation. Pour limiter le risque de complications (anémie, risque infectieux, hémorragie) liées à la baisse du nombre des cellules sanguines, il est donc nécessaire de réaliser, avant la chimiothérapie dite « intensive », un recueil de cellules souches hématopoïétiques qui aidera la moelle osseuse à se régénérer après la greffe.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une autogreffe. Présentes dans la circulation sanguine, les cellules souches hématopoïétiques sont isolées par cytophérèse, une technique qui permet de séparer les différentes cellules sanguines. Pendant quelques heures, le patient, allongé ou assis, est relié à une machine qui lui prélève du sang et le réinjecte, une fois déchargé de ses cellules souches. Celles-ci sont ensuite congelées. Une fois le traitement terminé, elles sont réinjectées par perfusion dans la circulation sanguine du patient.

Quatre étapes se succèdent en huit mois en général :

1. **Administration d'une première chimiothérapie à doses normales :** c'est le traitement d'induction qui permet de réduire le nombre de cellules cancéreuses. Cette première étape se déroule pendant trois à quatre mois, ce qui correspond à 3 à 5 cycles de chimiothérapie.
2. **Stimulation de la moelle osseuse avec des facteurs de croissance et recueil des cellules souches.** Cette étape dure quelques jours.

3. **Chimiothérapie intensive puis greffe de cellules souches.** Cette étape dure environ trois semaines.

4. **Consolidation.** Cette étape se déroule après une phase de récupération de quelques semaines. Elle consiste en 2 ou 3 cycles de chimiothérapie à doses normales. Ce traitement de consolidation peut être prolongé par un traitement dit d'entretien.

LES ESSAIS CLINIQUES,
UNE OPPORTUNITÉ D'ACCÈS À DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

Un essai clinique est une étape indispensable et obligatoire au développement de nouveaux traitements contre le cancer. Elle permet d'évaluer, chez des malades volontaires, la tolérance et l'efficacité des traitements élaborés et préalablement testés en laboratoire. La participation à un essai clinique (thérapeutique avec de nouveaux médicaments, diagnostic ou de suivi à long terme) peut être proposée à tous les stades de la maladie.

Classiquement, la proposition de participation à un essai est faite au cours de la discussion de concertation pluridisciplinaire. Une première consul-

tation est réalisée par le médecin : pour expliquer l'essai, ses avantages (en particulier l'utilisation de molécules novatrices) mais également ses inconvénients possibles. Après avoir remis un formulaire d'information en plus de l'information orale, et si le patient l'accepte, une procédure d'inclusion est enclenchée qui vérifie que le patient peut participer (« éligibilité ») à cet essai et qu'il a donné son consentement éclairé. La suite est semblable à un suivi classique de n'importe quel traitement, avec certains examens supplémentaires requis dans le protocole et qui auront été notifiés avant de donner le consentement à l'essai.



POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE "PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE EN ONCOLOGIE" DE LA COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR SUR WWW.FONDATION-ARC.ORG

VIVRE AVEC ET APRÈS UN MYÉLOME

Le myélome est une maladie cancéreuse complexe qui peut nécessiter une prise en charge sur plusieurs années ; le patient est ainsi amené à vivre au quotidien avec la maladie, ses symptômes et les effets secondaires des traitements. L'équipe soignante peut alors être l'un des principaux interlocuteurs du patient.

La gestion de la douleur

La grande majorité des patients atteints d'un myélome doit faire face à la douleur, causée par les troubles osseux et les effets secondaires des traitements. La douleur agit à la fois sur le physique et sur le psychisme. Il existe des équipes médicales pluridisciplinaires spécialisées dans sa gestion. L'hématologue peut recommander de se tourner vers l'une d'entre elles afin d'évaluer précisément la douleur et de trouver des moyens pour la soulager.

Les retentissements psychologiques

L'annonce d'un cancer et la mise en route des traitements ont un fort impact sur l'état émotionnel du patient et de son entourage. Dans les cas de myélomes qui ne nécessitent pas de prise en charge médicale, les rendez-vous espacés de plusieurs mois peuvent être source d'une grande anxiété ; pour les patients ayant été traités, la peur d'une rechute peut être particulièrement difficile à gérer au quotidien. Quel que soit le parcours, un soutien psychologique peut être précieux. Celui-ci peut se faire grâce aux actions menées par des associations de malades ayant vécu les mêmes épreuves et en faisant appel à un psychologue formé pour aider les personnes atteintes d'un cancer.

Le suivi médical

Dans le cadre d'une prise en charge fondée sur la surveillance et après les traitements, des visites régulières sont programmées par et avec l'équipe soignante. Ce calendrier de visites et d'examen est fixé par le médecin, en fonction de chaque patient.

Le suivi nutritionnel

La pratique d'une activité physique, pendant la prise en charge de la maladie et après, a des effets bénéfiques sur la qualité de vie ; elle aide à surmonter les effets secondaires physiques et psychologiques des traitements, diminue la fatigue et les troubles du sommeil et améliore la concentration. Aujourd'hui l'activité physique adaptée (APA) peut faire l'objet d'une prescription afin que les patients suivent un programme spécifique à leur maladie et leurs capacités physiques. Une attention toute particulière est également portée à la perte de poids, voire de masse musculaire du patient qui peuvent avoir un impact défavorable sur le pronostic et l'efficacité des traitements.

POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LE LIVRET « À TABLE ! » ET « BOUGEZ ! » DE LA COLLECTION MIEUX VIVRE SUR WWW.FONDATION-ARC.ORG



Des équipes spécialisées dans la prise en charge de la douleur peuvent être sollicitées tout au long de la prise en charge.

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

Depuis plus de dix ans, d'importants progrès ont permis de mieux comprendre la maladie, d'améliorer les traitements et la survie des patients atteints de myélomes. Aujourd'hui, environ 10 à 15 % des patients, dits à « haut risque », n'ont pas encore tiré bénéfice de ces avancées. Les efforts et espoirs de la recherche portent tout particulièrement sur ces patients.

Poursuivre les avancées dans les traitements médicamenteux

ÉLARGIR LA PRESCRIPTION DES THÉRAPIES CIBLÉES

La recherche de nouveaux anticorps monoclonaux qui se fixent spécifiquement sur une protéine présente à la surface de la cellule cancéreuse se poursuit. L'utilisation de ces thérapies ciblées en association, au début de la prise en charge, est en cours d'évaluation, avant même la greffe de cellules souches (voir « Les traitements du myélome », page 20).

L'ESPOIR DES CAR-T CELLS

Les chercheurs ont mis au point une technique qui consiste à injecter au patient ses propres cellules immunitaires (des lymphocytes T) après qu'elles ont été modifiées génétiquement pour reconnaître la tumeur. Chez certains patients atteints de cancers du sang avancés, l'injection de ces cellules appelées « CAR T » (pour *chimeric antigen receptor T cells*) a permis de faire disparaître des cellules cancéreuses jusqu'alors résistantes à tous les traitements classiques. Il y a bon espoir que ces cellules puissent un jour être utilisées pour les patients atteints de myélome multiple pour lesquels les traitements actuels ne sont pas efficaces. Aujourd'hui les chercheurs



© Eric M. / Encre Noire / Fondation ARC / IPBS Toulouse

La communauté scientifique se mobilise pour développer de nouveaux protocoles thérapeutiques.

travaillent à identifier les meilleures cibles situées sur la membrane des cellules cancéreuses, par exemple la protéine BCMA⁵, et tentent d'évaluer la faisabilité de cette thérapie.

Identifier les patients qui vont développer un myélome symptomatique

Le myélome multiple peut être précédé d'un stade pré-tumoral, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). Cette affection, fréquente dans la population générale (>3% après 50 ans), peut

5. Cohen et al. Safety and Efficacy of B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART-BCMA) with Cyclophosphamide Conditioning for Refractory Multiple Myeloma (MM), vol. 130 no. Suppl 1 page 505, Blood, 2017

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

évoluer, vers un myélome multiple indolent, ou un myélome multiple (voir « Les facteurs de risque », page 11). Aujourd'hui on ne sait pas précisément identifier les personnes chez qui la GMSI évoluera en myélome. La recherche de marqueurs sanguins et génétiques des plasmocytes est en cours aux États-Unis (étude PCROWD) et un essai va voir le jour en France en 2019 (CARISMM).

Les patients à haut risque d'évolution sont étroitement surveillés (voir « Les traitements du myélome », page 20) et des essais évaluent la pertinence de débiter un traitement précocement⁶.

Mieux prendre en charge les atteintes rénales

Les atteintes rénales du myélome sont multiples et peuvent contraindre certains patients à être dépendants d'une dialyse dont l'impact sur la qualité de vie et la survie est majeur. Dans le cas spécifique d'une néphropathie à cylindres myélomateux, des protéines produites par le myélome se déposent dans les tubules du rein et les détruisent de manière irréversible. L'enjeu est donc d'intervenir le plus précocement possible pour éliminer ces protéines. Un nouvel appareillage de dialyse composé de membranes de très haute perméabilité a été développé dans cet objectif et a été testé dans le cadre d'une étude française⁷ : 60 % des patients qui ont bénéficié de cette technique ont pu arrêter la dialyse, contre 37,5 % pour des membranes de dialyse classique.

Une étude française a testé
un nouvel appareillage de dialyse en vue d'améliorer
la prise en charge des atteintes rénales.

6. Mateos et al. Lenalidomide plus dexaméthasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30124-3 7. Bridoux et al, Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial ; *JAMA*. 2017 Dec 5;318(21):2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.

LA FONDATION ARC ET LA RECHERCHE SUR LES MYÉLOMES MULTIPLES

La Fondation ARC soutient des projets de recherche visant à mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans l'apparition des myélomes multiples et dans leur évolution. Ces travaux ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces contre ces cancers. Entre 2013 et 2017, 17 projets portant sur les myélomes multiples ont reçu le soutien de la Fondation ARC pour un montant de 1,9 million d'euros.

LE MYÉLOME MULTIPLE : UN CANCER COMPLEXE ET HÉTÉROGÈNE

La prise en charge des myélomes multiples est d'autant plus difficile que ces tumeurs sont particulièrement hétérogènes sans que nous en connaissions les causes et les raisons. Plusieurs projets soutenus par la Fondation ARC se concentrent sur cette diversité et cherchent à découvrir, parmi leurs caractéristiques biologiques, celles qui pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques intéressantes. Une équipe étudiant des molécules d'ARN, qui transportent l'information

génétique au sein de la cellule, a ainsi pu en identifier une nouvelle classe qui jouerait un rôle dans l'initiation et le développement de la maladie et serait impliquée dans sa diversité. D'autres équipes s'intéressent plus particulièrement au fonctionnement de certains myélomes porteurs de mutations spécifiques de gènes tels que P53, BCL-B ou MYC et qui favoriseraient le développement de la maladie.

DÉPASSER LES RÉSIDENCES ET PRÉDIRE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Une autre raison rendant le myélome multiple difficile à soigner est sa grande résistance à la plupart des traitements et tout particulièrement à la radiothérapie, un des traitements principaux de cette maladie. Les chercheurs veulent comprendre ces mécanismes de résistance en identifiant des protéines dont la fonction est modifiée dans les tumeurs et qui pourraient empêcher les cellules tumorales de mourir. En ciblant et bloquant l'action de ces protéines, ils espèrent renforcer l'efficacité des différentes thérapies. Dans le but d'améliorer le traite-





ment des myélomes et la survie des patients, la Fondation ARC soutient également des projets portant sur le développement de nouvelles techniques permettant d'analyser l'ADN des cellules tumorales afin de prédire l'efficacité d'un traitement sur le cancer d'un patient donné. Cette démarche de médecine de précision permettrait de prévenir les résistances potentielles et de proposer au patient le traitement le plus adapté à sa tumeur.

...❖ VERS DE NOUVELLES THÉRAPIES, LE RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Des travaux soutenus par la Fondation ARC visent à comprendre comment mobiliser le système immunitaire du

patient sur le long terme afin de combattre spécifiquement les myélomes. Les chercheurs ont ainsi pu montrer que les cellules tumorales échappaient à leur élimination par le système immunitaire en l'empêchant de les reconnaître. Ils ont donc étudié les mécanismes nécessaires à cette identification et cherchent désormais à rétablir cette fonction afin de restaurer la capacité des cellules immunitaires à détruire les cellules tumorales. Ces travaux devraient contribuer au développement de nouvelles immunothérapies et permettre d'améliorer la prise en charge des patients en complément des traitements actuels de chimiothérapies et de radiothérapies.

LES CONTACTS

Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)

propose un site Internet très complet - informations et conseils - sur le myélome multiple.
www.af3m.org

Institut national du cancer (INCa)

propose un site Internet et des ressources pour informer les malades et leurs proches.
www.e-cancer.fr

Intergroupe francophone du myélome (IFM)

conçoit et met en œuvre les essais cliniques qui font avancer les thérapies, informe les patients, anime un réseau de chercheurs. Il a créé un site à destination des patients.
www.myelome-patients.info

La CAMI Sport & Cancer

accompagne les personnes en traitement ou en rémission d'un cancer, dans des programmes de thérapie sportive dédiés, en ville ou à l'hôpital.
www.sportetcancer.com

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers.



© ERIC M / ENCRE NOIRE / FONDATION ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :
www.fondation-arc.org
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :
01 45 59 59 09 ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :
01 45 59 59 62



La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.

Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie.

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**



Des publications pour vous informer

DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC - www.fondation-arc.org

→ Par mail - publications@fondation-arc.org

→ Par courrier à l'adresse suivante :

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Le cancer colorectal
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule

- Les cancers professionnels
- Les leucémies de l'adulte
- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par chimiothérapie

Le lexique

Anticorps monoclonal

Médicament anticancéreux qui cible une partie spécifique des cellules anormales.

Bisphosphonates

Médicaments utilisés dans les maladies osseuses ou les anomalies de calcium dans le sang. Ils agissent en bloquant les cellules responsables de la destruction normale de l'os.

Chromosomes

Présents dans le noyau des cellules animales et végétales, les chromosomes portent le matériel génétique. Chaque cellule humaine comporte 23 paires de chromosomes.

Électrophorèse des protéines

Technique qui consiste à faire migrer des protéines sur un gel pour les séparer.

Essai clinique

Un essai clinique est une étape indispensable et obligatoire au développement de nouveaux traitements contre le cancer. Elle permet d'évaluer, chez des malades volontaires, la tolérance et l'efficacité des traitements élaborés et préalablement testés en laboratoire.

Facteur de croissance

Substance permettant de stimuler la prolifération des cellules. Par exemple, les facteurs de croissance hématopoïétiques stimulent la fabrication des cellules sanguines.

Hématologue

Médecin spécialiste des maladies du sang et des organes qui le fabriquent ou en contiennent (moelle osseuse).

