

COLLECTION
**COMPRENDRE
ET AGIR**

Les myélomes multiples

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



Information pour les lecteurs

Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur les myélomes multiples, sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus/aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.

Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.

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 : OCTOBRE 2023 - IMPRESSION : MARS 2024 - CENTR'IMPRIM




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 : parvenir un jour à 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.**

Les myélomes multiples

REMERCIEMENTS

Cette brochure a été mise à jour grâce au concours du Professeur Hervé Avet-Loiseau, médecin à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse.

Afin de ne pas alourdir le texte de ce guide, nous avons employé le masculin comme genre neutre, pour désigner aussi bien les femmes que les hommes.

Les mots soulignés de pointillés sont définis dans le lexique.

Qu'est-ce qu'un cancer?

2

Qu'est-ce qu'un myélome?

7

Les facteurs de risque

11

Les symptômes et le diagnostic

13

Le traitement des symptômes

16

Les traitements du myélome

20

Vivre avec et après la maladie

29

Les espoirs de la recherche

32

Les contacts

39

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.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissu conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux...) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux...). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie

d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5% des cas.

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors 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 devenir

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

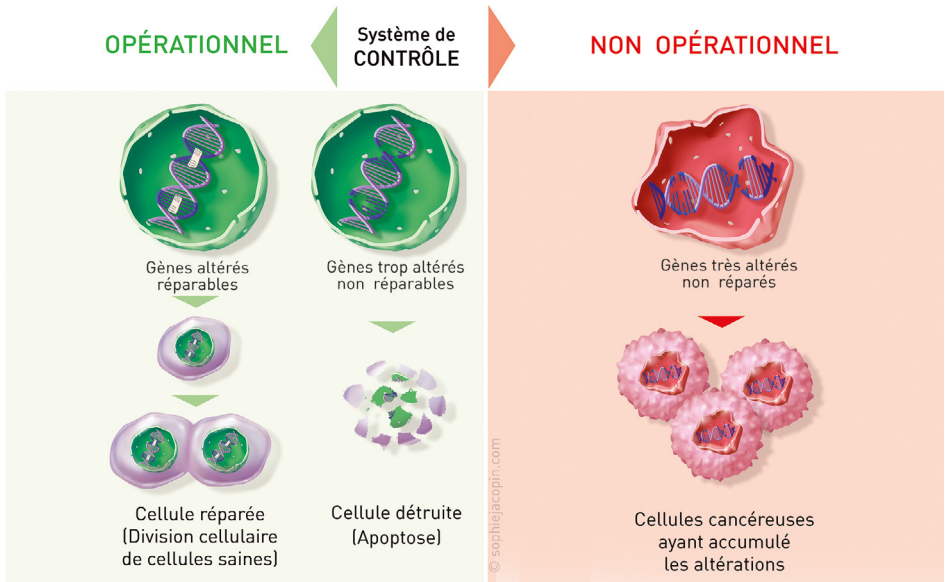
incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

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

Quelle est la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ?

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en

détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases. Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin... Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.



Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

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

- **elles se multiplient activement**, sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **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 s'accumulent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales** : 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 néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

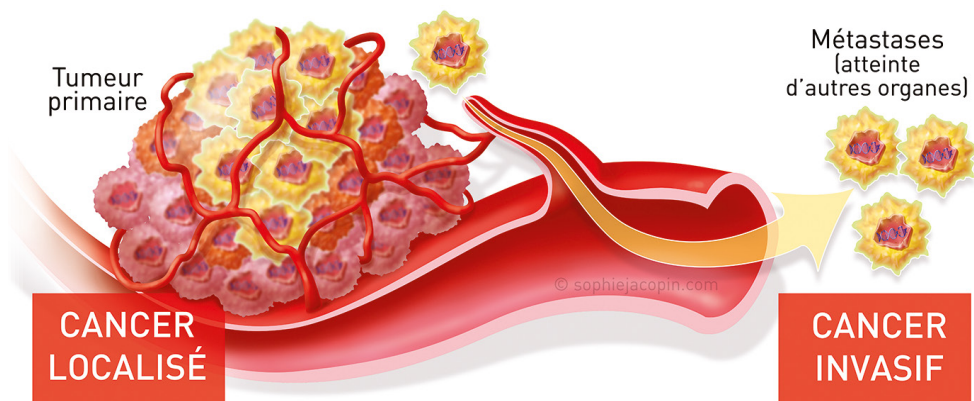
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent 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 cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment 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 »

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 plus de 5 000 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 de myélome multiple mais aussi de maladie de Kahler ou encore simplement de myélome. Dans la plupart des cas, la maladie tend à devenir chronique avec la succession fréquente de plusieurs phases de rémissions et de rechutes.

Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

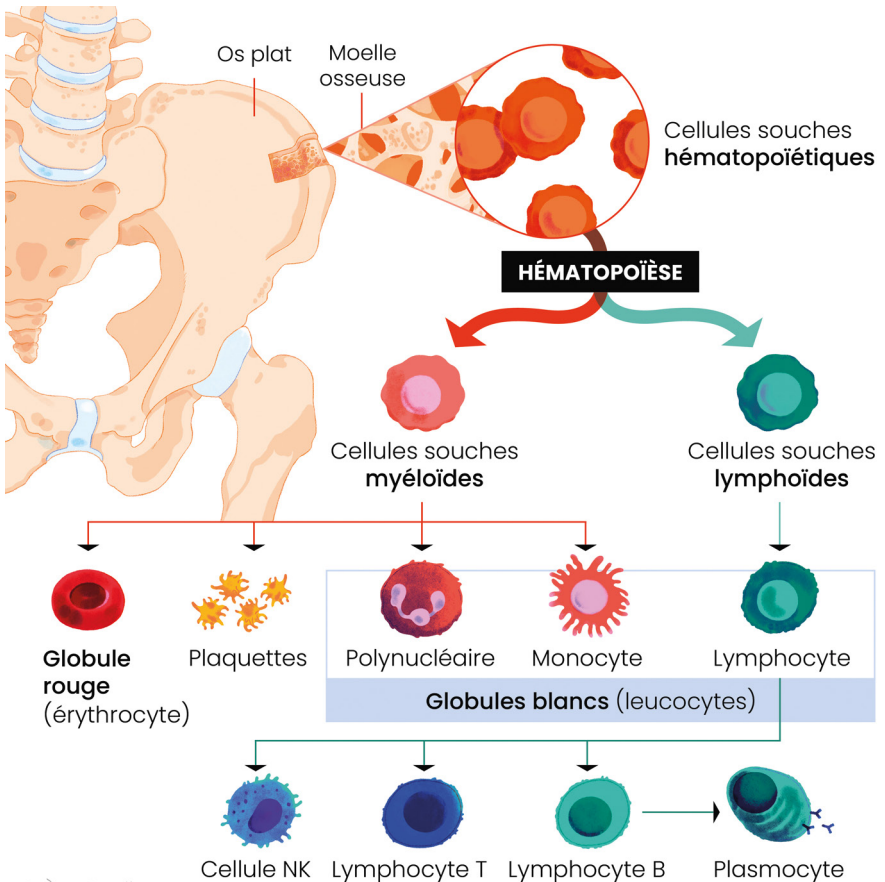
La moelle osseuse est une substance logée à l'intérieur de l'os ; chez l'adulte, on en trouve principalement dans les os plats, à savoir le sternum, les côtes, les vertèbres et les os du bassin. Elle fabrique chaque jour des milliards de cellules appelées « cellules souches hématopoïétiques », qui donnent 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), dont le rôle principal est de transporter l'oxygène ;
- les globules blancs (ou leucocytes), dont le rôle principal est de protéger notre organisme des agressions ;
- les plaquettes, dont le rôle principal est la coagulation du sang.

QU'EST-CE QU'UN MYÉLOME ?

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 permet de restaurer la fonction de la moelle (voir « Les traitements du myélome », page 20).



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 qu'ils envahissent la moelle osseuse, on parle de myélome. Dans ce cas, les plasmocytes malades stimulent les cellules en charge de la destruction normale de l'os, les ostéoclastes, 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 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).

On qualifie le myélome de « multiple » **car plusieurs localisations osseuses sont atteintes en même temps.**

Le myélome multiple en chiffres

Le myélome est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation. En 2023, on estime à 6 487 le nombre de nouveaux cas de myélome multiple par an en France, dont 55 % chez l'homme. Cela représente environ 2 % de l'ensemble des cancers. Le pic d'incidence se situe autour de 72 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme.

Les dernières années ont été marquées par de réels progrès thérapeutiques qui ont permis d'augmenter le taux de survie à 5 ans de plus de 20 % entre 1995 et 2020. Il est estimé à 60 % en moyenne mais dépend beaucoup de l'âge au diagnostic ; il est d'environ 80 % pour les personnes de 50 ans contre 42 % pour celles de 80 ans.

Les facteurs de risque

Aujourd'hui, il est encore difficile de dire pourquoi certains plasmocytes deviennent anormaux et se mettent à s'accumuler de façon incontrôlée ; c'est un enjeu majeur de la recherche pour les années à venir.

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS)

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est un trouble qui n'entraîne pas de symptôme visible, mais se caractérise par la présence de plasmocytes dans la moelle osseuse en quantité anormale. Elle précède dans la majorité des cas l'apparition d'un myélome et est découverte le plus souvent fortuitement à l'occasion d'un examen sanguin. La GMSI est présente chez 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 EPILYMPH¹, les pesticides joueraient un rôle néfaste et seraient le seul facteur de risque avéré. En effet, selon une étude récente², la prévalence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée serait deux fois supérieure chez des agriculteurs par rapport à celle de la population générale.

1. C. Perrotta et al. Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2011;7(1):25

2. Agriculture et hémopathies malignes chez l'adulte Quel rôle des expositions professionnelles aux pesticides? Amandine Busson, Anne-Claire Gac, Bérengère Gruson, Matthieu Meryet-Figuière, Isabelle Baldi, Séverine Tual, Pierre Lebaillly, *Revue Médecine/sciences* 2020; 36 (hors-série n° 1) : 16-22.

L'exposition accidentelle à des radiations ionisantes à de fortes doses

C'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.

Les lysolipides LGL1

Une autre piste est la stimulation chronique du système de défense de l'organisme par des **lipides présents dans le sang**⁴ appelés lysolipides LGL1. Ce phénomène favoriserait la perte de contrôle des plasmocytes et serait, dans un contexte inflammatoire bien particulier, à l'origine du développement d'un myélome.

Le facteur génétique

Il existe de très rares formes familiales. On constate en effet que dans certaines familles où un membre est (ou a été) atteint d'un myélome, d'autres cas peuvent être détectés. Cela dit, dans la grande majorité des cas de myélome, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux.

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

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 malades 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 cependant 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.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

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 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.
- Différents examens d'imagerie (radiographie du squelette, imagerie par résonance magnétique ou 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 progresse rapidement.

Des anomalies chromosomiques détectables dans les plasmocytes anormaux peuvent également servir à évaluer le pronostic. C'est particulièrement le cas de la délétion du **chromosome 17** amputé d'une partie de son matériel génétique, qui est associée à une plus grande agressivité du cancer.

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. Si l'infection est due à une bactérie, un traitement antibiotique peut être administré.



Avant les traitements, le médecin va le plus souvent réaliser une vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque.

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 anti-grippale 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 le patient prend un certain nombre de médicaments dont on sait qu'ils sont naturellement éliminés par les reins. Une mauvaise élimination peut accroître leur toxicité et le risque d'effets indésirables. 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 au moins deux litres d'eau chaque jour. Le patient doit informer les médecins qu'il est atteint d'un myélome car il existe des médicaments contre-indiqués : c'est le cas, notamment, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore de certains antibiotiques. De même, quelques produits de contraste iodés utilisés pour des examens d'imagerie font courir un risque d'insuffisance rénale aiguë aux patients atteints de myélome.

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 pour traiter les lésions osseuses 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.

Le traitement des symptômes constitue une urgence médicale et il est mis en oeuvre avant même de commencer le traitement du myélome.



© istock / wsfurlan



Traiter l'insuffisance rénale est primordial. Il est parfois nécessaire de réaliser une dialyse qui permet de filtrer le sang grâce à une machine.

Les traitements du myélome

L'hématologue a à sa disposition plusieurs types de médicaments administrés le plus souvent en combinaison, soit par voie intraveineuse soit par voie orale : des chimiothérapies, des thérapies ciblées, des immunothérapies. Un corticoïde est souvent prescrit en plus pour son action anti-inflammatoire et ses effets anti-tumoraux. Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est pratiquée de façon quasiment systématique chez les personnes de moins de 65 ans ou plus en l'absence de comorbidité. Ces traitements 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 traitements à disposition

LES THÉRAPIES CIBLÉES

Ces médicaments détruisent spécifiquement les cellules cancéreuses.

- Les **immunomodulateurs ou IMiD** (lénalidomide, pomalidomide), administrés par voie orale et bien tolérés, ont un effet direct anti-tumoral en bloquant la croissance et la multiplication des plasmocytes anormaux. Actuellement, le lénalidomide est largement prescrit après une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour réduire le risque de rechute.
- Les **inhibiteurs du protéasome** (bortezomib par voie sous-cutanée, carfilzomib par voie intraveineuse, ixazomib par voie orale), bloquent spécifiquement l'activité du protéasome, un ensemble de protéines

indispensable à la survie de la cellule cancéreuse. Ces traitements sont prescrits après une rechute et sont le plus souvent bien tolérés.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR THÉRAPIES CIBLÉES »

LES IMMUNOTHÉRAPIES

Il existe également des **traitements d'immunothérapie** qui stimulent les défenses immunitaires naturelles du patient pour lutter contre les cellules cancéreuses, notamment en levant des freins imposés par la tumeur.

- Un **anticorps monoclonal anti-CD38** (daratumumab) stimule l'immunité anti-tumorale et a également une action directe sur les cellules cancéreuses. En bloquant la molécule CD38 exprimée à la surface de cellules immunosuppressives (qui réduisent l'efficacité de l'immunité anti-tumorale), ainsi qu'à la surface des cellules cancéreuses, il élimine ces deux types de cellules à la fois. Il active également d'autres mécanismes anti-tumoraux dépendants de différentes molécules de l'immunité. Il peut être indiqué en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches (voir ci-dessous) ou en cas de rechute.
- Les **anticorps bispécifiques** (teclistamab, elranatamab) sont disponibles en accès compassionnel chez des patients au stade de la cinquième rechute. Ces médicaments reconnaissent deux types cellulaires à la fois et les rapprochent pour faciliter l'élimination des cellules tumorales. En l'occurrence, ils reconnaissent la protéine BCMA sur les plasmocytes anormaux et la protéine CD3 sur les lymphocytes T, qui se retrouvent ainsi en contact. La survie sans progression est d'environ un an. Toutefois, ces médicaments exposent à un risque important d'infection sévère et nécessitent donc une grande vigilance en cas de fièvre ou de contact avec une personne malade.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR IMMUNOTHÉRAPIE »

- En outre, plusieurs projets en cours portent sur le développement d'un traitement d'immunothérapie reposant sur une association de thérapie génique et cellulaire : les cellules CAR-T (pour *Chimeric Antigen Receptor - T*; voir page 34).

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR CELLULES CAR-T »

LES CHIMIOTHÉRAPIES

Très efficaces, les molécules de chimiothérapie classique agissent en bloquant les mécanismes de la division cellulaire, incontrôlée au niveau des cellules cancéreuses. Les plus couramment prescrites dans le myélome sont le melphalan et le cyclophosphamide. Ces médicaments 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. En raison de l'arrivée de nombreuses thérapies ciblées et immunothérapies mieux tolérées, la chimiothérapie est moins utilisée qu'autrefois mais elle reste précieuse en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance à un autre traitement. En outre, elle est indispensable dans le cadre de l'autogreffe.

 POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR CHIMIOTHÉRAPIE »

L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques concerne en général les patients âgés de moins de 65 ans. Elle implique 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. 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. 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 présente 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 de l'organisme, 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 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. 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 transfusion dans la circulation sanguine du patient.

En amont de la cytaphérèse, une étape de stimulation de la moelle osseuse à l'aide de facteurs de croissance est nécessaire. Elle dure quelques jours et permet d'augmenter la quantité de cellules souches récoltées dans le sang.



POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR GREFFE DE MOELLE OSSEUSE »

La prise en charge

La prise en charge du myélome dépend de nombreux facteurs : l'agressivité du cancer, l'âge et l'état de santé du patient. Pour certains, elle reposera sur une surveillance seule, pour d'autres sur une greffe de cellules souches ou encore sur un traitement par thérapies ciblées ou immunothérapies. Les traitements du myélome multiple ont beaucoup évolué ces dernières années et ont fait progresser le pronostic de la maladie.

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 plus de dix ans, selon le patient et sa maladie. 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, etc. -, infirmier, psychologue, etc.) 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 page 24), certaines caractéristiques du patient, comme son âge et son état général ou encore la découverte d'anomalies génétiques renseignant sur l'agressivité du cancer. 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.

Des critères pour orienter la prise en charge

L'International Myeloma Working Group (IMWG, le Groupe international de travail sur le myélome) qui rassemble chercheurs et médecins spécialistes du myélome du monde entier, a fixé les critères en faveur d'un début de traitement (qui viennent en supplément 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 entre chaînes légères « kappa » et « lambda » >100).

En l'absence de ces trois critères, le myélome est dit « indolent » car il n'engendre pas encore de signe clinique ou biologique. Une approche de surveillance sans traitement d'emblée est alors recommandée. En revanche, la présence d'un seul de ces trois critères conduit à débiter un traitement⁵.

5. L'objectif des traitements actuels du myélome multiple est de contrôler la maladie sur le long terme.

L'objectif des traitements actuels du myélome multiple est de **contrôler la maladie sur le long terme**.



Le choix du traitement se fait au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

MYÉLOME INDOLENT : ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE AVEC SURVEILLANCE

Lorsque le myélome est dit « indolent », c'est à dire qu'il n'entraîne pas de signe clinique ou biologique, la RCP adopte le plus généralement une stratégie de surveillance avec abstention thérapeutique. À ce stade de la maladie, prendre le risque d'exposer le patient à la toxicité des traitements et à leurs effets indésirables n'est pas justifié médicalement, car 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 : on parle alors de surveillance active. Le patient doit faire des prises de sang et analyses d'urines 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, etc. 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 d'en informer l'équipe médicale sans attendre la prochaine visite programmée.


En cas de signes de progression de la maladie, une nouvelle RCP sera organisée au cours de laquelle la décision de débiter un traitement pourra être prise.

L'AUTOGREFFE, CRITÈRE ESSENTIEL DE PRISE EN CHARGE

Les stratégies thérapeutiques employées varient selon que le patient est éligible ou non à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez les sujets de 65 ans ou moins ou qui ne présentent pas d'autres problèmes de santé que le cancer, le traitement se déroule généralement en quatre étapes :

- un **traitement d'induction** est proposé d'emblée. Il associe généralement deux thérapies ciblées, une immunothérapie et un corticoïde : bortézomib, lénalidomide daratumumab et dexaméthasone. Cette première étape se déroule pendant quatre à six mois. L'objectif est de réduire le nombre de cellules cancéreuses avant la greffe ;
- une **chimiothérapie à forte dose** à base de melphalan suivie d'une **autogreffe** de cellules souches hématopoïétiques ;
- une **phase de consolidation** se déroule après une période de récupération de quelques semaines. Elle consiste en 2 ou 3 cycles de chimiothérapie à doses normales. Il s'écoule généralement huit mois environ entre la phase d'induction et celle de consolidation ;
- un **traitement d'entretien** à base de lénalidomide est ensuite proposé après l'autogreffe. Il a pour but de retarder la rechute. Le lénalidomide est prescrit pendant deux à trois ans selon la tolérance au traitement. Cette prescription s'accompagne de visites de contrôle trimestrielles.

Lorsque le myélome n'entraîne pas de signe clinique ou biologique, **la RCP adopte le plus généralement une stratégie de surveillance avec abstention thérapeutique.**





© istock / FatCamera

EN CAS DE NON-ÉLIGIBILITÉ À L'AUTOGREFFE

Pour les patients non éligibles à l'autogreffe, généralement âgés de plus de 65 ans ou présentant des comorbidités cardiaques, hépatiques ou encore rénales, plusieurs traitements de référence peuvent être proposés. Ils consistent en plusieurs cycles d'une association de médicaments incluant au moins une thérapie ciblée en combinaison avec un glucocorticoïde destiné à améliorer l'effet du traitement et à réduire la douleur liée au cancer. L'association la plus courante est daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone.

TRAITEMENT DE LA RECHUTE

Plusieurs aspects sont pris en compte lors de la sélection du traitement après rechute, notamment l'âge, la fonction rénale, le profil d'effets secondaires, les traitements antérieurs et les comorbidités. Pour les patients jeunes, on peut reprendre le traitement d'induction, mais souvent le choix se porte sur des thérapies ciblées de seconde génération (carfilzomib, ixazomib, pomalidomide) plus puissantes ou sur une deuxième autogreffe. Afin d'obtenir une meilleure réponse, les traitements reposent généralement sur l'association de trois médicaments complémentaires. Chez les patients plus âgés, il est recommandé de changer de classe médicamenteuse.

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. Elle permet d'évaluer, chez des malades volontaires, la tolérance et l'efficacité des traitements ou combinaisons de traitements. 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 et n'entraîne pas de perte de chance pour le patient, voire peut lui permettre de bénéficier d'un traitement plus efficace. Classiquement, la proposition de participation à un essai est faite au cours de la discussion de concertation pluridisciplinaire. Une première consultation 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 l'éligibilité du patient à cet essai et assure 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 »

Vivre avec et après la maladie

Le myélome est une maladie cancéreuse complexe qui nécessite 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.

Différents soins de supports destinés à soulager la douleur, favoriser la tolérance aux traitements et améliorer la qualité de vie sur les plans physique, psychologique et social peuvent être mis en place par l'équipe soignante. Ils font appel à différentes compétences : spécialiste de la douleur, rhumatologue, radiologue, assistant social, diététicien, psychologue, psychiatre, kinésithérapeute, socio-esthéticien, etc.

Le risque d'infection grave

Chez les patients atteints de myélome multiple, le système immunitaire est fortement perturbé. La prolifération anormale de plasmocytes provoque la production d'un anticorps très majoritaire aux dépens de la diversité nécessaire pour faire face aux nombreux agents infectieux. En outre, l'invasion de la moelle osseuse perturbe la production de certaines cellules immunitaires. Face à ces anomalies, le risque d'infection grave est augmenté et des précautions particulières sont demandées au patient et à son entourage : lavage des mains régulier, port du masque en cas de symptômes chez un proche ou encore cures d'antibiotiques si nécessaire.

La gestion de la douleur

La grande majorité des patients atteints d'un myélome doit faire face à des douleurs, le plus souvent causées 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.



POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LE LIVRET « APAISER LES DOULEURS DU CANCER »

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 crainte d'une rechute peut être particulièrement difficile à gérer au quotidien. Quel que soit le parcours, un soutien psychologique est précieux. Celui-ci peut se faire grâce aux actions menées par des associations de malades ayant vécu les mêmes épreuves ou en faisant appel à un psycho-oncologue formé pour aider les personnes atteintes d'un cancer.

Il existe des équipes médicales pluridisciplinaires spécialisées dans la gestion de la douleur pour les myélomes; **l'hématologue peut recommander de se tourner vers l'une d'entre elles afin de trouver des moyens pour la soulager.**



Afin d'obtenir un soutien psychologique, les personnes atteintes de cancer peuvent faire appel à un psycho-oncologue.

Activité physique et alimentation

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. En outre, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur la densité et la solidité osseuse mais cette hypothèse n'est pas encore vérifiée et fait l'objet de recherches. 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 LES LIVRETS « À TABLE ! » ET « BOUGEZ ! »

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. Toutefois, 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 le développement de nouvelles stratégies de traitement pour ces patients.

Mieux comprendre l'évolution des myélomes indolents

L'IMWG propose des critères précis permettant de classer des myélomes comme indolents. Toutefois, l'histoire naturelle et le risque de progression de ces myélomes sont mal connus et doivent être évalués pour optimiser la prise en charge des patients. C'est le but de l'étude CARRISMM promue par l'Intergroupe francophone du myélome. Ce projet a pour but de décrire plus précisément le paysage des myélomes indolents en étudiant l'impact pronostique de certains facteurs biologiques et radiologiques (taux d'immunoglobulines, de cellules anormales dans la moelle osseuse, anomalies IRM...) et en recherchant de nouveaux facteurs prédictifs de la progression de ces myélomes indolents (anomalies génétiques et immunitaires notamment). Les résultats devraient aider à évaluer le risque de progression à cinq ans et à établir de nouvelles recommandations de prise en charge.



© Marie-Eve BROUET / Fondation ARC

Les efforts et espoirs de la recherche portent tout particulièrement sur le développement de nouvelles stratégies de traitement **pour les patients dits à « haut risque ».**

Optimiser les traitements

La recherche de nouvelles thérapies ciblées plus efficaces et mieux tolérées se poursuit. En parallèle, un grand nombre d'essais cliniques est en cours pour tester des médicaments aux différents stades de la maladie. Ils incluent des médicaments de différentes classes thérapeutiques notamment le pomalidomide, lenalidomide, daratumumab ou encore benlatamab. Par ailleurs des chercheurs tentent de prédire la réponse aux traitements afin de réduire leur toxicité et d'éviter des traitements inutiles.

Face à la diversité de plus en plus importante de traitements innovants, la question pour les médecins est et sera de savoir quel choix faire en priorité. Au centre de cancérologie de Toulouse, un programme consiste à identifier les anomalies moléculaires des cellules de myélomes, depuis le diagnostic et pendant toute l'évolution de la maladie, et à les mettre en lien avec la situation clinique des patients. En utilisant différentes techniques d'analyse des caractéristiques des cellules de myélomes (puces à ADN, séquençage à haut débit), l'équipe espère identifier de nouvelles anomalies prédictives de l'effet des différents traitements.

L'espoir des cellules CAR-T

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 travaillent à identifier les meilleures cibles situées sur la membrane des cellules cancéreuses, par exemple la protéine BCMA, et tentent d'évaluer la

faisabilité de cette thérapie. Des essais cliniques ont lieu à l'étranger. En France, l'accès aux cellules CAR-T se déploie progressivement avec une quarantaine de centres accrédités pour l'utilisation de ces traitements.

D'autres traitements d'immunothérapie

Un important travail de caractérisation des cellules immunitaires localisées à proximité de la tumeur, dans son « micro-environnement », au sein de la moelle osseuse. À partir des résultats de ces analyses, de nouvelles approches visant à moduler l'action du système immunitaire seront proposées et testées sur des modèles expérimentaux.

Mieux prendre en charge les atteintes rénales

Les atteintes rénales du myélome sont nombreuses 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 française⁶ : 60% des patients qui ont bénéficié de cette technique ont pu arrêter la dialyse, contre 37,5% pour des membranes de dialyse classique.

6. Bricdoux 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 équipes de recherche qui travaillent afin de mieux comprendre comment se développent les myélomes multiples, d'identifier des leviers à activer pour améliorer l'efficacité des thérapies existantes ou pour mettre au point de nouvelles stratégies de traitement. De 2018 à 2023, 20 projets de recherche portant sur les myélomes multiples ont reçu le soutien de la Fondation ARC, pour un montant total de 3,8 millions d'euros.

→ MIEUX COMPRENDRE LE DÉVELOPPEMENT DES MYÉLOMES MULTIPLES

De nombreux projets soutenus par la Fondation ARC s'intéressent aux mécanismes qui sous-tendent le développement de la maladie. L'un des projets que nous soutenons se focalise par exemple sur l'impact d'une défaillance dans un mécanisme cellulaire de surveillance des ARN, observée dans les cellules cancéreuses des myélomes multiples. L'enjeu est de comprendre l'effet de cette anomalie sur l'instabilité génomique des cellules et, potentiellement, sur d'autres aspects de la biologie du myélome. Les résultats de cette équipe pourraient offrir de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques et dégager de nouvelles perspectives de stratégies thérapeutiques.

D'autres projets de recherche se penchent sur le génome des cellules de myélome, pour décrire les modifications qui surviennent dans l'organisation en trois dimensions de l'ADN au sein du noyau des cellules. Ces modifications seraient en effet associées à la transformation cancéreuse des plasmocytes, à l'origine du développement d'un myélome.

Enfin, des travaux questionnent le rôle de facteurs susceptibles d'augmenter le risque de développer un myélome multiple. Une équipe

d'épidémiologistes et de médecins en santé publique s'intéresse ainsi au poids des pesticides sur la survenue et la mortalité de certains cancers, dans des populations de professionnels qui ont été exposés au chlordécone entre 1973 et 1993 dans les bananeraies des Antilles françaises.

→ MIEUX ANTICIPER LES RÉPONSES AUX TRAITEMENTS

Pour optimiser l'usage des nombreux traitements existants, plusieurs équipes soutenues par la Fondation ARC s'attachent à décrire le plus précisément possible les caractéristiques moléculaires des cellules cancéreuses, aux premiers temps du diagnostic comme à la suite des différentes lignes de traitement ; l'objectif étant d'identifier des mécanismes qui déterminent la réponse aux différentes thérapies et d'établir des critères fiables pour administrer le meilleur traitement au bon moment à chaque patient.

Des chercheurs s'intéressent aussi aux caractéristiques du microenvironnement dans lequel évoluent les cellules cancéreuses, et notamment la composante immunitaire de celui-ci. Ce contexte contribue en effet, autant que les cellules cancéreuses elles-mêmes, à la réponse aux traitements, d'autant plus quand il s'agit d'immunothérapies.

À ces fins, plusieurs projets s'appuient sur l'analyse de la plus grande banque d'échantillons de myélomes multiples au monde, créée et perpétuellement enrichie par des équipes de médecins et de chercheurs toulousains que nous soutenons.

Enfin, une équipe a initié un important programme de recherches visant à identifier des marqueurs permettant de prédire la réponse des patients atteints de myélome et traités par des anticorps bispécifiques.

→ METTRE AU POINT DE NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Si les options thérapeutiques sont nombreuses face aux myélomes multiples – et obtiennent des résultats significatifs –, elles ne permettent pour l’instant de parler de guérison que dans certains cas seulement. En ce sens, certains travaux visent à faire émerger de nouvelles pistes d’immunothérapies. C’est le cas, notamment, d’une stratégie qui ciblerait la protéine CD39, impliquée dans le métabolisme de certaines cellules immunitaires importantes pour lutter contre les myélomes.

Dans une autre équipe, c’est encore une piste liée au métabolisme qui est explorée, dans laquelle la protéine CD39 pourrait d’ailleurs aussi être impliquée. Dans ce cas, les chercheurs s’intéressent à la production d’adénosine dans le microenvironnement du myélome et à son effet sur l’immunité anti-tumorale. Les investigations sont encore fondamentales mais l’objectif est bien de développer et d’évaluer des molécules capables d’interférer avec ce nouveau point de contrôle immunitaire qui n’a encore jamais été exploité.

Enfin, une équipe s’intéresse à des mécanismes de mort cellulaire programmée qui sont altérés dans les cellules de myélome multiple et met ainsi au point des molécules de thérapie ciblée qui pourraient être capables de les restaurer.

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.

www.myelome.fr

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





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
- Les cancers colorectaux
- 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 aiguës de l'adulte

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

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par cellules CAR-T
- Soigner un cancer par chimiothérapie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées

LE LEXIQUE

Anticorps monoclonal

Médicament anti-cancéreux qui cible une partie spécifique des cellules anormales.

Bisphosphonate

Médicament utilisé pour le traitement des maladies osseuses ou les anomalies de calcium dans le sang. Il agit en bloquant les cellules responsables de la destruction normale de l'os.

Cellule souche hématopoïétique

Cellule présente dans la moelle osseuse à partir de laquelle se forment toutes les cellules du sang.

Chromosome

Présent dans le noyau des cellules animales et végétales, le chromosome porte le matériel génétique. Chaque cellule humaine comporte 23 paires de chromosomes.

Créatinine

Déchet produit par l'organisme résultant de la dégradation naturelle d'une protéine musculaire.

Cytaphérèse

Technique de prélèvement sanguin permettant de filtrer le sang instantanément pour conserver uniquement certains éléments d'intérêt (globules blancs, globules rouges, plaquettes, cellules souches...), les autres étant réinjectés immédiatement au donneur.

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).

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Technique d'imagerie mettant en œuvre un champ magnétique et permettant de donner des images détaillées selon des plans de coupe successifs.

Indolent (« myélome indolent »)

Un myélome multiple est dit indolent lorsqu'il est asymptomatique, c'est-à-dire qu'il n'engendre aucun symptôme.