



## Pour en savoir plus...

par le Professeur Jean-Paul Femand

Service d'Immuno-Hématologie de l'hôpital Saint-Louis

### Qu'est-ce que le myélome ?

Pour nous défendre contre les microbes, notre système immunitaire fabrique et renouvelle en permanence des protéines appelées « anticorps » ou « immunoglobulines » (Ig). Toutes ont une partie « crochet » leur permettant de se fixer sur un éventuel agent infectieux pour en faciliter l'élimination. Chaque Ig a un crochet différent et l'ensemble constitue un véritable bouclier de protection qui nous permet de nous défendre pratiquement contre n'importe quel agresseur.

Les anticorps sont produits par un ensemble de cellules spécialisées. Chacune d'elles produit un seul anticorps pendant quelques semaines puis disparaît pour laisser la place à la suivante. Ce système, en constant renouvellement, est susceptible d'accident : comme illustré dans la bande dessinée, une des cellules productrices d'anticorps peut devenir anormale et, au lieu de disparaître, se multiplier à l'identique, formant un clone. L'anticorps produit par le clone est appelé **Ig monoclonale**.

La présence d'une Ig monoclonale définit ce que l'on appelle une **gammopathie monoclonale**. Souvent, il ne s'agit que d'une anomalie biologique qui reste paisible et ne nécessite qu'une surveillance. Parfois, la cellule anormale est agressive et produit un clone malin qui envahit et détériore l'environnement où il se situe. La principale de ces maladies liées à la transformation d'une cellule productrice d'anticorps en une cellule tumorale est le **myélome**. Dans ce cas,

la cellule maligne est un plasmocyte qui se développe dans la moelle osseuse où il gêne la fabrication des cellules du sang, particulièrement des globules rouges, bloque le travail des autres cellules du système immunitaire et entraîne la destruction de l'environnement osseux, tout en continuant à produire l'Ig monoclonale qui le caractérise.

### Quelles sont les causes du myélome ?

La population des cellules productrices d'anticorps de chacun de nous est probablement régulièrement le siège d'accidents. Heureusement, dans l'immense majorité des cas, ils ne sont pas viables ou sont éliminés par un système de surveillance. Ils seraient plus fréquents chez certains, alors que, chez d'autres, le système de surveillance pourrait être moins efficace, du fait de facteurs de prédisposition génétique encore inconnus. Il y a, en effet, un peu plus de gammopathie familiale que ne le voudrait le hasard. Un autre argument est la distribution selon l'origine ethnique, les gammopathies étant plus fréquentes chez les personnes d'origine africaine, et plus rares chez les asiatiques par rapport aux caucasiens.

Aux facteurs de prédisposition génétique se surajoutent des **facteurs d'environnement**. La seule certitude est le caractère favorisant de l'exposition à une irradiation, bien



Tu ne devrais pas prendre ces douleurs à la légère. Pourquoi ne vas-tu pas voir notre médecin? En plus, je trouve, qu'en ce moment, tu as une mine de papier mâché.



montré par l'étude des populations japonaises victimes de la bombe atomique. Un rôle du benzène, un moment envisagé, est peu probable. Par contre, la fréquence un peu accrue des gammopathies au sein des professions agricoles peut suggérer le rôle d'engrais ou de pesticides.

Les gammopathies sont un peu plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Surtout, leur incidence augmente avec l'âge pour concerner un peu moins d'une personne sur quinze de plus de 70 ans et presque une personne sur dix de plus de 90 ans. Heureusement, dans la majorité des cas, il s'agit uniquement d'une anomalie biologique appelée **gammopathie monoclonale « de signification indéterminée »** pour traduire un risque d'évolution vers un myélome (ou vers une autre gammopathie authentiquement maligne). Ce risque est faible (de l'ordre d'1 % par an) et surtout aléatoire, c'est-à-dire qu'il n'augmente pas avec le temps. À l'inverse, des études rétrospectives, notamment menées chez des vétérans de l'armée américaine, montrent que la quasi-totalité des myélomes est précédée d'une gammopathie monoclonale « de signification indéterminée », parfois reconnue, le plus souvent non décelée.

### Quels sont les différents types de myélome ?

En dehors du « crochet » qui est propre à chacune d'elles, les Ig ont des parties communes qui permettent de distinguer des familles différentes, appelées IgG, IgA, IgM, IgE ou IgD. En plus, chaque Ig est constituée

de deux chaînes « légères », dont il existe deux types, kappa ou lambda. Le clone anormal définissant toute gammopathie peut produire une IgG kappa, une IgG lambda, une IgA kappa ou lambda... et il existe donc des myélomes IgG kappa, IgG lambda...

Certains clones anormaux ne sécrètent que la chaîne légère de l'Ig qu'ils produisent. Ils caractérisent les myélomes « à chaîne légère » qui sont ceux qui comportent le plus de risque de complications rénales.

Les progrès de la biologie moléculaire, c'est-à-dire de l'étude des gènes des cellules, permettent de mieux comprendre les mécanismes à l'origine du développement du clone anormal et de son évolution vers la cellule agressive, maligne qui définit le myélome. Ces mécanismes ne sont pas univoques et il n'y a pas un seul myélome mais plusieurs types de myélomes différents. Ainsi, par exemple, il y a les myélomes où le plasmocyte tumoral a trop de chromosomes (« hyperdiploïdie ») et ceux où il présente un échange (« translocation ») entre le chromosome numéro 14 (principal siège des gènes des Ig) et un autre chromosome, avec plusieurs partenaires possibles [myélomes avec translocation (4,14), avec t(11,14)...]. Ces myélomes n'ont pas tous la même évolution et on peut espérer que, dans l'avenir, ils pourront être traités de façon adaptée au mode de développement propre à chacun d'eux.

Compte tenu des examens qu'a fait faire votre médecin traitant, il faut maintenant réaliser un myélogramme.



Pour votre mal de dos, il ne faut pas prendre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il y a un risque pour vos reins. Je vais un peu renforcer le traitement que vous a prescrit votre médecin.



### Quels sont les symptômes du myélome ?

Comme l'illustre l'histoire du héros de la bande dessinée, le myélome entraîne deux grands types de symptômes : une fatigabilité anormale et un essoufflement à l'effort, dus à une anémie, et des douleurs osseuses, souvent du dos et du thorax, mal calmées par les antalgiques simples, gênant le sommeil, habituellement liées au tassement d'une vertèbre ou à une fracture de côte.

En dehors de ses conséquences sur l'os et sur le fonctionnement de la moelle osseuse, le développement du clone anormal entraîne une diminution de l'efficacité du système immunitaire. Il y a donc, dans cette maladie, un risque élevé d'infections, en particulier pulmonaires et dues à certaines bactéries comme le pneumocoque.

Le myélome peut également entraîner une insuffisance rénale. Celle-ci est le plus souvent due à la précipitation dans les reins d'une partie de l'Ig monoclonale (la chaîne légère). Elle est habituellement de survenue brutale et favorisée par une déshydratation (liée à des troubles digestifs ou à une infection avec fièvre...) ou par la prise de certains médicaments. Parmi ceux-ci, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont importants à connaître car souvent prescrits en traitement de douleurs osseuses.

Un excès de calcium dans le sang (hypercalcémie), conséquence des lésions osseuses, est une autre circonstance fréquemment associée à la survenue d'une atteinte rénale. Il entraîne en effet des troubles digestifs, un besoin de boire et d'uriner abondamment susceptible de provoquer déshydratation puis insuffisance rénale.

Le myélome peut être découvert par des examens systématiques, alors qu'il n'entraîne pas encore de symptômes gênants la vie du malade. Le plus souvent, c'est une augmentation de la

vitesse de sédimentation non due à une inflammation qui conduit à faire une électrophorèse des protéines du sérum découvrant l'Ig monoclonale. Même si, dans la grande majorité des cas, cette situation témoigne d'une gammopathie monoclonale « de signification indéterminée », elle peut révéler un myélome. Dans ce cas, il ne s'agit pas obligatoirement d'un myélome « avéré », nécessitant la mise en place rapide d'une chimiothérapie. Il peut s'agir d'un myélome « indolent » ne nécessitant, comme les gammopathies « de signification indéterminée », que d'une surveillance épisodique et qui peut rester paisible de façon très prolongée.

### Quels sont les examens nécessaires au diagnostic de myélome ?

Le diagnostic du myélome nécessite des examens biologiques, des radiographies (ou un scanner) du squelette et un myélogramme.

Les examens biologiques étudient les protéines du sérum et des urines, tout particulièrement les Ig :

— L'examen essentiel est l'électrophorèse qui, dans la majorité des cas, décèle un « pic », lié à la présence de l'Ig monoclonale. L'immunofixation précise que

L'examen qu'on va te faire est entièrement justifié. Ne t'inquiète pas, je suis avec toi.



Compte tenu de votre âge, 58 ans, on considère que la meilleure façon d'avoir une rémission, la plus longue possible, est un traitement intensif avec autogreffe.



Le myélogramme consiste en une aspiration de la moelle, le plus souvent effectuée par ponction de l'os du sternum. Il montre des plasmocytes en trop grand nombre et d'allure anormale, qui produisent tous la même Ig, l'Ig monoclonale. Les anomalies

celle-ci est une IgG ou une IgA et qu'elle porte des chaînes légères kappa ou lambda.

— La recherche de protéines dans les urines montre une quantité plus ou moins importante de chaînes légères (protéinurie dite « de Bence Jones »). Dans le myélome à chaînes légères, l'électrophorèse du sérum ne montre habituellement pas de « pic » mais une diminution de l'ensemble des Ig (« hypogammaglobulinémie »).

— Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum est surtout utile au diagnostic des myélomes qui produisent peu d'Ig monoclonale (myélome pauci-sécrétant) et lorsqu'on suspecte que la chaîne légère pourrait se déposer dans les tissus sous forme d'une substance que l'on appelle l'amylose.

— La production des cellules sanguines est principalement appréciée par la numération formule sanguine avec compte des plaquettes et le fonctionnement des reins par un dosage de créatininémie. La calcémie doit être mesurée, car susceptible d'être augmentée en cas de destruction osseuse importante.

— D'autres examens biologiques peuvent aider à évaluer le degré d'activité de la maladie. Le principal est le dosage d'une petite protéine présente dans le sérum, la bêta-2 microglobuline.

Les radiographies ou scanners du squelette, recherchent des zones de destruction au niveau des os plats (crâne, bassin), des vertèbres, des côtes et des os longs. Ces « lésions lytiques » s'associent à une déminéralisation globale. La fragilisation qui en résulte explique la fréquence des tassements de vertèbres et d'autres fractures. Un examen par résonance magnétique (IRM) des vertèbres et, éventuellement, du bassin est souvent demandé. Il est indispensable lorsqu'on soupçonne une compression de la moelle épinière ou des racines des nerfs qui sont au contact de la colonne vertébrale et qui peuvent être infiltrées par des cellules anormales venant d'elle.

de clone anormal peuvent être caractérisées par des techniques de biologie moléculaire. Même si elle peut aider à apprécier le degré d'activité de la maladie, la détermination du type moléculaire du myélome n'est pas indispensable au diagnostic.

### Quels sont les traitements du myélome ?

Les médicaments actuels du myélome sont de trois types : les Alkylants, les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs (IMiDs). Même s'ils cherchent tous à éliminer les plasmocytes tumoraux qui caractérisent la maladie, aucun n'agit que sur les cellules anormales, d'où des effets « secondaires ». Les cellules de l'organisme les plus fragiles sont celles de la moelle osseuse, expliquant une fréquente diminution de production des cellules du sang avec anémie, baisse des globules blancs augmentant le risque d'infection et baisse des plaquettes favorisant la survenue d'hémorragies.

Chaque médicament a, en plus, des effets secondaires propres. Certains peuvent entraîner des sensations désagréables qui débutent souvent au niveau de la plante des pieds et sont liées à une atteinte des nerfs périphériques (neuropathie). D'autres exposent au risque d'obstruction d'une veine (phlébite).

Les chimiothérapies actuellement utilisées en traitement du myélome associent un

ou deux représentants des trois familles à un corticoïde. En plus d'être antitumoral, les dérivés de la cortisone ont d'autres effets bénéfiques, notamment anti-inflammatoires et antidouleur. Leurs effets secondaires sont dominés par les risques d'infection, de prise de poids, de diabète et de conséquences de leurs effets « dopants » (agitation, insomnie...).

Il va mal, il est fatigué, il souffre... Alors il appelle les Forces d'Intervention Médicales. On lui donne des médicaments... qui vont agir... Pour faire en sorte que la moelle osseuse puisse reprendre son travail.





À partir d'aujourd'hui, vous êtes en convalescence. Allez à votre rythme. Ne faites pas d'excès. Reprenez doucement une alimentation normale. Faites des marches, un peu de kiné, refaites du muscle, tout ça très tranquillement... Chaque jour un peu plus...

L'organisation des séquences de chimiothérapie dépend de l'âge des malades :

- Comme illustré par la bande dessinée, un traitement intensif avec autogreffe précédé d'étapes d'induction et de mobilisation et suivi d'une consolidation est le traitement de référence actuel du myélome des patients jeunes. La limite d'âge habituellement retenue est de 65 ans.

- Chez les malades plus âgés, le rapport bénéfice-risque d'un traitement intensif est incertain. Le traitement utilise des chimiothérapies « classiques », associant les différents médicaments dans des séquences effectuées à intervalle régulier, dont la répétition est de plus en plus efficace et de mieux en mieux tolérée.

Qu'elles soient intensives ou classiques, les chimiothérapies du myélome permettent de plus en plus souvent d'obtenir une rémission. Elles représentent le moyen le plus efficace pour limiter les conséquences de la maladie et permettre aux malades d'avoir la meilleure qualité de vie possible. Avant l'obtention de la rémis-

sion, les soins « de support » sont essentiels. Ils incluent la prise en charge de la douleur, des infections, de l'anémie et des complications rénales de la maladie. Ils incluent, également, la prévention de la destruction osseuse qu'entraîne le développement anormal des plasmocytes tumoraux dans la moelle, par des médicaments « ostéo-protecteurs », les bisphosphonates.

### La bande dessinée parle beaucoup d'espoir. Qu'en est-il ?

Le développement des traitements intensifs puis, depuis la fin des années 2000, la possibilité d'utiliser deux nouvelles classes de médicaments (les IMiDs et les inhibiteurs du protéasome) ont permis d'énormes progrès. Aujourd'hui, une rémission est obtenue chez la grande majorité des malades, souvent d'excellente qualité, permettant le retour à une vie en tout point normale.

Malgré cela, il n'est pas encore possible de parler de guérison. En effet, même lorsque les traitements entraînent la disparition de tous les symptômes et que l'Ig monoclonale n'est plus décelable (rémission apparemment complète), l'évolution est marquée par la survenue, après un délai variable, d'une rechute. Heureusement, la durée des rémissions est de plus en plus longue et elles peuvent être suivies de la reprise d'un puis d'autres traitements efficaces. Ainsi, le myélome est pratiquement devenu une maladie « chronique », marquée par des rémissions de plus en plus fréquentes et de plus en

plus longues avec, au total, une nette amélioration de l'espérance et de la qualité de la vie.



Alors ? Les blancs ont gagné contre les noirs ?

Mission remplie, mon cher Abel. Je vous félicite !

Ce n'est pas moi qu'il faut féliciter, c'est mes soldats docteurs.





Malgré ces progrès, le myélome doit encore être considéré comme une maladie maligne incurable. Pour l'avenir, il y a des raisons d'être optimiste. La première est le développement, déjà bien avancé, de nouveaux IMiDs et de nouveaux inhibiteurs du protéasome, plus efficaces, mieux tolérés et plus faciles à prendre que leurs prédécesseurs. En plus, les représentants de nouvelles « classes » de médicaments, agissant différemment des autres, sont déjà en cours d'évaluation avec, pour certains, des résultats très prometteurs.

Un autre facteur d'optimisme est la réactivité de la recherche clinique consacrée au myélome, indispensable à l'évaluation des nouveaux médicaments et à l'optimisation de leur utilisation. Elle a récemment permis de valider des moyens très performants pour mesurer la quantité de cellules tumorales laissée par les traitements (maladie résiduelle), dont l'utilisation « en routine » va probablement être très utile pour régler la durée des chimiothérapies.

Le myélome a toujours été un modèle de recherche « fondamentale » très étudié. L'étude de l'ensemble des gènes des plasmocytes tumoraux, aujourd'hui permise par les progrès de la biologie moléculaire, confirme l'hétérogénéité de la maladie. Elle laisse espérer une meilleure identification des différentes formes de myélome, qui permettrait de proposer des stratégies de traitement adaptées à chacune d'elles.

La bande dessinée a donc raison de parler d'espoir, à la fois pour ceux qui font actuellement face à la maladie et pour l'avenir. Les recherches fondamentale et clinique, la mise au point de nouveaux médicaments et de nouvelles approches thérapeutiques ont déjà permis une énorme amélioration de l'espérance et de la qualité de la vie des malades. Pour demain, les progrès en cours laissent espérer que pourrait bientôt être obtenue la guérison au moins de certains myélomes.



L'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) a été créée en septembre 2007 par 27 personnes atteintes de myélome et leurs proches. Elle a adhéré à l'AMR en 2011.

Elle regroupe aujourd'hui plus de 1 500 adhérents et 100 bénévoles.

Reconnue avec un agrément ministériel depuis 2012, l'AF3M se mobilise pour celles et ceux qui sont concernés par cette maladie, (directement ou indirectement).

Ainsi, l'AF3M s'est donnée pour missions :

- ▶ d'apporter aide et soutien aux malades, de les représenter, de les informer et de les éduquer, notamment au travers d'une journée nationale d'information organisée simultanément chaque année dans 25 villes.
- ▶ de promouvoir les partenariats, d'être interlocuteur des autorités sanitaires,
- ▶ de soutenir et encourager la recherche notamment au travers du projet essais cliniques et d'un appel à projets.

Elle agit avec son conseil d'administration, son bureau, son réseau de responsables régionaux et de contacts locaux, et son comité scientifique, tous bénévoles.

Consulter le site [www.af3m.org](http://www.af3m.org)