

Soins de support dans la prise en charge du myélome multiple

Dr M Macro

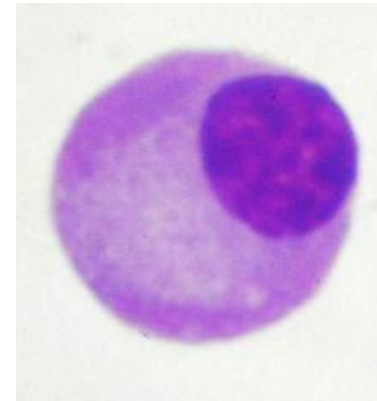
IHBN- CHU Caen

8 octobre 2020

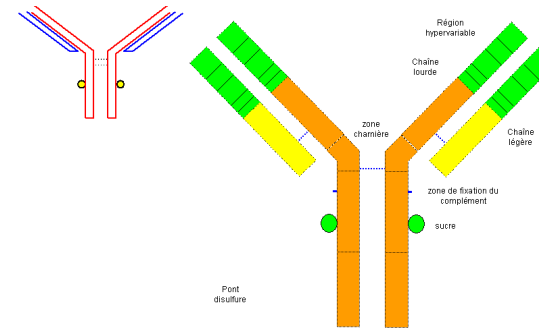




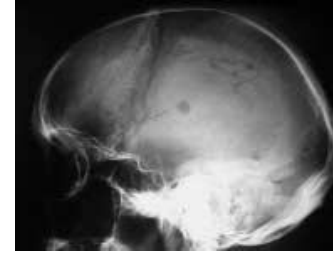
Le myélome multiple



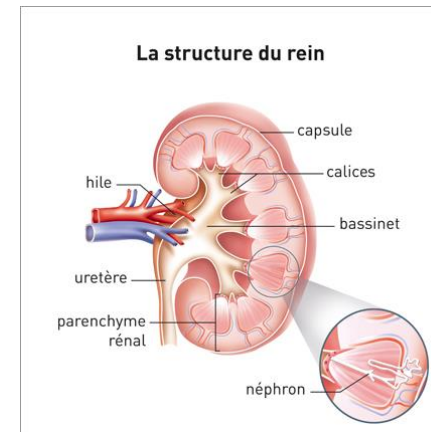
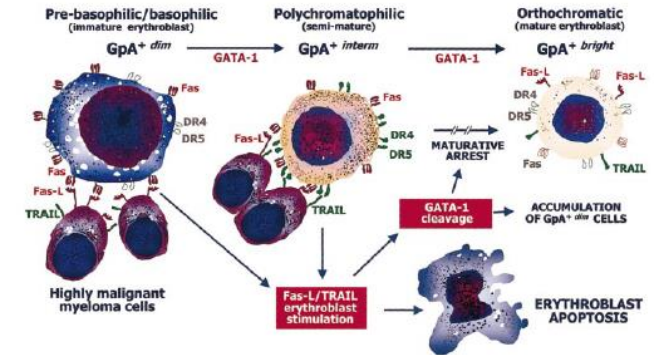
- Prolifération monoclonale de plasmocytes dans la moelle osseuse
- Immunoglobuline monoclonale
 - Complète
 - Chaines légères
- Conséquences liées
 - À la prolifération tumorale : douleurs osseuses, fractures, anémie, hypercalcémie
 - A l'Ig monoclonale : insuffisance rénale, hypercalcémie



Les atteintes du myélome



- L'os (C et B des critères CRAB)
- L'anémie (A des critères CRAB)
- Le rein (R des critères CRAB)
- La thrombose
- Les infections (ex critère CRAB)
- La neuropathie



	Rd long (n=532)	Rd 18 (n=540)	MPT (n=541)
Hématologiques (%)			
Anémie	18.2	15.7	18.9
Neutropénie	27.8	26.5	44.9
Thrombocytopénie	8.3	8.0	11.1
Neutropénie fébrile	1.1	3.0	2.6
Non-Hématologiques (%)			
Infections	28.9	21.0	17.2
Pneumonie	8.1	8.3	5.7
Diarrhée	3.9	3.3	1.5
Constipation	2.3	1.9	5.4
Neuropathie périphérique Se	1.1	0.4	9.4
TVP et/ou EP	7.9	5.6	5.4
Cataracte	5.8	2.6	0.6

Facon T, et al. Blood. 2013;122:abstract 2 - Benboucker L N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1402551

Severity of AEs graded according to NCI CTCAE v3.0.



Anémie (1)

- Présente chez **75 %** des patients au **diagnostic** et chez presque tous les patients en échec ^{1,2}
- Due à
 - Infiltration médullaire
 - Déficit EPO si IR
 - Moindre sensibilité des érythroblastes et CFU-E à l'EPO
 - Carence martiale relative (hepcidine)
 - Hémodilution
 - Traitement
 -et surtout à l'**apoptose** des érythroblastes par plasmocytes tumoraux médiée par **Fas-L** ³

1. Kyle Mayo Clin Proc 2003 ; 78 : 21-33

2. König Clin Lymph Myeloma Leuk 2013 ; 13 : 671-680

3. Silvestris Blood 2002 ; 99 : 1305-1313

Anémie (2)

❖ Transfusion CGR

- ESA : Epo(a) et (b) et darbepoïétine : augmentation de 2 g/dl chez 60 à 75 % des patients => diminution des besoins transfusionnels et amélioration QdV ^{1,2}
- Prédicatifs de réponse ³
 - Ratio Hb observée/prédite < 0.9
 - Plaquettes > 150 G/l (bonnes réserves médullaires)
- Mais
 - Méta-analyse sur 20.000 patients avec cancer : diminution survie ⁴
 - Analyse de sous-groupe VISTA : pas de diminution survie mais petit effectif ⁵

1. Hedenus Br J Haematol 2003 ; 122 / 394-403

2. Beguin Am J Haematol 2013 ; 88 : 990-996

3. Osterbor Br J Haematol 2005 ; 129 : 206-209

4. Tonia Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 12 : CD003407

5. Richardson Br J Haematol 2011 ; 153 : 212-221



Recommandations de l'EMN pour l'anémie

- ASE si anémie persistante symptomatique (Hb < 10 g/dl) après élimination d'autres causes (grade 1B)
- Epo- α 40.000 ou Epo- β 30.000 U/sem ; Darbopoiétine 150 μ g/sem ou 500/3 sem et BIOSIMILAIRES
- Taux cible d'Hb < 12 g/dl
- Arrêt si pas d'effet après 6 à 8 sem
- Fer IV si déficit réel ou fonctionnel (grade 1A)

Atteinte rénale

- IR modérée : eGFR < 60 ml/min/1.73 m² chez 25 à 50 % des patients au cours de leur maladie ¹
- Néphropathie tubulaire à cylindres = 90 % ^{2,3}
- Fanconi : glycosurie, aminoacidurie, hypophosphatémie, hypouricémie
- Amylose AL et dépôts de chaînes légères (LCDD)
- eGFR : (Cockcroft-Gault), MDRD, CKD-EPI ^{4,5}

*eGFR : estimation de la filtration glomérulaire
LCDD : maladie des dépôts de chaîne légère*

¹ Kleber Eur J Haematol 2009 ; 83 : 519-527

² Dimopoulos Leukemia 2008 ; 22 : 1485-1493

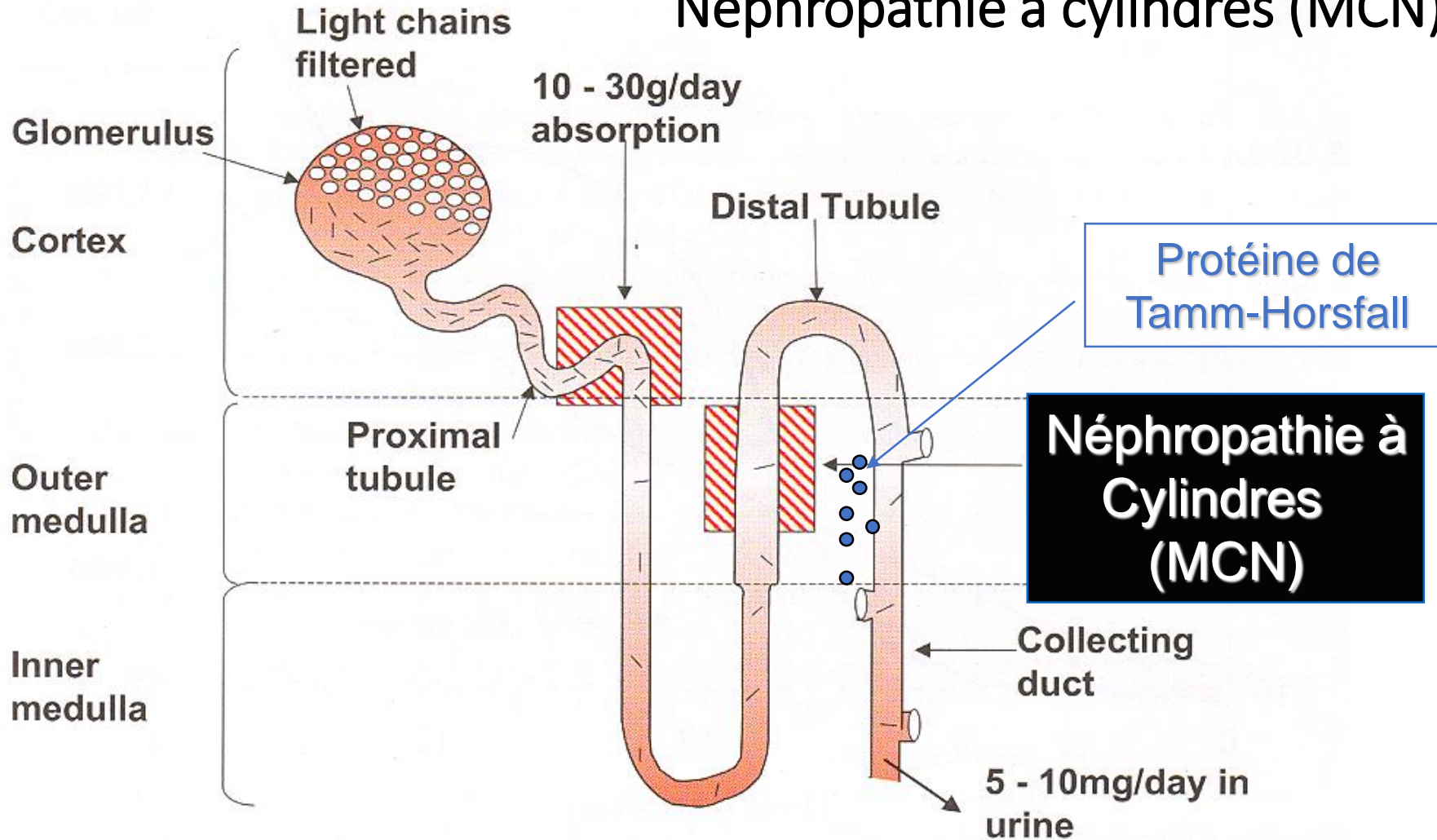
³ Hutchison Nat Rev Nephrol 2011; 8 : 43-51

⁴ Dimopoulos J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4976-4984

⁵ Terpos Eur J Haematol 2013 ; 91 : 347-355



Néphropathie à cylindres (MCN)



Myeloma cast nephropathy (MCN) : Traitement (1)

- * Avant : prévention +++
- * Education du malade (et de son médecin)
 - boissons abondantes, de préférence alcalines
 - éviter toute déshydratation
 - pas d'imagerie avec produit de contraste iodé
 - pas d'AINS (ou d'autres médicaments modifiant le débit tubulaire type IEC)

*IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
AINS : antiinflammatoire non stéroïdien*



@AFSOS_officiel
#CongresAFSOS

Myeloma cast nephropathy (MCN) : Traitement (2)

- * Traitement symptomatique urgent pour diminuer concentration et « précipitabilité » des LC urinaires
- Hydratation intraveineuse utilisant des solutés salins et alcalins
- Correction d'une hypercalcémie (hydratation, sans diurétiques de l'anse, bisphosphonates)
- Arrêt des AINS, IEC ou autre angiotensine-rénine bloqueur
- Traitement d'une infection concomitante par antibiotiques non-néphrotoxiques

Recommandations EMN : Insuffisance Rénale

- Evaluation de l'IR par MDRD, CKD-EPI (à valider dans les études prospectives)
- Classification KDIGO (grade 1B)*
- Exploration rénale :
 - si FLC seules dans les urines = MCN
 - Si protéinurie non sélective ou albuminurie = PBR (maladies des dépôts ?)
- Traitement de choix : Bor-Dex +/- 3^e drogue (grade 1A) ;
Lenalidomide faisable si IR légère à modérée en adaptant les doses (grade 1B)

Thrombose

- Incidence : 8-22/1000 personnes années
- Facteurs de risque ¹ :
 - Hyperviscosité
 - Hypercoagulabilité (fibrinogène, R prot C, déficit prot S)
 - Traitement+++
- Risque lié au traitement
 - 1-2 % en 1^{ère} ligne avec MP
 - 2-4 % si Doxorubicine, Dexa HD (480 mg/mois)
 - Jusqu'à 70 % sous IMiDs sans prévention ! ²
 - Surtout lors des premiers 4 mois avec Len et Poma ^{3,4}
 - 6 % avec prévention (2,3 % avec Aspirine, 1,2 % avec Enoxaparine) ⁵
 - Attention aux ASE !

¹ De Stefano Semin Thromb Hemost 2014 ; 40 : 338-347

² Palumbo Leukemia 2008 ; 22 : 414-423

³ Dimpoulos Leukemia 2011 ; 25 : 749-760

⁴ Dimopoulos Leukemia 2014 ; 28 : 1573-1585

⁵ Larocca Blood 2012 ; 119 : 933-939



Facteurs de risque de la MTEV

FACTEURS DE RISQUE DE LA MTEV		
Facteurs de risque liés au patient	Facteurs liés au myélome	Facteurs liés au traitement
<ul style="list-style-type: none"> ■ antécédent de thrombose veineuse ; ■ obésité ; ■ immobilité (y compris lors de voyages) ; ■ comorbidités (diabète, infections, maladie cardiaque ou rénale) ; ■ anomalies constitutionnelles de l'hémostase connues pour augmenter le risque thromboembolique veineux 	<ul style="list-style-type: none"> ■ hyperviscosité ; ■ diagnostic récent ; importance de la masse tumorale ; ■ résistance acquise à la protéine C activée ; ■ augmentation de la production des cytokines inflammatoires (IL6, TNF, CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ cathéter veineux central ; ■ dexaméthasone à forte dose ; ■ chirurgie associée (y compris vertébroplastie ou cyphoplastie) ; ■ utilisation d'EPO ; ■ autres médicaments pouvant accroître les risques de thrombose

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale>
Médicaments immunomodulateurs (IMiD)

MTEV : maladie thromboembolique veineuse



@AFSOS_officiel
#CongresAFSOS

Recommandations EMN : Thrombose

- Evaluation du risque thrombotique avant IMiDs pour décider du traitement préventif (grade 1A)
- Bas risque : Aspirine faible dose sauf CI (grade 1B)
- Haut risque : HBPM ou AVK (grade 1B) 4 mois puis switch pour Aspirine (grade 2C)
 - ATCD personnels ou familiaux de thrombose ++++
 - BMI > 30
 - Comorbidités : diabète, IR, immobilisation, chirurgie < 6 semaines, thrombophilie
 - Traitement : Dexaméthasone, ASE
- Traitement de la thrombose selon recommandations internationales (grade 1A)*

Infections

- Pneumopathies ¹ : Bactériennes
 - grade 3 : 10,7 %
 - grade 4 : 1,7 %
- Infections fongiques et virales : rares
- Risque majoré pendant les 3 premiers mois du traitement ; diminution en fonction de la réponse au traitement
- Risque lié à la neutropénie, à l'hypogamaglobulinémie et à l'utilisation de glucocorticoïdes au long cours

1- Weber DM et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2133-42.

2- Snowden JA et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma Br J Haematol.* 2011;154:76-103.

Myélome multiple et infections

- * A un an : responsables de 22 % des décès
- * Germes les plus fréquents
 - * *Streptococcus pneumoniae*
 - * *Haemophilus influenzae*
 - * BGN
 - * Virus : *Influenzae* et *Herpes zoster*
- * Augmentent au cours des rechutes
 - * Len-Dex 14 % de Gr 3-4
 - * Pom-Dex 30 % de Gr 3-4

Infections – avis d'experts/IMiDs

- Prophylaxie primaire :
 - Vaccination (grippe, pneumocoque : Ag > polysaccharidique, *haemophilus*), ENTOURAGE +++
 - Antibioprophylaxie : pas de consensus sur la classe à utiliser*
 - triméthoprimine + sulfaméthoxazole (au moins 4 premiers mois si IMiDs)
 - amoxicilline* (si hypogamma <5g/l; > quinolones inducteurs de résistance)
 - valaciclovir (si ATCD zona, herpes récidivant) ou IP jusqu'à 6 semaines après arrêt
- Prophylaxie secondaire :
 - Ig IV ou en sous cutané (si infections graves ou répétées malgré antibioprophylaxie)

* Utilisation hors AMM
IP : inhibiteurs des protéases

1- Gonzales Rodriguez AP. Management of the Adverse Effects of Lenalidomide in Multiple Myeloma. Adv Ther. 2011;28 Suppl 1:1-10.



Neuropathie

- 20 % au diagnostic et -> 75 % pendant le TT (IP, IMiDs) ¹
- NP du MM : sensitive ou SM, symétrique, modérée
- NP du thalidomide : déficitaire, dose-cumulée (> 6 mois), parfois après l'arrêt, ne régresse pas ^{1,2}
- NP au bortezomib : survenue précoce, non dose-dépendante, douloureuse, ascendante, régresse le plus souvent ^{1,2}

Neuropathie

- Diminuée par la sous-cutanée pour le bortezomib
 - Tous grades : 53 -> 38 %
 - Gr 3-4 : 16 -> 6 %
- Faible avec les nouveaux IP : 4 ph II Carfilzomib chez 526 patients avec MM RR
 - Tous grades : 13,9 %
 - Gr 3 : 1,3 % (Gr1-2 antérieur)
 - Pas de Gr 4

Soins de support...multiples

- Psychologues et groupes de paroles
- Kinésithérapeutes et activité physique adaptée
- Equipes mobiles douleurs
- Relaxation, hypnothérapie
-plateforme HéMaVie

• **MERCI !**



Une interface pour chaque utilisateur, donnant accès à diverses fonctionnalités

