



Comprendre
**Traitement à haute
dose avec greffe de
cellules souches**



Une publication de l'**International Myeloma Foundation**

Améliorer la Vie Trouver le Remède



À propos de l'International Myeloma Foundation

Créée en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF, Fondation internationale du myélome) est la première et la plus grande association caritative au monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 350 000 membres répartis à travers 140 pays, l'IMF apporte son soutien aux patients atteints de myélome, aux membres de leur famille et à l'ensemble de la communauté médicale. L'IMF propose un ensemble étendu de programmes dans le domaine de la **recherche**, de la **formation**, du **soutien** et de la **sensibilisation** :

RECHERCHE L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative internationale sur le myélome. Elle finance les travaux de recherche en laboratoire et a octroyé plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs expérimentés depuis 1995. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts internationaux renommés au sein de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome). Ce groupe, qui publie des articles dans de prestigieuses revues médicales, s'attache à établir le plan d'action pour la recherche de médicaments, à favoriser le mentorat de la future génération de chercheurs et à améliorer les conditions de vie des patients grâce à des soins de meilleure qualité.

FORMATION Des séminaires de formation destinés aux patients et aux familles, des ateliers en centres de soins et des ateliers communautaires régionaux sont organisés par l'IMF dans le monde entier. Ces rencontres permettent à d'éminents spécialistes du myélome et chercheurs du domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients atteints de cette maladie et à leur famille. Notre centre de ressources, mis à jour chaque année et d'accès gratuit, met plus de 100 publications à la disposition des patients, des soignants et des professionnels de santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

SOUTIEN Des coordinateurs sont disponibles par téléphone ou e-mail pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et leur apporter leur soutien et leurs connaissances. L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, soignants et infirmiers dévoués qui se portent volontaires pour animer ces groupes au sein de leur communauté.

SENSIBILISATION Le programme de sensibilisation de l'IMF vise à former et aider les différents acteurs de la maladie à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active tant au niveau de l'État qu'au niveau fédéral, l'IMF est à la tête de deux coalitions qui revendiquent la parité en matière d'assurance. Des milliers de militants formés par l'IMF font avancer sa cause chaque année sur des questions essentielles pour les membres de la communauté du myélome.

Pour en savoir plus sur la façon dont l'IMF contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et aux soins, contactez-nous ou visitez le site myeloma.org.

Améliorer la Vie **Trouver le Remède**

Table des matières

Série <i>Comprendre</i> et 10 étapes pour de meilleurs soins	4
Ce que vous apprendrez grâce à ce livret	4
Raison de l'utilisation du THD avec greffe de cellules souches hématopoïétiques	5
Les différents types de greffes de cellules souches	6
Comment le THD avec greffe de cellules souches est-il intégré dans le traitement du myélome ?	7
Quels sont les bénéfices du THD avec greffe de cellules souches ?	9
Étapes importantes avant d'envisager un THD avec greffe de cellules souches comme option thérapeutique	12
Comment les cellules souches sont-elles prélevées ?	12
Administration du THD	17
Prévention des infections	18
Prise de greffe et convalescence	19
Êtes-vous éligible au THD avec greffe de cellules souches ?	19
Problèmes psychosociaux	21
Questions et réponses à propos du THD avec greffe de cellules souches	21
Questions à poser au médecin	25
Conclusion	28
Termes et définitions	29

Série Comprendre et 10 étapes pour de meilleurs soins

La série de livrets *Comprendre* de l'IMF est conçue pour vous aider à vous familiariser avec les traitements et mesures de soins d'accompagnement du **myélome multiple** (ci-après dénommé « myélome » par souci de concision).

Pour obtenir une présentation générale du myélome, lisez en premier lieu le *Guide du patient* de l'IMF. Notre *Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques* constitue, quant à elle, une analyse plus approfondie dédiée aux professionnels de santé et aux lecteurs avertis n'appartenant pas au corps médical. Ces deux publications, ainsi que les nombreux livrets de la série *Comprendre* sont disponibles sur le site Internet de l'IMF, myeloma.org. Celui-ci contient également un grand nombre d'informations. Vous pouvez en outre commander des exemplaires des livrets de l'IMF en composant le +1-800-452-2873 appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada, ou le +1-818-487-7455 pour le reste du monde, ou par e-mail à l'adresse suivante : theIMF@myeloma.org.

Pour faciliter la navigation sur le site Internet de l'IMF, nous avons organisé les informations en suivant la structure du livret 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins), qui commence par le diagnostic (Étape 1) et se termine par les essais cliniques et la manière de les trouver (Étape 10). Les informations relatives à chaque étape du parcours, y compris les recommandations relatives aux analyses, au traitement, à la greffe,

à l'évaluation de la réponse, à la prise en charge des effets secondaires ainsi qu'au suivi et au traitement des rechutes de la maladie, sont disponibles à l'étape correspondante du chemin vers une meilleure prise en charge.

Les mots en caractères **gras** sont expliqués dans la section « Termes et définitions » à la fin du présent livret. Un recueil plus complet, le *Glossaire des termes et définitions relatifs au myélome* de l'IMF, est disponible à l'adresse suivante myeloma.org/FR.

Ce que vous apprendrez grâce à ce livret

Le traitement à haute dose (THD) avec **greffe** de cellules souches constitue une option thérapeutique importante pour les patients atteints d'un myélome qui y sont éligibles. Qu'il soit réalisé dans le cadre du premier protocole de traitement ou au moment de la **rechute** de la maladie, il peut entraîner une **rémission** significative et prolonger la survie. Ce livret explique la procédure du THD avec greffe de cellules souches et la raison de sa réalisation dans le traitement du myélome. Les questions abordées sont les suivantes :

- Que sont les cellules souches hématopoïétiques ?
- Pourquoi sont-elles prélevées et utilisées pour une greffe ?
- Quels sont les bénéfices et les risques du THD avec greffe de cellules souches dans le cadre du traitement du myélome ?
- Quel est le rôle du THD depuis l'introduction de nouvelles approches thérapeutiques ces dix dernières années ? Peuvent-ils être associés ?

Raison de l'utilisation du THD avec greffe de cellules souches hématopoïétiques

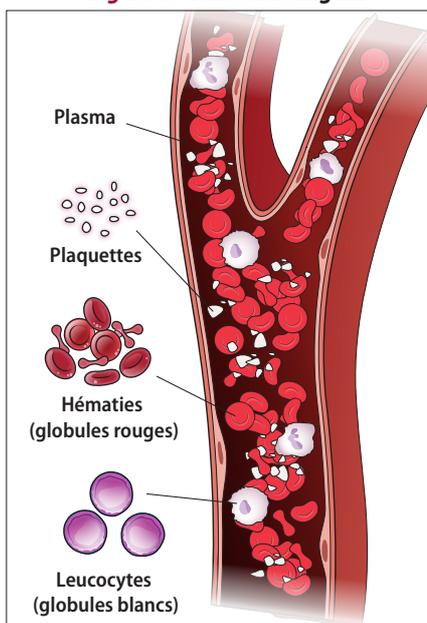
Les cellules myélomateuses et les cellules souches hématopoïétiques normales cohabitent dans le même microenvironnement dans la moelle osseuse. Les cellules myélomateuses s'accumulant dans la moelle osseuse, elles se mélangent avec les cellules souches normales responsables de la production des **hématies (globules rouges ou érythrocytes)**, des **globules blancs (leucocytes)** et des **plaquettes**. Tous les médicaments anti-myélome atteignant le microenvironnement de la **moelle osseuse** peuvent donc endommager à la fois les cellules myélomateuses et les cellules souches hématopoïétiques normales.

Le melphalan, un agent de **chimiothérapie**, constitue un traitement très efficace du myélome, mais il peut également endommager de façon définitive les cellules souches hématopoïétiques normales. De fortes doses de melphalan peuvent être particulièrement utiles pour éradiquer les cellules myélomateuses se trouvant dans la moelle osseuse. Le melphalan à haute dose est également appelé **traitement myéloablatif**, car une forte dose de chimiothérapie entraîne une ablation (éradication) des cellules de la moelle osseuse (le préfixe grec désignant la moelle osseuse est « myélo »). Ainsi, le melphalan élimine non seulement les cellules myélomateuses de la moelle osseuse, mais également toutes les **cellules souches** qui produisent les cellules sanguines (appelées en termes médicaux d'étymologie grecque cellules souches « hématopoïétiques ») et qui

sont présentes dans la moelle osseuse. Pour contourner le problème des dommages simultanés importants, voire de la destruction, dont sont victimes les cellules souches hématopoïétiques normales, celles-ci peuvent être « prélevées » (recueillies) et stockées avant que le melphalan ne soit administré.

Des cellules souches hématopoïétiques normales sont prélevées chez le patient ou chez un donneur par un processus appelé **cytaphérèse**. Les cellules ainsi prélevées sont congelées à -80 °C et peuvent être conservées indéfiniment à cette température. Après que le patient a reçu les fortes doses de melphalan, les cellules souches sont décongelées et réinjectées dans sa circulation sanguine par un procédé analogue à celui d'une transfusion sanguine. Les cellules souches sont ensuite capables

Figure 1. Vaisseau sanguin



© 2015 Staybargh Studios

de retourner dans la moelle osseuse, où elles vont se diviser et croître afin de repeupler la moelle osseuse. Environ 36 à 48 heures après son administration, les concentrations sanguines et tissulaires de melphalan sont très faibles et ne nuisent pas à la croissance des nouvelles cellules souches. L'ensemble de ce processus de prélèvement et de réinjection est appelé greffe de cellules souches, ou « sauvetage » par les cellules souches, parce que ces dernières « sauvent » la moelle osseuse des effets de la chimiothérapie à haute dose.



Les différents types de greffes de cellules souches

- **L'autogreffe de cellules souches (AGCS) :** le terme exact est « THD avec greffe de cellules souches ». Les cellules souches sont prélevées chez un patient atteint d'un myélome après un traitement initial et sont réinjectées après l'administration du traitement par melphalan à haute dose. Il s'agit du type de greffe de cellules souches le plus courant. La procédure peut être réalisée une fois (autogreffe simple) ou deux fois (greffe double ou **en tandem**), bien que la transplantation en tandem devienne moins courante à l'ère des nouvelles thérapies efficaces.
- **La greffe allogénique de cellules souches :** les cellules souches sont prélevées chez un membre de la famille qui présente un système **antigène leucocytaire humain (HLA, human leukocyte antigen)** compatible, mais qui n'est pas un vrai jumeau. Habituellement, le meilleur donneur est un frère ou une sœur. À nouveau, les cellules souches sont réinjectées après un

THD. Les effets anti-cancer de ce type de greffe découlent en partie de la chimiothérapie à haute dose, et en partie des cellules greffées (ou transplantées). Les cellules du **système immunitaire** greffées considèrent les cellules cancéreuses du receveur comme étrangères, les attaquent et les éliminent. C'est ce qu'on appelle « l'effet du greffon contre le myélome ». Le problème avec les cellules du système immunitaire du donneur, c'est qu'elles peuvent aussi reconnaître certaines cellules normales du receveur comme étrangères et donc les attaquer, provoquant la **maladie du greffon contre l'hôte (MGCH)**. Certains cas de MGCH sont contrôlables, d'autres ne le sont pas. Lorsque la MGCH ne peut pas être contrôlée, elle est mortelle. La greffe allogénique myéloablatrice est rarement utilisée chez les patients atteints d'un myélome en raison d'un risque de décès dû à la MGCH avoisinant les 45 %. La greffe allogénique totale a été largement abandonnée pour les patients atteints d'un myélome au début des années 1990.

- **La « mini-allogreffe » ou greffe allogénique non myéloablative :** il s'agit d'une procédure plus récente et plus sûre que la greffe allogénique totale. Elle fait appel à une chimiothérapie d'intensité réduite en association avec une greffe de cellules souches issues d'un donneur. Une autogreffe simple est d'abord réalisée afin de réduire la charge tumorale du myélome, puis, dans les 180 jours suivants, une dose réduite de chimiothérapie est administrée avant que le patient ne reçoive les cellules souches hématopoïétiques du donneur. Bien que la MGCH et l'effet du greffon contre le myélome puissent encore se produire, ils ne sont généralement pas aussi prononcés que dans le cas d'une greffe allogénique totale. Néanmoins l'International Myeloma Working Group (IMWG) recommande que la greffe allogénique soit réalisée chez un patient atteint d'un myélome uniquement dans le contexte d'un essai clinique.
- **La greffe de cellules souches d'un donneur non apparenté compatible ou greffe MUD (MUD, Matched Unrelated Donor) :** les cellules souches sont prélevées chez un donneur qui n'est pas un membre de la famille. Une greffe MUD comporte un risque bien plus élevé de MGCH qu'une greffe de donneur apparenté car les cellules souches présentent rarement une compatibilité à 100 % des tissus (HLA). Une greffe MUD est une procédure à haut risque.
- **La greffe syngénique de cellules souches :** les cellules souches sont

prélevées chez un vrai jumeau. Dans ce cas, les cellules souches du vrai jumeau sont réinjectées après un THD par melphalan ou par d'autres agents.

Comment le THD avec greffe de cellules souches est-il intégré dans le traitement du myélome ?

Généralités

Le THD avec greffe de cellules souches est utilisé dans le traitement du myélome depuis plus de vingt ans. Les médecins tentent d'éliminer autant de cellules myélomateuses que possible, ou de « réduire la charge **tumorale** » autant que possible, avant de prélever les cellules souches puis d'administrer le THD. Les patients doivent donc recevoir un traitement d'**induction**, ou traitement « initial », avec divers médicaments avant de commencer le processus de THD avec greffe de cellules souches. Même en cas de réponse minimale au traitement initial, les patients peuvent bénéficier du prélèvement et du THD avec greffe de cellules souches et présenter d'excellents résultats. La réponse *après* le THD est beaucoup plus importante que la réponse avant, et ce tant que la maladie ne progresse pas.

Les options de première intention

Plusieurs options sont disponibles pour le traitement initial ou de première intention. Les protocoles de première intention classiques utilisés actuellement sont les suivants :

- Velcade® (bortézomib) plus dexaméthasone avec ou sans un troisième médicament tel que

Revlimid® (lénalidomide), thalidomide ou cyclophosphamide. Les sigles pour ces protocoles courants sont respectivement VRD, VTD et VCD (également appelé CyBorD). Les résultats définitifs de l'étude SWOG S0777 comparant l'association VRD à l'association Revlimid + dexaméthasone (Rd) chez les patients nouvellement diagnostiqués ont été présentés par le Dr Brian G. M. Durie, président de l'IMF, lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH, Société américaine d'hématologie) en décembre 2015. La **survie sans progression (SSP)** et la **survie globale (SG)** étaient d'une année plus longues avec l'association VRD qu'avec l'association Rd. Ces données établissent clairement la supériorité de la trithérapie de première intention et confirment l'efficacité de l'association d'un inhibiteur du protéasome et d'un **médicament immunomodulateur**.

- Les protocoles comportant deux médicaments, tels que thalidomide + dexaméthasone ou Revlimid + dexaméthasone peuvent également être utilisés. Puisque l'utilisation à long terme de Revlimid est susceptible d'altérer le prélèvement des cellules souches, les médecins recommandent de procéder au prélèvement après quatre cycles de traitement chez les patients qui bénéficient d'un traitement initial par Revlimid + dexaméthasone et sont éligibles à l'autogreffe.

Vous trouverez des informations plus détaillées au sujet de ces traitements dans d'autres publications de l'IMF.

Options de première intention à envisager ou à éviter

Généralement, la greffe de cellules souches constitue une option pour tous les patients atteints d'un myélome à la fin du traitement initial. Toutefois, la greffe étant une approche intensive, les patients âgés (souvent définis comme ceux de plus de 65 ans) et/ou ceux atteints d'autres pathologies peuvent ne pas être en mesure de supporter la procédure et/ou peuvent courir le risque de graves complications.

Si une greffe de cellules souches est envisagée, la précaution la plus importante est d'éviter l'utilisation du melphalan avant le prélèvement des cellules souches, puisque ce médicament peut les endommager. Ainsi, la stratégie la plus souvent recommandée consiste à éviter de prime abord l'utilisation du melphalan et à rester ouvert à toutes les options.

Toutefois, si la greffe de cellules souches s'avère impossible ou n'est pas souhaitée, quelle qu'en soit la raison, le melphalan par voie orale (sous forme de comprimés), utilisé dans le cadre du traitement initial, peut constituer un traitement simple et très efficace.



En résumé

Les cellules souches sont prélevées, le THD est administré et la greffe est enfin réalisée, tout cela après le traitement initial ou de première intention. Les deux points essentiels au sujet du traitement de première intention sont les suivants :

- Le traitement initial, qui dure de trois à six mois, doit préserver les cellules souches hématopoïétiques normales.
- Dans l'idéal, la réponse au traitement d'induction devrait être une réduction d'au moins 50 % de protéine monoclonale (**protéine M**) et/ou d'autres indicateurs de myélome actif avant le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques normales. Toutefois, un taux de réponse inférieur peut suffire pour réaliser un prélèvement de cellules souches sûr et efficace.

Quels sont les bénéfices du THD avec greffe de cellules souches ?

Amélioration de la profondeur de la réponse

L'augmentation du taux de réponse obtenu dans le cadre du traitement initial est un avantage important du THD avec greffe de cellules souches. Dans plus de 50 % des cas, on pourra observer une amélioration des réponses partielles avec un passage à une TBRP (très bonne réponse partielle), avec réduction supérieure ou égale à 90 % de la protéine monoclonale), ou bien à une RC (réponse complète, avec protéine monoclonale non mesurable).

Actualisations à partir des essais cliniques

Les résultats d'études menées aux États-Unis et en Europe montrent

que l'utilisation d'un nouvel agent en traitement d'induction suivie d'un THD et d'une AGCS chez les patients atteints d'un myélome récemment diagnostiqué augmente la survie sans progression et peut également induire un statut de maladie résiduelle minimale (MRM) négative de niveau plus élevé. Cependant à ce jour, il n'existe pas de données démontrant qu'une AGCS d'emblée améliore la survie globale. Nous sommes en attente des résultats sur la survie globale à long terme de l'essai clinique randomisé de phase III IFM 2009/DFCI ; cet essai compare le protocole consistant en 5 cycles de traitement d'induction VRD suivis d'un THD avec greffe de cellules souches, 2 cycles de consolidation VRD et un an de traitement d'entretien par Revlimid avec le protocole consistant en 8 cycles de traitement VRD suivis d'un an de traitement d'entretien par Revlimid. En janvier 2017, les taux de survie des deux bras de l'étude étaient toujours équivalents.

Le résultat sans doute le plus important obtenu dans les études sur l'AGCS en 2016 a été présenté au congrès annuel 2016 de l'ASH. Le Dr Edward Stadtmauer (Université de Pennsylvanie), porte-parole d'un groupe d'investigateurs de différents centres aux États-Unis, a présenté les données de l'essai clinique StaMINA, dans lequel 758 patients éligibles à une greffe, ayant démarré les 12 mois de traitement d'induction et ne présentant aucune progression de la maladie, étaient randomisés dans l'un des trois bras suivants de l'étude : (1) autogreffe unique suivie de 4 cycles de traitement de consolidation RVD et de traitement d'entretien par Revlimid jusqu'à

progression de la maladie, (2) AGCS en tandem suivie d'un traitement d'entretien par Revlimid jusqu'à progression de la maladie ou (3) AGCS unique suivie d'un traitement d'entretien par Revlimid jusqu'à progression de la maladie. Les résultats préliminaires surprenants du plus grand essai clinique randomisé américain sur la transplantation chez les patients atteints d'un myélome ont montré une survie sans progression et une survie globale comparables dans les trois bras après 38 mois de suivi. L'ajout d'un traitement de consolidation par RVD ou d'une seconde AGCS n'a pas apporté de bénéfice supérieur à l'AGCS unique suivie du traitement d'entretien par Revlimid dans la thérapie de première intention contre le myélome.

Rôle de la consolidation et de l'entretien

Une actualisation de l'essai CALGB/DCOG/BMT CTN portant sur le traitement d'entretien par Revlimid après une AGCS simple dans le cadre du myélome de diagnostic récent a été publiée en mai 2015. Les données mises à jour confirment la première conclusion selon laquelle le traitement d'entretien par Revlimid améliore la SSP et la SG. La SSP est doublée avec Revlimid par rapport au placebo, et aucune SG médiane n'a encore été atteinte dans le bras Revlimid, contre une SG médiane 76 mois dans le bras placebo. Une amélioration de la SSP et de la SG a été observée pour les patients ayant pris Revlimid, et ce indifféremment du fait qu'ils étaient ou non en rémission complète après la greffe. Il existe cependant un risque accru de second cancer primitif dans le groupe bénéficiant d'un traitement d'entretien

par Revlimid, bien que le risque de décès par absence de traitement d'entretien soit significativement plus important que le risque de décès par un second cancer.

Sur la base des données issues des essais CALGB et IFM portant sur Revlimid en traitement d'entretien, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a fait passer l'utilisation de Revlimid seul en traitement d'entretien de la catégorie 2A (ce qui signifie que les résultats des essais cliniques n'ont pas tous été revus par des pairs et que les données d'innocuité et d'**efficacité** en sont encore au stade préliminaire) à la catégorie 1 (ce qui signifie que, sur la base de preuves solides, il existe un consensus uniforme au sein du NCCN sur le caractère approprié de l'intervention).

Cependant, le fait que les essais cliniques CALGB et IFM de phase III portant sur Revlimid en traitement d'entretien après une greffe aient signalé des taux plus élevés de seconds cancers chez les patients bénéficiant de ce traitement d'entretien reste une source importante d'inquiétude. L'augmentation des seconds cancers dans ces essais cliniques reste un élément à étudier, puisqu'il n'a été observé aucune augmentation des seconds cancers parmi les patients présentant un myélome récidivant/**réfractaire** et traités par Revlimid sans **agent alkylant**. La théorie dominante, renforcée par une méta-analyse de 2014 réalisée par Palumbo *et al.* et portant sur 3 218 patients inclus dans sept essais cliniques, est que l'augmentation des seconds cancers hématologiques pourrait être due à l'utilisation combinée de Revlimid et de melphalan, un agent alkylant utilisé en tant que THD dans les deux essais cliniques CALGB et IFM.

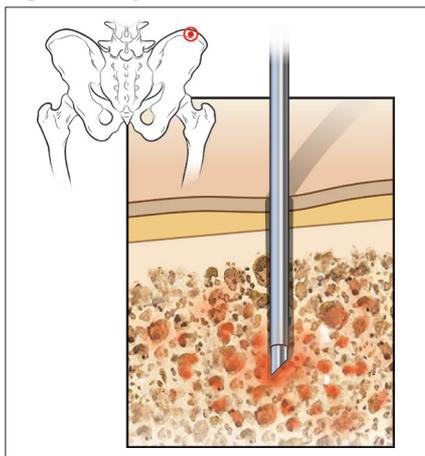
Étant donné les avantages évidents et les risques potentiels d'un traitement d'entretien postgreffe par Revlimid, chaque patient doit discuter de l'utilisation de ce type de traitement avec son **oncologue**, qui évaluera les facteurs de risque individuels et la réponse à la greffe avant d'émettre une recommandation de traitement. Les facteurs de risque tels que les caractéristiques de la maladie, les autres pathologies et le profil de risque génétique doivent être pris en compte. Bien qu'il n'existe actuellement que peu de données publiées portant sur l'utilisation de Velcade en traitement d'entretien, un seul essai mené par un groupe néerlandais spécialiste du myélome a démontré son innocuité et son efficacité dans le cadre d'une administration une semaine sur deux. Un essai clinique est en cours, dans lequel l'ixazomib, premier **inhibiteur du protéasome** oral à présent autorisé sous la marque Ninlaro®, est étudié en tant que traitement d'entretien postgreffe.

Rôle d'une seconde greffe

Si une RC ou au moins une TBRP n'est pas obtenue après une première autogreffe, une seconde autogreffe peut être réalisée. Poursuivre les efforts pour atteindre au moins une TBRP avec une seconde greffe semble apporter un bénéfice aux patients.

Une deuxième greffe au moment de la rechute reste une option viable pour les patients ayant présenté une rémission d'une durée d'au moins 18 mois à deux ans après la première AGCS. En juin 2015, une publication du groupe nordique spécialiste du myélome comparant

Figure 2. Aspiration de la moelle osseuse



© 2015 Slaybaugh Studios

l'utilisation du THD avec AGCS lors de la première rechute avec l'utilisation de cytotoxiques classiques ou de nouveaux agents sans AGCS a conclu que la SG médiane et le délai avant la progression de la maladie étaient tous deux significativement plus longs avec une deuxième AGCS.

Facteurs influençant les résultats

Il est généralement admis que les patients qui obtiennent de meilleures réponses comme une RC ou une TBRP ont un meilleur devenir (en comparaison avec ceux obtenant par exemple une réponse partielle [RP]). Toutefois, d'autres études s'imposent. Obtenir une réponse durable, que ce soit avec une simple RP ($\geq 50\%$ d'amélioration), une TBRP ($\geq 90\%$) ou une RC (100%), est plus important que le niveau de réponse en lui-même. Une réponse qui dure au moins deux ans est très bénéfique. Le bénéfice relatif d'une maladie stable, quel que soit le niveau de réponse (RP, TBRP ou RC), fait actuellement l'objet d'études.

Étapes importantes avant d'envisager un THD avec greffe de cellules souches comme option thérapeutique

I.

- **Confirmer le diagnostic** de myélome actif nécessitant un traitement.
- S'il y a le moindre doute quant au diagnostic ou à la prise en charge thérapeutique, cela peut être le moment opportun pour **demander un second avis** avant de commencer le traitement initial.

II.

- **Commencer le traitement initial ou de première intention** afin de contrôler le myélome et d'obtenir une réponse initiale.
- **S'assurer d'éviter le melphalan** ou tout autre traitement qui pourrait réduire les chances de succès d'un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques normales. Une radiothérapie du bassin, par exemple, peut diminuer les réserves de cellules souches et doit être évitée si possible.

III.

- **Évaluer la réponse au traitement** à chaque cycle (habituellement toutes les trois à quatre semaines).
- **Après trois à quatre cycles de traitement, une évaluation plus complète est recommandée.** Elle doit comprendre un examen de la moelle osseuse et les radiographies et scanners nécessaires afin de déterminer le niveau de réponse.

IV.

- **Passer en revue avec votre médecin les avantages et les inconvénients d'un THD avec greffe de cellules**

souches (et/ou d'un prélèvement de cellules souches sans greffe immédiate).

- **Si une réponse d'au moins 50 % est atteinte** (RP : réduction d'au moins 50 % de la concentration de la protéine du myélome dans le sang et/ou l'urine), le prélèvement de cellules souches peut être organisé si le patient et le médecin pensent qu'il s'agit de la meilleure option. S'il n'est pas prévu de procéder au prélèvement et/ou de réaliser un THD, un plan pour un traitement d'entretien (« traitement continu ») ou de suivi est nécessaire.
- **Si la réponse est inférieure à 50 %**, un autre traitement peut alors être nécessaire avant de réaliser la greffe.

Les « Questions et réponses » portant sur le THD, ainsi que les « Questions à poser à votre médecin » à propos de la procédure de greffe, sont listées plus loin dans ce livret.

Comment les cellules souches sont-elles prélevées ?

Les cellules souches hématopoïétiques sont situées dans la moelle osseuse. Jusqu'à il y a environ 20 ans, la seule manière de recueillir ces cellules souches était de placer le patient ou le donneur sous anesthésie générale et de réaliser 50 à 100 **ponctions de la moelle osseuse** sur la partie postérieure de l'os iliaque afin de prélever suffisamment de moelle osseuse et de cellules souches pour une greffe ultérieure. Cette procédure était évidemment douloureuse, angoissante et inconfortable. Ce fut une avancée majeure que de découvrir que les cellules souches pouvaient être prélevées dans

la circulation sanguine en administrant au patient ou au donneur des injections de **facteurs de croissance** (« **facteurs de stimulation des colonies** » ou « **FSC** »), tels que Neupogen® (filgrastim), Neulasta® (pegfilgrastim) ou Leukine® (sargramostim), pour déclencher la libération de cellules souches médullaires dans la circulation sanguine. Améliorée au fil des années, cette procédure constitue aujourd’hui la méthode standard. Il est rarement nécessaire d’utiliser l’ancienne méthode de prélèvement de la moelle osseuse directement dans l’os du bassin.

Protocoles de prélèvement des cellules souches dans la circulation sanguine

Il existe trois principaux protocoles pour le prélèvement des cellules souches dans la circulation sanguine (**cellules souches hématopoïétiques périphériques [CSHP]**) :

- administration de facteurs de croissance classiques seuls ;
- administration de facteurs de croissance associés à une chimiothérapie ;
- administration de facteurs de croissance avec ajout d’un **agent de mobilisation**.

1. Administration de facteurs de croissance seuls

Les facteurs de croissance stimulent la croissance des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse et leur libération dans la circulation sanguine. Ces médicaments sont administrés par voie sous-cutanée (sous la peau), par une procédure appelée dans le langage courant une

« piqûre ». Les facteurs de croissance des globules blancs (filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim) sont utilisés à fortes doses pour le prélèvement des cellules souches appelé « mobilisation ». Les injections sont réalisées quotidiennement pendant au moins trois jours, et les cellules souches sont habituellement prélevées le quatrième ou le cinquième jour après le début des injections. Les prélèvements et les injections se poursuivent de façon quotidienne jusqu’à l’obtention d’un nombre suffisant de cellules souches. Généralement, il est prévu de prélever suffisamment de cellules souches pour au moins deux greffes, c’est-à-dire au moins 2 à 3 millions de cellules souches par kilogramme de poids du patient et par greffe (soit 4 à 6 millions/kg au total pour deux greffes).

2. Utilisation d’une chimiothérapie et de facteurs de croissance

Le cyclophosphamide est l’agent de chimiothérapie le plus fréquemment utilisé dans le cadre du prélèvement des cellules souches pour favoriser la libération des cellules souches de la moelle osseuse dans la circulation sanguine. Bien évidemment, d’autres



agents de chimiothérapie peuvent être utilisés. Votre médecin vous expliquera pourquoi, selon le cas, il peut être ou non approprié d'avoir recours à une chimiothérapie, telle que le cyclophosphamide, en association avec des facteurs de croissance. Il vous expliquera également quels sont les bénéfiques et les **effets indésirables** potentiels du cyclophosphamide lorsqu'il est utilisé pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques. En premier lieu, le cyclophosphamide est utilisé pour augmenter le rendement en cellules souches et est donc recommandé si l'on craint que le nombre de cellules souches prélevées soit faible. Le cyclophosphamide présente l'avantage supplémentaire d'être également un traitement contre le myélome. Mais l'un des inconvénients du cyclophosphamide est que dans de nombreux établissements, il est administré pendant la mobilisation dans le cadre d'une hospitalisation. De plus, il entraîne une diminution des numérations sanguines et, lorsque les globules blancs (le système immunitaire de l'organisme) sont à des niveaux très bas, une infection peut se déclarer, nécessitant éventuellement une autre hospitalisation.

Après la chimiothérapie de mobilisation, l'un des facteurs de croissance des globules blancs sera administré par injection sous la peau quotidiennement pendant environ dix jours. Cette procédure est donc plus longue et beaucoup plus intensive que l'utilisation de facteurs de croissance seuls. Il est possible d'apprendre au patient, ou à un membre de son entourage qui en accepte la responsabilité, à réaliser les injections de facteur de croissance afin qu'elles puissent être faites au domicile du patient. Si aucun membre de la famille



ne veut ou ne peut réaliser les injections, celles-ci peuvent être faites dans une clinique ou un hôpital, ou encore au domicile du patient par une infirmière libérale. Une fois que le nombre de cellules souches dans la circulation sanguine est suffisamment élevé, celles-ci sont prélevées sur deux à cinq jours, alors que le patient continue de recevoir des injections de facteurs de croissance.

3. Utilisation d'un agent de mobilisation et de facteurs de croissance

Mozobil® (plérixafor) a été autorisé par la FDA en 2008 en tant qu'agent supplémentaire pour la mobilisation des cellules souches. Il est utilisé en association avec des facteurs de croissance pour entraîner la libération de cellules souches dans le sang afin qu'elles puissent être prélevées et utilisées pour une greffe chez les patients atteints d'un myélome (ainsi que chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien). Les patients sont traités avec des facteurs de croissance pendant quatre jours avant de recevoir Mozobil. Ce dernier est injecté par voie sous-cutanée environ 11 heures avant le prélèvement des cellules

souches et pour un maximum de quatre jours consécutifs. Mozobil augmente le nombre de cellules souches pouvant être prélevées et est particulièrement utile chez les patients qui, pour diverses raisons (telles que l'âge ou des protocoles de traitement antérieurs intensifs), ont du mal à générer des cellules souches pour le prélèvement.

Les essais cliniques ont démontré plusieurs avantages à utiliser Mozobil en plus des facteurs de croissance par rapport aux facteurs de croissance seuls pour la mobilisation des cellules souches. Les avantages de l'ajout de Mozobil sont les suivants :

- Taux de réussite plus élevés pour la mobilisation des cellules souches destinées à une greffe. Plus de patients atteignent le nombre minimum et le nombre cible de cellules souches et peuvent ainsi bénéficier d'une greffe. Le prélèvement et la réinjection au patient d'un plus grand nombre de cellules souches peuvent se traduire par une récupération des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes de plus longue durée (souvent qualifiée de « durable »).
- Il est probable qu'un nombre plus limité de procédures de cytophérèse soit nécessaire, ce qui se traduit par un nombre réduit de jours consacrés à cette procédure.
- Une **prise de greffe** réussie a été observée chez pratiquement tous les patients atteints d'un myélome ou d'un lymphome non hodgkinien ayant bénéficié d'une mobilisation par Mozobil en association avec des facteurs de croissance. Adel *et al.* du Memorial-Sloan Kettering

Cancer Center ont démontré qu'en dépit de son coût important, l'utilisation d'emblée de Mozobil pour la mobilisation des cellules souches permet de réduire les coûts par rapport à l'approche actuelle très répandue utilisant le cyclophosphamide, un agent moins onéreux. En effet, Mozobil nécessite un nombre réduit de jours de cytophérèse et de plus n'entraîne pas la nécessité d'une hospitalisation des patients pour des perfusions ou des infections.

La procédure de prélèvement

Dans le jargon médical, le prélèvement est appelé cytophérèse ou leucaphérèse, ce qui désigne littéralement l'extraction de globules blancs de la circulation sanguine. La cytophérèse est une procédure grâce à laquelle le sang du patient ou du donneur circule à travers un appareil spécial qui sépare (par une technique de centrifugation) les cellules souches hématopoïétiques du sang puis les extrait. Le reste du sang est immédiatement réinjecté au patient ou au donneur. Il s'agit d'une procédure extrêmement simple et sans douleur par rapport au prélèvement direct de moelle osseuse.

Aphérèse

Avant le début de la cytophérèse, un tube en plastique fin et flexible appelé **cathéter**, disposant en général de deux ou trois lumières (ou ouvertures tubulaires), est inséré dans une veine à travers la peau afin que du sang puisse être prélevé puis réinjecté. Le cathéter est généralement introduit dans la poitrine juste en dessous de la clavicule. L'introduction du cathéter est généralement réalisée dans le cadre d'une procédure ambulatoire, et seule une anesthésie locale est nécessaire. Le

site d'introduction du cathéter peut être douloureux pendant quelques jours, mais la gêne peut être soulagée avec des médicaments tels que le paracétamol. Le cathéter peut rester en place pendant plusieurs semaines, car il peut être utilisé pour administrer le THD une fois les cellules souches prélevées. Parfois, le même cathéter est également utilisé lors de la procédure de greffe. La cytophérèse dure trois à quatre heures par jour et peut s'étaler sur un à cinq jours. Elle est généralement réalisée sans le recours à une hospitalisation.

Les effets indésirables les plus fréquents ressentis pendant la cytophérèse sont de légers vertiges et des sensations de fourmillement dans les mains et les pieds. Les frissons, les tremblements et les crampes musculaires constituent des effets indésirables moins fréquents. Ces effets indésirables sont temporaires et provoqués par les changements dans le volume sanguin du patient alors que le sang entre et sort de l'appareil, ainsi que par les anticoagulants administrés afin d'éviter la coagulation du sang pendant la cytophérèse.

Traitement des cellules souches

Une fois prélevées, les cellules souches sont conduites dans un laboratoire de traitement généralement situé dans l'hôpital ou dans la banque de sang locale. Dans le laboratoire de traitement, les cellules sont préparées en vue de leur congélation (cryoconservation). Pour cela, elles sont mélangées à une solution contenant un produit chimique appelé DMSO (diméthylsulfoxyde). Les cellules souches sont ensuite congelées et conservées dans de l'azote liquide jusqu'au moment de la greffe. Elles peuvent rester congelées aussi



longtemps que nécessaire. On observe une certaine détérioration avec le temps, mais la fonction des cellules souches reste excellente pendant au moins dix ans.

De combien de cellules souches ai-je besoin ?

Plusieurs études ont été réalisées au fil des ans afin de déterminer le nombre de cellules souches requises pour bénéficier d'un THD en toute sécurité. Le nombre de cellules souches est quantifié grâce à une technique de laboratoire spécialisée appelée « analyse des cellules **CD34+** par **cytométrie en flux** ». Un petit échantillon du prélèvement de cellules souches est analysé afin de déterminer la teneur en cellules CD34+. Nous savons que le nombre minimum de cellules souches requis pour effectuer une greffe en toute sécurité est de deux millions de cellules CD34+ par kilogramme de poids corporel. Le nombre de cellules CD34+ est vérifié dans chaque prélèvement quotidien et inventorié. Le processus de prélèvement des cellules souches se poursuit de façon quotidienne jusqu'à ce que le nombre de cellules requises soit atteint, ce qui prend généralement un à quatre jours.

Certains centres de greffe vérifient le nombre de cellules CD34+ le jour même AVANT de commencer la cytophérèse afin de s'assurer que le prélèvement sera optimal. La plupart des médecins responsables des greffes prélèvent suffisamment de cellules souches pour deux greffes (comme précisé plus haut, plus de quatre millions de cellules CD34+ par kilogramme de poids corporel).

Administration du THD

Une fois que les cellules souches sont congelées et conservées, le patient est prêt à recevoir le THD. Ce traitement est conçu pour éliminer les cellules myélomateuses de façon plus efficace qu'avec les doses habituelles de chimiothérapie. L'objectif du THD est de détruire les cellules myélomateuses présentes dans le corps du patient, et en particulier dans la moelle osseuse où ces cellules croissent. Le type de THD le plus couramment utilisé pour traiter le myélome est le melphalan administré à la dose de 200 milligrammes par mètre carré (mg/m²) de surface corporelle (qui est fonction de la taille et du poids du patient). En fonction du type de myélome et d'autres facteurs, certains patients peuvent recevoir une deuxième greffe trois à six mois après la première (double greffe ou greffe en tandem). Le patient doit discuter avec son médecin des avantages et inconvénients de la réalisation de deux greffes consécutives comparativement à la possibilité de conserver les cellules pour une deuxième greffe à une date ultérieure.

Autogreffe de cellules souches (AGCS)

Les cellules souches qui ont été prélevées sont décongelées et réinjectées (par perfusion) dans la circulation sanguine

par un cathéter (comme c'est le cas pour un individu qui reçoit une transfusion sanguine) un à deux jours après l'administration du THD. Cette procédure est souvent appelée « greffe », mais ce terme est inapproprié, car les patients reçoivent en fait leurs propres cellules souches. Les cellules hématopoïétiques « greffées » ne proviennent pas d'une autre source. La perfusion des cellules souches est réalisée dans la chambre du patient : il ne s'agit pas d'une intervention chirurgicale. Les poches congelées de cellules souches sont décongelées dans un bain d'eau chaude, et leur contenu réinjecté dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du cathéter. Au moment de la décongélation, le DMSO (agent de congélation) s'évapore dans l'air et produit une odeur caractéristique et quelque peu désagréable semblable à celle de l'ail. La plupart des centres perfusent une poche à la fois. La perfusion dure une à quatre heures. Les cellules souches réinjectées circulent dans le sang et retournent dans la moelle osseuse, où elles produisent de nouveaux globules blancs, globules rouges et plaquettes. Il faut prévoir de 10 à 14 jours pour que les nouvelles cellules sanguines puissent apparaître dans la circulation en nombre suffisant. Des facteurs de croissance peuvent à nouveau être administrés au patient afin d'accélérer le processus.

En plus de détruire totalement la moelle osseuse, le THD peut entraîner d'autres effets indésirables graves, susceptible de nécessiter l'hospitalisation de certains patients afin qu'ils bénéficient d'un traitement au cours de cette période. Certains centres de greffe n'exigent pas que les patients restent hospitalisés après la perfusion de cellules souches. Certains



disposent d'établissements proches dans lesquels les patients peuvent séjourner et être surveillés quotidiennement à l'hôpital de manière ambulatoire, alors que d'autres autorisent les patients vivant à proximité de l'hôpital à dormir à leur domicile et à revenir à l'hôpital tous les jours afin d'y être surveillés. La durée moyenne du séjour à l'hôpital (ou dans un établissement se trouvant à proximité) pour la chimiothérapie, la greffe et la convalescence est environ de trois semaines. Juste avant de commencer la chimiothérapie, les patients doivent habituellement consommer d'importantes quantités de liquides afin de prévenir la déshydratation et les lésions rénales susceptibles d'être occasionnées par la chimiothérapie. Certains des effets indésirables les plus fréquents de la chimiothérapie incluent les nausées, les vomissements, la diarrhée, les aphtes, les éruptions cutanées, la chute des cheveux, la fièvre ou les frissons et les infections. Des médicaments destinés à prévenir ou atténuer certains des effets indésirables attendus du traitement sont automatiquement administrés. Les patients sont placés sous surveillance étroite pendant et après l'administration

du THD. Cette surveillance comprend une vérification quotidienne du poids ainsi que des mesures fréquentes de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la température.

Prévention des infections

Au cours des deux à trois semaines suivant la greffe, les cellules souches réinjectées migrent vers la moelle osseuse et commencent à produire des cellules sanguines. Ce processus est appelé prise de greffe. Jusqu'à ce qu'elle ait lieu, les patients présentent un risque important de développer des infections. Même une infection bénigne, comme un rhume, peut mener à de sérieuses complications puisque le système immunitaire est extrêmement affaibli par les effets du THD. Il est donc nécessaire de prendre des précautions particulières durant la période de convalescence. Puisque leur système immunitaire est très affaibli, les patients doivent demeurer à l'hôpital jusqu'à ce que les numérations des globules blancs atteignent un niveau suffisant pour permettre leur sortie.

Afin de prévenir les infections, les traitements de soutien suivants peuvent s'avérer nécessaires :

- Des antibiotiques sont souvent prescrits afin d'aider à prévenir les infections.
- Les visiteurs doivent se laver les mains et, à l'occasion, porter un masque et des gants afin de protéger le patient.
- Il est parfois interdit d'apporter des fruits et des légumes frais ainsi que des fleurs dans la chambre du patient, car ils peuvent être porteurs d'agents infectieux (bactéries et champignons).
- En cas de survenue d'une infection et/ou de fièvre (en raison d'une

diminution du nombre de globules blancs), le patient peut être hospitalisé et recevoir un traitement antibiotique intraveineux.

Prise de greffe et convalescence

Une fois que les cellules souches ont été réinjectées, il faut prévoir environ deux semaines pour que les numérations des globules blancs atteignent un niveau normal. Après une greffe, de nombreux centres utilisent à nouveau des facteurs de croissance des globules blancs (filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim), pour stimuler la moelle osseuse afin qu'elle produise des cellules sanguines saines. Ces injections (sous-cutanées) peuvent se poursuivre jusqu'à ce que les numérations des globules blancs atteignent un niveau normal. Durant cette période, des transfusions de globules rouges et/ou de plaquettes peuvent également s'avérer nécessaires.

La période la plus difficile pour le patient, sa famille et ses amis est souvent l'attente de la prise de greffe, de la remontée des numérations sanguines à des niveaux sûrs et de la disparition des effets indésirables. Au cours de cette période, les patients se sentent faibles et ressentent une grande fatigue. Il est très important d'avoir un réseau de soutien. La convalescence peut se comparer à un tour sur les montagnes russes : un jour, le patient se sent beaucoup mieux, puis le lendemain il se réveille plus malade que jamais. Il est important de vivre au jour le jour durant cette période. Lorsque les nouvelles cellules sanguines sont produites, les symptômes disparaissent, le risque d'infections graves diminue et les transfusions ne sont plus nécessaires.

Après sa sortie de l'hôpital, le patient poursuit sa convalescence à son domicile pendant deux à quatre mois. Même si le patient est en mesure de quitter l'hôpital, sa convalescence est loin d'être terminée. Durant les premières semaines, le patient est faible et ne réussit souvent qu'à dormir, s'asseoir et marcher un peu dans la maison. Des consultations fréquentes à l'hôpital seront nécessaires afin de surveiller les progrès. Les patients ne peuvent habituellement reprendre leurs activités normales ou leur travail à temps plein que trois à six mois après la greffe, bien que ce délai puisse varier d'un individu à un autre.

Êtes-vous éligible au THD avec greffe de cellules souches ?

Le THD avec greffe de cellules souches constitue une option thérapeutique pour de nombreux patients atteints d'un myélome ; toutefois, il guérit rarement. Il peut prolonger la période de rémission et la survie. Il peut également procurer une meilleure qualité de vie pour la plupart des patients. Les patients atteints d'un myélome ne sont pas tous éligibles à ce type de traitement. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte, et ceux-ci incluent des facteurs liés au myélome lui-même et des facteurs liés au patient.

Facteurs liés au myélome

- stade de la maladie
- agressivité de la maladie
- réponse au traitement
- taux d'albumine sérique
- taux de **bêta 2 microglobuline (β2M)**
- analyse chromosomique (génétique)

Facteurs liés au patient

- âge
- état de santé
- fonctions rénale, cardiaque, pulmonaire et hépatique
- préférences du patient
- situation familiale
- situation professionnelle

On ne peut suffisamment insister sur le fait que le myélome est une maladie très particulière à chaque patient. Bien qu'il existe des similarités entre les patients, chaque cas présente ses propres caractéristiques distinctes. De nombreuses variables sont examinées avant de déterminer si un THD avec greffe de cellules souches est adapté. Par conséquent, les généralités au sujet du devenir du patient pendant et après la greffe ne sont pas appropriées.

Restrictions potentielles

L'éligibilité au THD avec autogreffe de cellules souches varie en fonction des pays et des établissements. L'âge limite pour la réalisation d'une AGCS dans les essais cliniques européens est de 65 ans. La Déclaration de consensus sur la prise en charge, le traitement et les soins de soutien des patients atteints d'un myélome et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches classique, publiée en 2014 par l'IMWG, précise cependant que l'âge de 65 ans choisi de manière arbitraire ne suffit plus à définir un patient âgé. Des spécialistes européens présentent des données montrant que non seulement l'âge, mais aussi les pathologies concomitantes et l'état de santé général du patient doivent être évalués afin de déterminer le traitement approprié, soulignant ainsi le fait que l'âge physiologique est bien

plus important que l'âge chronologique. Ils recommandent de prendre toutes les décisions concernant l'éligibilité à la greffe de chaque patient sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque et en tenant compte des besoins et des souhaits du patient.

Aux États-Unis, l'AGCS est prise en charge par Medicare sans limite d'âge pour les patients atteints d'un myélome. Auparavant, ces greffes n'étaient prises en charge que jusqu'à l'âge de 77 ans, mais les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS, organismes responsables de la gestion de Medicare et de Medicaid) ont supprimé la limite d'âge pour la prise en charge, laissant ainsi la question de l'éligibilité au médecin et au prestataire administratif de Medicare dans la juridiction du patient. Les CMS refusent actuellement toute couverture des autogreffes en tandem et des greffes allogéniques, même dans le cadre des essais cliniques. Les efforts des militants de l'IMF se concentrent sur ces problèmes.

Le moment opportun pour la réalisation

Le moment auquel il convient de réaliser le THD et la greffe de cellules souches constitue également un aspect important. La plupart des médecins réalisant les greffes pensent qu'il est préférable de procéder à la greffe de manière précoce. Cependant, il n'existe aucune donnée clinique absolue suggérant que la réalisation précoce de la greffe au cours du protocole de traitement présente des avantages par rapport à une réalisation plus tardive. Kumar *et al.* ont étudié 290 patients éligibles à la greffe et ayant bénéficié d'un traitement d'emblée par dexaméthasone associée à un

immunomodulateur (thalidomide ou Revlimid), et qui ont ensuite soit bénéficié directement d'un THD avec greffe de cellules souches, soit repoussé la greffe jusqu'au moment de la rechute. Ils ont comparé la survie globale de ces deux groupes de patients et ont découvert que « chez les patients éligibles à la greffe ayant reçu un traitement initial par immunomodulateurs suivi d'une mobilisation précoce des cellules souches, le report de la GCS entraîne une survie globale similaire à celle observée avec une GCS précoce ». Cette étude n'était pas randomisée et portait uniquement sur la bithérapie associant un immunomodulateur et la dexaméthasone ; nous attendons donc les résultats finaux de l'essai IFM-DFCI qui compare la combinaison VRD avec et sans AGCS. Le suivi à long terme de cet essai clinique permettra de déterminer si le moment de la réalisation de l'AGCS a un impact sur la survie.

Souvenez-vous, dans la majorité des cas, avoir un myélome laisse au patient le temps d'effectuer des recherches et de recueillir les informations nécessaires pour prendre une décision éclairée quant à l'option la plus appropriée. Il s'agit d'éléments dont il est nécessaire de discuter avec votre médecin. Il ne faut surtout pas oublier que même si un patient est un bon candidat pour un THD avec greffe de cellules souches, la décision finale quant à la réalisation ou non de la greffe et au moment auquel il convient de la réaliser revient au patient.

Problèmes psychosociaux

Un THD et une autogreffe peuvent être source d'un grand stress pour les patients et leurs familles. Le stress physique, psychologique, émotionnel et financier

peut être accablant. Les patients et leurs familles peuvent éprouver des sentiments de colère, de dépression et d'anxiété en raison d'un avenir incertain et d'un manque de contrôle. Les services de soutien proposés par les hôpitaux et de nombreux autres organismes, notamment les groupes de soutien pour les patients atteints d'un myélome, sont très importants durant cette période. Nous vous conseillons vivement d'utiliser ces services, ou de demander à votre oncologue de vous orienter vers des services de consultation psychologique et/ou psychiatrique.

Questions et réponses à propos du THD avec greffe de cellules souches

Vous trouverez ci-dessous certaines des questions fréquemment posées par des patients atteints d'un myélome qui ont subi ou envisagent une greffe de cellules souches. Il est important de discuter de ces questions et de toute autre préoccupation avec le médecin et les membres de l'équipe soignante avant de prendre une décision définitive au sujet du plan de traitement.

Q. Pourquoi une greffe de cellules souches est-elle nécessaire pour un patient atteint d'un myélome ?

R. La greffe permet au patient de recevoir une chimiothérapie à fortes doses afin d'éliminer un plus grand nombre de cellules myélomateuses. Ce traitement est si puissant qu'il détruit toutes les cellules de la moelle osseuse. Sans la moelle osseuse, il est impossible pour l'organisme de produire les différentes cellules sanguines nécessaires pour transporter l'oxygène, faciliter la coagulation du sang et prévenir les infections. Une greffe de

cellules souches remplace donc la moelle qui a été détruite, sauvant le patient des effets du THD.

Q. Suis-je éligible à un THD avec greffe de cellules souches ?

R. Les experts en médecine n'ont pas encore établi de recommandations fixes concernant la sélection des patients pour lesquels la greffe sera la plus profitable. La greffe est depuis longtemps intégrée dans les protocoles de traitement du myélome, et sa réussite repose sur l'âge du patient, son état physique général, le stade de sa maladie et sa réponse aux traitements antérieurs. Seul le médecin du patient peut offrir à ce dernier la meilleure évaluation de ses chances de survie à long terme.

Q. La prise d'agents alkylants tels que le melphalan, le busulfan et le cyclophosphamide réduit-elle mon aptitude à bénéficier d'une greffe ?

R. Les agents alkylants sont l'un des moyens les plus efficaces pour éliminer les cellules myélomateuses. Toutefois, leur utilisation prolongée (pendant plus de quatre à six mois) réduit la capacité de prélever facilement les cellules souches d'un patient. Par conséquent, lorsqu'une greffe est envisagée, il est important que le patient discute en premier lieu de son plan de traitement global avec son médecin afin de s'assurer d'avoir le plus grand nombre d'options de traitement à court terme comme à long terme. Il faut toutefois insister sur l'importance d'effectuer le prélèvement des cellules souches avant d'utiliser tout agent alkylant.

Q. Comment choisir un centre de greffe ?

R. Une greffe est un acte médical complexe qui nécessite une équipe spécialisée composée de médecins,

d'infirmiers, de travailleurs sociaux, de psychologues et d'autres professionnels de santé qui comprennent la procédure, l'ont réalisée avec succès à maintes reprises et sont capables de gérer à la fois les problèmes médicaux et émotionnels. On retrouve aujourd'hui de nombreux centres à travers le pays qui répondent à ces critères. Bon nombre de ces centres sont spécialisés dans le traitement de patients atteints de différents types de cancers. Afin d'identifier le centre qui convient le mieux aux patients atteints d'un myélome, vous devez vous entretenir avec votre médecin, d'autres patients atteints d'un myélome et les spécialistes de l'InfoLine de l'IMF.

Q. Que se passe-t-il dans un centre de greffe ?

R. Afin que vous puissiez mieux comprendre ce qui se passe dans un centre de greffe, nous vous recommandons fortement de visiter un ou plusieurs centres. Planifiez une rencontre avec le personnel (médecins, infirmiers et autres membres de l'équipe soignante) afin d'en apprendre davantage sur leur approche de la greffe. Visitez la chambre dans laquelle votre greffe sera réalisée et où vous séjournerez pendant votre convalescence. Renseignez-vous afin de savoir quelle partie de la procédure sera réalisée en ambulatoire et quelle partie sera réalisée à l'hôpital. Il est essentiel d'être en confiance avec le centre avant de commencer la greffe. Certains centres disposent à proximité d'un motel ou d'un complexe résidentiel où les patients sont hébergés après avoir reçu leur THD et pendant qu'ils récupèrent des effets de la chimiothérapie. Non seulement les patients sont moins susceptibles

de contracter des infections hors de l'hôpital dans un espace plus petit et mieux contrôlé, mais en plus les coûts d'hébergement privé sont bien inférieurs à ceux d'une hospitalisation pendant deux semaines ou plus. Les patients sont vus dans un espace sécurisé de l'hôpital tous les jours pour leur prise de sang et sont à proximité en cas d'urgence.

Q. Si mon médecin convient qu'une greffe de cellules souches est un traitement approprié dans mon cas, que puis-je faire pour m'y préparer ?

R. Un patient peut se préparer de plusieurs façons. En prenant le temps de lire ce livret, le patient a déjà réalisé l'étape la plus importante : en apprendre autant que possible au sujet de la procédure. Le patient doit discuter avec son médecin, rencontrer d'autres patients et lire tout ce qu'il peut, notamment les publications et bulletins d'information de l'IMF. Les patients ne doivent pas hésiter à poser des questions au sujet de ce qu'ils ont appris et doivent s'efforcer de lire les informations les plus récentes issues de la recherche. Nous conseillons aux patients d'apporter un magnétophone ou d'être accompagnés d'un ami lors de leur visite chez le médecin, afin de pouvoir bien se concentrer. Les patients doivent partager toutes les informations qu'ils reçoivent avec leur famille et leurs proches afin que ces derniers sachent à quoi s'attendre et la manière dont ils pourront se rendre utiles dans les semaines et les mois à venir.

Le médecin effectuera une série d'examen pour confirmer que l'état de santé du patient lui permettra de supporter la greffe. Toutes les données recueillies sur la performance du cœur, des poumons, de reins et des autres organes vitaux permettent au médecin

d'établir une comparaison entre la santé du patient avant et après la greffe. Dans la plupart des cas, le patient n'est pas hospitalisé pour ces examens, puisque ceux-ci peuvent être réalisés au cabinet du médecin.

Q. À quels effets indésirables de la greffe dois-je m'attendre ?

R. Des effets indésirables peuvent être apparaître avec tout type de médicament, même avec l'aspirine. Chaque patient réagit différemment à la chimiothérapie et aux autres médicaments administrés au cours de la greffe. Le profil des effets indésirables est différent pour chaque patient. Les effets indésirables les plus fréquents du THD sont les nausées, les aphtes, la chute des cheveux et la fatigue. Les patients doivent rechercher un centre dans lequel les médecins, les infirmiers et les autres professionnels de santé ont réalisé un bon nombre de greffes chez des patients atteints d'un myélome et ont l'expérience et l'expertise nécessaires pour répondre aux besoins individuels de chaque patient.

Q. Que se passe-t-il lors de la réinjection des cellules souches ?

R. Après la chimiothérapie, les cellules souches du patient lui sont réinjectées. Les cellules souches sont décongelées et perfusées par l'intermédiaire du cathéter du patient à l'aide d'une seringue ou d'une poche de perfusion intraveineuse. Lors de la réinjection, le patient peut ressentir une sensation de chaleur ou de malaise. Le produit chimique utilisé pour conserver les cellules souches a une odeur d'ail que le patient peut sentir. L'oncologue peut prescrire des médicaments ou ajuster les traitements du patient afin qu'il se sente plus à l'aise pendant la greffe.

Q. La greffe en elle-même peut-elle entraîner le décès d'un patient ?

R. Toute procédure médicale comporte des risques et le THD administré aux patients atteints d'un myélome est plus risqué que la plupart des traitements. Néanmoins, des études médicales ont montré que plus de 95 % des patients (généralement environ 99 %) survivent au THD avec greffe de cellules souches.

Q. Un patient peut-il rechuter après une greffe ?

R. Oui. Malheureusement, la majorité (au moins 50 %) des patients atteints d'un myélome rechuteront dans les 18 à 36 mois suivant la greffe.

Q. J'ai beaucoup entendu parler de la purge dans le cadre du myélome. Peut-elle être utile ?

R. Le processus de purge élimine les cellules myélomateuses du sang périphérique prélevé chez le patient avant la greffe. Le THD est utilisé pour éliminer les cellules myélomateuses qui se trouvent dans le corps. La sélection de cellules souches, ou « purge », est utilisée pour éliminer les cellules myélomateuses des cellules souches prélevées avant la greffe. Le but de cette stratégie est de réduire le nombre de cellules myélomateuses présentes dans le corps du patient ainsi que dans le sang périphérique qui lui sera réinjecté. Des preuves scientifiques montrent que cette technologie n'est pas efficace dans le cadre du myélome. Par conséquent, les centres de greffe n'y ont pas recours pour les patients atteints d'un myélome.

Q. Combien de temps le patient greffé restera-t-il à l'hôpital ou dans un établissement à proximité ?

R. Les patients sont hospitalisés ou séjournent à proximité de l'hôpital

pendant deux à trois semaines environ. La durée du séjour varie d'un patient à un autre, et certains patients peuvent être admis pour plusieurs courts séjours.

Q. À quel moment les cellules souches commenceront-elles à se reproduire ?

R. Les cellules souches commencent à se reproduire ou « à prendre » dans un délai de 10 à 14 jours après la réinjection.

Q. Quelle sera la qualité de vie du patient après la greffe ?

R. En général, les patients mettent de trois à six mois pour se rétablir après une greffe. Après ce délai, le système immunitaire peut à nouveau combattre les infections, car la moelle osseuse produit des cellules sanguines saines. Les cheveux repoussent, mais les papilles gustatives peuvent être encore affectées. Les aliments qui avaient bon goût avant la greffe n'ont plus nécessairement bon goût. Toutefois, dans la majorité des cas, les patients sont en mesure de reprendre leurs activités quotidiennes. Pour certains patients, la récupération totale après la greffe peut prendre jusqu'à un an. Les patients et leur entourage doivent vivre au jour le jour. Il y aura de bons jours et de mauvais jours, et ce pas nécessairement dans cet ordre. Les patients doivent se préparer à se sentir différemment chaque jour tout au long de leur convalescence.

Q. Quels traitements alternatifs et complémentaires peuvent être administrés pendant et après la greffe ?

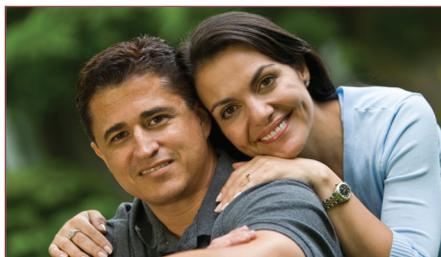
R. Certains patients croient que les traitements alternatifs et complémentaires sont une composante importante de leur traitement. Du fait que tous les médicaments, synthétiques ou naturels, interagissent et peuvent entraîner des effets indésirables

imprévus, les patients doivent toujours consulter leur médecin avant de les utiliser. Le médecin doit être informé des noms de tous les traitements alternatifs et complémentaires utilisés, afin de pouvoir ajuster le protocole en conséquence. Il est important de préciser que même les médicaments en libre-service apparemment sans danger, tels que l'ibuprofène, peuvent être dangereux pour un patient atteint d'un myélome.

Q. Les patients greffés doivent-ils s'attendre à des changements sur le plan émotionnel ?

R. Oui. La greffe est bien plus qu'une simple procédure médicale. Puisque le patient se retrouve contraint à compter sur son oncologue et sur les autres membres de l'équipe responsable de la greffe, ainsi que sur sa famille et ses

amis, il éprouve souvent un sentiment de perte d'autonomie et de contrôle. Les patients greffés ressentent souvent des sentiments d'isolement, de dépression et d'impuissance. Les patients et leurs proches doivent demander l'aide d'un professionnel formé disposant d'une expérience dans le conseil psychologique. Les groupes de soutien aux patients peuvent également apporter une aide précieuse.



Questions à poser au médecin

Nous vous proposons de discuter de ces éléments avec votre médecin afin que vous puissiez mieux comprendre la procédure de greffe et de son impact sur votre vie. Un espace est prévu pour les notes.

Suis-je éligible à la greffe de cellules souches ?

Qu'est-ce que le THD avec greffe espère atteindre qui ne puisse être atteint avec une chimiothérapie standard ?

Quels sont les protocoles de traitement utilisés dans votre établissement et comment décidez-vous lequel est adapté à ma situation ?

La prise d'agents alkylants tels que le melphalan, le busulfan et le cyclophosphamide réduit-elle mon aptitude à bénéficier d'une greffe ?

Comment choisir un centre de greffe ?

Combien de greffes ce centre a-t-il réalisées dans le cadre du myélome et quels sont les taux de réussite ?

Combien de temps les patients greffés dans votre centre vivent-ils après la greffe elle-même ? Pourrais-je voir une comparaison avec les moyennes nationales ?

Serez-vous le médecin qui va gérer la greffe et qui sont les autres membres de l'équipe ?

Serez-vous le médecin qui s'occupera de moi par la suite ?

Que se passe-t-il dans un centre de greffe ?

Si nous décidons que la greffe constitue un traitement approprié dans mon cas, que puis-je faire maintenant pour me préparer à la procédure ?

Quand la procédure de greffe va-t-elle commencer ?

*Quels médicaments me seront prescrits avant, pendant et après la greffe ?
Que font-ils et quels sont leurs effets indésirables ?*

Quelle est la durée du cycle complet de traitement, depuis la préparation à la greffe jusqu'au rétablissement ?

Combien de temps devrai-je rester hospitalisé ? Quelle sera la fréquence de mon suivi ?

*Comment la procédure de greffe va-t-elle affecter mes capacités ?
Comment vais-je me sentir pendant et après la greffe ?*

À quels effets indésirables de la greffe dois-je m'attendre ?

Quels sont les risques de la procédure de greffe ? Le taux de survie est-il élevé pour le THD avec greffe de cellules souches ?

Notes supplémentaires :

Conclusion

Alors que le diagnostic d'un cancer est un événement que vous ne pouvez pas contrôler, l'acquisition de connaissances permettant d'améliorer vos interactions avec vos médecins et infirmières est un élément que vous pouvez maîtriser et qui aura un impact significatif sur votre état tout au long de l'évolution de la maladie.

Ce livret n'a pas vocation à se substituer aux conseils de vos médecins et infirmières, lesquels sont les plus compétents pour répondre à vos questions relatives à votre plan de prise en charge spécifique. L'IMF entend uniquement vous fournir des informations qui vous guideront dans les discussions avec votre équipe soignante.

Afin de garantir un traitement efficace et une bonne qualité de vie, vous devez jouer un rôle actif dans vos propres soins.

Nous vous encourageons à visiter le site myeloma.org afin d'obtenir des informations actualisées concernant le myélome, et à contacter l'InfoLine de l'IMF en cas de questions et d'inquiétudes relatives au myélome. L'InfoLine de l'IMF fournit systématiquement les meilleures informations relatives au myélome, et ce avec bienveillance et empathie. Les spécialistes de l'InfoLine de l'IMF sont joignables par courrier électronique à l'adresse InfoLine@myeloma.org, ou par téléphone au +1-800-452-2873 ou au +1-818-487-7455.

Termes et définitions

Agent alkylant : agent chimiothérapeutique tel que le melphalan ou le cyclophosphamide. Le terme « alkylant » se rapporte à la manière dont ces agents créent des liaisons croisées (cross-links) avec l'ADN des cellules myélomateuses et bloquent la division cellulaire.

Agent de mobilisation : agent administré à un patient ou à un donneur afin de déclencher la libération des cellules souches médullaires dans la circulation sanguine.

Antigène leucocytaire humain (HLA, human leukocyte antigen) : test sanguin utilisé pour mettre en relation un donneur de sang ou de moelle osseuse avec le receveur d'une transfusion ou d'une greffe.

Aphérèse : technique de prélèvement de sang chez un patient ou un donneur par laquelle est séparée la partie du sang contenant le plasma, les globules blancs et les plaquettes. Appelée parfois leukaphérèse. Les globules rouges sont réinjectés au donneur. La partie contenant les globules blancs renferme les cellules souches rares.

Aspiration de la moelle osseuse : prélèvement, au moyen d'une aiguille, d'un échantillon de fluide et de cellules de la moelle osseuse pour un examen au microscope.

Bêta 2 microglobuline (appelée également β_2 microglobuline, β_2M ou $\beta 2M$) : petite protéine présente dans le sang. Des niveaux élevés apparaissent chez les patients atteints d'un myélome actif. Des niveaux bas ou normaux apparaissent chez les patients atteints d'un myélome précoce et/ou inactif. Environ 10 % des patients ont un myélome ne produisant pas de $\beta 2M$. En période de rechute, la protéine $\beta 2M$ peut augmenter avant qu'il y ait une modification du taux de la protéine du myélome. Certains facteurs tels qu'une infection virale peuvent parfois produire des taux sériques élevés de protéine $\beta 2M$.

Biopsie de la moelle osseuse : prélèvement, au moyen d'une aiguille, d'un échantillon

de tissu osseux. Les cellules sont contrôlées pour déterminer si elles sont cancéreuses. Si des plasmocytes cancéreux sont détectés, le pathologiste évalue le degré d'atteinte de la moelle osseuse. La biopsie de la moelle osseuse est généralement effectuée en même temps que l'aspiration de la moelle osseuse.

Cathéter : tube placé dans un vaisseau sanguin pour fournir un passage à des médicaments ou des nutriments. Un cathéter veineux central (CVC) est un tube spécial inséré chirurgicalement dans une grosse veine à proximité du cœur et qui ressort dans le thorax ou l'abdomen. Le cathéter permet d'administrer des médicaments, des liquides ou des produits sanguins et de prélever des échantillons sanguins.

CD34+ : marqueur de laboratoire utilisé pour repérer et quantifier le nombre de cellules souches dans le sang. Un nombre minimal de cellules souches CD34+ est nécessaire pour supporter sans risque une transplantation.

Cellules souches (cellules souches hématopoïétiques) : cellules immatures à partir desquelles toutes les cellules sanguines se développent. Des cellules souches saines donnent des composants sanguins sains, dont les hématies, les leucocytes et les plaquettes. Les cellules souches sont normalement situées dans la moelle osseuse et peuvent être prélevées pour une greffe.

Cellules souches hématopoïétiques : cellules souches dérivées du sang qui entraînent une récupération hématologique plus rapide.

Cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSHP) : cellules souches prélevées dans le sang. Ces cellules sont similaires aux cellules souches que l'on trouve dans la moelle osseuse. Le terme « périphérique » signifie que ces cellules proviennent du sang, et non de la moelle osseuse.

Chimiothérapie : tout médicament utilisé pour détruire les cellules cancéreuses.
« Chimiothérapie de combinaison » : utilisation de plusieurs médicaments dans un schéma thérapeutique du cancer.

Cytométrie en flux : technologie utilisée pour le comptage des cellules, le tri des cellules et la détection de biomarqueurs, consistant à mettre en suspension les cellules dans un flux liquide et à les soumettre à un faisceau laser.

Effet secondaire : effet non désiré entraîné par un médicament. Appelé également événement indésirable ou réaction indésirable.

Efficacité : pouvoir de produire un effet. Dans le cadre de la recherche sur le cancer, l'« efficacité » détermine si le traitement est efficace ou non.

Essai clinique : étude portant sur la recherche de nouveaux traitements et impliquant des patients. Chaque étude est conçue pour trouver de meilleurs moyens de prévenir, détecter, diagnostiquer ou traiter le cancer et répondre aux questions scientifiques.

- **Groupe témoin** : groupe de patients (bras) inclus dans un essai clinique randomisé auxquels on administre le traitement standard ou le placebo (aucun traitement).
- **Groupe expérimental** : groupe de patients inclus dans un essai randomisé, auquel on donne le nouveau traitement.
- **Essai clinique randomisé** : étude de recherche dans laquelle les sujets sont répartis de manière aléatoire pour recevoir ou non un traitement particulier.
- **Bras** : l'un des groupes de traitement d'un essai randomisé. La majorité des essais randomisés en comportent deux, mais certains en ont davantage.
- **Critère d'évaluation** : but de l'essai, c'est-à-dire ce qu'un essai clinique tente de mesurer ou de découvrir. En général, les critères d'évaluation englobent la mesure de la toxicité, le taux de réponse, et le taux de survie.
- **Double aveugle** : aspect d'un essai randomisé dans lequel ni le participant ni l'investigateur ne connaît le bras de l'essai dans lequel est affecté le patient. Le but est d'éliminer tout biais dans le rapport des résultats.

• **Essai clinique de phase I** : essai clinique conçu pour déterminer la dose maximale tolérée (DMT) pour un nouveau médicament ou une nouvelle combinaison de médicaments. Il s'agit, en général, du premier essai d'un nouveau traitement chez l'homme, bien que dans les essais cliniques de phase I concernant des traitements de combinaisons chaque médicament peut déjà avoir été testé avec succès. Les patients inclus dans les essais cliniques de phase I sont généralement atteints d'un cancer avancé, réfractaire à tous les traitements standard. Dans un essai clinique de phase I typique, des groupes successifs (« cohortes ») de 3 à 6 patients reçoivent le traitement. Chaque patient d'une cohorte reçoit la même dose. Généralement, la première cohorte reçoit une dose très faible et la dose est augmentée dans chaque cohorte suivante, jusqu'à ce qu'un nombre déterminé de patients expérimente la dose limite toxique (DLT). La dose utilisée pour la cohorte précédente est alors considérée comme la dose maximale tolérée (DMT). Cette dose est ensuite utilisée dans un essai clinique de phase II.

• **Essai clinique de phase II** : essai clinique conçu pour déterminer le taux de réponse d'une nouvelle thérapie ayant déjà été testée lors des essais cliniques de phase I. En général, 14 à 50 patients atteints d'un type de cancer reçoivent le traitement pour établir combien d'entre eux obtiennent une réponse. Les patients doivent généralement être atteints d'un cancer avancé, réfractaire à tout traitement standard. De plus, la maladie des patients doit être quantifiable. Si les résultats d'un essai clinique de phase II sont suffisamment prometteurs, le traitement peut être testé dans un essai clinique de phase III. Si les résultats s'avèrent nettement meilleurs que ceux du traitement standard, il n'est pas indispensable de passer à un essai clinique de phase III. Le traitement peut alors devenir le traitement standard basé sur les résultats de l'essai clinique de phase II.

- **Essai clinique de phase III** : essai clinique conçu pour comparer deux ou plusieurs traitements pour un type et un stade de cancer donnés. Le critère d'évaluation d'un essai clinique de phase III est généralement la survie ou la survie sans maladie. Les essais cliniques de phase III sont généralement randomisés, c'est-à-dire que les patients ne choisissent pas le traitement qu'ils reçoivent. Un essai clinique de phase III typique peut inclure de 50 à plusieurs milliers de patients. Certains essais cliniques de phase III comparent un nouveau traitement, qui a donné de bons résultats dans les essais cliniques de phase II, avec un traitement standard plus ancien, qui a fait ses preuves. D'autres essais cliniques de phase III comparent des traitements déjà utilisés couramment. Certains traitements donnés lors d'essais cliniques de phase III peuvent être disponibles en dehors du cadre de l'essai clinique.
- **Essai clinique de phase IV** : même après qu'un médicament a été autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour une indication particulière, il peut être nécessaire de réaliser des études supplémentaires. Les essais cliniques de phase IV peuvent être demandés par les autorités réglementaires ou peuvent être menés par l'entreprise sponsor pour de multiples raisons. Par exemple, la surveillance de sécurité est conçue pour détecter tout effet indésirable rare ou à long terme apparaissant chez une population de patients plus importante et sur une durée plus longue qu'il n'a été possible de le faire durant les essais cliniques de phases I à III.

Facteur de stimulation des colonies (FSC) : protéines stimulant le développement et la croissance des cellules sanguines. Neupogen® (filgrastim), Neulasta® (pegfilgrastim) et Leukine® (sargramostim) sont des facteurs de stimulation des colonies, utilisés pour mobiliser les cellules souches provenant de la moelle osseuse dans le sang avant une apherèse. Ils peuvent également être utilisés après la greffe pour accélérer la régénération de la formule sanguine.

Facteurs de croissance : médicaments qui stimulent la croissance et la libération des cellules souches sanguines dans le sang.

Globules blancs (leucocytes) : terme général désignant une catégorie de cellules dont le rôle est de combattre les germes qui envahissent l'organisme, les infections et les allergènes. Ces cellules se développent dans la moelle osseuse puis migrent vers d'autres parties du corps. Les différentes catégories de globules blancs (leucocytes) sont les neutrophiles, les granulocytes, les lymphocytes et les monocytes.

Greffe (transplantation) : il existe différents types de transplantation.

- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSHP) :** dans le cadre de cette procédure, les médecins prélèvent des cellules souches saines dans le système circulatoire sanguin d'un patient (et non dans la moelle osseuse) et les stockent avant que le patient reçoive une chimiothérapie intensive pour détruire les cellules cancéreuses. Les cellules souches sont ensuite réinjectées dans le corps du patient où elles peuvent produire de nouvelles cellules sanguines pour remplacer les cellules détruites par le traitement. Le recours aux cellules souches du sang périphérique pour l'autogreffe permet de réaliser un prélèvement de cellules souches plus simple et plus sûr et assure une meilleure récupération après la greffe que pour une greffe de moelle osseuse.
- **Greffe autologue :** procédure dans laquelle les cellules souches sont prélevées dans le sang d'un patient puis sont réintroduites dans le corps du patient à la suite d'un traitement intensif.
- **Greffe de moelle osseuse :** processus consistant à prélever des cellules souches dans la moelle osseuse et à les injecter dans l'organisme d'un patient. On utilise moins ce terme aujourd'hui en ce qui concerne le myélome, puisque les cellules souches sont désormais prélevées dans le sang périphérique ou dans le sang circulant.

- **Grefe allogénique (allogrefe) :** injection de moelle osseuse ou de cellules souches d'un individu (donneur) à un autre (receveur). Un patient reçoit la moelle osseuse ou les cellules souches d'un donneur compatible, bien que génétiquement non identique. Un test sanguin HLA est réalisé pour déterminer si le patient est compatible avec le donneur potentiel. Le donneur peut être un membre de la famille ou figurer sur un registre de donneurs tel que le National Marrow Donor Program (NMDP) (registre national américain de donneurs potentiels de moelle osseuse). Les cellules du donneur sont rarement obtenues à partir d'une banque de sang de cordon ombilical.
- **Allogrefe avec conditionnement à intensité réduite (CIR) :** technique plus récente et, dans le cas du myélome, plus sûre qu'une greffe allogénique. Une allogrefe avec CIR est une « mini allogrefe » à intensité réduite non myéloablative, réalisée dans les 180 jours qui suivent une greffe autologue standard.
- **Grefe en tandem :** terme utilisé pour désigner une double greffe. Il peut s'agir de deux greffes autologues ou d'une greffe autologue suivie d'une greffe allogénique (avec donneur). Dans une greffe en tandem, un intervalle de trois à six mois est généralement prévu entre les deux greffes.
- **Grefe de donneur non apparenté compatible, ou greffe MUD (Matched unrelated donor transplant) :** procédure de greffe de cellules souches dans laquelle les cellules souches sont génétiquement compatibles avec le patient mais ne proviennent pas d'un membre de sa famille. Il n'est pas recommandé de suivre cette procédure pour les patients atteints de myélome car elle comporte un taux de mortalité élevé inacceptable.
- **Grefe syngénique :** injection de moelle osseuse ou de cellules souches d'un jumeau génétiquement identique à l'autre.
- **Grefe de sang de cordon ombilical :** greffe dans laquelle les cellules souches sont obtenues à partir du cordon ombilical d'un

nouveau-né. Ces cellules sont congelées puis stockées dans une banque de sang de cordon ombilical.

Hématies (globules rouges, érythrocytes) : cellules du sang qui contiennent l'hémoglobine ; elles transportent l'oxygène dans toutes les parties de l'organisme et en retirent le gaz carbonique. La production d'hématies est stimulée par une hormone (érythropoïétine) produite par les reins. Les patients atteints de myélome et souffrant d'insuffisance rénale ne produisent pas suffisamment d'érythropoïétine et peuvent devenir anémiques. Les patients souffrant d'un myélome peuvent également être anémiques en raison de l'effet des cellules myélomateuses sur la capacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges.

Immunoglobuline (Ig) : protéine produite par les plasmocytes. Joue un rôle important dans le système immunitaire. Les immunoglobulines se fixent aux substances étrangères (antigènes) et contribuent à leur destruction. Les différentes catégories (appelées également isotypes) d'immunoglobulines sont les IgG, IgA, IgD, IgE et IgM. Le terme non médical pour immunoglobuline est « anticorps ».

Immunomodulateur : médicament qui affecte, améliore ou inhibe le système immunitaire. Appelé parfois IMiD®.

Inhibiteur du protéasome : tout médicament interférant avec la fonction normale du protéasome, un complexe d'enzymes responsable de la dégradation et du « recyclage » des protéines indésirables dans les cellules saines et dans les cellules cancéreuses.

Maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) : réaction des cellules de la moelle osseuse du donneur contre le tissu du receveur.

Maladie progressive : myélome dont l'aggravation ou la récurrence est documentée par des tests. Elle est définie comme une augmentation $\geq 25\%$ par rapport à la valeur de réponse confirmée la plus basse du taux de protéine myélomateuse et/ou comme une nouvelle preuve de la maladie.

Maladie résiduelle minimale (MRM) :

présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une rémission complète (RC). Même les patients qui ont obtenu une réponse complète stringente (RCs) peuvent présenter une MRM. De nouvelles méthodes de dépistage très sensibles sont désormais capables de détecter 1 cellule myélomateuse parmi 1 000 000 cellules prélevées dans le sang ou la moelle osseuse.

Moelle osseuse : tissu mou et spongieux situé au centre des os, qui produit les leucocytes (globules blancs), les hématies (globules rouges) et les plaquettes. C'est dans ce tissu que les plasmocytes anormaux prolifèrent et causent un myélome.

Monoclonal : clone ou réplique d'une seule cellule. Le myélome se développe à partir d'un seul plasmocyte malin (monoclonal). Le type de protéine du myélome produite est également monoclonal et a une forme unique et non plusieurs formes (polyclonal). La particularité essentielle d'une protéine monoclonale est qu'elle apparaît comme un pic aigu (pic monoclonal) dans le sérum lors de l'électrophorèse.

Myéloablation : destruction de la moelle osseuse par irradiation ou chimiothérapie. Ce terme fait généralement référence à la destruction totale ou quasi totale de la moelle osseuse.

Myélome multiple : cancer provenant des plasmocytes dans la moelle osseuse. Les plasmocytes cancéreux sont appelés cellules myélomateuses.

Oncologue : médecin spécialisé dans le traitement du cancer. Certains oncologues sont spécialisés dans un type particulier de cancer.

Plaquettes : un des trois principaux éléments du sang, les autres étant les hématies (globules rouges) et les leucocytes (globules blancs). Les plaquettes rebouchent les fissures dans la paroi des vaisseaux et libèrent des substances qui stimulent la coagulation sanguine. Les plaquettes constituent le principal outil de défense contre les saignements. Également appelées thrombocytes.

Plasma : partie liquide du sang dans laquelle les hématies, les leucocytes et les plaquettes sont suspendus.

Plasmocytes : leucocytes (globules blancs) spécifiques produisant des anticorps (immunoglobulines). Le myélome est un cancer des plasmocytes. Les plasmocytes malins sont appelés cellules myélomateuses. Dans le cas du myélome, les plasmocytes malins produisent de grandes quantités d'anticorps anormaux n'ayant pas la capacité de combattre l'infection. Ces anticorps anormaux sont la protéine monoclonale, ou protéine M, qui fonctionne comme un marqueur de la tumeur dans le myélome. Les plasmocytes produisent également d'autres substances chimiques pouvant provoquer des atteintes organiques ou tissulaires : anémie, atteinte rénale, lésions nerveuses.

Prise de greffe : processus par lequel les cellules souches de la moelle osseuse greffée ou du sang périphérique migrent dans la moelle osseuse du patient et commencent à se développer et à produire de nouveaux globules blancs, globules rouges et plaquettes.

Protéasome : un groupe mixte (ou un complexe) d'enzymes détruisant les protéines endommagées ou indésirables et les protéines intactes qui nécessitent d'être dégradées dans la cellule. Ce renouvellement ou « recyclage » des protéines est important pour maintenir l'équilibre à l'intérieur de la cellule et permet la régulation de plusieurs fonctions dont la croissance cellulaire.

Protéines M (pic monoclonal) : anticorps ou parties d'anticorps présentes en quantités anormalement élevées dans le sang ou l'urine chez les patients atteints de myélome multiple. « Pic monoclonal » fait référence au tracé électrophorétique en pointe indiquant la présence de la protéine M. Synonyme de protéine monoclonale et de protéine du myélome. Voir « **Monoclonal** ».

Rechute : réapparition des signes et des symptômes d'une maladie après une période d'amélioration. Les patients souffrant d'un

myélome récidivant ont été traités puis ont présenté des signes et des symptômes de myélome au moins 60 jours après la fin du traitement. La plupart des essais cliniques portant sur le myélome avancé sont destinés aux patients présentant un myélome récidivant et/ou réfractaire.

Récurrence : réapparition d'une maladie après une période de rémission.

Réfractaire : s'applique à une maladie ne répondant plus aux traitements standard. Les patients souffrant d'un myélome réfractaire ont vu leur maladie progresser soit pendant le traitement, soit au cours des 60 jours suivant le traitement. La plupart des essais cliniques portant sur le myélome avancé sont destinés aux patients présentant un myélome récidivant et/ou réfractaire.

Régression : réduction de la taille d'un cancer ou d'une tumeur.

Réponse ou rémission : disparition complète ou partielle des signes et des symptômes du cancer. Rémission et réponse sont des termes interchangeables.

- **Réponse complète stringente (RCs)** : RC (telle que définie ci-dessus) associée à un ratio CLL normal et à l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse établie par immunohistochimie ou immunofluorescence.
- **Réponse complète (RC)** : dans le cas d'un myélome, immunofixation négative dans le sérum (sang) et l'urine, avec disparition de tout plasmocytome des tissus mous, et $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse. La rémission complète n'est pas synonyme de guérison.
- **Très bonne réponse partielle (TBRP)** : réponse un peu moins favorable que la RC. Protéine M sérique et protéine M urinaire détectables par immunofixation mais pas par électrophorèse ; ou réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire inférieure à 100 mg par 24 h.

- **Réponse partielle (RP)** : taux de réponse impliquant une réduction d'au moins 50 % de la protéine M, et réduction de la protéine M urinaire par 24 h d'au moins 90 % (ou à moins de 200 mg par 24 h).

Sélection des cellules souches : technologie de traitement cellulaire qui est utilisée pour obtenir un produit enrichi en cellules souches et qui réduit ainsi le nombre de cellules cancéreuses dans le produit greffé. Cette technologie n'est pas utilisée avec succès chez les patients atteints d'un myélome.

Survie globale (SG) : pour un groupe de personnes souffrant d'un cancer, ce terme désigne les chances de rester en vie. Il désigne le nombre médian de personnes susceptibles d'être encore en vie après une durée déterminée au sein du groupe. De façon générale, la SG représente le taux de guérison. La SG est fréquemment employée pour mesurer l'efficacité du traitement lors d'essais cliniques.

Survie sans progression (SSP) : survie améliorée d'un patient, pouvant être attribuée directement au traitement donné pour le myélome. Période durant laquelle le patient survit et le myélome ne progresse pas ou ne récidive pas. Voir « **Maladie progressive** ».

Système immunitaire : groupe complexe d'organes et de cellules produisant des anticorps, réponses cellulaires visant à défendre l'organisme contre des substances étrangères telles que les bactéries, les virus, les toxines et les cancers.

Traitement d'entretien : médicaments administrés aux patients en rémission pour retarder ou prévenir une rechute.

Traitement d'induction : traitement initial utilisé pour parvenir à la rémission d'un patient dont le myélome vient d'être diagnostiqué. Appelé parfois traitement « de première intention ».

Tumeur : masse anormale de tissu résultant d'une division excessive des cellules.

L'impression de ce livret éducatif a été sponsorisée par Sanofi-Genzyme Oncology.

10 STEPS TO BETTER CARE®

UN OUTIL UNIQUE POUR S'INFORMER SUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

L'un des aspects les plus complexes, après l'annonce du diagnostic de myélome multiple, est de découvrir et de comprendre cette maladie peu familière et assez compliquée. Du diagnostic à la survie à long terme, les 10 Steps to Better Care® (10 étapes pour de meilleurs soins) vont vous accompagner dans ce cheminement à travers le myélome:

- 1. Comprendre la situation à laquelle vous faites face.
Obtenir le bon diagnostic.**
- 2. Les tests qu'il vous faut subir.**
- 3. Options de traitement initial.**
- 4. Traitement de support et comment en bénéficier.**
- 5. Greffe : en avez-vous besoin ?**
- 6. Évaluation de la réponse : le traitement est-il efficace ?**
- 7. Consolidation et/ou entretien.**
- 8. Sur la trace du myélome : surveillance sans mystère.**
- 9. Rechute : faut-il changer le traitement ?**
- 10. Nouveaux essais cliniques : comment y avoir accès.**

Visitez le site **myeloma.org** pour avoir une meilleure compréhension de la maladie et du diagnostic et découvrez, au fil des étapes décrites, les tests, les traitements et les soins de soutien les mieux adaptés ainsi que les essais cliniques actuellement disponibles.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vous incite vivement, comme toujours, à discuter en détail de toute question ou préoccupation médicale avec votre médecin. L'IMF est là pour vous apporter les clés permettant de comprendre et de mieux prendre en charge votre myélome multiple. Visitez le site Internet de l'IMF myeloma.org ou composez le numéro de l'IMF +1-818-487-7455, où des spécialistes de l'information formés sont à votre disposition pour répondre à vos questions et préoccupations. L'IMF est là pour vous aider.

Ce livret IMF pour l'éducation des patients est approuvé
par les associations A4M – AF3M – MKgS – Mymu



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 ÉTATS-UNIS

Téléphone :

+1-800-452-2873
(États-Unis et Canada)

+1-818-487-7455
(numéro universel)

Fax : +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org