

Risque d'infection, prévention du myélome et effets secondaires

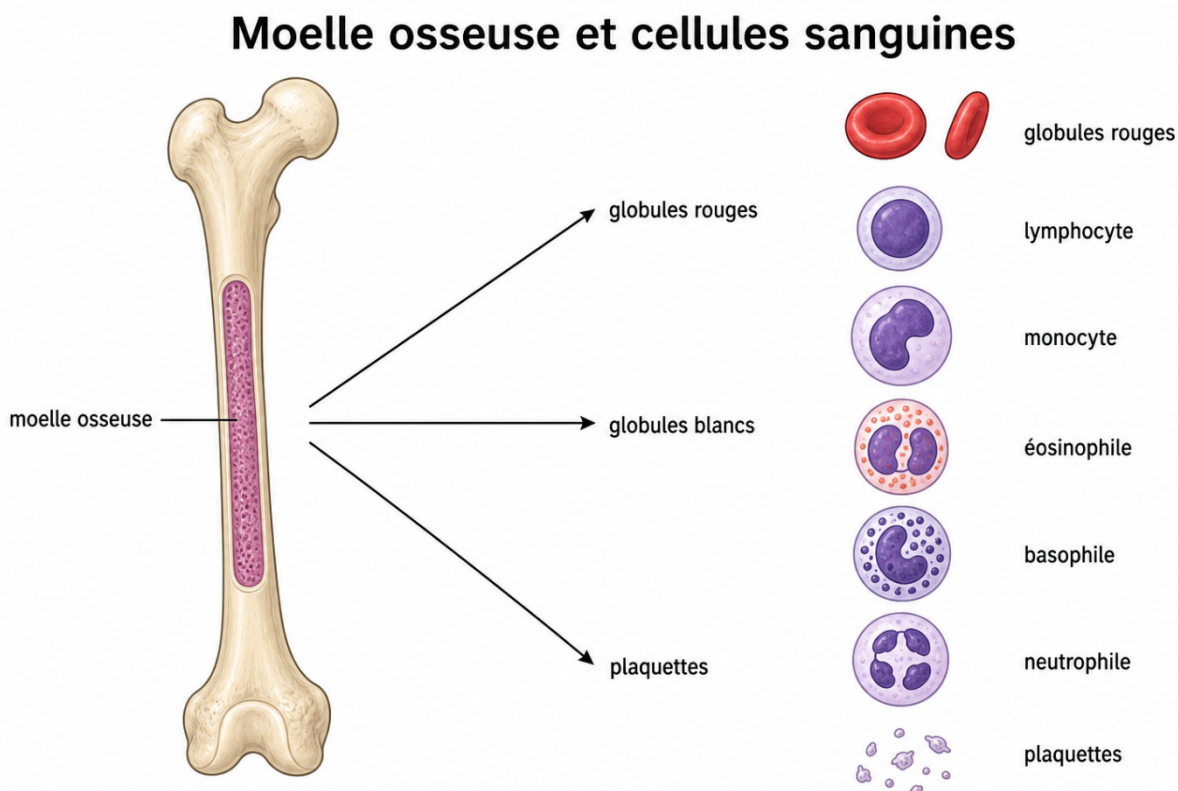
Intervenant :

Le Dr Charlotte Pawlyn est chercheuse clinique CRUK et chef d'équipe à l'Institute of Cancer Research et hématologue consultante à l'hôpital Royal Marsden de Londres, Royaume-Uni.

Le groupe cible était composé de patients atteints de myélome multiple, de leurs proches et de représentants de patients issus de différents pays européens. D'un point de vue clinique, l'accent a été mis sur le risque d'infection et d'autres événements indésirables liés au traitement. Du point de vue des patients, l'accent était mis sur les conseils pratiques et le rôle des organisations de patients. Le thème central était de reconnaître et prévenir les effets secondaires graves – en particulier les infections – le plus tôt possible sans mettre la vie complètement en pause.

1. Pourquoi les infections sont-elles un si gros problème

Le myélome multiple est un cancer des cellules plasmatiques, un type de globule blanc qui produit des anticorps pour lutter contre les infections. Les traitements qui attaquent les cellules myélomes affectent inévitablement aussi certaines cellules plasmatiques normales et d'autres globules blancs, comme les neutrophiles, affaiblissant ainsi le système immunitaire. En conséquence, le risque d'infections bactériennes, virales et fongiques augmente considérablement, parfois avec des conséquences graves ou potentiellement mortelles telles que la septicémie (empoisonnement sanguin).



L'intervenant a souligné que le myélome lui-même est souvent moins mortel que les infections survenant pendant ou après le traitement. C'est pourquoi il est crucial que les patients et les aidants reconnaissent et traitent rapidement les infections, et qu'une grande attention soit portée à la prévention.

2. Comment le risque d'infection survient avec le traitement du myélome

Trois principaux mécanismes permettant aux traitements d'augmenter le risque d'infection ont été expliqués :

- Moins d'anticorps : comme les plasmocytes normales sont détruites, le taux d'immunoglobulines (anticorps) diminue, rendant plus difficile la lutte contre les nouvelles infections.
- Moins d'autres cellules immunitaires : les neutrophiles en particulier peuvent chuter fortement (neutropénie), ce qui favorise principalement les infections bactériennes et la septicémie neutropénique.
- Altération des barrières naturelles : les traitements peuvent endommager les muqueuses de la bouche et de l'intestin (par exemple, melphalan à forte dose lors d'une transplantation autologue de cellules souches). Les injections percent également la barrière cutanée et augmentent localement le risque d'infection.

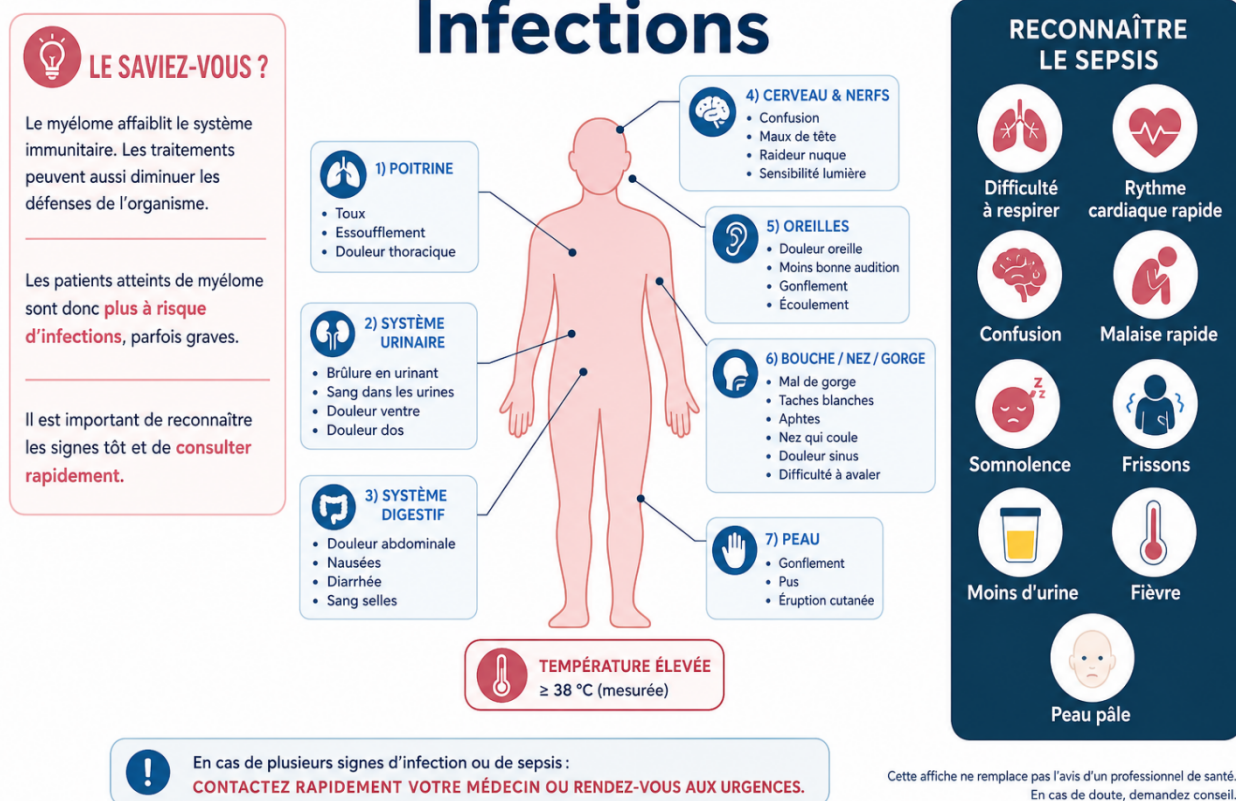
De plus, l'âge, d'autres maladies, les infections antérieures et les traitements antérieurs jouent un rôle. Les patients âgés ou ceux ayant un historique étendu ont tendance à présenter un risque plus élevé.

3. Types d'infections et signaux d'alarme

Les infections peuvent survenir n'importe où dans le corps et ne sont pas toujours reconnaissables de manière classique. Voici des exemples typiques :

- Infections respiratoires : toux, essoufflement, fièvre et pneumonie.
- Infections cutanées : rougeur, chaleur ou douleur autour des sites d'injection ou des plaies qui ne guérissent pas.
- Plaintes gastro-intestinales : diarrhée, douleurs abdominales et nausées, surtout si la paroi intestinale est endommagée.

Des signes moins connus mais importants sont la confusion, les maux de tête soudains ou les plaintes neurologiques. Cela peut indiquer, par exemple, une infection cérébrale ou une réaction grave du corps à une infection. L'intervenant a souligné que chez les patients fortement immunodéprimés, il est préférable d'être vigilant : presque tout symptôme inattendu peut indiquer une infection qui doit être traitée rapidement.



La septicémie a été expliquée comme une réponse immunitaire exagérée du corps face à une infection, qui fait accélérer le rythme cardiaque, faire chuter la tension artérielle et une personne peut rapidement tomber gravement malade. Les patients fiévreux ou qui se sentent soudainement très mal devraient se rendre à l'hôpital ou chez leur médecin dès que possible pour une évaluation et souvent des antibiotiques intraveineux, surtout s'il peut y avoir de la neutropénie.

2.Prévention : vaccins et médicaments

2.1.Vaccinations

La vaccination est un pilier important de la prévention des infections, même si les patients atteints de myélome réagissent moins bien aux vaccins que ceux dotés d'un système immunitaire normal. Les vaccins recommandés incluent :

- Vaccination annuelle contre la grippe.
- Vaccination régulière contre le COVID-19, adaptée aux nouveaux variants.
- Vaccin contre le pneumocoque pour prévenir une pneumonie sévère.
- Vaccin contre le zona (préventif contre le zona ou zona), mais uniquement les vaccins non vivants.
- Vaccin contre le VRS et revaccination après une transplantation autologue de cellules souches avec des vaccins reçus durant l'enfance, selon les directives nationales.

Il a été souligné que les patients atteints de myélome ne devraient en principe pas recevoir de vaccins vivants (par exemple les vaccins classiques ROR), car ils peuvent déclencher eux-mêmes une infection. En même temps, il était nuancé que l'évaluation des risques et bénéfices dans certaines situations (par exemple dans le cas d'épidémies de rougeole) soit discutée avec le médecin traitant au cas par cas.

2.2.Médicaments anti-infectieux

Beaucoup de patients prennent plus de médicaments pendant leur traitement pour prévenir les infections que pour traiter le cancer lui-même. Les moyens couramment utilisés sont :

- Antibiotiques pour prévenir les infections bactériennes, chez certains patients à long terme.
- Des antiviraux tels que l'acyclovir, y compris contre la réactivation de l'herpès ou du zona.
- Des antifongiques pour augmenter le risque d'infections fongiques.
- GLCR (par exemple filgrastim ou lenograstim) pour maintenir les neutrophiles et prévenir une neutropénie sévère. (G-CSF signifie « facteur stimulant de colonie de granulocytes », une protéine ou cytokine propre à l'organisme.)

Ce médicament supplémentaire est contraignant, mais il est administré pour une raison claire : éviter des infections graves et rendre les traitements aussi sûrs que possible.

2.3.Vivre avec un risque accru d'infection : équilibre protection et qualité de vie

Un thème récurrent était la recherche de l'équilibre : prévenir les infections autant que possible tout en continuant à mener une vie significative et active. L'isolement complet n'est ni réalisable ni efficace, car certaines infections sont causées par des virus déjà présents dans le corps et qui peuvent se réactiver.

Quelques conseils généraux sur le mode de vie qui ont été discutés :

- Évitez les pièces bondées et mal ventilées où l'on ne peut pas s'échapper (par exemple, un cinéma ou une salle pleine), surtout en période de sévère immunosuppression.
- Veillez à une bonne hygiène des mains et portez éventuellement un masque dans les endroits bondés ou dans l'avion, selon le risque personnel et le sentiment de sécurité.
- Demander à des membres de la famille ou des amis malades de reporter leur visite ou de garder un peu de distance.

L'orateur a utilisé l'image selon laquelle on ne peut pas « envelopper les gens dans du coton » – c'est-à-dire ne pas les laisser vivre dans une bulle – mais qu'ensemble, on peut chercher des mesures sensées et réalisables qui correspondent à ses valeurs et à son mode de vie.

2.4.Périodes à haut risque d'infections

Le risque d'infection n'est pas toujours le même, mais fluctue selon le traitement. Deux périodes particulièrement risquées ont été mises en avant :

- Autour d'une greffe de cellules souches autologues : en raison d'une forte dose de melphalan et d'une forte chute des globules sanguins, le système immunitaire est temporairement fortement supprimé, avec un risque élevé d'infections et de problèmes intestinaux.
- Pendant et après la thérapie par cellules T ciblées par BCMA(anticorps CART ou bispécifiques) : ces thérapies sont très efficaces contre le myélome, mais provoquent souvent une suppression à long terme des plasmocytes normaux et de graves carences en anticorps, provoquant des infections fréquentes et parfois inhabituelles.

Les anticorps bispécifiques ciblés par le BCMAsemblent présenter un risque d'infection significativement plus élevé que les médicaments attaquant d'autres cibles, comme le GPRC5D, car le BCMA est également fortement présent sur les plasmocytes normaux. Par conséquent, ces thérapies utilisent une stratégie de prévention plus agressive, incluant un remplacement systématique des immunoglobulines et une prophylaxie anti-infectieuse étendue.

2.5.Intravenéuse de immunoglobulines sous-cutanées (IVIG/SCI)

Le remplacement immunoglobulinair (via intraveineuse ou sous-cutanée) est utilisé pour compenser partiellement la pénurie d'anticorps causée par le traitement. Chez les patients recevant des anticorps bispécifiques ciblés anti-BCMA ou une thérapie CAR T, cela est fortement recommandé dès que le niveau d'IgG descend sous un certain seuil (par exemple < 4 g/l), souvent dans les premières semaines.

Le remplacement immunoglobulinair peut également être utile chez d'autres patients atteints de myélome, par exemple en cas d'hypoglycémie et d'infections récurrentes malgré la prévention des antibiotiques. La faisabilité pratique dépend de la disponibilité dans le pays et de critères nationaux, tels que le nombre d'infections et les tentatives antérieures d'antibiotiques.

Comme l'administration intraveineuse prend beaucoup de temps et nécessite beaucoup de temps à l'hôpital, l'administration sous-cutanée à domicile devient de plus en plus importante. Parfois, les équipes choisissent de ne prescrire des immunoglobulines que pendant les mois d'hiver à des patients principalement atteints d'infections saisonnières.

2.6.Autres effets secondaires importants du traitement du myélome

La séance a également couvert plusieurs autres effets secondaires courants, en mettant à chaque fois l'accent sur la reconnaissance précoce et l'importance d'en discuter avec le médecin.

2.7.Nombre sanguin et transplantation

Lors d'une greffe de cellules souches autologue, les infections et les troubles intestinaux sont les problèmes les plus graves. Pendant cette période, les patients sont étroitement suivis par des analyses sanguines fréquentes et des soins de soutien, incluant des antibiotiques et des transfusions, notamment des plaquettes pour prévenir les saignements. À plus long terme, la fatigue, la perte de cheveux, la ménopause prématurée, les problèmes de fertilité et une immunité réduite de façon permanente peuvent avoir un impact majeur sur le fonctionnement quotidien.

2.8.Fertilité et grossesse

Certains traitements affectent directement la fertilité : par exemple, une forte dose de melphalan peut provoquer une ménopause précoce chez les femmes et endommager les spermatozoïdes chez les hommes. De plus, il existe des médicaments, en particulier immunomodulateurs liés à la thalidomide (comme la lénalidomide et la pomalidomide), qui sont nocifs pour l'enfant à naître. Ainsi, ils sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse.

Même si la fertilité n'est pas directement affectée, un traitement d'entretien à long terme limite les possibilités de concevoir ou de concevoir un enfant. L'intervenant a souligné à quel point ces choix sont vastes et que des conseils approfondis et individuels sont essentiels.

2.9.Neuropathie

Les lésions nerveuses (neuropathie) sont un effet secondaire connu de la thalidomide, du bortézomib et du melphalan, entre autres. Cela peut se manifester par des picotements, des engourdissements ou des douleurs dans les mains et les pieds, et parfois évoluer vers des problèmes de mouvement. Le zona (herpès zoster) peut également provoquer une douleur nerveuse permanente et douloureuse.

Un point important était qu'il est crucial de signaler les plaintes tôt. Au début des troubles sensoriels, réduire ou ajuster le traitement peut aider à prévenir des dommages supplémentaires et permanents. Par exemple, les données cliniques montrent que le bortézomib une fois par semaine, au lieu de deux, peut être aussi efficace mais avec moins de neuropathie, ce qui est désormais devenu la norme dans de nombreux endroits.

2.10.Troubles gastro-intestinaux

Les traitements peuvent provoquer à la fois diarrhée et constipation, selon le médicament. Le melphalan provoque souvent des nausées et de la diarrhée lors de la transplantation, tandis que la thalidomide est plus susceptible de provoquer de la constipation.

Un exemple intéressant était la diarrhée chronique et perturbatrice de la vie, avec une utilisation prolongée de la lénalidomide comme traitement d'entretien. Dans la recherche, elle était associée à une malabsorption des acides biliaries. Avec des médicaments ciblés, tels que le colesévelam ou la cholestyramine, cette diarrhée peut souvent être bien contrôlée, permettant aux patients de poursuivre leur traitement d'entretien.

2.11.Problèmes oculaires et de vision

Les effets secondaires oculaires ont également été abordés :

- Le bortézomib peut provoquer une blépharite, une irritation des glandes au bord de la paupière, qui réagit bien aux compresses chaudes et parfois à un ajustement de dose.
- L'utilisation prolongée de corticostéroïdes augmente le risque de cataractes (opacification du cristallin de l'œil), qui peut généralement être corrigé par une chirurgie mineure.
- Le belantamab mafodotine peut provoquer une kératopathie : de petits kystes dans la cornée qui rendent la vision floue. Ces changements sont généralement réversibles après l'arrêt ou le retard du traitement, bien que cela nécessite une surveillance ophtalmologique stricte.
-

2.12.Événements indésirables spécifiques à l'immunothérapie (CAR-T et anticorps bispécifiques)

Les nouvelles immunothérapies, telles que la thérapie par cellules CAR Tet les anticorps bispécifiques, ont leurs propres effets secondaires.

- Réactions à la perfusion et syndrome de libération des cytokines (SCR) : fièvre, frissons, hypotension et sensation générale de malaise due à une activation immunitaire très forte. En général, cela reste léger et peut être bien traité avec, entre autres, du paracétamol, des liquides et, si nécessaire, du tocilizumab.
- Effets neurologiques (ICANS) : maux de tête, confusion, modifications de l'écriture manuscrite, et rarement convulsions. La reconnaissance précoce est importante et des questions ciblées ainsi que des tests sont utilisés pour détecter cela.

Avec la thérapie CART ciblée par BCMA, il y a également des rapports de symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson avec un suivi plus long, tels que des mouvements plus lents et une démarche traînante. Cela se produit dans une petite minorité, mais c'est très drastique pour les patients concernés. À l'international, beaucoup de travail est donc en cours pour mieux comprendre et atténuer ce risque.

Certaines thérapies ciblées par GPRC5D ont décrit des symptômes cérébelleux tels que des instabilités et des vertiges. Là encore, ce sont des effets secondaires rares mais graves, qui nécessitent plus d'expérience pour déterminer la meilleure prévention et traitement.

De plus, les agents ciblés GPRC5D peuvent provoquer des modifications du goût, une bouche sèche, une perte de poids et des problèmes prononcés de peau et d'ongles, car la cible est également exprimée dans la bouche et la peau. En ajustant les dosages ou en les répartissant davantage, il est de plus en plus possible de gérer ces problèmes.

2.13. Utilisation à long terme du G-CSF

Lors de la phase de questions, des inquiétudes ont été soulevées quant à l'utilisation à long terme du LCRG (presque continuellement) pour maintenir les niveaux de neutrophiles. Il n'existe pas de réponse simple et claire à cela, mais d'après une longue expérience, une administration à long terme semble généralement sûre, indépendamment de l'inconfort local et de la douleur lors de l'injection. Cependant, il est parfois envisagé de réduire la dose du médicament myélomique plutôt que de fournir un soutien très intensif au LCR pendant des années.

2.14. Messages clés pour les patients et les proches

Tout au long de la séance, quelques messages clés revenaient sans cesse :

- Tous les patients ne subissent pas tous les effets secondaires, mais chacun a droit à une explication claire des risques possibles et de ce qu'il ou elle peut faire lui-même.
- Les infections sont une cause majeure de maladie et de décès dans le myélome, mais beaucoup peut être fait en matière de prévention : vaccins, médicaments protecteurs, bon suivi et ajustements réalistes et personnalisés.
- Les nouvelles thérapies améliorent considérablement les perspectives, mais apportent aussi de nouveaux effets secondaires qui ne sont pas toujours entièrement connus. Une communication ouverte, le signalement rapide des plaintes et la prise de décision conjointe avec l'équipe de soins restent essentiels.
- Les organisations de patients jouent un rôle clé dans l'accessibilité de l'information, en regroupant les expériences et en aidant à surveiller ce qui compte vraiment pour les patients dans la vie quotidienne.

L'intervenant a conclu en appelant que les patients ne doivent pas se laisser paralyser par la peur des infections, mais doivent travailler avec leurs aidants pour trouver un équilibre leur permettant de vivre aussi en sécurité et pleinement que possible.

✍ Jan Walschap