

Effets secondaires des traitements du myélome multiple

Sarah Bailly¹, Sarah Amat¹, Catherine Percy¹, Thomas Gérard¹, Laurane Lallemand¹, Aline Munting¹, Marie-Christiane Vekemans¹

Side effects of multiple myeloma treatments

The prolonged use of new drugs such as proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma is associated with adverse side effects that represent a daily challenge for physicians. We propose a series of recommendations based on clinical cases.

KEY WORDS

Multiple myeloma, side effect, proteasome inhibitor, immunomodulator, monoclonal antibody, case report

Dans le traitement du myélome multiple, l'usage au long cours de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, et la gestion de leurs potentiels effets secondaires représente un nouveau challenge au quotidien pour les médecins. Nous proposons quelques recommandations à travers une série de cas cliniques.

Le myélome multiple... 150.000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde chaque année, 800 en Belgique, la seconde néoplasie hématologique en termes de fréquence.

Les progrès accomplis ces 15 dernières années dans la prise en charge de cette maladie sont considérables. L'usage des inhibiteurs du protéasome, des immunomodulateurs et plus récemment des anticorps monoclonaux font du myélome une affection chronique requérant, comme toute affection chronique, un traitement au long cours. Dans ce contexte, gérer les effets secondaires de ces traitements est devenu une priorité afin de préserver la qualité de vie des patients. Nous avons choisi certaines situations de notre vie quotidienne pour illustrer ce propos.

CAS N°1

Un homme de 67 ans suivi depuis 2013 pour un myélome asymptomatique IgA Lambda est admis pour altération de l'état général. Il présente une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine sérique à 9,47 mg/dl. Le taux de chaînes légères Lambda est à 4292 mg/L avec une protéinurie de l'ordre de 830 mg/L constituée de chaînes légères Lambda en quantité modérée. La ponction médullaire révèle une infiltration diffuse par des plasmocytes anarchiques, caractérisés par une translocation t(4;14) avec une délétion del(17p). Le bilan osseux identifie une atteinte diffuse du rachis avec une fracture pathologique de D8. Le traitement par Velcade-Dexaméthasone initié rapidement permet de corriger la fonction rénale, avec obtention d'une très bonne réponse partielle après 4 cycles.

Alors que le patient est admis pour intensification chimiothérapique suivie d'autogreffe, il se plaint de picotements des extrémités avec sensation de brûlure d'apparition brutale, évoquant une polyneuropathie sensitive liée au bortézomib.

Le terme **polyneuropathie** (PN) recouvre toute forme d'atteinte inflammatoire ou dégénérative des nerfs périphériques. Bien que parfois induite par le myélome lui-même, elle est le plus souvent d'origine médicamenteuse, et plus précisément liée à l'administration de 2 drogues utilisées de manière standard en induction chez les patients nouvellement diagnostiqués, le bortézomib et la thalidomide. L'atteinte sensitive est prédominante, se manifestant par des paresthésies des extrémités avec sensation d'engourdissement (1,2).

La polyneuropathie liée à la thalidomide (Th-PN) affecte essentiellement les grosses fibres nerveuses. L'atteinte est dépendante de la dose administrée, de la durée du traitement, et est souvent irréversible. L'atteinte motrice est moins fréquente, et se manifeste par une faiblesse musculaire et des crampes (1,3).

La polyneuropathie liée au bortézomib (B-PN) est aussi dose-dépendante, peut survenir de manière subaiguë, parfois de manière insidieuse, habituellement après les 2 premiers cycles de traitement. Elle touche plutôt les petites fibres nerveuses, débutant au niveau des extrémités, évoluant de manière habituellement symétrique, progressive et ascendante. Elle se manifeste par des paresthésies, une hyperesthésie, des douleurs neuropathiques, une altération de la sensation thermique des extrémités (1,3). Dans les formes sévères (grade 3), elle peut induire un handicap significatif dont la récupération peut ne pas être complète (1,4). L'incidence de

la B-PN est notablement réduite suite au recours systématique à la voie d'administration sous-cutanée (5), et aux espacements des doses dans les schémas d'administration hebdomadaire (6). Le risque de développer une B-PN est majoré en présence de facteurs de prédisposition génétique ou de facteurs métaboliques comme le diabète ou l'éthylisme. L'administration concomitante de cyclophosphamide ou de thalidomide réduirait ce risque (3). Le diagnostic est essentiellement clinique, l'EMG ayant peu d'impact (1), mettant en exergue le rôle primordial de l'éducation du patient et de la surveillance systématique de l'apparition de PN.

Le bortézomib et la thalidomide peuvent aussi induire une **polyneuropathie autonome** qui se manifeste par des lipothymies ou une hypotension orthostatique, de la constipation, de l'impuissance, et de la bradycardie par diminution de l'adaptabilité du rythme cardiaque (1,7). Elle nécessite une attention particulière, surtout chez les sujets âgés, car elle peut imposer une réduction voire l'arrêt des médicaments anti-hypertenseurs, et dans de rares cas, l'administration d'alpha-adrénergiques comme la midodrine ou des fluorocorticoïdes. Une hydratation correcte et le port de bas de contention peuvent être utiles.

Le **tremblement** est aussi un effet secondaire méconnu de la thalidomide, souvent interprété de manière erronée comme étant lié à l'administration concomitante de dexaméthasone (8). Il disparaît rapidement à la diminution ou l'arrêt du traitement, faisant alors la preuve du diagnostic.

Les différentes caractéristiques des polyneuropathies induites par la thalidomide ou le bortézomib sont reprises dans le Tableau 1.

TABLEAU 1. Principaux effets secondaires de grade 3 observés avec les inhibiteurs du protéasome (3)

	Bortézomib	Carfilzomib	Ixazomib
%	Vd IV / SC	Kd / KRd	IRd
Thrombocytopénie	29 / 9-13	9 / 17	19
Neutropénie	14 / 18	NR / 30	23
Anémie	10 / 10-12	14 / 18	9
Polyneuropathy	8 / 5	1 / 3	2
Diarrhée	7 / 2-7	3 / 4	6
Nausées	2 / 0-1	1 / NR	2
Fatigue	5 / 2-7	5 / 8	4
Troubles cardiaques	NR / 3	9 / 4	3
Dyspnée	5 / 2	5 / 3	NR
Rash	1 / NR	NR	5

• Abréviation : NR, non rapporté

Afin de prévenir et traiter les polyneuropathies, nous recommandons :

1. D'éduquer le patient à reconnaître les symptômes évoquant une polyneuropathie (Tableau 2).
2. De rechercher systématiquement les signes

et les symptômes d'atteinte périphérique et autonome avant chaque injection de bortézomib et à l'initiation de chaque cycle de thalidomide (Tableau 3), en s'aidant éventuellement de questionnaires (Tableau 4).

TABLEAU 2. Symptômes inauguraux décrits dans le cadre d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome multiple, en fonction du type de fibres atteintes

Polyneuropathie	Symptômes
Sensitive	Hypoesthésie Paresthésie: « numbness », « tingling », « pin-prick » sensation Hyperesthésie Ataxie, « gait disturbance » Douleur neuropathique
Motrice	Faiblesse Tremblements
Autonome	Constipation Troubles érectiles Orthostatisme Bradycardie

TABLEAU 3. Caractéristiques cliniques des polyneuropathies induites par la thalidomide et le bortézomib (1,3)

Caractéristiques de la polyneuropathie	Bortézomib	Thalidomide
Incidence	< 40%	Élevée (jusque 70%)
Grade 1/2	+/- 30%	+/- 50%
Grade 3/4	< 10%	+/- 20%
Type	Essentiellement sensorielle, rarement motrice, souvent douloureuse	Essentiellement sensitive, parfois motrice
Facteurs favorisants	Nombre de cycles Exposition antérieure à la thalidomide	Augmentée avec administration prolongée
Impact sur le traitement	Limite la dose et la durée du traitement	Limite la dose et la durée du traitement
Réversibilité	Réversible dans > 50%, nécessité d'adaptation des doses	Souvent irréversible

TABLEAU 4. Exemple de feuille d'autosurveillance de la polyneuropathie

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point NON = 0 point **Score du Patient : /10**

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

- Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :
- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
 - ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
 - ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
 - ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. *Pain* 2004 ; 108 (3) : 248-57.

En cas d'**apparition** de symptômes évocateurs de polyneuropathie liée au bortézomib ou à la thalidomide, il est essentiel :

1. De ne pas méconnaître le rôle potentiel d'autres médicaments pouvant induire des polyneuropathies périphériques (Tableau 5).
2. D'identifier d'autres étiologies qui pourraient déboucher sur un traitement causal.
3. De grader la polyneuropathie avec une échelle de toxicité (Tableau 6), en considérant qu'en présence de douleurs, le grade doit être majoré d'une unité.
4. D'adresser le patient en neurologie pour bilan complémentaire.
5. D'adapter le traitement, au prix d'une diminution de dose ou d'un arrêt de la médication (Tableau 6).
6. De traiter adéquatement la douleur neuropathique (Tableau 7).

TABLEAU 5. Liste non exhaustive de médicaments susceptibles d'induire une polyneuropathie périphérique

Polyneuropathies d'origine médicamenteuse	
Classes	Molécules
Agents anti-cancéreux	Alcaloïdes de la pervenche / Taxanes / Dérivés du platine Bortezomib / Lénalidomide, thalidomide
Agents antimicrobiens	Chloroquine / Colistine / Dapsone / Ethambutol, isoniazide / Itraconazole, voriconazole Lamivudine / Linezolid / Nitrofurantoïne / Tenofovir
Médicaments du système cardiovasculaire	Amiodarone / Digoxine / Statines
Agents immunosuppresseurs	Interferons / Penicillamine
Autres	Cimetidine / Colchicine / Levodopa / Lithium / Phénytoïne

TABLEAU 6. Attitude recommandée en présence d'une polyneuropathie induite par le traitement du myélome (3,7)

Sévérité de la neuropathie	Bortezomib	Thalidomide
Grade 1 : asymptomatique ; paresthésies, faiblesse et/ou perte des réflexes, en l'absence de douleur ou de perte de fonction	Néant	Suivi clinique du patient. Réduction des doses en cas d'aggravation des plaintes (! la réduction des doses ne s'associe pas systématiquement avec une amélioration des plaintes).
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 : peu symptomatique ; interférant avec la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne	Réduction des doses à 1 mg/m ² 2x par semaine ou 1.3 mg/m ² 1x par semaine	Réduction des doses ou interruption du traitement. Suivi clinique du patient. En l'absence d'amélioration ou d'aggravation des plaintes, arrêt du traitement. En cas d'amélioration des plaintes (retour au grade 1 ou mieux), reprise du traitement à dose réduite, en tenant compte du risque/bénéfice.
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 : très symptomatique ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre ensuite le traitement à doses réduites (0.7 mg/m ² 1x par semaine)	Arrêt du traitement.
Grade 4 : neuropathie avec handicap ou atteinte autonome sévère	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement.

TABEAU 7. Traitement de la polyneuropathie périphérique

Stratégie thérapeutique en cas de polyneuropathie	
Médicaments	Dosage
Agents antiépileptiques	Gabapentine 300-900 mg/jour ; titrer jusque 2400 mg/jour Pregabaline 150 mg/jour, titrer jusque maximum 300 mg/jour (dose maximale) Carbamazepine 100-600 mg 2x par jour
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline 25-100 mg/jour, max. 200 mg/jour Nortriptyline 120-25 mg/jour, titrer jusqu'à dose efficace (habituellement 75 mg/jour)
Inhibiteurs de la sérotonine et dérivés	Duloxétine 30 mg/jour la première semaine, augmenter jusque max 60 mg/jour Venlafaxine 75-150 mg/jour
Opioides	Tramadol odis, 200-400 mg/jour Oxycodone CR 5 à 10 mg par 12 heures ; titrer tous les 3 jours jusque maximum 60 mg par 12 heures Fentanyl patches (Cannabis médical)
AINS	Ibuprofène 600 mg 2x/j (en l'absence de contre-indication)
Agents topiques	Gel contenant du baclofène 10 mg, amitriptyline 40 mg et kétamine 20 mg, à appliquer 2X par jour Lidocaïne patches
Autres	Acupuncture, hypnose Pas d'indication d'usage en routine de compléments alimentaires ou vitamines à hautes doses

CAS N°2

Un homme de 64 ans porteur d'un myélome multiple IgA Kappa stade III multitraité, en très bonne réponse partielle sous pomalidomide-dexaméthasone, se présente dans un contexte de dyspnée survenant au moindre effort, s'accompagnant de pyrexie à 38°C, toux sèche en quintes, non influencée par le décubitus, pour lequel un traitement par amoxicilline-clavulanate a été initié. Il accuse une perte pondérale récente de 4 kg et note des sudations profuses. L'examen clinique révèle des crépitations

des 2 champs pulmonaires inférieurs avec une saturation à l'air inférieure à 90%. La radiographie du thorax, complétée par un scanner thoracique, identifie des infiltrats postérieurs bilatéraux rentrant dans le cadre d'une pneumonie bibasale, d'origine infectieuse en première hypothèse (Figure 1). Le lavage bronchiolo-alvéolaire ramène des cellules d'origine inflammatoire, sans signe de malignité, avec à la biopsie, la présence un pneumocystis jirovecii.

FIGURE 1. Image de pneumonie bilatérale liée à une infection à pneumocysti carinii chez un patient atteint de myélome multiple multitraité, sous pomalidomide et dexaméthasone



(A) Radiographie du thorax (face)



(B) Scanner du thorax

Le myélome s'accompagne d'un risque accru d'**infections** (risque multiplié par 7 pour les infections bactériennes, par 10 pour les infections virales), particulièrement durant les 2 à 4 premiers mois de traitement, représentant une cause importante de mortalité (9). Ce risque dépend de l'âge du patient, de la présence de comorbidités, de la survenue de neutropénie de grade 3-4 induite par la chimiothérapie ou l'administration d'agents immunomodulateurs, éventuellement combinés à la dexaméthasone (10,11). Les infections sont fréquentes sous l'association lénalidomide-dexaméthasone (30% des patients nouvellement diagnostiqués) (11), mais aussi sous la combinaison bortézomib-dexaméthasone (12). Parmi les germes impliqués, on retient L'E. Coli en premier lieu, suivi par le pneumocoque et l'haemophilus (9). Les infections virales sont communes sous bortézomib et anticorps monoclonaux, et concernent des réactivations de virus herpès, moins fréquemment de virus d'hépatite ou virus respiratoires (13). Les infections à pneumocystis jirovecii sont peu rapportées dans la littérature, le risque étant inhérent à la suppression de l'immunité T.

Nous recommandons :

1. La prise systématique d'**aciclovir** chez tout patient sous inhibiteur du protéasome ou anticorps monoclonal (14), ce pour toute la durée du traitement et jusque 6 mois post-greffe. Le valaciclovir offre une biodisponibilité supérieure à l'aciclovir et permet, en cas de zona, de réduire l'incidence des douleurs post-zonateuses (15) mais il n'est pas remboursé en Belgique.
2. Une **prophylaxie antibiotique** par triméthoprim-sulfaméthoxazole en cas de lymphopénie de grade 4 (CD4), favorisée par l'autogreffe et l'administration d'anticorps monoclonaux. Une antibiothérapie (ampicilline ou quinolone) peut être indiquée durant les premiers mois de traitement, mais doit être restreinte aux patients à haut risque d'infection, particulièrement les patients âgés et fragiles, en cas d'infections récurrentes, d'hypogammaglobulinémie (IgG) ou de comorbidités cardiaques, pulmonaires ou rénales.
3. L'administration d'**immunoglobulines IV** (400 mg/kg une fois toutes les 4 semaines) chez les patients présentant des antécédents d'infections bactériennes récurrentes, avec ou sans immunoparésie, et chez ceux présentant une infection sévère répondant peu ou lentement à l'antibiothérapie (16,17).
4. La **vaccination** du patient et son entourage contre la grippe, du patient contre l'haemophilus

influenzae (ActHIB) et le pneumocoque (Prevenar 13, puis dans un délai de 8 semaines, Pneumovax à répéter tous les 5 ans) (18). En cas de maladie active, la réponse vaccinale peut s'avérer suboptimale (19), il faut parfois monitorer le taux d'anticorps (pneumocoque) et revacciner le patient si le taux d'anticorps n'est pas suffisant (20). On recommande de vacciner les patients au stade de MGUS ou de myélome asymptomatique, ou lorsque la maladie est suffisamment contrôlée (après la greffe). Les vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle) doivent être évités.

5. L'administration de **G-CSF** en cas de neutropénie de grade 3-4 ou de neutropénie fébrile (21), et chez les patients à haut risque de neutropénie fébrile (22), en tenant compte du fait que les patients multitraités ont souvent une réserve médullaire faible. Habituellement, une dose de 300 µg est suffisante pour restaurer la neutrophilie.

CAS N°3

Un patient de 56 ans en traitement d'entretien par lénalidomide après une seconde autogreffe pour un myélome multiple IgA Lambda stade IIA, se plaint de manière récurrente de diarrhées avec inconfort abdominal. Plusieurs coprocultures se révèlent négatives.

Les **diarrhées chroniques** sont une complication fréquente du traitement du myélome, particulièrement lors de l'administration de bortézomib ou de lénalidomide. Le terme « diarrhée » évoque l'existence de plus de 4 mouvements quotidiens de selles constituées de plus de 75% d'eau.

Les diarrhées peuvent survenir en cas d'infections gastro-intestinales bactériennes ou virales, de neuropathie ou d'atteinte muqueuse induite par le traitement. Récemment, on a associé la prise de lénalidomide au long cours à la survenue de diarrhées s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome de malabsorption lié une accumulation de sels biliaries au niveau de l'intestin grêle (23). Ce syndrome peut être amélioré par une diète pauvre en graisses et/ou la prise de dérivés de cholestyramine qui, quand elle améliore rapidement la fréquence et l'intensité des plaintes, sert de test diagnostique (24).

En cas de diarrhées chroniques, nous proposons :

1. D'exclure une infection intestinale par coproculture, et si le test se révèle négatif, de débiter la prise orale de dérivés de cholestyramine, 625 mg jusque 6 fois par jour. En cas d'échec, nous proposons le Loperamide 2mg toutes les 3h, maximum 4 à 6 fois par jour.
2. De recommander une diète pauvre en graisses.

- De réserver l'usage de probiotiques aux patients non immunodéprimés.
- Dans les cas réfractaires ou en cas de complications digestives, d'envisager l'administration de dérivés de la somatostatine.
- En fonction de l'âge, une consultation en gastro-entérologie et la réalisation d'une colonoscopie doivent s'envisager au cas par cas.

CAS N°4

Un patient de 62 ans en rechute précoce d'un myélome multiple à chaînes légères Kappa stade IIIA, ISS 3, débute une seconde ligne thérapeutique à base de bortézomib-lenalidomide-dexaméthasone, sous prophylaxie antithrombotique par aspirine, compte tenu de l'absence de facteurs de risque autre que sa maladie. À l'occasion d'un épisode d'entérite, il développe une induration du mollet droit évocatrice d'une thrombose veineuse de la veine saphène interne droite et de la veine fémorale commune droite, qui justifie une anticoagulation par Nadroparine à dose thérapeutique.

Les **accidents thromboemboliques** sont des complications fréquentes du myélome, non seulement en raison du caractère « thrombogène »

de l'affection elle-même, mais aussi des traitements prescrits auxquels s'ajoutent les facteurs de risque propres du patient (25) (Tableau 8). Ces accidents surviennent essentiellement à l'initiation du traitement, lorsque la maladie est active.

Les recommandations internationales proposent :

- Une **prophylaxie** anti-thrombotique tenant compte des facteurs de risque liés au patient, la maladie et le traitement, l'aspirine étant suffisante chez certains patients, alors que d'autres justifient une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou warfarine à dose thérapeutique (25). Les doses d'HBPM doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale (clearance de créatinine inférieure à 30 ml/minute) ou de masse corporelle (BMI) extrême. Il est parfois nécessaire de monitorer le taux d'anti-Xa. La durée de la prophylaxie n'est pas définie (non étudié à ce jour), mais est habituellement recommandée pour une période de 4 à 6 mois pour les HBPM, quand il s'agit de facteurs de risque liés au traitement (26) (Tableau 9). En cas d'administration du lenalidomide en maintenance, il n'est pas nécessaire d'administrer une prophylaxie, le risque d'accident thromboembolique étant faible (11).

TABEAU 8. Facteurs de risque de thrombose à considérer chez un patient traité pour un myélome multiple (25)

Facteurs de risque de thrombose		
Liés au traitement	Liés au patient	Liés au myélome
IMiDs Dexaméthasone haute dose Erythropoïétine Anthracyclines Chimiothérapie multi-agents	Age Antécédent de thrombo-embolie Infection Immobilisation Comorbidités cardiovasculaires Thrombophilie acquise Cathéter de voie centrale Chirurgie	Maladie active non contrôlée Hyperviscosité

TABEAU 9. Recommandations en termes de prophylaxie des événements thrombo-emboliques chez les patients atteints de myélome multiple, en traitement (26)

Recommandations pour la prophylaxie anti-thrombotique		
Facteurs de risque	Nombre de facteurs de risque	Traitement proposé
Traitement spécifique	≥ 1	HBPM ou warfarine (INR 2-3)
Patient-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Myélome-spécifique	1	Acide acétylsalicylique
Patient ou myélome-spécifique	≥ 2	HBPM ou warfarine 5INR 2-3)

2. En cas d'**accident thromboembolique** survenant sous un traitement anticoagulant prophylactique bien conduit, il convient d'arrêter temporairement l'immunomodulateur jusqu'à atteindre un état d'anticoagulation complète. Chez les patients sous aspirine, de substituer celle-ci par une dose thérapeutique d'HBPM ou de warfarine (25). Chez les patients sous HBPM à dose prophylactique, de majorer le traitement en visant des doses thérapeutiques. L'agent immunomodulateur peut être repris à la dose initiale en tenant compte des risques et bénéfices du traitement anticoagulant. Il y a peu de données concernant l'usage des NOAC (24,27).

CAS N°5

Une patiente de 69 ans, porteuse de multiples comorbidités, suivie pour un myélome multiple IgG Kappa stade IIIA multitraité, évolue vers leucémie à plasmocytes qui nécessite l'instauration d'un traitement par carfilzomib et dexaméthasone. Sous ce traitement, elle est hospitalisée à plusieurs reprises pour dyspnée, douleurs thoraciques et palpitations. Le premier accès de dyspnée de grade 3 survient le lendemain de la première administration de carfilzomib. Dans le mois qui suit, elle est admise aux soins intensifs pour douleurs thoraciques constrictives associées à une dyspnée de grade 3, à 48h de l'administration du traitement. Ultérieurement, elle présente une fibrillation auriculaire compliquée d'un accès de tachycardie ventriculaire. L'échographie cardiaque réalisée 4 jours après l'administration du carfilzomib confirme une hypertension artérielle pulmonaire. Le bilan exclut une embolie pulmonaire ou une coronaropathie. Les plaintes rétrocedent complètement à l'arrêt du carfilzomib.

La **toxicité cardiaque** du carfilzomib se manifeste essentiellement par de l'hypertension artérielle survenant au décours immédiat de la perfusion (15% des cas), plus rarement par un accès de décompensation cardiaque ou de l'hypertension pulmonaire (5% des cas). Un quart des patients rapporte une **dyspnée** discrète ou modérée après l'infusion de produit (27,28). Le risque de développer une toxicité cardiaque sur carfilzomib est favorisé par l'âge avancé (>75 ans), la présence d'antécédents cardiovasculaires, de radiothérapie thoracique, d'exposition à certains agents cardiotoxiques, d'administration de corticoïdes à hautes doses ou d'anthracyclines et d'amyloïdose cardiaque (29). La toxicité cardiaque peut aussi survenir chez des patients sans antécédents cardiaques significatifs.

Elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement.

Le mécanisme causal de cette toxicité n'est pas connu mais on suspecte un effet direct de la molécule sur les cellules endothéliales (30). Il s'agit d'un effet de classe qui n'est pas propre au carfilzomib puisqu'il est aussi rapporté avec le bortézomib et l'ixazomib, mais dans une moindre mesure (31,32).

Avant de débiter un traitement par inhibiteur du protéasome, il est recommandé :

1. D'identifier les éventuels facteurs de risque cardiovasculaire du patient. L'échographie cardiaque ou les biomarqueurs cardiaques comme le NT-pro-BNP ont peu de valeurs prédictives (30).
2. De contrôler l'hypertension artérielle avant l'administration du carfilzomib (TA systolique < 140 mmHg), et après celle-ci (jusque 3h après la fin de la perfusion au J1 du cycle 1), car les patients hypertendus sont le plus à risque de développer des complications. Si nécessaire, préférer la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, éventuellement en combinaison à un vasodilatateur ou un diurétique, ou un beta-bloquant.
3. D'assurer une hydratation par NaCl 0.9% 250ml avant et après la première dose de carfilzomib du cycle 1 de manière à prévenir le syndrome de lyse tumorale, en évitant toute surcharge hydrique qui pourrait précipiter une décompensation cardiaque.
4. De respecter une durée de perfusion de 30 minutes du carfilzomib, au moins pour les 2 premiers cycles, cette durée pouvant être réduite à 10-20 minutes en l'absence de complications à partir du cycle 3 (33).
5. De discuter l'indication du carfilzomib chez les patients âgés de plus de 75 ans, et si l'indication est retenue, de débiter le traitement à doses réduites.

Si une insuffisance cardiaque liée au carfilzomib est suspectée, il est recommandé :

1. D'arrêter le carfilzomib afin d'évaluer la fonction cardiopulmonaire, et ce jusqu'à récupération.
2. Après récupération, de reprendre le traitement en tenant compte du profil de risques/bénéfices, le plus souvent à dose réduite, en monitorant la surcharge hydrique (33).

Les recommandations pour l'administration du carfilzomib sont reprises dans le Tableau 10.

TABEAU 10. Précautions d'administration du carfilzomib (33)

Mesures préventives en cas d'administration du carfilzomib	
Hydratation	Demander au patient de boire 8 verres d'eau par jour Limiter l'hydratation IV à 250 ml NaCl 0.9% avant et après la perfusion de carfilzomib
Dexaméthasone	Administrer 4 mg per os ou IV avant chaque dose de carfilzomib

CAS N°6

Un patient âgé de 85 ans, suivi pour un myélome multiple IgA Kappa, stade IIIB, ISS 2, présente une progression de sa maladie qui requiert l'administration de lénalidomide et dexaméthasone. À l'initiation du 2^{ème} cycle, il présente un rash maculo-papulaire prurigineux, non douloureux, débutant au niveau des membres inférieurs et s'étendant progressivement vers le haut. Ce rash

nécessite l'administration d'anti-histaminiques, puis de corticostéroïdes, et finalement impose l'arrêt du lénalidomide. Plus tard, en présence d'une nouvelle progression, un traitement par pomalidomide et dexaméthasone est instauré. A l'initiation du 2^{ème} cycle, le patient présente un rash cutané prurigineux sous forme d'un érythème diffus sévère, contrôlé par l'application de dermocorticoïdes (Figure 2).

FIGURE 2. Image de rash sur lénalidomide : dermatite acnéiforme, se manifestant parfois par des plaques, des macules ou un urticaire prurigineux



Les **complications cutanées** des agents immunomodulateurs, comme le rash, sont parmi les effets non hématologiques les plus communément observés avec cette classe de médicaments. Plus d'un quart des patients peut présenter un rash qui survient habituellement durant le 1^{er} mois de traitement (34). L'éruption prend un aspect morbilliforme, semblable à une dermatite acnéiforme, se manifeste parfois par des plaques, des macules ou un urticaire prurigineux, et disparaît endéans 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement. Des phénomènes d'épidermolyse toxique ou de syndrome de Steven Johnson ont aussi été rapportés, de manière exceptionnelle.

Les éruptions sur bortézomib sont exceptionnelles (35), hormis une réaction inflammatoire au site d'injection qui est fréquente.

En cas de survenue d'un rash sur immunomodulateur, il est utile :

1. De se rappeler que de multiples médicaments comme les antibiotiques peuvent avoir une toxicité cutanée, justifiant d'une anamnèse fouillée et précise.
2. En cas de rash modéré, d'appliquer des dermocorticoïdes et de prescrire des anti-histaminiques.
3. En cas de rash sévère, d'arrêter le lénalidomide et d'administrer des corticoïdes par voie générale, en sachant que les lésions s'améliorent dans un délai de 7 à 15 jours.
4. D'envisager la réintroduction du médicament quand la situation cutanée est contrôlée, car dans la plupart des cas, l'éruption cutanée ne réapparaît

pas (36,37). Malheureusement, les médecins sont généralement peu enclins à réintroduire la molécule en cause, de peur de voir le problème réapparaître, ce qui prive le patient d'une ligne thérapeutique. La dexaméthasone peut être remplacée par des doses intermittentes de prednisone.

Ce même patient présente progressivement des lésions hyperkératosiques du crâne, correspondant à des carcinomes spinocellulaires (Figure 3). Les **néoplasies primitives secondaires** (SMP) surviennent avec une

incidence un peu plus fréquente lors de l'exposition prolongée au lénalidomide, particulièrement lorsque celui-ci est combiné à un agent alkylant (Tableau 11) (11). Il n'y a pas de recommandation pour continuer ou non le lénalidomide après survenue d'une SMP. Cette décision sera prise au cas par cas, en fonction du type de SPM, de la qualité de la réponse au traitement, du type d'effet secondaire lié au lénalidomide et des autres options thérapeutiques (Figure 3).

FIGURE 3. Images de cancers cutanés multiples chez un patient sous lénalidomide



TABLEAU 11. Principaux effets secondaires de grade 3 observés avec les agents immunomodulateurs (3)

Type of side effect	Thalidomide		Lenalidomide					Pomalidomide
	MPT ¹⁰	Thal-Dex ⁹	RD ¹¹⁻¹³	Rd18 ⁹	Rdcont ⁹	MPR ⁶³	MPR-R ⁶³	Pom-dex ¹⁴
Hematological, %								
Anemia	14	NR	8-13	16	18	29	27	33
Neutropenia	48	9	12-41	26	28	96	100	48
Neutropenic fever	NR	NR	3	NR	NR	2	7	10
Thrombocytopenia	14	NR	6-15	8	8	50	46	22
Nonhematological, %								
Peripheral neuropathy	10	13†	2	1	<1	NR	NR	1
Diarrhea	NR	NR	3	3	4	3	1	1
Constipation	10	8	2-3	2	2	NR	NR	2
Nausea	1	4	1-3	NR	NR	NR	NR	1
Infection	13	2	10-19	21	22	10	15	30
Fatigue	8*	15	6-15	9	7	5	2	5
Dyspnea	NR	11	2-3	4	6	NR	NR	5
Cardiac disorders	2	NR	6	7	12	5	5	NR
Thrombosis or embolism	12	20	8-26	6	8	1	5	1
Rash	NR	4	1	5	6	5	5	NR

CAS N°7

Un patient de 78 ans suivi pour un myélome stade IIIB, ISS 3, multi-traité, débute une nouvelle ligne thérapeutique comportant du daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38. Durant la première perfusion, il présente des frissons, avec dyspnée et éruption justifiant une hospitalisation, d'évolution rapidement favorable sous corticoïdes.

Les **réactions secondaires à l'infusion** sont des effets secondaires fréquemment observés avec

le daratumumab, elles concernent près de 45% des patients malgré une prévention adéquate par corticoïdes, anti-histaminiques et paracétamol (38-40). La réaction survient habituellement lors de la 1ère injection, est discrète ou modérée, se manifestant par une congestion nasale ou une irritation de la gorge, de la toux, de la dyspnée, des frissons, des nausées. Un bronchospasme peut aussi être observé, particulièrement chez les patients porteurs de bronchite chronique obstructive. Des réactions retardées ont aussi été rapportées.

Avant de débuter un traitement par daratumumab, il est recommandé :

1. De pratiquer une spirométrie chez tous les patients et particulièrement chez ceux qui sont connus ou suspectés d'être porteurs d'une BPCO.
2. D'administrer à titre de prophylaxie du montelukast 10 mg en association à des bronchodilatateurs de courte et longue durée d'action ou des corticoïdes inhalés, lors des infusions du premier cycle (41).
3. De prévenir les réactions retardées par l'administration de 20 mg de méthylprednisolone dans les 2 jours qui suivent l'infusion de daratumumab.

Dans l'avenir, le daratumumab sera disponible sous une forme sous-cutanée, ce qui réduira probablement le temps d'infusion et l'apparition des phénomènes réactionnels sur perfusion.

L'**elotuzumab** induit moins de réactions, seulement 10% des patients présentant des réactions sous forme de fièvre, frissons et HTA modérée (14).

CAS N°8

Un patient de 84 ans suivi depuis des années pour un myélome multiple IgG Kappa de stade IIB, ISS 1, signale une fatigue de grade 3 alors qu'il est traité par une association de lénalidomide-dexaméthasone, plainte qui impose l'arrêt du traitement après 10 cycles. Deux ans plus tard, en raison d'une nouvelle progression de la maladie, ce schéma est repris mais

dès le premier cycle, le patient développe à nouveau une fatigue de grade 3. La diminution des doses de lénalidomide n'influence aucunement cette fatigue qui finit par imposer l'arrêt du traitement. En 2014, une nouvelle progression nécessite d'envisager une nouvelle ligne thérapeutique. Sous pomalidomide-dexaméthasone, le patient développe à nouveau un tableau de fatigue de grade 3 pour lequel la diminution des doses n'a aucun effet favorable.

La **fatigue** est un symptôme fréquemment rencontré avec les immunomodulateurs. Il n'y a pas de recommandations particulières en dehors de la pratique d'un peu d'exercice (3).

CAS N°9

Un patient de 84 ans sous bortézomib-dexaméthasone présente une rougeur avec gonflement des paupières supérieures, évoquant une blépharite (Figure 4).

FIGURE 4. Images de blépharite sur bortézomib



Les **blépharites** secondaires au bortézomib répondent à un traitement antibiotique topique par hydrocortisone/oxytétracycline mais requièrent parfois l'administration de doxycycline par voie générale (3,42).

RÉFÉRENCES

1. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, *et al.* Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1086-1095.
2. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, *et al.* Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;26(4):595-608.
3. Delforge M, Ludwig H *et al.* How i manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017;129(17):2359-2367.
4. Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, *et al.* Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):23-31.
5. Mateos MV, Brinchen S, Richardson PG, *et al.* Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib-melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica.* 2014;99(6):1114-1122.
6. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
7. Ludwig H, Delforge M, Facon T, *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-1560.

8. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol.* 2011;1(3):194-205.
9. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, *et al.* Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-113.
10. Rajkumar S V, Greipp PR, Jacobus S, *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29-37.
11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, *et al.* Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-917.
12. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, *et al.* Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-527.
13. Teh BW, Slavin MA, Harrison SJ *et al.* Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11): 1.
14. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, *et al.* Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621-631.
15. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, *et al.* Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2006;17(7):1051-1059. doi:10.1093/annonc/mdj132
16. H.M. Chapel, M. Lee, R. Hargreaves, D.H. Pamphilon, A.G. Prentice, for the UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma 1, H.M. Chapel FRCPath a, R. Hargreaves MRCPPath b, M. Lee PhD c, D.H. Pamphilon MB d AGPF e. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 1994;Volume 343(Issue 8905):Pages 1059-1063.
17. Musto P *et al.* Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1995;(945-946).
18. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, *et al.* European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
19. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;16(9):495-502.
20. Hahn M, Schnitzler P, Schweiger B, *et al.* Efficacy of single versus boost vaccination against influenza virus in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(7):e285-e288.
21. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
22. Palumbo A *et al.* Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012:1759-1769.
23. Pawlin C, Khan MS MA *et al.* Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014; 124(15):2467.
24. Pawlyn Charlotte *et al.* Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014;124(15):2467.
25. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, *et al.* Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414-423.
26. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, *et al.* Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986-993.
27. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, *et al.* Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94(6):635-640.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, *et al.* Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27-38.
29. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma – analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):25-32.
30. Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M, *et al.* Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: An endothelial effect? *Blood Cancer J.* 2016;6(1).
31. Subedi A, Sharma LR, Shah BK. Bortezomib-induced acute congestive heart failure: a case report and review of literature. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1797-1799.
32. Kumar SK, Lacy MQ, *et al.* Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood.* 2015;126(23):3050.

33. Mikhael J. Management of Carfilzomib-Associated Cardiac Adverse Events. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;16(5):241-245.
34. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2013;13(4):424-429.
35. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.
36. Tinsley SM, Kurtin SE, Ridgeway JA. Practical Management of Lenalidomide-Related Rash. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15(S):S64-S69.
37. Kevin Barley, Wei He, Shradha Agarwal SJ& AC. Outcomes and management of lenalidomide-associated rash in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2016 (57(11)):2510-2515.
38. Richardson PG, Ahmadi T, Weiss BM, *et al.* Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):37-
39. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, *et al.* Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
40. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, *et al.* Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-766.
41. Chari A. *et al.* Use of Montelukast to Reduce Infusion Reactions in an Early Access Treatment Protocol of Daratumumab. *Blood.* 2016;(128):2142.
42. Veys M-C, Delforge M, Mombaerts I. Treatment With Doxycycline for Severe Bortezomib-Associated Blepharitis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(7):e109-e112.

Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

AFFILIATIONS

1. Service d'hématologie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pr. MARIE-CHRISTIANE VEKEMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service d'hématologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 Belgique