

# ***L'Hématologie Adulte***

## ***Part 1***

# ***Quelles Pathologies?***

- Lymphomes
- Myélome
- Leucémie aigue
- Syndrome myélodysplasique

# *L'Hématologie au CLB*

## **Deux services**

- **2BN :**
  - Hémopathies lymphoïdes
- **2BS :**
  - Intensification et auto-greffes de cellules souches
  - Induction de leucémies aiguës
- **AMA :**
  - Assistance médicale ambulatoire
  - Date de création MARS 2016

# ***Myélome***

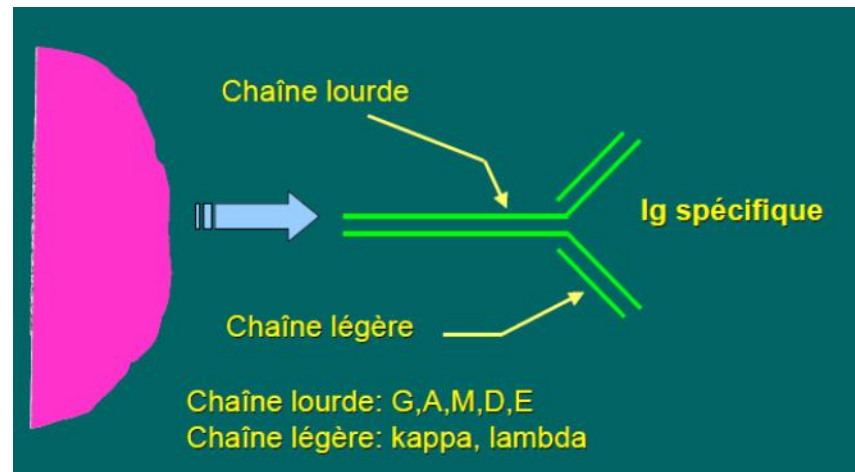
# Myélomes

- Prolifération clonale de plasmocytes tumoraux
- Plasmocyte : stade ultime de la maturation lymphocytaire B, après rencontre de l'antigène
- Siège médullaire
- Sécrétion d'un anticorps spécifique : immunoglobuline

■ Prolifération plasmocytaire **monoclonale**



■ Sécrétion d'une immunoglobuline **monoclonale**

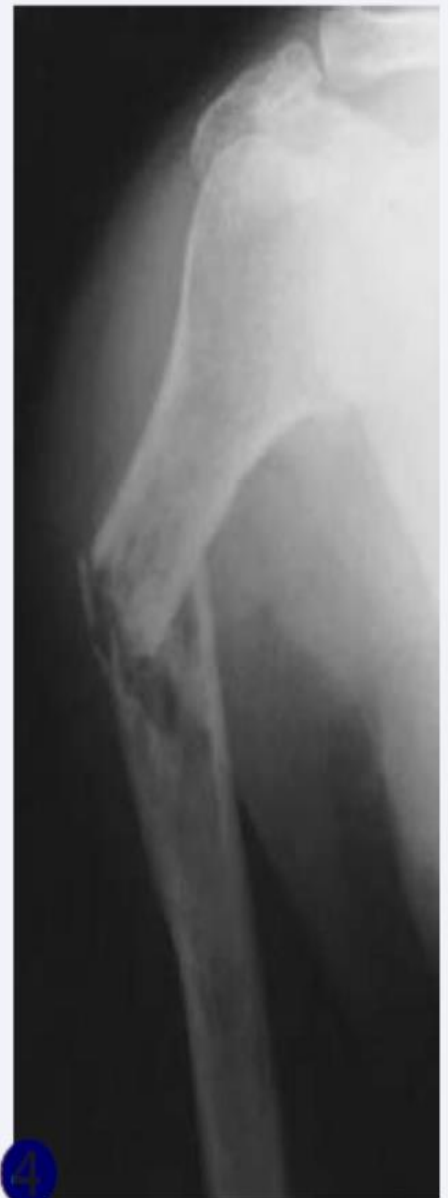
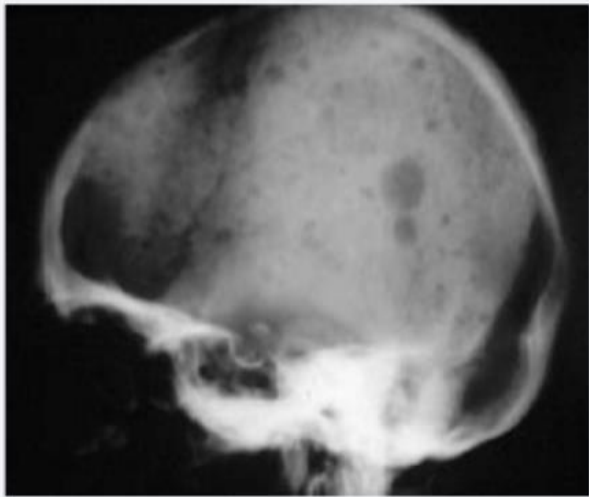


# Myélome

- 12% des hémopathies malignes
- Incidence de 5/100 000 habitants : 5000 nouveaux cas par an en France (20 000 aux USA)
- Seconde hémopathie maligne la plus fréquente (après les LNH)
  
- Association clinique de trois syndromes :
  - Syndrome osseux
  - Syndrome hématologique : insuffisance médullaire
  - Syndrome lié à la production d'une immunoglobuline monoclonale

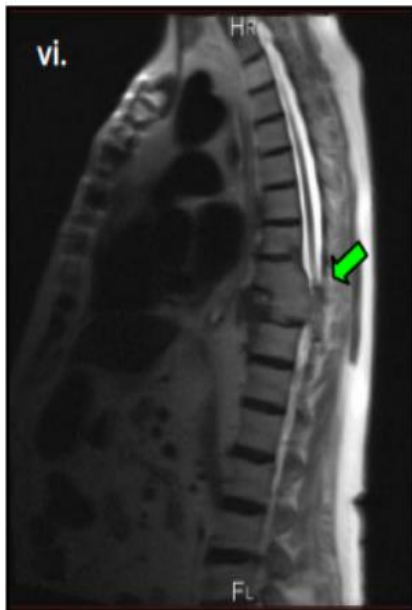
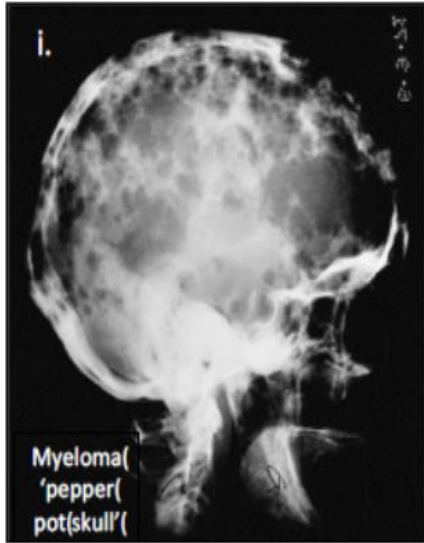
# Myélome

- Syndrome osseux
  - ❑ Douleurs osseuses +++ (58%)
  - ❑ Tuméfactions, fractures
  - ❑ Hypercalcémie
- Syndrome hématologique : insuffisance médullaire
  - ❑ Asthénie liée à l'anémie ++ (32%)
  - ❑ Infections répétés (cocci gram positif encapsulés) + (10%)
  - ❑ Syndrome hémorragique +-
- Syndrome lié à la production d'une immunoglobuline monoclonale
  - ❑ Insuffisance rénale +
  - ❑ Syndrome d'hyperviscosité +-
- Bilan systématique (1/3)
  - ❑ Accélération de la VS
  - ❑ Cytopénie



© Cornell University Medical College





# Classification pronostique de Durie et Salmon (1975)

Stade	I	II	III
Pic Ig G g/l	< 50	50-70	> 70
Pic Ig A g/l	< 30	30-50	> 50
Pu BJ/24h	< 4	4-12	> 12
Hémoglobine g/dl	> 100	80-100	< 80
Calcémie mmol/l	< 3		$\geq 3$
Lésions osseuses	Aucune	1-2	$\geq 3$

# Traitement symptomatique

*Essentiel à chaque phase de la maladie !*

## ■ Lésions osseuses

- ❑ Antalgiques, souvent opiacés
- ❑ Décompression neurochirurgicale de lésions menaçantes
- ❑ Radiothérapie
- ❑ Biphosphonates (AREDIA®, ZOMETA®...)

## ■ Anémie

- ❑ Transfusion
- ❑ EPO (ARANESP®...)

## ■ Infections récurrentes

- ❑ Vaccinations (grippe, pneumocoque)
- ❑ Gammaglobulines polyvalentes (PRIVIGEN®...)

## ■ Insuffisance rénale

- ❑ Hydratation, parfois dialyse
- ❑ Contre-indication des médicaments néphrotoxiques (injection d'iode !)

# Traitement spécifique : moyens thérapeutiques

- Corticoïdes
  - Prednisone (CORTANCYL®)
  - Dexaméthasone (NEODEX®)
- Alkylants
  - Melphalan (ALKERAN®)
  - Cyclophosphamide (ENDOXAN®)
  - Bendamustine (LEVACT®)
- Sels de platine
  - Cisplatine
- Anthracyclines
  - Doxorubicine (ADRIBLASTINE®, CAELYX®)
- IMiDs :
  - Thalidomide
  - Lénalidomide (REVLIMID®)
  - Pomalidomide (IMNOVID®)

# *IMiDs : thalidomide*

- Historique
  - Introduction en Allemagne en 1956 comme sédatif
  - Utilisation à la fin des années 1950 pour ses propriétés sédatives, notamment en début de grossesse...
  - ... effet hautement tératogène (agénésie des membres : phocomélie) : retrait en 1961
  - Études sur l'importance de la néo-vascularisation dans les processus de croissance tumorale dans les années 1990
  - Efficacité démontrée en monothérapie dans le myélome en rechute en 1999
- Posologie
  - 100 à 200 mg/j, en continu
- Effets secondaires
  - Somnolence, vertiges, état dépressif, modifications du comportement
  - Nausées, constipation
  - Éruption cutanée
  - Risque de maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle
  - Neuropathie sensitive peu régressive (10 à 60%)
  - Tératogénicité +++

# *IMiDs : légalidomide (REVLIMID®)*

- Mode d'action
  - Cf. supra
  - Action plus puissante in vitro
- Posologie
  - Dose initiale de 25 mg/j, en discontinu de J1 à J21, suivie d'une pause d'une semaine
- Effets secondaires
  - Neutropénie
  - Thrombopénie
  - Crampes, douleurs musculaires
  - Neuropathie sensitive moindre
  - Risque de maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle
  - Tératogénicité

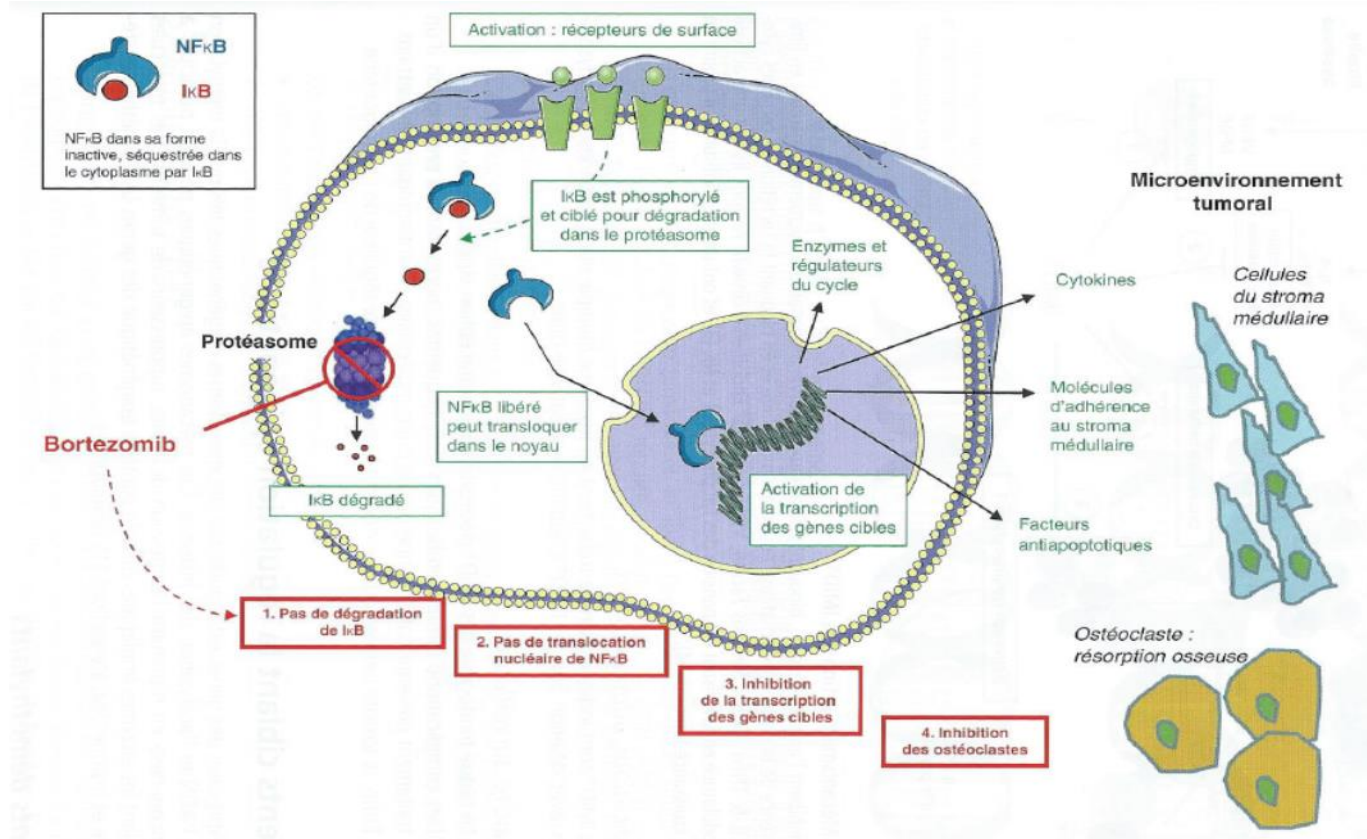
# ***IMiDs : pomalidomide (IMNNOVID®)***

- Mode d'action
  - Cf. supra
  - in vitro, activité synergique forte avec la DEX sur les lignées cellulaires sensibles ou résistantes au lénalidomide
- Posologie
  - Dose de 1 à 4 mg/j, en discontinu de J1 à J21, suivie d'une pause d'une semaine
- Effets secondaires superposables
- AMM en France en 2014

# Inhibiteurs du protéasome

## Bortézomib (VELCADE®)

L'inhibition du protéasome par le bortézomib va empêcher la dégradation d'I $\kappa$ B (1) et donc la translocation nucléaire de NF $\kappa$ B (2), inhiber la transcription des gènes cibles de ce dernier (3), entraîner un arrêt du cycle cellulaire et induire l'apoptose (en inhibant la dégradation de certaines protéines de régulation), agir sur les cellules du microenvironnement (ostéoclastes, en particulier) (4).





# *Inhibiteurs du protéasome : bortézomib (VELCADE®)*

## Posologie

- Dose initiale de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, en discontinu
  - Schéma J1, J4, J8, J11, suivie d'une pause de 10 jours
  - Schéma hebdomadaire 4 semaines sur 5
- 
- Voie d'administration
    - Intra-veineuse
    - Sous-cutanée ++



VELCADE deux fois par semaine (Cycles 1-4)						
Semaine	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	J1 -- -- J4	J8 J11	Période sans traitement	J22 J25	J29 J32	Période sans traitement
M(9 mg/m <sup>2</sup> ) P(60 mg/m <sup>2</sup> )	J1 J2 J3 J4		Période sans traitement			Période sans traitement
VELCADE une fois par semaine (Cycles 5-9)						
Semaine	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	J1 -- -- --	J8	période sans traitement	J22	J29	Période sans traitement
M(9 mg/m <sup>2</sup> ) P(60 mg/m <sup>2</sup> )	J1 J2 J3 J4	--	période sans traitement	--	--	Période sans traitem

***Avant d'initier un nouveau cycle de traitement:***

- Le taux de plaquettes doit être  $\geq 70 \times 10^9/l$  et le taux de polynucléaires neutrophiles doit être  $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- Les toxicités non-hématologiques doivent être réduites au Grade 1 ou à l'état initial

# *Effets indésirables*

- ➔ **Zona** (y compris diffus et ophtalmique)
- ➔ **pneumonie**, herpès, infection fongique
- ➔ **Thrombopénie, neutropénie, anémie**
- ➔ Diminution de l'appétit
- ➔ Affections psychiatriques  
**Fréquent Troubles et altération de l'humeur, troubles anxieux, troubles et altération du sommeil**
- ➔ Affections du système nerveux  
**Très fréquent Neuropathies, neuropathie sensitive périphérique, dysesthésie, névralgie**
- ➔ Gonflement oculaire\*, vision anormale\*, conjonctivite\*
- ➔ Vertige
- ➔ Hypotension\*, hypotension orthostatique, hypertension\*
- ➔ Nausées et vomissements\*, **diarrhées\***, **constipation**
- ➔ Anomalie des enzymes hépatiques\*
- ➔ Éruption cutanée\*, prurit\*, érythème, sécheresse cutanée
- ➔ Douleur musculosquelettique\*
- ➔ Pyrexie\*, fatigue, asthénie

## ***Affections du système nerveux***

### ***Très fréquent les Neuropathies***

Sévérité de la neuropathie	Modification de la posologie
Grade 1 (asymptomatique: perte des réflexes ostéotendineux ou paresthésie) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 (symptômes modérés; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Echelle ADL)**)	Réduire VELCADE à 1,0 mg/m <sup>2</sup>  ou  Modifier le rythme d'administration de VELCADE à 1,3 mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 (symptômes sévères; limitant l'autonomie selon l'échelle ADL***)	Interrompre le traitement par VELCADE jusqu'à disparition des symptômes. Ré-instaurer alors le traitement par VELCADE et réduire la dose à 0,7 mg/m <sup>2</sup> une fois par semaine.
Grade 4 (conséquences sur le pronostic vital; intervention urgente indiquée) et/ou neuropathie autonome sévère	Arrêter VELCADE

# Traitement de première ligne

*Patient de moins de 65, voire 70 ans :*

*Patient éligible à la chimiothérapie intensive avec autogreffe*

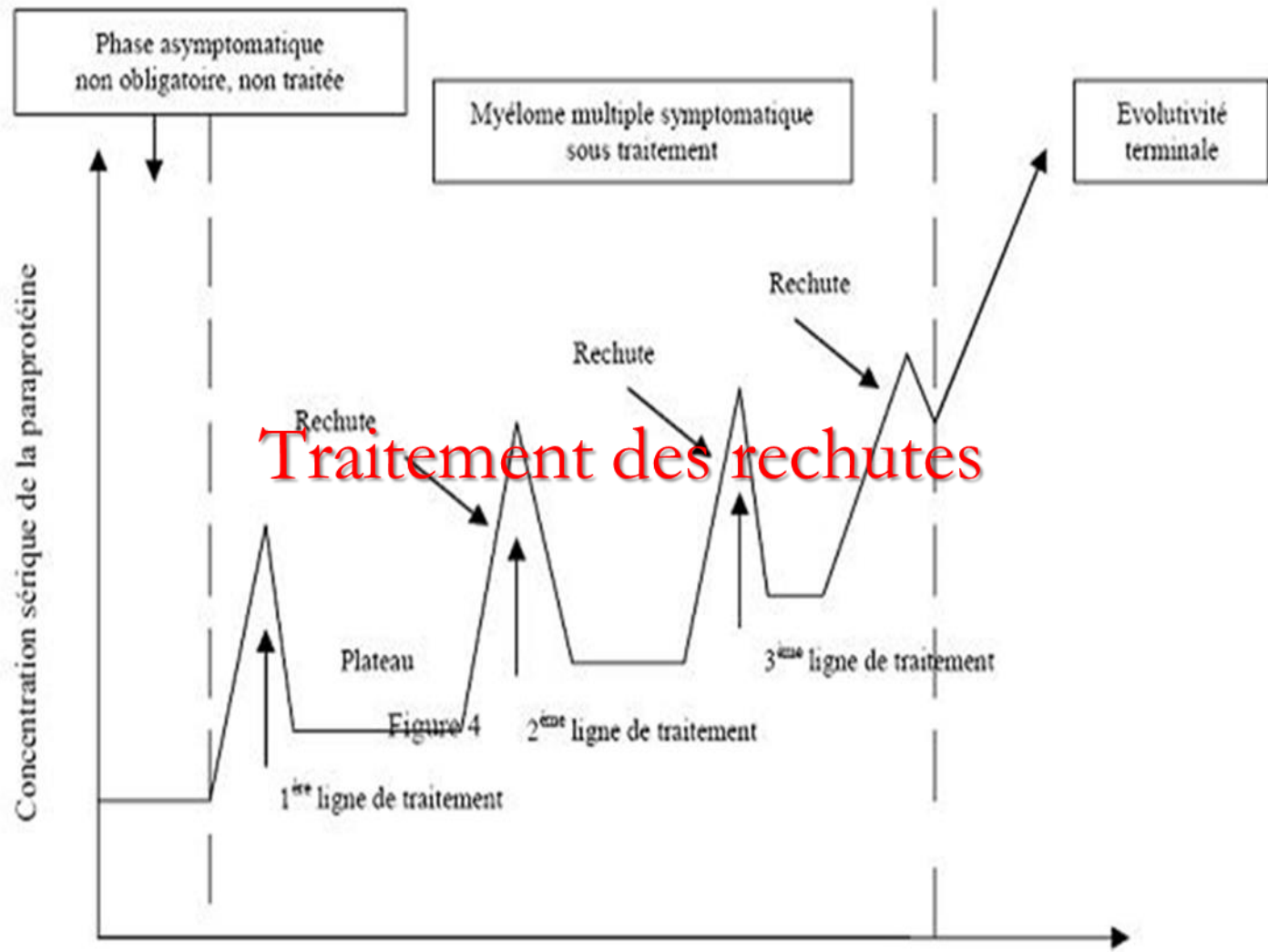
- **Traitement d'induction** : quatre cycles de **VTD**
  - VELCADE®                      IV/SC              J1, J4, J8, J11 (J22...)
  - THALIDOMIDE                  PO                    en continu
  - DEXAMETHASONE              IV/PO              J1, J4, J8, J11 (J22...)
- **Chimiothérapie intensive** : **melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>** (autogreffe)
- **Traitement de consolidation** : deux cycles de **VTD**

# Traitement de première ligne

*Patient de plus de 70 ans :*

*Patient non éligible à la chimiothérapie intensive avec autogreffe*

- **Melphalan Prednisone Thalidomide (MPT)** par voie orale : 12 cycles de 4 à 6 semaines
- **VELCADE® Melphalan Prednisone (VMP)** : 9 cycles avec VELCADE® bi-hebdomadaire ou hebdomadaire
- **REVLIMID® Dexaméthasone (REVDEX)** : AMM mais remboursement en attente



# ***Patient de moins de 65 ans en rechute après un traitement intensif en première ligne***

**Traitement  
1<sup>ère</sup> ligne**

VTD – greffe - VTD

Délai rechute  
≥ 3 ans

Délai rechute  
< 3 ans

**Traitement  
1<sup>ère</sup> rechute**

Retraitement  
VD ± 3<sup>ème</sup> agent

Changement  
d'agent thérapeutique  
RD (± 3<sup>ème</sup> agent)

Si sujet éligible, discuter 2<sup>ème</sup> autogreffe\*  
+/- consolidation  
+/- entretien

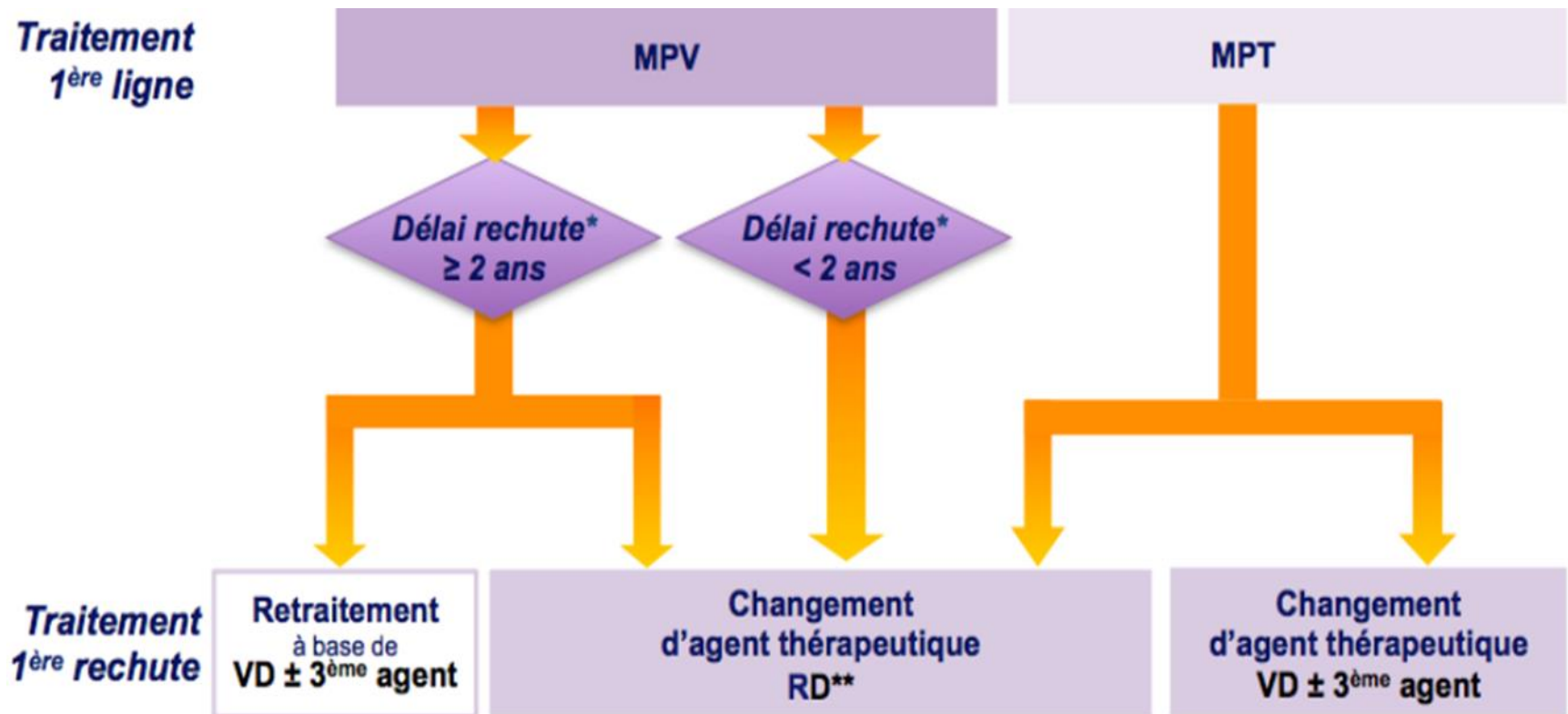
Poursuite du traitement  
pendant 8 cycles

Poursuite du traitement  
jusqu'à progression

→ Favoriser l'inclusion dans les essais cliniques



**Patient de plus de 65 ans en rechute après un traitement par MPV, MPV ou MP en première ligne**



→ Favoriser l'inclusion dans les essais cliniques