



Gestion des toxicités associées aux thérapies du myélome ciblant le récepteur GPRC5D

InfoFeuille

Le ciblage du récepteur GPRC5D représente une avancée importante dans l'élargissement des options thérapeutiques pour les personnes atteintes d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire. Bien que la recherche soit très prometteuse, les thérapies ciblant le GPRC5D comportent leur propre lot de risques et une combinaison d'effets secondaires.

Cet InfoFeuille donne plus de détails sur cette nouvelle cible antigénique et explique comment elle est exprimée sur les cellules du myélome et d'autres tissus. Apprenez comment il affecte votre corps et découvrez des moyens de gérer les effets indésirables.

Définition et causes des toxicités liées au GPRC5D

Le GPRC5D (Récepteur couplé à la protéine G de classe C, groupe 5, membre D) est une autre cible d'antigène utilisée pour développer de nouvelles approches thérapeutiques pour le myélome multiple. Ce récepteur étant fortement exprimé sur les cellules myélomateuses, il constitue une cible efficace pour les médicaments contre le myélome tout en limitant les complications dans d'autres tissus. Explorées comme une cible alternative au BCMA (antigène de maturation des lymphocytes B), plusieurs nouvelles thérapies sont en cours de développement pour cibler le GPRC5D. Notamment, le talquetamab (Talvey), un anticorps bispécifique qui cible le GPRC5D sur les cellules myélomateuses et le CD3 à la surface des lymphocytes T, ainsi que l'AZD0305, un conjugué anticorps-médicament qui cible le GPRC5D sur les cellules myélomateuses, ou d'autres thérapies CAR-T et anticorps bispécifiques en cours de développement.

Comprendre les cibles d'antigènes :

Pour que l'immunothérapie comme traitement du myélome soit la plus efficace possible, l'objectif est de cibler les antigènes qui sont généralement plus nombreux à la surface des cellules myélomateuses, mais qui ne sont pas présents sur la plupart des cellules saines. Certains antigènes peuvent également se trouver à la surface d'autres cellules, qui ne sont donc pas toutes des cibles possibles en immunothérapie. Plusieurs nouvelles approches d'immunothérapie ont été développées pour cibler le CD38 (groupes de différenciation 38) et le BCMA parce qu'ils sont fortement exprimés par presque toutes les cellules myélomateuses mais pas par les plasmocytes sains. Il existe également des antigènes spécifiques à la surface des lymphocytes T qui pourraient être utiles pour

« recruter » d'autres lymphocytes T et améliorer la destruction des cellules myélomateuses. La figure 1 illustre certaines cibles antigéniques des cellules myélomateuses qui ont été étudiées ou sont en cours d'étude (au moment de la rédaction du présent document) dans le cadre d'essais cliniques.

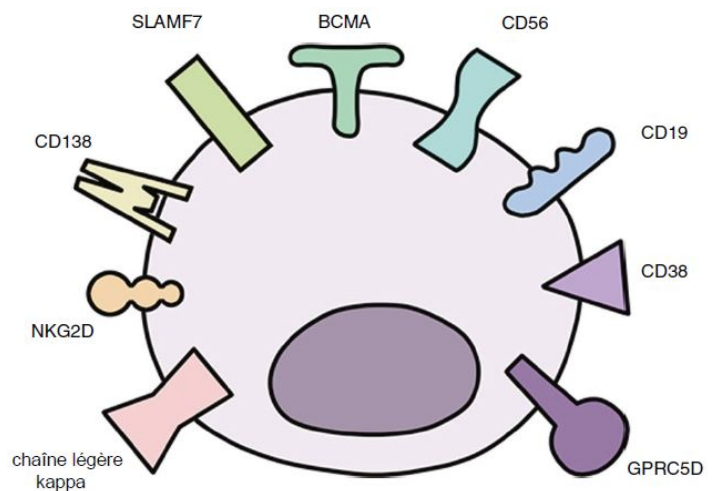


Figure 1 – Cibles d'antigènes de cellules myélomateuses

Dans sa présentation intitulée « *Using Different Targets to Destroy Multiple Myeloma* » [Utiliser différentes cibles pour détruire le myélome multiple], le Dr Joseph Mikhael, médecin en chef de l'IMF, explique comment différents anticorps bispécifiques agissent pour détruire le myélome en se fixant sur les antigènes des cellules myélomateuses.

De nouveaux antigènes, comme le GPRC5D, ont été découverts sur les cellules myélomateuses, ce qui élargit les possibilités de traitement pour les patients. Le myélome étant encore incurable à ce jour, il est important que nous découvriions de nouvelles cibles et que nous développions des médicaments pour attaquer ces cibles. Nous avons appris que la diversification des cibles aide à combattre la résistance du myélome aux médicaments et améliore les résultats du traitement, en permettant une rémission plus longue. Au fil du temps, les cellules du myélome deviennent résistantes aux médicaments que nous utilisons. Il est donc essentiel d'élargir les options de traitement de cette maladie. « *Les premiers développements de ces médicaments montrent que, tout comme le teclistamab, ils peuvent être efficaces pour obtenir des taux de réponse de plus de 60 % chez les patients sévèrement prétraités* », déclare le Dr Mikhael.

Effets secondaires des thérapies ciblant le GPRC5D

Les principaux effets indésirables des thérapies ciblant le GPRC5D, telles que le talquetamab, sont les suivants :

- Syndrome de libération de cytokines (SLC) – Voir l'InfoFeuillelet intitulé [Syndrome de libération des cytokines \(SLC\)](#)
- Peau qui pèle ou éruptions cutanées
- Amincissement des cheveux
- Altération des ongles ou perte d'ongles
- Altération du goût (dysgueusie), y compris perte totale du goût, perte d'appétit et perte de poids
- Effets hématologiques tels que la neutropénie et la thrombocytopenie – Voir les InfoFeuillelets intitulés [Infections et neutropénie](#) et [Thrombocytopenie](#)
- Risque d'infections (légèrement inférieur à celui des anticorps bispécifiques ciblant le BCMA) – Voir l'InfoFeuillelet [Infections et neutropénie](#)
- Effets neurologiques tels que le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) – Voir l'InfoFeuillelet intitulé [Syndrome de neurotoxicité \(ICANS\)](#)
- Fatigue
- Nausées – Voir l'InfoFeuillelet [Nausées et vomissements](#)

Comme nous l'avons vu, le traitement du myélome multiple ciblant le GPRC5D à la surface des cellules myélomateuses a incidemment un impact direct sur d'autres tissus où cet antigène est exprimé. Découvrons l'impact sur la peau, les cheveux, les ongles et les papilles gustatives.

La dysgueusie est un sens du goût anormal ou réduit dû à l'expression du GPRC5D sur les papilles gustatives. Les résultats de certaines études¹ montrent que la dysgueusie survient chez 71 à 72 % des patients recevant du talquetamab et que sa durée varie de 57 à 109 jours pour la plupart d'entre eux.

Les anticorps bispécifiques et les conjugués anticorps-médicament qui ciblent le GPRC5D peuvent également avoir des effets négatifs sur les ongles. Les taux d'incidence des toxicités relatives aux ongles associées au talquetamab se situent entre 54 et 55 % et les symptômes durent généralement de 74 à 89 jours. Les patients peuvent présenter différents types de toxicités, comme le décollement de l'ongle du lit de l'ongle, la chute, la cassure ou la déformation de l'ongle, ou encore des stries ou une décoloration de l'ongle.

Les effets secondaires liés aux cheveux sont fréquents, car le GPRC5D est exprimé dans les follicules pileux. Les patients peuvent constater un amincissement ou une chute des cheveux (alopécie) pendant le traitement.

Nous observons par ailleurs plusieurs effets indésirables liés à la peau chez 30 à 73 % des patients traités par le talquetamab en raison de l'expression du GPRC5D dans les tissus cutanés. Ces toxicités cutanées peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée, d'une sécheresse de la peau, d'une desquamation et de démangeaisons. La durée de l'inflammation ou de l'irritation est généralement comprise entre 26 et 39 jours pour la plupart des patients.

¹ Catamero, D. *Practical Management of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Talquetamab*. International Myeloma Society (IMS), Athènes, Grèce, 2023.

Comment traiter les toxicités liées au GPRC5D?

Les essais cliniques montrent que les effets indésirables des thérapies ciblant le GPRC5D sont généralement gérables, avec un faible taux de discontinuation du traitement.

La dysgueusie et d'autres effets secondaires buccaux peuvent être temporairement soulagés à l'aide d'un vaporisateur de salive artificielle, de rince-bouches et d'un traitement vitaminique. En cas de persistance, des stratégies visant à préserver l'intérêt des patients pour la nourriture peuvent s'avérer nécessaires. Dans ce cas, votre nutritionniste peut vous suggérer des aliments qui stimulent vos fonctions de texture et de goût. Veillez à bien vous hydrater en augmentant votre consommation de liquides.

Les ongles quant à eux reviennent généralement à la normale une fois le traitement du myélome terminé. Votre médecin peut vous prescrire des corticostéroïdes topiques si nécessaire. Les toxicités liées aux ongles peuvent causer de l'inconfort; l'utilisation de crèmes hydratantes et de vernis à ongles en vente libre ou d'huile de vitamine E vous aidera pendant le processus de guérison. Veillez à porter des chaussures confortables qui ne serrent pas trop les orteils, ainsi que des bas souples et amples. Il est important de maintenir une bonne hygiène des ongles en tout temps.

La plupart des effets capillaires liés au GPRC5D sont généralement légers à modérés. Il n'existe pas de stratégie de gestion spécifique pour les effets secondaires liés aux cheveux, mais les cheveux repoussent habituellement après le traitement. Une surveillance étroite et des soins de soutien sont vraisemblablement recommandés.

L'inflammation, l'irritation et la rougeur occasionnées par les réactions cutanées peuvent être traitées à l'aide de corticostéroïdes topiques. Dans les cas les plus graves, votre médecin peut vous prescrire des corticostéroïdes oraux. Buvez 6 à 8 verres d'eau par jour et utilisez des crèmes hydratantes pour aider à restaurer les propriétés naturelles de votre peau.

Précautions

- Si vous ressentez des effets indésirables liés à la peau, communiquez avec votre équipe de soins pour trouver la stratégie de traitement appropriée. Demandez à un dermatologue de vous conseiller sur la manière de contrôler et de gérer votre inconfort.
- Il est important de communiquer à votre équipe de soins tout changement lié aux cheveux pendant le traitement. Bien que la perte de cheveux puisse être choquante et vous rendre anxieux ou angoissé, cet effet secondaire n'est généralement pas assez grave pour nécessiter l'arrêt du traitement et est souvent gérable avec des soins appropriés. Le recours à un dermatologue est également suggéré.
- En cas de dysgueusie, une surveillance étroite de la perte de poids sera effectuée (plusieurs fois par semaine), car les changements de goût peuvent affecter l'appétit et la prise de nourriture. Votre équipe de soins vous aidera à trouver des stratégies pour assurer le maintien d'une bonne alimentation pendant le traitement et adaptera ou suspendra les doses si nécessaire.
- Évitez de vous faire poser des ongles artificiels compte tenu du risque d'infection.
- N'arrêtez pas ou n'adaptez pas vos médicaments sans en discuter avec votre médecin ou votre infirmière. Ils peuvent modifier la dose ou le calendrier des prises de médicaments afin de réduire votre inconfort et de gérer certains effets indésirables.
- Certains de ces effets secondaires, notamment le SLC, peuvent être potentiellement graves. Les patients doivent être fréquemment surveillés pour détecter les premiers signes d'effets secondaires, en particulier au cours du traitement initial, et recevoir rapidement des soins et un traitement de soutien si nécessaires.

Pour en apprendre plus sur les cibles d'antigènes et les effets secondaires associés aux thérapies du myélome, consultez les InfoGuides de Myélome Canada intitulés « **L'immunothérapie comme traitement du myélome** » ainsi que « **Essais cliniques : une option pour moi?** » au www.myelome.ca.

Votre équipe de soins, votre pharmacien, votre dentiste, votre dermatologue et votre nutritionniste sont également là pour vous aider. Il est important de leur faire part de vos symptômes.

Myélome Canada souhaite remercier Jennifer Gursky, RN BScN, ainsi que Michelle Gardecki, RN BScN, infirmières en essais cliniques au *Cross Cancer Institute* (AB), pour leur contribution. Les renseignements divulgués dans cet InfoFeuille sont basés sur des publications existantes de Myélome Canada révisées par des professionnels de la santé et d'autres publications de nos organisations sœurs du myélome : l'*International Myeloma Foundation* (IMF) et Myeloma UK. L'information contenue dans ce document n'a pas pour objet de remplacer les conseils de professionnels de la santé. Ceux-ci sont les mieux placés pour répondre à vos questions en fonction de votre situation médicale et sociale