

Actualités thérapeutiques dans le
myélome multiple

Current events in the treatment of
multiple myeloma

المستجدات العلاجية لمرض الكالير

S. Agoumi, H. Harmouche, Z. Mezalek Tazi, M.Aouni, M.Adnaoui, A. Maaouni

ملخص : إن كان التقدم الذي شهدته العشرين السنة الأخيرة، في علاج مرض الكالير (العلاجات المكثفة، الطعم ذاتي، العناية الأفضل بالمضاعفات) قد تساعد في تحسين جودة الحياة عند المرضى، إذ تمت الزيادة في العمر ما بين 5 و 6 سنوات، إلا أنه في المقابل لم يؤدي إلى شفاء. ويعتبر فهم الميكانيزمات الفيزيوباولوجية لهذا المرض وكذلك تطوير تقنيات علم الأحياء الجزئي والمداواة الجينية، القاعدة لاكتشاف عقاقير جديدة (تاليدوميد ومماتلاتها، كابح البروتيزوم، المداوة المناعية)، إذ تمثل حاليا الأمل الجديد في علاج مرض الكالير.

الكلمات الأساسية : مرض الكالير، زراعة النخاع، بورتزوميت، ثنائي فوسفونات.

Résumé : Les progrès réalisés ces 20 dernières années dans le traitement du myélome multiple avec les traitements intensifs, l'autogreffe et une meilleure prise en charge des complications, ont certes permis une amélioration de la qualité de vie des patients et une prolongation de la survie à 5 ou 6 ans, mais n'ont cependant pas apporté la guérison. La compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette maladie et le développement des techniques de biologie moléculaire et de thérapie génique, sont à la base de la découverte de nouvelles molécules (thalidomide et analogues, inhibiteurs du protéasome, immunothérapie ...), qui représentent actuellement l'espoir d'une ère thérapeutique nouvelle dans la prise en charge de la maladie de Kahler.

Mots-clés : myélome multiple, bortezomib, isphosphonates

Abstract : The advances realised over the last 20 years in the treatment of multiple myeloma with the intensive procedures, the autograft and best dealt with of the complications, allowed certainly an improvement of the quality of life of the patients and a prolongation of survival 5 or 6 years, but however did not bring the cure. The comprehension of the physiopathological mechanisms of this disease and the development of the techniques of molecular biology and genic therapy, are at the basis of discovered new molecules (thalidomide and analogues, inhibitors of the proteasome, immunotherapy...), which currently represent the one new therapeutic era hope in the assumption of responsibility of the disease of Kahler.

Key-words : multiple myeloma, bortezomib, bisphosphonates

Introduction

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une prolifération plasmocytaire maligne de la moelle osseuse, caractérisée par la production d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète avec pour principales conséquences une destruction osseuse, une insuffisance médullaire, une hypogammaglobulinémie et une insuffisance rénale.

De pronostic sombre, le myélome multiple reste une maladie incurable, et ce malgré l'utilisation de plus en plus large des traitements intensifs suivis d'autogreffe, et la meilleure prise en charge des différentes complications [1].

La compréhension de la physiopathologie est à la base de la découverte récente de nouvelles molécules qui semblent être très prometteuses dans la prise en charge de cette affection.

Tableau I : Définition du myélome et des maladies apparentées [45]

Dénomination usuelle	Dénomination proposée	Définition
MGUS ¹	MGUS	◆ Présence d'une protéine monoclonale ◆ pas de maladie causale associée.
Myélome indolent	Myélome asymptomatique	MGUS mais taux élevé de protéine monoclonale ou de plasmocytes médullaires et /ou atteinte osseuse asymptomatique
Myélome	Myélome symptomatique	◆ Présence d'une protéine monoclonale ◆ Au moins une anomalie organique ²

Physiopathologie [2]

Elle est de mieux en mieux connue grâce au développement des techniques de culture cellulaire et de biologie moléculaire et la meilleure connaissance des cytokines.

Le phénotype tumoral

Les plasmocytes malins diffèrent des plasmocytes normaux cytologiquement (souvent plus immatures) et phénotypiquement (CD138 +, BB4+, CD56+, CD19-, CD10+ et CD45- qui sont des facteurs de mauvais pronostic).

L'oncogénèse

> Les anomalies cytogénétiques

Elles sont non spécifiques. Il existe des anomalies de nombre et de structure intéressant divers chromosomes ; la délétion du chromosome 13 constitue un des facteurs de plus mauvais pronostic [3].

> Les oncogènes

Les événements oncogéniques impliqués dans le myélome multiple portent sur les oncogènes Myc, Bcl2, et Ras.

Le clone tumoral et ses rapports avec l'environnement

> Les interactions cellulaires

Les interactions moléculaires importantes existant entre les cellules plasmocytaires et les fibroblastes du stroma médullaire sont à la base de la survie et de la croissance des cellules myélomateuses. La prolifération tumorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs tels l'IL10, l'IL11, G-CSF, GM-CSF, TNF α , IGF et l'IL6. Cette dernière représente le facteur essentiel de croissance du myélome multiple.

> Rôle de l'angiogénèse

La néovascularisation est l'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires qui concourent à la formation des vaisseaux. Elle est essentielle à la prolifération et à la dissémination métastatique [4]. Elle est assurée par des facteurs angiogéniques, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), et bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) libérés par les cellules myélomateuses et le microenvironnement médullaire [5], aboutissant à la migration et à la prolifération des cellules endothéliales.

> Rôle du protéasome

Le 26s protéasome est un complexe enzymatique jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire. Il est impliqué dans l'activation et l'inactivation de nombreux processus, en particulier la dégradation de nombreuses protéines régulant notamment le cycle cellulaire, l'expression de facteurs de transcription, la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, l'adhérence cellulaire, la production de cytokines et l'apoptose [6]. De ce fait, il a été identifié comme une excellente cible pour la thérapie du cancer.

Traitement

Moyens

➤ Traitement symptomatique

Indispensable, il permet de lutter contre les complications et assure une meilleure qualité de vie aux patients [1, 7].

Le traitement de la douleur fait appel aux antalgiques y compris les antalgiques morphiniques, à l'irradiation des localisations lytiques hyperalgiques, à l'immobilisation et aux moyens de contention.

L'insuffisance rénale doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation, la proscription de drogues néphrotoxiques, la prudence dans l'utilisation de produits de contraste iodés s'ils s'avèrent nécessaires et la correction des troubles métaboliques tels l'hypercalcémie et l'hyperuricémie. L'épuration extra-rénale est souvent envisagée.

L'hypercalcémie nécessite un traitement d'urgence : hydratation saline, bisphosphonates intraveineux (cf. traitement de fond), calcitonine, corticoïdes et diurèse forcée avec furosémide.

Les complications neurologiques, telle la survenue d'une compression médullaire, imposent un geste de décompression le plus souvent chirurgical lorsqu'elle est révélatrice du myélome, sinon radiothérapique.

Le syndrome d'hyperviscosité nécessite la mise en route des échanges plasmatiques en attendant l'efficacité de la chimiothérapie.

Une neutropénie profonde est une indication des facteurs de croissance G-CSF ou GM-CSF (5 à 10 µg/kg/j), de l'antibio prophylaxie et des immunoglobulines polyvalentes (200 à 300 mg/kg toutes les 2 à 3 sem).

L'anémie peut nécessiter la transfusion de culots globulaires ou l'injection de l'érythropoïétine 150-300UI/KG x 3/semaine.

Les infections relèvent souvent d'une antibiothérapie empirique, en particulier chez les patients ayant une neutropénie post chimiothérapie. La prévention des infections justifie la vaccination anti-pneumococcique. Ailleurs, intérêt des immunoglobulines en cas d'infections répétées avec effondrement des immunoglobulines normales.

➤ Traitement de fond

Traitements classiques

La chimiothérapie conventionnelle (CC)

Elle correspond au protocole Alexanian, qui repose sur l'association d'agents alkylants et de corticoïdes. Ce protocole permet un taux de réponse de 50%, avec 5% de

réponses complètes et une médiane de survie ne dépassant pas 3 ans [7].

La polychimiothérapie

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés : VAD, VMCP, VBMCP, VBAP, ABCM... (tableau II). La polychimiothérapie permet un taux de réponse supérieur au traitement conventionnel et ce dans un délai de réponse plus court. Il n'existe cependant pas de différence en termes de survie comparativement à l'Alexanian [8]

Tableau II : Médicaments les plus fréquemment utilisés [46]

NOM	Autre dénomination	Commentaire
Mephalan (M) 8 à 10 mg/m ² PO J1 à J4	Alkèran®(IV ou oral)	Agent le plus efficace en monothérapie
Cyclophosphamide (CY) 400 à 600 mg/m ² IV J1	Endoxan® (IV ou oral)	Efficacité similaire au M, toxicité gastro-intestinale supérieure, mais moindre toxicité pour les cellules souches médullaires
BCNU 20 mg/m ² IV j1	Bis-chloro-nitrosourée(IV)	Moins efficace et plus toxique que M ou CY
Prednisone (P) 60 mg/m ² PO J1 à J4	Cortancyl®(oral ou IV)	Le plus souvent associée à un agent Alkylant, n'entraîne pas de myélosuppression
Dexaméthasone(D) 40 mg IV J1 à J4	Decadron® (oral ou IV)	Plus efficace (mais aussi plus toxique) que la P
Vincristine (V) 0,4 mg IV J1 à J4	Oncovin® (IV)	Efficacité modeste, souvent associé à d'autres molécules
Doxorubicine (A) 9 mg/m ² IV J1 à J4	Adriamycine® (IV)	Efficacité modeste, souvent associé à d'autres molécules
Busulfan (Bu) 4 mg/kg IV J-7 à J-4	Misulban® (oral ou IV)	Surtout utilisé en conditionnement à la greffe. Moins efficace et plus toxique que M.

L'interféron

Introduit dans les années 80, l'interféron α a été utilisé pendant longtemps comme traitement d'entretien, bien qu'aucune étude n'ait réellement apporté la preuve de son efficacité en termes d'amélioration de la survie chez les patients en plateau. Cette molécule n'est plus utilisée dans cette indication [9].

Prednisone / dexaméthasone

Utilisées seules, ces molécules permettent une survie globale et sans événements diminuée par rapport à leur association aux agents alkylants [7]

Place de l'irradiation corporelle totale (ICT)

L'absence de démonstration d'une amélioration de la survie en associant à la chimiothérapie conventionnelle une ICT d'intensité moyenne (8 Grays), plaide actuellement en faveur de l'abandon de cette procédure.

Traitements innovants [7]

Intensification de la chimiothérapie et greffe de moelle

Autogreffe de cellules souches (ACSH)

L'autogreffe de cellules souches diminue les risques de complications liées à la cytoréduction initiale induite par les traitements intensifs utilisant le Melphalan à haute dose (140-200 mg/m²) [10]. Elle utilise les progéniteurs hématopoïétiques prélevés soit dans la moelle osseuse, soit à partir du sang périphérique après stimulation par les facteurs de croissance.

Plusieurs études pilotes ont montré que les traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches, augmentaient le taux de réponse à 90% et en particulier le taux de réponses complètes à 75% [11]. Ils permettent une amélioration de la survie globale et de la survie sans événements, avec un allongement de la médiane de vie de 5 ans. Le taux de mortalité est estimé à 5%.

Une possibilité pour améliorer ces résultats serait de réaliser deux autogreffes successives [12-14]. Pour démontrer encore l'impact de cette approche sur la survie, l'essai randomisé IFM 94 [15] a comparé une et deux ACSH avec un suivi médian de 6 ans. Cet essai montre un bénéfice significatif en termes de survie sans événements et de survie globale en faveur de deux autogreffes. Toutefois ce bénéfice n'est noté que pour les malades ayant moins de 90% de réduction du pic monoclonal après la première autogreffe [11, 16].

Mais ce traitement intensif suivi d'autogreffe n'est qu'un traitement suspensif car plus de 90% des patients rechutent dans les 18 à 24 mois suivant ce traitement.

Allogreffe de moelle

Malgré les avancées récentes dans le traitement du myélome, les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic (délétion du chromosome 13, β 2microglobuline élevée...), ne tirent pas de bénéfice de l'intensification thérapeutique avec support de cellules souches autologues, la rémission étant courte même après deux autogreffes [17]. Plusieurs équipes testent d'autres approches thérapeutiques chez ces patients réfractaires, en particulier l'effet immunologique des greffes allo-géniques. Ce procédé n'est toutefois applicable

que chez les patients de moins de 50 ans, ayant un donneur dans la fratrie HLA identique. Quelques cas de réponses complètes et prolongées sont rapportés en faveur de la possibilité d'obtention de guérison du myélome par allogreffe [18, 19].

Mini allogreffe [20]

Depuis peu, les procédures de conditionnements immunosuppresseurs non myéloablatifs suivis de réinjections de cellules souches allogéniques (dites mini allogreffe) permettent une prise de greffe stable et semblent moins toxiques que les procédures conventionnelles [17, 21]. Ceci explique l'extension actuelle des indications des mini greffes à des patients multi traités et plus âgés qui jusqu'à présent n'étaient pas éligibles pour une allogreffe standard.

● Le thalidomide

Le thalidomide (α -N-phtalimido-glutaramide), est un dérivé synthétique de l'acide glutamique, mis sur le marché en 1956 [22] pour ses propriétés sédatives et anti-nauséuses en particulier chez les femmes enceintes. La constatation d'effets tératogènes a amené à son retrait du marché en 1961 ; cette tératogénicité serait liée en partie à une inhibition du développement des vaisseaux (effet anti-angiogénique) [23].

Réintroduit en 1965 suite à la découverte fortuite d'effets bénéfiques sur l'érythème noueux, ses indications se sont peu à peu multipliées dans de nombreuses spécialités allant de la dermatologie à l'hémo-oncologie en passant par certaines pathologies infectieuses [24].

On lui reconnaît en effet plusieurs propriétés : anti-angiogénique, immunomodulatrice et anti-inflammatoire permettant d'envisager de nombreux mécanismes d'action.

C'est pour son effet anti-angiogénique que le thalidomide a été essayé en 1999 dans le traitement d'un cas de myélome résistant et réfractaire [25]; l'obtention d'une remarquable rémission a incité le groupe de Barlogie et coll [23] à réaliser une étude de phase II au cours de laquelle le thalidomide a été administré seul à la dose d'abord de 200 mg puis augmenté progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à un maximum de 800 mg. Ce traitement a permis d'obtenir une réponse objective avec une diminution du pic monoclonal d'au moins 25% dans 36% des cas avec 2% de rémissions complètes. Ces résultats très largement confirmés font du thalidomide un médicament essentiel du myélome; Ils sont d'autant plus remarquables que les réponses sont rapides (au cours du premier mois de traitement), avec une amélioration spectaculaire de l'état général, une diminution des douleurs, une correction des cytopénies et une

réaугmentation des autres immunoglobulines.

L'utilisation combinée du thalidomide et d'une corticothérapie séquentielle à forte dose améliore le taux et la rapidité des réponses. Cette association est synergique, permettant d'obtenir des réponses chez des malades préalablement résistants à la dexaméthasone et au thalidomide utilisés séparément [26].

L'intérêt des résultats obtenus doit cependant être tempéré en raison d'une durée de rémission relativement courte (environ 6 mois) avec le thalidomide seul et de la survenue d'effets secondaires importants (le plus souvent dose dépendants), tels la neuropathie périphérique axonale, la toxicité rénale, les troubles digestifs, les signes cutanés, les troubles neuropsychiques, l'hypothyroïdie, les troubles cardiovasculaires avec bradycardie, l'hypotension artérielle et les accidents thromboemboliques [26, 27].

Les analogues du thalidomide [28]

On décrit 2 classes d'analogues du thalidomide : les SelCID (selected cytokine inhibitory drugs), qui sont des inhibiteurs de la phosphodiésterase-4 et du TNF α et les ImiDs (Immunomodulatory drugs) qui ont un effet d'activation lymphocytaire sans inhibition de la phosphodiésterase-4 (le Revimid* ou Cc-5013 ou Cdc-501 (phase III) et l'Actimid* ou Cc-4047 (phase I)).

Les études comparant les effets de ces molécules sur des cellules plasmocytaires en culture montrent des effets antiprolifératifs et apoptotiques directs plus importants avec les ImiDs qu'avec le thalidomide ou les SelCID. Les ImiDs, en particulier le Revimid*, sont également supérieurs au Thalidomide pour l'activation des lymphocytes T, l'inhibition de la sécrétion des interleukines 6 et 1-b, du VEGF et du TNF_ et pour la diminution des interactions entre les cellules myélomateuses et celles du stroma médullaire [29].

Les inhibiteurs du protéasome [30]

Le Bortezomib (Velcade*, autrefois appelé PS-341, LDP-341, MLN-341), analogue du groupe aldéhyde est un inhibiteur efficace, réversible et sélectif du protéasome. C'est la première molécule de cette classe à avoir atteint les épreuves cliniques des patients cancéreux. Le Velcade* agit sur les cellules myélomateuses directement en inhibant leur croissance, et indirectement en empêchant les interactions avec les cellules du stroma médullaire. Par ailleurs, il surmonte la résistance cellulaire à de multiples thérapeutiques et augmente la sensibilité des cellules myélomateuses aux différents traitements et aux radiations ionisantes [31, 32].

Certains effets indésirables ont été rapportés dont les

plus graves sont la thrombocytopénie 30%, la neutropénie 14% et la neuropathie périphérique 13%.

Le Velcade* a reçu l'AMM Européen en février 2003 pour les myélomes en rechute ou réfractaires et l'approbation de la FDA EU le 13 Mai 2003 pour le traitement des patients présentant une progression de la maladie malgré deux thérapies antérieures. Son association à d'autres molécules notamment la dexaméthasone a donné de meilleurs résultats [30, 33-35].

Le trioxyde arsenical : trisenox* [36]

Le trisenox* est une forme d'arsenic utilisée dans le traitement du myélome multiple pour ses effets directs et indirects sur la cellule myélomateuse. En effet, il bloque la croissance des cellules myélomateuses, empêche les interactions entre les cellules plasmocytaires et celles du stroma médullaire, empêche l'angiogénèse, induit l'apoptose et sensibilise les cellules malignes à d'autres agents thérapeutiques.

Il présente quelques effets indésirables et en particulier des troubles de la conduction cardiaque, une hypokaliémie, une hyperglycémie, une thrombopénie voire CIVD et une neutropénie.

Les bisphosphonates

L'emploi des bisphosphonates constitue un progrès important dans le traitement du myélome multiple et cela aux différents stades de la maladie. Ils sont actuellement considérés comme un traitement de fond et de plus en plus systématiquement associés à la chimiothérapie.

On considère que leurs effets bénéfiques sur les événements osseux passent par l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique et la stimulation des ostéoblastes. Ils semblent pouvoir exercer aussi un effet anti-tumoral propre, en agissant sur l'apoptose, en stimulant les fonctions immunitaires T cytotoxiques et en inhibant certaines cytokines intervenant dans l'adhésion des cellules myélomateuses au stroma médullaire [37].

Les études de l'efficacité des bisphosphonates dans le myélome symptomatique concernent essentiellement 4 molécules : l'etidronate, le chlodronate, le pamidronate et le zoledronate ; les essais de l'etidronate s'avérant négatifs, nous ne considérerons ici que les 3 autres molécules.

Le chlodronate : Clastoban*/ Lytos*

Si plusieurs études [38] concluent à l'efficacité, du moins sur certains paramètres, du chlodronate parentéral (IV/IM), les données les plus intéressantes concernent essentiellement la voie orale. En effet, les essais réalisés (dont le plus achevé [39] s'inscrit dans le cadre du

cinquième MRC Multiple Myeloma Trial) comparant l'utilisation du chlodronate (VO) au placebo, ont montré une moindre incidence d'épisodes hypercalcémiques (5,1 versus 10,1%), des fractures non vertébrales (6,8 versus 13,2%) et des tassements vertébraux (38 versus 55%) durant la période de l'essai. Ces effets se traduisent à 2 ans par une diminution significative des pourcentages de patients souffrant de douleurs rachidiennes ($p < 0,01$) ou d'une altération de l'état général ($p < 0,25$).

Le pamidronate : Aredia*

L'intérêt thérapeutique qui s'attache au pamidronate dans le myélome multiple résulte des données fournies par l'essai multicentrique du Myeloma Aredia Study Group [40]. Cette étude versus placebo conclut que l'adjonction de ce bisphosphonate induit une réduction significative du pourcentage de malades présentant au moins un nouvel événement osseux (24 versus 41%, $p < 0,001$). Cette signification persiste même lorsque la chimiothérapie devient moins efficace.

Malgré de premiers résultats encourageants, le pamidronate par voie orale s'avère inefficace dans le traitement de l'atteinte osseuse du myélome multiple. Son utilisation reste injectable de façon mensuelle.

Le zoledronate : Zometa*

Par rapport au pamidronate, le zoledronate est un bisphosphonate hétérocyclique de nouvelle génération. Il possède in vitro et dans différents modèles animaux, une activité anti-résorptive nettement supérieure. Au cours du myélome multiple, l'efficacité et la tolérance des 2 molécules s'avèrent globalement comparables, le zoledronate présentant, l'avantage d'une durée d'administration plus brève (15 min versus 2 h) [41]. L'expertise du zoledronate repose essentiellement sur un essai prospectif randomisé en double aveugle, le comparant au pamidronate.

L'analyse statistique, toute pathologie confondue, aboutit à la même conclusion d'équivalence pour la quasi-totalité des critères secondaires (fracture pathologique, compression neurologique ou chirurgie osseuse), en revanche les résultats concernant le critère de radiothérapie osseuse, s'inscrivent en faveur du zoledronate (15 versus 20% en terme de pourcentage, $p = 0,031$ et $0,47$ versus $0,71$ en terme d'événements par année, $p = 0,018$).

Le système Rank-Rank-L

Les plasmocytes tumoraux et/ou les cellules stromales de l'environnement médullaire expriment à leur surface le ligand du récepteur activant NF-kappaB ou Rank-L. Les ostéoclastes

expriment le récepteur correspondant dit Rank. Leur interaction active la différenciation et l'activation ostéoclastiques.

Après différents essais animaux, 2 molécules susceptibles d'inhiber ce système font actuellement l'objet d'essais de phase I : l'ostéoprotégérine, facteur soluble physiologique qui se lie à Rank-L et l'anticorps anti Rank-L [7]. Les premiers résultats montrent une diminution des marqueurs de résorption osseuse plus importante après ostéoprotégérine qu'après pamidronate.

Quelques perspectives thérapeutiques

- Les anticorps anti IL6 sont en cours d'expérimentation en particulier en association avec les intensifications thérapeutiques dans les formes de mauvais pronostic
- Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF
- Certaines cytokines IL2, IL12
- Système insuline Growth Factor-1 (IGF-1) - IGF-1 récepteur (IGF-1R), (rôle majeur dans la croissance et survie des plasmocytes malins)
- L'immunothérapie : des essais sont en cours utilisant la radio immunothérapie (CD138) ou la vaccination anti-idiotypique avec ou sans cellules dendritiques.

Indications

À côté du traitement symptomatique qui est toujours de mise, l'indication d'un traitement spécifique va dépendre de plusieurs paramètres [9, 42]:

- l'âge,
- la présence d'une atteinte rénale ou de lésion(s) radiologique(s),
- traitement de première, deuxième ou troisième intention,
- l'existence de facteurs de mauvais pronostic : un taux élevé de $\beta 2$ micro globuline ($> 4 \text{ mg/l}$), l'élévation de la CRP, un taux élevé de LDH, une hypo albuminémie (l'albumine est inversement corrélée à l'IL6), une hyper diploïdie, l'anomalie du chromosome 13, la masse tumorale, le type immunochimique (myélome à chaînes légères lambda de plus mauvais pronostic) [43, 44]. L'existence de ces facteurs de risque aboutit à des remissions courtes quelque soit le traitement utilisé.

Il n'existe à ce jour toujours pas de consensus thérapeutique de la maladie de Kahler.

On distingue deux catégories de patients (cf. tableau III) :

- La première catégorie comprend, les patients ayant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), les stades I asymptomatiques et les stades I avec une lésion osseuse détectée uniquement à l'IRM.

- Les deuxièmes, sont ceux ayant un myélome symptomatique et évolutif et les stades I avec un facteur de mauvais pronostic et/ou une insuffisance rénale et/ou une lésion osseuse radiologique.

□ Traitement spécifique de première intention

L'association aux bisphosphonates s'impose lorsque les lésions osseuses sont importantes. Leur association systématique en première intention est encore discutée.

Le choix thérapeutique est basé essentiellement sur l'âge (Cf. tableau III)

Tableau III : Traitement spécifique de 1ère intention

<50 ans	<75 ans	>75 ans	
Allogreffe si donneur compatible dans la fratrie	1) Polychimiothérapie : → VAD ± Thalidomide (en cours d'évaluation) → Thalidomide + Dexaméthasone → Dexaméthasone seule	Chimiothérapie conventionnelle : → Melphalan + Prednisone → Melphalan + Cyclophosphamide + Prednisone ± Thalidomide (en cours d'évaluation)	
	2) recueil de cellules souches		
	3) soit		
	Traitement classique (CC ou polychimiothérapie)	Intensification par Melphalan puis autogreffe	
Phase de Plateau			
Traitement d'entretien	Poursuite du traitement pendant 12 à 18 mois puis	Traitement d'entretien	Poursuite du traitement pendant 12 à 18 mois puis
Thalidomide et/ou Dexaméthasone	Thalidomide et/ou Dexaméthasone	Thalidomide et/ou Dexaméthasone	Thalidomide et/ou Dexaméthasone

□ Traitement spécifique de deuxième intention

L'intérêt des bisphosphonates est indiscutable.

Rechute <6 mois ou myélome réfractaire

La chimiothérapie classique de deuxième intention est le VAD ou le VAMP ± thalidomide (en cours d'évaluation).

Si risque cardiaque important, indication à la dexaméthasone-thalidomide

Autres : thalidomide seule, dexaméthasone seule, dexaméthasone-thalidomide, autogreffe de cellules souches après traitement classique, mini allogreffe chez les moins de 65 ans, après échec de l'autogreffe. (tableau IV).

Rechute après rémission longue > 1 an

Ré-utilisation du même schéma thérapeutique de première intention qui a permis la rémission.

Tableau IV : réponse au traitement [45]

Réponse complète	↘ pic M > 75% ↘ PBJ > 90%
Réponse partielle	↘ pic M 50-75%
Absence de réponse	↘ pic M < 25% ou progression < 25%
Phase de plateau	stabilité après une phase d'amélioration des signes cliniques, biologiques et radiologiques.
Rechute	réapparition des signes après une phase de plateau quasi-constante.

□ Traitement spécifique de troisième intention

En plus des bisphosphonates, la chimiothérapie de troisième intention consiste en l'association dexaméthasone-thalidomide si elle n'est pas utilisée en seconde intention.

Ailleurs intérêt des nouvelles molécules ...

Conclusion

Les progrès thérapeutiques concernant le myélome multiple ont été importants ces 15 à 20 dernières années. Même si les espoirs de guérison qu'avaient suscités la chimiothérapie intensive et l'autogreffe n'ont pas été confirmés, ce traitement a permis une amélioration importante de la survie chez les patients les plus jeunes. La prévention et la prise en charge systématique des complications ont permis d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Tous ces éléments ont contribué à un prolongement de la survie à 5 ou 6 ans.

Le développement de stratégies d'immunothérapie et de thérapie génique, la compréhension de la physiopathologie de la maladie et des mécanismes moléculaires, ont permis de découvrir de nouvelles molécules qui représentent actuellement l'espoir de franchir un nouveau pas décisif dans les 10 prochaines années.

Références

1. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E et al. Links treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
2. Podar K, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC. Targeting signalling pathways for the Treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 359-381.
3. Facon T. Myélome. *Hématol* 2003; 9 : 9-11.
4. Tobelem G. Angiogénèse thérapeutique: vers une longue route difficile. *STV* 2000; 12 : 591-7.
5. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S. A role for hematopoietic cells in promoting angiogénésis. *Cell* 2000; 102: 199-209.
6. Richardson PG, Hideshia T, Anderson KC Bortezomib (PS-341): A novel, First-in-class Proteasome Inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control* 2003; 10: 361-9.
7. Clerc D, Femand JP, Mariette X. Treatment of multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 379-91.
8. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisone in the treatment of Multiple Myeloma: an overview of Published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334-342.
9. Joshua DE, Mac Callum S, Gibson J. Role of alpha interferon in Multiple Myeloma. *Blood Rev* 1997; 11: 191-200.
10. Moreau P, Le Bonniec M, Harousseau JL. Intensification thérapeutique par le Melphalan à haute dose dans le myélome. *Bull Cancer* 1999; 86: 283-8.
11. Harousseau JL. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le myélome multiple. *Presse méd* 2003; 32: 1107.
12. Stadtmauer EA. Multiple Myeloma – one or two transplants?. *N Engl J Med* 2003; 349: 2551-3.
13. Attal M, Harousseau JL, Facon J. « Single versus double autologous stem-cell transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-502.
14. Vesole D, Barlogie B, Jagannath S. High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994; 84: 950 -6.
15. Attal M, Harousseau JL, Facon J. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the 'intergroupe francophone du myélome' (IFM 94). *Blood* 2002; 100: 92.
16. Murashige N, Kishi Y, M.D., Chng WJM.D., Musto P, Attal M. Tandem Bone Marrow Transplantation in multiple myeloma . *N Engl J Med* 2004; 350: 14.
17. Recher C. Mini allogreffe et myélome : réponse mais aussi toxicité élevée. *Hématol* 2001; 7: 15.
18. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ. Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allergenic bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 90: 4206-11.
19. Bensinger WI, Schiffman KS, Holmberg L. High-dose busulfan, melphalan, thiotepa and peripheral blood stem cell infusion for the treatment of metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 1183-9.
20. Milpied N. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué («mini greffe»). *Hématol* 2003; 1: 70-8.
21. Brocvielle H, Muret P, Plenat, Kantelip JP, Humbert PE. Prise en charge d'un patient sous thalidomide. *La Presse méd.* 2003; 32: 1894-8.
22. Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munsti N et al. High response rates in refractory and poorrisk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574-9.
23. Malphettes M, Femand JP. Thalidomide et autres: du nouveau dans le traitement du myélome. *Rev du Prat* 2003; 53: 1633-5.
24. Poirot-Lutrin F, Gusset S, Vanelle P, Reynier JP. Aspects actuels de l'emploi du Thalidomide en onc-hématologie. *Pharm Hosp* 2003; 38: 221-8.
25. D'Amato RJ, Loughman MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-5.
26. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE et al. Thalidomide in the treatment of relapse multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 897-901.
27. Laaksonen S, Remes K, Koskela K, Voipio-Pulkki LM, Falck B. Thalidomide therapy and polyneuropathie in myeloma patients. *Electromyogr Clin Neurophysiolol* 2005; 45: 75-86.
28. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human Multiple Myeloma cells to conventional thérapie. *Blood* 2000; 96: 2943-50.
29. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-7.
30. Mitchell BS. The proteasome-an emerging therapeutic target in cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 26.
31. Zavrsky I, Jakob C, Schmid P, Krebbel H, Kaiser M, Fleissner C, Rosche M, Possinger K, Sezer O. Proteasome: an emerging target for cancer therapy. *Anticancer drugs* 2005; 16: 475-81.

32. Chauhen D, Hideshima T, Mitsiades C, Richardson P, Anderson KC. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 686-92.
33. Richardson PG., Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory Myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 26.
34. Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade*: U.S.FDA approval for the treatment of Multiple Myeloma progressing on prior therapies. *The Oncologist* 2003; 8: 508-13.
35. Cecchi M, Caccese E, Messori A. Bortezomib in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1297-8.
36. Jagannath S. Treatment of myeloma in patients not eligible for transplantation. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 241-53.
37. Amadori S, Fenaux P, Ludwig H, O'Dwyer M, Sanz M. Use of arsenic trioxide in haematological malignancies: insight into the clinical development of a novel agent. *Curr Med res Opin* 2005; 21: 403-11.
38. Delmas P. Bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1836-7.
39. Ascari E, Ahardo-Parrinello G, Merlini G. Treatment of painful bone lesions and hypercalcaemia. *Eur J Haematol* 1989; 43: 135-9.
40. Mc Closkey EV, Mac Lennan ICM, Drayson MT, Chapman C, Dunn J. For the MRC Working Party n Leukaemia in adults. A randomized trial of the effect of chlodronate on skeletal morbidity in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-25.
41. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. Efficacy of pamidronate in reduancy skeletal events in patients with advanced Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
42. Rosen LS, Gordon D, Kaminsky M. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastasis in patients with breast cancer or osteolytic lesions of Multiple Myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
43. Recher C. Myélome, identification de nouveaux facteurs pronostiques, avancées thérapeutiques et physiopathologiques. *Hématol* 2001; 9: 8-12.
44. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J. Results of high dose therapy for 1000 patients with Multiple Myeloma: durable complete remission and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-10.
45. Tricot G, Spencer T, Sawyer J. Predicting long term (> or = 5 years) event-free survival in Multiple Myeloma patients following planned tandem autotransplants. *Brj Haematol* 2002; 116: 211-17.
46. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique* 2ème édition. Edition Arnette Blackwell 2005.