




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Nouvelles thérapies du myélome[☆]

Isabelle Azaïs^{a,*}, Rachel Brault^a, Françoise Debiais^{a,b}

^a Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^b Service de rhumatologie, université de poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 23 septembre 2009

Mots clés :

Bortézomib
 Thalidomide
 Lénalidomide

RÉSUMÉ

L'apparition de nouveaux agents tels que l'inhibiteur du protéasome bortézomib et les immunomodulateurs thalidomide et lénalidomide constitue un réel progrès dans la prise en charge du myélome. Après avoir considérablement amélioré le pronostic du myélome en phase avancée, ils ont radicalement transformé le traitement initial de cette affection : les associations melphalan-prednisone-thalidomide et melphalan-prednisone-bortézomib sont devenus les nouveaux traitements de référence des sujets âgés ou non éligibles pour une intensification ; l'introduction de ces agents dans le traitement d'induction, le conditionnement de l'intensification et le traitement postgreffe laisse espérer une amélioration de la survie globale des sujets jeunes en augmentant le taux et la qualité des réponses obtenues. Si la guérison du myélome reste encore illusoire, il devient possible de vivre longtemps avec cette hémopathie.

© 2009 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pendant des décennies, le traitement du myélome multiple (MM) a fait appel aux agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide), à la doxorubicine et à la corticothérapie.

Le MM reste encore aujourd'hui une hémopathie incurable mais l'apparition d'agents innovants en a révolutionné la prise en charge. Leurs mécanismes d'action diffèrent des substances cytotoxiques habituelles : il s'agit d'une part des immunomodulateurs, thalidomide qui a également une activité antiangiogénique importante et lénalidomide (Revlimid[®]) de structure chimique proche mais plus puissant, d'autre part du bortézomib (Velcade[®]) agent inhibiteur du protéasome, système enzymatique impliqué dans la dégradation des protéines intracellulaires indispensables à la survie cellulaire.

Après avoir permis une amélioration de la survie après rechute [1], ces nouvelles drogues ont détrôné le traitement de première intention des sujets âgés (ou non éligibles pour une intensification) [2,3] et font vaciller le traitement intensif des sujets jeunes.

1. Traitements de première ligne du myélome multiple

Depuis 2003, l'International Myeloma Working Group recommande une simple surveillance pour les patients asymptomatiques et une attitude interventionniste uniquement pour les patients symptomatiques (Tableau 1) [4]. Le choix thérapeutique est adapté

à l'âge, aux comorbidités et aux facteurs pronostiques : International Staging System (Tableau 2) [5] et facteurs cytogénétiques [6].

La survie du MM étant corrélée au degré de réduction tumorale [7–10], l'objectif essentiel des nouvelles stratégies thérapeutiques est l'obtention de réponses complètes (RC) ou de très bonnes réponses partielles (TBRP) dont les critères ont été redéfinis récemment (Tableau 3) [11].

1.1. Traitements de première ligne des sujets de plus de 65 ans (ou non éligibles pour une intensification)

1.1.1. Un passé récent

Depuis plus de 40 ans, l'association melphalan-prednisone (MP) (Tableau 4) était le traitement classique des sujets âgés atteints de MM [12] permettant d'espérer 50% de réponses partielles (RP), d'exceptionnelles RC et une médiane de survie globale (SG) ne dépassant pas trois ans. Les diverses polychimiothérapies conventionnelles avaient apporté une amélioration des taux de réponses sans avantage de survie [13]. Les protocoles comportant de la dexaméthasone étaient associés à une toxicité accrue [14]. Seul un traitement semi-intensif avec autogreffe avait laissé espérer un gain de SG avant 70 ans [15]. Avant l'arrivée des nouvelles molécules, la survie des sujets de plus de 70 ans atteints de MM stagnait désespérément [16].

1.1.2. Stratégies thérapeutiques actuelles

1.1.2.1. Melphalan-prednisone-thalidomide (MPT).

Fin 2007, les résultats concordants de trois études indépendantes comparant MPT à MP ont bouleversé la prise en charge du MM : MPT est devenu le nouveau traitement de référence des sujets de plus de 65 ans (ou

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2009.10.009).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : i.azais@chu-poitiers.fr (I. Azaïs).

Tableau 1

Critères de classification du myélome multiple d'après l'International Myeloma Working Group [4].

MM asymptomatique (« indolent ») nécessitant une simple surveillance clinico-biologique
Protéine monoclonale ≥ 30 g/l et/ou Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
Sans atteinte organique ou tissulaire liée à la maladie
MM symptomatique nécessitant l'instauration d'un traitement
Protéine monoclonale ≥ 30 g/l et/ou Plasmocytose médullaire $\geq 10\%$
Avec atteinte suivante en rapport avec le MM
Lésions osseuses lytiques et/ou Fractures-tassements vertébrales
Hypercalcémie $> 2,75$ mmol/l
Anémie < 10 g/dl
Insuffisance rénale avec créatininémie > 173 mcmol/l
Infections récurrentes (> 2 épisodes/12 mois)
Amylose, hyperviscosité plasmatique

Tableau 2

Classification pronostique internationale du myélome de l'International Myeloma Working Group (International Staging System) [5].

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
I	$\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l et Albuminémie > 35 gg/l	62
II	Ni stade I, ni stade III	44
III	$\beta 2$ microglobuline $\geq 5,5$ mg/l	29

non éligibles à la greffe), avec en France une prescription et une délivrance purement hospitalières (autorisation de mise sur le marché [AMM] européenne : avril 2008). L'étude italienne de Palumbo et al. (Tableau 4) a montré la supériorité de MPT chez 255 sujets âgés de 60 à 85 ans, en termes de RP (76 versus 47,6%) de RC (15,5 versus 7,2%), et de survie sans progression (SSP) (21,8 versus 14,5 mois pour un suivi médian de 38,1 mois) (Tableau 5) [17,18]. Aucune différence de SG n'a pu être démontrée (45 versus 47,6 mois), la survie du bras MP étant particulièrement longue, conséquence probable du recours aux nouveaux agents en seconde ligne. Le protocole de l'intergroupe francophone du myélome (IFM) 99-06 a évalué MP, MPT et une semi intensification (melphalan 100 mg/m² avec autogreffe) chez 447 patients âgés de 65 à 75 ans [2]. Le schéma de MPT était légèrement différent de l'étude italienne avec une dose moyenne de thalidomide de 200 mg/j (maximum 400 mg/j) (Tableau 4). Par comparaison à MP, MPT a permis un gain de RP (76 versus 35%), de RC (13 versus 2%), un allongement de la SSP (27,5 versus 17,8 mois) et pour la première fois depuis 40 ans une amélioration de la SG (51,6 versus 33,2 mois pour un suivi médian de 51,5 mois) (Tableau 5). Les SSP et SG du bras MPT étaient plus longues que celles du bras semi-intensif (respectivement de 19,4 et 38,3 mois) alors qu'aucune différence n'était notée entre MP et traitement semi-intensif. Les résultats du troisième essai mené par l'IFM chez 232 patients de plus de 75 ans avec des doses réduites

Tableau 3

Critères de réponse au traitement d'après l'International Myeloma Working Group [11].

Type de réponse	Critères de réponse
RC stricte	RC avec rapport des CLL normal et immunohistochimie ou immunofluorescence médullaires normales
RC	Immunofixation sérique et urinaire négatives avec plasmocytose médullaire $\leq 5\%$ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous
TBRP	Immunofixation positive avec électrophorèse négative ou réduction $\geq 90\%$ du composant monoclonal sérique et composant monoclonal urinaire $< 0,10$ g/24 h
RP	Réduction $\geq 50\%$ du composant monoclonal sérique et $\geq 90\%$ du composant monoclonal urinaire ou $< 0,20$ g/24 h
MS	Ni RC stricte, ni RC, ni TBRP, ni RP

RC : réponse complète ; TBRP : très bonne réponse partielle ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; CLL : chaînes légères libres.

Tableau 4

Protocoles thérapeutiques de première intention des sujets âgés ou non éligibles pour un traitement intensif.

MP classique [12]
M 0,25 mg/kg j1–j4 PO
P 2 mg/kg j1–j4 PO
12 cycles de 4 à 6 semaines
MPT
Italian Multiple Myeloma Network [17,18]
Induction
M 4 mg/m ² j1–j7 PO
P 40 mg/m ² j1–j7 PO
T 100 mg/j PO
6 cycles de 4 semaines
Entretien
T 100 mg/j PO jusqu'à progression
Intergroupe francophone du myélome
IFM 99-06 (65 à 75 ans) [2]
MP classique
T PO jusqu'à 400 mg/j
12 cycles de 6 semaines
IFM 01-01 (≥ 75 ans) [19]
M 0,20 mg/kg j1–j4 PO
P 2 mg/kg j1–j4 PO
T 100 mg/j PO
12 cycles de 6 semaines
VMP [3,24]
M 9 mg/m ² j1–j4 PO
P 60 mg/m ² j1–j4 PO
V 1,3 mg/m ² IV
j1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cycles 1 à 4)
j1, 8, 22, 29 (cycles 5 à 9)
9 cycles de 6 semaines
RMP [25]
Induction
R 10 mg j1–j21 PO
M 0,18 mg/kg j1–j4 PO
P 2 mg/kg j1–j4 PO
9 cycles de 4 semaines
Entretien
R 10 mg j1–j21 PO tous les 28 jours
RD fortes doses [31]
R 25 mg j1–j21 PO
D 40 mg j1–j4, j9–j12, j17–j20 PO
Cycles de 4 semaines
RD faibles doses [31]
R 25 mg j1–j21 PO
D 40 mg j1, 8, 15, 22 PO
Cycles de 4 semaines

M : melphalan ; P : prednisone ; T : thalidomide ; V : bortezomib ; R : lénelidomide ; D : dexaméthasone ; PO : per os ; IV : intraveineux.

de melphalan et de thalidomide (100 mg/j) (Tableau 4) étaient également en faveur de MPT confirmant le gain de SG (45,3 versus 27,7 mois) (Tableau 5) [19]. Une étude plus récente rapporte des résultats similaires mais sans bénéfice de SG avec une toxicité accrue liée à des posologies initiales trop fortes de melphalan et de thalidomide (Tableau 5) [20]. Dans ces études, la toxicité de MPT s'est avérée plus importante que celle de MP (Tableau 6) : par exemple, 48 % d'effets indésirables de grade 3/4 versus 25 % dans l'étude italienne [17]. Mais les mesures préventives peuvent minorer la toxicité non hématologique : réduction des doses de thalidomide dès l'apparition de symptômes invalidants (asthénie, somnolence, constipation, et surtout neuropathies périphériques) [21], mesures antithrombotiques systématiques pendant les six premiers mois de traitement soit par aspirine (si faible risque thrombotique), soit par héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulants oraux (si risque thrombotique élevé) [21], recours d'emblée aux faibles doses (50 à 100 mg/j de thalidomide) chez les patients de plus de 75 ans [19,21].

1.1.2.2. Bortezomib (Velcade®)-melphalan-prednisone (VMP). En septembre 2008, l'association Bortezomib (Velcade®)-melphalan-prednisone (VMP) a obtenu une AMM de première intention pour

Tableau 5

Protocoles de première ligne des sujets âgés ou non éligibles pour un traitement intensif : taux de réponses et survie.

Protocole [ref]	Patients (n)	≥ RP (%)	RC + TBRP (%)	RC (%)	Suivi médian (mois)	SSP/SSE/DP (mois)	SG (mois)
MPT [17,18]	129	76	27,9	15,5	38,1	21,8	45
MPT [2]	125	76	47	13	51,5	27,5	51,6
MPT [19]	113	62	21	7	20	24,1	45,3
MPT [20]	165	66	30	2	–	13	37
VMP [22,23]	60	89	43	32	26	27,2	85 % à 38 mois
VMP [24]	344	71	–	30	26	24	72 % à 36 mois
MPR [25]	54	81	47,6	23,8	14,6	95 % à 12 mois	100 % à 12 mois
TD [28]	137	68	48	14	–	25	45
RD [29,30]	34	91	56	18	36	29	85 % à 36 mois
Rd [31]	222	–	–	–	17	–	91 % à 18 mois

RP : réponses partielles ; TBRP : très bonnes réponses partielles ; RC : réponses complètes ; SSP : survie sans progression ; SSE : survie sans évènement ; DP : délai jusqu'à progression ; SG : survie globale ; M : melphalan ; P : prednisone ; T : thalidomide ; V : bortezomib ; R : légalidomide ; D : dexaméthasone (fortes doses) ; d : dexaméthasone (faibles doses).

les patients sans limite d'âge ne pouvant bénéficier d'un traitement intensif. Les résultats d'une étude de phase I/II [22,23] ont été confirmés par l'étude VISTA comparant VMP (Tableau 4) et MP en traitement initial chez 682 patients non éligibles pour une intensification (71 ans d'âge médian, 30 % ≥ 75 ans) [3]. Le délai de progression, objectif principal de l'étude, s'est avéré supérieur dans le groupe VMP (24 versus 16,6 mois). Les RP (71 versus 35 %) et RC (30 versus 4 %) étaient plus nombreuses, et rapides (1,4 versus 4,2 mois). Avec un suivi médian de 26 mois (données ASH 2008), la SG à 36 mois était de 72 % dans du groupe VMP et de 59 % dans le groupe MP (Tableau 5) [24]. Les patients les plus âgés (≥ 75 ans), insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 ml/mn) ou à cytogénétique défavorable (t[4; 14], t[14,16] ou del[17p]) ont également tiré bénéfice de l'association VMP[24]. Le profil de toxicité (Tableau 6) a montré une plus forte proportion d'effets indésirables (53 versus 44 % de grade 3), notamment hématologiques (37 % de thrombopénie, 40 % de neutropénie de grade 3/4) et neurologiques (17 % de neuropathies de grade 2, 14 % de grade 3/4, en partie réversibles après adaptation des doses de bortezomib). Les accidents thromboemboliques ont été rares (1 %) [3]. Une prophylaxie antivirale était souhaitable (13 % d'infections zostériennes) [3,22].

Les sujets myélomateux non antérieurement traités, âgés d'au moins 65 ans ou non éligibles pour un traitement intensif peuvent donc bénéficier de deux nouveaux traitements de première intention : MPT per os a le mérite d'une grande simplicité, VMP est plus lourd du fait de la voie veineuse et des hospitalisations répétées, le choix dépendant du terrain (âge, comorbidités...), voire des préférences du patient.

1.1.3. Autres modalités thérapeutiques

D'autres stratégies thérapeutiques combinent nouvelles substances et agents alkylants. Dans une étude de phase I/II menée chez des patients de 57 à 77 ans (âge moyen 71 ans) l'association

melphalan-prednisone-lénalidomide (Tableau 4) a montré une efficacité notable (48 % de RC + TBRP avec une SG à un an de 100 %) et une toxicité essentiellement hématologique (Tableaux 5 et 6) [25]. Un vaste essai de phase III comparant ce schéma (avec ou sans traitement de maintenance par légalidomide) versus MP a été débuté. De même, la combinaison cyclophosphamide-thalidomide-dexaméthasone est en cours d'évaluation versus MP (Medical Research Council IX) [26].

Les associations nouvelles molécules et dexaméthasone sont privilégiées outre atlantique : l'association thalidomide-dexaméthasone plus efficace mais plus toxique que la dexaméthasone seule [27] a été comparée à MP chez 274 patients âgés atteints de MM de novo [28]. Les doses de dexaméthasone (40 mg j1 à j4 toutes les quatre à six semaines et j15 à j18 un cycle sur deux) et de thalidomide (jusqu'à 400 mg/j) particulièrement fortes pour la population traitée (72 ans d'âge médian) ont entraîné, en dépit d'un taux de réponses supérieur, une SG plus courte (45 versus 58 mois) avec une mortalité précoce plus élevée (Tableau 5). Ce schéma n'est donc pas recommandé. La dexaméthasone a également été combinée au légalidomide dans un essai de phase II, avec une efficacité remarquable (56 % de RC + TBRP, 90 % de SG à deux ans) et une toxicité acceptable (peu de myélosuppression, pas de neuropathie, 3 % d'accidents thromboemboliques sous aspirine), la plupart des effets secondaires paraissant liés à la dexaméthasone (fatigue, faiblesse musculaire, anxiété) (Tableaux 4, 5 et 6) [29,30]. Pour vérifier si une moindre dose de dexaméthasone réduisait la toxicité sans trop affecter le taux de réponses, l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a réalisé un essai randomisé de phase III (ECOG E4A03) évaluant légalidomide-dexaméthasone à fortes doses versus faibles doses (Tableau 4) chez 445 patients (65 ans d'âge médian) [31]. Les résultats préliminaires après 17 mois de suivi médian ont montré que les fortes doses avaient une toxicité supérieure (49 versus 32 %

Tableau 6

Protocoles de première ligne des sujets âgés ou non éligibles pour un traitement intensif. Toxicité. Pourcentage d'effets indésirables de grade 3/4.

Protocole [ref]	Thrombopénie	Neutropénie	Infection	Zona	Neuropathie	Thrombose/EP
MPT [17,18]	3	16	10	1	8	20/3 ^a
MPT [2]	14	48	13	2,5	6	12
MPT [19]	–	22	–	–	2	6
VMP [22,23]	51	43	16	13/2 ^b	17	–
VMP [24]	37	40	7	3	13	1
MPR [25]	23,8	52,4	9,5	–	0	4,8 ^c
TD [28]	–	3	23	–	28 ^d	15
RD [29,30]	0	12	6	–	0	3 ^c
Rd [31]	–	19	6	–	–	9

M : melphalan ; P : prednisone ; T : thalidomide ; V : bortezomib ; R : légalidomide ; D : dexaméthasone (fortes doses) ; d : dexaméthasone (faibles doses).

^a Sans/avec HBPM.

^b Sans/avec acyclovir.

^c Avec aspirine.

^d Grade 2/3.

d'effets indésirables non hématologiques de grade 3/4, 25 versus 9% d'accidents thrombo-emboliques, 16 versus 6% d'infections), une mortalité précoce plus importante en partie due à la toxicité, et une SG plus courte chez les patients âgés (≥ 65 ans : 83 versus 94% de SG à un an) et plus jeunes (< 65 ans : 92 versus 97%) (Tableaux 5 et 6). Ces résultats ont conduit l'IFM à initier un vaste essai international comparant MPT bras de référence et lénalidomide-dexaméthasone à faibles doses chez des patients de plus de 65 ans porteurs d'un MM nouvellement diagnostiqué.

Enfin divers protocoles (au coût très élevé...) associant plusieurs agents innovants paraissent décevants : toxicité cardiaque trop importante de bortezomib-thalidomide-prednisone après 65 ans [32], absence de bénéfice supplémentaire de bortezomib-melphalan-thalidomide-prednisone [33] par rapport à des schémas « allégés » de VMP (injections moins fréquentes de bortezomib).

1.1.4. Conclusion

Les nouveaux agents actifs dans le MM permettent de nombreuses combinaisons thérapeutiques. Les études récentes ont montré que pour traiter les patients âgés porteurs de myélome en première ligne, le protocole MP classique devait être abandonné au profit de nouvelles associations déjà (MPT, VMP) ou bientôt disponibles (melphalan-prednisone-léналidomide, léналidomide-dexaméthasone à faibles doses). Les prochains essais devront comparer ces traitements (en termes d'efficacité, de tolérance et de coût) et déterminer la meilleure stratégie thérapeutique en fonction de la population traitée.

1.2. Traitement de première ligne des sujets jeunes (< 65 ans)

Grâce à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la chimiothérapie intensive est devenue, à la fin des années 1990, le traitement de référence des sujets jeunes atteints de MM, sans comorbidité majeure [7]. Les essais ayant comparé chimiothérapies conventionnelle et intensive ont montré la supériorité de cette dernière en termes de taux de réponses, de SSP et, chez les sujets les plus jeunes (< 60 ans), de SG [7,34]. L'amélioration du pronostic du MM des moins de 60 ans est d'ailleurs confirmée par les données récentes de l'US National Cancer Institute [16]. La médiane de SG actuelle est d'environ cinq ans, les rechutes étant malheureusement inévitables.

Le traitement intensif comporte classiquement trois étapes : une chimiothérapie d'induction afin de réduire la masse tumorale avant intensification et de recueillir les cellules souches hématopoïétiques nécessaires à la greffe, l'intensification proprement dite dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe, puis un traitement postgreffe encore controversé visant à renforcer et maintenir la réponse. Le recueil des cellules souches et le conditionnement de l'autogreffe sont actuellement bien codifiés. Les drogues innovantes permettent d'optimiser les chimiothérapies d'induction et postgreffe.

1.2.1. Traitement d'induction

Classiquement le schéma vincristine-adriamycine-dexaméthasone (VAD) constituait le traitement d'induction de référence : trois à quatre cycles permettaient d'obtenir avant greffe 50 à 60% de réponses mais seulement 15% de RC+VGPR [35,36]. L'introduction de nouveaux agents dès cette étape vise à améliorer les taux et la qualité des réponses obtenues avant et si possible après la greffe afin de prolonger la SG.

L'association thalidomide (200 mg/j) dexaméthasone (40 mg/j j1–j4, j9–j12, j17–j20 pour les deux premiers cycles puis j1–j4 pour les cycles suivants tous les 28 jours) améliore des taux de réponses par comparaison à la dexaméthasone seule [27] et au VAD [37]. Ce schéma d'induction est maintenant autorisé aux États-Unis en première ligne. Toutefois les taux de réponses semblent

supérieurs avec la combinaison bortezomib-dexaméthasone : les résultats actualisés du protocole IFM 2005-01 la comparant au VAD montrent ainsi 82% de réponses postinduction dont 39% de RC+VGPR [35]. Ces résultats ont conduit l'IFM à fortement recommander l'abandon du VAD au profit de cette nouvelle association en induction. Des taux de réponses similaires sont observés avec les protocoles léналidomide-dexaméthasone à faibles doses [31] et bortezomib-adriamycine-dexaméthasone [36] en induction. Mais des réponses rapides et encore plus spectaculaires sont obtenues avec les associations bortezomib-léналidomide-dexaméthasone [38] et bortezomib-thalidomide-dexaméthasone [39] (95% de réponses, 50 à 60% de RC+TBRP). Certains de ces protocoles, tels que léналidomide-dexaméthasone (versus VAD) et bortezomib-thalidomide-dexaméthasone (versus thalidomide-dexaméthasone) ont montré que le gain de réponses postinduction (et donc prégreffe) se traduisait par un gain de réponses postgreffe avec un avantage de SSP [35,39]. L'impact sur la SG reste encore inconnu.

1.2.2. Intensification et autogreffe

Le traitement intensif repose classiquement sur l'injection intraveineuse de melphalan à hautes doses (200 mg/m²) suivie de l'autogreffe [40]. Cependant, les réponses obtenues après une intensification (90% de réponses dont 40 à 50% de RC+TBRP) restent de durée limitée (24 à 30 mois) [7,34]. Les stratégies de double intensification bénéficient uniquement aux patients n'ayant pas obtenu une TBRP après la première intensification [41].

Les tentatives d'optimisation du conditionnement à la greffe associant le melphalan hautes doses et une irradiation hémicorporelle totale ou un autre antimétabolite ont le plus souvent majoré les toxicités [40]. L'association bortezomib et melphalan hautes doses, dans une étude récente de phase II menée par l'IFM s'est avérée bien tolérée et particulièrement efficace avec 70% de RC+TBRP postgreffe, y compris dans le groupe ayant reçu le traitement d'induction classique par VAD [42].

1.2.3. Traitement de consolidation/entretien

Ces traitements complémentaires ont pour but de renforcer et de maintenir la réponse postgreffe afin de retarder – et dans l'idéal d'éviter – la rechute.

Un traitement par faibles doses de thalidomide (200 mg/j) après greffe permet ainsi d'augmenter le taux de RC+TBRP (de 55 à 67%), d'en prolonger la durée et d'améliorer la SG (de 77 à 87% à quatre ans) [43]. Cette approche thérapeutique s'est même avérée supérieure à une double intensification dans une étude randomisée [44]. Le thalidomide est toutefois difficile à maintenir au long cours du fait de sa toxicité neurologique. Le bortezomib et surtout le léналidomide dont l'utilisation prolongée rencontre moins de facteurs limitants sont en cours d'évaluation.

1.2.4. Conclusion

L'addition d'agents innovants au traitement intensif fait espérer un nouveau gain de SG. Néanmoins, les résultats des chimiothérapies innovantes pratiquées sans intensification sont remarquables et leur maintien prolongé devient possible. Les prochains essais randomisés chez le sujet jeune devront donc redéfinir la place de l'intensification par rapport aux chimiothérapies innovantes, sans oublier d'évaluer le coût de ces stratégies thérapeutiques.

2. Traitement du myélome réfractaire ou en rechute

Les nouvelles drogues utilisées au cours du MM en phase avancée ont un impact pronostique important : si le traitement de la

rechute inclus l'un de ces agents, la médiane de SG est prolongée de 16 mois [1].

2.1. Thalidomide

Le thalidomide peut être prescrit, pour les MM réfractaires et/ou en rechute après une ligne de traitement avec agent alkylant. Il est délivré uniquement en pharmacie hospitalière.

À fortes doses (200 à 800 mg/j), en monothérapie orale, le thalidomide donne environ 30 % de RP, résultats inespérés dans le cas de MM en rechute déjà traités à plusieurs reprises [45]. Les réponses sont rapides (inférieures à deux mois), les effets secondaires nombreux [21] : tératogénicité, effets indésirables dose-dépendants tels que asthénie, somnolence, constipation et neuropathies périphériques axonales inconstamment réversibles après diminution ou arrêt du traitement. En revanche, le thalidomide s'avère peu myélotoxique.

Malgré l'absence d'étude randomisée, l'association thalidomide-dexaméthasone est préférée à la monothérapie [21] : elle permet avec une plus faible dose de thalidomide (100 à 200 mg/j) de majorer le taux de réponses (de l'ordre de 50 %) et de diminuer la toxicité hormis l'incidence accrue des accidents thromboemboliques (10 %) qui surviennent pendant les premiers mois et rendent impérative la prophylaxie antithrombotique [21]. Il en est de même avec les associations thalidomide-chimiothérapies diverses (agents alkylants ou anthracyclines) [21] : les taux de réponses atteignent 70 %, mais les accidents thrombotiques augmentent encore (jusqu'à 25 % avec la doxorubicine). Les infections sont également plus fréquentes.

2.2. Bortézomib (Velcade®)

Le bortézomib peut être prescrit dès la première rechute par voie intraveineuse à la dose de 1,3 mg/m² à j1, j4, j8, j11 tous les 21 jours [8,46]. Une forme sous cutanée devrait être bientôt disponible [47] et faciliter son administration prolongée [48].

Les taux de réponses de patients pourtant lourdement prétraités avoisinent 35 % en monothérapie mais se majorent si le bortézomib est associé à la dexaméthasone (20 mg le jour précédant et le jour de l'injection) [8,46]. Le principal effet indésirable est la neuropathie périphérique (30 %), le plus souvent régressive après adaptation des doses mais il faut également signaler des thrombopénies souvent modérées, réversibles avant le cycle suivant, des troubles digestifs (nausées, diarrhées), une asthénie [8,46]. Le bortézomib peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, même avancée [49]. Il aurait l'avantage de pouvoir gommer l'impact pronostique défavorable de la délétion du chromosome 13 et d'une $\beta 2$ microglobuline haute [50].

La supériorité du bortézomib en monothérapie sur la dexaméthasone à fortes doses, traitement classique des rechutes aux États-Unis, a été démontrée par l'étude APEX avec une augmentation significative du délai médian de progression (6,2 versus 3,5 mois) et de la SG à un an (80 versus 66 %) [8]. L'association bortézomib-dexaméthasone est cependant d'usage plus courant que la monothérapie malgré l'absence d'étude randomisée versus dexaméthasone. L'association de bortézomib-dexaméthasone et de doxorubicine liposomale pégylée (Caelix®) est également intéressante avec un allongement significatif du délai de progression par rapport à la monothérapie (9,3 versus 6,5 mois) [51].

2.3. Lénalidomide (Revlimid®)

Immunomodulateur proche du thalidomide, le lénalidomide est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour la prise en charge du MM après échec d'au moins un traitement antérieur.

Sa prescription et sa délivrance sont hospitalières. Le schéma initialement recommandé associait, par voie orale, 25 mg/j de lénalidomide 21 jours consécutifs tous les 28 jours et de fortes doses de dexaméthasone [9,10]. Actuellement de plus faibles doses de dexaméthasone sont préconisées (40 mg/j à j1, j8, j15, j22) [31]. Son profil de toxicité le différencie du thalidomide avec une myélotoxicité (neutropénies et thrombopénies), 10 à 15 % d'accidents thromboemboliques nécessitant une prophylaxie, mais aucune neurotoxicité [9,10]. Les doses de lénalidomide doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale.

Deux grandes études randomisées ont montré que l'association lénalidomide-dexaméthasone à fortes doses était nettement supérieure à la dexaméthasone seule en termes de taux de réponses (60 % dont 15 % RC versus 20 % dont 3 % de RC), de délai de progression (11 versus cinq mois) et de SG [9,10]. Le bénéfice, moindre, concerne également les patients préalablement exposés au thalidomide [52]. D'autres associations telles que lénalidomide-dexaméthasone-anthracyclines sont actuellement évaluées [53].

2.4. Association des nouvelles molécules

Des protocoles plus complexes combinant les nouvelles molécules entre elles (bortézomib-melphalan-prednisone-thalidomide [54], bortézomib-thalidomide-dexaméthasone et bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone) sont également testés pour améliorer encore le taux de RC, désormais possibles même chez des malades lourdement prétraités [8–10]. Il n'existe en revanche aucune étude randomisée comparant ces associations.

2.5. En pratique

Le recours aux agents innovants est recommandé en situation de rechute ou d'échappement au traitement. Les trois molécules sont le plus souvent utilisées en association à la dexaméthasone mais en absence d'étude randomisée permettant de les hiérarchiser, le choix de la molécule dépend du patient (âge, état général, comorbidités...), des modalités de la rechute (en cours ou à distance du traitement, précoce ou tardive, explosive ou lente...) et des traitements préalablement reçus (toxicité, résistance éventuelle, intensification, disponibilité d'un greffon...). Ainsi, les protocoles thalidomide-dexaméthasone ou lénalidomide-dexaméthasone sont recommandés si le traitement de première ligne n'a inclus aucune nouvelle molécule. La combinaison bortézomib-dexaméthasone sera préférée en cas d'insuffisance rénale ou en cas de traitement antérieur par thalidomide sauf complications neurologiques préalables où l'association lénalidomide-dexaméthasone sera conseillée. Les deux schémas bortézomib-dexaméthasone et lénalidomide-dexaméthasone sont privilégiés en cas de rechute explosive ou de cytogénétique défavorable.

La durée optimale du traitement reste indéterminée : l'usage, chez les sujets répondeurs de plus de 65 ans, est de poursuivre jusqu'à obtention et stabilisation de la réponse maximale (« plateau » de plus de trois mois). Chez les plus jeunes, la possibilité d'un traitement intensif avec autogreffe « de rattrapage » doit être envisagée, voire, dans certaines conditions, une allogreffe à conditionnement non myélo-ablatif.

3. Traitements symptomatiques

À côté des innovations thérapeutiques antitumorales, le développement de traitements symptomatiques adjuvants reste important, ne serait-ce que pour préserver la qualité de vie des patients en corrigeant l'anémie, les infections, la douleur, les épisodes d'hypercalcémie... [55]. L'apport des bisphosphonates dans la prévention de l'ostéolyse du MM a fait l'objet d'une mise au point

récente [56]. La survenue d'ostéonécroses de la mâchoire en a freiné l'utilisation (essentiellement acide zolétronique et pamidronate) [57]. Moyennant le respect de règles simples résumées dans les recommandations de l'Afssaps [58], l'incidence de cette complication est en baisse [57]. Il faut toutefois rappeler que les études randomisées concernant les bisphosphonates ont été menées au cours de chimiothérapies conventionnelles [56]. Or les nouveaux agents antimyéломateux ont, in vitro et in vivo, des effets directs et/ou indirects sur le métabolisme osseux des patients [59] : les immuno-modulateurs (thalidomide et lenalidomide) réduisent la formation et l'activation des ostéoclastes mais ne semblent pas agir sur les ostéoblastes ; le bortezomib inhibe les ostéoclastes tout en stimulant la différenciation ostéoblastique. À ce jour, la question d'un bénéfice supplémentaire apporté par les bisphosphonates au cours des combinaisons chimiothérapeutiques innovantes reste en suspens. Toutefois, le système RANK/RANK-L/ostéoprotégérine jouant un rôle clef dans le cercle vicieux de l'ostéolyse maligne, les recherches actuelles visant à inhiber la résorption osseuse, se tournent vers le dénosumab anticorps monoclonal humain ayant une haute affinité pour RANK-L et dont le développement clinique est en cours [60].

Au total, des progrès incontestables ont été réalisés dans la prise en charge du MM. De nouveaux inhibiteurs du protéasome et de nouveaux immunomodulateurs (notamment pomalidomide) sont annoncés. Si la guérison du MM est encore illusoire, il devient possible de vivre de plus en plus longtemps avec cette hémopathie qui tend à devenir chronique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–20.
- [2] Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–18.
- [3] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–17.
- [4] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–57.
- [5] Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–20.
- [6] Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489–95.
- [7] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91–7.
- [8] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.
- [9] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
- [10] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
- [11] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–73.
- [12] Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484–9.
- [13] Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus Melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3832–42.
- [14] Facon T, Mary JY, Pégourié B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–8.
- [15] Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50–70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004;104:3052–7.
- [16] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521–6.
- [17] Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–31.
- [18] Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107–14.
- [19] Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664–70.
- [20] Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y, et al. Melphalan + Prednisone versus Melphalan + Prednisone + Thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: Final analysis of the dutch cooperative group HOVON 49 study. *Blood* 2008;112:649 [abstract].
- [21] Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: ten years later. *Blood* 2008;111:3968–77.
- [22] Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165–72.
- [23] Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93:560–5.
- [24] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase III VISTA trial: Bortezomib plus Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:650 [abstract].
- [25] Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMENA- Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459–65.
- [26] Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, et al. Thalidomide combinations improve Response rates; Results from the MRC IX study. *Blood* 2007;110:3593 [abstract].
- [27] Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
- [28] Ludwig H, Tothova E, Hajek R, et al. Thalidomide-dexamethasone vs Melphalan-prednisone as first line treatment and thalidomide-interferon vs interferon maintenance therapy in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2007;110:529 [abstract].
- [29] Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.
- [30] Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1179–84.
- [31] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007;110:74 [abstract].
- [32] Mateos MV, Oriol A, Martinez J, et al. Bortezomib (Velcade)-Melphalan-Prednisone (VMP) versus Velcade-Thalidomide-Prednisone (VTP) in elderly untreated multiple myeloma patients: Which is the best partner for Velcade? An alkylating or an immunomodulator agent? *Blood* 2008;112:651 [abstract].
- [33] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. A prospective, randomized, phase III study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) versus Bortezomib, Melphalan and Prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients [abstract] *Blood* 2008;112:652.
- [34] Koreth J, cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;1:183–96.
- [35] Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Velcade®-Dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma. Updated results of the IFM2005/01 trial. *Blood* 2007;110:450 [abstract].
- [36] Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:653 [abstract].
- [37] Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35–9.
- [38] Richardson P, Jagannath S, Raju N, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as front-line therapy for patients with multiple myeloma: preliminary results of a phase 1/2 study. *Blood* 2007;110:187 [abstract].
- [39] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression free survival after autologous transplantation with up-front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone compared with Thalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008;112:158 [abstract].
- [40] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed

- multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial. *Blood* 2002;99:731–5.
- [41] Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434–41.
- [42] Roussel M, Huynh A, Moreau P, et al. Bortezomib and high dose Melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation for de novo multiple myeloma: final results of the IFM phase II study VEL/MEL. *Blood* 2008;112:160 [abstract].
- [43] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with Thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289–94.
- [44] Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008;111:1805–10.
- [45] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1567–71.
- [46] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
- [47] Moreau P, Coiteux V, Hulin C, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:1908–11.
- [48] Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005;104:2141–8.
- [49] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103:1195–200.
- [50] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005;106:2977–81.
- [51] Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–901.
- [52] Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood* 2008;112:4445–51.
- [53] Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al. Lenalidomide (Revlimid [R]), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group Deutsche Studien-gruppe Multiples Myelom (DSMM). *Blood* 2009;113:4137–43.
- [54] Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2767–72.
- [55] Clerc D, Feraud JP, Mariette X. Treatment of multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2003;70:175–86.
- [56] Debais F. Bisphosphonates et traitements innovants de l'ostéolyse tumorale. *Rev Rhum* 2008;75:511–22.
- [57] Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117–20.
- [58] Recommandations sur la prise en charge buccodentaire des patients traités par bisphosphonates. Afssaps, 18 décembre 2007. www.afssaps.sante.fr.
- [59] Terpos E, Dimopoulos MA, Sezer O. The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1875–84.
- [60] Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bones metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–8.