

Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de première ligne du myélome multiple ?

Nicolas Stocker

Au cours des 20 dernières années, le traitement d'induction des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND) a considérablement évolué, grâce à l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs du protéasome, agents immunomodulateurs et anticorps monoclonaux) [1]. Les résultats remarquables obtenus par les nouvelles combinaisons thérapeutiques interrogent désormais sur la place de l'intensification thérapeutique et de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH), considérée comme un standard thérapeutique dans ce contexte [2]. Les auteurs de cette étude multicentrique de phase III ont comparé un traitement d'induction par bortézomib-melphalan-prednisone (VMP), plus ou moins associé à une auto-CSH, et/ou une consolidation par bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRD), et/ou une maintenance par lénalidomide chez des patients atteints de MMND [3]. Entre février 2011 et avril 2014, 1 503 patients ont été inclus dans cette étude. Une première randomisation a été réalisée sur 1 197 patients : 702 dans le groupe auto-CSH et 495 dans le groupe VMP. Parmi ces 1197 patients, 877 étaient éligibles à une seconde randomisation : 449 ont reçu une consolidation par deux cycles de VRD, 428 n'ont eu aucune consolidation. Finalement, 975 patients ont reçu un traitement de maintenance par lénalidomide jusqu'à progression ou toxicité inacceptable (599 dans le groupe auto-CSH, 376 dans le groupe VMP).

Avec un suivi médian de 60 mois (écart interquartile [IQR] : 52-68), la réalisation d'une auto-CSH induisait une survie sans progression (SSP) significativement plus importante que le traitement d'induction par VMP seul (respectivement 57 contre 42 mois de médiane ; hazard ration [HR] : 0,73, 95%CI : [0,62-0,85] ; P = 0,0001). En termes de survie globale (SG), seuls les patients présentant un profil cytogénétique dit de haut risque – translocation (4;14) [t(4;14)], t(14;16) ou délétion 17p [del[17p]] – bénéficiaient d'un gain significatif de survie liée à l'auto-CSH (HR : 0,66, 95%CI, 0,45-0,99 ; P = 0,042). Avec un suivi médian de 42 mois (IQR : 32-49), le traitement de consolidation par VRD permettait d'atteindre des valeurs de SSP significativement supérieures à l'absence de consolidation (respectivement 59 contre 46 mois de médiane ; HR : 0,77, 95%CI : 0,63-0,95 ; P = 0,014). Finalement, avec un suivi médian de 34 mois (IQR : 13-51), le traitement de maintenance par lénalidomide s'accompagnait de valeurs de la SSP significativement supérieures à celles observées en l'absence de maintenance (respectivement 58 contre 43 mois de médiane ; HR : 0,76, 95 %CI : 0,64-0,91 ; P = 0,003). Sur le plan de la tolérance, 34 % des patients du groupe auto-CSH et 27 % du groupe VMP présentaient un effet indésirable sévère (\geq grade 3). La réalisation d'une auto-CSH s'associait à une fréquence plus grande d'effets indésirables sévères tels que des neutropénies (respectivement 79 contre 29 %), des thrombopénies (83 contre 16 %), des troubles digestifs (12 contre 5 %) et des

infections (30 contre 4 %). Au total, 58 % des patients du groupe auto-CSH et 3 % de ceux du groupe VMP ont nécessité une réduction de dose au décours d'un événement indésirable sévère. Douze pour cent (12 %) des décès étaient considérés comme imputables au traitement d'induction (68 % dans le groupe auto-CSH, 32 % dans le groupe VMP), plus particulièrement ceux liés à des infections (21 %), à des cardiopathies (16 %) ou à des néoplasies secondaires (53 %).

En conclusion, cette étude confirme la place de l'auto-CSH en première ligne de traitement des patients atteints de MMND, plus particulièrement chez les patients porteurs d'anomalies dites de haut risque cytogénétique. En revanche, la fréquence plus grande d'effets indésirables sévères et de décès toxiques liés à cette procédure nécessitera prochainement de comparer l'auto-CSH aux combinaisons thérapeutiques plus récentes, et d'évaluer son intérêt chez les patients présentant une maladie résiduelle indétectable au terme du traitement d'induction.]

Références

- [1] Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematol* 2017 ; 2017 : 498-507.
- [2] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 895-905.
- [3] Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortézomib-melphalan-prednisone, with or without bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone consolidation therapy, and lénalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/H095): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020 ; 7 : e456-68.