

## Le myélome multiple : vue d'ensemble sur la prise en charge en 2019

Khalid Serraj<sup>1</sup>, Habiba Alaoui<sup>1</sup>, Siham Hamaz<sup>1</sup>, Houda Bachir<sup>1</sup>,  
Samir Aziz Brahmi<sup>2</sup>, Ali Sbai<sup>2</sup>, Loubna Mezouar<sup>2</sup>, Rachid Seddik<sup>3</sup>,  
Emmanuel Andrès<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne-hématologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc  
<serrajkhalid@yahoo.fr>

<sup>2</sup> Hôpital d'oncologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

<sup>3</sup> Service d'hématologie biologique, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

<sup>4</sup> Service de médecine interne, CHRU de Strasbourg, France

**Résumé.** Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension physiopathologique et la prise en charge diagnostique et thérapeutique du myélome multiple. Les indications thérapeutiques sont devenues de plus en plus fines, tenant compte d'un ensemble de paramètres cliniques et paracliniques considérés actuellement comme étant les plus étroitement corrélés au pronostic de la maladie. Sur le plan du traitement proprement dit, l'approche triphasique basée sur l'induction, la consolidation et l'entretien, est le *gold standard*, quel que soit le terrain. L'autogreffe est également une constante du traitement chez les patients qui y sont éligibles, malgré l'arrivée de nouvelles molécules hautement efficaces. Enfin, la maladie résiduelle se positionne de plus en plus comme l'un des éléments prédictifs les plus puissants de l'évolution après traitement, et constituera très probablement, dans un avenir proche, un objectif thérapeutique à part entière.

**Mots clés :** myélome, autogreffe, induction, consolidation, entretien, maladie résiduelle

La prise en charge du myélome multiple a connu, ces vingt dernières années, des avancées considérables sur les plans physiopathologique, diagnostique et thérapeutique. Bon nombre d'ambiguïtés persistent néanmoins, et constituent encore à ce jour des défis majeurs pour la recherche fondamentale et clinique de la maladie [1]. Dans cet article, nous aborderons tout d'abord l'étape préthérapeutique, relative aux indications et à la stratification pronostique, avant de développer les grands principes thérapeutiques, les algorithmes pratiques et les perspectives d'avenir.

### Corrélations pronostiques et indications thérapeutiques

L'emblématique classification de Durie et Salmon a longtemps été

l'outil unique et incontournable pour la stratification pronostique et la discussion des indications thérapeutiques du myélome multiple. L'ISS (pour *international scoring system*), avec ses deux paramètres que sont l'albuminémie et la  $\beta$ 2-microglobuline est arrivé ensuite, et s'est démarqué par sa pertinence pronostique et sa simplicité. Concernant les indications de traitement, il y eut une longue période durant laquelle la stratégie thérapeutique consistait à traiter tout myélome symptomatique et à s'abstenir lorsque la maladie était non compliquée. Il a cependant été démontré que, même chez les patients myéломateux totalement asymptomatiques, certains sous-groupes évoluaient dans 80 % des cas, moins de deux ans après le diagnostic, vers un authentique myélome sévère et compliqué. Il s'agissait notamment des patients ayant une

**Tableau 1. Indications thérapeutiques du myélome multiple**

Hypercalcémie
Insuffisance rénale
Anémie
Lyse osseuse
Infections à répétition
Amylose
Hyperviscosité
Plasmocytose $\geq 60\%$
Rapport des chaînes légères libres sériques $\geq 100$
Lésion osseuse à l'IRM $\geq 0,5$ mm

plasmocytose médullaire  $\geq 60\%$ , de ceux présentant un rapport des chaînes légères libres sériques  $> 100$  et de ceux chez qui l'IRM montrait une lésion osseuse, même minime. Ces données ont conduit à l'adoption récente par l'International Working Myeloma Group (IWMG) des nouveaux critères thérapeutiques, résumés dans le *tableau 1* [2-4].

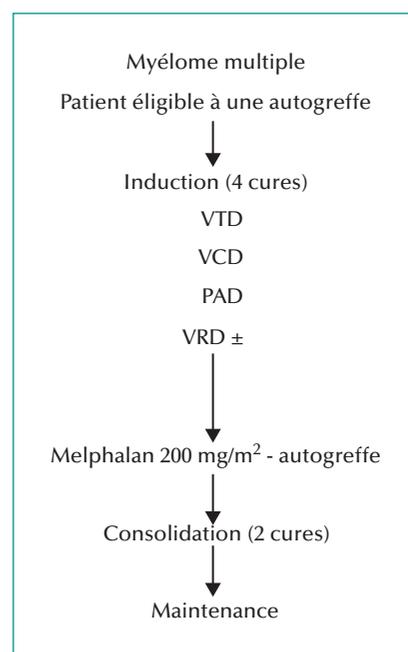
## Grands principes du traitement

Qu'il s'agisse d'un myélome *de novo* ou d'un myélome réfractaire ou en rechute (R/R), un certain nombre de « règles d'or » s'imposent. En premier lieu, il est primordial, chez un patient anémique, insuffisant rénal ou en hypercalcémie, d'éliminer tous les diagnostics différentiels, et de s'assurer du lien de causalité spécifique reliant le myélome à la complication en question. Ainsi, toute anémie doit faire systématiquement rechercher une carence martiale ou vitaminique, une anémie toxique ou encore hémolytique alors que la déshydratation, la toxicité médicamenteuse, l'infection urinaire et l'obstruction doivent être obligatoirement éliminées devant une insuffisance rénale, avant de retenir le caractère purement myélomateux [1]. Une fois le lien établi et l'indication retenue, la chronologie thérapeutique, longtemps restée monophasique au cours du myélome, est désormais triphasique, avec une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase de maintenance. Ce nouveau concept procède de l'observation que le risque de rechute est d'autant plus faible que la rémission est profonde et prolongée dans le temps. La corrélation étroite, récemment démontrée, entre maladie résiduelle négative, d'une part, et survie sans progression et survie globale, d'autre part, illustre parfaitement ce principe. Il s'agit donc d'être le plus agressif possible en privilégiant des combinaisons thérapeutiques synergiques et le plus souvent triples, tout en tenant compte du terrain et de l'éligibilité, ou non, des patients à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [5]. En ce qui concerne le myélome R/R, la conduite à tenir est à établir au cas par cas, en fonction des premiers traitements, de la durée de la rémission antérieure de l'âge du patient et de l'évolution dans le temps de son

index de performance et de ses comorbidités. Il est important à rappeler également que le myélome multiple est une hémopathie « multimono-clonale » et que des clones tumoraux de plus en plus nombreux et différents s'expriment au fur et à mesure que la maladie évolue et que les lignes thérapeutiques se multiplient. Le clinicien doit donc toujours trouver un juste compromis, en proposant des associations thérapeutiques suffisamment efficaces tout en prenant en considération le lourd passé thérapeutique qui rend généralement les malades encore plus fragiles et leur maladie volontiers réfractaire [6].

## Induction/consolidation en première ligne

Chez le patient éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les schémas à base de bortézomib sont de loin les plus efficaces. Il s'agit essentiellement des protocoles bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD), bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCD) et bortézomib, doxorubicine et dexaméthasone (PAD), avec des taux de réponse complète et de très bonne réponse partielle de l'ordre de 70, 62 et 65 %, respectivement. Le protocole bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRD) est également très efficace (75 %), mais il n'est pas validé en première ligne dans la grande majorité des pays européens (*figure 1*) [7]. Pour le myélome de la personne âgée non éligible à l'autogreffe, tous les schémas actuellement adoptés sont



**Figure 1.** Algorithme thérapeutique chez le patient éligible à une autogreffe. VTD : bortézomib, thalidomide, dexaméthasone ; VCD : bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone ; PAD : bortézomib, doxorubicine, dexaméthasone ; VRD : bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone.

issues d'études comparatives qui les ont évalués par rapport au protocole Alexanian. Il s'agit notamment des schémas melphalan, prednisone et thalidomide (MPT), bortézomib, melphalan et thalidomide (VMP) et lénalidomide et dexaméthasone (RD). Il est important de noter enfin que la comparaison entre les schémas MPT et melphalan, prednisone et lénalidomide (MPR) ne met pas en évidence de différence significative d'efficacité, justifiant que le schéma MPR soit absent de la plupart des recommandations internationales en première ligne (figure 2) [8].

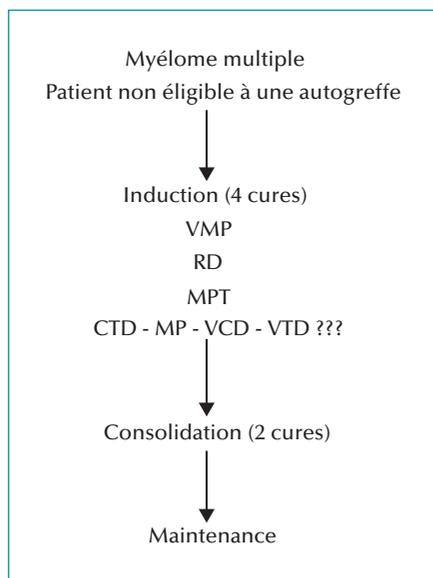
### Traitement de maintenance

Plusieurs molécules ont été testées pour la maintenance du myélome multiple. La dexaméthasone et la thalidomide ont montré une efficacité inconstante et un profil de tolérance plutôt défavorable, qui ont plaidé contre leur utilisation dans cette indication. En revanche, deux traitements demandent à être développés dans ce cadre, qui sont la lénalidomide et le bortézomib. Deux grandes études ont évalué la lénalidomide et mis en évidence un gain considérable de la survie sans progression, dépassant les dix-huit mois, ainsi que, dans l'une des deux, un profil de survie globale nettement amélioré. Le bortézomib présente quant à lui un bénéfice particulier chez des patients au profil cytogénétique défavorable, en rendant la courbe de survie sans progression de ces patients superposable à celle des patients à risque

standard. Ces données ont conduit plusieurs centres américains et européens à adopter une approche thérapeutique d'entretien « à la carte », utilisant la lénalidomide chez les patients à risque standard et le bortézomib chez ceux à risque intermédiaire et haut [9].

### Qu'en est-il du myélome réfractaire ou en rechute ?

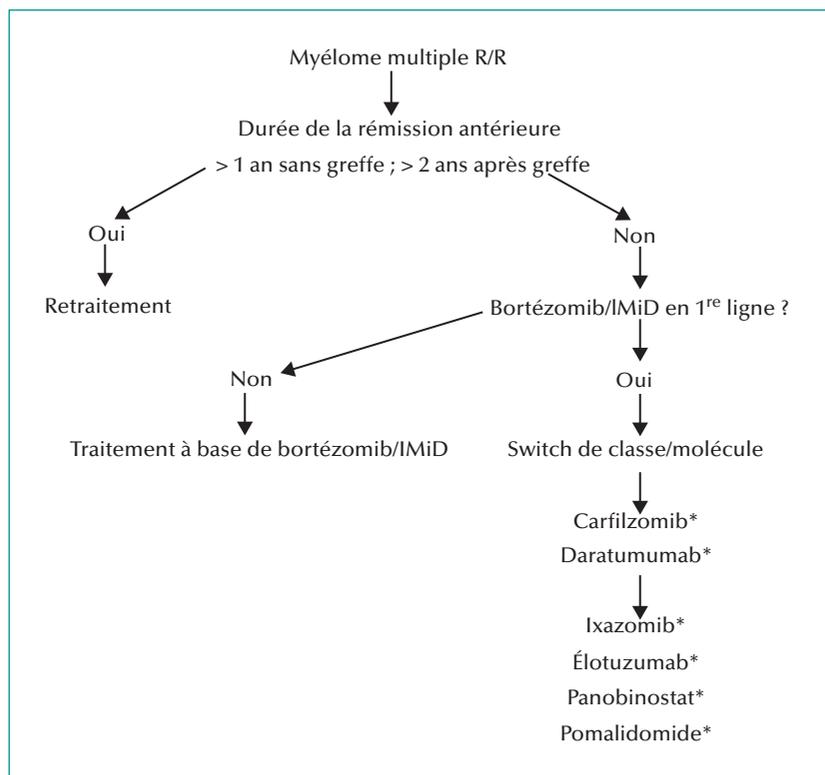
Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du myélome multiple ont débouché sur l'identification de nouvelles cibles et de nouveaux traitements dont l'efficacité va croissant. Le retraitement est une option parfaitement valable, voire privilégiée quand la rechute est tardive. La réponse à une deuxième autogreffe peut ainsi avoisiner les 90 %, avec des résultats nettement meilleurs chez les patients chez qui la durée de la rémission initiale avait dépassé les deux ans. Chez des patients hautement réfractaires, malgré de traitements très efficaces en première ligne, comme le bortézomib et la lénalidomide, le recours aux toutes nouvelles molécules devient une nécessité. Parmi les nouveaux traitements ayant fait leurs preuves dans le myélome R/R, le daratumumab et le carfilzomib ont pris une véritable longueur d'avance. Le daratumumab, qui offre déjà des taux de réponse satisfaisants en monothérapie, permet, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (RD), l'obtention rapide d'une maladie résiduelle négative chez la moitié des patients ainsi qu'une amélioration spectaculaire de la survie sans progression et de la survie globale (résultats de l'étude POLLUX, où il était comparé au RD seul). Les résultats positifs des études ASPIRE et ENDEAVOR, qui comparaient respectivement carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRD) au RD et le carfilzomib-dexaméthasone (KD) au bortézomib-dexaméthasone (VD) ont conduit à considérer le carfilzomib comme une option thérapeutique précoce dans le myélome R/R. Les principaux autres traitements validés après au moins deux lignes thérapeutiques sont l'élotuzumab, l'ixazomib, le pomalidomide et le panobisostat avec, pour les trois derniers, le grand avantage d'être administré par voie orale (figure 3) [6, 10].



**Figure 2.** Algorithme thérapeutique chez le patient non éligible à une autogreffe. VMP : bortézomib, melphalan, prednisone ; RD : lénalidomide, dexaméthasone ; MPT : melphalan, prednisone, thalidomide ; CTD : cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone ; MP : melphalan, prednisone ; VTD : bortézomib, thalidomide, dexaméthasone ; VCD : bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone.

### Traitement des complications : quelques messages

Si l'acide zolédronique a longtemps été le seul traitement à opposer à la maladie osseuse, le dénosumab constitue désormais une autre option thérapeutique tout aussi efficace et particulièrement utile notamment chez le patient insuffisant rénal. Celui-ci est utilisé à des posologies beaucoup plus fortes dans le myélome que dans l'ostéoporose [11]. Devant une anémie, l'érythro-poïétine représente une stratégie séduisante, permettant de



**Figure 3.** Algorithme thérapeutique du myélome récidivant/réfractaire. \* Schémas à base de.

réduire la dépendance transfusionnelle, mais elle doit être évitée lorsque le traitement du myélome est à base de thalidomide, en raison d'un surrisque thromboembolique très important et non réductible par la thromboprophylaxie classique [12]. Les infections constituent également un problème fréquent et une source majeure de morbidité chez le patient myélomateux. Une étude, présentée au dernier congrès de l'American Society of Hematology, fait état d'une réduction de 50 % du nombre d'épisodes infectieux sévères et de décès liés aux infections chez les patients ayant reçu la lévofloxacine à titre prophylactique 500 mg/j pour une durée totale de douze semaines [13].

### Perspectives

Une autogreffe possible est une autogreffe indispensable. En effet, si la question d'une utilité de l'autogreffe à l'ère des nouvelles molécules du myélome est légitime, elle a fait l'objet de travaux récents qui ont comparé, chez des patients ayant reçu une induction VRD, la réalisation à la non-réalisation d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et une supériorité franche a été observée dans le bras « autogreffe » [14]. L'optimisation et l'efficacité croissante des traitements ont par ailleurs

permis d'obtenir, chez une grande part de patients, une maladie résiduelle négative, corrélée à une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale. Si la tentation est réelle d'intégrer rapidement la MRD dans les critères de réponse thérapeutique, il faut encore donner réponse aux interrogations persistantes relatives à la standardisation des techniques et à l'impact décisionnel éventuel d'une MRD négative sur l'approche thérapeutique ultérieure [15].

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Vrancken L, Muller J, Lejeune M, Gregoire C, Delens L, Jaspers A. What is new in the management of multiple myeloma. *Rev Med Suisse* 2018 ; 14 : 1438-42.
2. Jung SH, Kim K, Kim JS, et al. A prognostic scoring system for patients with multiple myeloma classified as stage II with the Revised International Staging System. *Br J Haematol* 2018 ; 181 : 707-10.
3. Nau KC, Lewis WD. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2008 ; 78 : 853-9.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 538-48.

- 
5. Tomlinson R. Multiple myeloma: updated approach to management in 2018. *Aust J Gen Pract* 2018 ; 47 : 526-9.
  6. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018 ; 10 : 2817-23.
  7. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, et al. Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis. *Hematol Oncol* 2018 ; 37(1):62-74.
  8. Fouquet G, Gay F, Boyle E, et al. Treatment of newly diagnosed elderly multiple myeloma. *Cancer Treat Res* 2016 ; 169 : 123-43.
  9. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 1389-97.
  10. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 ; 2017 : 508-17.
  11. Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in multiple myeloma: imaging and therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018 ; 38 : 638-46.
  12. Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer* 2012 ; 118 : 549-57.
  13. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Tackling early morbidity and mortality in myeloma: assessing the benefit of antibiotic prophylaxis and its effect on healthcare associated infections (TEAMM)/Assessing the benefit of antibiotic prophylaxis and its effect on healthcare associated infections in 977 patients. *Blood* 2017 ; 130 : 903.
  14. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 343-50.
  15. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 132(23):2456-64.