

MYELOME MULTIPLE (MM)

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de myélome multiple (MM) implique les examens suivants :

1. **Hémogramme** avec frottis sanguin, **créatininémie et calcémie**.
2. **Myélogramme** (à préférer à la biopsie médullaire, rarement nécessaire): mise en évidence d'une infiltration plasmocytaire quantitativement ($\geq 10\%$) et/ou qualitativement anormale.
3. **Etude immunochimique** : réponse sur l'électrophorèse (EP) et l'immuno-électrophorèse ou immuno-fixation des protides sanguins et urinaires. Les buts de cette étude sont la détection, la caractérisation et la quantification d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. L'électrophorèse permet, dans la majorité des cas, une évaluation correcte, suffisante pour le suivi, du taux de l'Ig monoclonale. Le dosage pondéral de celle-ci par néphélométrie ou immuno-diffusion radiale, peu fiable, ne doit pas être effectué. L'importance de la diminution du taux des Ig polyclonales normales est très habituellement appréciable par la seule électrophorèse. Un dosage des classes d'Ig (hors celle de l'Ig monoclonale) est souvent réalisé, même s'il n'est pas indispensable. Le dosage des chaînes légères libres est un nouvel examen surtout utile, à ce jour, pour le suivi de certaines formes de la maladie (cf infra).
4. **Bilan radiologique du squelette axial**.

Il comprend, à la recherche de lésions le plus souvent lytiques, les radiographies suivantes : crâne F+P, rachis cervical, dorsal et lombaire F+P, bassin F, thorax F+P et grils costaux, humérus et fémurs F. La scintigraphie osseuse, moins performante que les radiographies standard, n'est pas indiquée.

B – CLASSIFICATION

1. **Les critères de diagnostic et de mise en route du traitement ont été définis par l'International Myeloma Working Group.** [1]

2. **Le diagnostic de MM asymptomatique justifie, à titre pronostique, une imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) du rachis**, recherchant d'éventuelles lésions infra-radiologiques. L'intérêt d'une tomographie à émission de positons (TEP) dans cette indication n'est pas documenté. L'apport pronostique du dosage des chaînes légères libres n'est pas établi.

3. **Devant un MM symptomatique :**

- Une IRM n'est justifiée que lorsqu'il existe une suspicion clinique de complication à type de compression médullaire ou radiculaire.
- Sont requis, à titre pronostique :
 - Dosage de β_2 -microglobuline sérique (β_2m), LDH, C-réactive protéine et albuminémie. Une nouvelle classification pronostique, l'Index Pronostique International, a été récemment publiée à partir des dosages de la β_2m et de

l'albumine sérique, et supplantera peut-être dans les années à venir la classification de Durie et Salmon. [2,3]

- Etude cytogénétique des plasmocytes purifiés, avec recherche des anomalies suivantes : translocation 4 ;14 [t(4 ;14)(p16 ;q32)], délétion totale ou partielle du chromosome 13 [del(13)], délétion 17p [del(17p)].

C - TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE ET SUIVI

1. **Les MM asymptomatiques** ne doivent pas être traités d'emblée. [2,3]

2. **Les MM symptomatiques** doivent être traités :

- **Avant 65 ans, par un traitement intensif suivi d'autogreffe. [4-6]** Le schéma de référence associe:

- Un traitement d'induction par le bortezomib (Velcade) et de fortes doses de corticoïdes (dexaméthasone orale). Cette association peut être à ce jour considérée comme une référence, ayant démontré sa supériorité sur l'induction historique VAD. [7] La chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone) doit maintenant être abandonnée. D'autres traitements d'induction incorporant des nouvelles molécules (thalidomide, bortezomib, lénalidomide) sont possibles.
- Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSP), après mobilisation par endoxan et/ou G-CSF.
- Un traitement par melphalan: 200 mg/m² suivi de la réinjection des CSP.

Deux traitements intensifs successifs pourraient avoir un intérêt chez les patients en réponse insuffisante à l'issue du traitement d'induction et d'un premier traitement intensif. [8]

L'intérêt des traitements intensifs est surtout démontré pour les malades les plus jeunes. L'existence de pathologies associées peut faire préférer une chimiothérapie conventionnelle, surtout lorsque le malade a plus de 60 ans.

- **Après 65 ans, par une chimiothérapie conventionnelle** associant melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) ou melphalan, prednisone et bortezomib (Velcade®) (MPV). [9-12] Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association historique melphalan-prednisone (MP). Les combinaisons MPT et MPV ont une autorisation européenne dans le MM au diagnostic chez les patients non éligibles pour le traitement intensif. La chimiothérapie est délivrée au rythme d'une cure toutes les 6 semaines et maintenue habituellement jusqu'à un total de 9 à 12 cures. La chimiothérapie MP peut rester indiquée pour une minorité de patients présentant des co-morbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou MPV. D'autres associations incluant des nouvelles molécules sont en cours d'évaluation, notamment melphalan, prednisone et lénalidomide (Revlimid®) (MPR), et lénalidomide (Revlimid®) et dexaméthasone (RD). Les polychimiothérapies à base d'alkylants utilisées dans le passé (VMCP, VMBCP, VMCP/VBAP...) doivent être abandonnées comme traitement de première ligne.

3. Chez les patients dont la maladie a pu être stabilisée par le traitement initial (phase de plateau), la règle est d'interrompre tout traitement anti-tumoral. Un traitement d'entretien par interféron n'est habituellement plus proposé. Un traitement de consolidation par thalidomide à faible posologie (la posologie de 100 mg/jour semblant suffisante) jusqu'au plateau, ou pour une durée n'excédant pas 1 an et pourrait être justifié chez des patients n'ayant pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle à l'issue du traitement intensif avec autogreffe. [13] Il n'y a pas à ce jour de preuve de l'efficacité d'un traitement d'entretien après chimiothérapie conventionnelle. L'intérêt d'un traitement d'entretien par le thalidomide, le bortezomib ou le lénalidomide est en cours d'étude.

4. Un traitement par bisphosphonate, pour prévention des évènements osseux, doit être proposé à tous les patients ayant une atteinte osseuse, en association à la chimiothérapie. Il peut être interrompu lorsque le traitement initial a permis d'obtenir une bonne rémission. Il devra être repris à la rechute. La description récente d'ostéonécroses des mâchoires avec les amino-bisphosphonates est à l'origine de nouvelles recommandations. [14]

5. L'érythropoïétine recombinante peut être prescrite à certains patients, en association à la chimiothérapie, pour traiter ou prévenir l'anémie.

6. Le traitement symptomatique reste essentiel (prise en charge urgente des infections, traitement de la douleur, prévention de l'insuffisance rénale, radiothérapie localisée sur une lésion osseuse invalidante ou menaçante...).

D - CRITERES DE REPONSE ET PROGRESSION

Les critères de réponse et progression ont été définis par l'International Myeloma Working Group [15] et ont fait l'objet d'une mise à jour récente. [16]

E - TRAITEMENT DES MYELOMES EN RECHUTE

1. Les différentes options

- a) Abstention thérapeutique avec surveillance**, dans les formes lentement évolutives (smouldering relapse des auteurs anglo-saxons).
- b) Chimiothérapie à base d'alkylants**, de type melphalan-prednisone.
- c) Hautes doses de corticoïdes**, dexaméthasone ou méthyl prednisolone, seuls ou associés à une chimiothérapie (VAD, VAMP).
- d) Chimiothérapie intensive**, melphalan à haute dose suivie d'autogreffe de CSP.

- e) **Bortezomib seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie** (melphalan-prednisone-bortezomib[®], anthracycline-bortezomib[®]). Le bortezomib en monothérapie a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute. [17,18]
- f) **Lénalidomide associé à la dexaméthasone.** Cette association a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute. [19,20]
- g) **Thalidomide seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie** [21,22]
Actuellement non enregistré dans cette indication.

2. Recommandations en première rechute

Il n'y a pas actuellement de traitement standard pour une rechute / progression de MM.

Dans les études phase III randomisées testant les nouvelles molécules (bortezomib et lénalidomide), le bras contrôle était la dexaméthasone seule, mais ce traitement n'est pas, en Europe, considéré comme un standard.

La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres :

- Age du malade (+/- 65 ans)
- Traitements antérieurement reçus
- Durée de la première rémission et circonstances de la rechute (sous traitement ou après arrêt du traitement)
- Disponibilité de cellules souches hématopoïétiques
- Etat général, co-morbidités

Les traitements adjuvants et symptomatiques (C 4, 5, 6) restent essentiels.

a) Place de l'autogreffe en première rechute

- Pour les patients de plus de 65 ans : l'autogreffe n'est pas recommandée.
- Pour les patients de moins de 65 ans : l'autogreffe en première rechute peut être envisagée dans les conditions suivantes :
 - Patients qui, bien que ne présentant pas de contre-indication à l'autogreffe, n'en ont pas bénéficié en première ligne. Dans ce cas, la survie est la même que chez les malades ayant reçu une autogreffe en première intention.
 - Rechute plus d'un an après une première autogreffe
 - L'autogreffe ne doit être réalisée que si le nombre de cellules souches hématopoïétiques CD34+ est supérieur à 2×10^6 / kg.

b) Place de l'allogreffe en première rechute

- **L'allogreffe peut être proposée si le patient a un donneur HLA identique** (familial ou donneur de fichier). Les techniques de conditionnement atténué doivent être préférées au conditionnement myéloablatif qui entraîne une lourde mortalité chez les malades en

rechute après un traitement intensif (autogreffe). L'allogreffe à conditionnement atténué peut être proposée jusqu'à 65 ans, et uniquement si le traitement préalable a permis de réduire la masse tumorale.

- **La séquence autogreffe – allogreffe à conditionnement atténué a donné des résultats encourageants à court terme.**

c) Les traitements conventionnels en première rechute

En première rechute, le bortezomib, le lénalidomide ou le thalidomide peuvent être utilisés, seuls ou en association avec la dexaméthasone et/ou la chimiothérapie. Les associations thalidomide ou lénalidomide et dexaméthasone (ou plus complexes) induisent un risque de thrombose veineuse profonde et justifient un traitement anti-thrombotique prophylactique.

Les associations thalidomide ou lénalidomide et bortezomib (VTD ou VRD) sont actuellement évaluées dans des protocoles de recherche clinique.

3. Rechutes ultérieures

- a) **Le thalidomide, le bortezomib et le lénalidomide** donnent environ 30% de réponses chez des patients lourdement prétraités et sont souvent utilisés à ce stade. Le choix dépend notamment des traitements antérieurs (efficacité, toxicité). Des combinaisons incluant ces nouvelles molécules, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants sont possibles.
- b) **Après utilisation des molécules disponibles**, les rechutes peuvent faire l'objet d'études de phase I/II.
- c) **Les traitements adjuvants et symptomatiques** restent essentiels.[4-6]

REFERENCES

1. 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.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
3. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037-44.
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
5. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, *et al.* High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-33.

6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, *et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
7. J. L. Harousseau CM, M. Attal, G. Marit, D. Caillot, C. Hullin, T. Facon, I. Webb, H. Avet-Loiseau, P. Moreau. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* (abs. 8505) 2008;26.
8. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, *et al.* Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
9. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, *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.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, *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.
11. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, *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.
12. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
13. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, *et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.
14. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
17. 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;348:2609-17.
18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

19. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
20. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
21. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, *et al.* Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:250-9.
22. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, *et al.* Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.