

Mise au point

Modalités thérapeutiques du myélome multiple

Therapeutic managements of multiple myeloma

F. Pasquier^a, A.-S. Moreau^{a,d}, A. Bignon^b, I. Yakoub-Agha^a, T. Facon^a, X. Leleu^{a,c,d,*}

^a Service des maladies du sang, hôpital Huriez, CHRU de Lille, Lille, France

^b Service de réanimation, hôpital Huriez, CHRU de Lille, Lille, France

^c Laboratoire d'immunologie, faculté de médecine de Lille, Lille, France

^d Bing center for Waldenstrom Macroglobulinemia and Jerome Lipper Multiple Myeloma center, Medical oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, MA 02115 Boston, États-Unis

Disponible sur internet le 11 juillet 2006

Résumé

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Le pronostic demeure sombre à l'heure actuelle, malgré les progrès réalisés avec l'introduction du procédé d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques (ASCT). Dans ce contexte, l'arrivée récente de molécules innovantes, telles que le thalidomide et ses analogues (essentiellement le lénalidomide) ou le bortezomib, premier inhibiteur du protéasome développé en clinique, a révolutionné la compréhension et l'approche thérapeutique du MM. Cette revue se propose de faire le point sur l'amélioration des techniques d'ASCT et sur la place de plus en plus importante des molécules innovantes dans le schéma thérapeutique du MM. Par ailleurs, le MM touchant essentiellement le sujet âgé, la prise en charge spécifique de cette tranche d'âge sera détaillée.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant hemopathy characterised by the bone marrow involvement by clonal plasma cells. Despite the progress made with autologous stem cell transplantation (ASCT), the prognosis remains poor. In that context, the development of new molecules, such as thalidomide or its analogues (lenalidomide) and the first proteasome inhibitor, bortezomib, has recently improved the management of this hemopathy. We will review new strategies in MM, including updated development in ASCT and the role of innovative molecules in the management of this pathology. However, the majority of the patients are older and therapeutics must be adapted to this particular subgroup of patients.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Myélome multiple ; Thalidomide ; Lenalidomide ; Bortezomib ; Effets secondaires ; Indications thérapeutiques

Keywords : Multiple myeloma; Thalidomide; Lenalidomide; Bortezomib; Side effects; Therapeutic modalities

Le myélome multiple (MM) représente 12 % des hémopathies malignes, avec environ 3000 nouveaux cas par an en France. La médiane d'âge des patients est de 70 ans. Le pronostic reste globalement péjoratif bien que variable, car si 10 % des patients décèdent précocement, d'autres survivent plus de 10 ans. La médiane de survie est de trois ans avec un traitement par chimiothérapie conventionnelle et de cinq ans lors

d'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) [1]. La guérison demeure exceptionnelle et concerne seulement de rares patients allogreffés. En effet, si l'ASCT représente le progrès thérapeutique majeur des années 1990, elle ne permet des survies prolongées qu'en absence de facteur pronostique défavorable. Dans ce contexte, l'arrivée de nouvelles molécules (thalidomide, bortezomib puis lénalidomide) a révolutionné l'approche thérapeutique du MM. Le congrès 2005 de la Société américaine d'hématologie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : leleu@dfci.harvard.edu (X. Leleu).

(ASH) a été largement dominé par les communications au sujet de ces trois molécules.

1. Mécanisme d'action des molécules innovantes

Le MM est un bon candidat aux traitements innovants dont le mode d'action cible les mécanismes de survie et de croissance des cellules myélomateuses dans leur environnement médullaire (Fig. 1). Ces nouvelles thérapeutiques inhibent la prolifération et induisent l'apoptose (Fig. 2), inhibent les phénomènes d'angiogenèse, et diminuent la capacité des cellules tumorales à adhérer aux cellules stromales. C'est le blocage de ces différentes voies qui permet de dépasser les mécanismes de résistance aux chimiothérapies conventionnelles.

1.1. Le thalidomide

Le thalidomide (N-phthalidoglutarimide), est un mélange des formes lévogyres et dextrogyres de l'acide glutamique dont les propriétés principales sont immunomodulatrices et anti-inflammatoires [2]. Son arrivée en 1999 a permis l'obten-

tion de rémissions chez des patients réfractaires à toute chimiothérapie.

Le thalidomide diminue l'expression de nombreuses molécules d'adhésion au niveau des cellules tumorales et stromales, telles que la E-selectin, VCAM (*vascular cell adhesion molecule*), ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule-1*) et PECAM (*platelet-endothelial cell adhesion molecule* — CD31), modifiant les interactions entre ces cellules [3]. Le thalidomide diminue aussi l'expression de la cyclo-oxygénase de type 2 (cox-2), réduisant l'invasion locale et la migration métastatique. Elle inhibe également la voie de signalisation intracellulaire et l'expression de l'ARN messager du *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Par ailleurs, elle diminue la synthèse de nombreuses interleukines (IL-1, 6 et 12) et augmente la production de l'IL-4 et 5 [4]. Le thalidomide inhibe aussi les deux principales cytokines proangiogéniques, le bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [4].

Le thalidomide inhibe la voie du NF- κ B [4]. En conséquence, l'expression de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire, dans l'angiogenèse et dans la réponse anti-

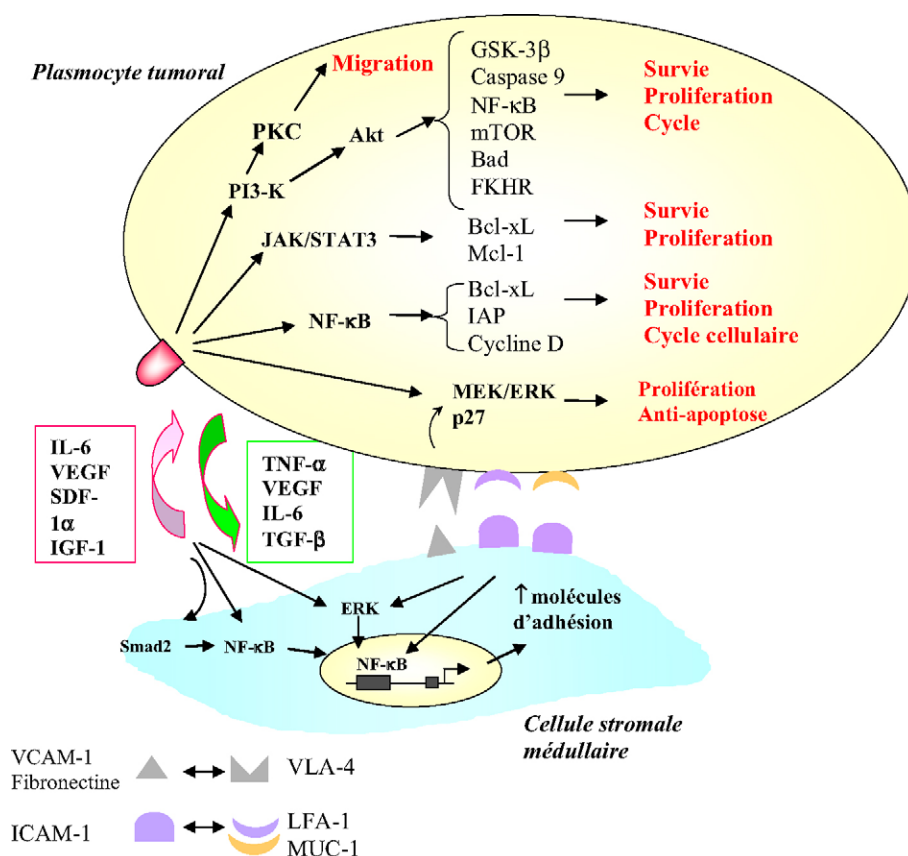


Fig. 1. Interaction entre le plasmocyte tumoral et la cellule stromale du microenvironnement. Mise en évidence des différentes voies de signalisation induite par le phénomène d'adhésion et les différentes cytokines. L'interaction du plasmocyte tumoral avec la cellule stromale, induit la croissance, la prolifération, la survie, la résistance aux substances et la migration de la cellule tumorale via des mécanismes d'adhésion et de relargage de cytokines. Ces mécanismes augmentent la production de cytokines, telles que IL-6, IGF-1, VEGF et SDF-1alpha, par les cellules tumorales et stromales. Ces cytokines sont responsables de l'activation de trois voies de signalisation majeures, ERK/MAPK, JAK/STAT, et/ou PI3-K/AKT, elles même à l'origine de la production et l'activation de cytokines, telles que IL-6, VEGF, IGF-1 et de protéines antiapoptotiques, Bcl-xl, IAPs, Mcl-1 au niveau du plasmocyte tumorale. Les phénomènes d'adhésion activent NF- κ B avec pour conséquence une augmentation d'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1 et VCAM-1) au niveau de la cellule tumorale et de la cellule stromale, et donc, une augmentation des phénomènes d'adhésion. PKC : protéine kinase C; FKHR : *forkhead transcription factor* ; GSK : glycogène synthétase kinase [24].

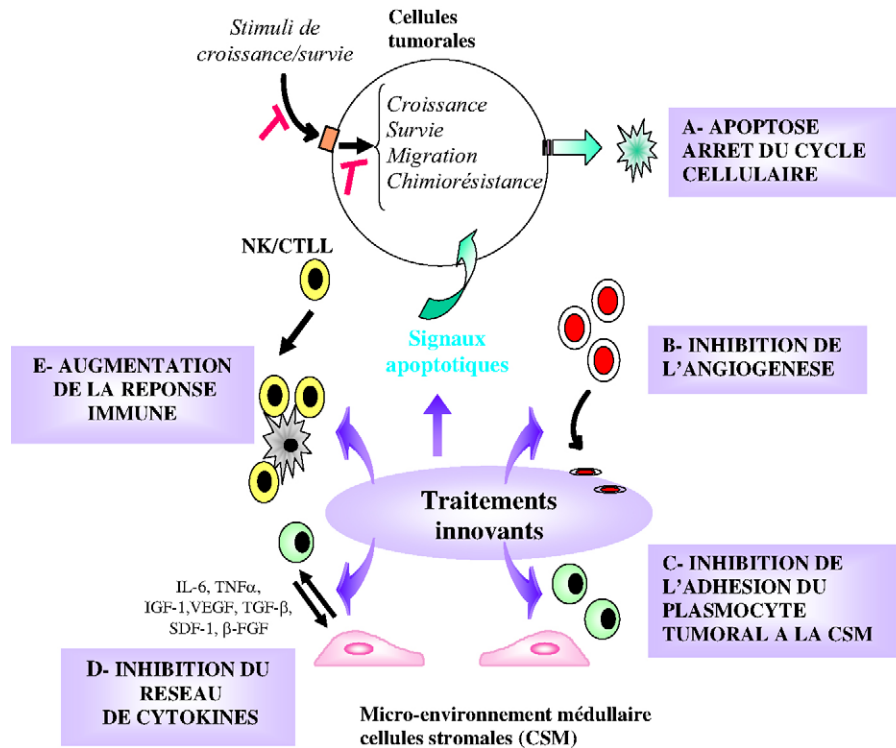


Fig. 2. Principaux mécanismes d'action des molécules innovantes ciblant le plasmocyte tumoral et son microenvironnement médullaire. L'agent induit : a) un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et/ou l'apoptose du plasmocyte tumoral ; b) réduit les phénomènes d'angiogénèse au niveau de la moelle osseuse ; c) inhibe l'adhésion du plasmocyte tumoral aux cellules stromales du microenvironnement médullaire ; d) diminue la production de cytokines et inhibe l'action de ces cytokines à la fois au niveau de la cellule tumorale et de son environnement ; e) augmente la réponse immunitaire de l'hôte contre la cellule tumorale. IL : interleukine ; TNF : *tumor necrosis factor* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; IGF : *insulin-like growth factor* ; TGF : *transforming growth factor* ; FGF : *fibroblast growth factor* ; SDF : *stroma cell-derived factor* ; NK : *natural killer* ; CTL : *cytotoxic T lymphocyte* [4].

inflammatoire, tels que ceux de l'IL-8 et 12 et du TNF- α sont régulés négativement [5]. Le thalidomide peut bloquer, de façon dose dépendante et en synergie avec la dexaméthasone, la prolifération tumorale en bloquant le cycle cellulaire en phase G1 ou en induisant l'apoptose, par modification de l'expression de la protéine p21. Par ailleurs, elle inhibe l'*insulin like growth factor-1* (IGF-1), facteur de croissance et de survie majeur des cellules myélomateuses [4].

Le thalidomide diminue la capacité de phagocytose des monocytes et des polynucléaires, ainsi que le chimiotactisme de ces derniers. En outre, elle augmenterait le nombre et la fonction d'un certain type de cellules NK, à l'origine d'une immunité antitumorale [4].

1.2. Lénalidomide (CC-5013, Révlimid[®])

Des analogues structuraux du thalidomide, privilégiant un des mécanismes d'action spécifique du thalidomide, sont en cours d'évaluation, les SelCIDS (*selected cytokine inhibitory drugs*) et les IMiDs (*immunomodulatory drugs*). Le lénalidomide est une substance immunomodulatrice, analogue structural et fonctionnel du thalidomide appartenant à la famille des IMiDS (IMiDS 3). Les mécanismes d'action du lénalidomide sont semblables à ceux du thalidomide, avec cependant une activité in vitro très nettement supérieure lors des études pré-cliniques [6,7].

1.3. Inhibiteur du protéasome : le bortezomib (Velcade[®])

La voie dite « ubiquitine-protéasome » est un système protéolytique présent dans de nombreux types cellulaires, dégradant de nombreuses protéines telles que des facteurs de transcription, des enzymes et des protéines régulatrices du cycle cellulaire. Le protéasome est un système complexe, formé de six sous-unités catalytiques, les $\beta 1$ (activité *caspase like*), $\beta 2$ (activité *trypsin like*), $\beta 5$ (activité *chymotrypsin like*) et l'immunoprotéasome ($\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$), qui reconnaît et détruit les protéines marquées par une autre molécule, l'ubiquitine. Le MM est un bon candidat au traitement par les inhibiteurs du protéasome, les études précliniques ayant montré que l'inhibition du protéasome réduit la prolifération, altère les mécanismes de survie et induit l'apoptose des cellules malignes [8]. L'inhibition du protéasome limite aussi l'adhérence des cellules myélomateuses à l'environnement médullaire, inhibe les molécules impliquées dans la réparation de l'ADN, à des effets antiangiogéniques et pourrait restaurer la sensibilité aux agents dégradant l'ADN [9]. Le bortezomib, première molécule de cette classe à être développée en thérapeutique, est un inhibiteur spécifique des sous-unités $\beta 1$, $\beta 1i$ et $\beta 5$. In vitro, il a un effet additif en association avec la dexaméthasone, la doxorubicine ou le melphalan et pourrait permettre de surmonter les mécanismes de résistance à ces substances. Il inhibe certaines molécules impliquées dans la réparation de l'ADN, ce qui

pourrait restaurer la sensibilité aux agents dégradant l'ADN [10].

2. Traitement des myélomes multiples en rechute ou réfractaire

L'utilisation des molécules innovantes devrait transformer la survie des patients à la rechute ou réfractaires. Le Tableau 1 résume les principaux essais associant une molécule innovante et la dexaméthasone. L'utilisation du thalidomide au moment de la rechute est passée dans la pratique courante, cependant des questions demeurent sur sa posologie optimale et sa toxicité. L'essai majeur est celui de l'IFM01-02 (Intergroupe francophone du myélome), qui comparait thalidomide 100 mg/j ($n = 205$) à 400 mg/j ($n = 195$) avec ajout de la dexaméthasone en cas de réponse insuffisante. Dans cet essai, le bras thalidomide 100 mg/jour quand il est associé à la dexaméthasone donnait des résultats en terme de réponse et de survie non inférieurs au bras thalidomide 400 mg/jour (publication en cours). Les toxicités de grades 3 et 4 étaient plus fréquentes dans le bras 400 mg/j.

L'utilisation du bortezomib au moment de la rechute va aussi passer dans la pratique courante avec la diffusion des résultats de l'essai APEX (*assessment of proteasome inhibition for extending remissions*) et l'enregistrement de la molécule. Les résultats des études de phase II, des patients atteints d'un MM en phase très avancée et réfractaire, souvent en échec d'autogreffe et déjà traités par du thalidomide, ont permis la réalisation de l'étude princeps baptisée APEX. Cette étude de phase III comparait le bortezomib à la dexaméthasone [11]. Le schéma thérapeutique utilisait le bortezomib par voie intraveineuse à la posologie de 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours, jusqu'à huit cycles, puis pour les patients répondeurs un traitement d'entretien était réalisé aux jours 1, 8, 15 et 22 (cycles de 35 jours) des cycles 9 à 11. Les taux de réponse et de réponse complète (RC) étaient significativement plus importants chez les patients recevant le bortezomib : 38 et 6 % respectivement vs 18 % et inférieurs à 1 %. La survie sans progression était également significativement plus longue pour les patients traités par bortezomib avec un temps médian de 6,2 vs 3,5 mois. On constate également un avantage significatif sur la survie à un an chez les patients sous bortezomib (80 %) avec

une réduction du risque de décès de 41 % par rapport au bras témoin. Le bortezomib a reçu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dès la première rechute dans le MM, en 2005, après l'arrêt prématuré de l'essai APEX en relation avec la supériorité du bras bortezomib. De nombreux essais sont en cours pour déterminer les meilleures associations avec le bortezomib. Bien que ces résultats soient préliminaires, l'adjonction de la dexaméthasone, de la doxorubicine, du thalidomide, du melphalan ou du lénalidomide semble conférer un avantage, avec une augmentation de l'effet antitumoral, mais avec une toxicité accrue. La principale toxicité limitante étant la myélosuppression, notamment chez les patients qui présentaient des cytopénies préalablement au traitement.

Les résultats définitifs de la phase III comparant le lénalidomide donné selon le schéma classique combiné à la dexaméthasone, à la dexaméthasone seule ont été rapportés chez 351 MM en rechute-réfractaires [7]. Il y avait deux essais, un aux États-Unis, le MM-010 et un en Europe, Israël, Australie, le MM-009. Avec un suivi de 18 mois en médiane, le taux des réponses et de RC est supérieur dans le bras lénalidomide et la survie sans rechute 13,3 vs 5,1 mois, respectivement. En revanche, la toxicité grade 3–4 est aussi supérieure dans le bras lénalidomide, 16,5 vs 1,2 %, de même que l'incidence des évènements thromboemboliques, 8,5 vs 4,5 %.

3. Première ligne de traitement

3.1. Place du traitement intensif

Le traitement intensif avec autogreffe de cellules souches de sang périphérique (ASCT) est le traitement de choix des sujets de moins de 65 ans, avec un consensus pour le réaliser dans les mois suivant le diagnostic. Le protocole de l'IFM90 a longtemps été la seule étude randomisée ayant comparé traitements conventionnel et intensif [12,13]. Après un suivi médian de sept ans, la supériorité de l'ASCT est confirmée à la fois en termes de taux de réponse et surtout de RC (5 vs 22 %), en termes de médiane de survie sans progression, PFS, (28 vs 18 mois avec une survie sans progression à sept ans de 16 vs 8 %), et en termes de médiane de survie globale (OS) (57 vs 44 mois avec une survie à sept ans de 43 vs 25 %) pour les traitements conventionnel et intensif, respectivement. La procé-

Tableau 1

Principaux protocoles comprenant des molécules innovantes seules et en association à la dexaméthasone dans le Myélome Multiple en rechute/réfractaire

	Nombre de patients	Protocoles	Nombre de cycles ^a	RC/nRC (%)	≥ RP (%)
Richardson et al.	333	B	Sept	16	43
Jagannath et al.	26	B + D	Huit	4	50
Kropff et al.	15	B + D	Huit	7	74
Fenk et al.	32	T	–	3	59
Tosi et al.	60	T	Deux mois	–	28
Anagnostopoulos et al.	47	T + D	–	13	47
Palumbo et al.	77	T + D	–	15	41
Zangari et al.	79	B + T	Huit	22	72
Richardson et al.	27	L	> 1 mois	–	29
Dimopoulos et al.	175	L + D	> 5	17	59

≥ RP : taux de réponse globale qui inclut les réponses complètes (immunofixation négative), les très bonnes réponses partielles (ou réponses presque complètes, critères de la RC mais avec immunofixation positive) et les réponses partielles ; L : lénalidomide ; D : dexaméthasone ; T : thalidomide ; B : bortezomib.

^a Nombres de cycles médians reçus par les patients à la réponse.

dure la plus répandue consiste en un conditionnement par melphalan hautes doses (HDM) seul, sans recours à l'irradiation corporelle totale, à la dose de 200 mg/m², avec un greffon constitué de cellules souches hématopoïétiques périphériques. L'étude de l'IFM94 a démontré la supériorité du procédé de double autogreffe, consistant en la réalisation d'une seconde ASCT environ deux mois après la première, comparé à une ASCT simple, en termes de PFS (20 vs 10 %) et d'OS (42 vs 21 %), avec une survie médiane de cinq ans [14]. Les bénéfices de la seconde ASCT semblent supérieurs chez les patients n'ayant pas obtenu au minimum une très bonne réponse et notamment une RC (soit une diminution du pic monoclonal de 90 %) au terme de la première ASCT. Par ailleurs, grâce à une sélection des patients éligibles à l'ASCT, le taux de mortalité lié à la greffe a pu être réduit à environ 2 %.

Les efforts actuels portent surtout sur l'amélioration de la phase initiale de réduction tumorale et la définition d'un éventuel traitement d'entretien. La chimiothérapie historique de réduction tumorale associant vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD) pourrait prochainement être remplacée par l'introduction des molécules innovantes, comme les associations thalidomide–dexaméthasone ou bortezomib–dexaméthasone (Tableau 2). L'utilisation de chimiothérapies plus intensives à visée de réduction tumorale est actuellement à l'étude, les premiers résultats ne démontrant pas de gain en termes de réponse mais une toxicité très importante. La majorité des patients rechute après ASCT justifiant d'étudier la place du traitement d'entretien. Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours avec les médicaments innovants (thalidomide ou lénalidomide), seuls ou en association à un bisphosphonate. L'analyse finale de l'essai IFM99-02 valide le thalidomide comme traitement d'entretien postautogreffe. Les patients recevant le thalidomide ont une survie sans progression et globale plus longue de près de 10 % à quatre ans [1].

3.2. Thalidomide

Parmi les molécules innovantes, le thalidomide est celle dont le développement est le plus avancé [15]. Les doses utilisées s'échelonnent entre 50 et 800 mg/j en fonction de l'âge et de la tolérance. Étudié en première ligne à la dose maximale de 800 mg/j per os (PO) dans le cadre de MM asymptomatique à faible masse tumorale, dans le but de retarder l'évolution vers un myélome symptomatique, il permettait l'obtention de 35 %

de réponses, avec une survie médiane sans progression de 63 % à deux ans. Dans le cadre de MM symptomatiques, le thalidomide a été associée à de nombreuses molécules majeures du MM dont la dexaméthasone. Ces essais suggéraient que le thalidomide pouvait être proposé en tant que traitement de réduction tumorale, sans effets délétères sur le recueil de cellules souches périphériques avec une toxicité cependant non négligeable. L'essai baptisé Total Therapy II (TT2) du groupe de Little Rock montre que le thalidomide (200 à 400 mg/j) améliore significativement le taux de RC (de 41 à 59 %) et la PFS à cinq ans (de 42 à 54 %), mais sans avantage sur la survie globale. L'essai de phase III européen HOVON/GMMG confirme la supériorité du thalidomide dans la combinaison TAD (thalidomide–adriamycine–dexaméthasone), en réduction tumorale avant ASCT, comparativement au VAD, en termes de réponse (80 vs 63 %) et de RC (7 vs 3 %), sans bénéfice significatif après greffe.

3.3. Bortezomib

Les essais de phase II évaluant les taux de réponses avec le bortezomib seul en première ligne, utilisé essentiellement comme agent de réduction tumorale avant intensification thérapeutique, rapportaient des taux de réponses se situant aux environs de 40 % avec 10 % de RC. Lorsque la dexaméthasone orale était adjointe chez les patients qui n'étaient pas en RP après deux cycles ou en RC après quatre cycles, 70 % des patients ont reçu la dexaméthasone en association à partir des cycles 3 et 5 avec une amélioration de la réponse chez 60 % des patients. L'analyse finale de l'étude pilote de l'IFM réalisée en 2004 chez 48 patients âgés de moins de 65 ans, combinant bortezomib et dexaméthasone pour quatre cycles dans le cadre d'une stratégie d'induction avant autogreffe, rapporte 75 % de taux de réponse, dont 31 % de RC. Le recueil de cellules souches périphériques était considéré comme satisfaisant. Plusieurs groupes ont rapporté les premiers résultats des phases I et II de l'association du bortezomib avec les molécules majeures du MM en première ligne. Ainsi, les protocoles BTD, (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone), BMP (bortezomib, melphalan, prednisone), l'association au cyclophosphamide ou à des anthracyclines, permettaient d'obtenir des taux de réponses de près de 90 % et des taux de RC proches de 40 % dans certains essais. La toxicité associée à ces essais reste à être définie. L'expérience de Little Rock dans le protocole de TT3

Tableau 2

Principales études utilisant des molécules innovantes seules ou en association à la dexaméthasone dans le MM en première ligne

	Nombre de patients	Protocoles	Nombre de cycles ^a	RC/nRC (%)	≥ RP (%)
Dispenzieri et al.	18	B	Cinq	–	38
Richardson et al.	60	B	Six	10	38
Abdelkefi et al.	60	T + D	2,5 mois	24	74
Cavo et al.	71	T + D	quatre mois	17	66
Rajkumar et al.	99	T + D	> 4 mois	4	63
Jagannath et al.	40	B ± D	six	20	85
Harrouseau et al.	48	B + D	Quatre	31	67
Rajkumar et al.	34	L + D	Quatre	38	91

≥ RP : taux de réponse globale qui inclut les réponses complètes (immunofixation négative), les très bonnes réponses partielles (ou réponses presque complètes, critères de la RC mais avec immunofixation positive) et les réponses partielles ; L : lénalidomide ; D : dexaméthasone ; T : thalidomide ; B : bortezomib.

^a Nombres de cycles médians reçus par les patients à la réponse.

où le bortezomib était associé en induction et en consolidation au protocole de TT2 rapporte une probabilité d'obtenir une RC ou presque complète de 81 contre 64 % dans le protocole de TT2 sans le bortezomib. Ce dernier apporte donc un bénéfice significatif en première ligne de traitement chez les patients non préalablement traités. Il semble que les combinaisons des autres substances avec le bortezomib en augmentent l'efficacité, sans que l'une apparaisse supérieure aux autres [8,16].

3.4. Lénalidomide

L'association lénalidomide–dexaméthasone a été récemment étudiée chez 34 patients. Le lénalidomide était administré par voie orale à la dose de 25 mg/j pendant 21 jours (cycles de 28 jours) en combinaison à la dexaméthasone. Il ne semble pas y avoir de problème au recueil du greffon et un seul épisode thrombotique est survenu. Il est cependant recommandé, à l'image du thalidomide, d'associer systématiquement de l'aspirine à faibles doses ou une HBPM en prévention des événements thrombotiques. Le taux de réponses est de 91 % avec 38 % de RC dans une médiane d'un mois. Le lénalidomide se positionne donc comme une alternative thérapeutique en première ligne de traitement [7].

4. Myélome multiple du sujet âgé

La médiane d'âge des patients atteints de MM se situe aux alentours de 70 ans. L'association melphalan–prednisone (MP) per os, développée depuis la fin des années 1960, est demeurée le traitement de référence des sujets âgés jusqu'en 2004 [17]. Environ 50 % des patients obtiennent au moins une RP, mais la survie médiane n'est que de deux ans, ce qui ouvre le champ à une amélioration de leur prise en charge. De nombreuses combinaisons avec des alkylants ou des anthracyclines ont été étudiées, sans obtenir d'amélioration significative. Les études randomisées comparant l'association melphalan–dexaméthasone au MP rapportent des résultats similaires en termes de réponse et de survie mais une toxicité non hématologique supérieure dans le bras dexaméthasone, l'excluant actuellement de la première ligne de traitement dans cette population [18]. L'intensification thérapeutique est généralement appliquée jusqu'à 70 ans, la toxicité étant considérée comme inacceptable pour les patients plus âgés. Plusieurs études ont cependant rapporté la faisabilité de l'ASCT, notamment en réduisant les doses de melphalan lors du conditionnement (100 mg/m² au lieu de 140 mg/m² ou 200 mg/m²), avec de bons résultats en termes de réponse, d'EFS et d'OS, et une bonne tolérance.

La place des nouvelles molécules n'est pas encore bien établie dans cette population. La plupart des essais ne mettaient pas en évidence de différence d'efficacité ou de tolérance avec les sujets plus jeunes. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dernière analyse intermédiaire du protocole IFM99-06 (Tableau 3), comparant trois bras, le bras MP (bras A), au MP associé au thalidomide 200 mg/j (bras B-MPT), et à une double intensification HDM100 (bras C) montre la supériorité du bras MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) sur le bras MP en termes de réponse, de PFS et d'OS [19]. De façon plus

Tableau 3
IFM 99-06 — réponse au traitement (à 12 mois, pourcentage de patients)

	MP	MP–thalidomide	HDM100 × 2
RC/nRC	11	65	57
RP	34	84	71

RC : réponse complète ; nRC : réponse presque complète ; RP : réponse partielle ; M : melphalan ; P : prednisone ; HDM : hautes doses de melphalan 100 mg/m².

inattendue, MPT est également supérieur au traitement intensif, le situant comme le nouveau protocole de référence chez les patients de plus de 65 ans. D'autres essais ont rapporté l'association des molécules innovantes aux molécules usuelles utilisées dans le traitement du MM du sujet âgé et rapportent un bénéfice en termes de réponse sans accroissement de la toxicité.

Si la prise en charge thérapeutique des sujets âgés n'est pas encore optimale à ce jour, l'apport des molécules innovantes devrait clairement transformer le pronostic et la prise en charge de ces patients.

5. Principaux effets indésirables des molécules innovantes (Tableau 4)

5.1. Thalidomide

Les effets indésirables précoces sont étroitement liés à la dose journalière, alors que les complications tardives sont vraisemblablement liées à la dose cumulative. Avec les associations à la chimiothérapie, l'incidence des effets secondaires de grade 3–4 est plus élevée [20]. La somnolence, effet secondaire le plus fréquent, est atténuée par une prise unique au coucher. Les neuropathies périphériques surviennent chez 15 à 20 % des patients et imposent souvent l'arrêt du traitement, avec une récupération souvent médiocre. Il s'agit de polynévrites axonales, distales, sensibles puis motrices. Elles sont liées à la durée du traitement et peuvent survenir même aux doses journalières les plus faibles. L'incidence des événements thromboemboliques veineux profonds est rare en monothé-

Tableau 4
Principales toxicités des molécules innovantes

Effets secondaires	Pourcentage
<i>Le thalidomide</i>	
Somnolence	65
Constipation	40
Fatigue	30
Neuropathies	15–20
Thromboses veineuses profondes	5–15
<i>Le bortezomib</i>	
Diarrhée	57
Nausée	57
Constipation	42
Neuropathies périphériques	36
Vomissements	35
Thrombopénie	35
<i>Le lénalidomide</i>	
Asthénie	55
Neutropénies	50
Thrombopénie	20
Thromboses veineuses profondes	10

pie, mais est évaluée à 15 % lorsque le thalidomide est utilisée en association. Il n'y a pas de consensus quant à la possibilité de poursuivre ou de reprendre le thalidomide sous traitement anticoagulant. Chez les femmes non ménopausées, il est impératif de faire pratiquer, avant la mise en route du traitement un dosage plasmatique des β HCG afin de s'assurer de l'absence de grossesse, ainsi que de mettre en place une contraception efficace.

5.2. Lénalidomide

Les effets secondaires principaux du thalidomide, notamment neurologiques, ne sont pas retrouvés chez les patients traités par lénalidomide. En contrepartie, des toxicités hématologiques sont fréquemment rapportées, essentiellement des neutropénies de grade 3–4 dans 76 % des cas et des thrombopénies de grade 3 dans 20 % des cas [7].

5.3. Bortezomib

La tolérance du bortezomib est considérée comme satisfaisante, de nombreux effets secondaires ont cependant été rapportés, les plus fréquents étant les troubles digestifs, la fatigue, les thrombopénies et les neuropathies périphériques. L'incidence des neuropathies périphériques varie entre 5 et 35 % selon les séries. Elles sont d'autant plus fréquentes qu'une neuropathie subclinique préexistait à l'administration du bortezomib. Une réduction de posologie du bortezomib ou l'arrêt du traitement est nécessaire dans 10 % des cas. La réversibilité de la neuropathie est alors possible chez plus de 50 % des patients dans les trois mois [21]. L'incidence des infections par herpès virus ou VZV semble augmentée avec le bortezomib, ce qui devrait justifier une prophylaxie spécifique par l'aciclovir dans les études ultérieures. Les effets secondaires hématologiques de grade 3–4 (anémie, neutropénie et thrombopénie) sont rapportés dans 61 % des cas [11]. Cette toxicité est transitoire avec correction rapide en intercure. Elle est d'autant plus fréquente que les chiffres de l'hémogramme sont bas avant la mise en route du traitement.

Les molécules innovantes disponibles à ce jour, le thalidomide, le bortezomib et le lénalidomide ont déjà transformé le paysage thérapeutique du MM, avec un gain d'efficacité, tant au niveau du taux de réponses que de la survie et de la qualité de vie des patients. Leur utilisation n'est pas encore optimale et il convient de définir les meilleures associations de ces molécules, entre elles et avec les substances plus anciennes, ainsi que de les situer dans les procédures de traitement intensif. Pour en savoir plus : [22,23].

Références

- [1] Harousseau JL, Shaughnessy Jr. J, Richardson P. Multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;237–56.
- [2] Meierhofer C, Wiedermann CJ. New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2003;6:92–9.
- [3] Zwingenberger K, Wnendt S. Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. *J Inflamm* 1995;46:177–211.
- [4] Hideshima T, Richardson P, Anderson KC. Novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Immunol Rev* 2003;194:164–76.
- [5] Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003;25:342–95.
- [6] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063–7.
- [7] Richardson P, Anderson K. Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J Clin Oncol* 2004;22:3212–4.
- [8] Richardson PG, Hideshima T, Mitsiades C, Anderson K. Proteasome inhibition in hematologic malignancies. *Ann Med* 2004;36:304–14.
- [9] Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliott PJ, Adams J, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001;61:3071–6.
- [10] Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, Poulaki V, Tai YT, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377–80.
- [11] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase II study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609–17.
- [12] Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Gressin R, Hulin C, Fuzibet JG, et al. Bortezomid (velcade) plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results of an IFM phase II study. *Blood* 2004;104:416a (abstract 1490).
- [13] 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 myélome. *N Engl J Med* 1996;335:91–7.
- [14] Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single vs double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495–502.
- [15] Leleu X, Micol JB, Guieze R, Berthon C, Kuhnovsky F, Terriou L, et al. Thalidomide: mécanismes d'action et indications en hématologie. *Rev Med Interne* 2005;26:119–27.
- [16] Ludwig H, Khayat D, Giaccone G, Facon T. Proteasome inhibition and its clinical prospects in the treatment of hematologic and solid malignancies. *Cancer* 2005;104:1794–807.
- [17] Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969;208:1680–5.
- [18] Facon T, Mary JY, Pegourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens vs melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006;107:1292–8.
- [19] Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Harousseau JL, et al. Randomized clinical trial comparing melphalan–prednisone (MP), MP–thalidomide (MP–THAL) and high-dose therapy using melphalan 100 mg/m² (MEL100) for newly diagnosed myeloma patients aged 65–75 years. Interim analysis of the IFM 99-06 trial on 350 patients. *Blood* 2004;104:63a (abstract 206).
- [20] Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004;103:20–32.
- [21] Richardson P, Briemberg H, Jagannath S, et al. Peripheral neuropathy following Bortezomid (Velcade Formerly PS-341) therapy in patients with advanced multiple myeloma: characterization and reversibility. *Blood* 2003;102:149a (abstract 512).
- [22] Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I. Mise au point sur le traitement du myélome multiple. *Bull Cancer* 2006;93:101–6.
- [23] Leleu X, Coiteux V, Facon T. Facteurs pronostiques et nouveaux traitements du myélome multiple. *Rev Prat* 2006;56:31–9.
- [24] Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004;104:607–18.