

Actualités sur le myélome multiple : diagnostic et traitement



Pr Y. BERKOUK-REDJIMI,
Dr H. AHMIDATOU,
Pr N. BOUDJERRA.
Service d'Hématologie - CHU Beni Messous.

Résumé

Les avancées majeures de ces dernières décennies dans la compréhension du myélome multiple et la réalisation d'essais cliniques, ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge et la survie des patients. En matière de diagnostic, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a actualisé les critères diagnostiques. Le score pronostique, International staging system (ISS), a été révisé et en matière de traitement, de nouvelles générations de molécules ont été introduites comme les anticorps monoclonaux, les Imids et les inhibiteurs du protéasome. Nous rapportons dans cet article, ces différentes actualités sur cette hémopathie

>>> Mots-clés :

Myélome multiple, critères diagnostiques, imagerie, facteurs pronostiques, traitement.

Abstract

These last decades, the major advances in multiple myeloma comprehension and the development of clinical essays allowed considerable improvement in diagnosis, prognostic evaluation, therapeutic indications and survival of patients diagnosed with myeloma. In this article, we report the up-dates on this hematological malignancy. In terms of diagnosis, the International Myeloma Working Group (IMWG) updated the diagnostic criteria. In terms of prognosis, the score of International staging system (ISS) was revised and regarding treatment, new generations of molecules were introduced such as monoclonal antibodies, Imids and proteasome inhibitors.

>>> Key-words :

Multiple myeloma, diagnostic criteria, imaging, prognostic factors, treatment

Introduction :

Le myélome multiple (MM) est une prolifération clonale de plasmocytes au niveau médullaire, sécrétant ou non, une immunoglobuline monoclonale. Il représente 10 % des cancers hématologiques et 1 % de l'ensemble des cancers^[1]. Ces dernières décennies, les avancées majeures dans la compréhension de cette maladie et la mise au point d'essais cliniques, ont permis d'améliorer considérablement le diagnostic, l'évaluation pronostique, les indications thérapeutiques et la survie des patients voire d'espérer une guérison pour certains. Dans cet article, nous avons regroupé les actualités sur le myélome, dans le domaine diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Actualités dans la physiopathologie :

Il est désormais bien établi que plusieurs acteurs interviennent dans le MM : les plasmocytes et le microenvironnement cellulaire (cellules stromales mésenchymateuses, cytokines, lymphocytes T, ostéoblastes/ostéoclastes). Un élément crucial différenciant le myélome symptomatique du myélome asymptomatique est le nombre de lésions ostéolytiques, résultant d'un déséquilibre entre ostéoblastogenèse et ostéoclastogenèse. Le système RANK/RANK ligand joue en particulier un rôle central : son activation signe l'entrée dans la maladie (il est absent au cours des gammopathies monoclonales bénignes).

D'autres voies de signalisation dont le *wingless* (Wnt), *dickkopf-1* (DKK-1) ou *secreted frizzled protein related-2* (sFRP-2) ont été récemment impliquées^[2].

Actualité dans la biologie :

La présence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire était un des critères majeurs du diagnostic du myélome multiple^[3]. Actuellement, elle n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic de myélome mais permet de prendre en compte les myélomes oligo ou pauci-sécrétants^[4].

Le ratio des chaînes légères libres (*Free light chain FLC*) n'était pas parmi les anciens critères diagnostiques du myélome, il était un des critères d'évaluation thérapeutique. Il a été reporté que l'évolution des patients avec un myélome indolent et un ratio FLC ≥ 8 , était associée à un risque de 40% de progression dans les 2 premières années suivant le diagnostic, ensuite, le seuil du ratio FLC associé à une probabilité de 80% de progression dans les 2 années suivant le diagnostic a été déterminé, il était de 100^[5]. Un ratio FLC d'au moins 100 est un prédicateur de progression vers un myélome symptomatique et les patients asymptomatiques avec ce ratio doivent être considérés à haut risque et doivent être traités, c'est pour cela, que ce critère (ratio FLC ≥ 100) a été inclus dans les nouveaux critères diagnostiques^[5]. Un autre paramètre biologique actualisé, est la définition de l'insuffisance rénale, qui est un des critères CRAB, elle est précisée avec ajout d'une valeur seuil de clairance de la créatinine < 40 ml/min^[4].

Actualité dans l'Imagerie :

Les lésions osseuses ostéolytiques sont l'un des plus prévalents signes du myélome multiple. Elles sont présentes chez plus de 80% des patients au moment du diagnostic^[6]. Les lésions observées sont très souvent une ostéoporose (signant l'ostéopénie), des lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et des fractures^[2]. La radiologie conventionnelle est la référence : crâne, rachis complet, bassin, thorax et grils costaux, humérus et fémurs^[2].

Les nouvelles techniques d'imagerie morphologique (scanner corps entier faible dose) et d'imagerie fonctionnelle (l'imagerie par résonance magnétique - IRM - et la tomographie par émission de positons - TEP - scanner) ont été intégrées dans la nouvelle classification. Leurs sensibilités et spécificités sont nettement supérieures à celles des radiographies standards.

Au diagnostic, la tomodensitométrie (TDM) faible dose remplace les radiographies standards, car elle a l'avantage d'être rapide, de délivrer une faible dose d'irradiations et d'avoir un coût faible comparativement aux autres techniques. Le scanner faible dose

est actuellement l'imagerie de référence pour l'identification de lésions lytiques depuis les recommandations européennes publiées en 2015^[6] : en l'absence de lésions lytiques osseuses sur les radiographies, le scanner faible dose et/ou le TEP et/ou une IRM doivent être réalisés à la recherche de lésions focales. La mise en évidence d'au moins deux lésions ostéolytiques ≥ 5 mm au scanner faible dose ou au TEP est un critère suffisant pour définir une atteinte osseuse^[4].

Nouveaux critères diagnostiques

Depuis 2003, le diagnostic d'un myélome multiple symptomatique se base sur l'existence de complications de la maladie (critères CRAB : anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie, lésions osseuses). Il était donc nécessaire d'attendre l'apparition de ces complications pour envisager l'instauration du traitement par chimiothérapie^[4]. Mais la faiblesse de ces critères et le fait que les patients classés asymptomatiques (myélome multiple asymptomatique ou indolent) et qui n'étaient pas traités, progressaient très rapidement vers un myélome symptomatique, a suscité les chercheurs à mener des études afin d'individualiser les facteurs de risque de progression.

En 2014, au vu des résultats obtenus, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a décidé, d'intégrer 3 biomarqueurs de myélome indolent (asymptomatique) à très haut risque dans la définition du myélome multiple : plasmocytose médullaire $\geq 60\%$, rapport K/L ou L/K ≥ 100 et au moins 2 lésions focales osseuses en IRM^[4,6]. Après l'actualisation par l'IMWG en 2014, les nouveaux critères du myélome multiple sont^[5] :

- Plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 10\%$ ou plasmocytome osseux ou extramédullaire confirmé par biopsie.
- Et au moins un des critères suivants :
 - Signes de lésions sur les organes cibles pouvant être attribués à la prolifération plasmocytaire sous-jacente (critères CRAB) :
 1. Hypercalcémie : calcium sérique $> 2,5$ mmol/L (> 1 mg/dL) au-dessus de la limite supérieure normale ou $> 2,75$ mmol/L (> 11 mg/dL)
 2. Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatinine sérique > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL)
 3. Anémie : hémoglobine (Hb) > 20 g/L sous la limite inférieure normale ou valeur Hb < 100 g/L
 4. Lésions osseuses : au moins une lésion ostéolytique à la radio du squelette, CT ou TEP-CT
 - Et / ou la présence de l'un des marqueurs suivants :
 1. Plasmocytes médullaires clonaux $\geq 60\%$

2. Ratio des chaînes légères libres ≥ 100
3. Plus d'une lésion focale à l'IRM (au moins 5 mm)

La définition des myélomes indolents a elle aussi été modifiée, pour établir le diagnostic d'un myélome multiple indolent ou asymptomatique, il faut que les deux critères suivants soient satisfaits^[5] :

- Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou protéine monoclonale urinaire ≥ 500 mg/ 24H et / ou plasmocytes médullaires clonaux compris entre 10 et 60% ;
- Absence de critères caractéristiques du myélome décrits ci-dessus ou d'amylose.

Sont définis comme indolents à très haut risque de progression (80% à 2 ans), les patients avec au moins un des biomarqueurs de malignité. Patients qui doivent être considérés et traités comme des myélomes symptomatiques^[4].

Actualité sur les facteurs pronostiques :

Dans le myélome multiple les facteurs pronostiques sont soit liés au patient (comme l'âge, le score de performans status – ECOG - et les comorbidités), soit liés à la maladie. Ces derniers sont des facteurs biologiques et cytogénétiques qui doivent être recherchés avant la mise en route du traitement du fait de leur caractère pronostique. Les facteurs biologiques (taux de $\beta 2$ -microglobuline et Albumine sérique) définis par l'*International Staging System (ISS)* (conférer le tableau 1) ont été révisés en 2015 par l'*International Myeloma Working Group (IMWG)*^[8]. A ces facteurs ont été ajoutés le taux de LDH et les anomalies cytogénétiques dits de haut risque comme la délétion 17p, t(44 ;14), t(14 ;16).

Stade	Critères	Survie médiane (mois)
I	$\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5$ mg/L Albumine sérique ≥ 35 g/L	62
II	$\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5$ mg/L et albumine sérique ≤ 35 g/L ou 3,5 mg/L $\beta 2$ -microglobuline sérique $< 5,5$ mg/L quelque soit le taux d'albumine sérique	44
III	$\beta 2$ -microglobuline sérique $\geq 5,5$ mg/L	29

Tableau 1 : stades de l'ISS

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur plasmocytes, permet de mettre en évidence les trois principales anomalies cytogénétiques qui sont associées à un pronostic péjoratif : la translocation t(4 ;14) , la délétion du bras court du chromosome 17 (17p) et la délétion 1p32^[7,8]. L'hyperdiploïdie à type de trisomie 3 ou 5, est considérée comme un facteur de bon pronostic. Associée aux anomalies précédemment citées, elle peut atténuer leur caractère péjoratif. Par contre, la trisomie 21 peut assombrir le pronostic d'un patient sans la présence d'anomalie à caractère péjoratif (translocation ou délétion)^[7].

Actualité sur la prise en charge thérapeutique :

Le myélome multiple reste à ce jour une hémopathie lymphoïde incurable. Toutefois, depuis les 40 dernières années, de nombreuses avancées ont été réalisées dans la prise en charge de cette pathologie et ce, notamment chez le sujet de moins de 65 ans.

La première avancée a été l'apport de la polychimiothérapie type VAD associant Vincristine -Adriamycine et Dexaméthasone, qui a permis d'obtenir de très bonnes réponses, voire des remissions complètes. Ce protocole, couplé à une intensification avec du Melphalan à fortes doses 200mg/m², suivi d'une autogreffe de cellules souches périphériques, a permis d'augmenter la survie sans progression et la survie globale^[9].

La seconde avancée a été l'introduction durant les années 90 d'immunomodulateurs comme les Imids type Thalidomide, Revlimid et Pomalidomide^[9,10,11] et l'introduction d'inhibiteurs du protéasome comme le Bortézomib puis plus récemment le Carfilzomib et l'Ixazomib. Ces nouvelles molécules en traitement de première ligne, permettent d'obtenir des remissions complètes moléculaires avec des prolongations de la survie dépassant les 5 années et pouvant atteindre 10 années^[11], grâce à des séquences d'induction (4 cures) suivies d'une consolidation (2 cures) avec entre les deux une intensification (Melphalan à fortes doses avec autogreffe de cellules souches périphériques).

Ces molécules ont trouvé également leur place en deuxième et troisième ligne chez le patient en rechute ou réfractaire^[9,11].

La troisième avancée est en cours et cela depuis 2012, où une nouvelle classe thérapeutique s'est imposée dans le myélome multiple avec l'immunothérapie et les anticorps monoclonaux^[9]. Le premier est un anticorps monoclonal de type IgG1 anti-SLAMF7 ou anti-CS1 exprimé par les plasmocytes malins, les lymphocytes NK et LT-CD8. Son efficacité en monothérapie a été décevante, mais il a montré tout son potentiel en association avec

un Imid^[9]. Quant à l'anticorps monoclonal anti-CD38, il semble être très efficace en mono chimiothérapie et est actuellement à l'étude en association avec un Imid ou un inhibiteur du protéasome chez des patients réfractaires ou en rechute. Ces dernières molécules, en plus de leur efficacité, ont l'avantage de présenter très peu d'effets secondaires^[9].

Les multiples possibilités d'association thérapeutique entre Imid, inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux ouvrent la perspective d'un traitement personnalisé avec de meilleurs taux de réponse voire une guérison chez le sujet de moins de 65 ans^[9].

Les sujets âgés entre 65 et 75 ans ont également bénéficié des avancées thérapeutiques dans le myélome multiple et leur prise en charge est comparable à celle du sujet jeune sous réserves des comorbidités^[12,13].

Les patients non éligibles à l'intensification ou âgés de plus de 75 ans, bénéficient également des nouvelles thérapeutiques. Il est cependant recommandé de diminuer les doses ou le rythme des injections. L'association actuellement recommandée est un Imid et Dexaméthasone^[12,13].

Conclusion :

La prise en charge actuelle d'un patient présentant un myélome multiple est calquée sur celle d'un patient avec une leucémie aigüe. Ce traitement comporte une phase d'induction, suivie d'une intensification puis d'une consolidation. L'association Imid + inhibiteurs du protéasome à de la Dexaméthasone (trithérapie) est le traitement de référence en induction et la tendance est à la quadrithérapie avec les nouvelles classes de traitement (anticorps monoclonaux). Cette nouvelle approche thérapeutique permet d'obtenir de meilleurs taux de réponse et des survies sans progression pouvant dépasser les 10 années en l'absence de facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic.

Ce qu'il faut retenir :

- La présence d'un composant monoclonal sérique ou urinaire n'est plus nécessaire pour poser le diagnostic.
- 3 biomarqueurs de malignité s'ajoutent désormais aux critères CRAB : plasmocytes médullaires $\geq 60\%$, rapport κ/λ ou $\lambda/\kappa \geq 100$ et au moins 2 lésions focales osseuses en IRM, permettant d'initier un traitement avant l'apparition des complications du myélome.
- L'insuffisance rénale est précisée avec une valeur seuil de clairance de la créatinine < 40 ml/ mn.
- En l'absence de lésion lytique osseuse sur les radiographies standards, le scanner faible dose et/ou le TEP, une

IRM doivent être réalisés à la recherche d'une lésion focale.

- Les anomalies cytogénétiques ont un poids pronostic et doivent être systématiquement recherchées au diagnostic.
- L'ISS-révisé incorpore la cytogénétique et le taux de LDH
- Intensification est actuellement incontournable dans le traitement du sujet de moins de 65 ans.
- La consolidation post intensification avec autogreffe de moelle osseuse a un impact sur la survie.
- Les nouvelles classes thérapeutiques arrivent en première ligne.
- Le sujet âgé peut être traité comme le sujet jeune sous réserve des comorbidités.

Références :

- 1- J. Corre. Biologie du myélome multiple. Horizon Hémat, vol 6, N°1, 2016 : 18 – 9
- 2-C. Emille. Le myélome multiple : actualités biologiques. Option Bio, Septembre 2015, N° 531 : 20-1
- 3- S. Cerdá, B. Ballina, P. Escibano, L. Villalobos, J. Sánchez-Real, M. Fuertes et al. IMWG '03 vs '14 Diagnostic Criteria for Symptomatic Multiple Myeloma: Will We Have to Solve a Problem? 15th International Myeloma Workshop, September 23-26, 2015: e122-3
- 4- O. Decaux. Nouveaux critères du myélome multiple et imagerie. Horizon Hémat, vol 6, N°1, 2016 : 20 – 1
- 5- S. Vincent Rajkumar et al. International myeloma working group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014, 15 : E538 – 48
- 6- E. Terpos, M. Kleber, M. Engelhardt, S. Zweegman, F. Gay, E. Kastritis et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015 Oct; 100 (10) : 1254-66
- 7- Corre J. Biologie du myélome. Horizon Hémat. La revue des pratiques en Hématologie. Volume 6 numéro 01, Janvier/ Février/ Mars 2016 :18-19
- 8- Palumbo A et coll. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. J.Clin Oncol, 2015. 33(26) :2863-2869
- 9- Hebraud B. Myélome Multiple. Horizon Hémat. La revue des pratiques en Hématologie, supplément volume 06 numéro 01, février 2016 :47-48
- 10- Richardson PG et coll. Immunomodulatory drug, overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with multiple myeloma. Blood 2002, Octobre 16; 100(09) :3063-3067
- 11- Roussel M. traitement des patients de novo éligibles à l'intensification. Horizon Hémat. La revue des pratiques en Hématologie. Volume 6 numéro 01, Janvier/ Février/ Mars 2016 :11-13
- 12- Hulin C. Traitement des patients de novo non éligibles à une intensification/ autogreffe. Horizon Hémat. La revue des pratiques en Hématologie. Volume 6 numéro 01, Janvier/ Février/ Mars 2016 :15-17
- 13- Kint N, Delforge M. Concise review-treatment Of multiple myeloma in the very elderly: how do novel agents fit in ? Journal of geriatric oncology 7, 2016 :384-389. Available online at : www.sciencedirect.com