



Revue concise

de la maladie et
des options thérapeutiques

Édition 2015 | Préparé par Brian G.M. Durie, MD



Une publication de l'**International Myeloma Foundation**

Améliorer la vie **Trouver le remède**



À propos de l'International Myeloma Foundation

Créée en 1990, l'International Myeloma Foundation (IMF, Fondation internationale du myélome) est la première et la plus grande association caritative au monde spécialement consacrée au myélome. Forte de plus de 350 000 membres répartis à travers 140 pays, l'IMF apporte son soutien aux patients atteints de myélome, aux membres de leur famille et à l'ensemble de la communauté médicale. L'IMF propose un ensemble étendu de programmes dans le domaine de la **recherche**, de la **formation**, du **soutien** et de la **sensibilisation** :

RECHERCHE L'IMF s'impose comme le leader de la recherche collaborative internationale sur le myélome. Elle finance les travaux de recherche en laboratoire et a octroyé plus de 100 bourses aux meilleurs jeunes chercheurs et chercheurs expérimentés depuis 1995. L'IMF est en outre à l'origine d'une initiative unique et couronnée de succès qui rassemble des experts internationaux renommés au sein de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome). Ce groupe, qui publie des articles dans de prestigieuses revues médicales, s'attache à établir le plan d'action pour la recherche de médicaments, à favoriser le mentorat de la future génération de chercheurs et à améliorer les conditions de vie des patients grâce à des soins de meilleure qualité.

FORMATION Des séminaires de formation destinés aux patients et aux familles, des ateliers en centres de soins et des ateliers communautaires régionaux sont organisés par l'IMF dans le monde entier. Ces rencontres permettent à d'éminents spécialistes du myélome et chercheurs du domaine de fournir des informations actualisées directement aux patients atteints de cette maladie et à leur famille. Notre centre de ressources, mis à jour chaque année et d'accès gratuit, met plus de 100 publications à la disposition des patients, des soignants et des professionnels de santé. Ces publications sont traduites dans plus de 20 langues.

SOUTIEN Des coordinateurs sont disponibles par téléphone ou e-mail pour répondre aux questions de milliers de familles chaque année et leur apporter leur soutien et leurs connaissances ; composez le +1-800-452-CURE (2873), notre infoline gratuite (depuis les États-Unis et le Canada), ou le +1-818-487-7455 (numéro universel). L'IMF assure la gestion d'un réseau comptant plus de 150 groupes de soutien et propose une formation aux centaines de patients, soignants et infirmiers dévoués qui se portent volontaires pour animer ces groupes au sein de leur communauté.

SENSIBILISATION Le programme de sensibilisation de l'IMF vise à former et aider les différents acteurs de la maladie à sensibiliser l'opinion publique aux problèmes de santé rencontrés par les patients atteints de myélome et leur entourage. Active tant au niveau de l'État qu'au niveau fédéral, l'IMF est à la tête de deux coalitions qui revendiquent la parité en matière d'assurance. Des milliers de militants formés par l'IMF font avancer sa cause chaque année sur des questions essentielles pour les membres de la communauté du myélome.

Pour en savoir plus sur la façon dont l'IMF contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de myélome tout en travaillant à la prévention et aux soins, contactez-nous au **+1-800-452-CURE (2873)** (appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada) ou au **+1-818-487-7455** (numéro universel), ou visitez le site **myeloma.org**.

Améliorer la vie **Trouver le remède**

Table des matières

Introduction	4
Qu'est-ce que le myélome ?	4
Production de la protéine monoclonale par les cellules myélomateuses	4
Historique annoté	5
Épidémiologie	12
Physiopathologie	12
Maladie osseuse	13
Anémie	13
Insuffisance rénale	14
Autres dysfonctionnements organiques	14
Types de myélomes	15
Symptômes cliniques	15
Classification et facteurs pronostiques	16
Définition de la réponse clinique	18
Traitement	19
Options pour les patients inéligibles à la greffe	21
Greffe	24
Radiothérapie	26
Traitement d'entretien	27
Traitement de soutien	28
Prise en charge du myélome récidivant ou réfractaire	30
Nouveaux traitements et traitements émergents	32
Références	33

Introduction

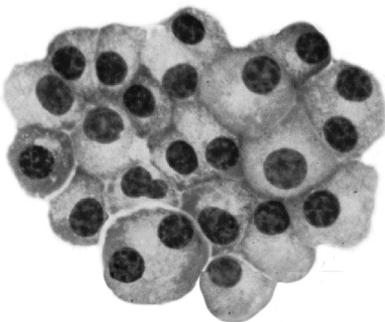
Cette *Revue concise de la maladie et des options thérapeutiques* publiée par l'IMF constitue une présentation générale du myélome, abordant la physiopathologie, les manifestations cliniques et les options thérapeutiques. Nous espérons que ces informations seront utiles aux professionnels de santé ainsi qu'aux patients.

Qu'est-ce que le myélome ?

Le myélome est un cancer des plasmocytes de la moelle osseuse. Les termes « myélome multiple » et « myélome des plasmocytes » sont des synonymes de myélome. Les plasmocytes malins (*voir figure 1*), ou cellules myélomateuses, s'accumulent dans la moelle osseuse. Les principales manifestations de la maladie résultent de l'accumulation anormale de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse, entraînant :

- un dysfonctionnement de la moelle osseuse, se traduisant par une anémie et/ou une faible numération leucocytaire ou plaquettaire ;
- la destruction et l'invasion de l'os et des zones avoisinant la moelle osseuse ;
- la production et la sécrétion, par les cellules myélomateuses, d'une protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines ;
- une diminution de la fonction immunitaire normale, se traduisant par une baisse des taux d'immunoglobulines normales et une sensibilité accrue aux infections. Les infections sont également plus fréquentes lorsque la numération leucocytaire est basse.

Figure 1. Cellules myélomateuses

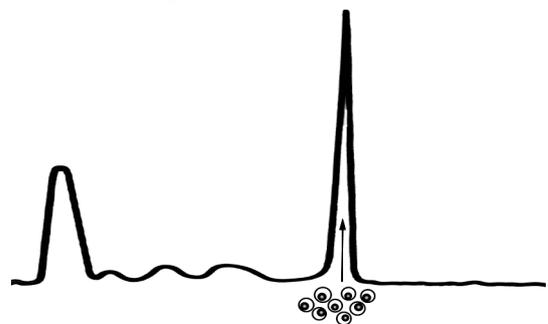


Les plasmocytomes sont des tumeurs localisées composées de plasmocytes, qui peuvent se développer à l'intérieur des os (plasmocytomes intramédullaires) ou à l'extérieur des os (plasmocytomes extramédullaires ou des tissus mous). Lorsque l'on observe des plasmocytomes multiples à l'intérieur ou à l'extérieur des os, on parle également de myélome multiple. Chez les patients atteints de myélome, lorsque la maladie est présente à l'extérieur de la moelle osseuse, on parle alors de « maladie extramédullaire » (MEM).

Production de la protéine monoclonale par les cellules myélomateuses

La principale caractéristique des cellules myélomateuses est la production et la sécrétion (libération) dans le sang et/ou les urines d'une protéine monoclonale. La quantité de protéine monoclonale produite par les cellules myélomateuses varie considérablement d'un patient à l'autre. Lors de l'évaluation du myélome, il est primordial de savoir si les cellules myélomateuses du patient sécrètent beaucoup, peu ou pas de protéine (dans le sang ou les urines). Une fois la relation entre le taux de protéine et la quantité de myélome dans la moelle osseuse connue, il est possible d'interpréter et de comprendre la relation entre le taux d'une protéine particulière et la charge tumorale du myélome. La protéine monoclonale est également appelée protéine M, composant M, protéine myélomateuse, paraprotéine, pic protéique ou pic M. Cette dernière dénomination est liée à l'aspect de la protéine à l'électrophorèse des protéines, une technique de laboratoire utilisée pour séparer et identifier les protéines (*voir figure 2*).

Figure 2. Pic monoclonal



Cellules myélomateuses produisant la protéine M

La protéine monoclonale est une immunoglobuline ou un composant/fragment d'immunoglobuline. La figure 3 illustre la structure d'une molécule d'immunoglobuline normale. Dans les cellules myélomateuses, des mutations se sont produites dans les gènes impliqués dans la production des immunoglobulines. Les protéines myélomateuses ont par conséquent une séquence d'acides aminés et une structure anormales. Il s'ensuit généralement la perte de la fonction normale d'anticorps de l'immunoglobuline, et la structure en trois dimensions de la molécule peut être anormale.

L'augmentation de la production d'une immunoglobuline anormale a plusieurs conséquences :

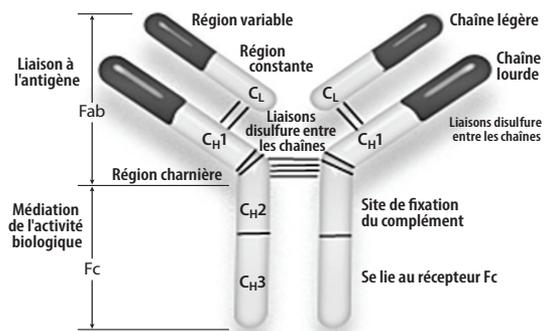
- **La protéine monoclonale produite en excès s'accumule** dans le sang et/ou est excrétée dans les urines.
- **Les molécules monoclonales anormales ont la capacité de se fixer** les unes aux autres et/ou de se fixer à d'autres tissus tels que les cellules sanguines, les parois vasculaires et d'autres composants sanguins. Ce phénomène peut entraîner une réduction du flux sanguin et de la circulation sanguine, provoquant un syndrome d'hyperviscosité (*voir texte*).
- **Dans environ 30 % des cas, les chaînes légères sont produites en quantité trop importante** par rapport au nombre nécessaire pour créer des combinaisons avec les chaînes lourdes afin de former une molécule d'immunoglobuline complète. Ces chaînes légères en excès sont appelées protéines de Bence Jones (*voir la rubrique « Historique annoté »*). Les protéines de Bence Jones libres ont un poids moléculaire de 22 000 daltons et sont suffisamment petites pour passer librement dans les urines.
- **Les protéines monoclonales anormales peuvent également présenter un large éventail d'autres propriétés** incluant :
 - la fixation aux facteurs de coagulation normaux, entraînant une tendance accrue aux saignements, une augmentation de la coagulation ou une phlébite (inflammation des veines) ;
 - la fixation aux nerfs, entraînant une neuropathie, ou la fixation aux hormones circulantes, entraînant un dysfonctionnement métabolique.
- **Les protéines de Bence Jones libres peuvent se fixer** les unes aux autres et/ou se fixer à d'autres

tissus (tout comme les immunoglobulines complètes). Dans ce cas, le résultat final peut être :

1. **Une amylose AL** : maladie dans laquelle les chaînes légères de Bence Jones (généralement lambda) s'associent pour former une structure « bêta-plissée » symétrique, et se déposent dans les tissus de l'organisme, notamment dans les reins, les nerfs et le tissu cardiaque ;
2. **Une maladie des dépôts de chaînes légères (MDCL)** : les chaînes légères (généralement kappa) se déposent de manière plus désordonnée, mais plus particulièrement dans les petits vaisseaux des yeux et des reins ;
3. **Une maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonale (MDIM)** : maladie dans laquelle on observe des dépôts de fragments de chaînes lourdes, de chaînes légères ou de chaînes lourdes et de chaînes légères.

Il est important de savoir que les examens sanguins de routine peuvent donner des résultats très étranges en raison de la consistance « collante » ou de l'hyperviscosité des échantillons sanguins myélomateux dans les analyseurs chimiques automatisés et/ou de l'interférence avec des réactions chimiques.

Figure 3. Structure de la molécule d'immunoglobuline



Historique annoté

Le Dr Henry Bence Jones fut le premier à mener des recherches sur une protéine étrange présente dans les urines d'un patient atteint de myélome. Son attention fut attirée par une protéine urinaire capable de dissolution à chaud et de réprécipitation à froid. Cette protéine est appelée chaîne légère de Bence Jones. Ce patient présentait également une étrange maladie osseuse que nous appelons aujourd'hui

myélome multiple. La rubrique suivante constitue un bref résumé annoté des progrès réalisés depuis cette époque dans la recherche et le traitement du myélome et des maladies apparentées.

1844–1850

Première description du myélome, appelé alors « *mollities and fragilitas ossium* » (os mous et fragiles). Le premier patient connu, Thomas Alexander McBean, est diagnostiqué en 1845 à Londres par le Dr William Macintyre. L'anomalie urinaire qu'il a découverte fait l'objet de recherches complètes menées par le Dr Henry Bence Jones, qui publie ses résultats en 1848. En 1846, un chirurgien, M. John Dalrymple, détermine que les os touchés par cette maladie contiennent des cellules particulières, qui seront ultérieurement identifiées comme des plasmocytes. Le Dr Macintyre publie tous les détails concernant ce cas de myélome de Bence Jones en 1850. Le Dr Samuel Solly a publié un cas de myélome similaire (Sarah Newbury) en 1844, mais sans aucune étude urinaire détaillée.

1873

Von Rustizky introduit le terme « myélome multiple » pour désigner la présence de multiples lésions plasmocytaires dans les os.

1889

Otto Kahler publie une description clinique détaillée du myélome multiple, la « maladie de Kahler ».

1890

Ramon y Cajal rapporte la première description microscopique précise des plasmocytes.

1900

J.H. Wright découvre que les cellules myélomateuses sont des plasmocytes.

1903

Weber remarque que les maladies osseuses liées au myélome (lésions lytiques) peuvent être identifiées sur les radiographies.

1909

Weber émet l'hypothèse que les plasmocytes de la moelle osseuse pourraient être responsables de la destruction des os.

Années 1930

Le diagnostic de routine du myélome reste difficile jusque dans les années 1930, date à laquelle les aspirations médullaires commencent à être utilisées à une plus grande échelle. Le développement

de l'ultracentrifugation et de l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires améliorent à la fois le dépistage et le diagnostic.

1953

L'immunoélectrophorèse permet l'identification exacte des protéines monoclonales myélomateuses. L'immunofixation a depuis été introduite comme une méthode plus sensible.

1956

Korngold et Lipari rapportent que les protéines de Bence Jones ont un lien avec les gammaglobulines sériques normales et les protéines sériques anormales. En leur honneur, les deux types de protéines de Bence Jones sont appelés kappa (κ) et lambda (λ).

1958

Découverte de la sarcolysine en URSS. Le melphalan (Alkeran[®]) en est dérivé. Pour la première fois, un traitement est possible.

1961

Waldenström souligne l'importance de différencier les gammopathies monoclonales et polyclonales. Il associe les protéines monoclonales de type IgM à la macroglobulinémie, une maladie distincte du myélome.

1962

Premier cas de traitement efficace du myélome avec le melphalan rapporté par Bergsagel.

1964

Premier cas de traitement efficace du myélome avec le cyclophosphamide (Cytoxan[®]) rapporté par Korst. Les résultats obtenus avec le cyclophosphamide se révèlent similaires à ceux obtenus avec le melphalan.

1969

Alexanian démontre que l'association melphalan-prednisone donne de meilleurs résultats que le melphalan seul.

1975

Introduction du système de classification de Durie et Salmon. Les patients sont classés afin d'évaluer les effets bénéfiques de la chimiothérapie à différents stades de la maladie (I, II, III, A ou B).

1976–1992

Plusieurs associations d'agents anticancéreux sont testées, dont les protocoles M2 (VBMPC), VMCP-VBAP et ABCM, certains semblant supérieurs au MP.

Cependant, en 1992, une méta-analyse comparative (Gregory) montre une équivalence des résultats pour toutes les associations.

1979–1980

Introduction du labeling index (analyse de la fraction de prolifération) dans l'exploration du myélome et des maladies apparentées. Identification de remissions stables ou de phases de plateau. La phase de plateau est une période pendant laquelle la fraction de prolifération (LI %) des plasmocytes médullaires résiduels est nulle.

1982

Fefer et Osserman réalisent des greffes syngéniques pour traiter le myélome.

1983

Première utilisation de la β 2-microglobuline sérique comme marqueur pronostique (Bataille, Child et Durie).

1984

Barlogie et Alexanian introduisent la chimiothérapie VAD (vincristine/Adriamycin/dexaméthasone).

1984–1986

Premières descriptions par plusieurs investigateurs de greffes allogéniques dans le cadre du myélome.

1986–1996

Nombreuses études évaluant le traitement à haute dose avec autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches menées par plusieurs investigateurs. Introduction des procédures de greffe simple (McElwain) et de double greffe (Barlogie).

1996

- Première étude randomisée démontrant un possible effet bénéfique du traitement à haute dose avec greffe de moelle osseuse par rapport à la chimiothérapie standard (Attal au nom de l'IFM).
- Une étude randomisée portant sur un bisphosphonate, le pamidronate (Aredia®), opposé à un placebo, montre une réduction des problèmes osseux (« événements osseux »).

1997

Preuve que des virus peuvent être impliqués dans la pathogénie du myélome. Le myélome est plus fréquent chez les patients infectés par le VIH ou souffrant d'hépatite C. L'herpès virus humain 8 (HHV-8) est retrouvé dans des cellules dendritiques de la moelle osseuse. ARN retrouvé dans le sang avec une spécificité pour le virus simien oncogène SV40.

1998

- Poursuite des recherches sur le rôle de la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe ou allogreffe. Cependant, l'ampleur du bénéfice attendu et les populations de patients susceptibles d'en profiter restent incertaines. Il est démontré que la greffe réalisée dans le cadre du traitement initial (d'induction) produit des résultats similaires à la greffe réalisée lors de la première rechute.
- Démonstration du rôle pronostique défavorable des délétions du chromosome 13, tant pour la greffe que pour certains autres traitements.
- Une nouvelle étude confirme l'utilité de la prednisone en traitement d'entretien avec une rémission prolongée. De même, il est démontré que l'interféron alpha entraîne un certain bénéfice en matière de prolongation de la rémission.

1999

- Démonstration de l'efficacité du traitement par thalidomide chez les patients présentant un myélome récidivant ou réfractaire.
- Introduction des mini allogreffes en tant que méthode moins toxique pour obtenir un effet greffon contre myélome.
- Une étude française randomisée ne montre aucun effet bénéfique majeur d'une double autogreffe par rapport à une greffe simple.
- Un suivi à plus long terme montre qu'il est utile de poursuivre le traitement par Aredia pendant 2 ans.

2000

Pour la première fois, il existe plusieurs nouvelles approches prometteuses pour le traitement du myélome. De nouveaux essais cliniques portent sur des analogues du thalidomide (dont le lénalidomide ou Revlimid®), des analogues à action prolongée d'Adriamycin® (dont la doxorubicine pégylée ou Doxil®), le trioxyde d'arsenic (Trisenox®), des agents antiangiogéniques (tels que les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGF), des agents bloquant l'adhésion cellulaire et des inhibiteurs du protéasome (dont le bortézomib ou Velcade®).

2001

Proposition d'un nouveau système de classification pour le myélome et les maladies apparentées

2002

- Preuve de l'efficacité de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, dont Velcade (Phase III, Millennium) et Revlimid (Phase III, Celgene).

- Le thalidomide associé à la dexaméthasone en traitement de première intention contre le myélome entraîne des taux de réponse d'environ 70 %.
- Au Royaume-Uni, le *Medical Research Council* (MRC, Conseil de la recherche médicale) rapporte des résultats d'autogreffes lors de l'assemblée générale annuelle de l'*American Society of Hematology* (ASH, Société américaine d'hématologie). On note un effet bénéfique global, en particulier pour les patients présentant un taux élevé de β 2-microglobuline sérique (> 7,5 mg/l).

2003

- Le bortézomib (PS-341 ou Velcade) est autorisé aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) en tant que traitement du myélome récidivant après au moins deux traitements antérieurs.
- Des résultats d'autogreffes publiés par le MRC constituent le deuxième ensemble de données randomisées montrant un effet bénéfique de l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie à dose standard.
- Les résultats d'une étude de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) comparant la greffe simple et la double greffe montrent un effet bénéfique global de la double greffe après plus de quatre années de suivi. Cependant, aucun effet bénéfique supplémentaire apparent n'est démontré pour les patients déjà en rémission complète après la première greffe.
- Le groupe de Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) démontre que les maladies osseuses observées dans le myélome sont associées à la production d'une protéine particulière appelée DKK-1.

2004

- Les résultats d'un essai randomisé de l'ECOG comparant l'association thalidomide plus dexaméthasone à la dexaméthasone seule pour le myélome non traité montre un taux de réponse de 59 % avec l'association contre 41 % avec la dexaméthasone seule (critères ECOG).
- Les résultats d'un essai randomisé multi-institutionnel comparant Velcade à la dexaméthasone montrent la supériorité de Velcade (*voir texte*).
- Les premiers résultats concernant Velcade en première intention sont excellents : un taux de réponse de 83 % avec l'association Velcade/dexaméthasone et de 94 % avec l'association Velcade/

Adriamycin/dexaméthasone, et la possibilité de recueillir des cellules souches avec une greffe et une prise de greffe couronnées de succès.

- Introduction d'un nouveau système de classification du myélome appelé *International Staging System* (ISS, Système international de classification).

2005

- Deux grandes études de phase III montrent la supériorité de l'association lénalidomide plus dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule pour le traitement du myélome récidivant (délai avant progression > 15 mois contre 5).
- Velcade obtient l'autorisation totale de la FDA pour le traitement des patients atteints de myélome ayant déjà reçu un traitement antérieur.
- L'*International Staging System* (ISS) développé par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG, Groupe de travail international sur le myélome) de l'*International Myeloma Foundation* (IMF) est publié (*voir tableau 5*).
- De nombreux nouveaux agents se trouvent dans les premières phases du développement.
- L'ajout du thalidomide au protocole standard associant le melphalan et la prednisone montre un effet bénéfique supplémentaire remarquable. Plusieurs essais importants sont en cours.

2006

- De nouveaux critères de réponse pour l'évaluation des effets bénéfiques du traitement sont développés et publiés.
- Le lénalidomide (Revlimid) obtient l'autorisation de la FDA pour le traitement du myélome en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- De nombreux nouveaux agents continuent d'être développés.

2007

- La FDA accorde une AMM supplémentaire pour l'utilisation de l'association Velcade plus Doxil dans le traitement du myélome récidivant ou réfractaire chez les patients n'ayant pas encore reçu Velcade et ayant bénéficié d'au moins un traitement antérieur.
- Comparaison de l'association thalidomide/dexaméthasone plus Doxil avec l'association thalidomide/dexaméthasone pour le traitement du myélome de diagnostic récent dans un essai de phase III.

2008

- Le thalidomide est autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA, *European Medicines Agency*) en tant que partie du protocole MPT (melphalan/prednisone/thalidomide) pour le traitement de première intention.
- Velcade est autorisé par la FDA en tant que partie du protocole VMP (Velcade/melphalan/prednisone) pour le traitement de première intention.
- De nombreux nouveaux médicaments sont en cours de développement et de nombreux essais sont en cours. Le carfilzomib (PR-171 ou Kyprolis®), un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, semble prometteur dans le cadre des premiers essais.
- La FDA autorise le pléixafor (Mozobil®) en association avec le G-CSF pour le recueil de cellules souches en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de myélome.

2009

- Le développement de nouveaux médicaments se poursuit, y compris les résultats encourageants d'essais portant sur Kyprolis et le NP-0052, des inhibiteurs du protéasome de deuxième génération, le vorinostat et le panobinostat, des inhibiteurs d'HDAC, la tanespimycine, un inhibiteur de la Hsp90, l'élotuzumab, un anticorps monoclonal et le pomalidomide (Pomalyst®/Imnovid®), un agent immunomodulateur (IMiD®) de troisième génération.
- L'analyse de l'IMWG démontre que des anomalies cytogénétiques et FISH associées au stade ISS constituent des facteurs pronostiques. Certains nouveaux traitements dépassent les mauvais facteurs de risque.
- Résultats positifs du traitement d'induction avec l'association CyborD pour le myélome de diagnostic récent.
- L'IMWG publie des recommandations pour l'analyse des chaînes légères libres sériques ainsi qu'une déclaration de consensus et des recommandations relatives aux techniques d'imagerie utilisées dans le diagnostic et la surveillance du myélome.
- Plusieurs publications de Landgren soutiennent le rôle de caractéristiques génétiques dans la pathogenèse de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, *Monoclonal Gammopathy of Undertermined Significance*) et Weiss démontre qu'une MGUS précède le myélome chez la plupart des patients.

2010

- La FDA approuve une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (SEAR) visant à assurer l'utilisation sûre d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), susceptibles de favoriser la croissance tumorale, de réduire la survie et d'augmenter les risques d'événements indésirables cardiovasculaires.
- Identification préliminaire de récepteurs de l'érythropoïétine (EPO) sur les cellules myélomateuses.
- Le développement de nouveaux médicaments se poursuit, y compris plus de résultats encourageants lors d'essais cliniques portant sur Kyprolis, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, le vorinostat et le panobinostat, des inhibiteurs d'HDAC, l'élotuzumab, un anticorps monoclonal et le pomalidomide, un IMiD de troisième génération.
- Plusieurs études suggèrent un rôle du traitement d'entretien par lénalidomide.
- Le traitement de première intention avec de nouveaux agents pourrait s'avérer aussi efficace que la greffe chez les patients éligibles.
- L'acide zolédronique (Zometa®) pourrait avoir un effet antimyérome et une bonne hygiène dentaire réduit l'occurrence de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM).
- Rajkumar démontre la supériorité de l'association lénalidomide plus dexaméthasone à faible dose sur l'association lénalidomide plus dexaméthasone à dose standard dans l'essai E4A03 de l'ECOG.
- Richardson publie des résultats positifs concernant le traitement d'induction du myélome de diagnostic récent avec le protocole RVD (Revlimid/Velcade/dexaméthasone).
- L'IMWG publie une déclaration de consensus sur la greffe allogénique, recommandant sa réalisation chez les patients atteints de myélome uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

2011

- Autorisation, sur la base d'un essai international de phase III mené par Moreau (groupe de l'IFM), de l'administration sous-cutanée de Velcade.
- San Miguel et Landgren énoncent la nécessité de redéfinir le myélome multiple asymptomatique ou indolent (MMI) et de traiter le MMI à haut risque.

- Palumbo publie un nouveau modèle pour le traitement des patients âgés.
- Landgren et l'équipe du *National Cancer Institute* (NCI, Institut national du cancer) démontrent une incidence plus élevée du SMD et de la LAM chez les patients présentant une MGUS.
- L'étude CAFE montre la supériorité de la cyphoplastie par ballonnet sur les approches non chirurgicales dans la prise en charge des tassements vertébraux douloureux.
- Le groupe espagnol du myélome (GEMM) détermine qu'une réponse complète (RC) après la greffe de cellules souches constitue un « facteur pronostique central ».
- Le groupe italien démontre une corrélation entre la RC et la SSP et la SG à long terme chez les patients âgés traités avec de nouveaux agents.
- L'IMWG publie des recommandations pour le traitement des patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches.

2012

- Le carfilzomib (Kyprolis) obtient l'autorisation de la FDA pour le traitement des patients atteints de myélome ayant bénéficié d'au moins deux traitements antérieurs, notamment par bortézomib et par un IMiD, et ayant présenté une progression de la maladie au cours du dernier traitement ou des 60 jours suivant la fin de celui-ci.
- L'IMWG publie des données sur la progression et la survie après le traitement par des IMiD et par bortézomib, et établit une référence de 9 mois pour la SG médiane.
- L'IMWG publie une déclaration de consensus sur la leucémie à plasmocytes, comprenant des critères diagnostiques, des critères de réponse et des recommandations de traitement.
- L'étude EVOLUTION portant sur 4 médicaments (bortézomib, dexaméthasone, cyclophosphamide et lénalidomide) ne démontre aucun effet bénéfique et une toxicité accrue de ce traitement par rapport aux trithérapies VCD et VDR.
- Faham présente un article portant sur la détection des cellules myélomateuses circulant dans le sang périphérique de 93 % des patients testés à l'aide du séquençage à haut débit de l'ADN et de l'ARN.
- Des études portant sur le carfilzomib dans des traitements combinés (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) et sur le pomalidomide dans des traitements combinés (Pd, PKD, PCyPred, BiaxinPD, PcyD, PVDd) montrent leur efficacité en tant que médicaments de « base ».
- Premières études portant sur le MLN9708 (ixazomib) et l'ONX0912 (oprozomib), des inhibiteurs oraux du protéasome.
- Les premières études portant sur le daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38, démontrent une activité en monothérapie.

2013

- Le pomalidomide obtient l'autorisation de la FDA pour le traitement des patients atteints de myélome ayant bénéficié d'au moins deux traitements antérieurs, notamment par lénalidomide et bortézomib, et ayant présenté une progression de la maladie au cours du dernier traitement ou des 60 jours suivant la fin de celui-ci.
- Les premières études présentées portant sur le SAR650984, un anticorps monoclonal anti-CD, démontrent une activité en monothérapie.
- Mateos *et al.* publient des résultats d'essais comparant l'association lénalidomide plus dexaméthasone à la surveillance dans le cas du MMI à haut risque. Le délai avant progression (DAP) et la survie globale (SG) sont significativement plus longs dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone.
- L'essai FIRST de l'IFM montre la supériorité du traitement continu par lénalidomide et dexaméthasone sur les associations MPT ou lénalidomide/dexaméthasone pendant 18 mois, jetant les bases de l'autorisation ultérieure par l'EMA du lénalidomide en traitement de première intention.
- L'association du bortézomib, de la dexaméthasone et du panobinostat, un inhibiteur d'HDAC, pour le traitement du myélome récidivant ou réfractaire améliore la survie sans progression par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone.
- Deux études déterminent que l'évolution du MMI vers la maladie active est significativement différente en fonction du sous-type cytogénétique sous-jacent de la maladie.
- Paiva *et al.* publient un algorithme immunophénotypique visant à identifier les myélomes de diagnostic récent présentant une signature semblable à la MGUS et pouvant être contrôlés à long terme.
- Dispenzieri *et al.* reclassent le MMI à haut risque en MM actif nécessitant un traitement.

2014

- Palumbo publie une méta-analyse portant sur les seconds cancers primitifs avec le traitement par lénalidomide et identifie un risque accru avec l'association melphalan/lénalidomide, qui n'est pas présent avec les associations lénalidomide/cyclophosphamide ou lénalidomide/dexaméthasone.
- Drake *et al.* découvrent que la microarchitecture corticale est affaiblie chez les patients présentant une MGUS par rapport à des patients témoins du même âge.
- De nouvelles méthodes de détection de la maladie résiduelle minimale (MRM) par cytométrie en flux multiparamétrique et séquençage profond offrent une plus grande sensibilité dans la quantification de la réponse au traitement.
- La FDA approuve l'utilisation de l'évaluation de la MRM en utilisant la cytométrie en flux, une technique espagnole, en tant que nouveau critère d'évaluation dans les essais cliniques portant sur le myélome.
- Palumbo *et al.* déterminent que le traitement continu améliore la SSP1, la SSP2 et la SG par rapport au traitement sur une durée fixe.
- La FDA autorise l'utilisation du test Hevylite® dans les myélomes à IgA et IgG.

- Russel publie une démonstration de principe sur la virothérapie oncolytique systémique avec le virus de la rougeole.
- L'IMWG publie une mise à jour des critères diagnostiques du myélome, définissant le MMI à très haut risque comme un myélome.

2015

- La FDA autorise le lénalidomide (Revlimid) en traitement de première intention sur la base de l'essai FIRST, avec une mise en garde contre le recueil de cellules souches après seulement quatre cycles de traitement et le risque de SCP en post-greffe, et recommande une surveillance étroite des numérations sanguines.
- L'IMWG publie un rapport sur l'outil d'évaluation gériatrique développé par Palumbo *et al.*
- L'IMWG publie une déclaration de consensus sur la place de l'IRM dans la prise en charge des patients atteints de myélome.
- La FDA autorise le panobinostat (Farydak®) en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients présentant un myélome multiple et ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs, notamment par bortézomib et IMiD.

Tableau 1. Définitions de la MGUS et du myélome

NOM	DÉFINITION
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine monoclonale présente, mais généralement < 3,0 g/dl • Absence de critères « CRAB » ou d'autres indicateurs de myélome actif • Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse < 10 %
Myélome multiple indolent (MMI)	<ul style="list-style-type: none"> • Stade de la maladie supérieur à la MGUS : le composant M sérique peut être > 3,0 g/dl et/ou les plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse compris entre 10 % et 60 %, mais • Absence de critères « CRAB » ou d'autres indicateurs de myélome actif
Myélome actif précoce	<ul style="list-style-type: none"> • > 60 % de plasmocytes dans la moelle osseuse • Ratio des chaînes légères libres > 100 • > 1 lésion focale à l'IRM
Myélome actif	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine monoclonale présente, et • Au moins un critère « CRAB » et/ou indicateur d'atteinte organique*

*Atteinte organique identifiée comme critère « CRAB » ou tout autre problème clinique significatif lié à l'évolution du myélome, comme les infections récurrentes ou la neuropathie indépendantes du traitement

C – élévation du taux de calcium (> 10 mg/dl)

R – insuffisance rénale (créatinine > 2 mg/dl ou clairance de la créatinine < 40 ml/min)

A – anémie (hémoglobine < 10 g/dl ou diminution > 2 g/dl par rapport au taux normal d'hémoglobine du patient)

B – maladie osseuse (une ou plusieurs lésions ostéolytiques à la radiographie du squelette, au scanner corps entier à faible dose ou au PET/CT scan)

Au moins un critère « CRAB » ou autre anomalie significative est nécessaire pour poser le diagnostic d'un myélome symptomatique

Épidémiologie

Près de 230 000 personnes sont atteintes de myélome dans le monde. On estime que 114 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Le myélome est le deuxième cancer du sang le plus courant et représente environ 12 % des cancers hématologiques diagnostiqués. L'incidence varie d'un pays à l'autre, allant de moins de 1/100 000 en Chine à environ 4/100 000 dans la plupart des pays occidentaux industrialisés. L'incidence du myélome augmente avec l'âge. De meilleures techniques diagnostiques et l'augmentation de l'âge moyen de la population générale peuvent expliquer, en partie, l'augmentation de l'incidence observée au cours des dernières décennies. Cependant, la tendance à une augmentation du nombre de cas de myélome diagnostiqués avant l'âge de 55 ans semble indiquer l'existence d'importants facteurs environnementaux au cours des 60 dernières années. Plusieurs études récentes ont évalué les causes ou prédisposition au myélome, à la MGUS et aux troubles apparentés. L'exposition environnementale ou professionnelle à des produits chimiques toxiques constitue une cause certaine. Les pompiers, les autres premiers intervenants

et les individus qui occupent divers emplois les exposant à des substances toxiques, tels que les agriculteurs et les ouvriers agricoles présentent un risque plus élevé de développer un myélome, de même que les personnes obèses. La consommation de poissons et de fruits de mer contaminés par des métaux lourds et/ou des produits chimiques est susceptible de constituer un facteur de risque de myélome. D'autres problèmes de santé, notamment les troubles du système immunitaire et les infections, peuvent être des facteurs sous-jacents et/ou déclencheurs. Plusieurs études sont axées sur les facteurs de risque génétiques du myélome.

Physiopathologie

La prolifération non contrôlée des cellules myéломateuses a de nombreuses conséquences, dont :

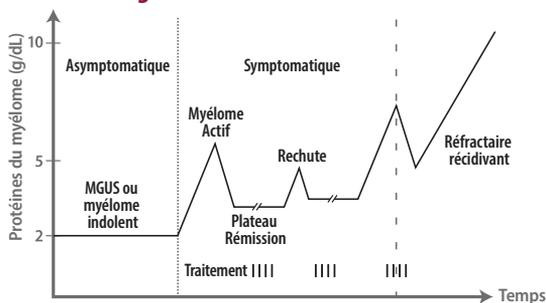
- une destruction osseuse ;
- une insuffisance médullaire ;
- une augmentation du volume et de la viscosité plasmatiques ;
- la suppression de la production normale d'immunoglobulines ;
- une insuffisance rénale.

Tableau 2. Schéma de la physiopathologie

Observations au niveau osseux	• Lésions ostéolytiques solitaires ou multiples	• Ostéoporose diffuse (ostéopénie)
Effets associés à la destruction osseuse	• Élévation du taux de calcium sérique • Hypercalciurie (augmentation du calcium dans les urines)	• Fractures osseuses • Diminution de la taille (tassements vertébraux)
Myélome extramédullaire (extraosseux)	• Envahissement des tissus mous, le plus souvent au niveau ORL (p. ex. nasopharynx), mais aussi atteinte hépatique, rénale ou d'autres tissus mous, y compris la peau	
Sang périphérique	• Anémie • Anomalies de la coagulation	• Leucopénie • Thrombopénie • Leucémie à plasmocytes
		• Plasmocytes circulants • Lymphocytes B monoclonaux circulants (précurseurs des cellules myéломateuses)
Modifications des protéines plasmatiques	• Hyperprotéïnémie (taux de protéines élevés) • Hypervolémie (augmentation du volume sanguin) • Immunoglobulines monoclonales (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM ou chaînes légères uniquement)	• Trou anionique réduit (hyponatrémie) • Élévation de la β_2 -microglobuline sérique • Hypoalbuminémie • Augmentation des taux sériques d'IL-6 et de protéine C réactive (PCR)
Anomalies rénales	• Protéïnurie, cylindres sans leucocytes ni érythrocytes • Dysfonctionnement tubulaire avec acidose (syndrome de Fanconi)	• Urémie (insuffisance rénale) • Amylose ou maladie des dépôts de chaînes légères et insuffisance rénale

Néanmoins, la maladie peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années, comme cela est expliqué dans la partie consacrée à la MGUS. Lors de la phase symptomatique de la maladie, les douleurs osseuses constituent le signe clinique le plus fréquent. La protéine M sérique et/ou urinaire est élevée et généralement en augmentation au moment du diagnostic. (Remarque : « M » est utilisé pour monoclonal, myélomateux, immunoglobuline monoclonale et composant M. Ces termes ne sont pas tout à fait identiques, mais sont utilisés comme synonymes.) La figure 4 illustre le schéma global des phases de la maladie pour les patients atteints de myélome. Il est important de noter qu'il peut exister de multiples périodes de réponse et de rémission. La physiopathologie du myélome est résumée sous forme schématique dans le tableau 2.

Figure 4. Phases de la maladie



Maladie osseuse

Depuis la première description du myélome en 1844, les médecins ont connaissance d'un type inhabituel et unique de maladie osseuse. Cependant, les mécanismes impliqués dans ces lésions n'ont été élucidés que récemment. Le premier indice a été l'observation, au niveau des sites de destruction osseuse, de la présence d'un nombre accru de cellules myélomateuses et d'ostéoclastes. La compréhension de ces mécanismes est passée de l'observation de la production, par les cellules myélomateuses, de facteurs d'activation des ostéoclastes (FAO), à l'identification de cytokines locales telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et les TNF- α et - β , de chimiokines telles que la MIP- α et de processus d'adhésion cellulaire impliquant l'intégrine β 3, qui sont tous impliqués dans l'augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes. Une molécule appelée ligand RANK (RANKL) a été identifiée comme médiateur critique de l'activation des ostéoclastes. De nombreux détails des mécanismes

de maladie osseuse dans les cas de myélome sont maintenant compris. Plusieurs cibles ont été identifiées pour les approches thérapeutiques.

Outre l'activation des ostéoclastes, une seconde caractéristique des maladies osseuses observées dans le myélome est l'inhibition des ostéoblastes, responsables de la production du nouveau tissu osseux et de la cicatrisation osseuse. À l'état physiologique, le couplage des fonctions des ostéoclastes et des ostéoblastes permet la réparation et le remodelage osseux. Les mécanismes responsables du « découplage » observé dans le myélome font également l'objet de recherches. Le fait que les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, tels que Lipitor® ou Mevacor®), des hypocholestérolémiants, ont la capacité d'augmenter l'activité des ostéoblastes et de favoriser la cicatrisation osseuse constitue une nouvelle observation importante. Il a été démontré que le bortézomib et le lénalidomide, en plus d'exercer une puissante activité antimyélocite, favorisent tous deux la cicatrisation osseuse. Des études sont en cours afin de continuer à étudier les effets bénéfiques de plusieurs nouveaux traitements osseux.

Anémie

L'anémie constitue une caractéristique du myélome. Bien que le simple déplacement physique des précurseurs médullaires des globules rouges soit sans aucun doute un facteur, l'inhibition spécifique de la production des globules rouges par les effets des cytokines micro-environnementales et de l'adhésion moléculaire constitue une explication plus fonctionnelle. Deux équipes de recherche ont décrit l'implication de l'hepcidine (une hormone peptidique qui contrôle la régulation du fer) dans l'anémie provoquée par le myélome. Leurs recherches se fondaient sur l'hypothèse que l'interleukine 6 (IL-6) et certaines protéines morphogénétiques osseuses (BMP, *Bone Morphogenetic Protein*), des cytokines produites dans les cas de myélome, sont aussi connues pour être des régulateurs de l'hepcidine. C'est pourquoi l'anémie recule lorsque le myélome est traité avec succès. L'EPO recombinante (p. ex. Epogen® ou Procrit®) doit être utilisée avec prudence à la lumière de rapports associant l'EPO à la croissance tumorale et à la réduction de la survie chez les patients atteints de cancer, et de l'identification de récepteurs de l'EPO sur les cellules myélomateuses.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome. Cependant, cela ne signifie pas que tous les patients seront touchés par ce problème. Chez certains patients, les protéines myélomateuses, en particulier les chaînes légères de Bence Jones, entraînent des lésions rénales par différents mécanismes, allant de l'atteinte des tubulaires rénaux due à l'accumulation de grandes quantités de chaînes légères précipitées, aux effets liés aux dépôts amyloïdes de protéines myélomateuses ou aux atteintes sélectives des tubulaires rénaux entraînant les effets métaboliques d'une maladie appelée syndrome de Fanconi. Ce syndrome constitue un type de lésions sélectives des tubules rénaux accompagnées par une fuite d'acides aminés et de phosphate dans les urines, ce qui peut ensuite contribuer à une maladie osseuse métabolique.

Des taux élevés de calcium et/ou d'acide urique, les infections ou les effets de médicaments tels que les antibiotiques néphrotoxiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les produits de contraste et les colorants utilisés lors de procédures diagnostiques représentent d'autres facteurs importants liés à l'insuffisance rénale observée chez les patients atteints de myélome. L'effet potentiellement toxique des produits de contraste à base de gadolinium utilisés pour réaliser les IRM constitue une observation importante. L'utilisation de gadolinium chez les patients souffrant de problèmes rénaux doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin. Il est primordial, pour les patients atteints de myélome, de garder à l'esprit les problèmes rénaux potentiels et de maintenir un apport hydrique suffisant, afin d'éviter les effets nocifs de ces différents facteurs.

Autres dysfonctionnements organiques

Les cellules myélomateuses peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse et/ou dans de nombreux autres tissus, entraînant un large éventail de complications potentielles.

- **Effets neurologiques** : le tissu nerveux est fréquemment touché chez les patients atteints de myélome, soit par les effets anticorps directs des protéines myélomateuses contre les structures nerveuses (p. ex. les gaines de myéline), soit par le dépôt de fibrilles amyloïdes le long des nerfs,

ce qui impacte leur fonctionnement. Ces effets entraînent des neuropathies périphériques qui doivent être différenciées des autres causes de neuropathie, telles que le diabète sucré, ainsi que des troubles neurologiques primaires tels que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et bien d'autres. Étant donné que les patients atteints de myélome sont plus sensibles aux infections, les infections virales du tissu nerveux sont assez fréquentes, en particulier celles par le virus varicelle-zona, par le virus de l'herpès (bouton de fièvre), le virus d'Epstein-Barr (mononucléose) ou les cytomegalovirus, pouvant entraîner une paralysie de Charles Bell (paralysie faciale partielle) et d'autres complications.

- **Plasmocytomes** : que ce soit au niveau des os ou des tissus mous, ils peuvent entraîner des compressions ou des déplacements, tant au niveau des nerfs que de la moelle épinière, ou même du tissu cérébral. Ces compressions constituent le plus souvent des urgences médicales, nécessitant un traitement immédiat par corticoïdes à haute dose, radiothérapie ou neurochirurgie.

- **Infections** : la prédisposition aux infections est sans doute la seconde caractéristique clinique principale du myélome, après la forte tendance à la maladie osseuse. Les mécanismes de cette sensibilité aux infections ne sont pas totalement élucidés. La présence de cellules myélomateuses actives dans la moelle osseuse entraîne une défaillance des fonctions immunitaires normales, notamment une inhibition de la production normale d'anticorps (qui se traduit par une hypogammaglobulinémie), une inhibition des fonctions des lymphocytes T et une activation aberrante de la fonction des monocytes/macrophages. Certaines études suggèrent que les macrophages activés sécrèteraient un facteur capable d'augmenter l'activité des cellules myélomateuses et d'inhiber la production d'immunoglobulines normales ainsi que les fonctions des lymphocytes T.

Les patients atteints de myélome sont particulièrement sensibles aux infections virales, ainsi qu'aux infections à bactéries « encapsulées » telles que le pneumocoque. Cependant, du fait de la neutropénie, des effets de la chimiothérapie à haute dose et des effets locaux supplémentaires des cathéters implantables (p. ex. cathéters de Hickman et Groshong ou cathéter PICC), un large éventail

d'infections bactériennes, fongiques et opportunistes peut survenir chez les patients atteints de myélome et se trouvant sous traitement.

En résumé, les principaux aspects des infections chez les patients atteints de myélome sont les suivants :

- **affaiblissement du système immunitaire en raison du myélome ;**
- **faible numération leucocytaire** en raison de l'accumulation de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse et/ou des effets du traitement.

Les infections, ou toute question portant sur celles-ci, ne doivent pas être ignorées. Un examen rapide est nécessaire pour évaluer la nécessité d'un traitement antibiotique et/ou antiviral immédiat. De nombreux patients apprennent à toujours avoir un traitement à portée de main en cas d'urgence.

Types de myélomes

Le type de protéine monoclonale produite varie d'un patient à l'autre, l'IgG étant la plus fréquente et l'IgE la moins fréquente. Le tableau 3 montre les pourcentages que représentent les différents types de myélomes. Chaque type est associé à des présentations de la maladie légèrement différentes. Par exemple, le myélome à IgA est plus fréquemment associé à une maladie extraosseuse (maladie extramédullaire), alors que le myélome à IgD est plus fréquemment associé à la leucémie à plasmocytes et à des lésions rénales.

Symptômes cliniques

Environ 70 % des patients atteints de myélome présentent des douleurs d'intensité variable, le plus souvent au niveau des lombaires ou des côtes. Une douleur brutale peut être le signe d'une fracture ou de l'affaissement du corps d'une vertèbre. Un malaise général ainsi que des plaintes vagues sont fréquents. La perte de poids significative reste rare.

La neutropénie et l'hypogammaglobulinémie (immunoparésie) accroissent toutes deux le risque d'infection. Bien que la pneumonie à pneumocoque soit l'infection classique associée au myélome au moment de la présentation, d'autres bactéries telles que les streptocoques et les staphylocoques sont désormais fréquemment retrouvées.

Des infections à *Haemophilus* ou au virus de l'herpès sont également possibles.

L'hypercalcémie, que l'on retrouve généralement chez 30 % des patients au moment du diagnostic, entraîne fatigue, soif et nausées. La précipitation des sels de calcium peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Il faut noter qu'au cours de ces dernières années, l'incidence de l'hypercalcémie chez les patients récemment diagnostiqués a chuté de 10 à 15 %, très probablement en raison d'un diagnostic plus précoce. En Amérique latine et dans certaines régions d'Asie où le diagnostic tardif est courant, l'hypercalcémie reste plus fréquente.

L'hyperviscosité liée aux taux élevés de protéines myélomateuses peut entraîner différents problèmes comme des ecchymoses, des épistaxis, une vision floue, des céphalées, des hémorragies gastro-intestinales, une somnolence, et tout un cortège de symptômes neurologiques ischémiques dus à un apport sanguin et en oxygène réduit dans les tissus nerveux. L'hyperviscosité est observée chez moins de 10 % des patients atteints de

Tableau 3. Types de protéine monoclonale (%)*

	%	Totaux
1. Sérum		
IgG	52	75 %
IgA	21	
IgD	2	
IgE	< 0,01	
2. Urine (chaînes de Bence Jones ou légères uniquement) types κ et λ		11 %
3. Deux paraprotéines monoclonales ou plus	< 1	2 %
Chaînes lourdes (G ou A) uniquement	< 1	
Absence de protéine monoclonale	1	
4. IgM (rarement dans le myélome, généralement associée à la macroglobulinémie de Waldenström)		12 %
Total		100 %

* Cela comprend différents types de MGUS et de myélome ainsi que la macroglobulinémie de Waldenström.

Source : Données portant sur 1 827 patients atteints de myélome, collectées et analysées par Pruzanski et Ogrzylo, 1970.

myélome et chez près de 50 % des patients souffrant d'une macroglobulinémie de Waldenström (tous présentent une paraprotéine IgM ou un composant M). Les saignements accrus sont souvent exacerbés par la thrombocytopénie ainsi que par la liaison des protéines monoclonales aux facteurs de coagulation et/ou aux plaquettes.

Les atteintes neurologiques peuvent entraîner différents problèmes en fonction de la localisation des nerfs touchés. Les plus fréquents sont la compression médullaire, la méningite et le syndrome du canal carpien. Alors que les deux premiers sont directement liés à la production et à l'infiltration des cellules tumorales, le syndrome du canal carpien est généralement dû aux dépôts amyloïdes (dépôt de protéines de Bence Jones en un motif particulier bêta-plissé).

Classification et facteurs pronostiques

Le pronostic du myélome est déterminé à la fois par le nombre de cellules myélomateuses et par les propriétés spécifiques de celles-ci chez un patient donné. Ces propriétés spécifiques comprennent l'index de prolifération des cellules myélomateuses, le taux de production de protéine monoclonale ainsi que la production (ou non) de diverses cytokines et substances chimiques qui endommagent ou affectent de manière significative d'autres tissus, organes ou fonctions corporelles. En 1975, la classification de Durie et Salmon a été mise au point (voir tableau 4). Cette classification établit une corrélation entre les principaux paramètres cliniques et la masse tumorale mesurée (le nombre

Tableau 4. Système de classification de Durie et Salmon

STADE	CRITÈRES	MESURE DE LA MASSE DES CELLULES MYÉLOMATEUSES (cellules myélomateuses en milliards/m ²)*
STADE I (faible masse cellulaire)	<i>Tous les critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine > 10 g/dl • Calcium sérique normal ou < 10,5 mg/dl • Radiographie osseuse normale (échelle 0), ou plasmocytome osseux solitaire uniquement • Faibles taux de production du composant M valeur IgG < 5 g/dl ; valeur IgA < 3 g/dl Chaînes légères de la protéine M dans l'urine à l'électrophorèse < 4 g/24 h 	600 milliards*
STADE II (masse cellulaire intermédiaire)	<i>Ne répond à la définition ni du stade I ni du stade III</i>	600 à 1 200 milliards*
STADE III (masse cellulaire élevée)	<i>Un ou plusieurs des critères suivants :</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine < 8,5 g/dl • Calcium sérique > 12 mg/dl • Lésions ostéolytiques avancées (échelle 3) • Taux élevés de production du composant M valeur IgG > 7 g/dl ; valeur IgA > 5 g/dl Chaînes légères de la protéine M dans l'urine à l'électrophorèse > 12 g/24 h 	> 1 200 milliards*
SOUS-CLASSIFICATION (A ou B)	<ul style="list-style-type: none"> • A : fonction rénale relativement normale (valeur de la créatinine sérique) < 2,0 mg/dl • B : fonction rénale anormale (valeur de la créatinine sérique) > 2,0 mg/dl <i>Exemples : Stade IA (faible masse cellulaire avec fonction rénale normale) ; Stade IIIB (masse cellulaire élevée avec fonction rénale anormale)</i>	

*cellules myélomateuses dans tout l'organisme

total de cellules myélomateuses dans l'organisme). La classification de Durie et Salmon est encore utilisée partout dans le monde, principalement parce qu'elle fournit la meilleure corrélation directe avec les caractéristiques cliniques observées chez chaque patient. Les patients de stade I souffrent de myélome indolent, tandis que les patients de stade II et III présentent un myélome actif. En 2005, un nouveau système de classification a été mis au point par l'IMWG, sponsorisé par l'IMF. Les données cliniques et biologiques de 10 750 patients souffrant d'un myélome symptomatique et n'ayant pas encore été traités ont été rassemblées, et ce grâce à 17 instituts, notamment des sites se trouvant en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Une évaluation des facteurs pronostiques potentiels a pu être réalisée à l'aide de diverses techniques statistiques. Les taux sériques de β 2-microglobuline, d'albumine, de créatinine, la numération plaquettaire ainsi que l'âge sont apparus comme des facteurs prédictifs puissants de la survie et ont ensuite fait l'objet d'analyses supplémentaires.

Une combinaison des taux sériques de β 2-microglobuline et d'albumine apportait la classification à trois stades la plus puissante, la plus simple et la plus reproductible. L'ISS a été entièrement validé et figure dans le tableau 5. Ce système a été plus largement accepté après la démonstration de son efficacité par rapport à la classification de Durie et Salmon sur des patients de moins de 65 ans bénéficiant d'un traitement standard ou d'une autogreffe, en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. L'ISS est simple, basé sur des variables facilement manipulables (taux sériques de β 2-microglobuline et d'albumine) et est très largement utilisé.

Tableau 5.
Système international de classification (ISS)

STADE	VALEURS
STADE I	β 2M < 3,5 mg/l ALB \geq 3,5 g/dl
STADE II	β 2M < 3,5 mg/l ALB < 3,5 g/dl ou β 2M = 3,5–5,5 mg/l
STADE III	β 2M > 5,5 mg/l

β 2M = β 2-microglobuline sérique, ALB = albumine sérique

Le myélome peut encore être classé par catégories selon le risque génétique grâce à l'hybridation moléculaire *in situ* en fluorescence (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) et aux anomalies cytogénétiques identifiées dans les cellules myélomateuses de la moelle osseuse. Un tel classement peut avoir des répercussions importantes sur le traitement. Une maladie associée à un risque élevé est définie par la présence d'une des mutations génétiques suivantes : t(4;14), t(14;16), t(14;20), délétion 17p par FISH, ou délétion du chromosome 13 ou hypodiploïdie par cytogénétique en métaphase conventionnelle. Il est essentiel d'être conscient que le traitement choisi est très influencé par le risque génétique. Par exemple, la présence de la translocation t(4;14), qui était auparavant considérée comme un facteur de risque, a été dépassée par l'introduction de protocoles combinés à base de Velcade (bortézomib). Plusieurs essais portant sur Revlimid ont permis d'identifier un impact positif des protocoles contenant du lénalidomide chez les patients présentant la translocation t(4;14). Un rapport récent du groupe français de l'IFM a montré que la présence de la translocation t(14;16) ne constitue plus un facteur pronostique prédictif dans leurs essais. Des résultats de l'IFM publiés en février 2015 indiquent que, dans le cas d'une rechute précoce, le pomalidomide représente un traitement efficace pour les patients présentant une délétion 17p. De nouveaux systèmes de classification du risque, plus adaptés, sont en cours de développement et d'évaluation, avec l'espoir qu'il sera possible de proposer un choix du traitement basé sur les résultats documentés des traitements avec de nouvelles approches combinées.

Le profilage de l'expression génique (PEG) sur micropuces est l'un de ces nouveaux systèmes de classification du risque, utilisé pour évaluer le risque chez les patients atteints de myélome à la fois au moment du diagnostic et de la rechute. Environ 15 % des patients récemment diagnostiqués et évalués par PEG lors d'essais cliniques présentaient une signature PEG associée à un risque élevé. Chez ces patients, on a observé une rémission complète, une survie sans événements et une SG plus courtes. Bien que le PEG possède le potentiel d'affiner encore le pronostic de risque par rapport à la cytogénétique (caryotypage) classique et à la FISH, son utilisation est actuellement limitée par son indisponibilité dans de nombreuses zones et l'absence de plateforme uniforme dans de nombreux centres.

Définition de la réponse clinique

Les critères de réponse uniformes de l'IMWG sont recommandés pour la classification des réponses (voir tableau 6). Les améliorations du composant M doivent être associées à des preuves d'amélioration clinique (telles qu'une atténuation des douleurs osseuses et/ou une amélioration de la numération des globules rouges). Il est important de garder à l'esprit qu'un pourcentage de régression plus élevé ne sous-entend pas nécessairement une survie plus longue. Lorsqu'une maladie résiduelle persiste, les caractéristiques des cellules myélomateuses pharmacorésistantes restantes déterminent l'issue.

Ces cellules myélomateuses restantes peuvent présenter une tendance à une nouvelle prolifération (rechute) immédiate. Mais souvent, ce n'est pas le cas. Si l'on ne constate aucune nouvelle prolifération, on parle de « phase de plateau », ce qui désigne une maladie résiduelle mais stable. La fraction de cellules myélomateuses résistantes dépend principalement des caractéristiques moléculaires intrinsèques de chaque myélome et de la charge tumorale ou du stade avant le traitement. Les patients qui répondent au traitement passent du statut de risque élevé au statut de risque faible, jusqu'à ce que, idéalement, il ne reste aucun signe

Tableau 6. Critères de réponse uniformes de l'IMWG – RC et autres catégories de réponse

SOUS-CATÉGORIE DE RÉPONSE	CRITÈRES DE RÉPONSE ^a
RCs	RC comme définie ci-dessous plus <ul style="list-style-type: none"> • Ratio CLL normal, et • Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse^b par immunohistochimie ou immunofluorescence^c
RC	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et • Disparition de tout plasmocytome des tissus mous, et • ≤ 5 % de plasmocytes dans la moelle osseuse^b
TBRP	<ul style="list-style-type: none"> • Protéines M sérique et urinaire détectables par immunofixation (mais pas par électrophorèse), ou • Réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h
RP	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction ≥ 50 % de la protéine M sérique, et réduction ≥ 90% de la protéine M urinaire par 24 h ou protéine M urinaire < 200 mg par 24 h • Si les protéines M sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une baisse ≥ 50 % de la différence entre les taux de CLL impliquées et non impliquées est nécessaire au lieu du critère de la protéine M. • Si ni les protéines M sérique et urinaire, ni les chaînes légères libres sériques ne sont mesurables, une baisse ≥ 50 % des plasmocytes s'impose en lieu et place de la protéine M, pourvu que le pourcentage de départ de plasmocytes dans la moelle osseuse était ≥ 30 % <p>Outre les critères ci-dessus, si des plasmocytomes des tissus mous étaient présents au départ, une réduction ≥ 50 % de leur taille est également nécessaire</p>
MS	Ne remplit pas les critères de RC, TBRP, RP ou progression de la maladie (utilisation non recommandée en tant qu'indicateur de la réponse, fournir les estimations du délai avant progression est la meilleure manière de décrire la stabilité de la maladie)

Abréviations : RC, réponse complète ; CLL, chaîne légère libre; RP, réponse partielle ; MS, maladie stable ;

RCs, réponse complète stringente ; TBRP, très bonne réponse partielle.

a – Toutes les catégories de réponse nécessitent deux évaluations consécutives réalisées à tout moment avant l'instauration d'un nouveau traitement ; toutes les catégories ne requièrent aucune preuve connue de lésions osseuses évolutives ou nouvelles si des examens radiographiques ont été réalisés. Les examens radiographiques ne sont pas nécessaires pour satisfaire ces critères de réponse.

b – La confirmation par une nouvelle biopsie de la moelle osseuse n'est pas nécessaire.

c – La présence/absence de cellules clonales est basée sur le ratio κ/λ . Un ratio κ/λ anormal par immunohistochimie et/ou immunofluorescence exige un minimum de 100 plasmocytes pour l'analyse. Un ratio anormal reflétant la présence d'un clone anormal est un ratio $\kappa/\lambda > 4:1$ ou $< 1:2$.

de myélome, ou jusqu'à ce qu'ils atteignent une phase de plateau stable, malgré la présence d'une maladie résiduelle mesurable. Le temps nécessaire pour atteindre la phase de plateau est variable et peut être comprise entre 3 et 6 mois (réponse rapide) ou entre 12 et 18 mois (réponse lente). (voir figure 4).

Compte tenu du fait que les traitements se sont améliorés, il est à présent important d'évaluer la réponse au traitement aussi précisément que possible. Outre l'ampleur de la réponse, qui est indiquée par la RP (amélioration supérieure ou égale à 50 %), la TBRP (supérieure ou égale à 90 %) ou la RC (réduction de 100 % de la protéine monoclonale) (voir tableau 6), il est nécessaire de prendre en compte des réponses encore plus détaillées ainsi que la durée de la réponse. Avec l'augmentation de l'efficacité des nouveaux traitements combinés, il est désormais nécessaire d'ajouter les termes « maladie résiduelle minimale (MRM) » et « MRM-négatif » aux critères de réponse. Ces concepts étaient auparavant impossibles à atteindre et à mesurer dans le cadre du myélome. Désormais, il est non seulement possible d'atteindre des taux minimaux de maladie, mais aussi de les vérifier, et ce grâce au séquençage de nouvelle génération et à la cytométrie en flux de nouvelle génération, un nouveau type de cytométrie en flux extrêmement sensible et spécifique, réalisé sur la moelle osseuse et développé à l'Université de Salamanque, en Espagne. La FDA a cautionné ce nouveau test en flux à 8 couleurs comme moyen standard de mesure de l'ampleur de la réponse dans les essais cliniques portant sur le myélome basés aux États-Unis. De plus, un autre nouveau test sensible, le test « *heavy/light chain* » (chaînes lourdes/légères), sera incorporé aux critères de réponse en tant que marqueur sanguin du faible niveau d'activité de la maladie. De nouveaux critères de réponse de l'IMWG définissant la MRM et les tests utilisés afin de la vérifier sont en cours d'établissement au moment où nous écrivons.

Les termes importants sont les suivants :

- DAP – Délai avant progression : temps écoulé entre le début du traitement et le moment de la rechute.
- SSP – Survie sans progression : durée de survie durant laquelle le patient est toujours en rémission.*
 - SSP1 – Telle que définie par Palumbo, temps écoulé entre le début du traitement et la survenue de la première rechute.
 - SSP2 – Temps écoulé entre le début du traitement et la survenue de la deuxième rechute, comprenant la durée de la première rémission et celle de la deuxième.

*La rémission est généralement considérée comme une réponse au moins partielle (la RP est une amélioration $\geq 50\%$) qui s'étend sur une période d'au moins 6 mois.

Traitement

Exclure une MGUS ou un myélome asymptomatique

Déterminer si un traitement est nécessaire constitue la première et la plus importante des décisions. Les patients présentant une MGUS ou un myélome multiple asymptomatique ou indolent (voir tableau 1) doivent être étroitement surveillés plutôt que traités. Plusieurs essais cliniques visent actuellement à déterminer s'il est possible de stimuler la régulation immunitaire du myélome précoce ou de réduire la probabilité d'une activation de la maladie.

Deux études achevées sont dignes d'intérêt : l'essai du groupe espagnol (PETHEMA) portant sur le MMI à haut risque et au cours duquel les patients étaient soit surveillés, soit traités par lénalidomide et dexaméthasone, et l'étude du NCI portant sur l'association carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone chez les patients présentant un MMI à haut risque. Dans l'essai espagnol, la progression de la maladie était retardée et la SG à 3 ans était significativement plus importante chez les patients traités par lénalidomide et dexaméthasone à faible dose par rapport aux patients qui étaient surveillés. Dans l'étude pilote menée par le NCI et présentée lors de l'assemblée générale annuelle 2014 de l'ASH, l'association de carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone administrée aux 12 patients inclus a entraîné une réponse complète (100 %) tout au long de l'étude. De plus, 11 des 12 patients qui ont répondu au traitement étaient MRM-négatifs. Ils font actuellement l'objet d'un suivi qui permettra d'évaluer la durée de leur statut MRM-négatif.

Un grand essai combiné de l'ECOG/SWOG, toujours en cours, a débuté en 2010. Les patients présentant un MMI à haut risque qui y participent sont randomisés et reçoivent soit du lénalidomide, soit un placebo. De nombreux autres essais, dont certains

utilisent des agents expérimentaux, sont désormais disponibles pour les patients présentant un MMI à haut risque. Cependant, il n'existe pas encore de définition universellement acceptée du MMI à haut risque. Les critères du MMI à haut risque varient d'un essai à l'autre, ce qui rend difficile toute standardisation de la définition.

L'IMWG a récemment publié *Updated Criteria for the Diagnosis of Myeloma* (Mise à jour des critères diagnostiques du myélome) (Rajkumar SV *et al.*, *The Lancet*) afin d'identifier précisément « la sous-population de patients présentant un myélome multiple indolent et une anomalie biologique maligne et qui risquent de développer des critères CRAB ». Les critères validés pour la définition du MMI à très haut risque sont les suivants :

- présence d'au moins 60 % de plasmocytes dans la moelle osseuse ;
- ratio de 100 minimum entre les chaînes légères libres impliquées et les chaînes légères libres non impliquées ;
- 2 lésions focales à l'IRM ou plus.

Il a été prouvé que ces critères impliquent chacun un risque de 80 % ou plus de progression vers une maladie active au cours des 18 mois à 2 ans qui suivent, chacun d'entre eux est donc considéré comme un « événement définissant le myélome ». *Par conséquent, il est nécessaire de considérer que tout patient asymptomatique présentant l'un de ces critères est atteint d'un myélome actif précoce et doit être traité, non pas uniquement surveillé.* Il s'agit d'un changement de paradigme majeur en ce qui concerne le myélome, puisque jusqu'ici, il était considéré comme sage de surveiller tous les patients asymptomatiques jusqu'à l'apparition d'un ou plusieurs critères CRAB. Puisque de nouveaux traitements permettant de prévenir la progression du myélome et potentiellement de le guérir avant qu'il n'entraîne des lésions des organes cibles sont maintenant disponibles, il est désormais impératif d'intervenir dans les cas de maladie active précoce.

Un traitement antimyélocite spécifique est recommandé lorsqu'un myélome actif s'est développé, ce qui se traduit par une augmentation du composant M et/ou des problèmes cliniques émergents ou imminents ou des critères « CRAB » (voir tableau 1). Les symptômes nécessitant un traitement comprennent la destruction osseuse (lésions lytiques

et/ou ostéoporose), l'insuffisance rénale, la diminution progressive des numérations sanguines (p. ex. anémie, neutropénie), l'hypercalcémie, les lésions nerveuses ou d'autres lésions significatives des organes ou des tissus provoquées par le myélome ou la protéine myélociteuse. Ces indications quant à la nécessité de démarrer le traitement peuvent être résumées par les caractéristiques « CRAB » : augmentation du calcium (**C**alcium elevation),

Tableau 7. Options de traitement du myélome

1.	Traitement d'induction
2.	Chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques
3.	Utilisation conservatrice de la radiothérapie afin de préserver la moelle osseuse
4.	Traitement d'entretien
5.	Traitement de soutien : <ul style="list-style-type: none"> • Antalgiques • Bisphosphonates • Facteurs de croissance • Antibiotiques • Traitement d'urgence (p. ex. dialyse, plasmaphérèse, chirurgie, radiothérapie) • Traitement antiviral • Orthèse/corset • Cyphoplastie/vertébroplastie • Exercice
6.	Prise en charge du myélome pharmacorésistant ou réfractaire
7.	Nouveaux traitements et traitements émergents : <ul style="list-style-type: none"> • Immunomodulateurs (IMiD) : Thalomid® (thalidomide), Revlimid® (lénalidomide), Pomalyst®/Imnovid® (pomalidomide) • Inhibiteurs IV du protéasome autorisés : Velcade® (bortézomib) et Kyprolis® (carfilzomib), et inhibiteurs expérimentaux oraux du protéasome utilisés dans des essais cliniques : oprozomib, ixazomib et marizomib • Inhibiteur d'histone désacétylase (HDAC) : Farydak® (panobinostat); inhibiteur d'HDAC utilisé dans des essais cliniques : rocilinostat (ACY-1215), • Anticorps monoclonal anti-SLAMF7 : élotuzumab, utilisé dans des études de phase III en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et en association avec d'autres agents autorisés ou expérimentaux • Anticorps monoclonaux anti-CD38 : daratumumab et SAR650984, utilisés dans des essais cliniques • Promoteur de gènes suppresseurs de tumeurs : sélinéxor, utilisé dans des essais cliniques

problèmes rénaux (**R**enal problems), anémie (**A**emia) et lésions osseuses (**B**one issues). Les objectifs globaux du traitement sont de répondre à des problèmes spécifiques et d'atteindre un contrôle général de la maladie. Un résumé des types de traitements figure dans le tableau 7.

Présentation générale des traitements

Se reporter au chapitre « Historique » pour une synthèse portant sur l'évolution des traitements utilisés actuellement. Depuis l'introduction du melphalan en 1962, de nombreux protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés. On a également tenté d'améliorer les résultats à l'aide de protocoles de chimiothérapie à haute dose avec greffe de moelle osseuse (GMO) ou de cellules souches périphériques (GCSP). Dans les GMO et les GSCP classiques, la « greffe » constitue un « sauvetage » à l'aide de cellules souches de moelle osseuse normales, après la destruction des cellules souches de l'organisme par une chimiothérapie à haute dose (utilisant généralement le melphalan).

Dans les années 1980 et 1990, les doses élevées de melphalan combinées à la greffe de cellules souches faisaient partie des quelques techniques offertes visant à réduire la charge tumorale du myélome et à obtenir de meilleurs résultats. Grâce à l'introduction du thalidomide comme traitement du myélome en 1997, les options thérapeutiques se sont élargies. Des réponses complètes pouvaient être obtenues à l'aide d'un agent oral unique. D'autres nouveaux agents ont suivi à un rythme soutenu : tout d'abord Velcade (bortézomib, en 2003), puis Revlimid (lénalidomide, en 2005), Kyprolis (carfilzomib, en 2012), Pomalyst/Imnovid (pomalidomide, en 2013), et plus récemment Farydak (panobinostat, en 2015). Des agents expérimentaux disposant de nouveaux mécanismes d'action tels que l'élotuzumab, le sélinexor et les anticorps monoclonaux anti-CD38 que sont le daratumumab et le SAR650984 montrent des résultats prometteurs, tout comme les inhibiteurs oraux du protéasome. Il devient de plus en plus évident qu'aucun traitement ne sera efficace pour l'ensemble des patients atteints de myélome et qu'aucun agent ne sera capable d'obtenir la guérison à lui seul. Bien au contraire, l'approche combinée qui s'attaque aux cellules myélomateuses à l'aide de plusieurs médicaments et par de multiples voies a jusqu'ici fait preuve d'une efficacité supérieure.

Il est impossible de déterminer les « meilleures » options thérapeutiques offertes en 2015. Heureusement, de nombreux protocoles permettent d'obtenir de très bonnes réponses durables (rémission ≥ 2 ans) et d'améliorer la SG. Le meilleur choix pour chaque patient dépend de facteurs individuels comme l'âge, le stade, les facteurs génétiques, l'état des reins, les comorbidités et, évidemment, la préférence personnelle.

Les patients atteints de myélome doivent être conscients de la nécessité de s'entretenir avec leur médecin au sujet des choix de traitement.

Options pour les patients inéligibles à la greffe de cellules souches

L'approche du traitement de première intention a beaucoup changé depuis l'introduction des nouveaux agents que sont le thalidomide, le bortézomib, le lénalidomide et le carfilzomib. Le choix du traitement de première intention doit être adapté à l'état du patient et à la présence ou non d'une maladie rénale, d'une neuropathie périphérique et de mutations génétiques à haut risque. Une étude de registre récente a montré que l'association Revlimid/dexaméthasone et les associations à base de Velcade sont utilisées en proportions approximativement égales dans le cadre du traitement de première intention. L'association thalidomide/dexaméthasone est désormais moins souvent utilisée, principalement en raison de la disponibilité des IMiD de nouvelle génération et de leur profil d'effets indésirables relativement favorable par rapport aux effets indésirables liés au thalidomide, qui comprennent les thromboses, la fatigue, la cytopénie et les neuropathies périphériques.

Les recommandations 2015 du NCCN pour le traitement des patients inéligibles au traitement à haute dose avec greffe de cellules souches incluent, en catégorie 2A, l'utilisation de l'association Velcade/dexaméthasone (VD), et, en catégorie 1, l'utilisation des associations Revlimid/dexaméthasone à faible dose (Rd), melphalan/prednisone/Velcade (MPV), melphalan/prednisone/Revlimid (MPR) et melphalan/prednisone/thalidomide (MPT). En 2013, la publication de l'essai à trois bras de l'IFM, intitulé FIRST et comparant le traitement continu par Revlimid et dexaméthasone à l'association à dose fixe de Revlimid et de dexaméthasone ainsi qu'à l'association melphalan/prednisone/thalidomide n'a pas

seulement démontré la supériorité du traitement continu par lénalidomide sur le Revlimid à dose fixe ou le protocole MPT, mais a également remis en question l'utilisation des associations comprenant le melphalan en traitement de première intention chez les patients récemment diagnostiqués et non éligibles à la greffe de cellules souches.

L'article intitulé *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation* (Palumbo A. *et al. JCO*, 13 janvier 2014) recommande que les patients âgés et parfois plus fragiles soient traités en fonction de leur état physique. Dans ce but, le Dr Antonio Palumbo et son équipe de Turin (Italie) ont mis au point un outil d'évaluation gériatrique (Palumbo A. *et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. Blood*, 27 janvier 2015) afin d'évaluer les comorbidités et les statuts cognitif et physique. Cet outil prédit la mortalité et le risque de toxicité chez les patients âgés atteints de myélome, afin de mieux adapter le traitement au patient. Les recommandations précisent qu'il est généralement préférable de traiter les patients fragiles avec une bithérapie (Velcade/dexaméthasone ou Revlimid/dexaméthasone). Cependant, les patients nouvellement diagnostiqués, présentant un bon état physique mais inéligibles à la greffe doivent être traités avec une trithérapie telle que RVD, ou sa variante à dose réduite « VRD léger », ou CyBorD

Tableau 8. Options de traitement de première intention pour les patients inéligibles à la greffe

<p>Patients fragiles : Bithérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revlimid + dexaméthasone à faible dose (Rd) • Velcade + dexaméthasone à faible dose (Vd)
<p>Patients présentant un bon état physique : Trithérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velcade/Revlimid/dexaméthasone (VRD ou RVD) • VRD à dose réduite (« VRD léger ») • Velcade/Cytoxan/dexaméthasone (VCD ou CyBorD) • Velcade/thalidomide/dexaméthasone (VTD) • Cytoxan/thalidomide/dexaméthasone (CTD) • Velcade/melphalan/prednisone (VMP) • VMP ± Rd (de manière séquentielle ou alternative) • Autre

(cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone), et plus fréquemment en dehors des États-Unis avec les protocoles CTD (cyclophosphamide/thalidomide/dexaméthasone) ou VMP (Velcade/melphalan/prednisone) (voir tableau 8).

Lors de l'assemblée générale annuelle 2014 de l'ASH, le Dr Maria-Victoria Mateos du groupe de Salamanque a présenté des données démontrant que, pour les patients inéligibles à la greffe, les protocoles VMP et Rd peuvent être administrés de manière successive ou alternative, avec des résultats équivalents pour chaque approche.

Si un recueil de cellules souches est prévu

Une mise en garde élémentaire pour les patients éligibles à la greffe est d'éviter les protocoles d'induction contenant du melphalan, car celui-ci peut endommager la moelle osseuse.

Un âge avancé (supérieur à 70 ans) ne constitue pas une contre-indication absolue à la greffe de cellules souches. Il est nécessaire de discuter individuellement avec chaque patient afin de déterminer si la greffe autologue constitue ou non une option adaptée, et ce en tenant compte de l'état physique, des facteurs de risque génétiques, des considérations familiales et professionnelles et de la préférence personnelle.

On se questionne actuellement pour savoir si l'autogreffe doit nécessairement faire partie du traitement de première intention ou s'il est possible de la proposer à titre optionnel lors de la première rechute ou plus tard. Les résultats de trois essais cliniques définitifs de phase III qui permettront de répondre à cette question sont attendus pour 2015 et 2016. Récemment, les données issues d'une étude de phase II de l'IFM portant sur l'induction par VRD suivie d'un traitement à haute dose d'emblée avec autogreffe de cellules souches, d'une consolidation par VRD et d'une année de traitement d'entretien par Revlimid, a montré une augmentation supplémentaire de 20 % de l'ampleur de la réponse après la greffe par rapport à celle obtenue avec l'induction VRD (Roussel M *et al. JCO* juillet 2014). Compte tenu de ces informations et d'autres portant sur la greffe d'emblée, il est raisonnable, dans l'attente des résultats des essais de phase III, de continuer à réaliser la greffe dans le cadre du traitement de première intention pour les patients éligibles à la greffe.

L'approche du traitement de première intention ou d'induction avant le recueil des cellules souches et le traitement à haute dose avec greffe de cellules souches a évolué considérablement au cours des deux dernières décennies. L'ancien protocole d'induction standard a été remplacé par des protocoles combinés plus efficaces et moins toxiques. Les recommandations de catégorie 1 du NCCN pour le premier traitement des patients éligibles candidats à la greffe comprennent les associations Velcade/dexaméthasone (VD), Velcade/doxorubicine/dexaméthasone (PAD), Velcade/thalidomide/dexaméthasone (VTD) et Revlimid/dexaméthasone (Rd). Le recueil des cellules souches après le traitement par Revlimid et dexaméthasone peut nécessiter l'utilisation d'un facteur de croissance et de cyclophosphamide ou de plérixafor, par opposition au facteur de croissance seul (p. ex. Neupogen®). Les associations cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone (CyBorD), Velcade/Revlimid/dexaméthasone et carfilzomib/Revlimid/dexaméthasone (CRD) sont toutes classées dans la catégorie 2A. D'autres traitements combinés figurent dans la catégorie 2B : la dexaméthasone en monothérapie et les associations Doxil/vincristine/dexaméthasone (DVD) et thalidomide/dexaméthasone (TD). Le consensus de 2015 stipule que les trithérapies sont recommandées pour l'induction avant l'AGSC.

Mises en garde concernant diverses options d'induction

Les trithérapies peuvent produire des réponses rapides et des taux de réponse élevés. Les protocoles contenant Revlimid et de la dexaméthasone sont associés à une augmentation du risque de formation de caillots sanguins (thrombose veineuse profonde ou TVP) et nécessitent un traitement prophylactique par aspirine ou par un autre anticoagulant. La neuropathie constitue un problème fréquent avec les protocoles contenant du thalidomide ou Velcade. Les suppléments tels que les acides aminés L-carnitine et L-glutamine et les vitamines B6 et B12 peuvent offrir un certain effet neuroprotecteur. Un nouveau test ARNm est en cours de développement. Il permettrait d'identifier les patients atteints de myélome et présentant un risque de neuropathie périphérique induite par le bortézomib, ce qui permettrait de guider le choix du traitement à l'avance. Il a été démontré que l'incidence de la neuropathie périphérique avec

Tableau 9. Options de traitement d'induction pour les patients éligibles à la greffe

Trithérapie à base de Velcade

- VCD (CyBorD) (Velcade, Cytoxan, dexaméthasone)
- VRD (RVD) (Velcade, Revlimid, dexaméthasone)
- VTD (Velcade, thalidomide, dexaméthasone)
- PAD (Velcade, Adriamycin, dexaméthasone)

Trithérapie à base de Kyprolis

- KCD (Kyprolis, Cytoxan, dexaméthasone)
- KRD (Kyprolis, Revlimid, dexaméthasone)
- KTD (Kyprolis, thalidomide, dexaméthasone)
- Autre

Velcade est significativement moins élevée lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée que lorsqu'il est administré par intraveineuse. Velcade augmente la sensibilité à l'infection par le virus de l'herpès (zona). Par conséquent, les patients prenant Velcade doivent recevoir un traitement antiviral prophylactique.

L'étude de phase II de l'IFM, à laquelle il est fait référence plus haut et dans laquelle les patients bénéficient d'une induction par VRD, d'une AGSC, d'une consolidation par VRD puis d'un an de traitement d'entretien par Revlimid, est susceptible d'ouvrir la voie à une nouvelle norme de soins pour les patients éligibles à la greffe à l'avenir. À la fin de l'étude, 68 % des patients étaient MRM-négatifs à la cytométrie en flux. Un suivi de 39 mois au moment de la publication a permis de montrer une survie globale de 100 %. Aucun des patients MRM-négatifs n'a rechuté. Ces données constituent un aperçu l'étude de phase III de l'IFM/Diana-Farber, actuellement en cours et dont les résultats devraient être communiqués en 2015 ou en 2016.

Il s'avère difficile de sélectionner le meilleur traitement pour chaque patient. Il est important de tenir compte des risques précoces du traitement, des réponses, de la durée de la rémission, des risques de TVP et de neuropathie, de la commodité et des coûts. La présence de caractéristiques génétiques à haut risque et/ou d'une fonction rénale déjà compromise peut faire pencher le choix vers des associations comprenant Velcade. Une discussion ouverte pour aborder les avantages et les inconvénients est essentielle.

Greffe

Traitement à haute dose (THD) avec autogreffe de cellules souches (AGSC)

- La place de l'autogreffe a été étudiée de manière approfondie, et reste un sujet d'étude dans le cadre du traitement de première intention, de la rechute ou du sauvetage.
- Il a été démontré que le THD avec autogreffe de cellules souches améliore les taux de réponse et la survie chez les patients atteints de myélome. Cependant, cette approche n'est pas curative. Avec l'introduction de traitements combinés s'ajoutant à l'AGSC, certains chercheurs affirment que la survie d'un sous-groupe de patients (« à bon risque ») peut être prolongée et que ceux-ci peuvent atteindre une « guérison fonctionnelle » (définie comme une rémission complète pendant au moins 4 ans).
- Les taux de rémission complète avec le THD utilisé de manière planifiée en première intention peuvent désormais, grâce aux stratégies pré-greffe et postgreffe, s'élever à 90 % ou plus, avec une SSP pouvant atteindre quatre ans.
- Des études sont encore menées afin de déterminer l'existence ou non d'un bénéfice supplémentaire de l'incorporation de l'autogreffe et de déterminer s'il est préférable de la réaliser d'emblée ou lors de la rechute. Les résultats de trois essais cliniques définitifs sont attendus pour l'année prochaine.

Tableau 10. Agents de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	AUTRE DÉNOMINATION	COMMENTAIRES
Agents traditionnels		
melphalan* (M)**	Alkeran® (par voie orale ou IV)	Meilleur agent unique pour le traitement
cyclophosphamide* (C ou CY)**	Cytoxan® (par voie orale ou IV) Bis-chloro-Nitrosourea®	Efficacité similaire au M, mais avec une toxicité GI et GU accrue et des lésions moindres des cellules souches médullaires
prednisone (P)**	Prednisolone® (similaire) (habituellement par voie orale)	Activité instantanée, fonctionne bien avec le M, le C et le B. Non-myélosuppresseur
dexaméthasone (D)**	Decadron® (par voie orale ou IV)	Similaire à la prednisone mais plus puissante ; effets indésirables plus graves
Nouveaux agents		
Doxorubicine pégylée liposomale*	Doxil® (par voie IV)	En association, activité prometteuse, moins toxique que le A
bortézomib (B, V, ou P)**	VELCADE® (par voie IV)	Activité instantanée, utilisé seul ou en association
thalidomide (T)**	Thalomid® (par voie orale)	Activité instantanée, autorisé pour l'utilisation en association, entre autres, avec la dexaméthasone
lénalidomide (R or L)**	Revlimid® (par voie orale)	Activité instantanée, autorisé pour l'utilisation en association, entre autres, avec la dexaméthasone
carfilzomib	Kyprolis® (par voie IV)	Activité instantanée, utilisé seul ou en association
pomalidomide	Pomalyst®/Imnovid® (par voie orale)	Activité instantanée, utilisé seul ou en association
panobinostat	Farydak® (par voie orale)	Autorisé pour l'utilisation en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

*Agents alkylants **Abréviation courante

- Morbidité et mortalité – Grâce au facteur de croissance, aux antibiotiques et aux autres traitements de soutien actuels, la mortalité liée à cette procédure est faible, inférieure à 5 %. La plupart des centres ont recours au melphalan intraveineux à forte dose (200 mg/m²) en tant que protocole préparatoire.

Recommandations actuelles

Le THD avec autogreffe de cellules souches doit être recommandé en première intention pour les patients éligibles atteints d'un myélome symptomatique récemment diagnostiqué.

- a. Le protocole de conditionnement standard est le melphalan 200 mg/m². L'irradiation du corps entier n'est pas recommandée.
- b. La purge des cellules souches n'est pas recommandée, en raison du surcoût engendré et de l'absence de bénéfice clinique supplémentaire.
- c. Il est recommandé d'utiliser des cellules souches périphériques plutôt que des cellules souches médullaires, en raison d'un recueil plus aisé et d'une prise de greffe plus rapide.
- d. Les protocoles prégreffe sont abordés plus haut.

Place de l'autogreffe lors de la première rechute

La connaissance de l'impact de l'attente, avec pour but de pratiquer la greffe lors de rechute, fait partie du processus de décision concernant l'autogreffe. Les données issues de deux essais randomisés français ainsi que d'une étude rétrospective menée par la Mayo Clinic n'ont pas montré de réduction de la survie globale due au report de la greffe à la première rechute. Cependant, aucune de ces études n'a étudié l'impact du traitement d'induction réalisé avec l'association puissante d'un IMiD et d'un inhibiteur du protéasome. Le grand essai randomisé franco-américain comparant le protocole VRD en première intention avec ce même protocole associé à une AGSC, mentionné plus haut et dont on attend les résultats, aidera à déterminer si l'ajout d'un traitement de consolidation à l'AGSC après le meilleur des nouveaux traitements apporte ou non un effet bénéfique supplémentaire. La qualité de vie devient un élément qu'il est important de prendre en compte. D'une part, si l'autogreffe n'est pas pratiquée en tant que stratégie de première intention, un traitement supplémentaire, notamment un traitement d'entretien, s'avère alors généralement

nécessaire, avec la toxicité et les effets indésirables qui y sont associés. D'autre part, l'impact principal de la greffe est différé, ce qui constitue un meilleur choix personnel pour certains patients.

Recueil et conservation des cellules souches en vue d'une utilisation ultérieure

Il existe, dans de nombreux centres, une forte réticence à recueillir des cellules souches sans un plan d'utilisation clair, à savoir généralement une utilisation immédiate. Cette réticence est due aux priorités des protocoles, aux coûts et contraintes liés au recueil et à la conservation des cellules souches, ainsi qu'à de nombreux autres facteurs. Néanmoins, certains patients exigent que l'on recueille leurs cellules souches, bien qu'ils puissent ne pas être enthousiastes à l'idée d'un traitement à haute dose immédiat.

Recommandations actuelles

- a. Le recueil et la conservation des cellules souches en vue d'une utilisation ultérieure sont recommandés après examen individuel de chaque cas.
- b. Il existe des arguments médicaux et scientifiques en faveur d'une conservation de cellules souches en vue d'une utilisation ultérieure.
- c. Retarder la greffe constitue une option thérapeutique viable.
- d. Une seconde greffe lors de la rechute constitue également une option viable, en particulier si la première greffe a été suivie d'une rémission de plus de 2 ans. (*Voir discussion concernant la « double » greffe.*)

Place de la double greffe ou greffe en tandem

- À ce jour, la supériorité de la double greffe ou greffe en tandem par rapport à l'autogreffe simple n'a pas été clairement démontrée.
- Les résultats obtenus avec une greffe en tandem planifiée (traitements totaux 1, 2, 3, 4 et 5 à l'Université de l'Arkansas) sont encourageants. La survie globale médiane était de 68 mois, certains sous-groupes ayant connu une survie encore plus longue. Le traitement total 3, qui inclut Velcade, semble offrir une réponse plus rapide et des taux de réponse supérieurs, bien que les patients présentant des facteurs de risque important (notamment un âge plus avancé, un taux de LDH plus élevé, des anomalies cytogénétiques ou une

maladie plus avancée) ne sont pas susceptibles de connaître un bénéfice aussi important.

- Des études comparatives, dont des études randomisées françaises, montrent un effet bénéfique principalement pour un sous-groupe de patients (qui ne présentent pas une TBRP ou une RC).

Recommandations actuelles

- a. À ce jour, la greffe en tandem planifiée continue de constituer une option lors d'essais cliniques et ne doit être réalisée que dans des centres spécialisés dans cette approche. Il est possible d'envisager la réalisation d'une seconde greffe planifiée chez les patients atteignant une réponse inférieure à une TBRP avec une première greffe.
- b. La réalisation d'une seconde greffe chez un patient ayant bien répondu à une première greffe et rechuté après plus de 2 ans constitue une option utile et viable.
- c. Il est fortement recommandé de garder et conserver suffisamment de cellules souches pour une seconde greffe ou une greffe supplémentaire, si nécessaire.

Place de l'allogreffe

- Malgré les améliorations obtenues au cours des 20 dernières années, la greffe allogénique complète, même avec un donneur familial parfaitement compatible, reste une procédure très risquée dans le cadre de la prise en charge du myélome. Les morbidité et mortalité initiales liées à cette procédure sont élevées. Même dans les centres disposant de la plus grande expérience et dans les meilleures conditions, la mortalité initiale reste de l'ordre d'au moins 15 à 20 %. Dans d'autres centres, une mortalité de 20 à 30 % ou plus élevée encore est fréquemment rapportée. Ce sont généralement les complications pulmonaires qui sont les plus critiques pour les patients atteints de myélome.
- Les avantages potentiels de la greffe allogénique sont le fait que les cellules souches sont exemptes de myélome et qu'il existe un effet greffon contre myélome. Mais, malgré ces facteurs, la guérison à long terme est rare. Le suivi à long terme montre que les rechutes se poursuivent à un taux d'environ 7 % par an. De plus, la maladie du greffon contre l'hôte (GHVD, *graft-versus-host disease*)

constitue un problème continu, nécessitant un traitement et réduisant la qualité de vie.

- L'effet greffon contre myélome peut être stimulé par l'utilisation d'injections de lymphocytes du donneur, avec un bénéfice clinique retrouvé dans certaines séries.
- Un essai coopératif évaluant 710 patients répartis de manière aléatoire et recevant soit une greffe non myéloablative ou « mini » allogreffe soit une auto-greffe en tandem a été présenté lors d'assemblée générale annuelle 2010 de l'ASH (Krishnan *et al.*). Malheureusement, cet essai a démontré de façon plutôt décisive que l'ajout planifié de la mini allogreffe dans le cadre d'une double greffe d'emblée entraînait d'importants risques supplémentaires sans aucun effet bénéfique sur la survie par rapport à l'autogreffe en tandem. Ainsi, il n'est plus recommandé d'envisager cette approche en routine.

Recommandations actuelles

- a. L'allogreffe traditionnelle avec donneur parfaitement compatible est rarement recommandée en première intention en raison des risques trop importants.
- b. La « mini » allogreffe est recommandée uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Un intérêt accru s'est développé concernant l'utilisation d'emblée de l'allogreffe pour les patients à haut risque.
- c. La greffe entre jumeaux monozygotes ou greffe syngénique constitue une option rare et une procédure sûre, apportant de bons résultats. Il est recommandé d'envisager cette possibilité lorsqu'il existe un jumeau monozygote.

Radiothérapie

La radiothérapie est une modalité importante du traitement contre le myélome.

Pour les patients présentant de graves problèmes localisés tels qu'une destruction osseuse, des douleurs intenses et/ou une compression d'un nerf ou de la moelle épinière, l'irradiation localisée peut être extrêmement efficace. Les lésions permanentes causées aux cellules souches médullaires au niveau de la zone de traitement constituent le principal inconvénient de la radiothérapie. De ce fait, les irradiations à champ large touchant de grandes zones de moelle osseuse normale doivent

être évitées. D'une manière générale, la stratégie devrait être de favoriser la chimiothérapie systémique pour contrôler globalement la maladie et de limiter l'utilisation de la radiothérapie aux seules zones présentant des problèmes particuliers.

Traitement d'entretien

Les immunomodulateurs (IMiD) – En 2012, trois essais randomisés et contrôlés contre placebo ont rapporté une prolongation significative de la survie sans progression avec un traitement d'entretien par Revlimid. Deux de ces essais portaient sur le traitement d'entretien postgreffe, alors que le troisième visait à évaluer Revlimid en entretien

après le traitement standard à base de melphalan. L'étude américaine CALGB (McCarthy *et al.*) a conclu que Revlimid à la dose de 10 mg par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours doublait le délai avant progression par rapport au placebo, et ce lorsqu'il est administré à des patients présentant une maladie stable ou un état encore meilleur après avoir bénéficié de melphalan à haute dose et d'une AGSC. Les données issues du suivi de cet essai ont démontré que le traitement d'entretien par Revlimid augmentait également la survie globale. L'étude de l'IFM a permis de montrer que le traitement d'entretien par Revlimid prolonge significativement la survie sans progression, lorsqu'il est administré après l'AGSC en tant que traitement de

Tableau 11. Traitement à haute dose

TYPE DE GREFFE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
Autologue simple	<ul style="list-style-type: none"> • 50 % d'excellentes rémissions • Au moins aussi efficace que le traitement standard en matière de survie globale et plus efficace pour les patients présentant un taux élevé de Sβ2M • Base pour les stratégies visant une vraie rémission ou une guérison à long terme • Les nouveaux protocoles préparatoires peuvent entraîner une vraie rémission complète 	<ul style="list-style-type: none"> • Le schéma de rechute est similaire à celui de la chimiothérapie standard • Plus toxique et coûteuse • Les patients qui tirent profit de manière décisive de la greffe ne sont pas clairement identifiés • Le traitement d'entretien peut être toujours nécessaire/recommandé
Autologue double	<ul style="list-style-type: none"> • La mise à jour en 2002 de données françaises indique un bénéfice en matière de survie pour une sous-population de patients qui ne présentent pas de RC ou de TBRP • Excellents résultats avec la greffe en tandem (<i>voir texte</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • La place de la double greffe par rapport à la greffe simple n'est pas claire • Bien plus toxique et coûteuse que la greffe simple • Aucun bénéfice en matière de survie en cas de RC ou de TBRP après la première greffe
Allogénique traditionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de risque de contamination de la moelle/des cellules souches par le myélome • Possible effet greffon contre myélome permettant de prolonger la rémission 	<ul style="list-style-type: none"> • Même pour les frères et sœurs HLA-identiques, il existe un risque significatif de complications précoces et même de décès (25 à 30 %) • Risque de complications imprévisibles • Limitée aux patients de moins de 55 ans • Plus toxique et plus coûteuse que la greffe autologue
Mini allogreffe	<ul style="list-style-type: none"> • Forme moins toxique d'allogreffe • La chimiothérapie préparatoire est généralement bien tolérée • Entraîne un greffon immunitaire antimyélome 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'administration de chimiothérapie antimyélome • Entraîne encore une maladie du greffon contre l'hôte • Tous les effets bénéfiques ne sont pas clairement identifiés • Risque de mortalité initiale d'environ 17 % • Uniquement recommandée pour les patients atteints de myélome dans le cadre d'essais cliniques
Syngénique	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de risque de contamination par le myélome des cellules greffées • Nettement moins risquée que la greffe allogénique 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'effet greffon contre myélome • Nécessité d'avoir un jumeau monozygote de moins de 55 ans

consolidation, suivi d'un traitement d'entretien par Revlimid à une dose inférieure. Cependant, il n'a pas d'impact sur la survie globale (Attal *et al.*).

Le risque faible mais accru de second cancer vient nuancer les données favorables concernant le traitement d'entretien par Revlimid. Une étude de suivi réalisée par Palumbo (groupe italien) a déterminé que Revlimid en monothérapie n'entraîne pas d'augmentation du risque de second cancer. En revanche, l'association de melphalan et de Revlimid, deux agents ayant un impact sur la moelle osseuse, peut entraîner cette augmentation. Nous attendons les résultats du suivi à long terme des essais portant sur Revlimid en traitement d'entretien ainsi que d'autres essais portant sur le traitement d'entretien avec des agents autorisés et des agents expérimentaux.

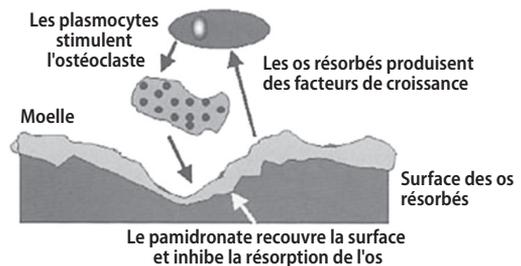
Velcade – Une étude de phase III de HOVON et GMMG comparant le protocole Velcade, Adriamycin et dexaméthasone (PAD) + Velcade en traitement d'entretien au protocole vincristine, Adriamycin, et dexaméthasone (VAD) + thalidomide en traitement d'entretien été publiée en août 2012. Velcade a non seulement amélioré la SSP et la SG, mais son utilisation comme traitement d'entretien administré une semaine sur deux était également bien tolérée et a engendré des réponses supplémentaires. Les résultats initiaux ont également montré des effets bénéfiques chez les patients présentant une délétion 17p, soit un facteur de risque génétique par FISH.

Traitement de soutien

Les bisphosphonates – Les bisphosphonates sont des molécules qui se fixent à la surface des os endommagés des patients atteints de myélome. Cette fixation inhibe la destruction osseuse et peut augmenter les chances que l'os cicatrise et retrouve sa densité et sa force. Une étude randomisée utilisant un bisphosphonate, le pamidronate (Aredia), a montré un effet bénéfique de ce produit chez les patients répondant à la chimiothérapie continue (voir figure 5). Les recommandations 2013 de l'IMWG pour le traitement des maladies osseuses liées au myélome stipulent que le traitement par bisphosphonates doit être envisagé chez tous les patients bénéficiant d'un traitement de première intention contre le myélome, indépendamment de la présence ou non de lésions ostéolytiques à la radiographie classique. D'autres bisphosphonates

sont disponibles, dont le clodronate (Bonefos®), une formulation orale utilisée en Europe pour le traitement des maladies osseuses du myélome, et l'acide zolédronique (Zometa), autorisé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'hypercalcémie et des maladies osseuses. Plusieurs nouveaux traitements destinés à prévenir la perte osseuse liée au myélome font l'objet d'essais cliniques, notamment le dénosumab, un anticorps monoclonal du ligand RANK, le BHQ880, un anticorps monoclonal anti-DKK1, et le sotatercept, une protéine de fusion qui stimule la croissance osseuse.

Figure 5. Mode d'action du pamidronate



Lors de l'assemblée générale annuelle 2010 de l'*American Society of Hematology*, une comparaison randomisée de l'acide zolédronique et du clodronate dans le cadre de l'essai MRC Myeloma IX (Morgan *et al.*) a montré que l'acide zolédronique était plus efficace que le clodronate en ce qui concerne la prévention des événements osseux (SRE, *skeletal-related events*) et entraînait en outre un bénéfice en matière de survie, indépendamment de la réduction des SRE, ce qui appuie l'activité antimyélope de l'acide zolédronique.

Plusieurs problèmes sont apparus concernant l'utilisation chronique de bisphosphonates. Deux de ces problèmes, les lésions rénales et l'ONM, sont abordés dans d'autres publications de l'IMF, telles que *Myelome Minute*, *Myeloma Today* et *Understanding Bisphosphonate Therapy*. Ces deux atteintes restent heureusement relativement rares, mais avoir conscience de ces problèmes potentiels est indispensable à leur prévention. La fonction rénale doit être surveillée avec soin (notamment la créatinine sérique avant chaque dose de traitement), en particulier avec Zometa. Si la créatinine sérique augmente de 0,5 à 1,0 mg/dl, il peut être nécessaire d'ajuster la dose et/ou le schéma d'administration d'Aredia ou de Zometa. Pour Zometa, l'un des ajustements

les plus simples consiste à allonger la durée de perfusion de 15 minutes à 30 voire 45 minutes, ce qui réduit les risques d'insuffisance rénale.

Un exposé de position de l'*American Academy of Oral Medicine* concernant la prise en charge de l'ONM liée aux bisphosphonates (ONMB) a été publié à l'origine dans *The Journal of the American Dental Association* en décembre 2005 et a été mis à jour à plusieurs reprises. La dernière mise à jour a été effectuée en 2014 dans un exposé de position intitulé *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update*. La première recommandation est la prévention de l'ONM d'origine médicamenteuse par des examens dentaires réguliers. En cas de découverte d'un problème, il est fortement recommandé d'adresser le patient à un spécialiste (c'est-à-dire à un chirurgien). Toute intervention chirurgicale lourde portant sur la mâchoire doit être évitée jusqu'à ce qu'une consultation ait eu lieu. De même, les extractions dentaires doivent également être évitées jusqu'à ce qu'une consultation complète

ait été effectuée. Une infection peut nécessiter une antibiothérapie. L'incidence de l'ONM semble avoir considérablement reculé au cours de ces dernières années, et ce grâce à une sensibilisation plus importante à ce problème et une attention plus grande portée à l'hygiène dentaire avant et après le début du traitement par bisphosphonates.

Toutefois, des problèmes supplémentaires ont surgi avec l'utilisation à long terme des bisphosphonates. Bien que les fractures atypiques (sous-trochantériennes) du fémur soient rares, des données établissent un lien entre leur occurrence et l'administration pendant au moins cinq ans d'un traitement par bisphosphonates. En octobre 2010, la FDA a ajouté les fractures sous-trochantériennes du fémur à la rubrique « Précautions et mises en garde » des notices accompagnant tous les bisphosphonates. Deux publications récentes traitent du lien possible entre les bisphosphonates oraux et le cancer de l'œsophage. En utilisant la même base de données, un groupe n'a pas réussi à établir de lien

Tableau 12. Analyses nécessaires à la surveillance des réponses au traitement

Analyses sanguines	<ul style="list-style-type: none"> • Numérations sanguines de routine • Examens biochimiques • Analyses de la fonction hépatique • Mesures de la protéine myéломateuse (<i>électrophorèse des protéines sériques plus immunoglobulines quantitatives</i>) • Test des chaînes légères libres sériques (Freelite®) • Test des chaînes lourdes/légères (Hevylite®) • β_2-microglobuline sérique • Protéine C réactive • Labeling index (LI) du sang périphérique • Taux d'érythropoïétine sérique
Urines	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse urinaire de routine • Recueil des urines de 24 h pour mesure de la protéine totale, électrophorèse et immunoélectrophorèse • Recueil des urines de 24 h pour mesure de la clairance de la créatinine en cas de créatinine sérique élevée
Évaluation osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Étude du squelette par radiographie • IRM et scanner pour les problèmes particuliers • PET scan au FDG du corps entier si le statut de la maladie n'est pas clair • Mesure de la densité osseuse (méthode DEXA) au départ et pour évaluer les effets bénéfiques des bisphosphonates
Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiration et biopsie pour le diagnostic et la surveillance périodique • Tests spéciaux pour évaluer le pronostic en recherchant de potentielles multiples anomalies caryotypiques et FISH (nombre de chromosomes, translocations, délétions, p. ex. FISH 13q-, t[4:14], 1q21, etc.)
Autres analyses (circonstances particulières)	<ul style="list-style-type: none"> • Amylose • Neuropathie • Complications rénales ou infectieuses

(Cardwell *et al.*), tandis que l'autre groupe a signalé un risque accru (Green *et al.*). Ces conclusions doivent faire l'objet d'un examen supplémentaire.

Les recommandations 2013 de l'IMWG stipulent que, pour les patients présentant une RC ou une TBRP, la durée optimale du traitement par bisphosphonates n'est pas clairement définie. Ceux-ci doivent être administrés pendant une période d'au moins 12 mois et pouvant aller jusqu'à 24 mois, la durée du traitement restant à l'appréciation du médecin. Pour les patients qui présentent une maladie active, qui n'ont pas répondu au traitement ou qui présentent une maladie osseuse depuis plus de deux ans, une diminution du traitement peut être envisagée pour atteindre une fréquence de trois mois. Les recommandations les plus récentes portant sur le rôle des bisphosphonates dans le myélome et émises par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Société américaine d'oncologie clinique) (Kyle *et al. JCO* 2007) préconisent de traiter les patients pendant deux ans, puis d'envisager l'arrêt des bisphosphonates chez les patients dont la maladie répond au traitement ou est stable. L'utilisation continue des bisphosphonates doit être laissée à l'appréciation du médecin.

Les antibiotiques – Chez les patients atteints de myélome, les infections représentent un problème fréquent et récurrent. Une stratégie prudente de gestion des infections s'avère nécessaire. Un traitement par antibiotiques doit être instauré immédiatement en cas de suspicion d'une infection active. Mais l'utilisation d'antibiotiques en traitement préventif ou prophylactique d'une infection récurrente reste controversée. Une étude comparative (URCC/ECOG, Vesole *et al.*) présentée au cours de l'assemblée générale annuelle 2010 de l'ASH a conclu que « l'utilisation d'antibiotiques en traitement prophylactique ne diminuait pas le taux d'infections graves (grade > 3 et/ou hospitalisation) ou de toute infection au cours des deux premiers mois du traitement ». Sur la base de cette étude, les auteurs recommandent de ne pas administrer d'antibiotiques au cours des deux premiers mois du traitement, et de les prescrire au cas par cas. L'utilisation continue d'antibiotiques en traitement prophylactique peut accroître le risque d'antibiorésistance, mais elle peut également atténuer le risque de complications liées à une infection récurrente. L'administration de fortes doses de gammaglobulines peut être nécessaire chez les

patients souffrant d'infections récurrentes aiguës et graves. Il peut être utile d'utiliser le GM-CSF pour augmenter la numération leucocytaire afin d'éliminer les complications liées à l'infection. L'utilisation du G-CSF ou du GM-CSF s'avère utile pendant la phase de rétablissement à la suite d'une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches. Le G-CSF et le GM-CSF sont également utilisés pour le recueil des cellules souches.

Les antiviraux – Une augmentation de l'incidence du zona a été observée chez certains groupes de patients atteints de myélome (mais pas d'autres cancers) et traités par Velcade. **Par conséquent, il est préférable d'envisager un traitement antiviral prophylactique en complément du traitement par Velcade. Ainsi, on recommande également l'administration d'antiviraux à des fins prophylactiques aux patients recevant du carfilzomib, un inhibiteur du protéasome de deuxième génération. Les patients atteints de myélome sont avertis qu'ils ne doivent pas recevoir le vaccin contre le zona (Zostavax®), puisqu'il contient un virus vivant représentant un risque important pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli.**

Prise en charge du myélome récidivant ou réfractaire

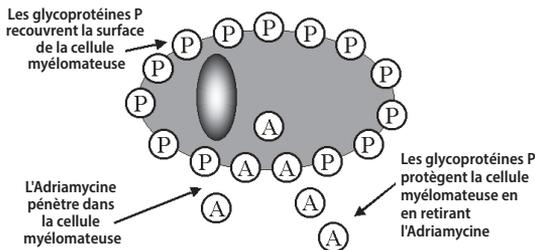
Comme cela est illustré dans la rubrique consacrée à la physiopathologie, un problème fréquemment rencontré dans le myélome est la rechute, qui survient le plus souvent après une rémission de 1 à 3 ans. Bien que le traitement d'entretien puisse être utile pour prolonger la période de rémission initiale, la rechute, qui survient inévitablement, nécessite un nouveau traitement d'induction. La stratégie suivante constitue une stratégie générale pour la prise en charge du myélome récidivant.

Si la rechute survient après une rémission d'au moins 6 mois à 1 an, la première stratégie consiste à envisager de réutiliser le traitement qui a entraîné la première rémission. Les recommandations du NCCN stipulent que « si la rechute survient plus de 6 mois après la fin du traitement de première intention, les patients peuvent être traités à nouveau avec le même protocole. » Environ 50 % des patients connaîtront une deuxième rémission grâce au traitement qui a entraîné la première. Ceci s'applique en particulier aux patients qui se trouvaient

en rémission depuis plus d'un an à la suite de la tentative d'induction initiale. Par exemple, un patient qui a reçu l'association Revlimid/dexaméthasone à faible dose et a été en rémission pendant deux ans peut recevoir à nouveau le traitement Rd. En revanche, si la rémission a duré moins de six mois, un autre traitement sera généralement nécessaire. C'est également le cas si la rechute est survenue après la deuxième ou troisième utilisation du traitement d'induction initial. Dans ce contexte, il est important d'envisager l'ajout d'un troisième médicament au protocole. (voir figure 6).

Figure 6.

Cellules myélomateuses multirésistantes (MR)



Velcade (bortézomib) contre le myélome récidivant – Velcade joue un rôle crucial en tant que base sur laquelle fonder les traitements combinés destinés à traiter la rechute (VR, VRD, VCD, etc.). En août 2014, sur la base de l'essai international de phase II intitulé RETRIEVE, Velcade a été autorisé aux États-Unis pour le second traitement des patients adultes atteints de myélome ayant précédemment répondu au traitement par Velcade et rechuté au moins six mois après la fin de ce traitement.

Kyprolis (carfilzomib) contre le myélome récidivant – Kyprolis a été évalué seul et en tant que médicament central dans des essais portant sur les traitements combinés dans le cadre de la rechute. Il s'est montré sûr et efficace dans des traitements combinés tels que KCyD, KRd, KTD et KCyTD, qui ont tous été présentés à l'assemblée générale annuelle de l'ASH en 2012. Les résultats définitifs de l'essai ASPIRE qui compare les associations Kyprolis/Revlimid/dexaméthasone et Revlimid/dexaméthasone pour le traitement du myélome récidivant ont été présentés à l'assemblée générale annuelle de l'ASH en 2014. Ils démontrent la supériorité de l'association KRd sur l'association Rd. Les premiers résultats de l'essai ENDEAVOR, qui compare les associations Kyprolis/dexaméthasone et

Velcade/dexaméthasone chez les patients atteints de myélome ayant bénéficié d'un à trois traitements antérieurs, ont été publiés en mars 2015. Ils montrent que les patients du bras Kyprolis/dexaméthasone avaient une survie sans progression deux fois supérieure à celles des patients du bras Velcade/dexaméthasone (18,7 contre 9,4 mois). L'analyse finale de cet essai, et d'autres essais en cours portant sur Kyprolis, devront déterminer si les résultats ont été influencés par la dose de Kyprolis utilisée dans l'essai ENDEAVOR, qui est supérieure à la dose autorisée, et par le nombre de patients dans cet essai ayant précédemment reçu Velcade. Les résultats de l'essai portant sur l'association Kyprolis/pomalidomide/dexaméthasone pour le traitement du myélome récidivant/réfractaire n'ont pas encore été publiés, mais les données préliminaires ont montré un taux de réponse globale de 75 % avec une survie sans progression de plus de 17 mois chez des patients lourdement prétraités.

Le pomalidomide a lui aussi montré son intérêt dans le cadre de la rechute dans de nombreux essais portant sur les traitements combinés (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD et KPD). Des informations récentes et encourageantes émises par l'IFM ont été publiées dans *Blood* en février 2015. Elles indiquent que les patients atteints d'un myélome récidivant/réfractaire précoce et présentant des mutations à haut risque, telles que la délétion 17p et/ou la translocation t(4;14), montrent une amélioration de la SSP et de la SG avec l'association pomalidomide/dexaméthasone à faible dose.

Autres options – Il est important de garder à l'esprit que divers protocoles chimiothérapeutiques simples ou combinés sont disponibles pour le traitement du myélome récidivant ou réfractaire. Selon la nature exacte du problème, diverses interventions sont possibles. Par exemple, si la rechute est associée à l'apparition d'une ou deux lésions osseuses, l'irradiation de la zone ou des zones d'infiltration peut constituer une manière satisfaisante de prendre en charge la rechute. En cas de rechute généralisée, la dexaméthasone comme agent unique peut être très utile pour obtenir un contrôle global de la maladie. L'utilisation de la dexaméthasone est intéressante puisqu'elle peut être administrée par voie orale et n'entraîne pas d'effets indésirables importants comme la perte de cheveux ou la diminution des numérations sanguines.

Autre fait important : la rechute à la suite d'un traitement à haute dose avec greffe ressemble, dans de nombreux cas, à une rechute à la suite d'approches plus classiques. Il est possible d'obtenir une deuxième et même parfois une troisième rémission après une greffe de moelle osseuse. Il n'a pas encore été clairement établi si un deuxième traitement à haute dose avec greffe constitue la stratégie la plus appropriée par opposition à d'autres approches. La décision doit être fondée sur des critères propres à chaque patient.

En raison de la rapidité avec laquelle de nouveaux traitements contre le myélome sont mis au point (inhibiteurs du protéasome de deuxième génération, IMiD de troisième génération, anticorps monoclonaux et traitements ciblés), et compte tenu des études portant sur de nouvelles associations d'agents existants et d'agents nouveaux, le traitement dans le cadre d'un essai clinique peut être une option pour les patients en rechute.

Il existe de très nombreux traitements de soutien qui sont cruciaux pour la prise en charge du myélome. Lors du premier diagnostic, il peut être nécessaire de réaliser un certain nombre de procédures d'urgence, notamment une dialyse, une plasmaphérèse, une intervention chirurgicale ou une radiothérapie afin de réduire une pression qui s'exercerait sur un nerf, la moelle osseuse ou tout autre organe essentiel. La prise en charge de la douleur est également essentielle pour le traitement initial des patients atteints de myélome, mais cela peut s'avérer difficile avant le contrôle initial de la maladie. Avec la gamme de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies disponibles, il n'existe pas de raison pour laquelle les patients atteints de myélome devraient subir des douleurs importantes. En raison d'inquiétudes portant sur la dépendance, il peut exister une réticence de la part du patient et/ou du médecin concernant la mise en œuvre de procédures de contrôle total de la douleur. Mais celui-ci doit toujours être la priorité. Une orthèse ou un corset peuvent aider à stabiliser la colonne vertébrale ou d'autres zones, réduisant ainsi les mouvements et les douleurs. La pratique d'un exercice physique modéré est également importante pour retrouver la mobilité et la force osseuse. Elle peut aussi contribuer à la réduction globale de la douleur.

Nouveaux traitements et traitements émergents

La plupart des nouveaux traitements ne sont disponibles que dans le cadre d'essais cliniques. Les différentes phases des essais cliniques sont listées dans le tableau 13. Tout un éventail de nouveaux agents est actuellement testé, notamment des inhibiteurs oraux du protéasome, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC), des stimulateurs des gènes suppresseurs de tumeurs, des agents chimiothérapeutiques et des traitements ciblant les voies spécifiques du myélome. Les patients sont encouragés à vérifier avec leur médecin la disponibilité de nouveaux essais cliniques. Pour toute question ou préoccupation, vous pouvez contacter l'infoline de l'IMF soit par e-mail à l'adresse InfoLine@myeloma.org, soit par téléphone au +1-800-452-CURE (2873), appel gratuit depuis les États-Unis et le Canada ou au +1-818-487-7455 pour les autres pays du monde. La *Myeloma Matrix*, une publication de l'IMF qui dresse la liste de tous les médicaments contre le myélome actuellement en phase d'essai, est disponible en format imprimé (mises à jour régulières) et électronique (mises à jour continues) sur le site internet de l'IMF myeloma.org. Des résumés de qualité portant sur les nouveaux traitements sont présentés dans les rapports de l'IMF issus de l'ASH, l'ASCO, l'EHA et l'IMWG. Il est possible d'obtenir ces résumés en ligne à l'adresse www.myeloma.org ou en appelant l'IMF.

Tableau 13. Phases des essais cliniques

I	Tests précoces réalisés afin d'évaluer la dose, la tolérance et la toxicité chez les patients
II	Tests supplémentaires réalisés afin d'évaluer l'efficacité du traitement à la dose et au schéma d'administration choisis
III	Comparaison du nouveau traitement avec un ou plusieurs traitements antérieurs afin de déterminer si le nouveau traitement est supérieur
IV	Généralement réalisé après l'autorisation du médicament afin d'évaluer le rapport coût-efficacité, l'impact sur la qualité de vie et de réaliser d'autres comparaisons

Références

Pour chaque grande section du livret, la documentation source est fournie sous forme de références plutôt que de notes de bas de page. Au sein des sections, les articles sont listés par auteur dans l'ordre alphabétique.

Général

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

Historique

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 3rd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.
- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*, 2nd edition. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

Épidémiologie

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300

- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6:49-56.

Maladies osseuses

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fennes AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.

- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman, GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barologie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

Anémie

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

Symptômes cliniques

- Pruzanski W, Ogrzylo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

Chromosomes

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART): Consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(3):323-341.

- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

MGUS et myélome asymptomatique

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

Classification et facteurs pronostiques

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and β 2-microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum β 2-microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.
- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum β 2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of β 2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.

- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma -a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

Cytokines et transduction du signal

- Bladé J, Estve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

Critères de réponse

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

Chimiothérapie et radiothérapie

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.

Grefe autologue

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929-936.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.

Maladie réfractaire

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.

- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.
- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: *Leukaemia and Associated Diseases*. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

Grefte syngénique et allogénique

- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensinger WI, Demirel T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

Entretien

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

Traitement de soutien

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.

- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj/c4444.
- Hussein MA, Vronis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.
- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
- Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
- Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
- Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
- Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).
- Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
- Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
- Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
- Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.

Nouveaux traitements

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
- Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
- Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
- Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
- Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
- Dimopoulos MA, Kastiris E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
- Facon T, Mary JY, Hulin C, 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 randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
- Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
- Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.

- Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizsky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R, et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. *ASCO Educational Book* 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.



10 STEPS TO BETTER CARE[®]

UN OUTIL UNIQUE POUR S'INFORMER SUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

L'un des aspects les plus complexes, après l'annonce du diagnostic de myélome multiple (MM), est de découvrir et de comprendre cette maladie peu familière et assez compliquée. Du diagnostic à la survie à long terme, les *10 Steps to Better Care*[®] (10 étapes pour une meilleure prise en charge) vont vous accompagner dans ce cheminement à travers le myélome multiple (MM) :

- 1. Comprendre la situation à laquelle vous faites face.**
Obtenir le bon diagnostic.
- 2. Les tests qu'il vous faut subir.**
- 3. Options de traitement initial.**
- 4. Traitement de support et comment en bénéficier.**
- 5. Greffe : en avez-vous besoin ?**
- 6. Évaluation de la réponse : le traitement est-il efficace ?**
- 7. Consolidation et/ou entretien.**
- 8. Sur la trace du myélome : surveillance sans mystère.**
- 9. Rechute : faut-il changer le traitement ?**
- 10. Nouveaux essais cliniques : comment y avoir accès.**

Visitez le site 10steps.myeloma.org pour avoir une meilleure compréhension de la maladie et du diagnostic et découvrez, au fil des étapes décrites, les tests, les traitements et les soins de soutien les mieux adaptés ainsi que les essais cliniques actuellement disponibles.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vous incite vivement, comme toujours, à discuter en détail de toute question ou préoccupation médicale avec votre médecin. L'IMF est là pour vous apporter les clés permettant de comprendre et de mieux prendre en charge votre myélome multiple. Visitez le site Internet de l'IMF myeloma.org ou composez le numéro de l'IMF +1-800-452-CURE (2873) (États-Unis et Canada) ou +1-818-487-7455 (autres pays du monde), où des spécialistes de l'information formés sont à votre disposition pour répondre à vos questions et préoccupations. L'IMF est là pour vous aider.



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 ÉTATS-UNIS

Téléphone :

+1-800-452-CURE (2873)
(États-Unis et Canada)

+1-818-487-7455
(numéro universel)

Fax : +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org