



International Myomela Workshop (IMW) Kyoto (Japon) du 4 au 7 avril 2013.



Retour sur la journée post IMW – 2013 organisée le 19 avril 2013 sous l'égide de l'Institut Universitaire de Cancérologie (IUC) et de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) avec le soutien institutionnel des laboratoires JANSSEN

Rédigé par Bernard Delcour.

Tout d'abord, je tiens à remercier le Pr Mohamad Mohty qui a permis à l'AF3M d'être présente à cette journée de travail et d'échange entre professeurs et médecins hématologues de langue française, journée qui faisait suite à l'International Myomela Workshop (IMW) tenu à Kyoto (Japon) du 4 au 7 avril.

Une journée de travail dense au cours de laquelle de nombreux sujets ont été abordés et qu'il me revient de vous résumer en quelques lignes et si possible dans un langage accessible par tous.

Après réflexion, et bien que n'étant pas un ancien militaire, j'ai retenu de m'appuyer sur une image à connotation guerrière *« **Combattre le myélome, un combat de tous les jours qui nécessite une expertise de plus en plus pointue, de toujours mieux connaître l'ennemi contre qui les malades du myélome luttent avec l'appui des médecins.** »*

Le décor étant planté, que vous restituer de cette journée :

- **Les services de renseignements sur le Myélome sont de plus en plus efficaces.**

Les recherches récentes en biologie et en génétique ont conduit à mieux connaître les mécanismes de la maladie, qui sont complexes. Ainsi, l'on est capable aujourd'hui de distinguer des sous clones, des miARN (petits fragments d'ARN non codants), des cellules souches cancéreuses ou encore le Céréblon. Je suis bien incapable de vous expliquer dans le détail toutes ces notions très techniques, mais ce que j'ai retenu c'est qu'il est aujourd'hui possible de distinguer des sous-groupes significatifs de malades, d'être plus précis en matière de diagnostic grâce à la prise en compte des différents clones présents chez un même patient, ce qui ne pourra que conduire à envisager des traitements plus individualisés et plus efficaces, notamment pour les malades âgés. Ceci pourra même conduire à mieux appréhender les différentes séquences de traitement. Le myélome apparaît clairement comme une maladie très hétérogène, et l'on

s'achemine rapidement vers des traitements « à la carte » pour optimiser au mieux les résultats pour un patient donné.

- **Les services d'observation, de mesure et notamment d'imagerie sont de plus en plus performants.**

Les outils et techniques disponibles permettent d'accéder à un niveau d'information toujours plus fin. Sans être exhaustif, j'ai noté qu'il était possible aujourd'hui d'identifier une cellule cancéreuse par million, que le « PetScan » (sorte de scanner puissant capable non seulement de voir les images, mais aussi de mesurer le niveau d'activité des cellules malignes) bien qu'il reste à standardiser son utilisation, est un outil prometteur, que cette nouvelle technique devrait à terme permettre d'établir un bilan des lésions osseuses plus précis que celui établi par IRM. Il est très probable aussi, qu'en plus des analyses biologiques (exemple : mesure du pic), ces nouvelles techniques d'imagerie feront partie des bilans d'évaluation et de suivi de la maladie myélomateuse mais il faut rappeler que ces techniques encore en cours d'évaluation dans le myélome, elles ne font pas encore partie de l'arsenal d'évaluation en routine quotidienne.

Et que dire sur les armes (traitements), disponibles et à venir, utilisés pour combattre le myélome.

Durant cette journée cette thématique a été abordée sous différents angles, ont été évoqués les traitements des sujets jeunes et moins jeunes (patients dits âgés), le traitement des rechutes, le fait aussi de traiter de façon préventive les myélomes indolents (non symptomatique).

Ce que j'en ai retenu :

Concernant les sujets atteints d'un myélome indolent

- Des essais en cours montrent qu'il pourrait être envisagé à terme de traiter précocement les malades présentant un haut risque de progression, par un traitement oral ambulatoire, mais ceci ne fait pas encore partie des pratiques courantes car des validations à large échelle sont nécessaires.

Concernant les sujets jeunes :

- Les traitements de référence proposés dans un avenir proche, s'appuieront sur un score pronostic qui prendra en compte trois variables, la nature de la délétion chromosomique mais aussi le niveau d'élévation des LDH et le score ISS 3 (score de gravité du myélome déjà validé depuis quelques années),
- les survies globales réelles des malades jeunes sont aujourd'hui plus importantes que ce que l'on peut lire dans la littérature ou sur internet, même si 5 à 10% des malades restent positionnés à très haut risque, et pour ces malades la question d'un traitement par allogreffe est posée,
- pour les patients jeunes, et cela peut concerner des patients âgés de plus de 65 ans en excellent état général, l'autogreffe en première indication reste préconisée comme l'option numéro UN, car elle permet de repousser la première rechute, par contre et dans

l'attente des résultats d'essais en cours, la question de la double autogreffe reste toujours en débat et doit être discuté au cas par cas,

- l'intérêt d'un traitement de consolidation (2 à 3 cycles de traitement après l'autogreffe) est démontré notamment en terme d'amélioration du taux de réponse, et ce d'autant plus que les médicaments disponibles sont moins toxiques et plus facilement gérables,
- le débat reste ouvert quant à l'intérêt d'un traitement de maintenance, les résultats disponibles des essais en cours ne permettent pas de conclure sur la nécessité ou non d'une maintenance, et la grande majorité des experts ne recommande pas de traitement de maintenance ou d'entretien sur le long terme.

Concernant les sujets âgés :

- Le pourcentage de myélomes avec une cytogénétique défavorable semble très légèrement inférieur chez les sujets dits « âgés et très âgés » avec toutefois une difficulté, celle de trouver un traitement adapté à chaque cas, avec à la clé la nécessité de tenir compte des autres pathologies du patient, car au-delà de l'âge civil, c'est l'ensemble des antécédents et le contexte du patient qui doivent être pris en compte (exemple : traitements en cours, antécédents cardiaques, neurologiques, dénutrition, troubles de l'équilibre, autonomie, isolement social, etc.)
- comme pour les sujets jeunes, et bien que certains malades soient également positionnés comme à haut risque, Il est noté pour les patients âgés une amélioration significative de leurs taux de survie grâce à la prescription courante dorénavant des traitements à base de Thalidomide, Velcade et Revlimid.
- pour les patients âgés l'enjeu majeur est celui de l'optimisation du traitement, c'est à dire trouver le bon traitement et la bonne posologie permettant de générer une toxicité minimale, d'où l'importance de mettre en place une évaluation très méticuleuse au moment du démarrage du traitement, puis un suivi très régulier, notamment en début de traitement car c'est à ce moment-là que les adaptations de dose doivent survenir,
- les résultats des essais cliniques en cours confortent l'apport des traitements existants (MPT et VMP), mais aussi permettront de développer de nouvelles combinaisons de traitement moins toxiques, voire même plus efficaces chez les patients à haut risque,
- le cas des patients très âgés, plus de 80 ans « les vétérans du myélome » a également été évoqué, c'est un sujet complexe, au-delà d'une espérance de vie qui ne peut que diminuer, il est noté chez ces patients que les traitements disponibles sont efficaces, et ces patient doivent être évalués attentivement pour pouvoir bénéficier du traitement le plus adapté.

- **Concernant le traitement de la rechute**, les résultats des essais en cours confirment :

- la pertinence d'un traitement associant Pomalidomide et Dexaméthasone à faible dose est démontrée, ce qui va déboucher rapidement sur une Autorisation de Mise sur le Marché pour le Pomalidomide. Il a été précisé que le Pomalidomide représente un nouvel acteur important dans l'arsenal thérapeutique, a de plus un bon profil de tolérance pour les malades atteints d'une insuffisance rénale, mais bien entendu un suivi plus long est nécessaire pour pouvoir mieux cerner les effets secondaires pouvant survenir à long terme.
- Concernant le Carfilzomib (médicament de la même famille que le bortézomib ou Velcade) il a été mentionné que les essais en cours étaient terminés, une Autorisation Temporaire d'Utilisation est attendue en 2014, que ce médicament peut être à l'origine d'évènements cardiaques s'il est administré à haute dose, toutefois il présente l'avantage de générer moins de toxicité de type neuropathie périphérique, ce qui en théorie permettrait d'envisager des durées de traitement plus longues. Néanmoins, la place exacte de ce médicament dans les schémas thérapeutiques restent à définir.

Enfin il a été évoqué les évaluations en cours concernant de nouvelles classes de médicaments tels que le Elotuzumab, l'ARRY-520, mais également d'autres dérivés de la même famille thérapeutique que le Velcade et qui ont l'avantage de s'administrer par voie orale comme l'Ixazomib (MLN9708) et surtout le Daratumumab, qui pourraient s'avérer être rapidement LA nouvelle molécule du myélome du fait d'un mécanisme d'action très puissant et des résultats préliminaires remarquable.

- **Et enfin que dire sur les dégâts collatéraux « insuffisances rénales », « douleurs osseuses », auxquels de nombreux malades du myélome sont confrontés ?**

Concernant les insuffisances rénales, il a été mentionné que beaucoup de malades du myélome avaient une altération ou une insuffisance rénale au diagnostic, que l'insuffisance rénale est une urgence, qu'au-delà chaque malade du myélome se doit de développer une attitude préventive : boire régulièrement beaucoup d'eau et ce d'autant plus que certaines chimios peuvent avoir un impact sur la fonction rénale.

Pour les malades atteints d'une insuffisance rénale grave nécessitant la mise en place de dialyses (reins artificiel), il a été mentionné le développement de nouvelles techniques de dialyse, beaucoup plus performantes, capable de capter les chaînes légères, la possibilité d'accéder à l'autogreffe, même si cette situation n'est pas toujours idéale en terme de risque.

Concernant les douleurs osseuses, les dernières études en cours ont permis de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à augmenter l'activité ostéoclastique (destruction de l'os) et inhiber l'activité ostéoblastique (construction de l'os). La fonction ostéoblastique reste souvent intrinsèquement altérée dans le myélome, même lorsque le malade est en rémission. Des travaux qui devraient permettre de développer de nouveaux traitements.