

Outils



Revue Médicale Suisse

Revue Médicale Suisse N° -689 publiée le 30/08/2000

TRAITEMENT DES MYÉLOMES RÉFRACTAIRES PAR LA THALIDOMIDE

Article de B. Sautois, F. Scerbo, Y. Beguin et G. Fillet

Le myélome est une pathologie proliférative hématologique pour laquelle des progrès sensibles en terme de survie ont été accomplis suite à l'introduction de la chimiothérapie par melphalan à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. Malheureusement, la vaste majorité des patients rechutera tôt ou tard et l'on se trouvera confronté à une maladie réfractaire. La thalidomide a récemment été utilisée dans ce contexte avec une efficacité prometteuse. Son profil de toxicité, surtout neurologique, reste favorable si les précautions sont prises pour exclure tout risque tératogène. Les succès obtenus chez des patients préalablement lourdement traités incitent à évaluer son intérêt plus précocement dans le décours de la maladie, ce qui fait l'objet d'investigations actuellement.

Le myélome

Le myélome est une prolifération plasmocytaire monoclonale caractérisée par une infiltration de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète qui peut être détectée dans le sang et/ou dans l'urine. Cette affection représente environ 1% de l'ensemble des cancers et environ 10% des cancers hématologiques. Le traitement chimiothérapique du myélome fait appel à diverses associations. Les plus utilisées comprennent toujours un glucocorticoïde (méthylprednisolone ou dexaméthasone) parfois associé à un alcaloïde de la pervenche (vincristine), auxquels sont adjoints un alkylant (melphalan, cyclophosphamide) ou une anthracycline (doxorubicine). Globalement cependant, de telles associations n'apparaissent pas supérieures à la bithérapie standard melphalan-glucocorticoïde.¹ Le taux de rémission complète durable est inférieur à 10% et la survie médiane s'établit à trois ans.

Les progrès les plus significatifs dans le traitement du myélome ont été obtenus grâce à l'introduction de la chimiothérapie à haute dose. L'administration de hautes doses de melphalan avec ou sans irradiation corporelle totale suivie de la réinfusion de cellules souches hématopoïétiques autologues a permis d'obtenir une amélioration du taux de rémission complète (20 à 50%) et de la survie médiane qui atteint cinq ans.^{2,3} Il ne semble malheureusement pas exister de plateau de survie de sorte que l'obtention d'une guérison définitive reste illusoire. La place de l'allogreffe de moelle, dans le traitement du myélome, n'est pas encore clairement définie. Bien qu'elle soit sans doute la seule alternative susceptible de permettre d'obtenir une guérison définitive, la mortalité liée au traitement

réduit ses indications à des cas extrêmement bien sélectionnés.⁴

En dépit de ces résultats encourageants, le nombre de patients qui présenteront une rechute ultérieure est malheureusement très élevé et les possibilités thérapeutiques à ce stade avancé de la maladie sont très réduites.

La thalidomide

La thalidomide possède une activité immuno-modulatrice et anti-inflammatoire dont les mécanismes ne sont pas bien élucidés. Elle inhibe le chimiotactisme des neutrophiles, réduit la capacité phagocytaire des monocytes, réduit la production de superoxyde, réduit le nombre de lymphocytes T helper et augmente le nombre de lymphocytes T suppresseurs. Une réduction de la production des immunoglobulines a également été rapportée. La thalidomide possède également un effet inhibiteur de l'angiogenèse qui pourrait contribuer à son activité antinéoplasique. Son efficacité a été démontrée dans de nombreuses affections présentant une composante immunologique et/ou inflammatoire. Notamment : l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II), la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHD), le syndrome de Behçet, le lupus érythémateux discoïde, le prurigo actinique, les ulcérations œsophagiennes ou oropharyngées chez les patients sidéens. Cependant, la neurotoxicité et la tératogénicité ont limité son utilisation aux seuls cas réfractaires aux autres traitements standards. En Belgique, elle ne peut être délivrée, sous conditions, que chez des patients souffrant d'affections dermatologiques ou de maladie du greffon contre l'hôte et, pour le myélome multiple, dans le cadre d'un protocole d'essai clinique. Les principaux effets secondaires sont d'ordre hématologique avec une neutropénie modérée, cardiovasculaire avec œdème des membres inférieurs, rare œdème des membres supérieurs, bradycardie ou hypotension, neurologique avec somnolence fréquente, troubles de l'humeur et, surtout, neuropathies périphériques chez 10 à 50% des patients. Une légère constipation peut être observée ainsi que du prurit, une alopecie, une sécheresse cutanée et des réactions d'hypersensibilité. La survenue, à la fin des années 50, d'environ 12 000 naissances porteuses d'anomalies, surtout de type phocomélie, a démontré la tératogénicité majeure de la thalidomide, une dose unique pouvant être suffisante pour affecter l'embryogenèse.

La thalidomide dans le myélome

Les études menées sur les tumeurs solides ont indiqué que le développement tumoral est souvent associé à une néovascularisation et que l'administration de médicaments inhibant l'angiogenèse induit une régression tumorale.⁵⁻⁸ L'examen de biopsies osseuses de patients souffrant de myélome multiple a révélé une augmentation de la densité des microvaisseaux, reflet de l'angiogenèse tumorale. L'importance de cette angiogenèse est associée à un pronostic médiocre.⁹ La thalidomide possède des propriétés d'inhibition de l'angiogenèse¹⁰ et, à ce titre, a été utilisée dans plusieurs études pilotes, seule ou en association avec de la chimiothérapie chez des patients souffrant de myélome multiple en rechute. La série la plus importante a été rapportée dans le *New England Journal of Medicine* par Singhal et coll. qui ont traité quatre-vingt-quatre patients souffrant de myélome réfractaire dont 90% d'entre eux rechutaient après un traitement chimiothérapique à haute dose.¹¹ Ces patients ont reçu comme seul traitement, la thalidomide à une dose initiale de 200 mg/j, si possible augmentée de 200 mg/j tous les quinze jours pour atteindre une dose maximale de 800 mg/j. Une rémission complète a été observée chez deux patients, six patients ont présenté une réduction de plus de 90% de la

paraprotéine, six patients ont eu une réponse d'au moins 75%, sept patients une réponse d'au moins 50% et six patients une réponse de 25%, soit un taux de réponses global (complètes plus partielles) de 32%. La réponse a le plus souvent été obtenue dans les deux premiers mois de traitement et peut parfois être spectaculaire comme nous avons pu nous-mêmes l'observer (fig. 1). Les effets secondaires ont été peu importants, essentiellement sous forme de constipation, faiblesse, fatigue ou somnolence. Moins de 10% des patients ont présenté des effets secondaires plus sévères. La survie à douze mois de l'ensemble de cette population, estimée par Kaplan-Meier, est de l'ordre de 58%, ce qui est très encourageant. Dans cette étude, l'analyse des échantillons de biopsie osseuse n'a pas permis de mettre en évidence une réduction de la microvascularisation chez les patients répondeurs suggérant que l'inhibition de l'angiogenèse n'est pas le principal mécanisme d'action de la thalidomide. A ce jour, celui-ci reste inconnu. Plusieurs mécanismes potentiels ont été évoqués tels que : inhibition de la croissance et de la survie des cellules myélomateuses, modulation de l'adhésion des cellules myélomateuses au stroma médullaire, modulation de la production de cytokines, inhibition de l'angiogenèse ou génération d'une réponse immune de type Th1 avec sécrétion d'interféron γ et d'interleukine 2.¹²

Le schéma et la posologie les plus appropriés restent cependant à définir et l'on ignore s'il existe une relation dose-réponse.

Dans l'avenir, la place de la thalidomide dans le traitement du myélome devra être réévaluée et plusieurs équipes s'attachent à démontrer son intérêt dans les phases plus précoces du traitement, le plus souvent en association avec d'autres substances antitumorales.¹³

W

Auteur(s) : B. Sautois, F. Scerbo, Y. Beguin et G. Fillet

Contact de(s) l'auteur(s) : Adresse de l'auteur : Drs Briec Sautois, Franca Scerbo, Yves Beguin et Pr Georges Fillet Service d'hématologie et d'oncologie médicale CHU Sart Tilman 4000 Liège Belgique

Bibliographie : BIBLIOGRAPHIE 1 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. 2 Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma : A report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995 ; 85 : 3077-85. 3 Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe français du myélome. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 91-7. 4 Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma : A retrospective case-matched study from the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 1996 ; 88 : 4711-8. 5 Fife K, Howard MR, Gracie F, Phillips RH, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *Int J STD AIDS* 1998 ; 9 : 751-5. 6 Kotoh T, Dhar DK, Masunaga R, et al. Antiangiogenic therapy of human esophageal cancers with thalidomide in nude mice. *Surgery* 1999 ; 125 : 536-44. 7 Soler RA, Howard M, Brink NS, Gibb D, Tedder RS, Nadal D. Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma during therapy with thalidomide. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 501-3. 8 Verheul HM, Panigrahy D, Yuan J, D'Amato RJ. Combination oral antiangiogenic therapy with thalidomide and sulindac inhibits tumour growth in rabbits. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 114-8. 9 Munshi N, Wilson CS, Penn J, et al. Angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma : Poor prognosis with increased microvessel density (MVD) in bone marrow biopsies. *Blood* 1998 ; 92 (Suppl. 1) : 98a. 10 D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 4082-5. 11 Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1565-71. 12 Raje N, Anderson K. Thalidomide-a revival story. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1606-9. 13 Munshi N, Desikan KR, Anaissie E, et al. Peripheral blood stem cell collection (PBSC) after CAD + G-CSF as part of total therapy II in newly diagnosed multiple myeloma (MM) : Influence of thalidomide (thal) administration. *Blood* 1999 ; 94 (Suppl. 1) : 578a.

Mots-clef :

Numéro de revue : -689

Numéro d'article : 20713

[>Retour en haut de page<](#)