

LE MYÉLOME MULTIPLE :

UN TOUR D'HORIZON DES NOUVEAUTÉS DANS SA BIOLOGIE ET SON TRAITEMENT

VRANCKEN L (1, 2), LEJEUNE M (2), PIROTTE M (1, 2), DURAY E (2), KÖSE M (2),
BEGUIN Y (1, 2), CAERS J (1, 2)

RÉSUMÉ : Deuxième pathologie hématologique la plus fréquente, le myélome multiple est une maladie plasmocytaire qui reste actuellement incurable. Pourtant, tous les jours, des progrès sont effectués au niveau de la compréhension de sa physiopathologie et de l'élaboration de stratégies de traitement. Vu son caractère de plus en plus répandu, surtout chez la personne âgée, nous proposons un tour d'horizon de sa physiopathologie, de ses critères diagnostiques et des grandes lignes de sa prise en charge.

MOTS-CLÉS : *Myélome - Immunothérapie - Traitement - Physiopathologie*

MULTIPLE MYELOMA : AN OVERVIEW OF ADVANCES IN BIOLOGY AND TREATMENT

SUMMARY : Multiple myeloma is the second most common hematological malignancy, characterized by an uncontrollable proliferation of clonal plasma cells. Although progresses in understanding its pathobiology and its treatment are made every day, it remains incurable. Since myeloma is more and more common, especially in the elderly, we would like to propose an overview of its pathobiology, diagnostic criteria and treatment «guidelines».

KEYWORDS : *Myeloma - Immunotherapy - Treatment - Pathobiology*

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par une prolifération incontrôlée de plasmocytes malins dans la moelle, le plus souvent associée à une production d'immunoglobulines (Igs) monoclonales. Il représente environ 1 % de toutes les néoplasies et 10 % des hémopathies malignes. Il touche préférentiellement l'homme, avec un âge moyen au diagnostic compris entre 66 et 70 ans (1). Géographiquement, son incidence et sa prévalence sont les plus fortes dans les pays occidentaux, ce qui est à mettre en relation avec une population vieillissante, des diagnostics plus fréquemment posés et des traitements plus efficaces avec une survie prolongée.

Le MM s'intègre comme un des stades terminaux dans le continuum des dyscrasies plasmocytaires (Figure 1). Rappelons que le MM est nécessairement précédé par ces états dits «précancéreux», le MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, ou GMSI pour Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée) et le sMM (smoldering Multiple Myeloma, ou MMi pour Myélome Multiple indolent). Il se distingue, en outre, par sa complexité génomique ainsi que par une hétérogénéité dans sa présentation clinique et dans sa réponse au traitement.

Même si les avancées thérapeutiques récentes ont révolutionné le traitement du MM, avec notamment l'avènement des inhibiteurs du protéasome (PI), des traitements immunomodulateurs (IMiDs) et des anticorps monoclonaux, il reste incurable et associé à d'importantes comorbidités avec atteintes organiques terminales. Il est important d'en connaître les grands principes dans une Europe vieillissante.

PATHOGENÈSE DU MYÉLOME

Le MM est donc une entité hétérogène qui se construit sur une triade de dérégulations : l'accumulation graduelle de lésions génétiques, l'échappement progressif à la surveillance du système immunitaire et l'évolution continue d'un microenvironnement tumoral de plus en plus permissif. Schématiquement, son développement peut être scindé en deux étapes : 1) les cellules normales progressent vers l'état de MGUS/sMM; et 2) le passage des stades précancéreux vers un cancer symptomatique.

Les altérations géniques menant au développement du MGUS surviennent précocement dans l'ontogenèse des plasmocytes, elles sont dites «primaires». Elles sont relativement bien identifiées, s'opèrent pour la plupart à l'échelle cytogénétique et correspondent soit à des translocations au niveau de gènes codant pour des Igs, soit à des aneuploïdies, soit à une combinaison des deux. Notons que tous les processus de genèse d'une diversité au niveau des gènes des Igs (réarrangements V(D)J, hypermutation somatique,...) impliquent des cassures dans le double brin d'ADN et font ainsi le lit des trans-

(1) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Laboratoire d'Hématologie, GIGA-I³, ULiège, Belgique.

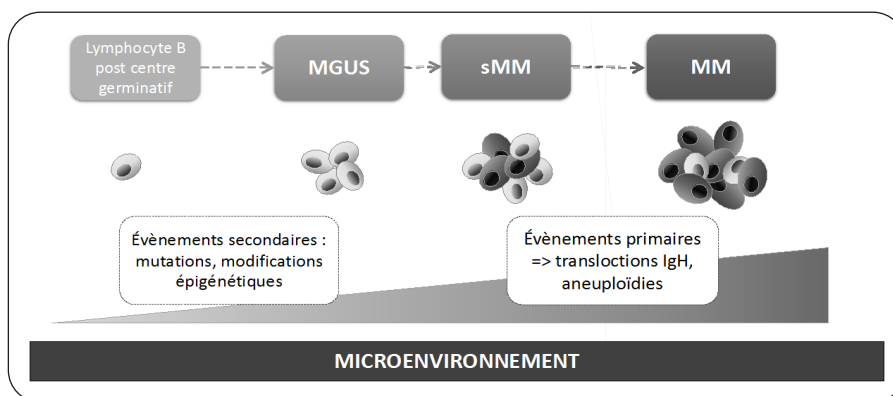


Figure 1. Vue schématique des éléments de la physiopathologie du MM : représentation, au fil de la progression de la maladie, de l'évolution de sous-clones tumoraux, de l'apparition d'événements génétiques primaires puis secondaires, et de l'importance du rôle du microenvironnement.

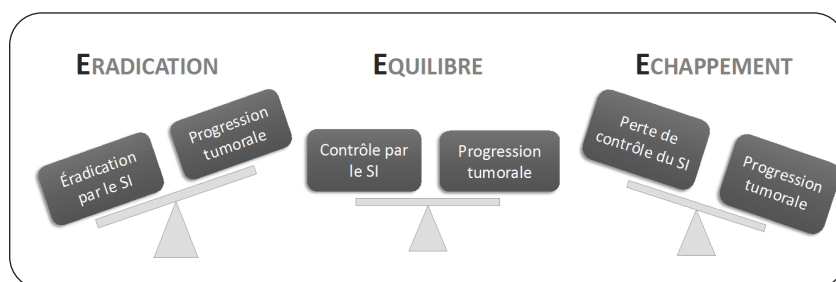


Figure 2. «Cancer immuno-editing»

SI = système immunitaire.

locations chromosomiques (2). Les événements secondaires, moins stéréotypés, consistent en l'accumulation progressive de mutations génétiques ou de modifications épigénétiques, rendant les clones tumoraux de plus en plus délétères et capables de provoquer les perturbations biologiques et/ou les manifestations cliniques caractéristiques du MM.

Ces modifications génétiques favorisent, par ailleurs, les mécanismes d'immuno-évasion, facilitant davantage la progression tumorale. Le MM est, en effet, un bon exemple de «cancer immuno-editing». Il s'agit d'un concept qui étudie le processus dynamique des interactions entre les cellules cancéreuses et leur environnement immunitaire au fil du développement de la néoplasie. Selon ce concept, la genèse d'un cancer se découpe en trois phases : (i) une première où le système immunitaire (SI) élimine efficacement les cellules cancéreuses, suivie (ii) d'une phase d'équilibre, au cours de laquelle le SI maîtrise les cellules cancéreuses, mais parallèlement exerce une pression de sélection entraînant l'émergence de clones résistants, et enfin (iii) une phase d'échappement (Figure 2). Initialement, le système immunitaire élimine efficacement les plasmocytes malins. Ensuite, il ne parvient plus qu'à les maintenir à l'état dormant, sans répercussions fonctionnelles (MGUS/sMM). Finalement, un «effondrement» de la barrière immunitaire anti-myéломateuse est observé, avec un échappement des cellules tumorales (3).

En plus de favoriser le développement et la résistance des cellules tumorales, cette baisse d'immunité rend les patients plus vulnérables aux infections par altération des mécanismes de l'immunité cellulaire. De ce fait, ils répondent également moins bien à la vaccination.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'on retrouve, au sein des tumeurs, une hétérogénéité clonale (4). Cette hétérogénéité est déjà présente au stade de MGUS/sMM. La progression vers le MM serait portée par certains «sous-clones» rendus plus agressifs par des mutations, avec une sélection progressive, Darwinienne, des clones les plus résistants. L'existence de populations clonales plus robustes expliquerait également la résistance à certains traitements et le fait que, malgré le développement de nouvelles cibles thérapeutiques, les patients finissent toujours par rechuter (4) (Figure 3).

Enfin, il faut avoir conscience de l'importance du rôle des interactions entre le microenvironnement médullaire - à la fois son contingent cellulaire et non cellulaire - et les cellules tumorales, qui fonctionnent en symbiose. Il a, en effet, été démontré que les différents acteurs du microenvironnement ont le pouvoir de supporter la croissance et d'augmenter les capacités de migration et de résistance aux traitements des cellules tumorales (5). Ces interactions sont, actuellement, prises pour cibles dans le développement de nouveaux médicaments.

Figure 3. Evolution des sous-clones tumoraux. Représentation, au fil de la progression de la maladie, de l'évolution des sous-clones tumoraux.

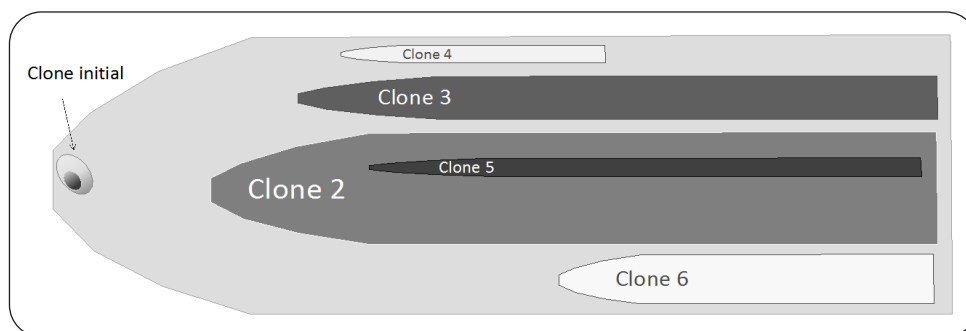
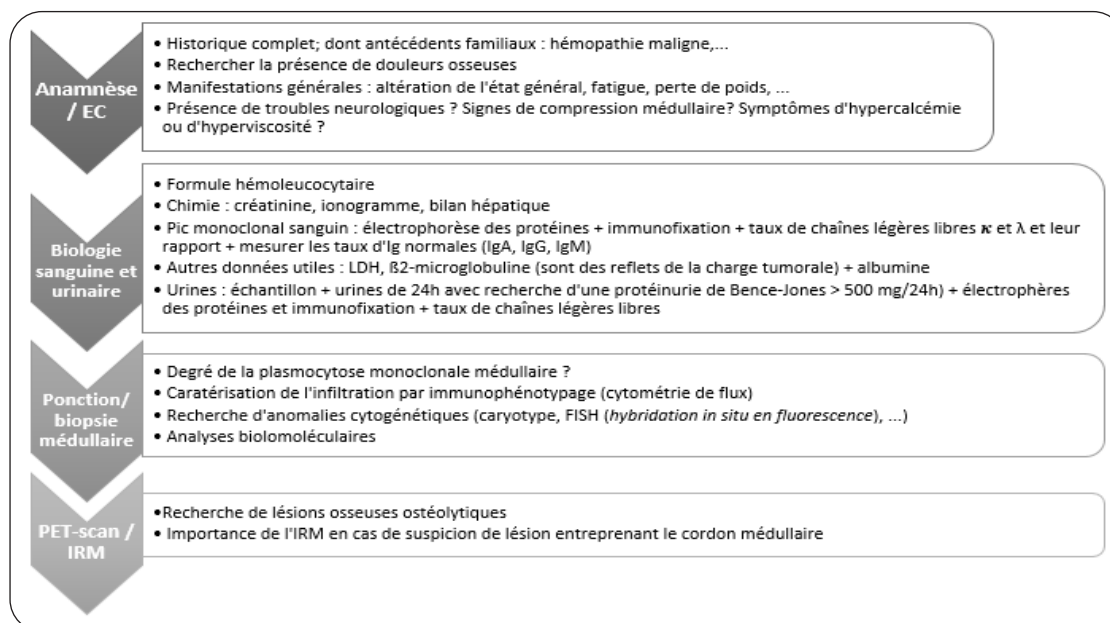


Figure 4. Work-up diagnostic en cas de suspicion de MM : le bilan initial comprend une évaluation clinique et anamnétique complète, une biologie sanguine et urinaire et une imagerie à la recherche de lésions ostéolytiques. On peut alors réaliser un PET-scan et/ou une IRM. La ponction-biopsie médullaire est indispensable pour poser le diagnostic.



DIAGNOSTIC

Sur le plan clinico-biologique, les manifestations qui doivent faire évoquer un MM sont reprises sous l'acronyme CRAB: hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et douleurs osseuses (Bone). En ordre de fréquence au moment du diagnostic, l'acronyme est inversé : atteinte osseuse dans 80 % des cas > anémie (73 %) > néphropathie tubulo-interstitielle (30 %) > hypercalcémie (28 %).

Un MM peut également être suspecté suite à la mise en évidence fortuite d'un pic monoclonal sanguin ou urinaire à la biologie, ou sur base de ses «épiphénomènes» : diminution

des défenses immunitaires (immunoparésie) et manifestations liées à l'hypergammaglobulinémie (hyperviscosité,...).

Le bilan initial est repris dans la **Figure 4**. Les critères diagnostiques du MM reconnus actuellement ont été établis en 2014 par l'«International Myeloma Working Group» (IMWG) (6) et permettent de le distinguer de ses états précancéreux (**Tableau I**). Ces distinctions sont impératives car la prise en charge des deux états est totalement différente. En effet, les patients avec un MGUS ou un sMM doivent être régulièrement surveillés alors que les patients symptomatiques doivent être traités rapidement.

Tableau I. Critères diagnostiques du myélome multiple (MM) et distinction avec ses états précancéreux, le MGUS et le sMM.

	MGUS	sMM	MM
Épidémiologie	- Prévalence : 3 % > 50 ans (~ 6 % chez les Afro-Américains) - Le risque de progression vers un MM est ± 1 % par an	- Le risque de progression vers un MM est de ± 10 % par an pendant les 5 premières années	- > 1 % de tous les cancers - 13 % des hémopathies malignes - Touche surtout l'homme entre 65 et 70 ans
Définition	Tous les critères ci-dessous doivent être remplis*	Sa définition correspond à l'absence de critères de MGUS ou de MM.	Cf. critères de définition du MM
Pic monoclonal sérique	< 30 g/l	≥ 30 g/l	Pas de valeur seuil
Plasmocytose médullaire monoclonale	< 10 %	10-60 %	≥ 10 % OU plasmocytome extramédullaire
Symptômes	Absence de critères CRAB	Absence d'atteinte organique potentiellement liée au myélome, d'amyloïdose ou de maladie à dépôts de chaînes légères.	Présence d'un critère de définition du myélome*
Prise en charge	Pas de traitement requis, surveillance simple	Pas de traitement requis, surveillance simple.	Traitement requis

(* Critères de définition du MM :

1. Évidence d'une ou plusieurs atteinte(s) organique(s) attribuable(s) aux plasmocytes tumoraux : CRAB :

- Hypercalcémie ≥ 2,75 mmol/l;
- Insuffisance rénale avec un taux de créatinine > 2 mg/dl;
- Anémie avec un taux d'hémoglobine < 10 g/dl;
- Atteinte osseuse (Bone) avec présence d'au moins une lésion ostéolytique documentée.

2. ≥ 1 biomarqueur de malignité :

- Plasmocytose médullaire clonale ≥ 60 %;
- Rapport de chaînes légères libres impliquées / non impliquées ≥ 100;
- Plus d'une lésion focale à l'IRM (de diamètre supérieur à 5 mm) ou au PET-scan.

→ Ces marqueurs sont associés à un risque de progression vers un MM actif > 80 % à 2 ans et justifient donc l'instauration d'un traitement.

ÉVALUATION DU RISQUE ET PRONOSTIC

Comme nous l'avons déjà évoqué, le MM est une pathologie très hétérogène et peut se comporter plus ou moins agressivement. Il n'est, par ailleurs, pas aisé de prédire quels patients MGUS/sMM sont à risque de progression. Différents scores ont été élaborés pour aider à nous orienter dans la prise en charge des patients.

Pour le pronostic, l'index pronostique international ISS révisé (revu en 2015 par l'IMWG) est calculé. Il tient compte de paramètres biologiques (β 2-microglobuline, LDH) et d'anomalies chromosomiques afin de classer les patients en trois groupes : à haut risque (survie globale à 5 ans de 40 %), risque intermédiaire (62 %) et risque standard (82 %) (7). Cette classification entrera en compte lors du choix du traitement.

TRAITEMENTS : PRINCIPES GÉNÉRAUX

Le pronostic du MM s'est drastiquement amélioré ces dernières années grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de

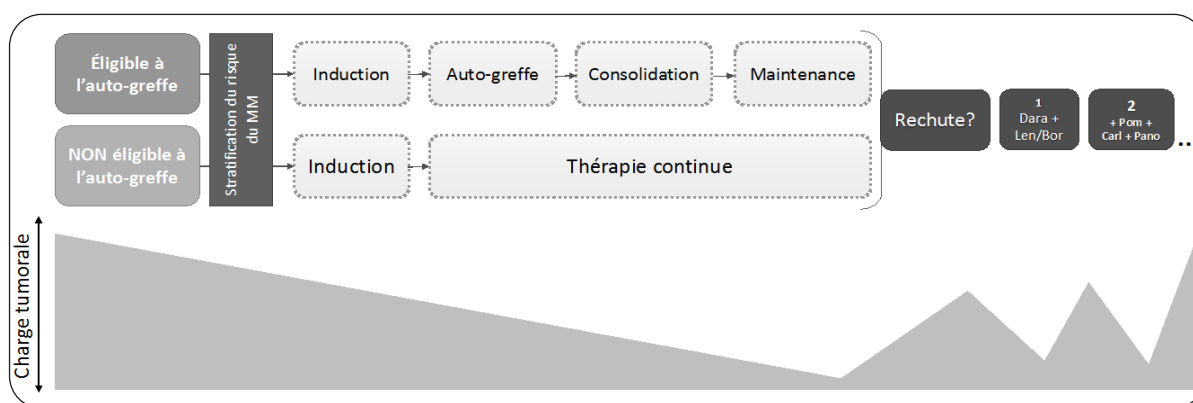
la maladie, ce qui a permis le développement d'un nouvel arsenal thérapeutique et une véritable révolution de sa prise en charge. En effet, la survie moyenne au début des années 2000, avant l'avènement des inhibiteurs du protéasome (PI) et des immunomodulateurs (IMiDs), était de 3 ans; aujourd'hui elle est supérieure à 10 ans (8).

De nombreuses directives quant au choix du traitement adéquat sont disponibles (9) et nous n'énoncerons ici que les grandes lignes de la prise en charge. En pratique, tout patient symptomatique ou présentant des biomarqueurs d'agressivité doit être traité.

Des associations thérapeutiques (en bi- ou trithérapie) sont souvent employées afin de renforcer la pression sélective sur les différents sous-clones. Le choix des molécules est effectué sur base de facteurs propres aux patients (comorbidités, antécédents,...) et de facteurs propres au type de myélome (catégorie de risque, particularités cytogénétiques,...).

TRAITEMENT INITIAL

La première ligne de traitement dépend de l'éligibilité du patient à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Figure 5). Celle-ci

Figure 5. Vue schématique du traitement de première ligne et de la rechute.

Dara = daratumumab; Len = légalidomide; Bor = Bortézomib; Pom = pomalidomide; Carl = carfizomib; Pano = panobinostat.

est tributaire d'un âge biologique ≤ 70 ans et de l'absence de comorbidités significatives. Les personnes éligibles recevront alors une thérapie d'induction combinant généralement bortézomib, dexaméthasone et thalidomide, ensuite l'autogreffe préparée par hautes doses de melphalan, suivie d'un traitement de maintenance par légalidomide.

Pour les patients inéligibles à la greffe, une trithérapie sera débutée en combinant un inhibiteur de protéasome (PI) ou un immunomodulateur (IMiD) avec des corticostéroïdes et un agent alkylant comme le melphalan (9). Notons, en plus, l'approbation plus récente des anticorps monoclonaux (comme le daratumumab) dans la première ligne de traitement des patients inéligibles à l'autogreffe. Ainsi, les triples associations actuellement recommandées comprennent soit bortézomib / légalidomide / dexaméthasone, soit daratumumab / légalidomide / dexaméthasone, soit encore bortézomib / cyclophosphamide / dexaméthasone.

TRAITEMENT DE LA RECHUTE

Même si les patients répondent bien et durablement à la première ligne de traitement, ils finiront tous par rechuter. Le traitement de la rechute sera établi en tenant compte de facteurs propres au patient, dont ses comorbidités, et de facteurs propres à sa maladie, y compris les molécules déjà reçues en première ligne ainsi que la durée et le degré de réponse à cette première ligne de traitement (10). On passera, au fil des rechutes, à des molécules de génération supérieure, plus puissantes (Figure 4). La deuxième ligne de traitement associe, le plus souvent, un anticorps monoclonal anti-CD38, le daratumumab, à un PI ou un IMiD de première génération : bortézomib ou légalidomide

(selon la sensibilité du patient à ces agents en première ligne).

En cas de rechute ultérieure, on s'orientera vers des associations de traitements de nouvelle génération : un nouvel IMiD (pomalidomide); un nouveau PI (carfizomib ou ixazomib); ou vers des médicaments avec d'autres mécanismes d'action, comme un inhibiteur d'histone désacétylase (panobinostat) (10).

PATIENTS GÉRIATRIQUES

L'augmentation de la prévalence du myélome est associée au vieillissement démographique. En outre, chez les patients âgés, le diagnostic est souvent retardé, les symptômes étant confondus avec des comorbidités, et le risque de toxicité liée aux traitements est plus élevé que chez les patients plus jeunes, indépendamment du stade ISS. Avant d'entamer un éventuel traitement, on réalisera une évaluation gériatrique complète (même si elle est chronophage), afin d'opter pour la meilleure combinaison thérapeutique. Une approche multidisciplinaire est indispensable (11).

TRAITEMENT : DIFFÉRENTES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

Six classes thérapeutiques sont actuellement validées dans la prise en charge du MM : les stéroïdes, les PI, les IMiDs, les agents alkylants, et les anticorps monoclonaux. Ces molécules sont utilisées chez des patients de tous âges; elles peuvent être associées en diverses combinaisons et à des doses variables.

Nous proposons ici de présenter les principales nouvelles classes de médicaments, leurs effets secondaires principaux et d'évoquer les

stratégies thérapeutiques innovantes, particulièrement dans le domaine de l'immunothérapie, qui sont en cours de développement dans le traitement du MM.

LES INHIBITEURS DU PROTÉASOME (PI) : BORTÉZOMIB, CARLFIZOMIB, IXAZOMIB

Ces médicaments agissent en inhibant le protéasome 26S et, ainsi, la dégradation des protéines. Cette inhibition a un impact direct sur plusieurs voies de signalisation intra-cellulaires, dont celle du NF-κB (blocage de son activation en empêchant la dégradation de son facteur inhibiteur, IκB) et de la protéine p53 (augmentation de son activité). Par ailleurs, la clairance des protéines par le protéasome intervient dans le maintien de l'homéostasie des cellules, dont les plasmocytes tumoraux sont particulièrement dépendants puisqu'ils produisent d'importantes quantités d'immunoglobulines. Il a également été démontré que les PI ont un effet sur le microenvironnement tumoral : diminution de l'expression de molécules d'adhésion dans la moelle, inhibition de l'angiogenèse, ...

Les PI provoquent fréquemment des polyneuropathies périphériques qu'il convient de dépister. Ils peuvent également entraîner des réactivations virales, dont le virus varicelle-zona, rendant nécessaire la prophylaxie par acyclovir. Un ajustement posologique en cas de dysfonction organique, en particulier l'insuffisance rénale, est également indiqué.

LES IMMUNOMODULATEURS (IMiDs) : THALIDOMIDE, LÉNALIDOMIDE ET POMALIDOMIDE

Les IMiDs sont de petites molécules qui ont de multiples effets au niveau biologique. Le lénalidomide et le pomalidomide ont un effet cytotoxique direct sur les cellules myélomateuses, par plusieurs mécanismes dont l'inhibition de la voie du NFκB et l'augmentation de l'expression de facteurs pro-apoptotiques. Ils agissent également en modifiant le microenvironnement, en entraînant une diminution de l'expression de molécules d'adhésion et une diminution de la production d'IL-6 (8).

Il y a, avec les IMiDs, un risque nettement augmenté de développer des thromboses, aussi bien dans les territoires artériels que veineux, imposant le maintien d'une thromboprophylaxie pendant toute la durée du traitement. De plus, ces molécules sont fortement tératogènes.

IMMUNOTHÉRAPIE : ANTICORPS MONOCLONAUX

L'immunothérapie est en plein essor, et est, à son tour, en train de transformer la prise en charge du MM, en agissant à différents niveaux pour restaurer et renforcer les propres défenses anti-tumorales du patient.

La stratégie la plus répandue actuellement est l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes tumoraux spécifiquement exprimés par les cellules myélomateuses : le CD38 (daratumumab, isatuximab) et le SLAMF7 (élotuzumab). Ils permettent de recruter les cellules de l'immunité innée et adaptative pour détruire les cellules tumorales. Le daratumumab et l'élotuzumab ont tous les deux été approuvés par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) dans le traitement de première ligne et de la rechute du MM.

D'autres stratégies intéressantes d'immunothérapies sont en cours de développement, comme l'association d'anticorps monoclonaux à des molécules cytotoxiques. De multiples agents sont à l'étude et l'exemple du bélantamab-mafodotine peut être cité : une association entre un anticorps ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) conjugué à de l'aurostatine, une immunotoxine. Il vient d'être approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement de certaines formes réfractaires de MM. On citera également les «BiTEs», des anticorps bispécifiques, qui ciblent à la fois un antigène des cellules tumorales et un «adjuvant», comme le CD3 des lymphocytes T, facilitant ainsi la lyse cellulaire (12).

Enfin, les stratégies impliquant les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) doivent être évoquées. Il s'agit d'une technique innovante qui emploie des lymphocytes T génétiquement modifiés par des technologies d'ingénierie cellulaire et dotés d'un récepteur spécifique qui reconnaît les plasmocytes tumoraux. Ils sont à l'essai dans plusieurs études cliniques dont les résultats sont prometteurs (12).

TRAITEMENTS SUPPORTIFS

Une part significative du traitement du myélome consiste en la prévention de ses complications et des complications liées au traitement. Nous citerons, entre autres, l'administration d'érythropoïétine (EPO) en cas d'anémie sévère symptomatique, l'emploi de bisphosphonates en cas de lésions osseuses ou quand il y a un risque de fractures pathologiques. Nous veille-

rons d'ailleurs à instaurer une supplémentation vitamino-calcique adéquate. La douleur doit aussi être traitée efficacement, allant jusqu'à des séances de radiothérapie à titre antalgique. Il est important d'insister sur le respect des mesures de néphroprotection et sur l'adaptation régulière des posologies des différents médicaments. Enfin, l'apparition de complications liées au traitement sera surveillée et traitée adéquatement : antiépileptiques en cas de douleurs neuropathiques, thromboprophylaxie, prophylaxie infectieuse,...

CONCLUSION

Le myélome est une hémopathie maligne relativement fréquente, de plus en plus chronique, dont l'incidence va continuer d'augmenter. Nous sommes entrés dans une nouvelle ère de compréhension de sa physiopathologie et nous pouvons appréhender, de mieux en mieux, son hétérogénéité et sa complexité génétique pour mettre cette connaissance au profit du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En combinant des signatures génomiques et les facteurs propres aux patients, nous serons bientôt capables d'ériger des stratégies de traitement plus ciblées et visant concomitamment à restaurer les défenses anti-tumorales.

Malheureusement, le MM reste actuellement une pathologie incurable et une approche multidisciplinaire est indispensable pour la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol* 2016;**43**:676-81.
2. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012;**12**:335-48.
3. Nakamura K, Smyth MJ, Martinet L. Cancer immunoediting and immune dysregulation in multiple myeloma. *Blood* 2020;**136**:2731-40.
4. Dutta AK, Fink JL, Grady JP, et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia* 2019;**33**:457-68.
5. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;**364**:1046-60.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;**15**:e538-e548.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015;**33**:2863-9.
8. Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs* 2017;**77**:505-20.
9. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;**18**:1685-1717.
10. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 2017;**130**:963-73.
11. Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and challenges in the management of multiple myeloma in the very old: future treatment prospects. *Front Med* 2021;**8**:612696.
12. Yamamoto L, Amodio N, Gulla A, Anderson KC. Harnessing the immune system against multiple myeloma: challenges and opportunities. *Front Oncol* 2021;**10**:606368.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Vrancken, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

Email : Louise.vrancken@chuliege.be