

## COMMUNICATION

### **Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ?**

MOTS-CLÉS : MYÉLOME MULTIPLE. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. THÉRAPIE. IMMUNOTHÉRAPIE

#### *Is curing myeloma feasible in the near future?*

KEY-WORDS : MULTIPLE MYELOMA. THERAPY. DRUG THERAPY. IMMUNOTHERAPY

Thierry FACON \*

**L'auteur déclare des liens d'intérêt avec les compagnies pharmaceutiques Celgene, Janssen, Takeda, Amgen, Karyopharm**

#### RÉSUMÉ

*Le myélome multiple est-il toujours une maladie incurable, et si oui, pour combien de temps encore ? C'est à cette question complexe que nous allons tenter d'apporter quelques éléments de réponse. Depuis le début des années 2000, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette hémopathie s'est significativement améliorée, les critères de réponse au traitement se sont affinés, en lien notamment avec les progrès de l'imagerie médicale et l'évaluation de la maladie résiduelle après traitement, et surtout bien des médicaments innovants sont apparus, qui laissent entrevoir pour certains patients la perspective d'une maladie contrôlée sur le long terme, avec peut être un espoir de guérison.*

#### SUMMARY

*Should myeloma still be considered incurable? If such is the case, for how long will it remain an inexorably fatal disease? These are the difficult questions we hereby intend to address. Since the early 2000, a better understanding of the pathophysiological mechanisms of this*

---

\* Service d'hématologie, CHU de Lille, 2, avenue Oscar Lambret — 59037 Lille Cedex

Tirés à part : Professeur Thierry FACON, même adresse postale ; e-mail : thierry.facon@chru-lille.fr  
Article reçu le 11 avril 2018, accepté le 23 avril 2018

*blood cancer, refined response criteria, progress in imaging techniques, assessment of minimal residual disease, and novel innovative treatment approaches have led to considerable progress in disease control, and potentially cure in the future.*

## **Historique du traitement**

Les premiers médicaments utilisés dans l'ère moderne, à partir des années 1960, ont été les agents alkylants, cyclophosphamide et melphalan, les glucocorticoïdes puis les anthracyclines, avec un bénéfice modeste sur la survie des patients, la médiane de survie étant d'environ 3 ans jusqu'au début des années 1980 [1].

L'avancée thérapeutique des années 1980 est sans conteste le recours au melphalan à forte dose, à l'initiative de Terry Mc Elwain ; considérant qu'il s'agissait du médicament le plus actif, il décidait alors d'en augmenter résolument la dose à 140mg/m<sup>2</sup>, rapprochant ainsi le traitement du myélome, tout au moins celui de ses patients les plus jeunes, de celui des leucémies aiguës, au prix d'une toxicité hématologique importante [2].

À partir de la deuxième moitié des années 1980 s'est ensuite développée, comme dans d'autres hémopathies malignes, la chimiothérapie intensive supportée par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, initialement de moelle osseuse puis issues du sang périphérique (ACSP). La chimiothérapie intensive, dite « myélo-ablative », avec le melphalan à la posologie de 200mg/m<sup>2</sup>, supportée par une ACSP reste à ce jour un standard de traitement pour les patients nouvellement diagnostiqués d'âge inférieur à 65-70 ans [3, 5].

C'est à la fin des années 1990 que s'ouvre la période des « traitements innovants » du myélome avec, de façon paradoxale et plus qu'inattendue... le thalidomide. Son histoire est tristement célèbre, son retour pour traiter le myélome dû à Bart Barlogie de l'Université d'Arkansas. Sa communication au Congrès de la Société Américaine d'Hématologie de décembre 1998 reste un tournant dans l'histoire thérapeutique du myélome. L'étude princeps ne fait pas suite à une longue et rationnelle étude pré-clinique ; elle trouve son origine, semble-t-il, dans la recherche d'un traitement anti-angiogénique du myélome, et le thalidomide est bien anti-angiogénique, en même temps qu'immuno-modulateur et anti inflammatoire. Le reste est affaire d'observation clinique ; 30 % des patients présentant une maladie en phase avancée obtiennent une réponse, c'est un résultat cliniquement très significatif qui va modifier les pratiques et donner une nouvelle impulsion à la recherche [6]. Le thalidomide sera approuvé en traitement initial du myélome en 2008 et reste aujourd'hui prescrit à de nombreux patients [7].

## **De l'année 2000 à nos jours ; une dynamique soutenue de progrès thérapeutique**

### ***1. La famille des Immuno-modulateurs***

Le nouveau départ du thalidomide était improbable et le fait d'une recherche clinique inspirée mais il a suscité en retour une recherche biologique attentive visant

à comprendre les mécanismes d'action du médicament, ses effets directs sur les cellules plasmocytaires malignes, son impact sur l'environnement médullaire et ses effets anti-angiogéniques et immuno-modulateurs variés. Ce modèle s'appliquera dès lors à toutes les molécules innovantes.

Aussitôt établie l'efficacité du thalidomide, la recherche s'est attachée à synthétiser des dérivés plus actifs et mieux tolérés, en particulier avec une moindre toxicité neurologique. C'est ainsi que seront approuvés successivement le lénalidomide [8, 9] puis le pomalidomide [10], utilisés aujourd'hui quotidiennement dans nos hôpitaux. Ils constituent ce qu'il est convenu d'appeler la deuxième génération des immuno-modulateurs (correspondant à l'acronyme ImiDs, pour « immunomodulatory drugs », des anglo-saxons), alors même que la troisième génération est en préparation.

## **2. La famille des Inhibiteurs du Protéasome**

À l'inverse de la précédente, elle ne doit rien au hasard. Elle est une heureuse retombée médicale d'une recherche dont la première publication, dans une relative indifférence, remonte à 1980, et qui vaudra finalement à Avram Hershko, Aaron Ciechanover et Irvine Rose le prix Nobel de Chimie 2004 pour leurs travaux sur « l'ubiquitinylation des protéines et de son rôle dans la protéolyse intracellulaire ». C'est à terme la description du système « ubiquitine-protéasome » dans lequel l'ubiquitine est « l'étiquette de la mort » et le protéasome une protéase géante à nombreux substrats. Les cellules plasmocytaires malignes, qui produisent des chaînes d'immunoglobulines en grande quantité, sont très sensibles à l'inhibition du protéasome, qui va conduire à leur apoptose. Le bortezomib sera le premier inhibiteur du protéasome développé en clinique humaine dans le début des années 2000 ; il constituera une grande avancée thérapeutique, qui ouvrira la voie à d'autres molécules de la même famille, potentiellement plus actives et avec des profils de tolérance différents, notamment le carfilzomib et l'ixazomib [11, 13]. La quasi totalité des patients atteints de myélome reçoivent aujourd'hui, à un moment ou un autre de leur maladie, un inhibiteur du protéasome, habituellement associé à d'autres médicaments.

## **3. Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique**

Le plus souvent chimériques (avec le suffixe « ximab »), humanisés (« zumab ») ou humains (« umab »), ils ont pour référence clinique, dans les hémopathies lymphoïdes, le rituximab, anticorps anti CD20 utilisé de longue date dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Les spécialistes du myélome ont longtemps appelé de leurs vœux un anticorps monoclonal, mais il fallut attendre 2015 pour disposer de résultats matures avec l'élotuzumab (ciblant une molécule nommée SLAMF7) [14] et surtout le daratumumab, anticorps monoclonal anti CD38 [15, 17]. La molécule CD38 est une cible attractive, exprimée de façon ubiquitaire par les plasmocytes tumoraux. Le daratumumab a un effet anti-tumoral

direct et indirect, par l'activation du complément et le recrutement de cellules NK et de macrophages. Il élimine également des cellules pro-tumorales telles les lymphocytes B et T régulateurs [18].

### **Vers d'autres immuno-thérapies et thérapeutiques ciblées**

Notre propos n'est pas ici d'évoquer toutes les molécules en développement dans le myélome. Elles sont nombreuses, et plusieurs ne trouveront pas leur place, dans un environnement thérapeutique maintenant compétitif, du fait d'une efficacité jugée insuffisante ou d'une toxicité considérée excessive ; c'est le chemin exigeant du développement des médicaments. Il est probable que l'intérêt se portera surtout sur les molécules à nouveaux mécanismes d'action et les nouvelles cibles.

Il y a peu de risque à dire qu'une des prochaines cibles thérapeutiques sera la molécule BCMA (pour B-cell maturation antigen), exprimée de façon quasi universelle sur les plasmocytes tumoraux. Les moyens de l'atteindre sont potentiellement multiples, anticorps dits bi-spécifiques (CD3-BCMA), conjugués à une toxine (dits ADC, pour antibody-drug conjugates) ou CAR T- BCMA [19, 20].

Cette dernière stratégie mérite d'être un peu détaillée, tant elle semble une voie d'avenir dans plusieurs hémopathies malignes (leucémies, lymphomes, myélome). Les cellules CAR T (pour Chimeric Antigen Receptor T) sont des lymphocytes T du patient modifiés génétiquement *in vitro* de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel dont la partie extracellulaire reconnaît un antigène tumoral (qui peut varier ; CD19, CD38, SLAMF7, BCMA, et sans doute d'autres dans le futur, pour le myélome). Des résultats ont notamment été récemment publiés avec des CAR T-BCMA, avec l'obtention de réponses, parfois profondes et durables, chez des patients présentant un myélome en phase avancée, au prix toutefois d'une toxicité parfois sévère [19]. Ces résultats, bien que préliminaires, sont jugés prometteurs. Parallèlement, le produit cellulaire réinjecté s'améliore (on parle de différentes générations de CAR T), et l'effort se porte sur la prévention et le traitement des complications et l'identification des patients qui pourraient le plus bénéficier de cette stratégie.

Hors stratégies CAR T, on citera le venetoclax, qui pourrait être le premier médicament approuvé pour une sous population de patients. Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2, surexprimée chez certains patients, en particulier ceux porteurs d'une anomalie cytogénétique particulière, la translocation [11 ; 14], présente chez environ 20 % des patients [21]. Il y a aussi plusieurs études sur les inhibiteurs de point de contrôle PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab), partant du constat que la liaison de la protéine PDL-1, présente sur divers types de cellules malignes, au récepteur PD-1 des lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers [22, 23]. L'inhibition de l'exportine 1 (XPO-1) semble aussi une voie prometteuse, avec une première molécule en développement, le sélinexor [24, 25] et il existe enfin des inhibiteurs d'histone déacétylase (panobinostat) [26].

## **Éléments de stratégie thérapeutique**

Le myélome multiple est une hémopathie avec divers niveaux d'hétérogénéité. Il peut faire suite à un état dit de dysglobulinémie monoclonale de signification indéterminée (gammopathy of undetermined significance ou MGUS des auteurs anglo-saxons), et a des formes asymptomatiques et symptomatiques, ces dernières concernant près de 80 % des patients. Les formes asymptomatiques, globalement à faible masse tumorale, ne font aujourd'hui encore l'objet que d'une simple surveillance (même s'il existe des essais thérapeutiques dans cette population). Cette attitude évoluera vraisemblablement dans les années à venir, au moins pour certains patients, avec l'augmentation de l'offre thérapeutique et considérant qu'il peut y avoir, du fait de la faible masse de maladie, un espoir accru de guérison. Les formes symptomatiques sont caractérisées par une atteinte osseuse souvent très douloureuse, invalidante, volontiers compliquée de fractures, une atteinte rénale et une anémie fréquentes, et des complications infectieuses parfois sévères. L'âge est un paramètre important. Avec un âge médian à l'entrée dans la maladie de presque 70 ans, le myélome est dans le champ de l'onco-gériatrie pour nombre de patients ; un tiers des patients ont plus de 75 ans et environ un quart plus de 80 ans au diagnostic. À l'inverse moins de 15 % des patients ont moins de 55 ans mais ce sont ces patients dont l'espérance de vie est parfois la plus compromise. Un autre degré d'hétérogénéité est celui conféré par la génétique et les autres facteurs pronostiques, avec la définition de myélomes à risque dit « standard » ou à « haut risque » [27]. Les critères de diagnostic et de mise sous traitement ont été récemment revus [28].

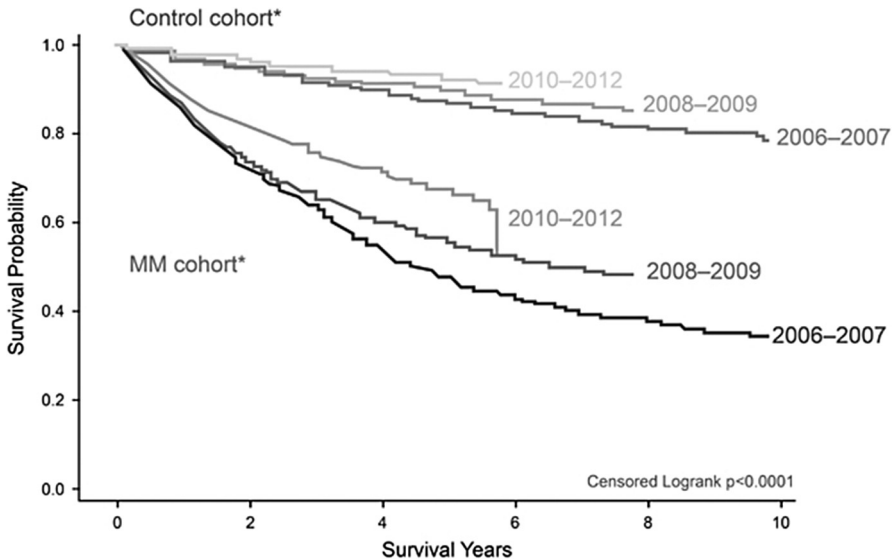
La stratégie de traitement intègre l'âge et les comorbidités, chez des patients volontiers âgés, fragiles et déjà poly-médicamentés. Des scores de fragilité existent et une attention particulière est apportée à la prévention et au traitement des effets indésirables [29, 30]. Si l'on considère les médicaments précédemment cités, piliers actuels du traitement, agents alkylants, immuno-modulateurs, inhibiteurs du protéasome et anticorps monoclonaux, ils sont globalement prescrits à tous les types de patients, en variant les associations et posologies. La différence principale entre le traitement des patients de moins et plus de 70 ans est en fait le recours, chez les patients plus jeunes et en bon état général, à un traitement intensif avec ACSP, intégré dans une ligne de traitement cohérente ; les patients recevront ainsi consécutivement un traitement dit « d'induction » combinant un immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome, un glucocorticoïde et bientôt un anticorps anti CD38, prescrit pendant quelques semaines, suivi du traitement intensif puis d'un traitement dit de « consolidation » par les mêmes médicaments, pour quelques cycles supplémentaires, et enfin d'un traitement d'entretien. Les patients de plus de 65-70 ans, dits pour la plupart « non éligibles » au traitement intensif avec ACSP, reçoivent les mêmes médicaments mais plus « séquencés » que « combinés », dans des schémas et posologies adaptés. Une bonne tolérance permettra le maintien du traitement sur le long cours, ce qui constitue un facteur clé de succès. Pour les patients les plus âgés et fragiles, l'obtention d'une réponse au traitement, avec

disparition des symptômes et amélioration de la qualité de vie reste un objectif pragmatique. Les traitements symptomatiques sont essentiels ; antalgiques, prise en charge de l'atteinte osseuse et rénale, prise en compte du risque infectieux [31, 32].

### Le chemin vers la guérison

La guérison passera par une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques en jeu, s'agissant en particulier de la génomique, de la compréhension du phénomène récemment découvert d'évolution clonale, des mécanismes de survie des cellules myélomateuses et de résistance aux médicaments, du rôle du microenvironnement médullaire et de l'identification des meilleures cibles thérapeutiques.

Jusqu'à maintenant presque tous les patients rechutent mais avec, au moins pour les premières rechutes, des possibilités thérapeutiques qui s'accroissent et alimentent une réflexion autour des séquences optimales de traitement. Les patients à « haut risque », fragiles, résistants aux médicaments précités, rechutant précocement ont toujours un « besoin médical non couvert » et un pronostic sombre. À l'inverse, les patients à « risque standard », ayant accès à tout l'éventail des médicaments innovants auront souvent des réponses profondes et durables ; la maladie devient plus chronique, et l'espoir de guérison se fait jour, ce d'autant que la découverte de nouveaux traitements se poursuit à un rythme soutenu.



Survie des patients atteints de myélome (n=7139) comparée à celle d'une population sans myélome appariée sur l'âge (courbes en gris), entre 2006 et 2012 (référence 33)

La célèbre citation de Leriche disait « la santé est la vie dans le silence des organes », point de vue du patient qui a du sens dans cette maladie douloureuse et invalidante. Les malades atteints de myélome ont, eux, donné, comme en miroir, leur définition de la guérison : « guérir c'est devenir vieux et mourir d'autre chose » (citation de l'International Myeloma Foundation). Combien de temps encore avant de mourir « d'autre chose » ? La figure jointe donne un début de réponse [33]. Elle montre la survie des patients, diagnostiqués de 2006 à 2012, et comparée à celle de sujets sans myélome de même âge, avec deux données majeures ; les progrès réalisés sur la période récente, l'écart significatif qui demeure avec le groupe sans myélome. La période au-delà de 2012 sera à l'évidence meilleure. Nos étudiants verront guérir, au cours de leur vie de médecin, la majorité des malades atteints de myélome.

### RÉFÉRENCES

- [1] Alexanian R, Haut A, Khan A, Lane M, McKelvey E, Migliore P, et al. Treatment for multiple myeloma : combination chemotherapy with different melphalan dose regimes. *J Am Med Assoc.* 1969;208:1680-1685.
- [2] McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet.* 1983;2:822-824.
- [3] Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 1986;67:1298-1301.
- [4] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du myélome. 1996;335:91-97.
- [5] Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Final analysis of the IFM 95-02 randomized trial. *Blood.* 2002;99:731-5.
- [6] Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341:1565-71.
- [7] Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:1209-18.
- [8] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357:2123-32.
- [9] Benboubker L, Dimopoulos M, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-17.
- [10] San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1055-66.
- [11] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MV et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352:2487-98.
- [12] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos M et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-52.

- [13] Moreau P, Masszi T, Grzasko N *et al.* Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621-34.
- [14] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A *et al.* Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:621-31.
- [15] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP *et al.* Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373:1207-19.
- [16] Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319-31.
- [17] Mateos MV, Dimopoulos M, Cavo M *et al.* Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2017;378:518-21.
- [18] van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F *et al.* CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018;131:13-29.
- [19] Berdeja J, Lin Y, Raje N *et al.* Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma : updated results from a multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR-T cell therapy. *Blood* 2017;130:740 (abstract)
- [20] Trudel S, Lendvai N, Papat R *et al.* Deep and durable responses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen : preliminary results from part 2 of study BMA117159 (Dreamm-1). *Blood* 2017;130:741 (abstract).
- [21] Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C *et al.* Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t [11;14] multiple myeloma. *Blood* 2017;130:2401-2409.
- [22] Tumeq P, Harview C, Yearley J *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71.
- [23] Badros A, Hyjek E, Ma N *et al.* Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130:1189-97.
- [24] Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E *et al.* Clinical implications of targeting XPO1- mediated nuclear export in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2018, in press
- [25] Vogl DT, Dingli D, Cornell RF *et al.* Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1-8.
- [26] San miguel J, Hungria VT, Yoon SS *et al.* Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma : a multicentre, randomised double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*;2014;15:1195-206.
- [27] 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.
- [28] Rajkumar SV, Dimopoulos M, Palumbo A *et al.* International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
- [29] Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, *et al.* Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma : an international Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125 ; 2068-74.
- [30] Ludwig H, Delforge M, Facon T, *et al.* Prevention and management of adverse events of novel agent in multiple myeloma : a consensus of the european myeloma network. *Leukemia.* 2017
- [31] Terpos E, Kanellias N, Raje N. Bone disease. In *Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms.* Meletios Dimopoulos, Thierry Facon, Evangelos Terpos Editors, Springer International publishing, Switzerland;2018, p. 111-140.



- [32] Ludwig H, Dimopoulos MA, Terpos E. Other complications of multiple myeloma. In Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. Meletios Dimopoulos, Thierry Facon, Evangelos Terpos Editors, Springer International publishing, Switzerland;2018. P 141-156.
- [33] Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M et *al.* Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2010-2014. *Leukemia* 2017;31:1915-21.

