

Traitement “classique” du myélome

JP Fermand

Hopital Saint Louis, Paris

Le myélome en 2006

1) Aspects physiopathologiques

vers des thérapeutiques “ciblées”?

2) Aspects thérapeutiques

- traitement classique (CCT)
- traitement intensif (HDT)
- nouvelles drogues

Myélome: les examens nécessaires

Pour le diagnostic:

EP/IEF des protides sériques et urinaires

Myélogramme, hémogramme,

Calcémie, créatininémie

Rx du squelette axial

A titre pronostic:

β -2 microglobuline sérique, albuminémie, LDH

Pour suivre l'évolution:

hémogramme,

calcémie, créatininémie

EPP, protéinurie

Myélome: les examens nécessaires

Dans le cadre d'études prospectives:

Caryotype / FISH [(t (4-14), del 17p)]

Imagerie (en dehors des Rx standards):

IRM vertébrale: stade I

IRM/TDM: diagnostic de complications
(compressions neurologiques)

PET-Scan: à évaluer

Dosage des chaînes légères libres:

MM non ou pauci-secrétant

A ne pas faire:

Biopsie médullaire

Scintigraphie osseuse

Dosage pondéral de l'Ig monoclonale

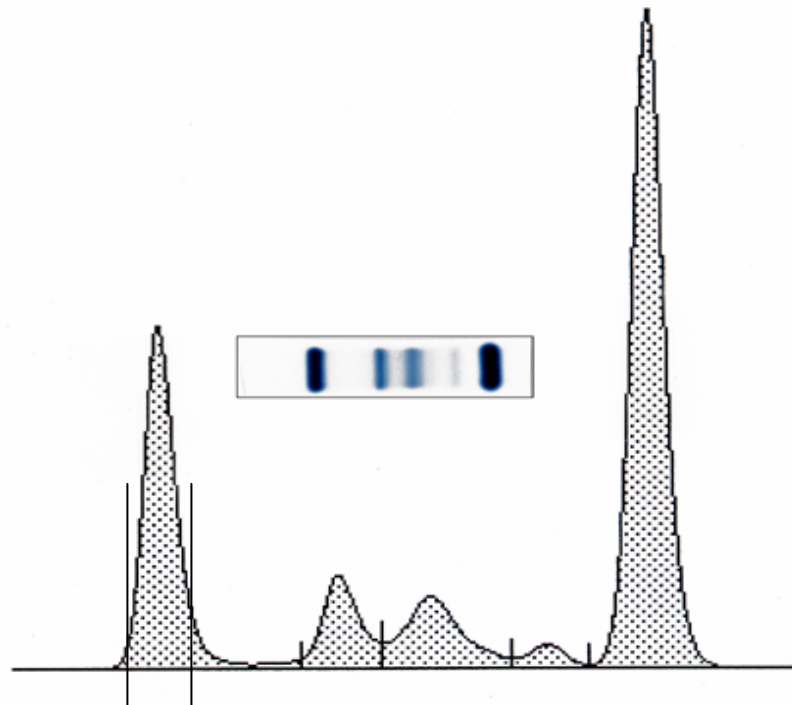
ELECTROPHORESE DES PROTEINES

Protéines sériques	75	g/l	95	15/05/03 (60 - 80)
Albumine	39,1	g/l	48,4	15/05/03 (39,0 - 48,0)
Alpha 1	1,7	g/l	1,5	15/05/03 (1,0 - 3,0)
Alpha 2	7,4	g/l	6,5	15/05/03 (5,0 - 9,0)
Béta	6,2	g/l	6,0	15/05/03 (6,0 - 10,0)
Gamma	▲ 20,5	g/l	32,7	15/05/03 (7,0 - 15,0)

COMMENTAIRES:

Présence d'une fraction supplémentaire migrant dans la zone des gamma globulines.

Mesure par intégration de(s) fraction(s) supplémentaire(s): 19,8g/l



Dosage des CL sériques: quelles indications?

Indications établies :

Amylose immunoglobulinique (AL)

Myélome (MM) non ou pauci sécrétant, en particulier à chaînes légères

Indications potentielles, à établir:

Gammapathie monoclonale et insuffisance rénale

Evaluation des rémissions complètes

NON-indications:

MM sécrétant une immunoglobuline (Ig) entière

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

Myélome: au terme des examens initiaux

Myélome non symptomatique (stade I)
surveillance

Myélome symptomatique (stade II&III)

traitement intensif et autogreffe

ou

chimiothérapie classique?

Traitement “classique” du myélome

(en traitement initial des myélomes symptomatiques)

- 1) pour quels malades?
- 2) quel traitement?
- 3) pendant combien de temps?
- 4) + thalidomide?
- 5) traitements associés

Traitement “classique” du myélome

1) pour quels malades?

Traitement intensif (HDT) + autogreffe: jusqu'à quel âge?

faisable jusqu'à 75 ans voire plus

mais malades sélectionnés, risque accru
et nécessité de réduire l'intensité du traitement
> chimiothérapie classique (CCT)?

dans l'étude IFM 90,
survie identique pour les malades 60-65 ans
traités HDT (n=27) ou CCT(n=35)

HDT + autogreffe > chimiothérapie classique?

Étude randomisée IFM 90

Chimiothérapie VMCP/VBAP (x 12 mois)

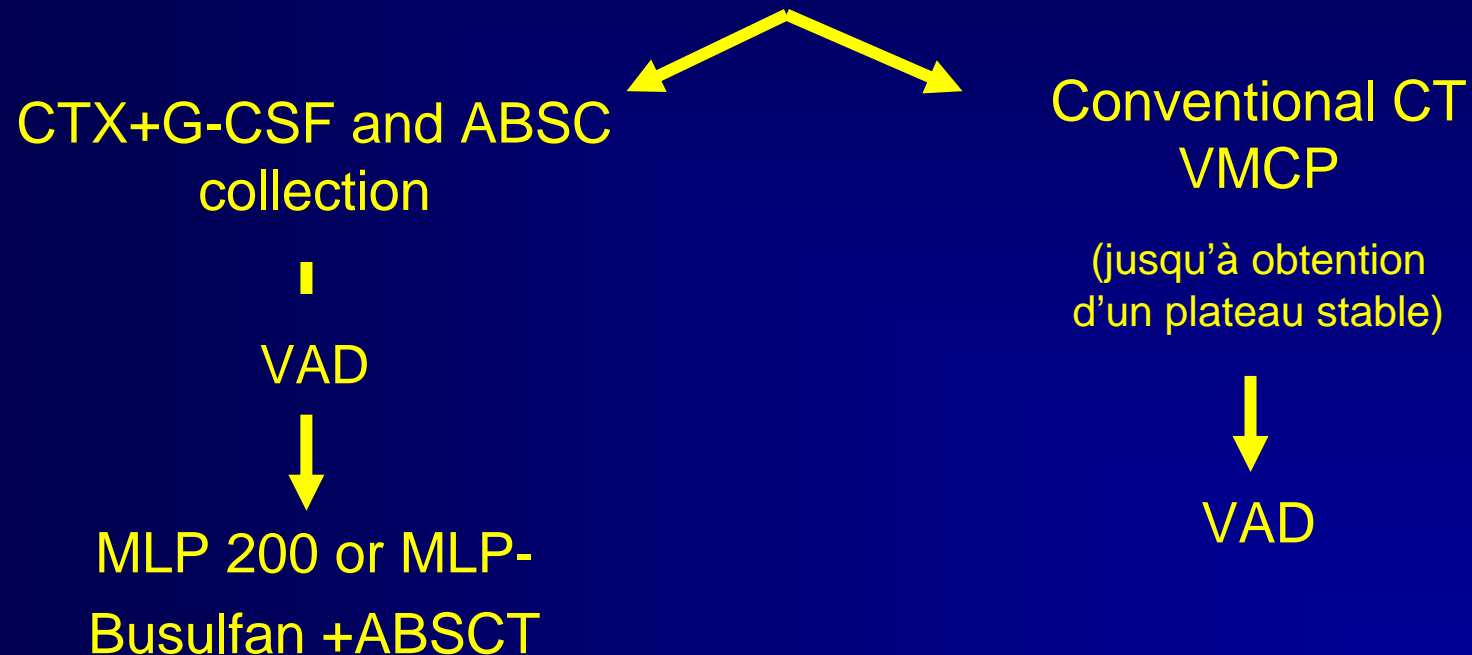
vs.

MLP 140/TBI 8 Gy + autogreffe de moelle
(prélevée après 4 cycles de VMCP/VBAP)

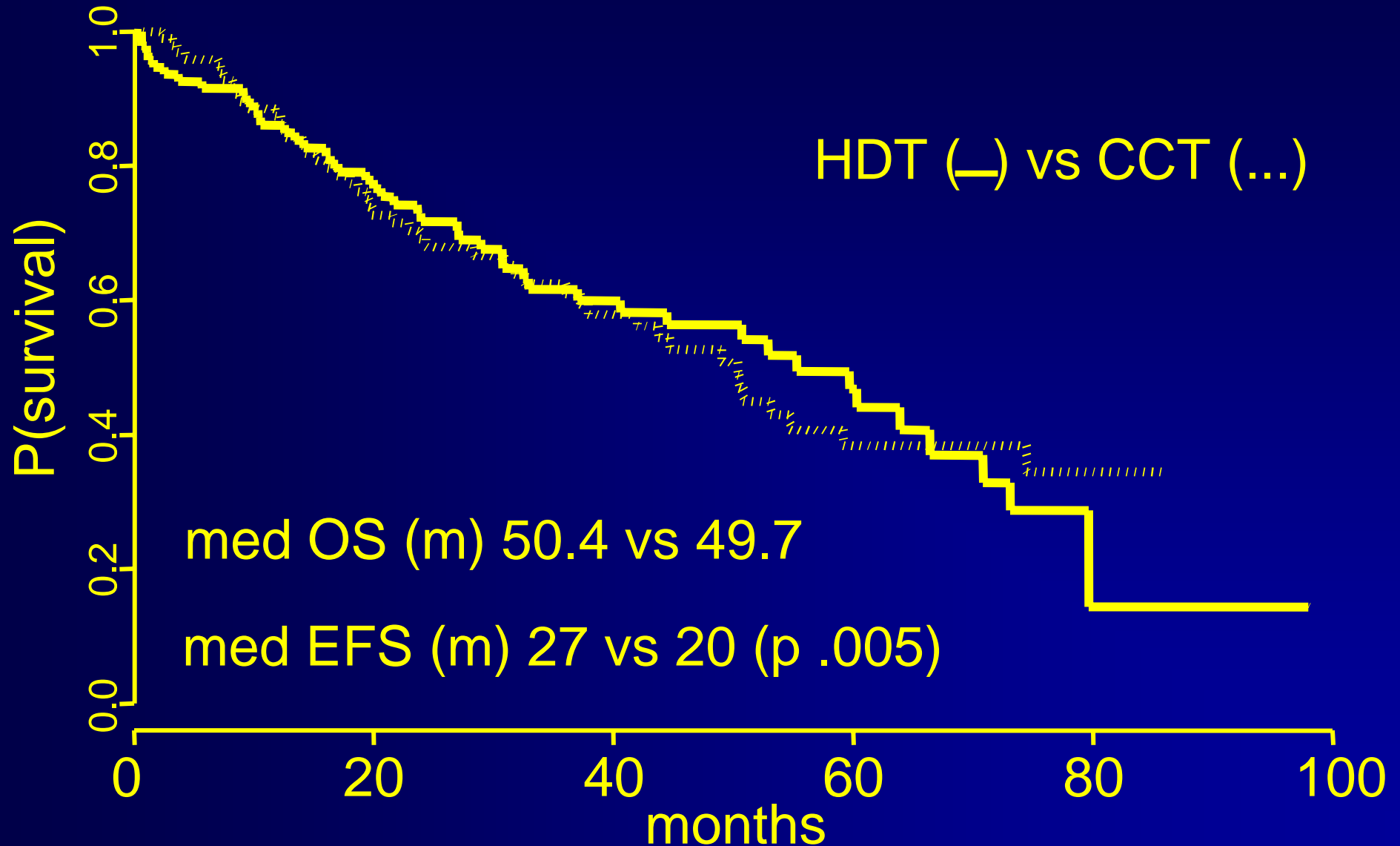
200 patients < 65 ans

Étude randomisée MAG 91

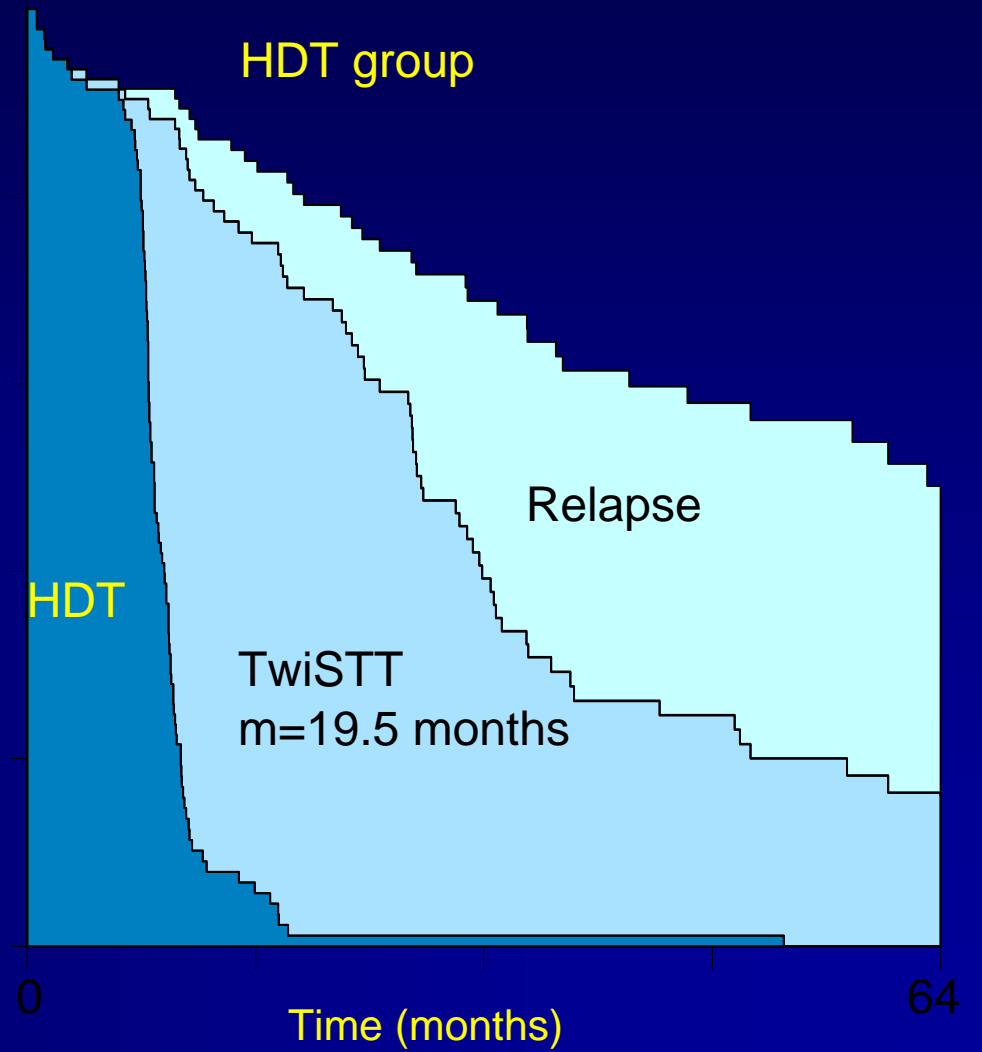
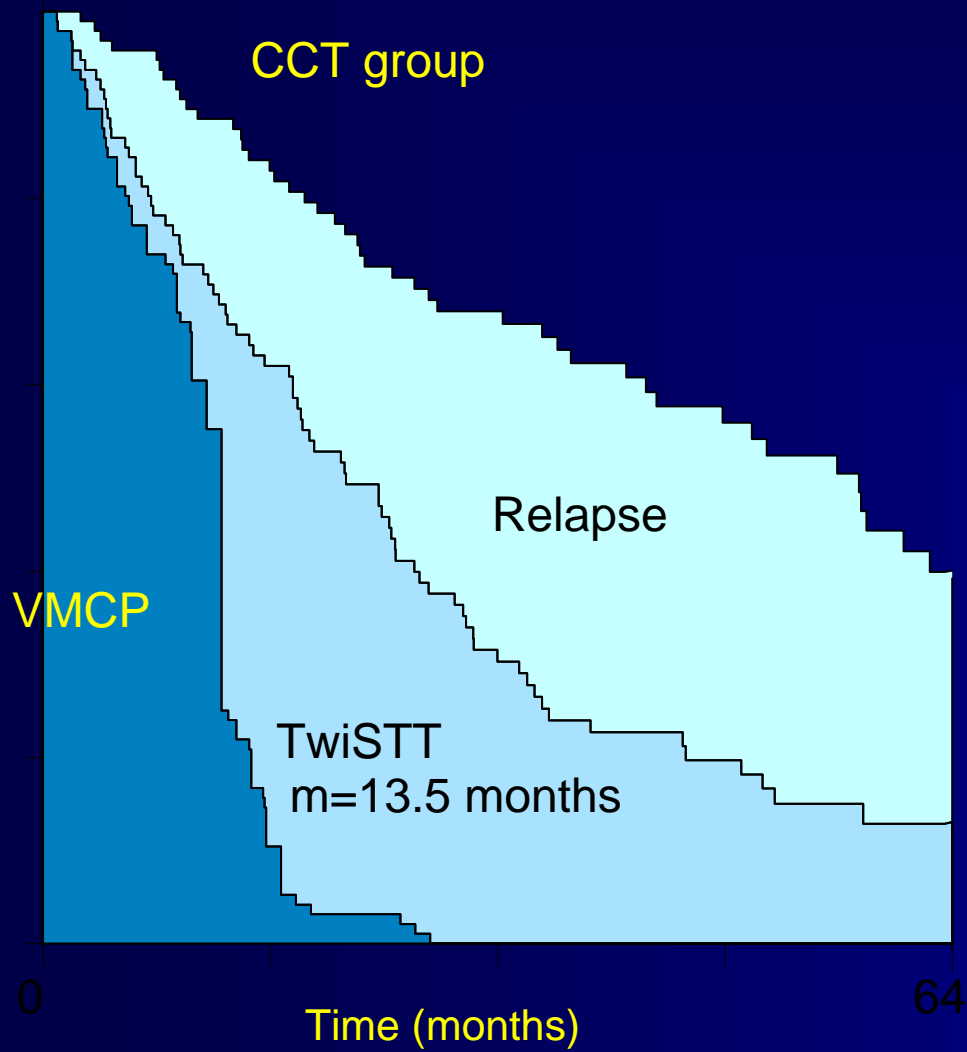
Stage II-III MM, 55 to 66 years



MAG 91 (n=190, med. suivi 72 m., med. age: 62 ans)



MAG 91



Traitement “classique” du myélome:
pour quels malades?

myélome symptomatique

+

âge > 65 ans

HDT + autogreffe: jusqu'à quel âge?

MLP dose intermédiaire?

n= 195, 50-70 ans

MP (6 cures) vs Mel 100 mg/m² x 2 + autogreffe

“near” CR(%)	7	26	p<.0001
resist/prog.	55%	25%	
med EFS	16.1 m.	28 m.	p< .0001
med OS	43.3 m.	58+ m.	p=.04

Italian MM study group (Boccardo et al), 2004

MP \pm Thalidomide vs traitement semi-intensif

Facon et al, 2005

n=436, 65-75 ans, >70 ans: 41%

MPx12, *MP+Thal* (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

	MP (n=191)	<i>MP-Thal</i> (n=124)	MLP100x2 (n=121)
RC (%)	2	15	17
Réponse \geq 90%	7	49	41
Réponse \geq 50%	40	81	72

MP \pm Thalidomide vs traitement semi-intensif

Facon et al, 2005

n=436, MPx12, MP+Thal (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

Après 32.2 m en médiane:

	MP (n=191)	MP-Thal (n=124)	MLP100x2 (n=121)
PFS (med.)	17.1 m	29.5 m	19 m
OS (med.)	30.3 m	> 55 m	38.6 m

MP \pm Thalidomide vs traitement semi-intensif

Facon et al, 2005

n=436, MPx12, MP+Thal (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

		MP	MP-Thal	MLP100x2
				reçus: 63%
neutropénie	%	32	41	
thrombose	%	5	12	6.5
neuropathie	%		36	

Traitement “classique” du myélome:
pour quels malades?

myélome symptomatique

+

âge > 65 ans

insuffisance rénale?

Amylose AL? Maladie des dépôts d'Ig?

Traitement “classique” du myélome

2) quel traitement?

Traitement “classique” du myélome: quel traitement?

Melphalan-prednisone (MP) = reste la référence

* MP “fort” (M=10 mg/m² x 4 jrs toutes les 4 sem.) vs MP “faible” (M= 9 mg/m² x 4 jrs toutes les 6 sem.) ?

* MP vs polychimio?

* MP vs protocoles avec corticothérapie renforcée ?

Traitement “classique” du myélome: quel traitement?

Melphalan-prednisone (MP) vs polychimio (PC)?

(27 études randomisées, plus de 6600 malades)

réponses plus fréquentes

après PC (60 vs 53%, $p < .00001$)

mais

taux de survie comparables (PC: -1.5%, $p = .6$)

Méta-analysis, JCO, 1998

Traitement classique du myélome

Facon et al, 2006

65-75 ans, MM au diagnostic

MP, M-Dexamethasone (M-Dex), Dex ou Dex-IFN, /6sem. x 12

n=489, suivi med. 63 m

	MP (N = 122)	M-Dex (N = 119)	Dex (N = 127)	Dex-IFN (N = 121)
R \geq 50% (CR)	51(3)	74(4)	41(2)	44(2)
EFS	21	23	12	15
OS	34	40	33	32

p EFS > .0001 M vs sans M, p OS idem

Traitement “classique” du myélome

3) pendant combien de temps?

Traitement “classique” du myélome: pendant combien de temps?

- * durée fixe (un an (IFM 90), 12 cures voire moins)
ou jusqu’à l’obtention d’une phase de plateau stable (MAG 91)?
- * en principe:
 - arrêt au plateau
 - reprise quand rechute plus de 6 mois après l’arrêt

HDT + autogreffe: jusqu'à quel âge?

MLP dose intermédiaire?

n= 195, 50-70 ans

MP (6 cures) vs Mel 100 mg/m² x 2 + autogreffe

“near” CR(%)	7	26	p<.0001
resist/prog.	55%	25%	
med EFS	16.1 m.	28 m.	p< .0001
med OS	43.3 m.	58+ m.	p=.04

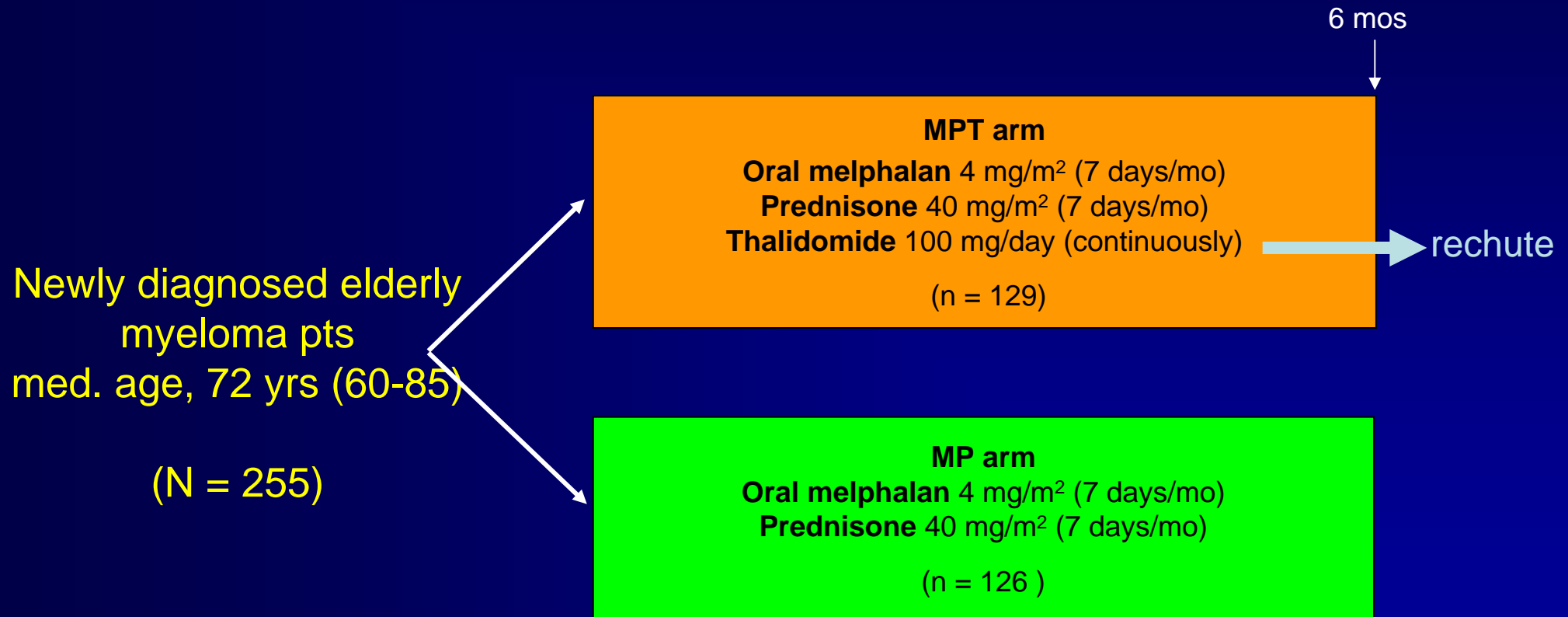
Italian MM study group (Boccardo et al), 2004

Traitement “classique” du myélome

4) + thalidomide?

MP ±Thalidomide en première intention

Palumbo A, et al. Lancet, 2006



MP ±Thalidomide en première intention

Palumbo A, et al. Lancet, 2006

	MP (n=126)	MP-Thal (n=129)	
Réponse \geq 90% (%)	7.2	27.9	
\geq 50% (%)	47.6	76	
EFS à 2 ans (%)	27	54	} (suivi médian 17.6 m.)
OS à 3 ans (%)	64	80	
Effets secondaires (grade 3 ou 4) (%)	25	48	
neuropathie périph.	0	8	
phlébite \pm EP	2	12	(sans HBPM 20%, avec 3%)
durée médiane prise thali		8 m.	

MP ± Thalidomide en première intention

Facon et al, 2005

n=436, 65-75 ans, >70 ans: 41%

MPx12, MP+Thal (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

	MP (n=191)	MP-Thal (n=124)	MLP100x2 (n=121)
RC (%)	2	15	17
Réponse ≥ 90%	7	49	41
Réponse ≥ 50%	40	81	72

MP ±Thalidomide en première intention

Facon et al, 2005

n=436, MPx12, MP+Thal (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

Après 32.2 m en médiane:

	MP (n=191)	MP-Thal (n=124)	MLP100x2 (n=121)
PFS (med.)	17.1 m	29.5 m	19 m
OS (med.)	30.3 m	> 55 m	38.6 m

MP ±Thalidomide en première intention

Facon et al, 2005

n=436, MPx12, MP+Thal (<400)

ou traitement semi-intensif (VADx2, EDX, MLP100x2)

		MP	MP-Thal	MLP100x2
				<i>reçus: 63%</i>
neutropénie	%	32	41	
thrombose	%	5	12	6.5
neuropathie	%		36	

Traitement classique + Thalidomide

- **Thalidomide + dexaméthasone**
 - > dexaméthasone seule
 - mais peu de CR (# 4%)
- **Thalidomide + MP**
 - améliore les taux de réponse
 - y compris par rapport à thal/dex
 - nouveau traitement de référence??
- **Meilleurs taux de réponses mais toxicité accrue**
 - fréquence des thromboses veineuses
 - prévention systématique? Laquelle? (aspirine?, low-molecular-weight heparin?, coumadin avec INR à 2.0-3.0?)

Traitement “classique” du myélome

5) traitements associés

Traitement “classique” du myélome: traitements associés

prévention des complications:

- hématologiques

 - érythropoïétine

- osseuses

- infectieuses

 - antibioprophylaxie, vaccination

- rénales

Insuffisance rénale par précipitation intra-tubulaire de chaînes légères



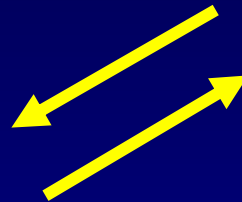
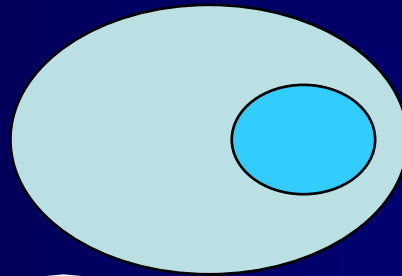
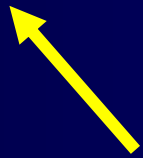
△ déshydratation,
anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
et produits de contraste iodé

Angiogénèse
(VEGF, FGFs, HGFs)

↗ **Prolifération**



Apoptose
(IL6, IGFs,
TNF α , IL1- β , VEGF...)

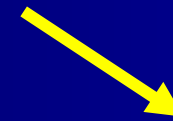


stroma

Fibronectine ...

↗ **Ostéoclaste** (RANKL, MIP)

↘ **Ostéoblaste** (DKK)



Déficit immunitaire
(TGF β , VEGF, MIP)



Pre-ostéoclast

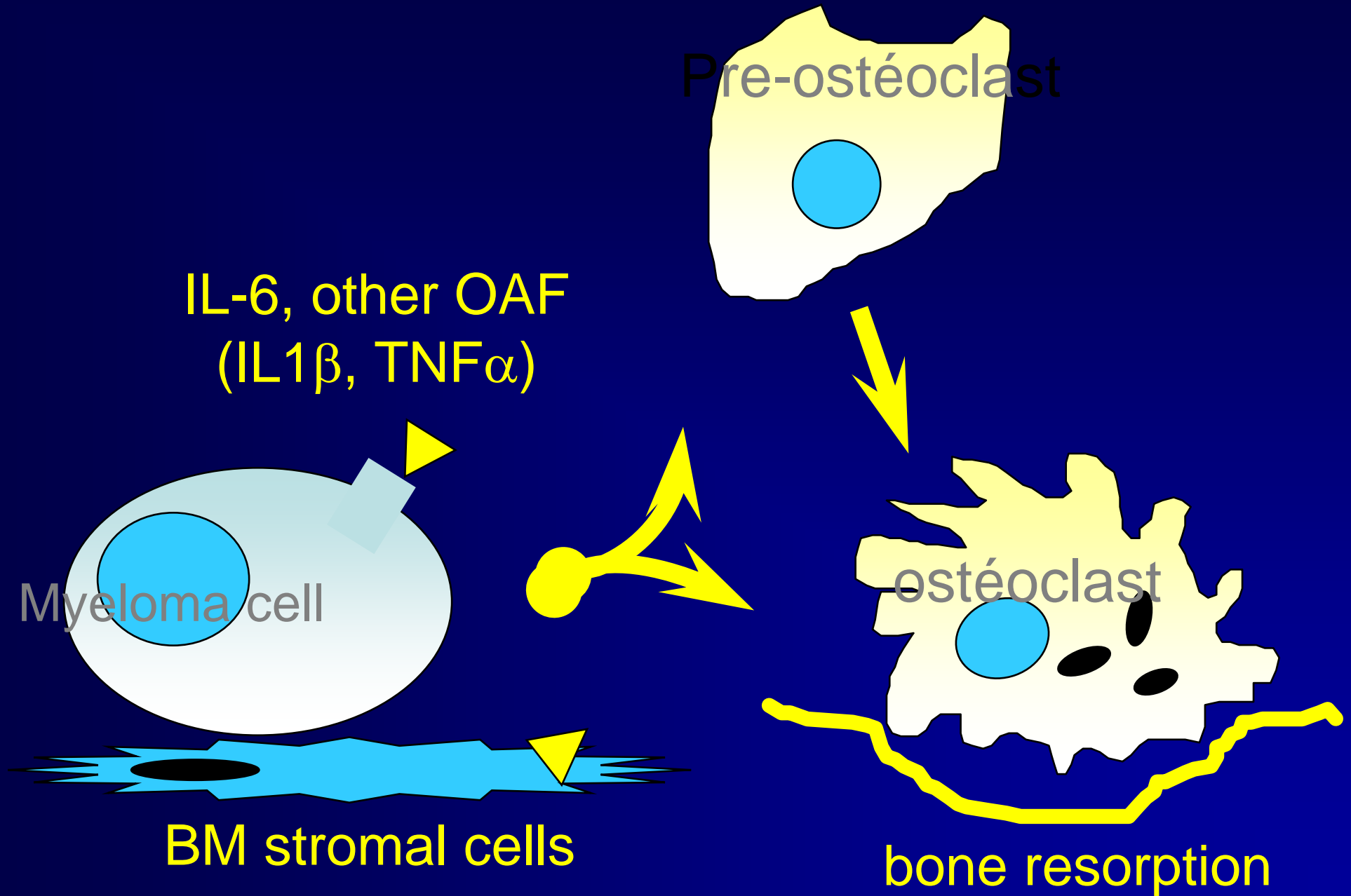
IL-6, other OAF
(IL1 β , TNF α)

Myeloma cell

ostéoclast

BM stromal cells

bone resorption

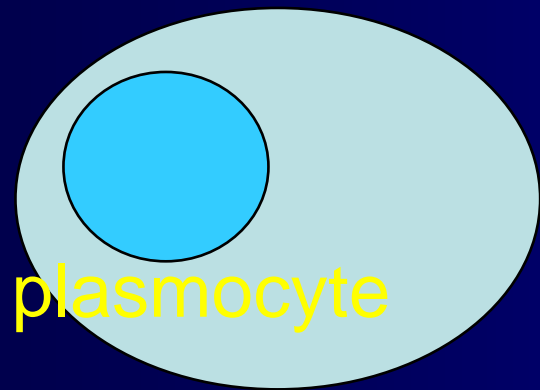


ostéoblaste

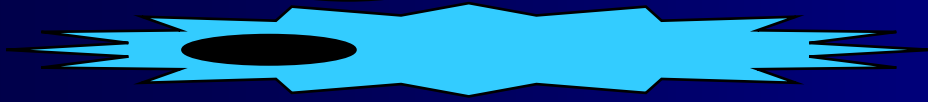


IL1- β , TNF α ..

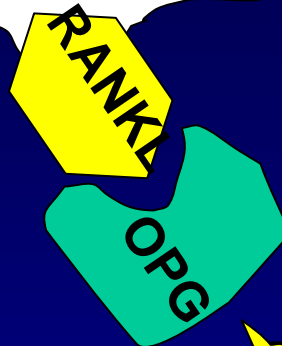
A yellow arrow points from the text to a yellow circle, which then points to a plasmacyte.



plasmocyte



cellule stromale

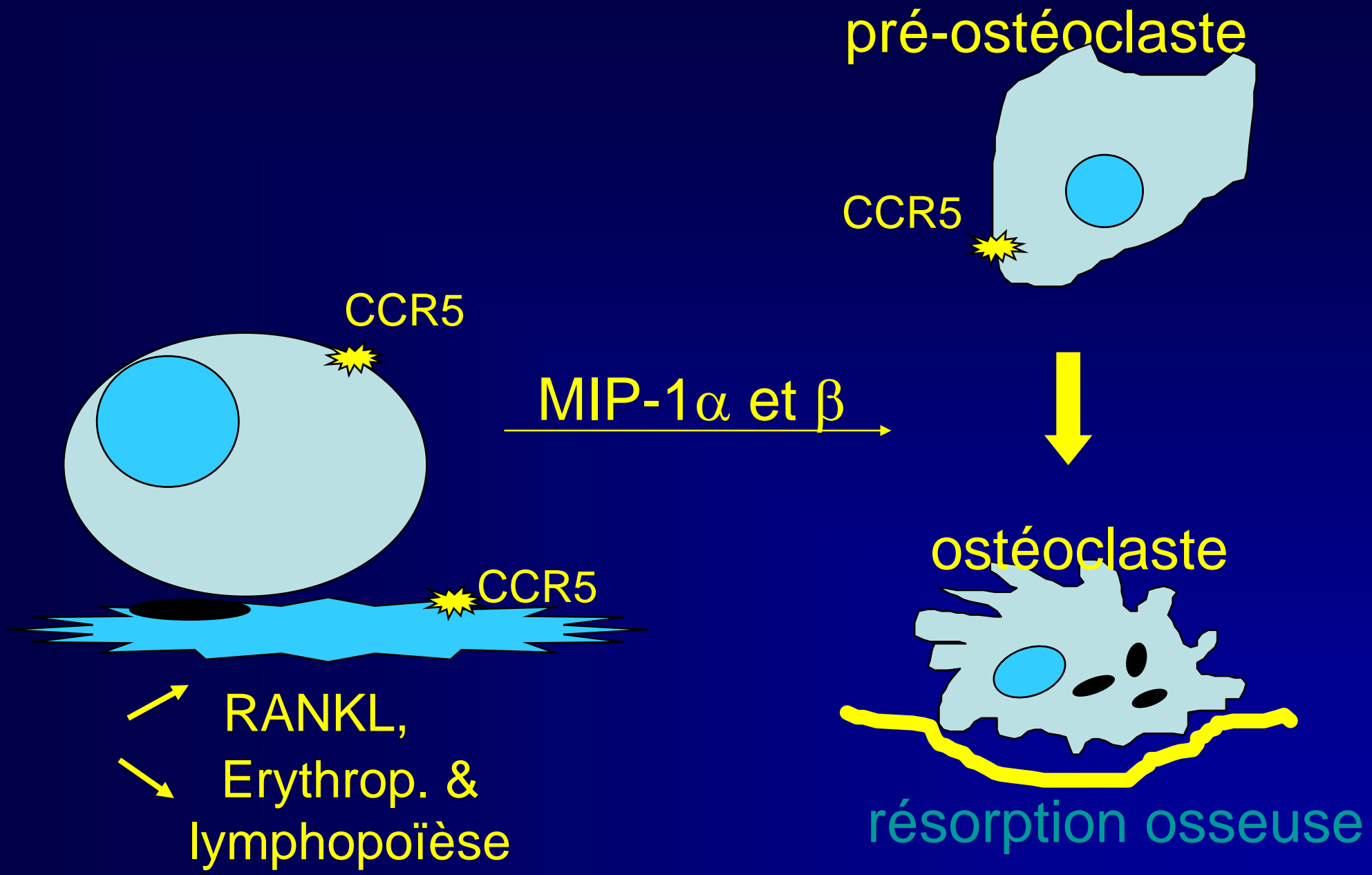


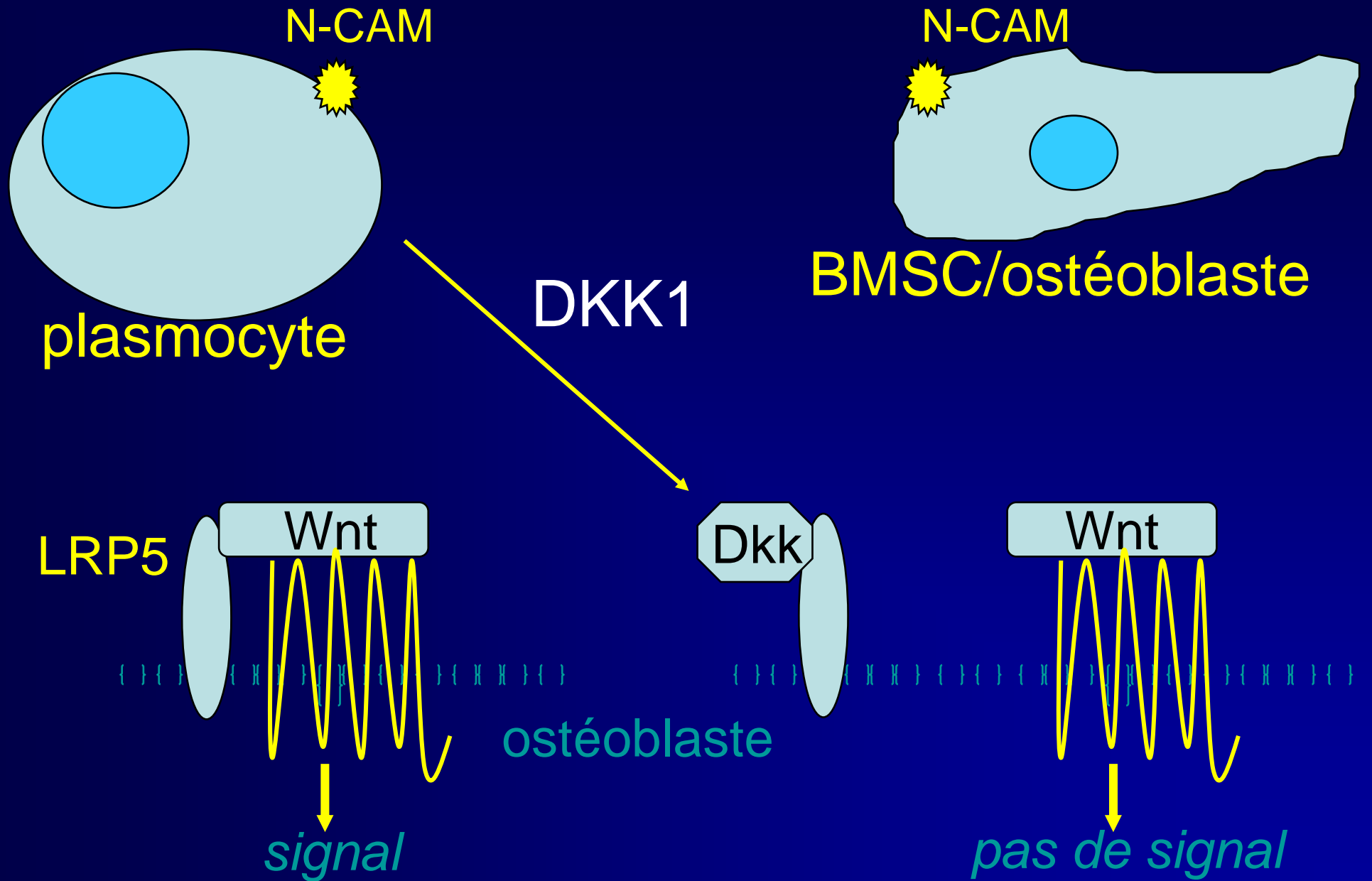
ostéoclaste



RANK

résorption osseuse





Pre-ostéoclast

bisphosphonates

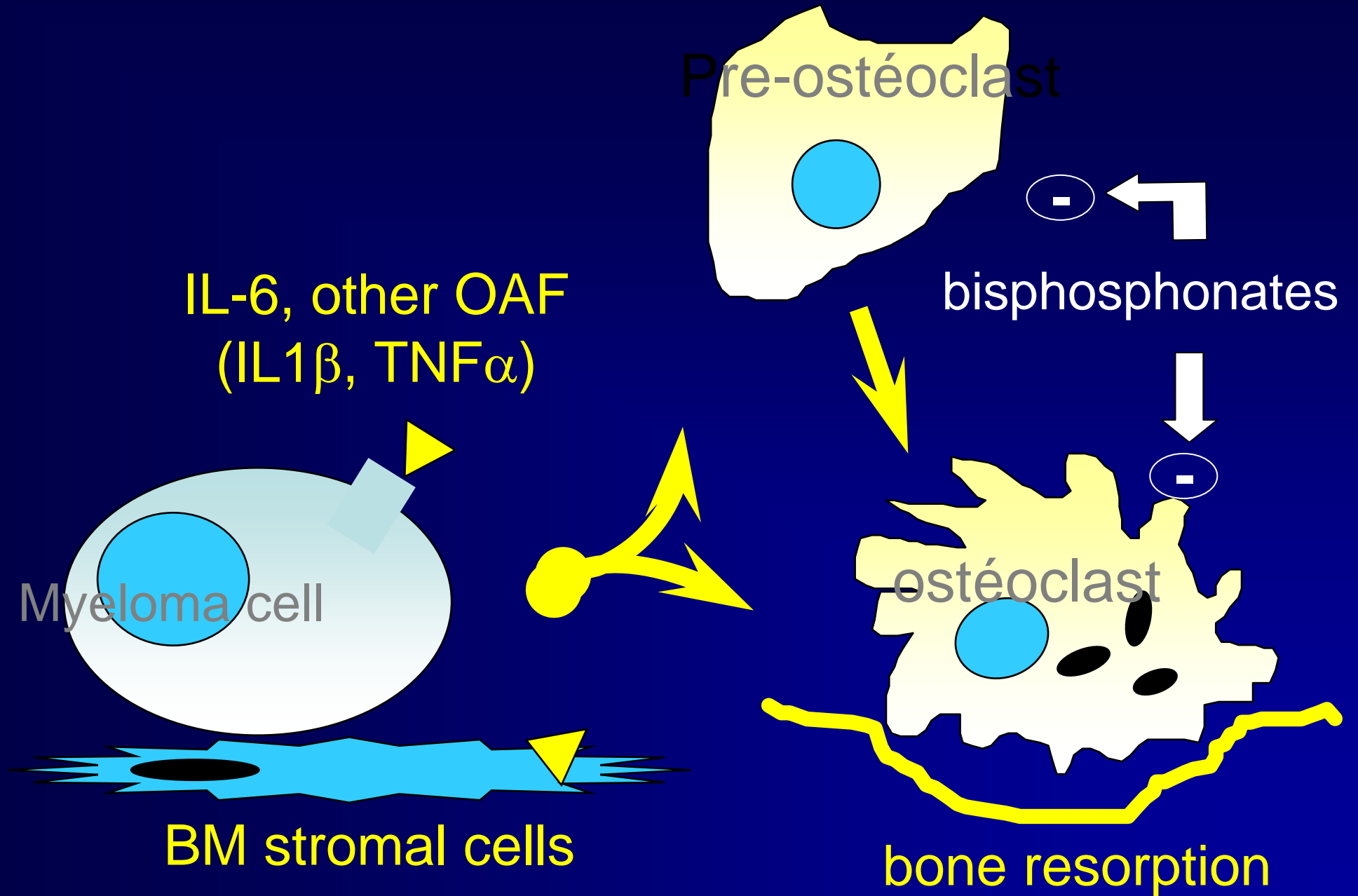
ostéoclast

IL-6, other OAF
($IL1\beta$, $TNF\alpha$)

Myeloma cell

BM stromal cells

bone resorption



Principaux Bisphosphonates

Bisphosphonates

activité anti-ostéoclastique

Etidronate (Didronel*)	1
Clodronate (Clastoban*)	10
Pamidronate (Aredia*, ostepam*)	100
Alendronate (Fosamax*)	1000
Risedronate (Actonel*)	5000
Zoledronate (Zometa*)	10000

Traitement de l'hypercalcémie des myélomes

calcémie corrigée > 2.65 mmol/L, urgence surtout si Ca > 3 mmol/L (120 mg/L)

Traitement =

– bisphosphonate IV:

» zometa* 4 mg (+5ml solvant puis ds 100 ml physio ou G5% en 15')

» aredia* 90 mg (ds 250 à 500 ml physio ou G5%, en au moins 2 h)

– réhydratation

alcaline, furosémide (lasilix*) déconseillé initialement

– autres mesures

calcitonine (cibacalcine* 0.50 mg SC x 1 à 4)

corticoïdes à fortes doses

Hypercalcémie des myélomes et bisphosphonates

Efficacité quasi constante

- retardée: baisse significative à partir du 2^{ième} jour
- normalisation au 4-5^{ième} jour
- effet maximal au 7^{ième} jour
- durée variable, de l'ordre de 3 semaines

administration répétée possible, après délai de 48 h

pas d'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale

Myélome symptomatique: intérêt des bisphosphonates

réduction de l'incidence des événements osseux

augmentation de l'espérance de vie des malades en
rechute

pamidronate 90 mg IV/mois

Myélomes symptomatiques: intérêt des bisphosphonates

Myélome stade III, au diagnostic ou en rechute
chimiothérapie

+

pamidronate (90 mg IV/mois) ou placebo

moins d'évènements osseux

(24 vs 41% à 9 mois, 38 vs 51% à 21 mois)

survie globale identique

mais, pour les malades en rechute, 21 vs 14 mois

N= 377, Berenson et al, NEJM, 1996

Bisphosphonates et myélome

Excellente tolérance des bisphosphonates intra-veineux

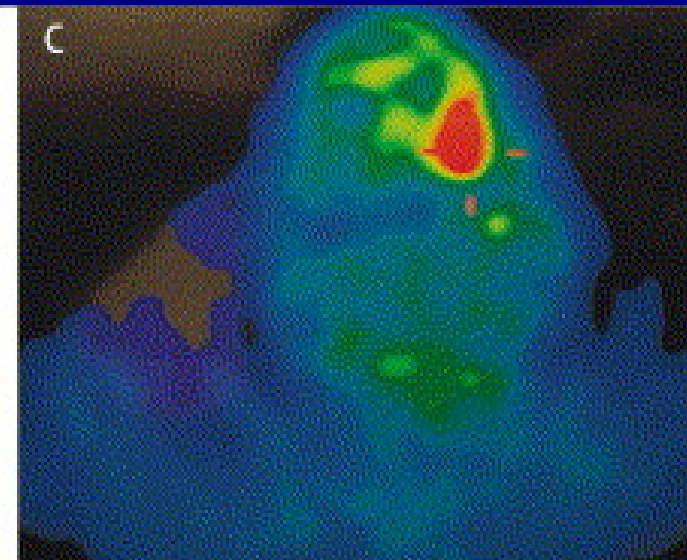
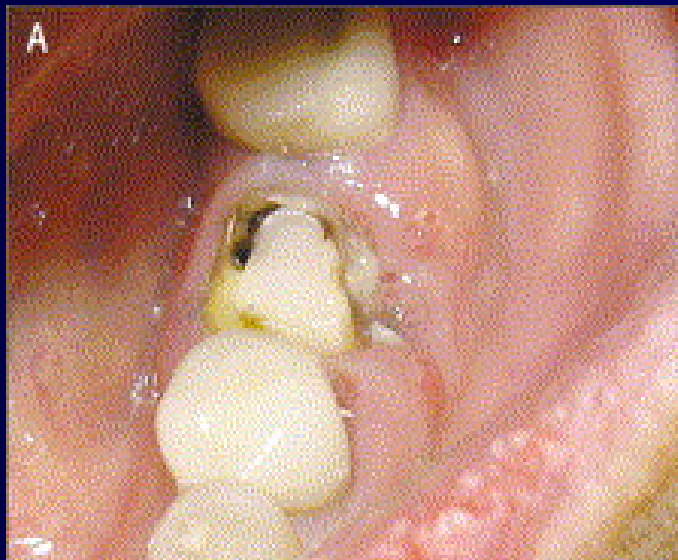
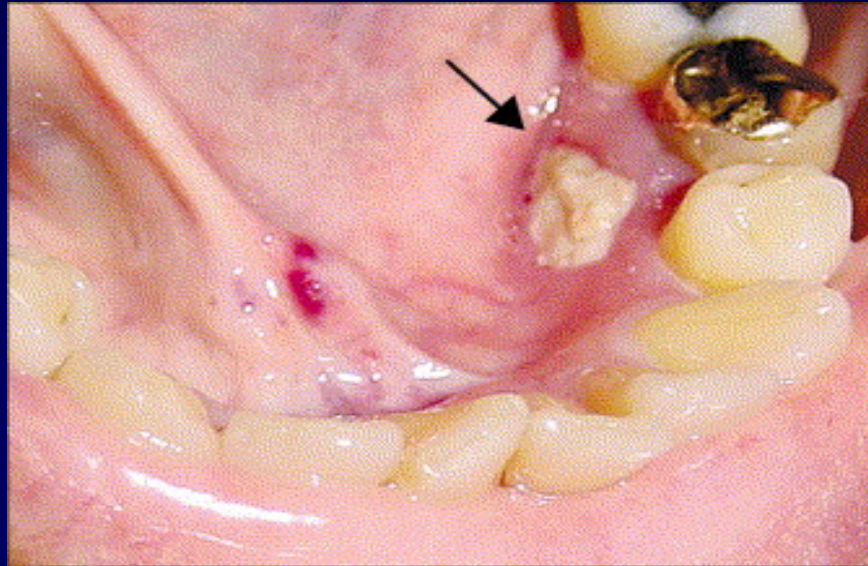
- fièvre transitoire post-perfusion
- hypo-calcémie symptomatique # 10-20%

Toxicité digestive des bisphosphonates oraux

Supplémentation par vitamine D et Calcium:

attention au risque d'hypercalcémie!

Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

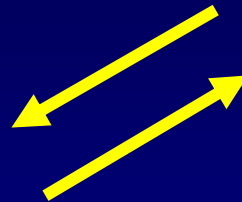
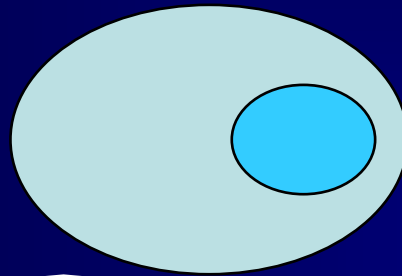
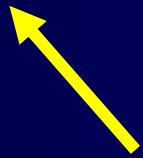


Angiogénèse
(VEGF, FGFs, HGFs)

↗ **Prolifération**



Apoptose
(IL6, IGFs,
TNF α , IL1- β , VEGF...)

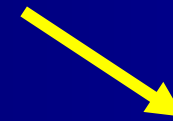


stroma

Fibronectine ...

↗ **Ostéoclaste** (RANKL, MIP)

↘ **Ostéoblaste** (DKK)



Déficit immunitaire
(TGF β , VEGF, MIP)

Hémopathies lymphoïdes et hypogammaglobulinémie (ou ↘ Ig polyclonales nles si Ig monoclonale)

- Myélome > 95%
- Gammopathie monoclonale « bénigne » (MGUS) # 30%
- Leucémie lymphoïde chronique # 60%
- Macroglobulinémie de Waldenström < 10%
- Lymphome
 - B non Hodgkinien ?
 - Maladie de Hodgkin rare
 - Lymphome T possible

Déficit immunitaire des Myélomes

↙ réponses AC aux antigènes protéiques et polysaccharidiques

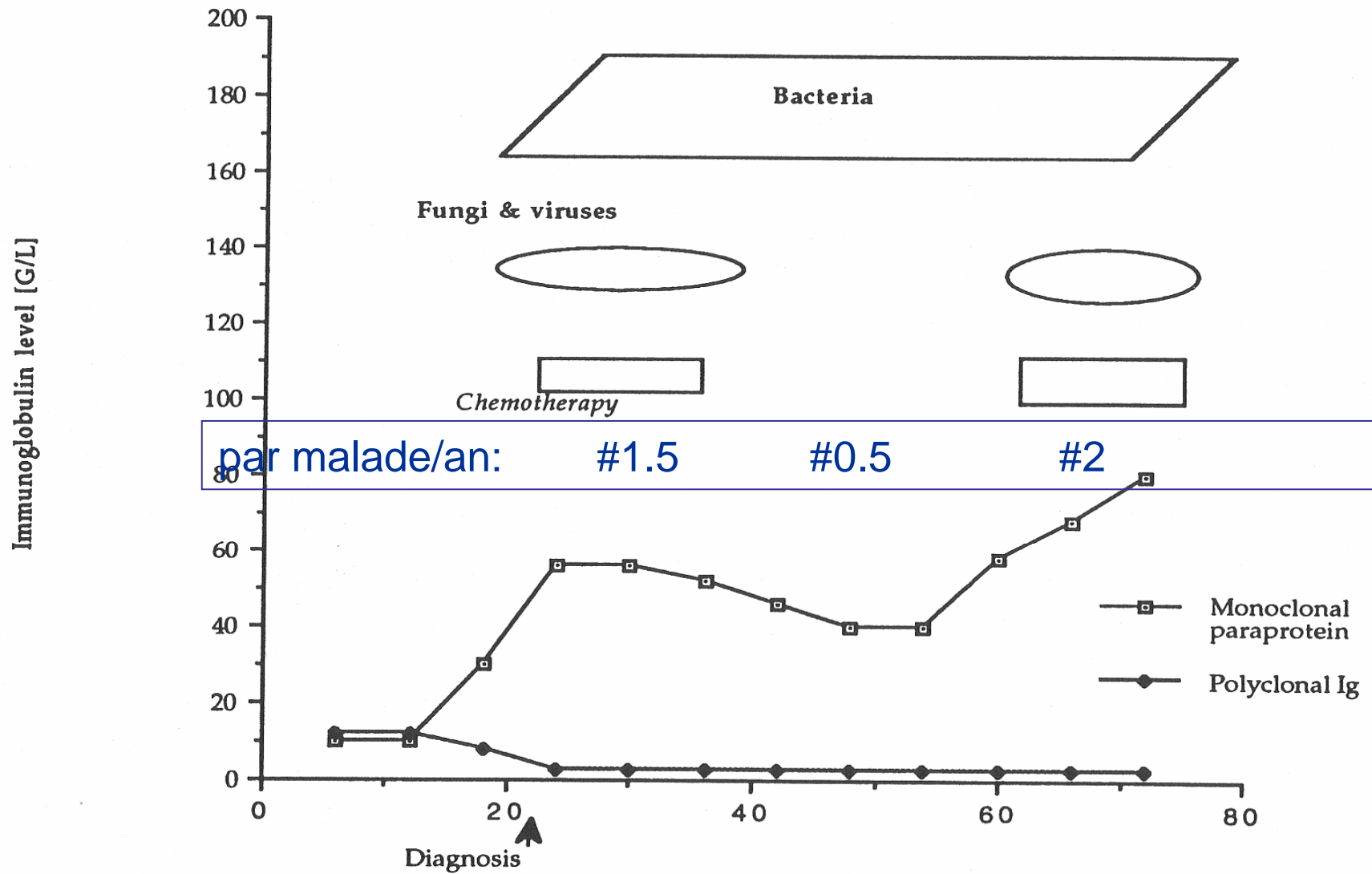
- spontanées
- post vaccinales

Incidence estimée des évènements infectieux (graves):

- # 1 par malade par an
x 15 /témoins, infection révélatrice 3-26 %

Mortalité infectieuse entre 15 et 80%

Infection in Myeloma



Déficit immunitaire des Myélomes: quelles mesures préventives ?

Vaccination anti-pneumocoque

efficacité # 30%, incomplète et peu durable
à « long » terme < 5%
pas d'évaluation clinique, vaccin conjugué?

Antibiothérapie prophylactique

- une seule étude randomisée (Bactrim, n= 54)
- pneumocoque péni-R # 30%

Immunoglobulines (Ig) intra-veineuses

- catabolisme fonction taux sérique (++) si IgG monoclonale)
- MM au plateau, n=82, IgIV 0.4 g/kg/mois vs placebo/un an
infections « sérieuses » 19 vs 38
(septicémie 0 vs 3, pneumonie 0 vs 7, inf. pulmo. autres 6 vs 18)
= efficacité mais bénéfique vs coût et contraintes
Ig sous cutanées?

Traitement “classique” du myélome conclusions

- 1) pour quels malades? > 65 ans
- 2) quel traitement? Melphalan-Prednisone
- 3) pendant combien de temps? jusqu'au plateau
- 4) + thalidomide? probablement
- 5) traitements associés: facteurs de confort (survie) ++

Syndrome des « grosses molécules »

[IgM] > 30 g/l

IgG, IgA concentration élevée + tendance à polymériser (IgG3)

Hyperviscosité sanguine

- Fond d'oeil +++

Fausse anémie par hémodilution

- Masse sanguine

Syndrome hémorragique

- Temps de thrombine

→ Echanges plasmatiques

Myélome ou Ig monoclonale « bénigne »?

II. Recherche de complications liées à l'Ig monoclonale
principales: rénales

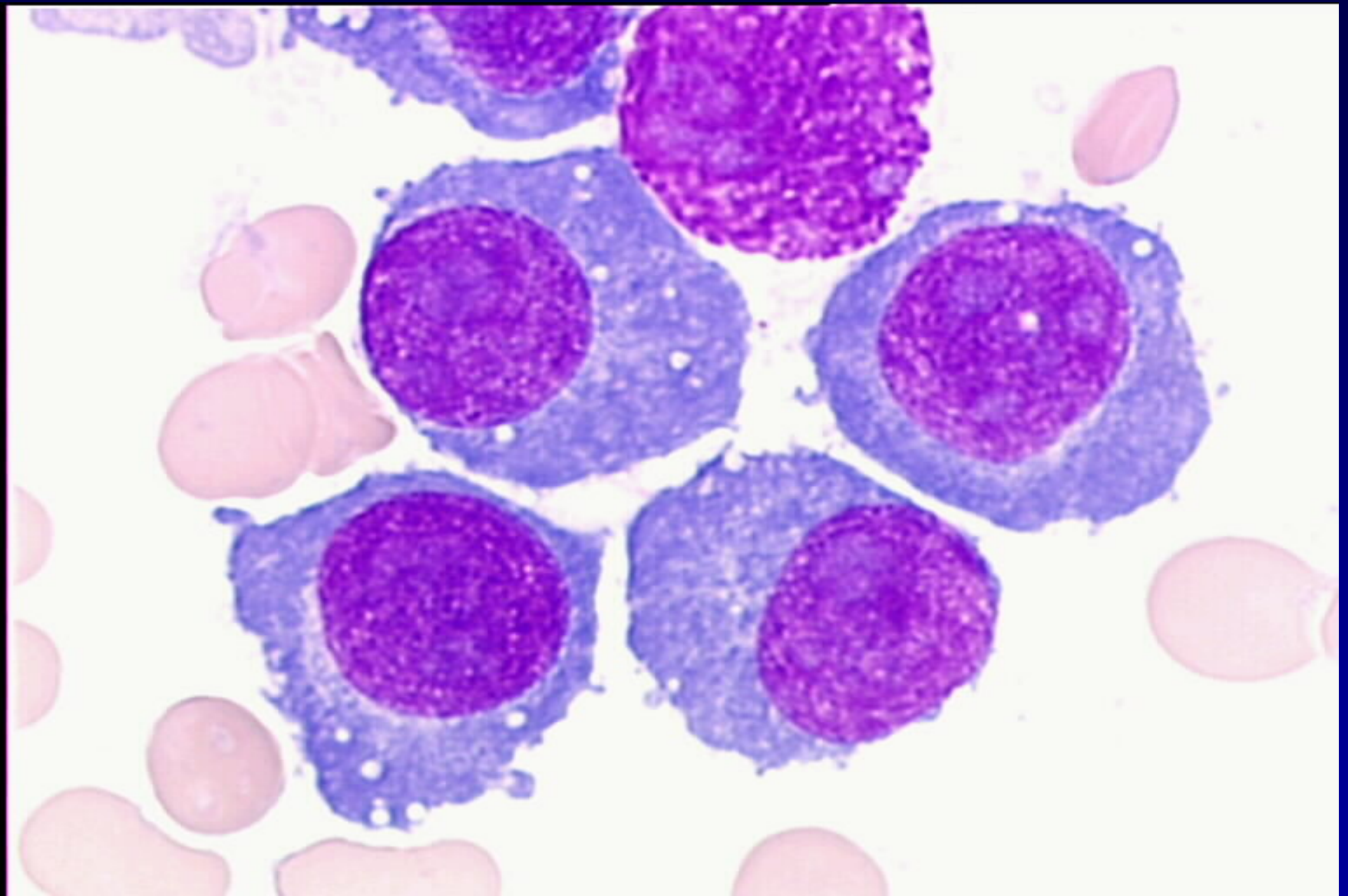
(précipitation intra-tubulaire de chaînes légères,

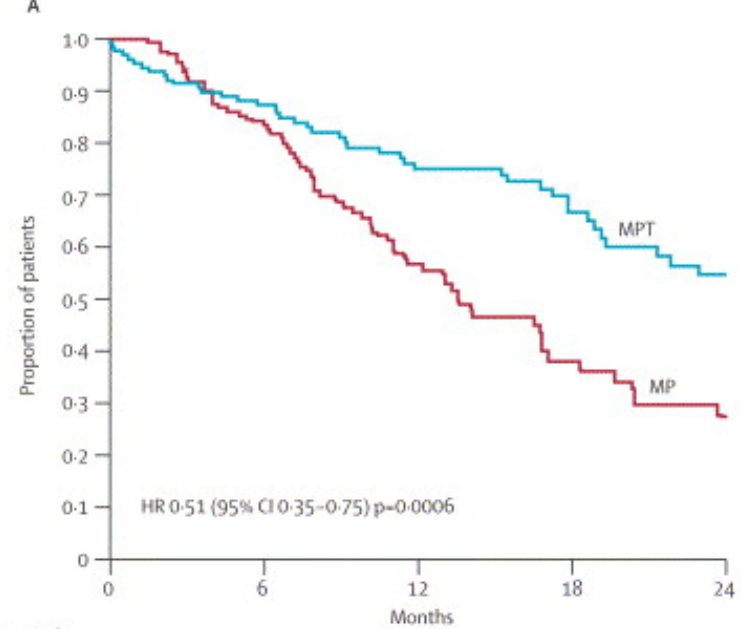
Risque +++ d'insuffisance rénale

Éviter déshydratation,

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

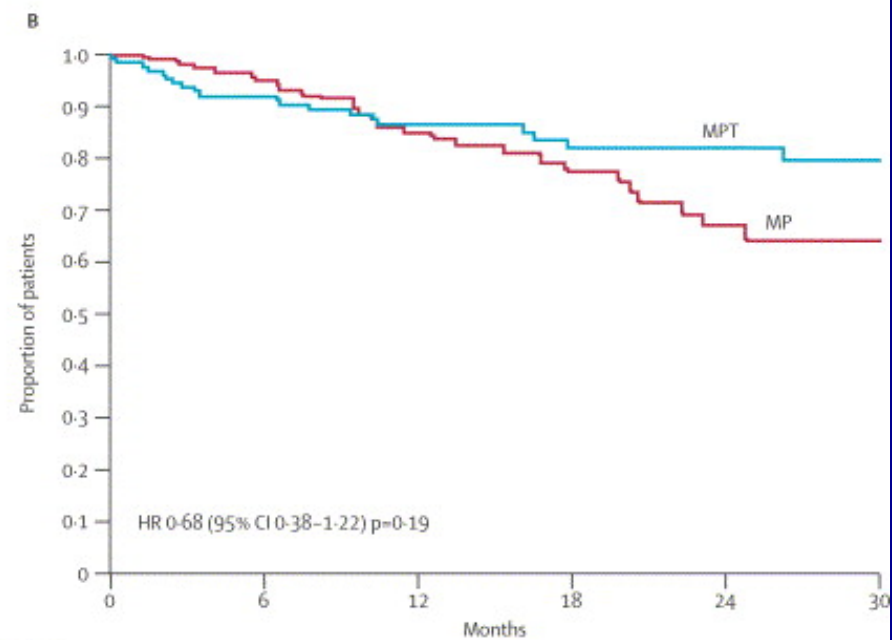
et produits de contraste iodé





Number at risk

MPT	129	106	70	43	26
MP	126	97	49	21	10



Number at risk

MPT	129	111	79	52	38	20
MP	126	111	72	42	27	13