



HAL
open science

Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de myélome multiple en rechute

Stéphanie Tardy

► **To cite this version:**

Stéphanie Tardy. Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de myélome multiple en rechute. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732928

HAL Id: hal-01732928

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732928v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Stéphanie TARDY

Le 11 juin 2012

**Evaluation de l'efficacité d'une nouvelle intensification
thérapeutique avec autogreffe de cellules souches
hématopoïétiques chez des patients atteints de myélome multiple
en rechute**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur FEUGIER,

Président

Monsieur le Professeur WAHL,

Juge

Monsieur le Professeur BASTIE,

Juge

Monsieur le Docteur HULIN,

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre
FINANCE**

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission* « *sillon lorrain* » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission* « *Campus* » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission* « *Finances* » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen *Mission* « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Asseseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET

Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur P. FEUGIER, président du jury,

Professeur d'hématologie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse

Vos connaissances, vos conseils, votre disponibilité et votre dévouement pour le service d'hématologie m'ont permis de profiter pleinement de ma formation au sein de votre service et ont largement contribué à confirmer ma passion pour cette discipline. Je suis très touchée de pouvoir continuer un petit bout de chemin professionnel à vos côtés.

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Professeur WAHL, Juge,

Professeur de Médecine Interne

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma considération et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur BASTIE, Juge,

Professeur d'hématologie

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre de mon jury de thèse, nécessitant de vous déplacer jusqu'à Nancy.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur C. HULIN, Directeur de thèse et Juge,

Docteur en hématologie

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce travail, en espérant qu'il sera à la hauteur de tes espérances.

Tu as accompagné mes premiers pas d'interne dans ces contrées lorraines. Je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler encore un peu à tes côtés, afin de profiter de ta bonne humeur, de ta disponibilité, de ta gentillesse et surtout de tes immenses compétences professionnelles. J'espère sincèrement te ressembler un peu quand je serai « grande ».

Que ce travail soit le témoignage de ma grande admiration et de ma sincère reconnaissance.

A mes autres maîtres qui ont contribué à ma formation, et surtout

Monsieur le Professeur Lederlin pour vos qualités pédagogiques, vos qualités humaines et votre convivialité et pour m'avoir transmis cette passion pour l'hématologie

Monsieur le Professeur Bordigoni pour avoir partagé votre grande expérience de la médecine et de l'hématologie

Monsieur le Professeur Lecompte pour votre rigueur, vos compétences et votre enseignement

A tous les médecins du service d'hématologie avec qui j'aime travailler au quotidien et auprès desquels j'apprends peu à peu mon métier :

Dana Ranta, pour m'avoir soutenue lors de mon premier semestre en hémato et donner envie de continuer

Caroline Bonmati, pour ta disponibilité et nos sympathiques visites au secteur protégé

Aurore Perrot et Jessica Michel, mes actuelles chefs et futures co-chefs avec qui j'ai hâte de travailler

Oana Balasanu, pour ton incroyable gentillesse et ta bonne humeur communicative

Serge Bologna, pour ta sympathie, tes compétences et ton efficacité

Agnès Guerci-Bressler, pour votre gentillesse et votre grande expérience

A tous les autres médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat et qui m'ont aussi beaucoup appris

Nicolas Daguindau, pour ta simplicité, ton humour et bien sûr tes tongs, été comme hiver !!
Dommage que tu sois parti !

Monsieur et Madame Witz, pour vos compétences et votre dévouement incroyable au service des patients

Alexandra Salmon, pour ton sourire communicatif, ta gentillesse et ta disponibilité ;

Laurence Clément, pour ton expérience, ton enseignement et ta sympathie

Professeur Rabaud, Professeur May, Lauraine Letranchant et Than Lecompte pour vos compétences, votre rigueur, et votre enseignement de l'infectiologie ; et dédicace toute particulière à Vincent Gendrin avec qui ce fut un réel plaisir de travailler

L'ensemble du service d'hématologie biologique : Julien Perrin, Sylvain Salignac, Marie Hacquard, Birgit Frotscher, Jean François Lesesve, Véronique Latger-Canard, Jean Devignes, Marie-elisabeth Briquel, Valérie Eschwege, pour cet agréable semestre à vos côtés et pour m'avoir initié à la biologie

L'ensemble des médecins de la réanimation du CHR de Metz Bonsecours : Monsieur Pousselle, Sebastien Gette, Guillaume Louis, Yohan Picard, Eric Tomassini, Joelle De Cuber, Béatrice Schnitzler, pour ce semestre extraordinaire, votre gentillesse, votre disponibilité, et votre envie de transmettre votre passion pour la réa qui m'ont presque fait douter de ma vocation !!!

A tous mes co internes, partenaires de galères mais surtout de fous rires et qui sont pour beaucoup devenus des amis : MP et Caro pour nos débuts en hémato, Chacha, Aicha, Alice, et Shirine en souvenir d'un excellent semestre à vos côtés ; Boidy pour ta gentillesse, ton sourire et ta disponibilité, quel dommage que tu n'aies pas pu rester ; Steph et Manal pour nos chorégraphies en infectiologie, Axelle pour ta psychanalyse gratuite en radiothérapie, Laetitia et Amélie pour mes débuts en pédiatrie ; Jennifer, Cyril, Raphael et Godelieve pour ces nombreuses pauses café ou terrasses ensoleillées ; Carole, Michelle, Valérie et Morgane pour toutes ces « devinettes » ; Et enfin ma petite dream team actuelle : Anne, Clémence, Eve, Imane et Thomas pour votre compréhension ces dernières semaines.

A mes collègues du DES d'hémato : Caro, Godelieve, Gabrielle, Eve et Lauriane, en souvenir de ces journées de cours à Paris mais aussi des congrès dans des endroits plutôt sympathiques !

Aux équipes para médicales des différents service que j'ai côtoyé, mais tout particulièrement à l'équipe d'hémato de Nancy, merci pour les boulettes que vous avez dû maintes fois rattrapées, vos conseils avisés, vos appels en pleine nuit (non je plaisante !!!), mais surtout pour votre énergie, votre efficacité et votre bonne humeur

Au Professeur Bastie et au Docteur Caillot du service d'hématologie du CHU de Dijon, au Docteur Christian du service d'hématologie du CHR de Metz, pour m'avoir permis de recueillir les données des dossiers des patients nécessaires à l'élaboration de ce travail.

A Monsieur VIRION du service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques pour l'apport de son expertise statistique dans ce travail.

Aux patients, pour votre courage et votre dignité...

A mes parents, sans qui je n'en serai pas là aujourd'hui. Merci pour votre soutien inconditionnel, votre présence, vos encouragements, je vous dois tellement. Je ne vous le dis pas souvent mais je vous aime.

A Seb, ma moitié, ma plus belle rencontre. Ce travail n'aurait aucun sens si je ne pouvais le partager avec toi. Pour ton amour, ta présence, ton soutien,... notre quotidien...La vie est si belle avec toi !

A mon grand-frère, Jean-Nicolas, pour avoir toujours été là pour moi. Merci pour tous ces bons souvenirs : de mes premiers concerts aux soirées lyonnaises en passant par nos weekends sportifs ou pluvieux en lorraine !!!

A Graziella, mon unique belle-sœur, mais de loin la meilleure ! Merci pour ta simplicité, ta bonne humeur, ta relecture précieuse mais surtout pour ton rhum arrangé et ton rougail saucisse !!

A mes mamies, Andréa et Jeanne, pour les valeurs que vous avez su transmettre à vos enfants et petits-enfants. Je suis si fière de vous.

A toute ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines, j'aimerais tous vous citer un à un car chacun compte beaucoup pour moi. Nous sommes un peu loin maintenant mais les retrouvailles sont d'autant plus fortes. Merci à tous pour cette vie de famille formidable.

A toute la famille de Seb, Catherine et Michel, Kareen et Olivier, Clé, Marion, Pierre et les petits derniers, Zoé, Loulou, Vincent et Alex ; j'ai trouvé chez vous une deuxième maison. Merci pour votre gentillesse, pour tous ces bons moments passés, je me sens si bien avec vous !

A mes amis

Aux stéphanois rencontrés sur les bancs de la fac : Claire so et Vince, devenus bisontins, Ben et Nico, les nouveaux chambériens, sans oublier Flo et Emine mes petites parisiennes, Ahmed, Steph; La distance n'a en rien entaché cette formidable amitié. Merci pour tout ce que l'on a vécu ensemble, ces fous rires, ces soirées, votre présence en toute circonstance, pour tous ces week-ends passés et à venir ; votre amitié à tous est d'une valeur inestimable.

A tous les autres stéphanois qu'il est toujours si agréable de revoir : Justine et Marco, Marie et Mathieu, Mathilde et Nico, Thomas et Patricia, Dadou et Mathieu, France et Adrien...

Aux nancéens, ma nouvelle petite famille grâce à qui on se sent si bien ici ; MP et Steph, alias « mes poulettes », merci pour tout ce que vous m'apportez depuis que je vous connais ; Julian, pour toutes ces soirées au son de ta guitare, tes bandes bleues (ou roses peut-être ?) qui nous soulagent et surtout « Allez Metz ! » ; Rémi, pour tes bons petits plats et ton caractère trempé qui cache un mec adorable ; Charlotte, pour ton incroyable gentillesse, ta bonne humeur si communicative et tes précieux conseils ; Cécile, pour ton énergie débordante et pour m'avoir convaincu de faire le GR20 (j'ai vraiment accepté ??) ; Julia et Sylvain, pour votre sourire à tout épreuve, les weekend à Bandol et tout le reste ; Marcus, Amélie et Geoffrey, pour tous ces bons moments passés ensemble depuis que l'on se connaît ; Laetitia et Ronan, pour votre gentillesse et ces dîners presque parfaits.

A mes amies de toujours, rencontrées toutes petites, Amandine et Myriam, même si nos vies ont pris des chemins bien différents, notre complicité reste la même. Merci de m'avoir aidé à me construire. Mais aussi Marie, Elodie, Sabine...

A Pico, Hervé, papi Régis et papi Alexis,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	9
TABLE DES MATIERES	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS	20
LISTE DES ABREVIATIONS	22
I. INTRODUCTION	24
II. GENERALITES	25
A/ LE MYELOME MULTIPLE	25
1. Histoire du Myélome Multiple	25
2. Définition et physiopathologie	27
3. Epidémiologie	29
4. Diagnostic	29
5. Classification et Facteurs Pronostiques	31
a) La classification de Durie-Salmon (DS).....	31
b) L'ISS ou International Staging System	32
c) Rôle de la cytogénétique.....	33
d) Facteurs de risque à la rechute	35
B/ Progrès observés dans le traitement du MM depuis 20 ans.....	35
1. L'intensification - autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	36
2. Les nouveaux agents	37
a) Le thalidomide	37
b) Le Lénalidomide.....	39
c) Le bortezomib.....	40
C/ Traitement du sujet jeune.....	41
1. Qu'est-ce qu'un patient jeune ?	41
2. Traitement de première ligne	41
a) Intensification - autogreffe de cellules souches hématopoiétiques	41
b) Simple versus double autogreffe.....	42
c) La procédure d'intensification-autogreffe	43
• Le conditionnement	43
• Le recueil de cellules souches hématopoïétiques.....	43
• Traitement d'induction	44
d) Remise en question du traitement intensif en première ligne	48
e) Importance de la qualité de la réponse avant et après intensification-autogreffe	48
f) Traitement de consolidation	49
g) Traitement d'entretien	50
h) Conclusion	54
3. Traitement en rechute	55
a) Le thalidomide	57
b) Le lénalidomide	57
c) Le bortezomib.....	58
d) Associations en rechute	59
e) Les nouveaux agents thérapeutiques	59
• Le pomalidomide (CC-4047).....	59

• Le carfilzomib (PX-171)	60
• L' elotuzumab	60
• Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)	61
f) La bendamustine	61
g) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	62
h) L'intensification-autogreffe (ITS-ATG) de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	63
III MATERIELS ET METHODES	64
A/ Concept et population de l'étude	64
B/ Critères de réponse au traitement	64
C/ Définitions du devenir des patients	66
D/ Analyses statistiques	66
IV RESULTATS	68
A/ Caractéristiques des patients	68
B/ Intensification-autogreffe en première ligne	70
1. Première autogreffe : modalité et réponse	70
a) Traitement d'induction	70
b) Greffon	70
c) Réponse	70
2. Traitement d'entretien	71
3. Temps jusqu'à progression après première intensification-autogreffe	72
C/ Intensification-autogreffe en rechute	73
1. Caractéristiques des patients à la rechute	73
2. Seconde autogreffe : modalité et réponse	74
a) Traitement d'induction	74
b) Greffon	75
c) Conditionnement	75
d) Réponse	75
3. Consolidation et entretien en rechute	77
4. Temps jusqu'à progression après intensification-autogreffe en rechute	78
5. Toxicité	79
6. Survie	79
a) Survie sans progression	79
b) Survie globale	80
• Depuis le diagnostic	80
• Depuis l'ITS-ATG en rechute	81
D/ Facteurs pronostiques	82
1. Analyse univariée	82
2. Variables ayant un impact significatif sur la survie	83
a) La qualité de la réponse après la première intensification-autogreffe	83
b) Le nombre de ligne de traitement avant intensification-autogreffe en rechute	84
c) L'exposition ou non aux nouvelles molécules	86
d) Le temps jusqu'à progression après la première intensification-autogreffe	87
e) La qualité de la réponse après autogreffe en rechute	89
f) La présence ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute	91

3. Facteurs sans impact sur la survie	92
4. Analyse multivariée.....	94
V DISCUSSION.....	96
A/ Quelle est l'efficacité d'une nouvelle intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en situation de rechute ?.....	96
B/ Comment sélectionner les patients qui bénéficieraient au mieux d'un nouveau traitement intensif ?	99
C/ Comment optimiser cette nouvelle intensification ?	102
D/ Quelle est la place de l'ITS-ATG en rechute ?.....	106
VI CONCLUSION	108
VII BIBLIOGRAPHIE	110

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1	Classification de Durie et Salmon	31
Tableau 2	Stadification ISS	32
Tableau 3	Modèle de gestion du risque thromboembolique pour les patients traités par thalidomide ou lénalidomide	40
Tableau 4	Etudes sur le traitement d’entretien par thalidomide après ITS-ATG	51
Tableau 5	Etudes sur le traitement d’entretien par lénalidomide après ITS-ATG.....	52
Tableau 6	Caractéristiques des patients au diagnostic.....	69
Tableau 7	Caractéristiques du traitement de première ligne	72
Tableau 8	Caractéristiques des patients à la rechute	74
Tableau 9	Modalités et réponses au traitement intensif en rechute	76
Tableau 10	Survies médianes selon le temps jusqu’à progression après première ITS-ATG.....	89
Tableau 11	Facteurs sans impact significatif sur la survie dans notre étude	93
Tableau 12	Analyse multivariée des facteurs influençant la SSP et la SG.....	95
Tableau 13	Comparaison des résultats de notre étude avec d’autres travaux sur l’ITS-ATG en rechute	97
Figure 1	Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM.	25
Figure 2	Calendrier représentant l’histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd’hui	26
Figure 3	Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire	28
Figure 4	Cheminement des cellules souches hématopoïétiques jusqu’à la moelle héral.	36
Figure 5	Mécanismes d’action du thalidomide et autres imids sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement	38
Figure 6	Taux de réponse globale (ORR), de très bonne réponse partielle (VGPR) et de réponse complète (CR/nCR) pour une sélection d’essais de phase 2 et 3 incorporant les nouveaux agents	47
Figure 7	Survie globale après rechute post autogreffe en fonction de l’année de rechute (A) et de l’exposition ou non aux nouvelles molécules (bortezomib, lénalidomide, thalidomide) (B)	56
Figure 8	Qualité de la réponse avant et après ITS-ATG en première ligne	71
Figure 9	Traitement d’entretien après ITS-ATG en première ligne.....	71
Figure 10	Qualité de la réponse après ITS-ATG en première ligne et en rechute	75
Figure 11	Traitement de consolidation après ITS-ATG en rechute	77
Figure 12	Traitement d’entretien après ITS-ATG en rechute	78
Figure 13	Survie sans progression après ITS-ATG en rechute	79
Figure 14	Survie globale depuis le diagnostic	80

Figure 15	Survie globale après ITS-ATG en rechute	81
Figure 16	Survie globale après ITS-ATG en rechute selon la réponse à la première ITS-ATG	83
Figure 17	Survie sans progression selon la réponse à la première ITS-ATG	84
Figure 18	Survie sans progression selon le nombre de ligne de traitement avant ITS-ATG en rechute	85
Figure 19	Survie globale selon le nombre de ligne de traitement avant ITS-ATG en rechute	85
Figure 20	Survie sans progression selon l'exposition antérieure ou non aux nouvelles molécules	86
Figure 21	Survie globale selon l'exposition antérieure ou non aux nouvelles molécules	87
Figure 22	Survie sans progression selon le temps jusqu'à progression après première ITS-ATG	88
Figure 23	Survie globale selon le temps jusqu'à progression après première ITS-ATG	88
Figure 24	Survie sans progression selon la qualité de la réponse à l'ITS-ATG en rechute	90
Figure 25	Survie globale selon la qualité de la réponse à l'ITS-ATG en rechute	90
Figure 26	Survie sans progression selon la réalisation ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute	91
Figure 27	Survie globale selon la réalisation ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute	92

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

β2m : β2 microglobuline

CRAB : Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSP : Cellules souches périphériques

del(13) : Délétion 13

del(17p) : Délétion 17p

DFCI : Dana Farber Cancer Institute

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation

ETE : Evenements thromboemboliques

FISH : Fluorescent in situ hybridization

G-CSF : Granulocyte colony stimulating factors

IFM : Intergroupe francophone du myelome

IFN γ : Interferon gamma

IL-2 : Interleukine 2

Ig : Immunoglobuline

IMIDS : immunomodulateur

IMWG : International Myeloma Working Group

ISS : International staging system

ITS-ATG : Intensification thérapeutique – autogreffe

MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM : Myélome multiple

MRC : Medical research council

ORR : Objective response rate ou taux de réponse globale

PCR : Polymerase chain reaction

RC : Réponse complete

RCm : Réponse complète moléculaire

RP : Réponse partielle

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TBRP : Très bonne réponse partielle

TRM : Mortalité lié au traitement

TTP : Temps jusqu'à progression

I. INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est la seconde hémopathie maligne par ordre de fréquence, après les lymphomes non hodgkiniens. Il représente 12% des hémopathies malignes et 1% de tous les cancers. Si cette pathologie est plutôt décrite chez le sujet âgé, environ un tiers des patients a moins de 65 ans au moment du diagnostic, l'âge étant un critère important, car la stratégie thérapeutique en dépend (1).

Au cours des deux dernières décennies, la survie des patients chez qui on diagnostique un MM s'est significativement améliorée. A partir des années 90, ce sont tout d'abord les sujets jeunes (< 60 ans) qui ont bénéficié d'un gain de survie avec la mise en place de traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (2). Quelques années plus tard, entre la fin des années 90 et le début des années 2000, l'arrivée de nouvelles molécules telles que les immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) ainsi que les inhibiteurs du protéasome (représenté par le bortezomib), a constitué une avancée thérapeutique pour l'ensemble des patients, y compris pour les patients les plus âgés, non éligibles à la greffe en raison de leur âge ou de leurs comorbidités (3).

Malgré ces avancées spectaculaires sur le plan thérapeutique, le MM demeure une maladie incurable dans la plupart des cas et les rechutes sont presque inexorables. En première ligne, l'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe (ITS-ATG) est le traitement de référence chez le sujet jeune de moins de 65 ans. En situation de rechute, il n'existe pas de gold standard et les options thérapeutiques sont multiples.

Ce travail a pour objectif de définir la place d'une nouvelle ITS-ATG chez les patients en rechute, en évaluant son efficacité et sa tolérance. Nous essaierons d'autre part d'isoler des indices pronostiques afin d'identifier les patients qui bénéficieraient au mieux de cette nouvelle stratégie intensive.

II. GENERALITES

A/ LE MYELOME MULTIPLE

1. Histoire du Myélome Multiple

Le premier cas vraisemblable de MM rapporté dans la littérature médicale date de 1844. Il s'agissait d'une patiente de 39 ans, Sara Newbury, qui présentait de multiples fractures osseuses associées à une grande asthénie. (Figure 1)

Son décès surviendra quelque temps après le début des symptômes et son autopsie, réalisée par les docteurs Solly et Mc Birkett, révélera une moelle osseuse envahie par un « magma rougeâtre » (4).

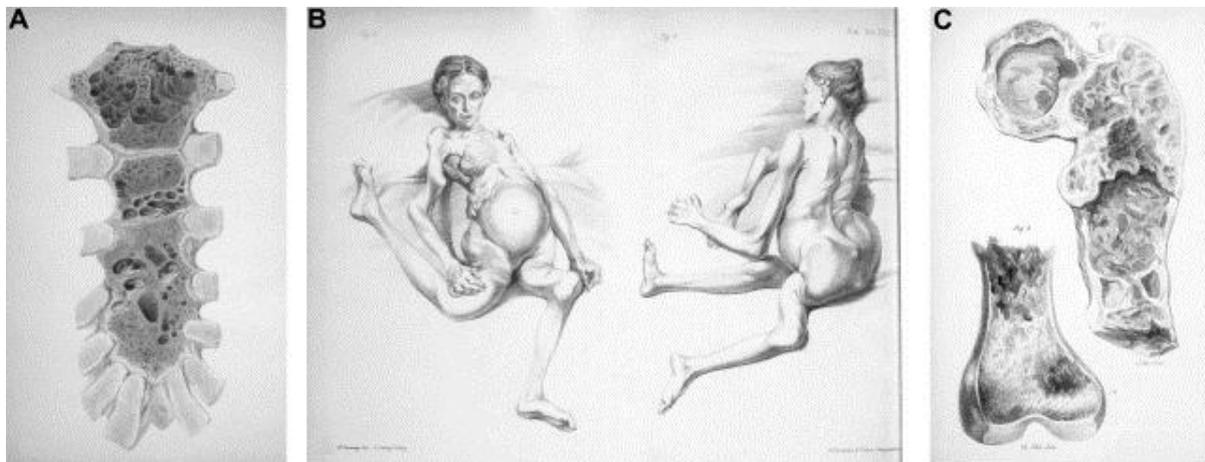


Figure 1 Sarah Newbury, le premier cas rapporté de MM.
(A) Destruction osseuse dans le sternum ; (B) Représentation de la patiente avec des fractures multiples ; (C) Destruction osseuse dans le fémur (d'après (4))

Le second cas le plus connu concerne un dénommé Thomas Alexander McBean, âgé de 45 ans. Ce dernier souffrait de douleurs costales et d'œdèmes faisant suspecter un dysfonctionnement rénal. L'analyse de ses urines par le Dr Henri Bence-Jones a mis en évidence une substance protéique mystérieuse qui deviendra plus tard « la protéinurie de Bence Jones ». L'examen autopsique révélera par ailleurs la présence de fractures multiples et surtout une notion de « substance gélatineuse » à l'intérieur des os.

En 1875, le célèbre pathologiste Waldeyer individualisera pour la première fois les plasmocytes médullaires. Au 19ème siècle, des cas de MM seront régulièrement rapportés et le début du 20ème siècle sera marqué par l'apparition de différentes méthodes diagnostiques telles que le myélogramme, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse des protéines (5).

Sur le plan thérapeutique, les différents traitements, utilisés jusque dans les années 1960, n'ont eu qu'une efficacité anecdotique avant l'arrivée de l'association melphalan - prednisone qui restera, longtemps, la seule thérapeutique efficace. L'arrivée du concept d'intensification thérapeutique associée à l'autogreffe de cellules souches dans les années 90, et des nouvelles molécules dans les années 2000, va révolutionner l'arsenal thérapeutique ainsi que le pronostic des patients. (Figure 2)

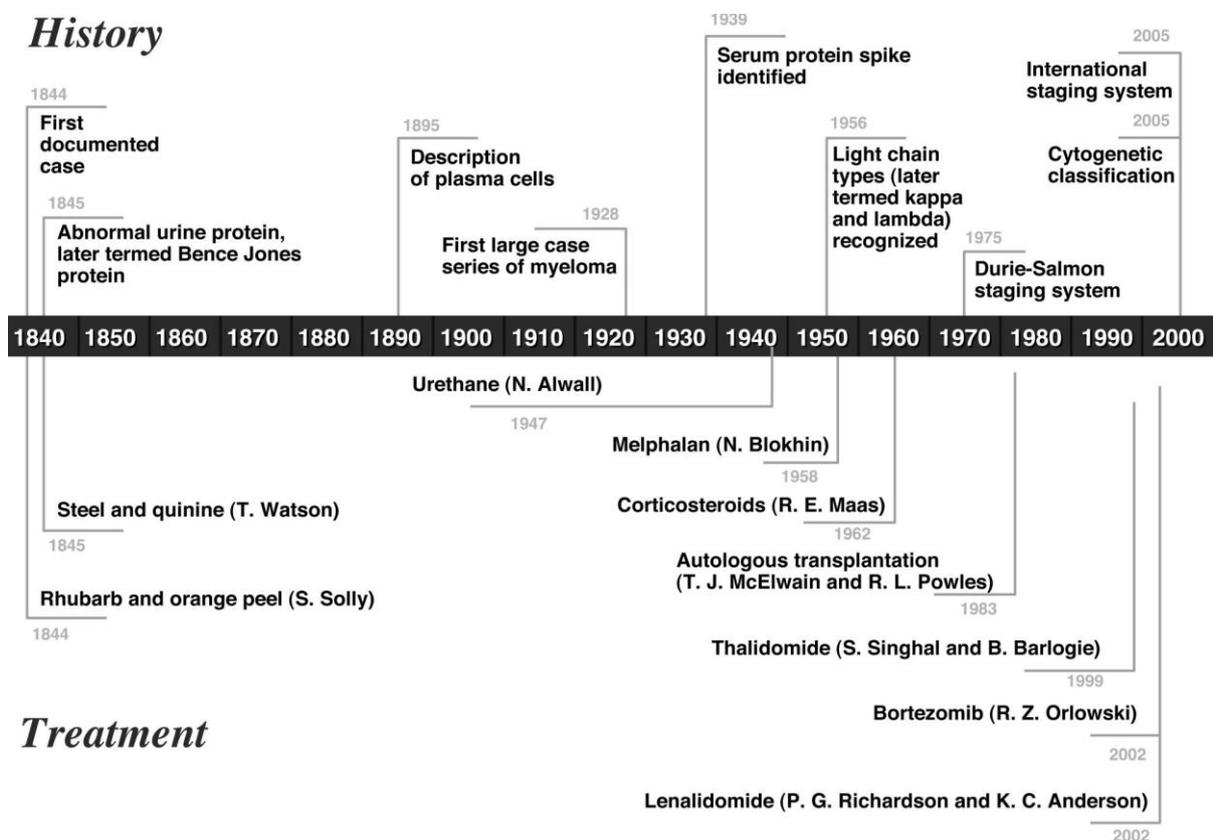


Figure 2 Calendrier représentant l'histoire et le traitement du myélome multiple de 1844 à aujourd'hui (d'après (5))

2. Définition et physiopathologie

Le MM est une hémopathie maligne caractérisée par un clone plasmocytaire envahissant la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale. La cellule à l'origine du MM est vraisemblablement dérivée des cellules B post germinatives ganglionnaires, présentant une ou plusieurs anomalies dans leur génome, mais restant aptes à migrer dans la moelle osseuse et à se différencier en plasmocyte.

Il a été démontré que la quasi-totalité des cas de MM sont précédés d'un état « prémyélomateux » appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS, caractérisé par une prolifération dans la moelle de cellules plasmocytaires clonales (6). 1% des MGUS évolue vers un MM chaque année (7).

Depuis plusieurs années, différents aspects concernant la physiopathologie du MM ont été identifiés, en particulier l'oncogénèse et le rôle de l'environnement médullaire dans la survie et la prolifération des cellules myélomateuses.

L'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes est l'une des caractéristiques du MM. Parmi ces anomalies, les translocations chromosomiques impliquant le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH) localisé sur le chromosome 14 (14q32) sont fréquentes, avec pour conséquence la dérégulation de l'expression normale de gènes situés dans la région de cassure du chromosome partenaire. Certaines de ces anomalies cytogénétiques représentent d'importants facteurs pronostiques que nous aborderons plus tard dans notre travail.

Par ailleurs, l'interaction des cellules du MM avec le micro environnement joue un rôle crucial dans la pathogénèse. (Figure 3)

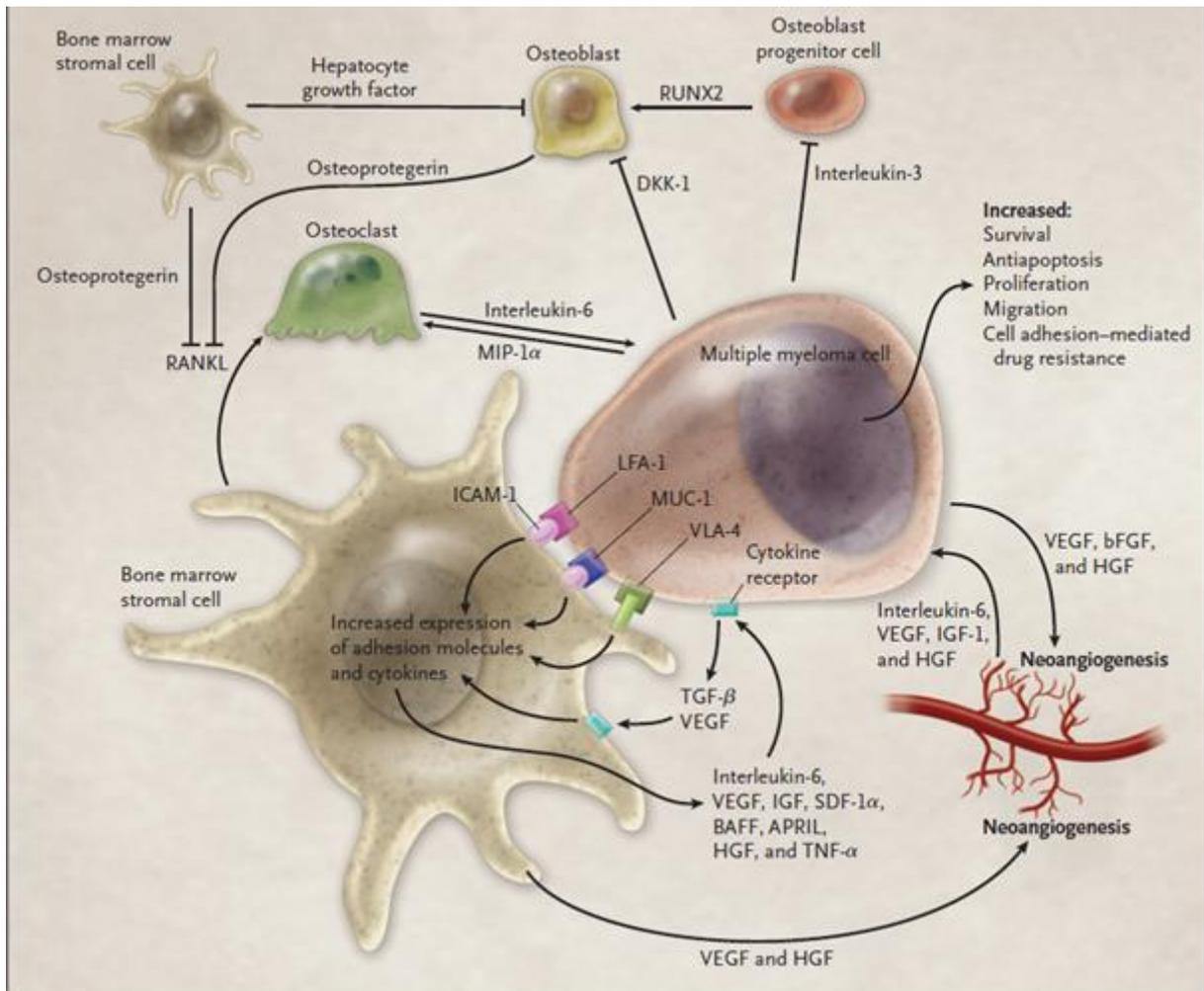


Figure 3 Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (d'après (8))

Comme le montre la figure 3, l'adhésion des cellules du MM aux cellules stromales de la moelle est médiée par des interactions spécifiques entre des molécules présentes à la surface des cellules : entre ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) et LFA-1 (leukocyte-function-associated antigen 1) et entre VLA-4 (very late antigen 4) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1). Ces interactions induisent une sécrétion de cytokines. Les cellules stromales médullaires sécrètent de l'IL-6 (interleukine 6) qui va stimuler la croissance des cellules myélomateuses, leur prolifération, leur migration et leur conférer une résistance aux molécules de chimiothérapie. Les cellules du MM vont aussi sécréter des cytokines, incluant des facteurs de croissance tumorale (transforming growth factor β = TGF- β), stimulant à leur tour l'IL-6 et des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (vascular endothelial growth factor = VEGF) qui vont promouvoir l'angiogenèse. Par ailleurs, la molécule RANKL, qui est fabriquée par les cellules stromales médullaires, associée aux protéines inflammatoires (macrophage inflammatory protein 1 α = MIP-1 α), produites par les cellules malignes, vont stimuler la prolifération d'ostéoclastes, alors que les ostéoblastes vont être inhibés par l'interleukine 3 et le facteur de croissance hépatocytaire (hepatocyte growth factor = HGF).

3. Epidémiologie

Le myélome multiple représente environ 1% de l'ensemble des cancers et, légèrement plus de 10% des hémopathies malignes (9). Après les lymphomes, il s'agit de la deuxième hémopathie maligne par ordre de fréquence.

Le MM est plutôt une pathologie du sujet âgé. Globalement, seulement 35% des patients ont moins de 65 ans au diagnostic, soit un tiers (1), 20% ont plus de 80 ans (10) et moins de 2 % des patients ont moins de 40 ans au moment du diagnostic (11).

Son incidence annuelle varie entre 1 et 4 nouveaux cas pour 100 000 habitants (environ 3 000 nouveaux cas par an en France) et croît avec l'âge, avec un pic de fréquence à 70 ans (11). L'augmentation rapportée de son incidence, au cours des dernières décennies, est probablement plus liée au vieillissement croissant de la population et à l'amélioration des techniques de diagnostics qu'à une réelle augmentation de l'incidence (9).

4. Diagnostic

Le diagnostic de MM repose sur une triade clinico-biologique comprenant :

- la plasmocytose médullaire,
- l'existence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire
- et la présence de manifestations cliniques ou biologiques directement liées au MM, regroupées sous l'acronyme anglo-saxon CRAB (hyperCalcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions)

L'IMWG (International Myeloma Working Group) a établi des critères diagnostiques standards résumés ci-dessous (12,13).

- **Myélome Multiple Symptomatique** : tous les critères doivent être réunis :
 - Présence dans le sérum et/ou urines d'une protéine monoclonale (sauf si MM non sécrétant)
 - **ET** d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10%
 - **ET** la présence d'au moins un des critères CRAB :
 - Hypercalcémie > 115mg/L
 - Créatininémie > 173micromol/L
 - Anémie normochrome normocytaire < de 2g/dl à la limite inférieure de la normale ou < 10g/dl
 - Lésions osseuses

- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)** : tous les critères doivent être réunis :
 - Présence d'une protéine monoclonale sérique < 30g/L
 - **ET** d'une plamocytose < 10%
 - **ET** l'absence de critères CRAB

- **Le « Smoldering MM » ou MM indolent**
 - Présence d'une protéine monoclonale dans le sérum supérieure ou égale à 30 g/L
 - **ET/OU** d'une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10 %
 - **ET** l'absence de critères CRAB

- **Le plasmocytome isolé** avec 4 critères :
 - Une localisation unique de plasmocytes monoclonaux au niveau osseux ou tissulaire qui doit être confirmée par une biopsie
 - **ET** l'absence de plasmocytes monoclonaux dans la moelle
 - **ET** une IRM du rachis et du pelvis sans autres lésions
 - **ET** l'absence de critères CRAB

5. Classification et Facteurs Pronostiques

Le MM est une maladie dite « hétérogène », certains malades vivent plus de dix ans alors que d'autres patients décèdent rapidement, en un ou deux ans. Différentes caractéristiques liées au patient, à la maladie et au traitement ont été identifiées pour nous aider à prédire l'évolution de la maladie.

a) La classification de Durie-Salmon (DS)

Cette classification a été développée dans les années 70 afin d'estimer la masse tumorale (14). Celle-ci était corrélée avec les critères cliniques, les caractéristiques biologiques et radiologiques, incluant le taux d'hémoglobine, la calcémie, la créatininémie, le taux de protéine monoclonale sérique et urinaire, le nombre de lésions osseuses.

Les patients étaient classés en stade I, II ou III, en fonction du degré d'atteinte des éléments précédemment cités. D'autre part, ils étaient sous classés en stade A ou B en fonction de la créatininémie (inférieure ou supérieure à 20 mg/L). (Tableau 1)

Stade	Critères	Masse tumorale (x 10 ¹² /m ²)
I	Tous les critères sont présents : -Hb > 10g/dl -calcémie normale -absence d'atteinte osseuse ou plasmocytome isolé -taux d'Ig monoclonale faible : IgG<50g/L, IgA<30g/L, composant monoclonal urinaire < 4g/24hrs	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6 à 1,2 (intermédiaire)
III	L'un au moins des critères suivants : -Hb<8,5g/Dl -calcémie>120mg/L -multiples lésions lytiques osseuses -taux élevé d'Ig monoclonale : IgG>70g/L, IgA>50g/L, Composant monoclonal urinaire > 12g/24hrs	>1,2 (élevée)
Sous classification : A : fonction rénale normale : créatinine < 20mg/L B : fonction rénale pathologique : créatinine ≥ 20mg/L		

Tableau 1 Classification de Durie et Salmon (d'après (14))

b) L'ISS ou International Staging System

La classification DS, restée très longtemps le standard pour la stratification pronostique, repose malheureusement sur des critères observateurs-dépendants tels que le nombre de lésions osseuses. Dans un souci d'améliorer l'objectivité de la classification pronostique, un nouvel indice pronostique international a été établi : le modèle pronostique ISS. Il intègre deux paramètres biologiques : l'albuminémie et la mesure du taux de $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2m$). La $\beta 2m$ est un test biologique facile et reproductible. Il a été rapidement décrit comme un important facteur pronostique depuis son introduction, il y a plus de 25 ans (15). En effet, la $\beta 2m$ est exprimée à la surface des plasmocytes malins et elle est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Elle est, ainsi, le reflet indirect de la masse tumorale. L'ISS ou International Staging System a été établi, plus récemment, en se basant sur le recueil de données cliniques et biologiques de 10750 patients avec un nouveau diagnostic de MM au sein de 17 centres à travers le monde (16). L'ISS sépare les patients en 3 groupes à risque, avec des médianes de survie significativement différentes. (Tableau 2)

STADE	CRITERES	MEDIANE DE SURVIE
I	$\beta 2$ microglobuline < 3,5 mg/L ET Albuminémie \geq 35g/dL	62 mois
II	Pas de critères de stade I ou III	44 mois
III	$\beta 2$ microglobuline \geq 5,5 mg/L	29 mois

Tableau 2 Stadification ISS (d'après (16))

L'ISS a de nombreux avantages dont celui d'être plus reproductible que la classification DS et ainsi, plus facilement utilisable dans les essais cliniques.

Il a cependant quelques inconvénients. Le groupe III est un groupe hétérogène de patients avec une $\beta 2m$ augmentée, pouvant être secondaire aussi bien à la masse tumorale, qu'à une insuffisance rénale. En effet, la $\beta 2m$ étant d'élimination essentiellement rénale, à masse tumorale égale, son taux sérique sera plus élevé chez un patient insuffisant rénal.

Par ailleurs, ce score n'intègre pas l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques dont le rôle est majeur (13). Une classification pronostique intégrant cytogénétique et $\beta 2m$ est en cours.

c) Rôle de la cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques jouent un rôle important dans l'évaluation de nombreuses pathologies hématologiques.

Dans le myélome, l'intérêt de la cytogénétique a été identifié seulement au cours de la dernière décennie. Ceci s'explique par le faible index de prolifération des plasmocytes (contrairement aux blastes), mais aussi par une infiltration souvent modérée des plasmocytes dans la moelle osseuse pouvant être accentuée par le phénomène d'hémodilution lors du prélèvement. En raison de ces deux éléments, les caryotypes prélevés sont souvent en échec ou normaux. La plupart des grandes séries ne rapportent qu'environ 30% de caryotypes anormaux, alors que d'autres techniques, ne dépendant pas de l'obtention de métaphases clonales, décrivent des anomalies cytogénétiques dans 100% des cas (17). L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) permet la détection de ces anomalies sur des plasmocytes sans métaphase (18). Cependant, une FISH standard n'est pas suffisante dans le MM en raison de la trop grande pauvreté en plasmocytes des prélèvements. Il convient donc, de réaliser soit une purification préalable, soit un immunomarquage identifiant les chaînes légères kappa ou lambda parallèlement à la technique de FISH (19).

Ces contraintes techniques expliquent que l'analyse ne soit pas réalisée dans tous les centres. Elle n'en demeure pas moins incontournable aujourd'hui dans la prise en charge.

Les différentes anomalies chromosomiques, dans le MM, peuvent être regroupées en marqueurs de bon ou mauvais pronostiques (20):

- Caractéristiques de mauvais pronostique :
 - La translocation **t(4 ;14)** :
 - 15 % des patients
 - Dérégule Le gène FGFR3 et le gène MMSET
 - 80% ont une délétion 13 coexistante
 - La translocation **t(14 ;16)** :
 - 6 à 8% des patients
 - Dérégulation des gènes de la famille MAF

- La perte du bras court du chromosome 17 (**Del(17p)**):
10% des patients
 - La délétion du chromosome 13 (**Del(13)**) :
50% des patients

Facteur pronostique défavorable, si elle est associée à une autre anomalie : (t(4 ;14) ou Del(17p)), mais qui ne semble pas être un facteur indépendant sur la survie en analyse multivariée (17)
 - Les gains de copies du bras long du chromosome 1 (**gains 1q**) :
35% des patients

Cette anomalie contribue au risque défavorable mais, seul, ne constitue pas un facteur pronostic péjoratif indépendant, d'après une étude en analyse multivariée (21)
- Caractéristiques de faible risque :
- La translocation **t(11 ;14)** :
20% des patients

Dérégulation de la cycline D1

Absence de retentissement sur la survie
 - L'hyperploïdie :
50% des patients

Considérée comme facteur favorable avec une survie globale prolongée

Les anomalies cytogénétiques, retrouvées en FISH, jouent un rôle majeur dans l'évolution des patients atteints de MM.

L'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), après étude de 1064 patients traités de façon homogène, dans les essais IFM99, avait défini 3 groupes de patients en fonction de la $\beta 2m$, et de la présence ou non d'une t(4 ;14) ou Del(17p) (17):

- patients à haut risque si $\beta 2m > 4$ mg/L et présence de t(4 ;14) ou Del(17p) avec diminution de la survie médiane ne dépassant pas 20 mois (10%)
- patients de plus faible risque si $\beta 2m < 4$ mg/L et absence de t(4 ;14) ou de Del(17p) avec une survie à 5 ans d'environ 80% (50%)
- patients de risque intermédiaire (40%)

Il est indispensable, aujourd'hui, de pratiquer systématiquement une analyse cytogénétique par FISH (avec recherche de Del(13), Del(17p), t(4 ;14), t(14,16)) couplée aux autres marqueurs tels que la $\beta 2m$ et la stadification ISS. Cette analyse permettra de stratifier le risque, d'anticiper la réponse aux traitements et peut-être, à l'avenir, de choisir la meilleure stratégie thérapeutique (22). Cette stratification du risque doit être réalisée dès le diagnostic.

d) Facteurs de risque à la rechute

En rechute, l'IMWG recommande de réaliser une nouvelle étude cytogénétique, notamment chez les patients sans critères de mauvais pronostic au moment du diagnostic (22). En effet, la sélection d'un sous clone plasmocytaire minoritaire, préexistant au moment du diagnostic, mais non détectable, est un phénomène fréquent. Pour les patients, ayant déjà des caractéristiques cytogénétiques péjoratives initialement, il ne semble pas nécessaire de les rechercher à nouveau. Cependant, des anomalies additionnelles peuvent être retrouvées ; il est notamment possible de voir apparaître une délétion 17 en situation de rechute.

Outre les caractéristiques biologiques et cytogénétiques, la qualité et la durée de la réponse à la première ligne de traitement s'intégreront à l'évaluation pronostique. Les facteurs de mauvais pronostic liés au traitement incluent l'évolution « on therapy » ainsi qu'une courte durée de réponse.

B/ Progrès observés dans le traitement du MM depuis 20 ans

Une amélioration significative de la survie a été observée ces dernières années chez les patients de moins de 65 ans. Cette avancée avait été attribuée en partie au bénéfice apportée par l'intensification-autogreffe (ITS-ATG) de cellules souches hématopoïétiques (CSP) réalisée depuis le début des années 90 (2).

Au début des années 2000, l'apparition des immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) et des inhibiteurs du protéasome (bortézomib) utilisés en première ligne ou en rechute, a permis d'améliorer la survie des patients, qu'ils soient éligibles ou non à la greffe (3).

C'est avant tout grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie, que ces différents traitements ont pu être mis en place.

1. L'intensification - autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Afin de dépasser la résistance aux produits de chimiothérapie dans le MM, le concept d'intensité de dose a été exploité. La toxicité non hématologique du melphalan étant modérée, de fortes doses de melphalan par voie intra veineuse ont été réalisées afin d'augmenter le taux de destruction de cellules tumorales. Cependant, ce traitement induit une myélosuppression sévère et prolongée. La réinjection de cellules souches périphériques (CSP) autologues, après un tel traitement, prélevées avant les fortes doses de melphalan, a permis une nette diminution des décès et des complications associées à cette chimiothérapie à haute dose (23). Lors de la réinjection des CSP, leur cheminement jusqu'à la moelle (« homing ») est encore mal connu. Il existe cependant des liens mis en évidence entre certains récepteurs des cellules souches et des cellules stromales. (Figure 3).

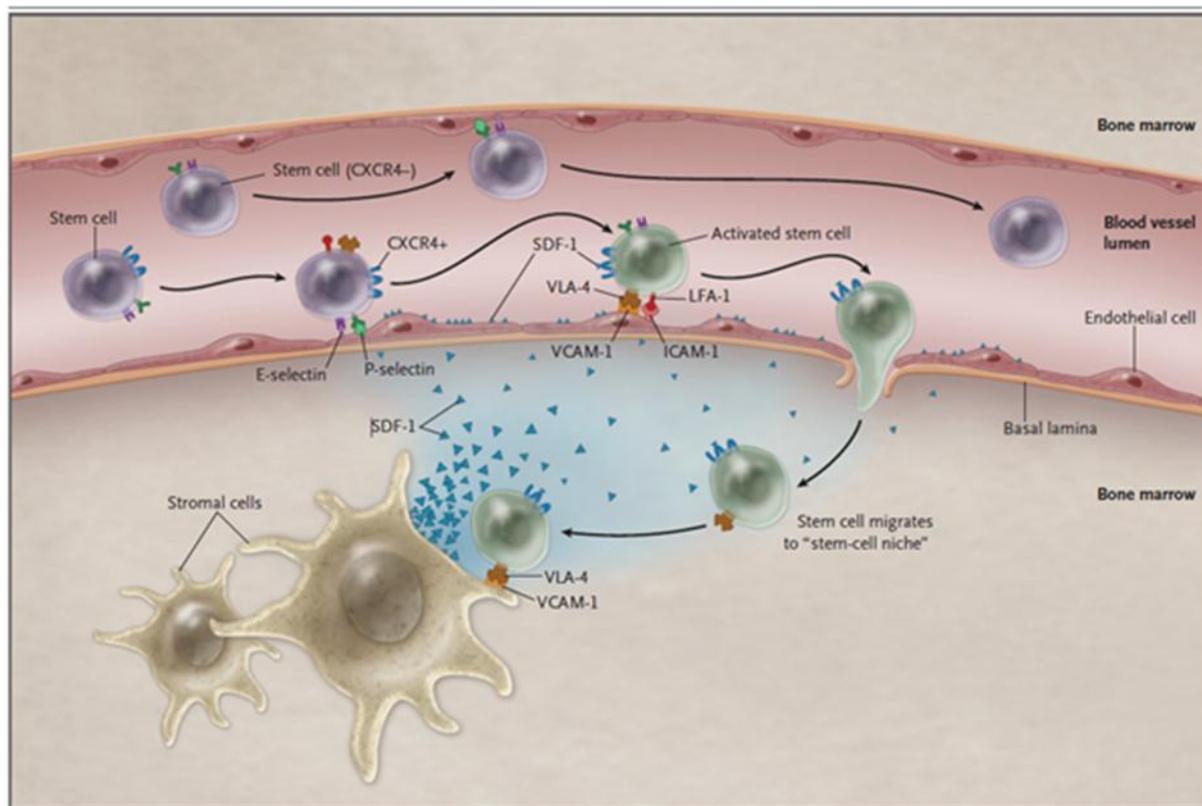


Figure 4 Cheminement des cellules souches hématopoïétiques jusqu'à la moelle (d'après (8))
 Les cellules souches hématopoïétiques expriment le récepteur CXCR4, tandis que les cellules stromales médullaires expriment le SDF-1. Après réinjection des CSH à un individu, SDF-1 active les cellules souches CXCR4 positives, stimulant l'adhésion aux cellules endothéliales grâce à l'interaction entre les molécules 1 d'adhésion intercellulaires (ICAM-1) et les antigènes 1 associés à une fonction leucocytaire (LFA-1) et entre les antigènes 4 retard (VLA-4) et les molécules 1 d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1). Ces CSH peuvent alors migrer dans le stroma médullaire et adhérer aux cellules stromales.

L'autogreffe de CSP n'a pas d'effet anti tumoral en tant que tel ; il s'agit simplement d'un traitement de support, en restaurant une réserve hématopoïétique, après une chimiothérapie à forte dose.

Nous le verrons plus tard, l'ITS-ATG a gagné sa place de traitement de première ligne pour les patients éligibles (< 65 ans et faibles comorbidités) suite à différentes études, ayant prouvé sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles.

2. Les nouveaux agents

L'émergence des traitements immunomodulateurs et du bortezomib a totalement changé la prise en charge du MM. Initialement testés sur des patients en rechute, ces nouveaux agents ont rapidement trouvé leur place comme traitement de première ligne soulevant les questions suivantes :

- Peut-on traiter un patient plusieurs fois avec les mêmes agents ?
- Quel type de séquence choisir ?

Nous préciserons le mode d'action et la toxicité de ces nouveaux agents, dans les paragraphes suivants. Nous établirons, dans une autre partie, leur place dans la stratégie thérapeutique du MM.

a) *Le thalidomide*

Initialement commercialisé dans les années 1950 comme traitement sédatif-hypnotique et comme antiémétique chez la femme enceinte, le thalidomide avait été retiré du marché, en 1962, suite à des effets tératogènes importants. Le rôle de l'angiogénèse dans la physiopathologie du MM et la mise en évidence des propriétés anti-angiogéniques du thalidomide ont conduit à la réalisation d'essais cliniques avec ce médicament dans le traitement du MM (24). Le mécanisme d'action à l'origine des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques, est notamment lié à l'inhibition de la production de la TNF α (Tumor necrosis factor alpha), la stimulation des lymphocytes T et l'induction des sécrétions d'IFN γ (Interferon gamma) et d'IL -2 (Interleukine 2) (25). (Figure 5)

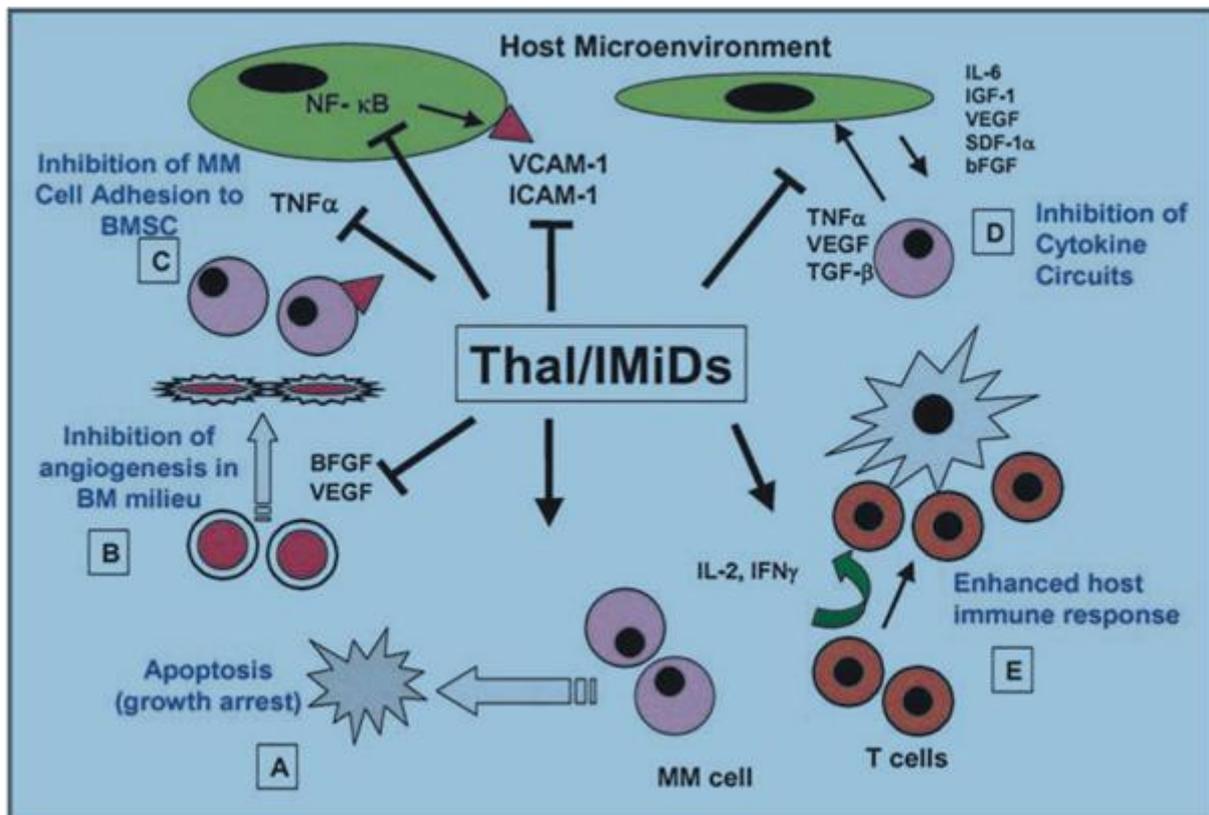


Figure 5 Mécanismes d'action du thalidomide et autres imids sur les cellules myélomateuses et leur microenvironnement (d'après (26))

⊥ : inhibition; → : stimulation; BFGF : basic fibroblast growth factor; VEGF : vascular endothelial growth factor; IL-2 : interleukin-2; IL-6 : interleukin-6; IFN α : interferon alpha; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 : vascular cell adhesion molecule 1; TNF α : tumor necrosis factor alpha.

En 1999, Singhal et al ont été les premiers à rapporter l'efficacité du thalidomide en monothérapie, chez des patients porteurs de MM en rechute (27). Les résultats de cette étude ont été confirmés par un grand nombre d'essais de phase II, testant le thalidomide en monothérapie. Une méta analyse reprenant 42 études et 1629 patients a confirmé cette tendance avec un taux de réponse à 29%, une survie globale à 1 an estimée à 60% et 20% des patients non évolutifs à 2 ans (28).

Du fait de ses propriétés sédatives, le thalidomide est susceptible d'induire somnolence et vertiges. Il est donc recommandé de l'administrer le soir. Les autres effets indésirables majeurs du thalidomide sont la constipation mais surtout les neuropathies périphériques liées à la toxicité cumulative, qui peuvent justifier une interruption du traitement. Toutes les études utilisant le thalidomide font état de ces effets.

b) Le Lénalidomide

Le lénalidomide ou REVLIMID® est un analogue structural du thalidomide avec un mode d'action comparable mais une efficacité *in vitro* qui semble plus importante, en particulier concernant l'effet inhibiteur du TNF alpha, ainsi qu'une meilleure tolérance (29).

La première étude à avoir montré l'efficacité du lénalidomide dans la prise en charge du MM est une étude de phase I d'escalade de dose, chez des patients en rechute ou réfractaire. La dose maximale tolérée retenue a été de 25 mg/jour avec une diminution d'au moins 25% du pic monoclonal observée chez 74% des patients (30).

Dans cette étude d'escalade de doses, le profil de toxicité semblait très différent du thalidomide. La constipation, la somnolence, la fatigue et les neuropathies périphériques, fréquemment observées avec le thalidomide, l'étaient très rarement avec le lénalidomide. En revanche, la toxicité médullaire était fréquemment décrite, avec surtout la survenue de neutropénie, particulièrement après 28 jours de traitement. Cependant, en diminuant les doses et en utilisant des facteurs de croissance si besoin, le pourcentage de patients ayant dû arrêter le lénalidomide était très faible.

Cependant, l'augmentation du risque d'évènements thromboemboliques (ETE) est un effet secondaire commun aux deux IMiDs. Si leur utilisation en monothérapie est peu thrombogène, leur association avec la dexaméthasone augmente significativement ce risque, justifiant l'utilisation d'une prophylaxie (31). (Tableau 3)

Facteurs de risque (FdR)	Prévention thromboembolique	
FdR individuels <ol style="list-style-type: none"> 1. Obésité 2. ATCD personnels d'ETE 3. Cathéter veineux central ou pace maker 4. Maladies associées (cardiaque, rénale, diabète, infection, immobilisation...) 5. Chirurgie récente 6. Médicaments (EPO) 7. Maladies de la coagulation 	Si ≤ 1 FdR présent : aspirine une fois par jour	Si ≥ 2 FdR présents : héparine de bas poids moléculaire (exemple : enoxaparine 40mg)
FdR liés au MM (hyperviscosité)		
FdR liés au traitement du MM <ol style="list-style-type: none"> 1. Dexaméthasone à forte dose 2. Doxorubicine 3. Chimiothérapie multiple 	Si ≥ 2 FdR présents : héparine de bas poids moléculaire (exemple : enoxaparine 40mg)	

Tableau 3 Modèle de gestion du risque thromboembolique pour les patients traités par thalidomide ou lénalidomide (d'après (31))

L'utilisation du lénalidomide doit par ailleurs être prudente chez les patients présentant une insuffisance rénale. Son élimination étant essentiellement rénale, sa toxicité est d'autant plus importante chez des patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 50ml/min. Cependant, son utilisation est possible si l'atteinte rénale est modérée en ajustant les doses (32).

c) *Le bortezomib*

Le bortezomib ou VELCADE® est le premier agent de la nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs du protéasome. Cette petite molécule inhibe ce complexe enzymatique catalytique impliqué dans le recyclage des protéines endommagées, notamment celles ayant un rôle dans le cycle cellulaire, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse. Le bortezomib a une action réversible sélective bloquant précisément un seul des sites catalytiques du protéasome (25).

Son activité sur les cellules du myélome a été démontrée sur des modèles animaux. Les études de phase I ont permis de définir la tolérance et un rythme d'administration efficace (33). Elles ont

rapidement conduit au développement du bortezomib en rechute, et ensuite en première ligne dans le MM.

Grâce à différents essais, le profil de toxicité du bortezomib est défini avec précision. Les symptômes gastro-intestinaux sont les plus fréquents, ils sont souvent modérés. Le bortezomib induit des thrombopénies dans 50% des cas, mais sont rapidement réversibles. Il n'augmente pas le risque thromboembolique. Par contre, des neuropathies périphériques sont observées dans 30 à 40% des cas, de grade 3 chez 10 à 15% des patients (34,35). Ces divers symptômes sont souvent réversibles dans 2 cas sur 3 après réduction des doses ou arrêt du traitement.

Enfin, plusieurs études ont démontré la possibilité d'utilisation du bortezomib chez les patients insuffisants rénaux, incluant les patients dialysés (36).

C/ Traitement du sujet jeune

1. Qu'est-ce qu'un patient jeune ?

La définition du patient jeune dans le cadre du MM n'est pas précise, bien que cette notion soit importante dans le choix du traitement qui diffère selon la catégorie d'âge. La plupart des études de phase III sur l'intensification-autogreffe ont fixé une limite d'âge de 65 ans pour l'inclusion des patients (37,38). Les sujets jeunes atteints de MM sont donc souvent définis par un âge de 65 ans maximum. Cependant, cette limite arbitraire ne doit pas exclure systématiquement les patients plus âgés du traitement intensif, surtout s'ils gardent un excellent état général (1).

2. Traitement de première ligne

a) Intensification - autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Cette stratégie est considérée comme le gold standard du traitement de première ligne pour le MM chez les patients de moins de 65 ans. Elle a montré sa supériorité sur les chimiothérapies conventionnelles dans deux grandes études randomisées en terme de survie globale et de survie sans évènement (37,38). L'IFM (Intergroupe francophone du myélome) (37) et le groupe britannique

MRC (medical research council) (38) ont montré respectivement une augmentation de la survie globale de 57 versus 42 mois et de 54 versus 42 mois par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, mais également une augmentation de la survie sans progression de 28 versus 18 mois et 32 versus 20 mois.

Une méta analyse, incluant 2411 patients, a conclu à une amélioration significative de la survie sans progression et de la qualité de la réponse après ITS-ATG comparativement aux chimiothérapies conventionnelles, mais à l'absence d'impact significatif sur la survie globale (39).

Globalement, l'ITS-ATG permettrait d'obtenir une réponse de qualité (réponse complète ou très bonne réponse partielle) dans 50% des cas, une survie sans progression d'environ 36 mois et une survie globale de 5 à 6 ans (40).

b) Simple versus double autogreffe

Afin d'améliorer le taux et la qualité de la réponse, un schéma avec double autogreffe avait été proposé, impliquant l'administration d'un second cycle de melphalan à haute dose suivi d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques quelques mois après la première procédure.

2 études randomisées ont montré que cette approche augmentait la survie sans progression (41,42).

La première d'entre elles, menée par l'IFM avec 399 patients, avait conclu à une amélioration de la SG, particulièrement chez les patients n'ayant pas obtenu au minimum une très bonne réponse partielle (TBRP) après la première intensification (41). En d'autres termes, les patients avec moins de 90% de réduction de leur composant monoclonal après la première autogreffe avait une meilleure survie globale s'ils bénéficiaient d'une deuxième autogreffe. Ces données ont été confirmées par un groupe italien (42). Par contre, les patients avec critères de mauvais pronostiques (une β 2m élevée ou une cytogénétique défavorable), ne semblaient tirer aucun bénéfice d'une double transplantation (17).

A la fin des années 90, ces résultats ont encouragé la plupart des investigateurs à ne suggérer une seconde autogreffe qu'aux patients n'ayant pas obtenu une très bonne réponse après la première procédure (patients en réponse partielle, ou stable).

c) La procédure d'intensification-autogreffe

- Le conditionnement

La chimiothérapie standard actuellement recommandée est le Melphalan à la dose de 200 mg/m² en intra veineux. Ce conditionnement a montré sa supériorité en terme de tolérance (hématologique et muqueuse) et de survie sans progression par rapport à l'association Melphalan à la dose de 140 mg/m² + irradiation corporelle totale (43). Il a aussi prouvé sa supériorité par rapport au Melphalan à la dose de 100 mg/m² (44).

Récemment, une étude de phase II, menée par l'IFM, aurait suggéré une supériorité de l'association bortezomib (1g/m² X 4) + Melphalan 200 mg/m² par rapport au Melphalan seul en terme de qualité de réponse (45). D'autres études prospectives randomisées seront nécessaires pour confirmer ou infirmer ce résultat. Les perspectives pour améliorer l'efficacité du conditionnement de référence avec l'apport de nouvelles combinaisons restent ouvertes.

- Le recueil de cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), prélevées à partir du sang périphérique, sont préférées à la moelle osseuse pour plusieurs raisons : une plus grande facilité du recueil, une sortie d'aplasie plus rapide après l'autogreffe et une probable diminution du risque de contamination par des cellules myélomateuses (46).

Les cellules souches périphériques (CSP) sont collectées pendant ou après le traitement d'induction par technique d'aphérèse. La mobilisation des CSP est réalisée soit par facteurs de croissance seuls (G-CSF : granulocyte colony stimulating factors), en « steady state », à la posologie de 10 microgrammes/kg/jour, soit après administration de cyclophosphamide + G CSF à la dose de 5 microgrammes/kg/jour. Cette dernière est plus efficace mais engendre une toxicité médullaire transitoire. Le but est d'augmenter les cellules CD34 positives circulantes qui correspondent aux cellules souches hématopoïétiques. Le nombre minimal de cellules CD34+ pour une greffe dans de bonnes conditions est de 2.10⁶CD34/kg de poids du receveur (8). Mais plusieurs études ont montré qu'une réinjection de plus de 3.10⁶ CD34/kg de poids du receveur était associée à de meilleurs résultats, avec une sortie d'aplasie plus rapide et une incidence moins importante d'infections ou d'accidents hémorragiques (47,48). Ces données ont été utilisées pour recommander en pratique

une dose minimale de CD34+ de 2.10^6 /kg et une dose optimale de 4 à 6.10^6 /kg de poids du receveur pour une autogreffe.

L'IMWG recommande de collecter 4.10^6 CD34/kg et si possible un taux de 8.10^6 CD34/kg. Ces objectifs permettraient à la plupart des patients de bénéficier d'au moins deux autogreffes avec un taux optimal de CD34 au cours de leur prise en charge (49). Les patients multitraités s'exposent au risque de difficultés de recueil de CSH. Ce problème existe également chez les patients de plus de 60 ans, lors d'exposition au melphalan, de durée prolongée d'évolution du MM ou encore en cas de radiothérapie centrée sur des zones à fort potentiel hématopoïétique. Ces données expliquent la stratégie consistant à prélever un maximum de CSH dès la première ligne. Le plérixaflo, nouvel agent mobilisateur de CSH, peut être une alternative pour les prélèvements difficiles, en association avec le G-CSF (50).

- Traitement d'induction

L'objectif du traitement d'induction est de diminuer la masse tumorale et d'améliorer le taux de réponse complète (RC) et de très bonne réponse partielle (TBRP) après autogreffe. Avant l'ère des nouvelles thérapies, le traitement standard d'induction reposait sur l'association Vincristine, Adriamycine et Dexaméthasone (VAD). Cette combinaison était préférée aux associations melphalan - prednisone car elle permettait une meilleure qualité de la collection des cellules souches. Cependant, les taux de RC et de TBRP après trois ou quatre cycles étaient médiocres (< 10% de RC et < 20% de TBRP + RC) (51).

Avec l'arrivée des nouvelles molécules, toutes les études ayant comparées VAD à des traitements d'induction utilisant le thalidomide ou le bortezomib ont montré une supériorité des nouveaux agents.

Le VAD a tout d'abord été comparé à des doubles associations (dexaméthasone + Thalidomide ou lénalidomide ou bortezomib).

Le thalidomide fut le premier agent à être comparé au régime d'induction VAD en association avec la dexaméthasone. Bien que les taux de réponse globale et de TBRP aient été supérieurs au VAD, on ne notait pas d'amélioration des taux de RC en post induction et en post intensification-autogreffe (52).

Par la suite, l'association bortezomib - dexaméthasone (VD) a montré sa supériorité sur le VAD dans l'essai IFM 2005-01, avec une amélioration significative du taux de RC et de TBRP avant et après greffe, mais aussi une amélioration de la SSP (53). Avant l'arrivée des triples combinaisons, cette association a été pendant quelque temps le traitement d'induction de référence.

L'association lénalidomide - dexaméthasone (RD) n'a, quant à elle, pas été comparée au VAD. Elle semble, par contre, rendre le recueil de cellules souches hématopoïétiques difficile, probablement en raison de la myélotoxicité du lénalidomide (49,54,55). L'utilisation du lénalidomide implique l'utilisation systématique du cyclophosphamide pour le recueil de CSP, voire du plerixaflor en cas d'échec.

Actuellement, une triple combinaison incluant le bortezomib est devenue le standard du traitement d'induction en Europe.

L'étude de phase III du groupe italien GIMEMA (rapporté dans le Lancet en 2010) fut la première à montrer la supériorité d'une triple combinaison sur une double (56). 460 patients ont été randomisés en 2 bras de traitement : VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) suivi d'intensification thérapeutique avec double autogreffe suivi de deux cycles de VTD en consolidation versus le même schéma sans bortezomib (TD). Les résultats étaient très en faveur de l'association VTD sur l'association TD, que ce soit en terme de taux de RC (43% contre 23%), de TBRP (76% contre 58%) et de SSP à 4 ans (60% contre moins de 50%).

L'IFM a aussi montré cette supériorité sur un essai prospectif randomisé de 199 patients recevant soit VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone), soit VD (bortezomib, dexaméthasone). Une augmentation significative des taux de très bonne réponse (RC + TBRP) après induction (49% vs 36%) était retrouvée dans le bras VTD comparativement au bras VD après quatre cycles. Après autogreffe, ce bénéfice était conservé avec un taux de RC + TBRP de 74% vs 58%. De plus, l'utilisation de doses réduites de bortezomib et de thalidomide dans le bras VTD permettaient une moindre toxicité que dans le bras VD avec une diminution significative des neuropathies de grade supérieur ou égal à 2 (34% vs 14%) (57).

Ces 2 études ont fait de la triple association VTD le traitement standard d'induction du sujet jeune en Europe en 2012, en dehors d'un essai clinique.

Cependant, le schéma le plus séduisant actuellement, pour une stratégie optimale, semble être l'association VRD (bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone). Un essai pilote IFM 2008-01 a testé cette triple association avec trois cures d'induction à base de VRD, suivies d'une autogreffe conditionnée par du Melphalan à la dose de 200 mg/m², suivie de deux cycles de consolidation par VRD et d'une maintenance par lénalidomide. Les résultats préliminaires sont très favorables avec un taux de très bonne réponse partielle (TBRP) de 62% après induction, augmenté à 68% après autogreffe et à 84% après consolidation dont 48% de réponse complète (58).

Actuellement, les patients ne peuvent bénéficier de l'association VRD que dans le cadre d'essai clinique, le lénalidomide n'ayant toujours pas obtenu d'AMM en première ligne.

Stewart et al, en reprenant différentes études sur le traitement du MM chez le patient jeune, ont présenté les bénéfices successifs obtenus sur la qualité de la réponse en améliorant progressivement les associations des traitements d'induction (59). (Figure 6)

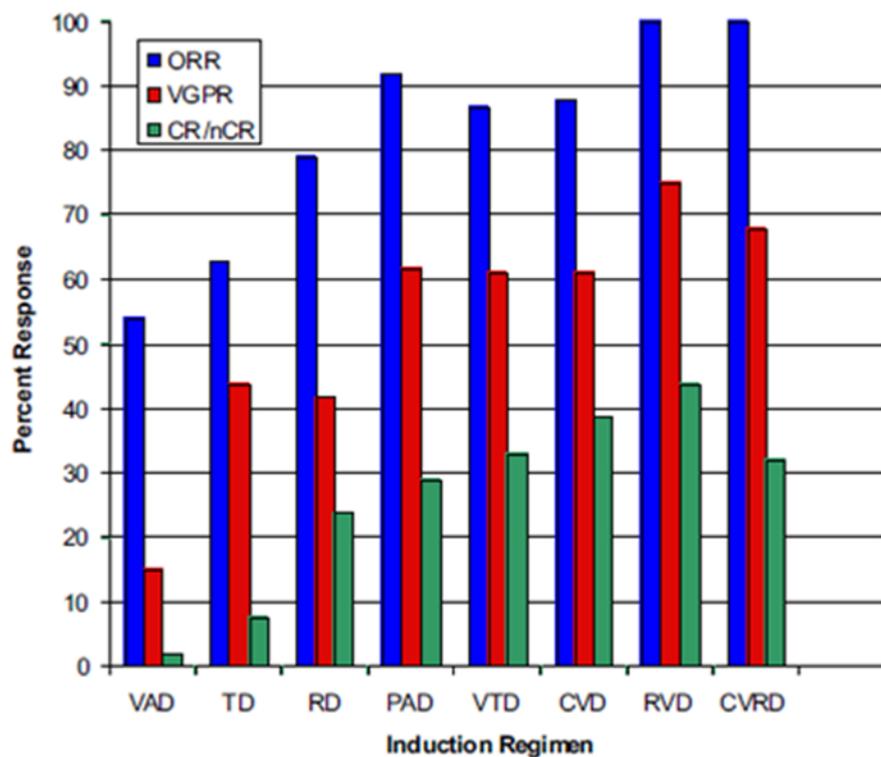


Figure 6 Taux de réponse globale (ORR), de très bonne réponse partielle (VGPR) et de réponse complète (CR/nCR) pour une sélection d'essais de phase 2 et 3 incorporant les nouveaux agents (d'après (59))

Les références des différents essais sont les suivantes : VAD= vincristine, adriamycine, dexamethasone (60), TD= thalidomide, dexamethasone (61), RD= lenalidomide, dexamethasone (62), PAD= bortezomib, doxorubine, dexamethasone (63), VTD= bortezomib, thalidomide, dexamethasone (64), CVD= cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone (65), RVD= lénalidomide, bortezomib, dexamethasone (66), CVRD= cyclophosphamide, bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (60)

d) Remise en question du traitement intensif en première ligne

Compte tenu des résultats encourageants avec les nouvelles combinaisons thérapeutiques en première ligne, doit-on conserver l'intensification-autogreffe dès le diagnostic, ou la proposer seulement en rechute ?

Un premier essai américain de phase II, portant sur 66 patients, a testé le schéma VRD chez des patients en première ligne. 100% des malades étaient répondeurs à cette association avec 74% de TBRP ou RC. Certains patients ont ensuite été intensifiés et d'autres non. De façon surprenante, la SSP ne diffère pas entre les deux groupes, posant la question de la place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe en première ligne (66).

Ces études ont fourni le rationnel à l'étude actuellement en cours, associant l'IFM et le DFCI (Dana Farber Cancer Institute) (IFM/DFCI 2009), et testant l'intérêt du traitement intensif en première ligne. D'autres essais posant la même question sont en cours. Les résultats ne seront pas connus avant un ou deux ans.

e) Importance de la qualité de la réponse avant et après intensification-autogreffe

La qualité de la réponse au traitement est l'un des objectifs principaux des différentes études, car celle-ci est un facteur pronostique direct sur la SSP et la SG. Il est indispensable d'obtenir avant et après autogreffe, une réponse satisfaisante. En effet, plusieurs travaux ont montré une corrélation directe entre la qualité de la réponse et la survie, avec une nette amélioration de la survie si l'on obtient une réponse complète (RC) ou une très bonne réponse partielle (TBRP) (67–69).

Il est important de noter que la profondeur de la RC peut être appréciée par des techniques de plus en plus sensibles. L'IMWG a pour cela défini de nouveaux critères. En plus de la normalisation du ratio des chaînes légères sériques kappa et lambda, l'étude de la clonalité des plasmocytes au niveau médullaire est désormais requise pour définir la RC « stringente ». La négativation de la maladie résiduelle est évaluée par cytométrie en flux, avec au moins quatre couleurs et doit porter sur au moins 3000 plasmocytes analysés. L'analyse quantitative et qualitative du réarrangement des transcrits par PCR, avec une sensibilité de 10^{-5} , associés aux critères précédents, définit la rémission moléculaire (RCm) (70).

f) Traitement de consolidation

Le concept de consolidation, après intensification-autogreffe, est apparu avec le principe de double autogreffe. On observait le bénéfice d'une deuxième autogreffe « en consolidation » chez les patients qui n'avaient pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) après une première procédure (41).

Rapidement, les nouveaux agents ont été testés en consolidation afin d'améliorer la qualité et la durée de la réponse.

L'étude la plus frappante concernant le traitement de consolidation, est celle publiée par Ladetto (71). 39 patients, ayant au moins obtenu une TBRP après intensification-autogreffe, ont bénéficié de quatre cycles de VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) en traitement de consolidation. Le taux de réponse complète (RC), avec immunofixation négative, passait ainsi de 15% après la procédure d'autogreffe à 49% après les quatre cycles de consolidation par VTD. La rémission moléculaire (RCm, quantifiée par PCR) était, quant à elle, retrouvée chez 3% des patients avant consolidation et chez 18% après cette dernière. Avec un suivi médian de 42 mois au moment de la publication des résultats, aucun des patients en RCm n'avait rechuté. Cette étude est la première à démontrer la possibilité de RCm persistante, dans une population de patients traités pour un myélome multiple sans allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le groupe nordique du myélome a lui aussi conduit un essai de phase III en comparant une consolidation par bortezomib à la dose de 1,3mg/m² à J1, J4, J8, J11 pour deux cycles puis J1, J8, J15 pour quatre cycles (soit un total de 20 injections sur 21 semaines) (72). Les résultats préliminaires montrent la faisabilité de ce traitement, avec une faible toxicité (3% de neuropathie de grade 3 / 4) mais aussi son efficacité avec des taux de réponse (RC + TBRP) plus importants dans le groupe bortezomib que dans le groupe observationnel (54% vs 35%).

D'autres travaux évaluant l'impact des nouveaux agents en consolidation sont en cours, dont l'étude IFM/DFCI 2009 évaluant l'effet de deux cycles de RVD (lénelidomide, bortezomib, dexaméthasone) après intensification-autogreffe. Ils permettront certainement de confirmer, avec les précédentes études, l'intérêt, non seulement sur la SSP mais aussi sur la SG, d'un traitement de consolidation déjà adopté par la plupart des groupes.

g) Traitement d'entretien

L'objectif du traitement d'entretien est de prolonger la durée de la réponse obtenue après l'ITS-ATG et d'améliorer la SG. Si les espoirs placés dans l'interféron, dans les années 90, ont été déçus, la pertinence d'un tel traitement a pu récemment être reconsidérée, à l'ère des nouvelles molécules.

Les IMiDs (thalidomide et révlimid) ont été les agents les plus étudiés en entretien, étant donné leur facilité d'administration orale et leur activité antitumorale bien établie.

Plusieurs études ont démontré la faisabilité et l'éventuelle influence positive sur la survie globale d'un **traitement d'entretien par thalidomide** (73,74). Le tableau 4 reprend 4 études randomisées testant l'efficacité du thalidomide en entretien. Ces études diffèrent, par leur traitement d'induction, la réalisation d'une simple ou double autogreffe, la dose et la durée du traitement par thalidomide, l'utilisation concomitante ou non de corticoïdes et enfin le traitement du bras témoin. Malgré ces différences, l'entretien par thalidomide était constamment associé à une amélioration de la SSP alors que le bénéfice sur la survie globale s'avérait variable (40,75).

Auteurs	N	Traitement d'induction	Dose initiale de thalidomide (mg)	Durée du traitement de maintenance	Bras témoin	Taux de RC + TBRP (%)	SSP (%)	SG (%)
Attal/2006 (IFM 99-02) (76)	597	VAD	400	Jusqu'à progression	Observation	67 vs 55	SSP à 3 ans: 52 vs 36 P<0,009	SG à 4 ans : 87 vs 77 P<0,04
Barlogie/2006 (total therapy 2) (77)	668	D-PACE	400	Jusqu'à progression	observation	62 vs 43	SSP à 5 ans : 56 vs 44 P=0,01	SG à 8 ans : 57 vs 44 P=0,09
Spencer/2009 (Australi a) (78)	269	NA	200	12 mois	prednisone	63 vs 40	SSP à 3 ans : 42 vs 23 P<0,001	SG à 3 ans : 86 vs 75 P=0,004
Lokhorst /2010 (HOVON 50) (79)	556	VAD/TAD	50	Jusqu'à progression	Interferon	66 vs 54	SSP médiane : 34 vs 25 P<0,001	SG médiane: 73 vs 60 P=0,77

Tableau 4 Etudes sur le traitement d'entretien par thalidomide après ITS-ATG (d'après (76-79))

On constate que les quatre études précédentes montrent un bénéfice significatif en terme de réponse et de SSP, avec un traitement par thalidomide en maintenance. Par contre, seulement deux d'entre elles semblent montrer une amélioration sur la survie globale. Des résultats plus récents, avec un suivi à plus long terme, n'ont pas confirmé ce bénéfice sur la survie globale dans le bras thalidomide (80).

D'autre part, dans l'essai IFM 99-02, avec l'analyse des sous-groupes, il semble que seuls les patients n'ayant pas obtenu au moins une TBRP après ITS-ATG, et ne présentant pas de délétion du chromosome 13, présentent un réel bénéfice sur la SSP du thalidomide en entretien. Ceci suggère que le thalidomide aurait plutôt un rôle de consolidation que de maintenance pure, avec un effet réducteur tumoral.

Par ailleurs, malgré ces résultats encourageants, ce traitement n'est pas utilisé de façon consensuelle car une toxicité, notamment neurologique, lui est clairement imputable, lors d'une utilisation prolongée. En effet, dans l'essai IFM 99-02, l'apparition de neuropathies périphériques

était décrite dans 68% des cas (7% de grade 3 et 4) et constituait la principale cause d'arrêt du traitement. De la même façon, l'étude australienne retrouvait une incidence de 52% de neuropathie périphérique (10% de grade 3 et 4).

L'autre IMID, le **lénalidomide**, semble apporter d'aussi bons résultats, sans risque de neurotoxicité. Deux études randomisées ont testé ce nouvel agent **en traitement d'entretien** après intensification-autogreffe. Les résultats sont reportés dans le tableau 5.

Auteurs	N	Traitement d'induction	Dose initiale de lenalidomide (mg)	Durée du traitement de maintenance	Bras témoin	Taux de TBRP (%)	SSP	SG (%)
Attal/2010 (IFM 05-02) (81)	614	VAD ou Bortezomib - dexamethasone	25 mg/jour 21 jours/mois pdt 2 mois puis 15 mg/jour	Jusqu'à progression	25 mg/jour 21 jours /mois pdt 2 mois puis placebo	77 vs 70	SSP à 4 ans : 68% vs 34% P<10-9	SG à 5 ans : 79 vs 73 P=0,8
McCarthy/2011 (CALGB) (82)	460	Non disponible	10mg	Jusqu'à progression	placebo	Na	Médiane de SSP : 42 vs 22 mois P<0,001	Na

Tableau 5 Etudes sur le traitement d'entretien par lénalidomide après ITS-ATG (d'après (81,82))

Le bénéfice lié au lénalidomide en maintenance observé dans l'essai conduit par l'IFM était similaire parmi tous les sous-groupes de patients prédéfinis par différents critères, à savoir : la qualité de la réponse après autogreffe, la présence ou non de la Del 13, le taux de β 2m (81).

L'essai CALGB a, quant à lui, retrouvé une très nette supériorité du bras lénalidomide sur le bras placebo. En effet, les auteurs ont observé une réduction du risque de rechute de 58% dans le bras lénalidomide (82).

Les résultats de ces 2 études randomisées, de phase 3, sont encourageants, d'autant plus qu'elles ont montré par ailleurs une très bonne tolérance de ce traitement, avec seulement 6% des patients dans le groupe IFM et 13% dans l'essai CALGB, qui ont dû suspendre le traitement en raison d'effets secondaires. Ces données renforcent la place du lénalidomide en traitement de maintenance, par rapport au thalidomide.

Cependant, de récents résultats, à plus long terme, ont montré qu'une exposition prolongée au lénalidomide pouvait entraîner une augmentation du risque de cancer secondaire. Proposer un traitement d'entretien par lénalidomide systématiquement aux patients est très controversé parmi les différentes équipes. Certains considèrent que le bénéfice apporté sur la survie chez les jeunes patients est un argument incontestable pour réaliser le traitement de maintenance, tandis que d'autres estiment que le risque de cancer secondaire est trop important et préfèrent attendre des résultats à plus long terme avant d'établir des recommandations.

Le bortezomib a aussi été évalué **en traitement d'entretien**, dans un essai de phase III, comparant VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone) ou PAD (bortezomib, adriamycine, dexaméthasone) avant intensification-autogreffe, puis maintenance par thalidomide dans le bras VAD ou bortezomib dans le bras PAD, à raison de deux fois par mois, pendant deux ans. Les résultats préliminaires montrent que les taux de réponse sont supérieurs dans le bras bortezomib avec un effet bénéfique sur la SSP et la SG. Par ailleurs, la neurotoxicité était significativement moins importante dans le bras bortezomib, que dans le bras thalidomide, avec une nécessité d'arrêter le traitement dans respectivement 9% et 31% des cas (83). Les données du bortezomib en entretien ne sont disponibles que chez des patients préalablement traités par bortezomib en traitement d'induction. D'autres études, chez des patients non exposés préalablement au bortezomib, seront nécessaires.

Actuellement, dans la plupart des pays, aucun de ces nouveaux traitements n'a obtenu d'AMM pour le traitement d'entretien en première ligne. Aucun consensus n'a été établi entre une attitude attentiste, après une première rémission, et la mise en place d'un traitement d'entretien. L'IMWG a publié récemment une méta analyse reprenant tous les essais précédemment cités, afin d'adapter au mieux et de façon individuelle, la décision en fonction du rapport bénéfice / risque d'un tel traitement (84).

Le traitement d'entretien viendrait compléter les schémas de première ligne du traitement du MM, chez les sujets jeunes et âgés. En effet, un bénéfice sur la SSP est clairement démontré dans le cadre des études les plus récentes. Toutefois, avant qu'il ne devienne la règle en pratique courante, il reste à démontrer un gain en terme de SG et à vérifier l'innocuité à long terme (notamment le risque de cancers secondaires).

h) Conclusion

Au cours de la dernière décennie, l'introduction des nouvelles molécules à chaque étape du traitement de première ligne (induction, conditionnement, consolidation, entretien) a clairement amélioré les résultats de l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSH.

Il est maintenant possible de schématiser la meilleure option thérapeutique pour un patient avec un nouveau diagnostic de MM éligible pour l'ITS-ATG : traitement d'induction consistant en une triple association qui comprendrait, au minimum, deux nouveaux agents, une intensification par melphalan 200mg/m² suivie d'une autogreffe de CSP, une phase de consolidation utilisant des cycles similaires au traitement d'induction et enfin un traitement d'entretien utilisant un immunomodulateur par voie orale.

Quel objectif de durée de réponse pouvons-nous attendre de cet ambitieux programme ? Barlogie et al (85) et van Rhee et al (86) ont réalisé un essai de phase 2, « total therapy 3 », incluant 303 patients, bénéficiant des nouveaux agents en induction, consolidation et entretien. La SG et SSP à 5 ans, sont respectivement de 72% et 69%. Cependant, beaucoup de questions se posent encore, telles que la toxicité liée à ces traitements, la possible sélection de clones plasmocytaires, les résultats moins encourageants pour les cytogénétiques défavorables et le traitement à choisir lors de la rechute chez ces patients, déjà exposés aux nouvelles molécules.

3. Traitement en rechute

Malgré l'amélioration des résultats thérapeutiques en première ligne, tous les patients porteurs de MM finissent par rechuter. Actuellement, il n'y a pas de traitement standard en rechute.

Au cours de ces 10 dernières années, l'introduction successive de thalidomide, bortezomib et lénalidomide a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques en rechute. Ceci se traduit par une prolongation significative de la survie globale des sujets jeunes en rechute, après ITS-ATG. (3,87). Kumar et al ont décrit, après avoir analysé 387 patients en rechute après autogreffe, une survie globale médiane de 11,8 mois, pour ceux ayant rechuté avant le 31 décembre 2000 contre 23,9 mois pour ceux ayant rechuté à partir de 2001. (Figure 7)

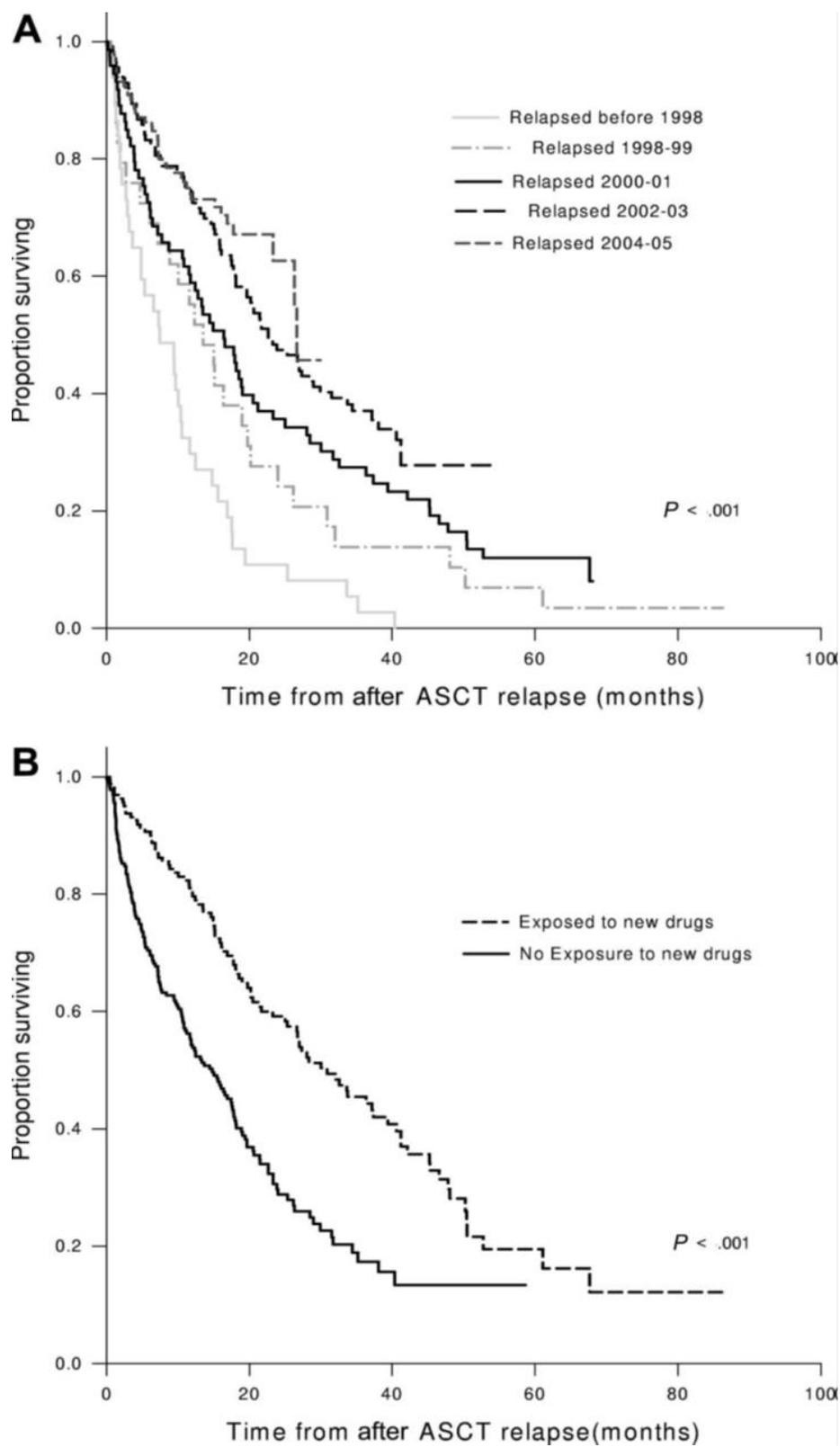


Figure 7 Survie globale après rechute post autogreffe en fonction de l'année de rechute (A) et de l'exposition ou non aux nouvelles molécules (bortezomib, lénalidomide, thalidomide) (B) (d'après (3))

Le but du traitement en rechute est le même qu'en première ligne, à savoir obtenir une réponse de qualité et durable, afin d'améliorer la survie (88,89). Les patients pouvant tolérer un traitement agressif doivent donc en bénéficier, l'objectif étant d'obtenir la meilleure réponse possible.

L'objectif est donc de sélectionner le traitement optimal, en évaluant le rapport bénéfice / risque pour chaque patient (90). La décision dépendra à la fois des caractéristiques de la maladie mais aussi des facteurs liés au patient. Les caractéristiques de la maladie prises en compte seront : la qualité et la durée de la réponse, aux thérapies antérieures, ainsi que les critères d'agressivité tels que l'apparition de nouvelles lésions osseuses, une phase leucémique, des atteintes extra osseuses, un taux de β_2m en augmentation, une albuminémie en baisse ou des anomalies cytogénétiques. Les facteurs liés au patient regrouperont une toxicité pré-existante telle qu'une neuropathie ou des évènements thromboemboliques, ainsi que des caractéristiques intrinsèques telles que le performans status (PS), l'âge, la réserve médullaire et la fonction rénale.

Quelles sont les différentes possibilités ?

a) Le thalidomide

Après avoir démontré son efficacité en monothérapie, le thalidomide a rapidement été associé à la dexaméthasone permettant un taux de réponse à 45%, en rechute. De nombreuses autres combinaisons ont été testées (avec melphalan, cyclophosphamide, ou anthracyclines) pouvant être encore plus actives (60 à 65% de réponse) (91). Cependant, il ne s'agit pas d'études randomisées et ces associations, notamment avec la dexaméthasone, semblent accroître de 15% le risque d'évènements thromboemboliques (92,93).

b) Le lénalidomide

La tolérance satisfaisante et l'efficacité du lénalidomide, retrouvées dans les essais de phase I et II, ont conduit à la réalisation de deux larges études de phase III, randomisées, multicentriques, chez des patients atteints de myélome en rechute, comparant l'association lénalidomide + dexaméthasone à placebo + dexaméthasone. L'une, américaine, (protocole MM009) a inclu 354 patients et la deuxième, internationale, (Europe, Israël et Australie, protocole MM010) a englobé 351 malades (29,94). Ces deux études ont largement montré la supériorité de l'association

lénalidomide + dexaméthasone par rapport à la dexaméthasone seule en terme de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. En effet, en reprenant les résultats des deux études, on retrouve une amélioration du taux de réponse globale (60,6 vs 21,9%, $p < 0,001$), du taux de réponse complète (15 vs 2%, $p < 0,001$), de la durée jusqu'à progression (médiane de 13,4 vs 4,6 mois, $p < 0,001$) et de la durée de la réponse (médiane de 15,8 mois vs 7 mois, $p < 0,01$) comparativement au groupe placebo (95). Par ailleurs, l'association lénalidomide + dexaméthasone semble donner des résultats encore plus satisfaisants en première rechute qu'après plusieurs lignes de traitement (96).

L'ensemble de ces résultats très satisfaisants a permis l'obtention de l'AMM en France pour le lénalidomide en association à la dexaméthasone, dès la première rechute dans le MM.

c) Le bortezomib

Deux essais de phase II ont fait la preuve de l'efficacité du velcade et surtout de la synergie du velcade avec la dexaméthasone, dans le MM en rechute (97,98).

Dans l'étude SUMMIT, 202 patients, en rechute, ont reçu du bortezomib à la dose de 1,3mg/m², deux fois par semaine, pendant deux semaines, suivi d'une semaine de repos, avec l'addition de dexaméthasone après deux cycles, en cas de maladie progressive ou après quatre cycles, en cas de maladie stable. Le taux de réponse globale était de 35% et la survie globale était de 16 mois.

Dans l'étude CREST, 54 patients étaient traités par bortezomib à 1mg/m² ou 1,3mg/m², avec le même rythme d'administration que précédemment. Les taux de réponse étaient de 30% et 38% respectivement dans les bras 1 et 1,3mg/m² avec l'observation de réponses durables comme dans l'essai SUMMIT.

Ces résultats ont été confirmés par une étude de phase III (APEX), incluant 669 patients en rechute d'un myélome multiple et randomisés pour recevoir soit du bortezomib seul, soit de la dexaméthasone à forte dose. Cet essai, ayant permis l'obtention de l'AMM pour le bortezomib, a largement montré la supériorité de cet agent sur la dexaméthasone en terme de réponse globale (38 vs 18%), de temps jusqu'à progression (6,22 vs 3,49 mois) et de survie globale à 1 an (80 vs 66%) (99).

D'autres associations, notamment avec des anthracyclines, ont montré une supériorité par rapport au bortezomib seul (100).

d) Associations en rechute

Le profil de toxicité du thalidomide, lénalidomide et bortezomib étant différent, il a semblé logique, pour améliorer l'efficacité, de les associer entre eux. Il semble d'autant plus intéressant d'associer un IMiD et un inhibiteur du protéasome, afin d'obtenir une éventuelle synergie, leur mode d'action étant complémentaire.

Toutes ces combinaisons, que nous détaillerons dans une autre partie de notre travail, permettent des résultats intéressants. Cependant, l'absence d'essai randomisé, comparant ces associations plus complexes aux traitements standardisés, ne permet pas de connaître leur véritable bénéfice, et plus précisément leur rapport bénéfice/risque.

e) Les nouveaux agents thérapeutiques

Malgré l'impact spectaculaire du thalidomide, du lénalidomide et du bortezomib sur la survie des patients, le MM reste une maladie incurable et de nouveaux traitements sont nécessaires pour le contrôle de la maladie à long terme.

L'IMWG a réalisé une étude rétrospective pour déterminer le pronostic du MM en rechute, réfractaire au bortezomib et réfractaire, intolérant ou inéligible à un traitement par IMiD (thalidomide ou lénalidomide) (101). Chez ces patients, la SG était de 9 mois et la SSP de 5 mois. Ces résultats permettent d'établir un point de comparaison, pour l'analyse des données obtenues, avec les nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement.

- **Le pomalidomide (CC-4047)**

Nouvel agent immunomodulateur oral, cette molécule à haut potentiel in vitro, a été développée pour améliorer l'efficacité, tout en diminuant la toxicité des IMiDS. Dans les études de phase I, elle a déjà démontré son efficacité avec un excellent profil de tolérance (102,103). Associée à la dexaméthasone, les taux de réponse sont encore plus prometteurs, notamment chez les patients réfractaires au bortezomib, lénalidomide ou thalidomide. En effet, le pourcentage de patients obtenant au moins une RP est de 63%. Parmi eux, les patients réfractaires au lénalidomide, thalidomide et bortezomib obtiennent un taux de réponse de 40%, 37% et 60% respectivement, suggérant l'absence de résistance croisée entre ces différents agents (104).

Après plusieurs essais de phase 2, il a été montré par ailleurs que le schéma d'administration était de 4 mg, 21 jours par cycle, et que le profil de tolérance était très voisin de celui du lénalidomide, avec une toxicité principalement hématologique (104).

Un essai de phase 3 est en cours dans le MM réfractaire ou récidivant, appelé NIMBUS, et qui compare l'efficacité et la tolérance d'un traitement associant du pomalidomide à de la dexaméthasone à faible dose ou haute dose.

- **Le carfilzomib (PX-171)**

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, qui cible, de façon spécifique et irréversible, la sous unité chymotrypsine like alors que le bortezomib se fixe de façon lentement réversible, sur les deux sous unités chymotrypsine et caspase like. Il en résulte une inhibition plus profonde et plus prolongée du protéasome.

Le résultat le plus encourageant des essais de phase I fut l'absence de toxicité neurologique retrouvée contrairement au bortezomib, rendant cette molécule d'autant plus intéressante.

Dans les essais de phase II, incluant des patients en rechute, le carfilzomib seul, donné à la dose de 20mg/m² puis 27mg/m² aux jours 1,2, 8, 9, 15, 16 sur des cycles de 28 jours, est capable d'induire au moins une RP chez 54% des patients naïfs de bortezomib et chez 26% des patients déjà exposés au bortezomib (105).

Ces résultats servent de base pour les deux essais internationaux de phase 3, dans le MM en rechute et réfractaire : ASPIRE (carfilzomib, lénalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone for the treatment of Patients with Relapsed multiple myeloma) et FOCUS.

- **L'elotuzumab**

L'elotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti CS1 (protéines de surface d'expression réduite aux plasmocytes et cellules NK) dont l'activité est augmentée, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone. Plusieurs essais de phase I et II ont montré la très bonne tolérance de cet anticorps ainsi que des taux de réponse très intéressants en association avec du lénalidomide et de la dexaméthasone (106).

- **Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)**

Les désacétylases (DAC) sont des enzymes qui retirent le groupement acétyl des protéines clientes et en modulent ainsi l'activité. Un grand nombre de protéines impliquées dans l'activité des gènes suppresseurs de tumeur et dans la régulation des oncoprotéines sont modulées par les DAC. Dans la cellule normale, un équilibre se crée entre l'activité des DAC et celle des acétyltransférases (HAT). A l'inverse, la balance penche largement en faveur de l'activité des DAC dans les cellules tumorales. Ainsi, plusieurs inhibiteurs des HDAC sont en développement, dont deux principaux dans le myélome : le panobinostat et le vorinostat, qui sont des agents oraux.

Un essai de phase 1 avait montré que cette molécule était tolérable à la dose de 20 mg/jour, trois fois par semaine, trois semaines sur trois (cycle de 21 jours), en association avec le bortezomib. Le taux de réponse globale est de plus de 55%, dans le MM en rechute et réfractaire.

Un essai de phase III international est en cours qui compare l'association combinant la panobinostat, le bortézomib et la dexaméthasone, à l'association bortezomib, dexaméthasone et placebo : PANORAMA (PANobinostat ORAL in Multiple Myeloma).(macro, le mm de l'IMW à l'EHA, hématologie,2011)

Ce produit pourrait être le premier de cette classe thérapeutique enregistrée dans le myélome en rechute.

f) La bendamustine

Ancienne molécule découverte dans les années 60, la bendamustine a une structure chimique associant à la fois des propriétés d'agents alkylants et d'analogues des purines. Elle trouve sa place, depuis quelques années, dans le traitement du MM en rechute.

En rechute, ce médicament a été également associé à la fois au thalidomide et aux corticoïdes, ou bien au bortezomib et aux corticoïdes dans des séries de taille limitée qui suggèrent une bonne efficacité (107,108).

Actuellement, un essai de phase II conduit par l'IFM, évalue l'efficacité et la tolérance de l'association bendamustine, bortezomib et dexaméthasone, chez des patients en rechute après un premier traitement.

g) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Le rôle de l'allogreffe de CSH en rechute dans le MM peut sembler attrayant de par l'effet GVM (graft versus myeloma) pouvant permettre l'obtention d'une rémission moléculaire en diminuant le risque de rechute. Cependant, devant le risque élevé de mortalité lié au traitement (TRM), spécialement après un conditionnement myéloablatif et devant l'émergence des nouvelles molécules relativement bien tolérées, la rôle de l'allogreffe dans le MM doit être rediscuté et sa place bien définie.

Dans la plupart des études, la TRM après allogreffe myéloablative est de 30 à 50% (109). L'émergence de conditionnements dits non myéloablatifs ou à intensité réduite, au début des années 2000, a généré un grand enthousiasme dans le domaine de l'allogreffe pour le MM, en diminuant cette mortalité.

Cependant, l'autre enseignement majeur que l'on peut tirer de l'expérience des conditionnements à intensité réduite est celui de l'absence de contrôle durable de la maladie après allogreffe. Une étude rétrospective de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a comparé une série de patients recevant une allogreffe avec conditionnement atténué et un groupe de patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif. Ce travail montre clairement un bénéfice en faveur des conditionnements à intensité réduite en matière de mortalité liée à l'allogreffe, par contre, nous observons un doublement du taux de rechute après ce type de conditionnement (110).

En première ligne, l'étude IFM 99 n'avait pas montré de supériorité de l'allogreffe sur une double autogreffe chez des patients en première ligne thérapeutique (111). Plus récemment une étude publiée par le groupe EBMT a conclu à de meilleurs résultats en terme de taux de rechute, de SSP et de SG pour des patients ayant bénéficié d'une autogreffe suivie d'une allogreffe géno identique comparativement à ceux n'ayant eu qu'une simple autogreffe en première ligne (112). Cependant, les résultats de l'étude américaine (BMT CTN 0102), concernant 710 patients, ne sont pas en faveur de l'approche auto/allogreffe en première ligne (113).

En se basant sur les résultats actuellement disponibles, qui sont très controversés, le niveau de preuve reste trop modeste et il ne permet pas de recommander une approche tandem auto et allogreffe en première ligne.

Un autre essai de l'EBMT retrouve, par ailleurs, l'absence de bénéfice d'une allogreffe à conditionnement atténué, chez des patients déjà lourdement traités ou en progression (114). Cette option thérapeutique serait à envisager, rapidement, chez des sujets en bon état général, présentant une maladie agressive, après une réponse satisfaisante à un traitement d'induction contenant de nouvelles molécules. Il n'est pas recommandé de proposer l'allogreffe au-delà de la deuxième rechute, chez les patients en situation de maladie non contrôlée, et chez des patients n'ayant pas encore bénéficié des nouveaux agents.

h) L'intensification-autogreffe (ITS-ATG) de cellules souches hématopoiétiques (CSH)

Répéter l'administration de melphalan haute dose, suivie d'une autogreffe, est l'une des options thérapeutiques à envisager en situation de rechute.

La question est de savoir à quels patients proposer ce traitement lors d'une rechute. Plusieurs équipes ont déjà publié sur ce sujet, mais toujours dans le cadre de travail rétrospectif avec de faibles cohortes. Les résultats concernant cette nouvelle approche intensive semblent tout à fait satisfaisants et ne décrivent pas une grande toxicité. La plupart des études retrouvent, comme principal facteur prédictif d'efficacité, le temps jusqu'à progression après la première autogreffe.

Notre travail aura pour but de conforter ces résultats, tout en tentant de définir d'autres facteurs prédictifs significatifs pouvant nous aider à sélectionner les patients qui bénéficieraient au mieux d'une nouvelle ITS-ATG.

III MATERIELS ET METHODES

A/ Concept et population de l'étude

Nous avons étudié une cohorte rétrospective de 60 patients atteints de myélome multiple ayant bénéficié d'une intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, dans le cadre d'une rechute, entre décembre 1998 et mars 2011. L'ensemble de ces patients avaient déjà fait l'objet d'une simple ou double ITS-ATG en première ligne thérapeutique.

Nous avons recueilli ces données au sein de 3 centres : le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, le CHU de Dijon et le CHR (Centre Hospitalier Régional) de Metz.

Le fait d'avoir bénéficié d'autres lignes de traitement depuis la première autogreffe n'était pas un critère d'exclusion.

B/ Critères de réponse au traitement

Initialement publiés par l'EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplant), les critères d'évaluation de réponse et de rechute dans le cadre du MM ont été repris et uniformisés par l'IMWG (international myeloma working group) en 2006 (115). Ceux-ci ont été révisés pour la dernière fois lors de « l'international myeloma workshop » à Washington en 2009 (70).

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé comme critère de réponse : la réponse complète (RC), la très bonne réponse partielle (TBRP), la réponse partielle (RP), la maladie stable (SD) et la maladie progressive (PD) que nous détaillons ci-dessous. Les nouvelles notions de réponse complète stringente (négativation de la maladie résiduelle évaluée par cytométrie en flux avec au moins quatre couleurs) et de réponse complète moléculaire (maladie résiduelle évaluée par PCR) n'ont pu être utilisées du fait du caractère rétrospectif de notre travail. L'évaluation de la réponse après autogreffe était réalisée entre deux et quatre mois après celle-ci, en première ligne et en rechute.

Une réponse complète (RC) est définie par l'absence de composant monoclonal sur l'électrophorèse des protéines sanguines et urinaires, la négativation de l'immunofixation et moins de 5% de plasmocytes dans la moelle.

Une très bonne réponse partielle (TBRP) correspond à une diminution d'au moins 90% du composant monoclonal sérique et/ou un taux de protéine monoclonale urinaire inférieur à 100mg/24heures.

Une réponse partielle (RP) se définit par une diminution d'au moins 50% du pic sérique, associée à une diminution de plus de 90% de l'immunoglobuline monoclonale urinaire sur 24 heures ;

Ou baisse \geq à 50 % de la différence entre le taux de chaînes légères impliquées et le taux de chaînes légères non impliquées ;

Ou baisse \geq à 50 % du taux de plasmocytes médullaires (si taux initial \geq à 30 %) ;

Ou réduction du volume d'un plasmocytome \geq à 50 %.

Les patients ne répondant, ni aux critères de RP, ni aux critères de maladie progressive (PD), sont classés en **maladie stable (SD)**.

Une maladie progressive (PD) se définit par une augmentation de 25% du composant monoclonal dans les 90 jours suivant la fin du dernier traitement.

Toujours selon l'IMWG, le diagnostic de **rechute** a été retenu devant la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

La rechute peut être caractérisée par une atteinte biochimique isolée, avec augmentation d'au moins 25% du composant monoclonal (5g/L en chiffre absolu dans le sang et 200mg/24 heures dans les urines) ou, chez les patients sans composant monoclonal mesurable, une augmentation du taux de chaînes légères d'au moins 100 mg/L, ou encore un pourcentage de plasmocytes dystrophiques dans la moelle supérieur ou égal à 10%.

La rechute peut également être symptomatique, avec des indicateurs directs de progression de la maladie et/ou de dysfonction d'organes (critères CRAB : Hypercalcemia, Renal insufficiency, Anemia, and Bone lesions), à savoir l'apparition de nouvelles lésions osseuses, d'une hypercalcémie

supérieure à 2,65 mmol/L, d'une diminution de l'hémoglobine de plus de 2g/dl ou d'une augmentation de la créatinine d'au moins 20 mg/dl.

C/ Définitions du devenir des patients

Le temps jusqu'à progression (TTP) est défini par le temps écoulé entre la date de la première autogreffe (jour de la réinjection des cellules souches hématopoïétiques) et l'apparition d'une progression ou décès, en excluant les décès liés à une autre cause.

La survie globale (SG) après rechute est calculée de la date de l'autogreffe en rechute à la date du décès.

La survie globale depuis le diagnostic est calculée de la date du diagnostic jusqu'à à la date du décès.

La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date de l'autogreffe jusqu'à la progression de la maladie, la rechute, le décès ou la dernière date connue où le patient était en rémission.

La mortalité liée au traitement (TRM) correspond aux décès survenant dans les 100 jours post autogreffe en rechute.

D/ Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par le service d'Epidémiologie et Evaluation Clinique du CHU de Nancy.

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives sont décrites soit par leur moyenne arithmétique, avec leur déviation standard, soit par leur médiane, avec leurs valeurs extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les courbes de survie globale et de survie sans progression ont été établies selon la méthode de Kaplan – Meier.

La comparaison des courbes de survie, en fonction des variables étudiées comme éventuels facteurs prédictifs, a été effectuée selon le test « log rank ».

Parmi les variables ressortant significatives en analyse univariée ($p < 0,05$), nous avons sélectionné les 3 variables qui nous semblaient les plus pertinentes à la rechute pour une analyse multivariée. Ces variables ont été incluses dans un modèle proportionnel de régression de Cox. Les résultats ont été exprimés en «Risque Relatif» avec un intervalle de confiance de 95% (IC), et une valeur de p testant l'hypothèse nulle : $RR = 1$. Ainsi, quand la valeur de p est inférieure à 0,05, RR est significativement différent de 1 avec un risque accru de rechute ou de décès, quand il est supérieur à 1.

IV RESULTATS

A/ Caractéristiques des patients

Les caractéristiques de notre cohorte sont résumées dans le tableau 6.

Parmi les 60 patients de notre étude, nous comptons 33 hommes et 27 femmes. 15 ont été suivis à Nancy, 34 à Dijon et 11 à Metz. L'âge médian au diagnostic était de $54 \pm 7,3$ ans. Plus de 86% des patients étaient stade III selon la classification de Durie et salmon.

Il s'agissait d'un myélome à IgG pour 41 patients (68,3%), à IgA pour 7 patients (11,7%), à chaînes légères Kappa pour 7 patients (11,7%) et à chaînes légères Lambda pour 5 patients (8,3%).

43 patients avaient bénéficié d'une analyse cytogénétique soit au moment du diagnostic soit à la rechute, et pour 16 d'entre eux, l'analyse a été réalisée aux deux occasions. Une anomalie cytogénétique de mauvais pronostic était retrouvée chez 17 patients, à savoir une translocation $t(4;14)$, une délétion $del(17p)$ ou une délétion $del(13)$. Deux d'entre eux avaient une double mutation ($t(4;14) + del(13)$ et $t(4;14) + del(17p)$). L'absence d'anomalie était retrouvée chez 23 patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une analyse cytogénétique au moment du diagnostic et à la rechute, deux d'entre ont acquis une $del(17p)$ à la rechute alors qu'ils avaient une FISH normale au diagnostic.

Variabiles	Nombre de patients (n=60)
Sexe	
Homme	33 (55%)
Femme	27 (45%)
Age au diagnostic	54 ans ± 7,3 ans
Centre	
Nancy	15 (25%)
Dijon	34 (56,7%)
Metz	11 (18,3%)
Stade Durie et Salmon	
I	5 (8,3%)
II	3 (5%)
III	52 (86,7%)
Type de myélome	
IgG	41 (68,3%)
IgA	7 (11,7%)
Chaines légères Kappa	7 (11,7%)
Chaines légères Lambda	5 (8,3%)
Stade ISS	
1	31 (51,7%)
2	17 (28,3%)
3	9 (15%)
Donnée manquante	3 (5%)
Cytogénétique	
t(4 ;14)	2
Del 13	13
Del17p	4
Absence	23
Non fait	17

Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et fréquence et les variables quantitatives selon leur moyenne

Tableau 6 Caractéristiques des patients au diagnostic

B/ Intensification-autogreffe en première ligne

Le temps médian entre le diagnostic et la première intensification autogreffe était de 4,9 mois [2,7-42,1].

1. Première autogreffe : modalité et réponse

a) *Traitement d'induction*

L'ensemble des patients a bénéficié d'une chimiothérapie d'induction. La majorité (52 patients soit 86,7%) a reçu une chimiothérapie conventionnelle avec vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD) associée ou non à d'autres molécules. Les 8 autres patients (13,3%), traités plus récemment, ont bénéficié d'une association à base de bortezomib. (Tableau 7)

b) *Greffon*

Tous les patients ont été autogreffés à partir de cellules souches périphériques (CSP). 28 patients (46,7%) contre 32 (53,2%) ont bénéficié d'une double autogreffe en première ligne. Les conditionnements, avant autogreffe, sont détaillés dans le tableau 7.

c) *Réponse*

Après le traitement d'induction et juste avant l'ITS-ATG, le taux de réponse globale (ORR = RC + TBRP + RP) était de 98,7% dont 35% de réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (TBRP) et 63,7% de réponse partielle (RP).

Après l'ITS-ATG, le taux de RC + TBRP augmentait à 76,7% des patients. (Figure 8)

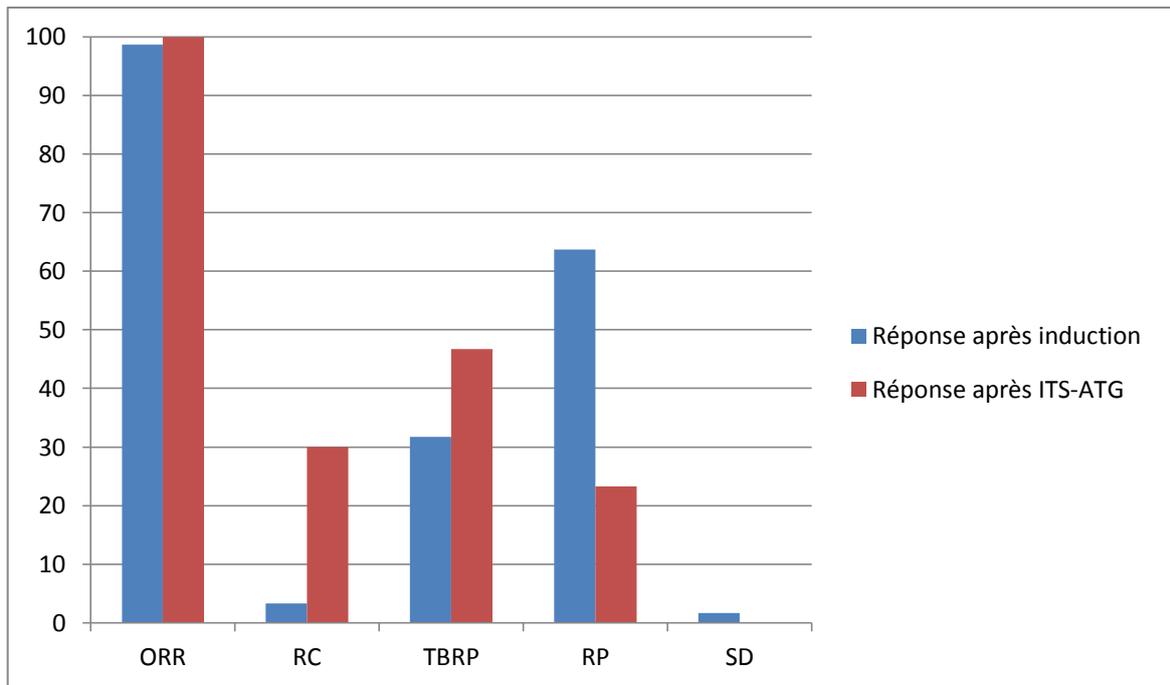


Figure 8 Qualité de la réponse avant et après ITS-ATG en première ligne

2. Traitement d'entretien

46% des patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien en première ligne, avec soit de l'interféron, du thalidomide, du lénalidomide ou un bisphosphonate (pamidronate ou autre) (Figure 9)

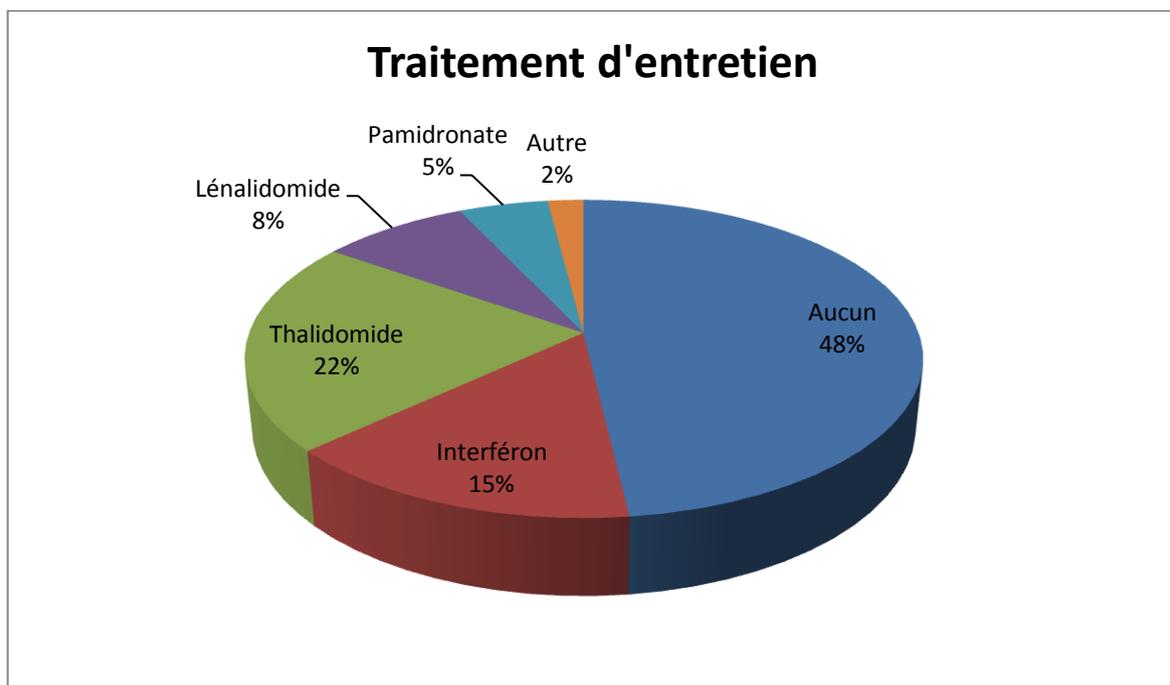


Figure 9 Traitement d'entretien après ITS-ATG en première ligne

Variables	Nombre de patients (n=60)	
Traitement d'induction		
VAD	35	(58.3%)
VD	6	(10.0%)
VAD + melphalan 70	9	(15.0%)
VAD + melphalan 50	5	(8.3%)
VAD + endoxan	1	(1.7%)
VAD+ CED	2	(3.3%)
VD + DCEP	2	(3.3%)
Conditionnement autogreffe 1		
MELPHALAN 200	35	(58.3%)
MELPHALAN 140	22	(36.7%)
MELPHALAN 220	1	(1.7%)
AUTRE	2	(3.3%)
Double autogreffe		
OUI	28	(46.7%)
NON	32	(53.3%)
Conditionnement autogreffe 2		
Pas de 2° autogreffe	32	(53,3%)
MELPHALAN 200	22	(36.7%)
MELPHALAN 140	1	(1.7%)
MELPHALAN 220	2	(3.3%)
MELPHALAN 175	1	(1.7%)
MELPHALAN + ICT	2	(3.3%)
Réponse post intensification autogreffe		
RC	18	(30.0%)
TBRP	28	(46.7%)
RP	14	(23.3%)
Traitement d'entretien		
INTERFERON	9	(15.0%)
THALIDOMIDE	13	(22%)
LENALIDOMIDE	5	(9%)
PAMIDRONATE	3	(5.0%)
AUTRE	1	(2%)
NON	29	(48%)
VAD : vincristine, adriamycine, dexamethasone ; VD : bortezomib, dexamethasone ; DCEP: dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatine ; ICT: irradiation corporelle totale ; RC: réponse complète ; TBRP: très bonne réponse partielle ; RP: réponse partielle		
Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et fréquence		

Tableau 7 Caractéristiques du traitement de première ligne

3. Temps jusqu'à progression après première intensification-autogreffe

La médiane du temps jusqu'à progression (TTP), après première intensification-autogreffe, était de 41 mois [4,5 - 143].

C/ Intensification-autogreffe en rechute

1. Caractéristiques des patients à la rechute

L'âge moyen des patients, lors de l'intensification autogreffe (ITS-ATG) en rechute, était de 59,4 ± 6,4 ans.

Le temps médian entre la première intensification et celle en rechute était de 49,4 mois [14,4 – 168,6].

70% des patients n'avaient eu qu'une seule ligne de traitement, avant l'autogreffe en rechute.

55% des patients avaient déjà été exposés au thalidomide, lénalidomide ou bortezomib de façon isolé ou en association, lors d'une ligne de traitement antérieure à l'ITS-ATG en rechute.

22 patients (36,7%) ont rechuté sous une forme biochimique isolée et les 38 autres (63,3%) sous une forme symptomatique, avec présence de critères CRAB.

Plus de 68% des patients avaient un performans status (PS) à 0 ou 1 lors de la rechute, 28% avaient un PS à 2 et seulement 3% un PS à 3.

Les caractéristiques à la rechute sont résumées dans le tableau 8.

variables	Nombre de patients	
Age lors de l'autogreffe en rechute	59,6 ± 6,4 ans	
Nombre de ligne de traitement avant autogreffe en rechute		
1	42	(70.0%)
2	9	(15.0%)
3	8	(13.3%)
5	1	(1.7%)
Exposition aux nouvelles molécules avant rechute		
THALIDOMIDE	10	(16.7%)
LENALIDOMIDE	4	(6.7%)
BORTEZOMIB	4	(6.7%)
THALIDOMIDE + BORTEZOMIB	7	(11.7%)
BORTEZOMIB + LENALIDOMIDE	4	(6.7%)
LES 3	4	(6.7%)
AUCUN	27	(45.0%)
Performans Status		
0	6	(10.0%)
1	35	(58.3%)
2	17	(28.3%)
3	2	(3.3%)
Nature de la rechute		
biochimique isolée	22	(36.7%)
symptomatique (CRAB)	38	(63.3%)
Créatininémie (mg/L)		
Moy. ± E.T.	13.1 ± 14.9	
[Min;Max]	[6.0 ; 108.0]	
β2 microglobuline (mg/L)		
Moy. ± E.T.	3.1 ± 2.7	
[Min;Max]	[1.10 ; 13.00]	
<3,5 mg/L	48	(80%)
>3,5 mg/L	12	(20%)
Les variables qualitatives sont exprimées par leur effectif et fréquence et les variables quantitatives selon leur moyenne		

Tableau 8 Caractéristiques des patients à la rechute

2. Seconde autogreffe : modalité et réponse

a) Traitement d'induction

Les traitements d'induction avant greffe étaient très variables d'un patient à un autre, mais aussi selon les centres. Le traitement, le plus usité, était l'association bortézomib plus dexaméthasone pour 38,3% des patients. Les autres traitements sont décrits dans le tableau 9.

b) Greffon

43 patients (71,7%) ont bénéficié d'un greffon de CSP, qui avait été collecté avant la première autogreffe, et cryoconservé. Les 17 autres patients ont dû subir une nouvelle stimulation pour recueil de CSP ou un prélèvement de moelle osseuse (MO), avant l'autogreffe en rechute. (Tableau 9)

c) Conditionnement

Le conditionnement le plus usité était le Melphalan à la dose de 200 mg/m², pour 68,3% des patients. Les autres sont détaillés dans le tableau 9.

d) Réponse

75% des patients ont obtenu une réponse complète (RC) ou une très bonne réponse partielle (TBRP), après intensification-autogreffe en rechute, un résultat sensiblement superposable à celui de l'autogreffe en première ligne. (Figure 10)

Seulement 3 patients (5%) n'ont pas obtenu de réponse. Le taux de réponse globale (ORR) était de 97%.

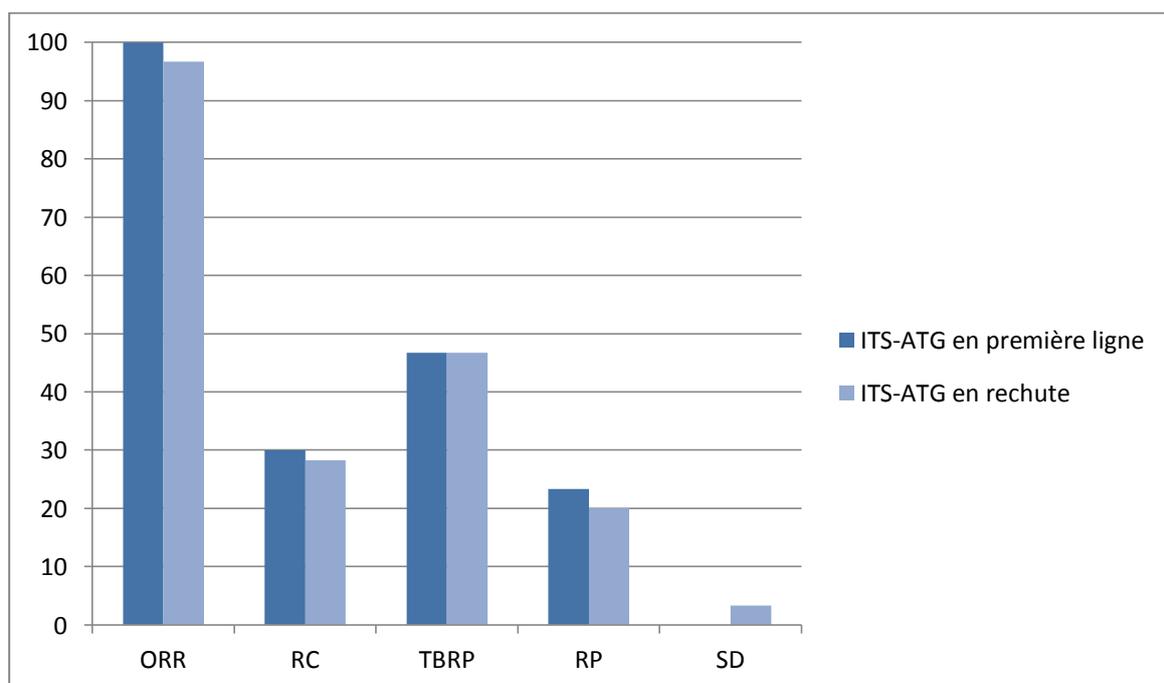


Figure 10 Qualité de la réponse après ITS-ATG en première ligne et en rechute

Variabiles	Nombre de patients (n=60)	
Traitement de réinduction avant greffe		
VAD	9	(15.0%)
TD	1	(1.7%)
VD	23	(38.3%)
VTD	5	(8.3%)
RD	1	(1.7%)
VRD	5	(8.3%)
VMCP/VBAP	1	(1,7%)
AUTRE (VMD, VCD, PAD, DCEP)	13	(21.7%)
AUCUN	2	(3.3%)
Nature du greffon en rechute		
CSP	58	(96.7%)
MO	2	(3.3%)
Mode de prélèvement du greffon en rechute		
Greffon ancien	43	(71.7%)
Endoxan + GCSF	5	(8.3%)
GCSF seul	7	(11.7%)
Plérixaflo	3	(5.0%)
Prélèvement MO	2	(3.3%)
Conditionnement greffe en rechute		
Melphalan 200	33	(55%)
Melphalan 140	7	(11.7%)
Melphalan + Busilvex	2	(3.3%)
Melphalan + bortezomib	8	(13.3%)
Autre (melphalan 60,160,175,180)	10	(16.7%)
Réponse après greffe en rechute		
RC	17	(28.3%)
TBRP	28	(46.7%)
RP	12	(20.0%)
SD	2	(3.3%)
PD	1	(1.7%)
<p>VAD: vincristine, adriamycine, dexaméthasone ; TD: thalidomide, dexaméthasone ; VD: bortezomib, dexaméthasone ; RD: lenalidomide, dexaméthasone ; VTD: bortezomib, thalidomide, dexaméthasone ; VRD: bortezomib, lenalidomide, dexaméthasone ; VMCP/VBAP : vincristine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone / vincristine, carmustine, doxorubicine, prednisone ; VMD : bortezomib, melphalan, dexaméthasone ; VCD : bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone ; PAD : bortezomib, doxorubicine, dexaméthasone ; DCEP : dexaméthasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatine ; CSP : cellules souches périphériques ; MO : moelle osseuse ; GCSF : granulocyte colony stimulating factors ; RC : réponse complète ; TBRP : très bonne réponse partielle ; RP : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PD : maladie en progression</p>		

Tableau 9 Modalités et réponses au traitement intensif en rechute

3. Consolidation et entretien en rechute

33% des patients ont bénéficié d'un traitement de consolidation en rechute.

Parmi les traitements proposés, on retrouvait les associations suivantes (figure 11) :

- bortezomib - dexaméthasone (VD) dans 10% des cas,
- bortezomib - thalidomide - dexaméthasone (VTD) dans 3% des cas,
- bortezomib - lénalidomide - dexaméthasone (VRD) dans 7% des cas,
- lénalidomide - dexaméthasone (RD) dans 7% des cas,
- une autre association dans 6% des cas (association bortezomib – doxorubicine – dexaméthasone (PAD) ou deuxième autogreffe).

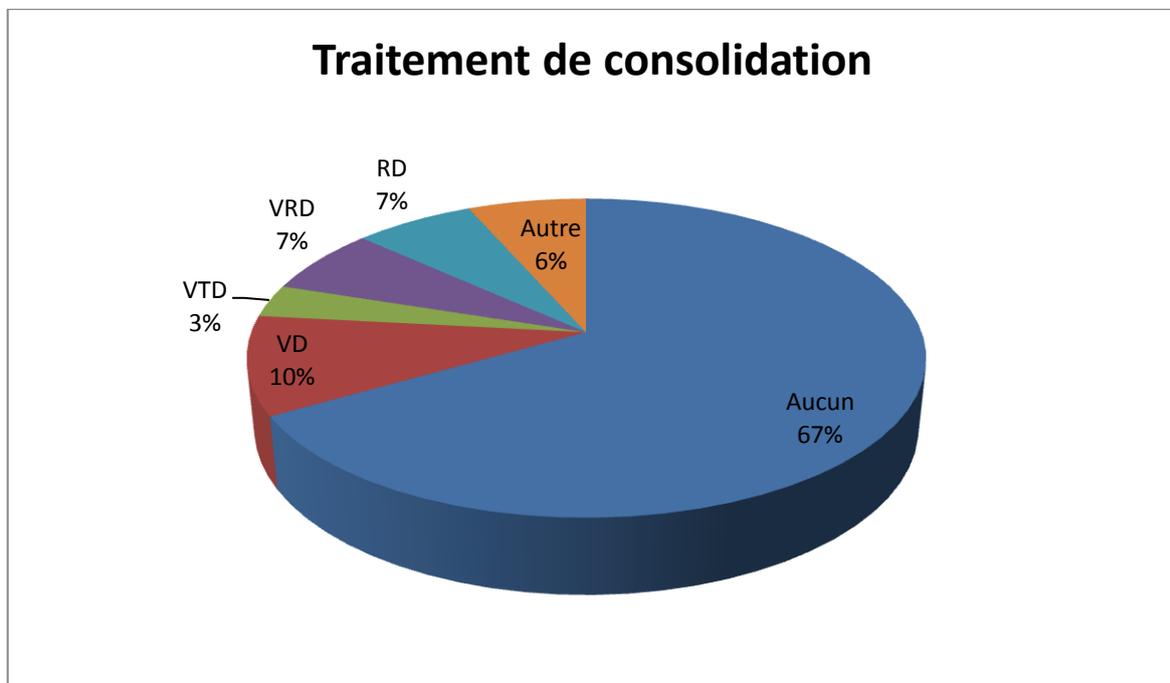


Figure 11 Traitement de consolidation après ITS-ATG en rechute

48% des patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien. Il s'agissait :

- pour 20% des patients de lénalidomide,
- pour 18% de thalidomide,
- pour 5% de bortézomib,
- pour 3% de dexaméthasone,
- pour 2% d'un autre traitement (alternance bortezomib, lénalidomide). (Figure 12)

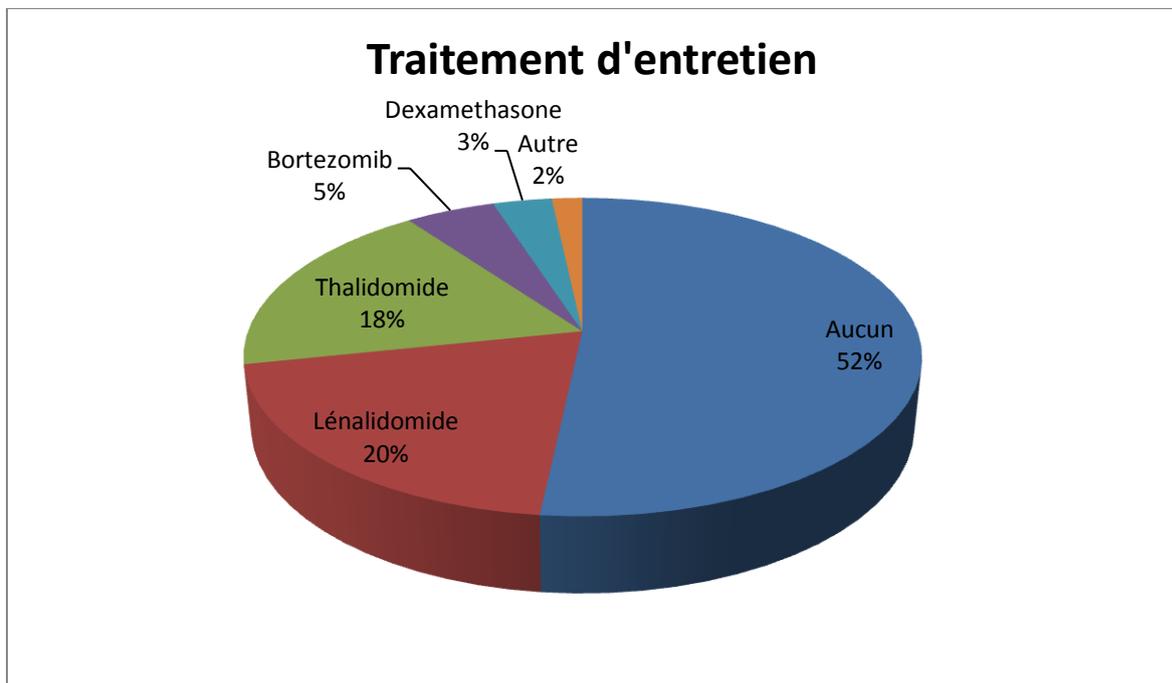


Figure 12 Traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute

4. Temps jusqu'à progression après intensification-autogreffe en rechute

La médiane du temps jusqu'à progression (TTP) après intensification-autogreffe (ITS-ATG) en rechute était de 17,1 mois [2 – 63,5], contre 41 mois en première ligne.

5. Toxicité

A court terme, la mortalité relative au traitement était nulle. Aucun patient n'est décédé dans les 100 jours suivants la procédure.

A plus long terme, seuls 5 patients ont développé un autre cancer au décours du traitement en rechute (3 adénocarcinomes de prostate, un cancer du pancréas et une anémie réfractaire avec excès de blastes). Seul 1 des 5 patients avait été exposé au lénalidomide qu'il avait reçu en traitement d'entretien.

6. Survie

a) *Survie sans progression*

Depuis l'ITS-ATG en rechute, avec un suivi médian de 3 ans, 39 patients ont présenté une rechute soit 65 %.

La médiane de survie sans progression était de 1,75 ans (IC 1,4 – 2,3) ou 21 mois. (Figure 13)

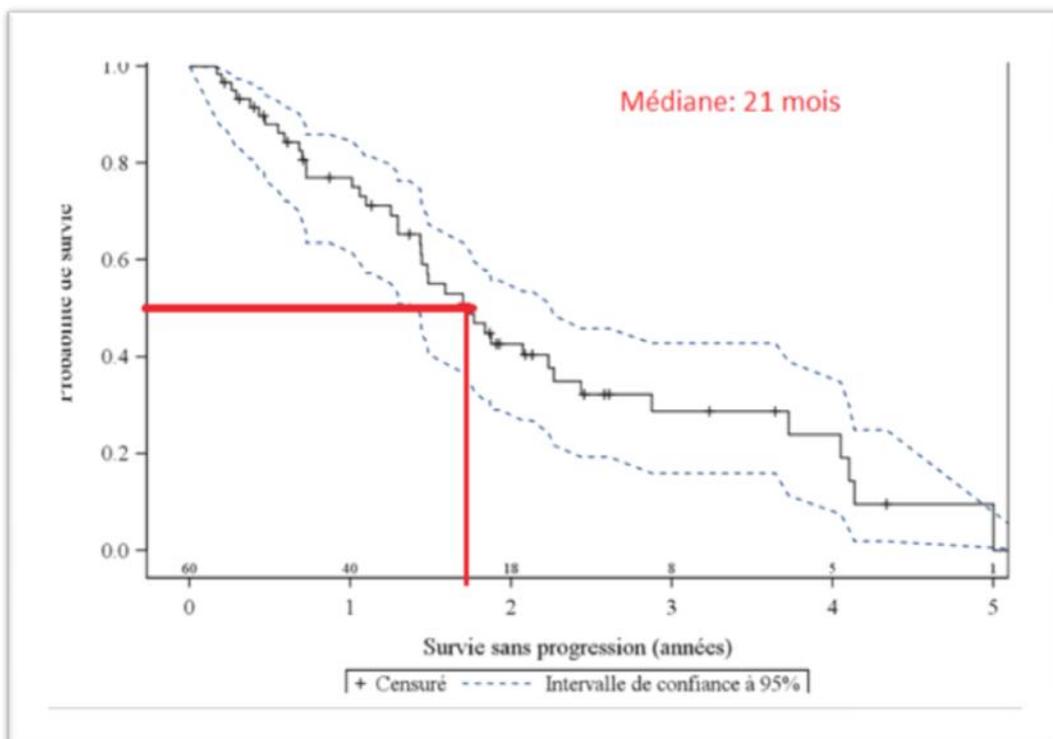


Figure 13 Survie sans progression après ITS-ATG en rechute

b) *Survie globale*

Au sein de notre cohorte, 20 patients sont décédés, soit un taux de 33,3 %. 18 décès sont liés à l'évolution du MM.

- Depuis le diagnostic

Avec un suivi médian de 9 ans et 3 mois depuis le diagnostic initial, la survie globale à 10 ans était de 63% et la médiane de survie globale était de 13 ans. (Figure 14)

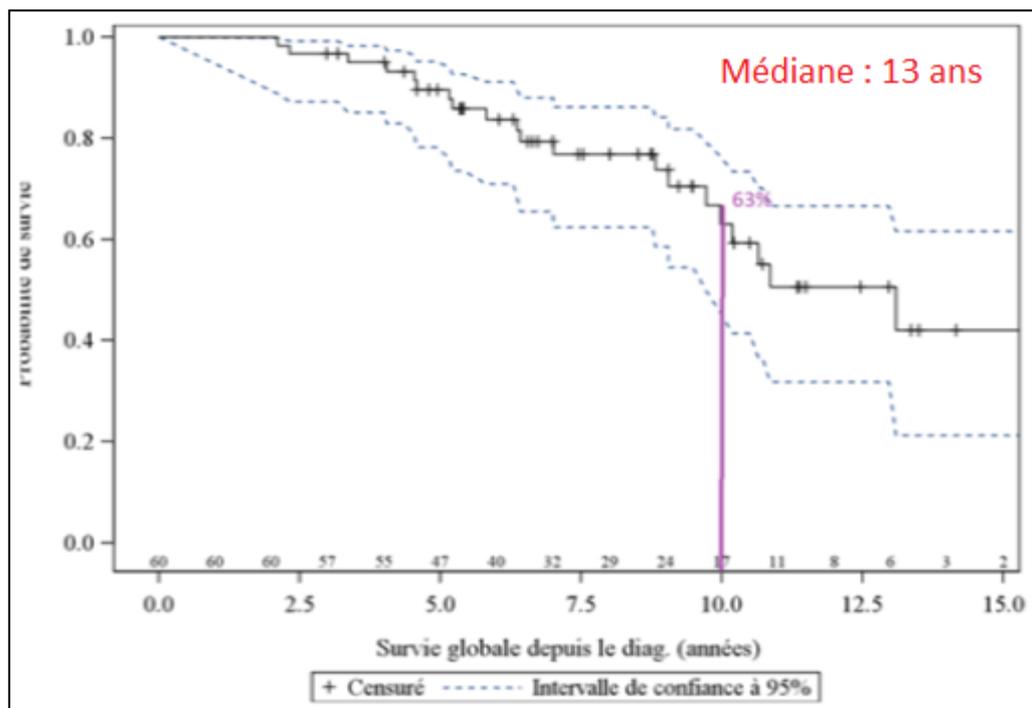


Figure 14 Survie globale depuis le diagnostic

- Depuis l'ITS-ATG en rechute

Avec un suivi médian de 3 ans depuis l'ITS-ATG en rechute, la survie globale à 3 ans était de 69% et la survie globale à 5 ans était de 61%. La médiane de survie globale après autogreffe en rechute était de 7,1 ans (IC 3,5 – 8,7) ou 85,2 mois.

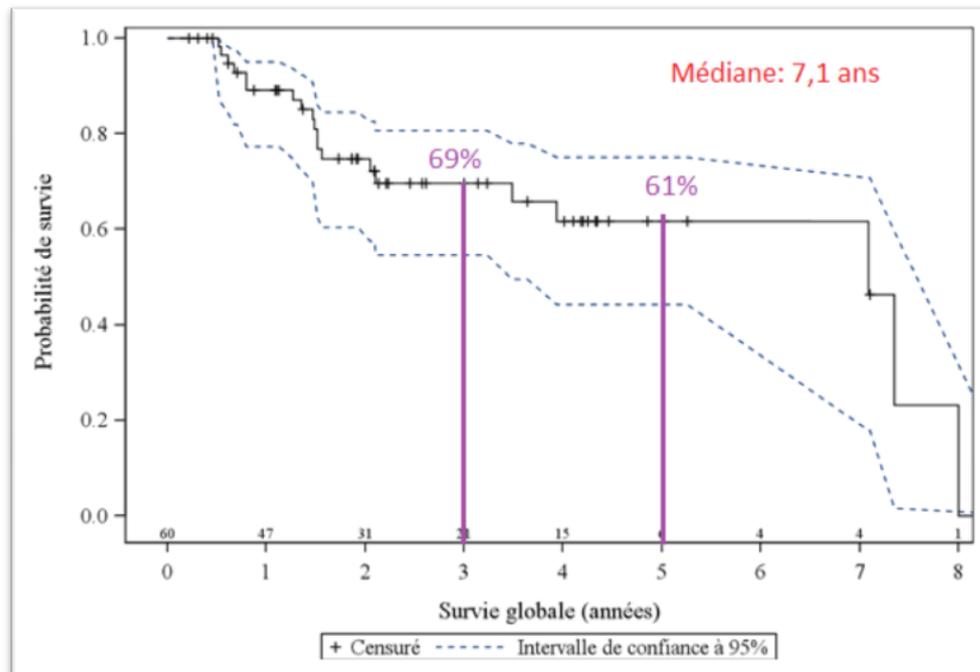


Figure 15 Survie globale après ITS-ATG en rechute

D/ Facteurs pronostiques

1. Analyse univariée

Nous avons étudié l'impact de plusieurs variables sur la SG et la SSP après intensification-autogreffe en rechute, en procédant à une analyse univariée. Les caractéristiques de ces variables sont les suivantes :

- **Caractéristiques du patient**
 - L'âge
 - Le sexe
 - Le type de myélome
 - Le score ISS au diagnostic
 - La cytogénétique, que ce soit au diagnostic ou à la rechute
- **Caractéristiques avant rechute**
 - Simple ou double autogreffe
 - La qualité de la réponse après la première autogreffe
 - La présence ou non d'un traitement d'entretien après la première autogreffe
 - Le nombre de ligne de traitement avant l'intensification-autogreffe en rechute
 - L'exposition ou non aux nouvelles molécules (légalidomide, bortezomib, thalidomide)
- **Caractéristiques à la rechute**
 - Le temps jusqu'à progression après la première intensification-autogreffe
 - La nature de la rechute (biochimique ou symptomatique)
 - Le performans status à la rechute
 - La $\beta 2m$ à la rechute (< ou > à 3,5mg/l)
 - L'utilisation ou non de nouvelles molécules en traitement d'induction
- **Caractéristiques après intensification-autogreffe en rechute**
 - La qualité de la réponse après l'autogreffe
 - La réalisation ou non d'un traitement de consolidation
 - La réalisation ou non d'un traitement d'entretien

2. Variables ayant un impact significatif sur la survie

a) La qualité de la réponse après la première intensification-autogreffe

Celle-ci avait un impact significatif sur la SG mais pas sur la SSP. Les patients, ayant obtenu une très bonne réponse lors de la première ITS-ATG (RC ou TBRP), évoluaient plus favorablement que les patients n'ayant obtenu qu'une RP. Dans notre cohorte, 46 patients ont obtenu une TBRP ou une RC.

Ainsi la SG à 3 ans était de 82%, pour les patients ayant présenté une RC ou TBRP après leur première ITS-ATG, alors qu'elle était de 33%, pour ceux n'ayant obtenu qu'une RP ou une maladie stable ($p=0,0013$). (Figure 16)

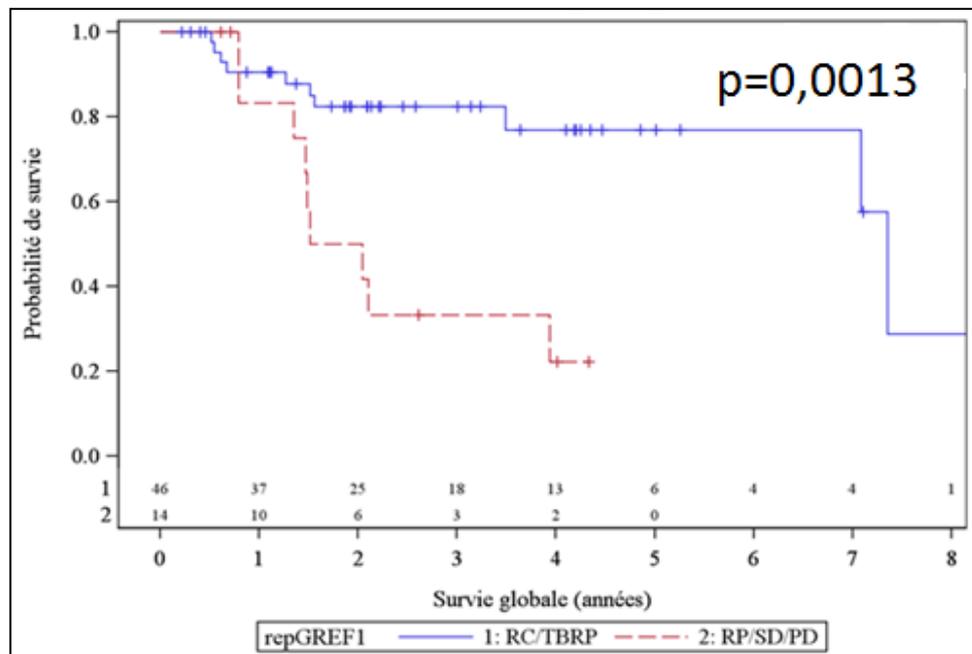


Figure 16 Survie globale après ITS-ATG en rechute selon la réponse à la première ITS-ATG

De manière surprenante, l'influence très significative de la qualité de la réponse sur la SG, n'est pas retrouvée sur la SSP ($p=0,3310$). (Figure 17)

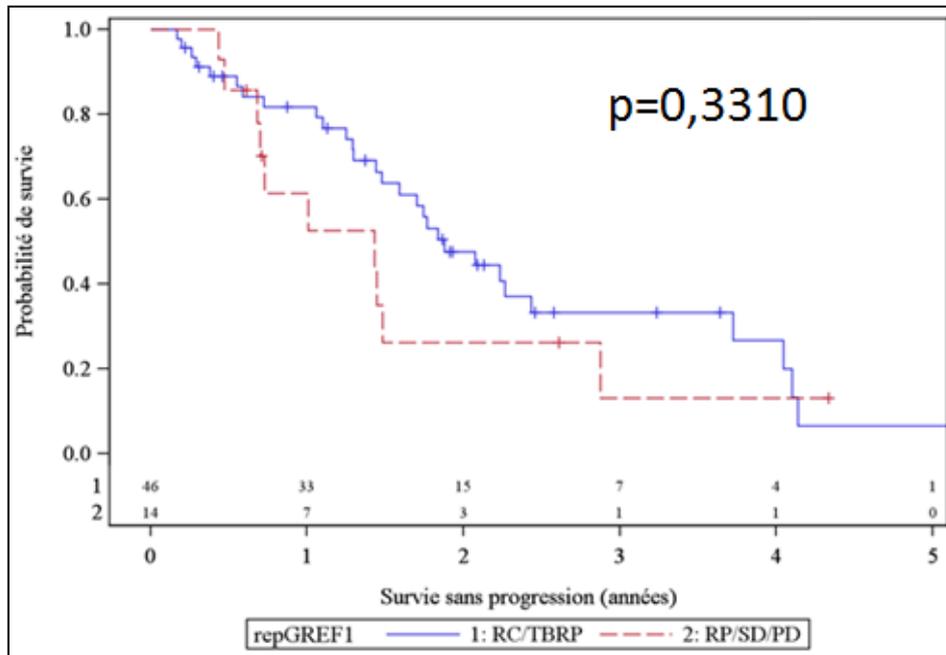


Figure 17 Survie sans progression selon la réponse à la première ITS-ATG

b) Le nombre de ligne de traitement avant intensification-autogreffe en rechute

Les patients n'ayant bénéficié que d'une seule ligne thérapeutique avant ITS-ATG en rechute avaient une SSP et SG significativement augmentées, par rapport à ceux en ayant eu 2 ou plus.

Dans notre étude, 42 patients ont bénéficié d'une nouvelle ITS-ATG en première rechute et ils n'avaient donc eu qu'une seule ligne de traitement avant la nouvelle intensification.

En effet, la SSP médiane était de 27,6 mois, pour les patients n'ayant eu qu'une seule ligne de traitement alors qu'elle était de 14,4 mois, pour ceux ayant eu ≥ 2 lignes thérapeutiques ($p=0,0044$). Les SSP, à 1 an et 3 ans, étaient respectivement de 82% versus 65% et de 37% versus 12%. (Figure 18)

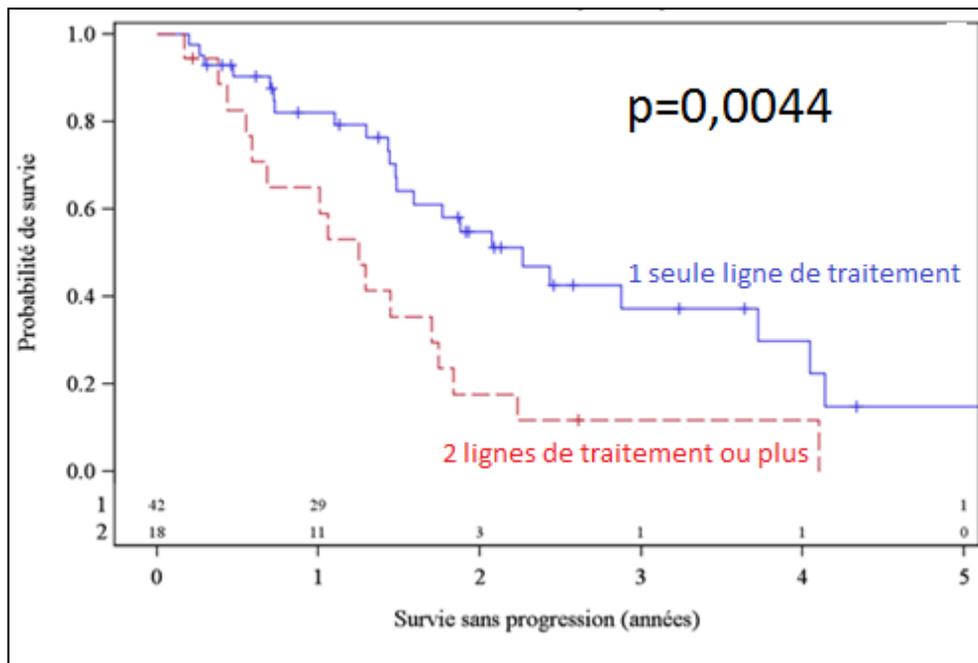


Figure 18 Survie sans progression selon le nombre de ligne de traitement avant ITS-ATG en rechute

Concernant la survie globale médiane, elle était de 8,7 ans pour le groupe de patients n'ayant eu qu'une ligne de traitement et elle s'abaissait à 3,5 ans pour les patients exposés à plusieurs lignes de traitement ($p=0,0487$). Les SG à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 92% versus 82% et de 76% versus 56%. (Figure 19)

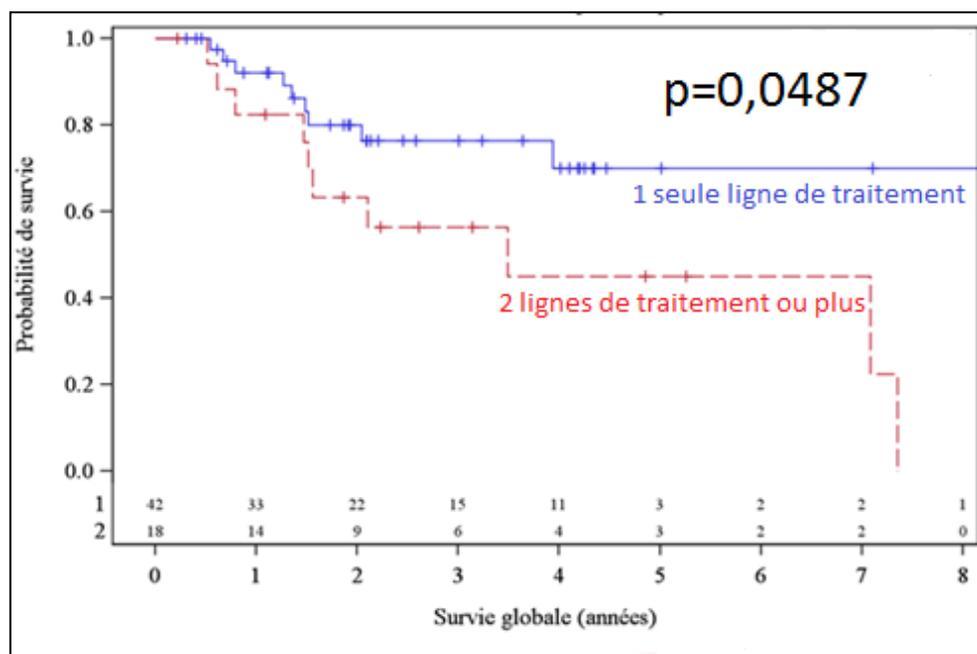


Figure 19 Survie globale selon le nombre de ligne de traitement avant ITS-ATG en rechute

c) L'exposition ou non aux nouvelles molécules

Une exposition antérieure au légalidomide, thalidomide ou bortezomib semblait influencer de façon négative la SSP et la SG. Cet impact négatif sur la survie était probablement lié au fait que les patients qui ont été exposés aux nouvelles molécules correspondent, pour la plupart, aux patients qui ont bénéficié de ≥ 2 lignes de traitement avant l'ITS-ATG en rechute.

La SSP médiane était de 2,8 ans, pour les patients n'ayant jamais reçu de nouveaux agents, contre 1,3 ans pour ceux qui y ont été exposés ($p=0,0003$). (Figure 20)

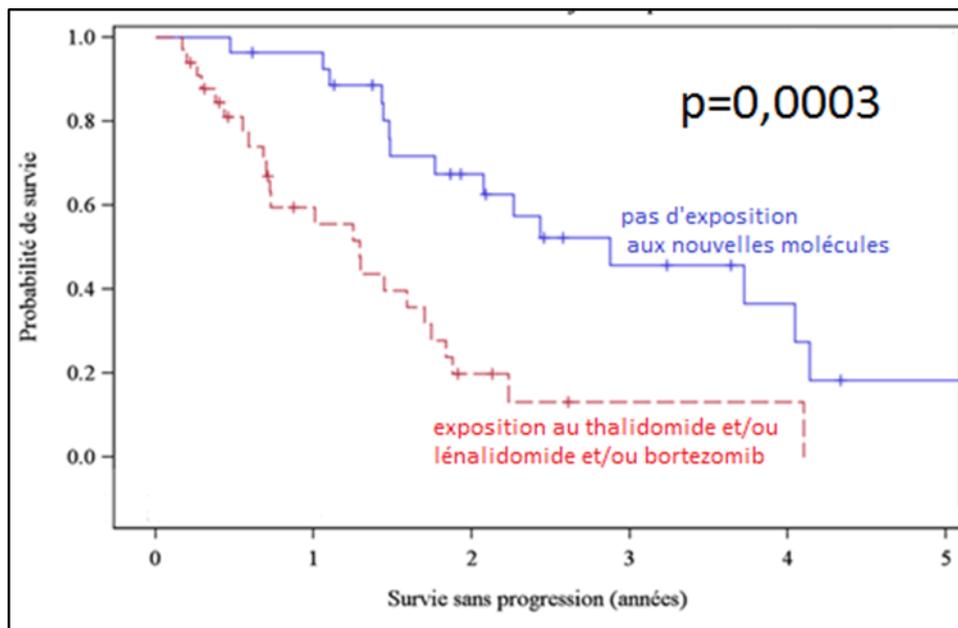


Figure 20 Survie sans progression selon l'exposition antérieure ou non aux nouvelles molécules

La survie globale médiane était de 7,3 ans, pour les patients n'ayant pas eu d'exposition antérieure au thalidomide, lénalidomide ou bortezomib, contre 3,5 ans pour ceux qui en ont reçus ($p=0,0012$). (Figure 21)

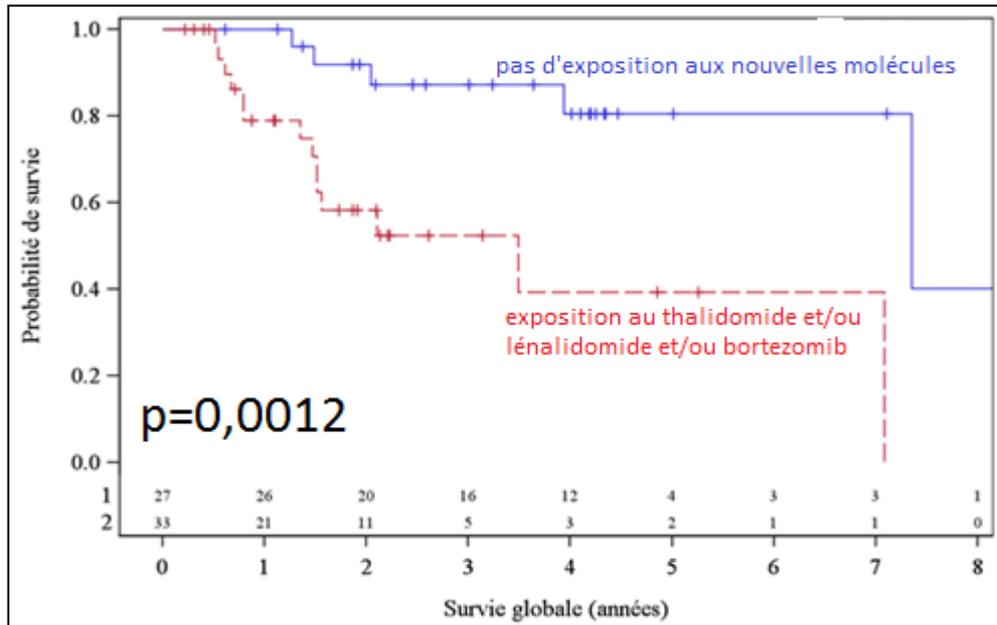


Figure 21 Survie globale selon l'exposition antérieure ou non aux nouvelles molécules

d) *Le temps jusqu'à progression après la première intensification-autogreffe*

Plus le temps jusqu'à progression (TTP) après le première ITS-ATG était long, meilleures étaient la SG et la SSP. Nous avons défini 4 groupes : rechute < 24 mois, entre 24 et 36 mois, entre 36 et 48 mois et > 48 mois. (Figures 22 et 23). La durée de rémission, après première autogreffe, influençait de façon très significative la survie.

Dans notre cohorte, 14 patients avaient rechuté précocement avant 24 mois, 14 avaient rechuté entre 24 et 36 mois, 13 entre 36 et 48 mois et 19 après 48 mois. Ces 4 groupes sont donc relativement homogènes par leur taille.

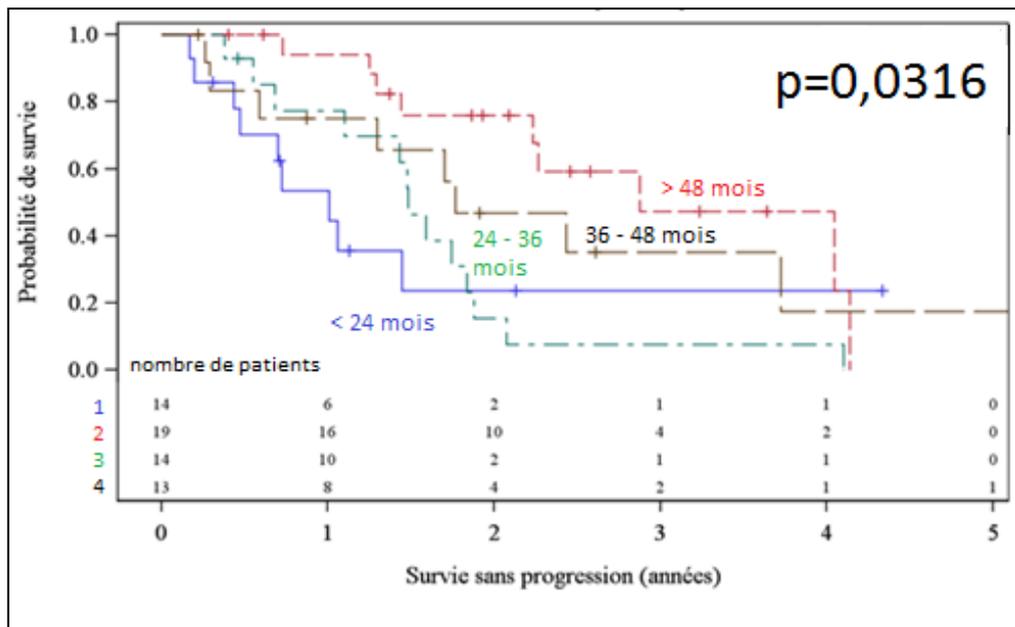


Figure 22 Survie sans progression selon le temps jusqu'à progression après première ITS-ATG

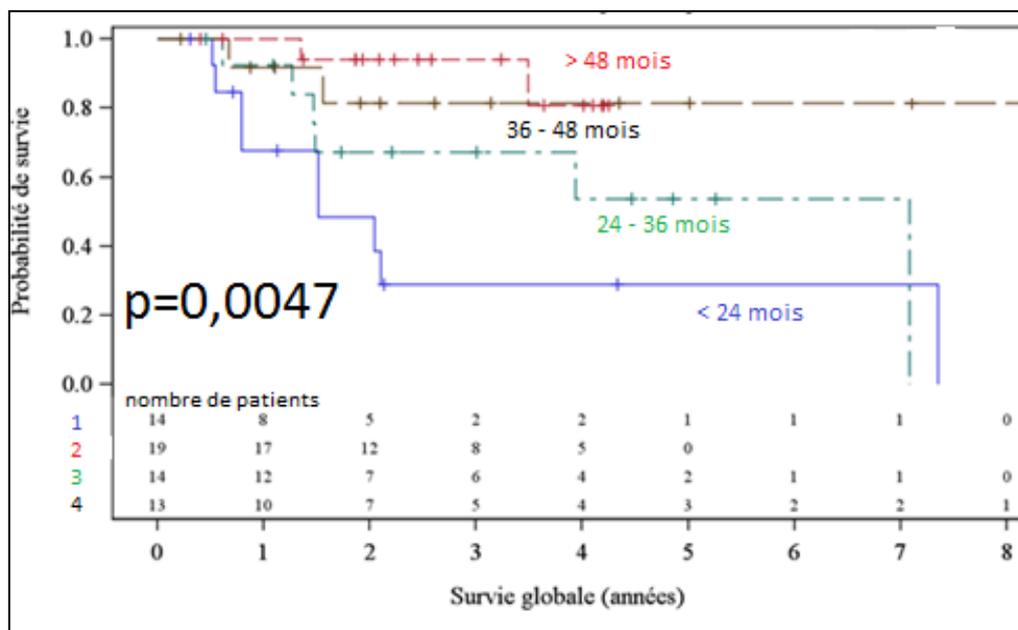


Figure 23 Survie globale selon le temps jusqu'à progression après première ITS-ATG

Concernant les SSP médianes, elles étaient respectivement de 12 mois, 18 mois, 22 mois et 35 mois pour les patients ayant rechuté dans les 24 premiers mois, entre 24 et 36 mois, entre 36 et 48 mois et plus de 48 mois après la première ITS-ATG. (Tableau 10)

Concernant les survies globales médianes, elles étaient respectivement de 18, 85, 104 mois et non atteinte pour les patients ayant rechuté dans les 24 premiers mois, entre 24 et 36 mois, entre 36 et 48 mois et après 48 mois après la première ITS-ATG. (Tableau 10)

Temps jusqu'à progression après première ITS-ATG	SSP	SG
	médiane	médiane
< 24 mois	12 mois	18mois
24 – 36 mois	18 mois	85 mois
36 – 48 mois	22 mois	104 mois
>48 mois	35 mois	Non atteinte

Tableau 10 Survies médianes selon le temps jusqu'à progression après première ITS-ATG

e) La qualité de la réponse après autogreffe en rechute

De la même façon qu'en première ligne, l'obtention d'une très bonne réponse (RC ou TBRP) augmentait de façon significative la SG et la SSP par rapport à l'obtention d'une RP ou d'une SD.

La survie sans progression médiane après ITS-ATG en rechute était de 22,8 mois pour les patients ayant obtenu une RC ou une TBRP, alors qu'elle était seulement de 8,4 mois pour les patients n'ayant obtenu qu'une RP ou une stabilité de la maladie. (Figure 24)

La survie globale médiane après ITS-ATG en rechute était de 7,3 ans pour les patients ayant obtenu une très bonne réponse contre 1,6 ans pour ceux avec une réponse plus médiocre. (Figure 25)

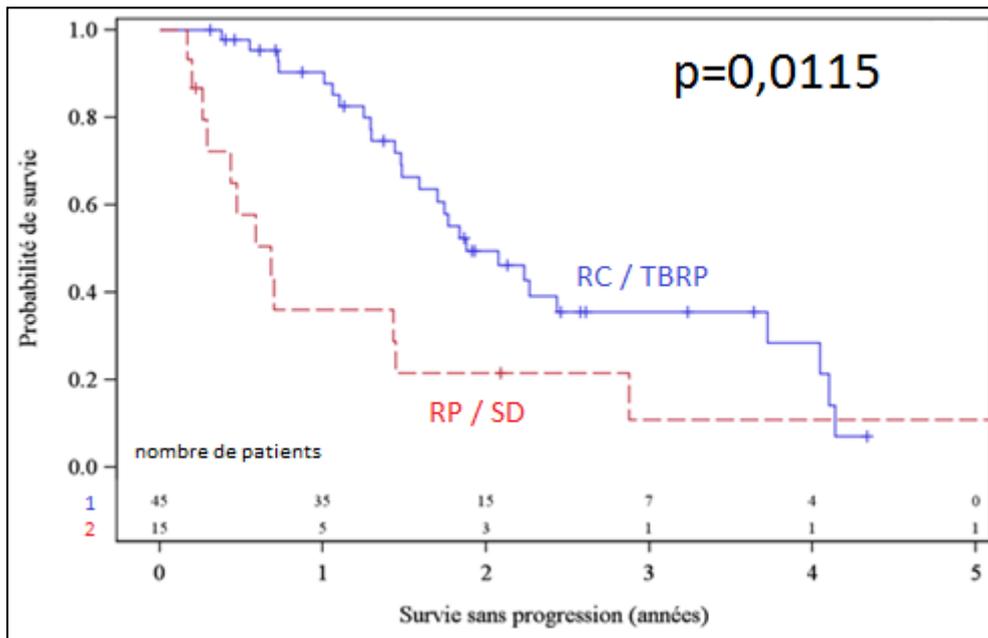


Figure 24 Survie sans progression selon la qualité de la réponse à l'ITS-ATG en rechute

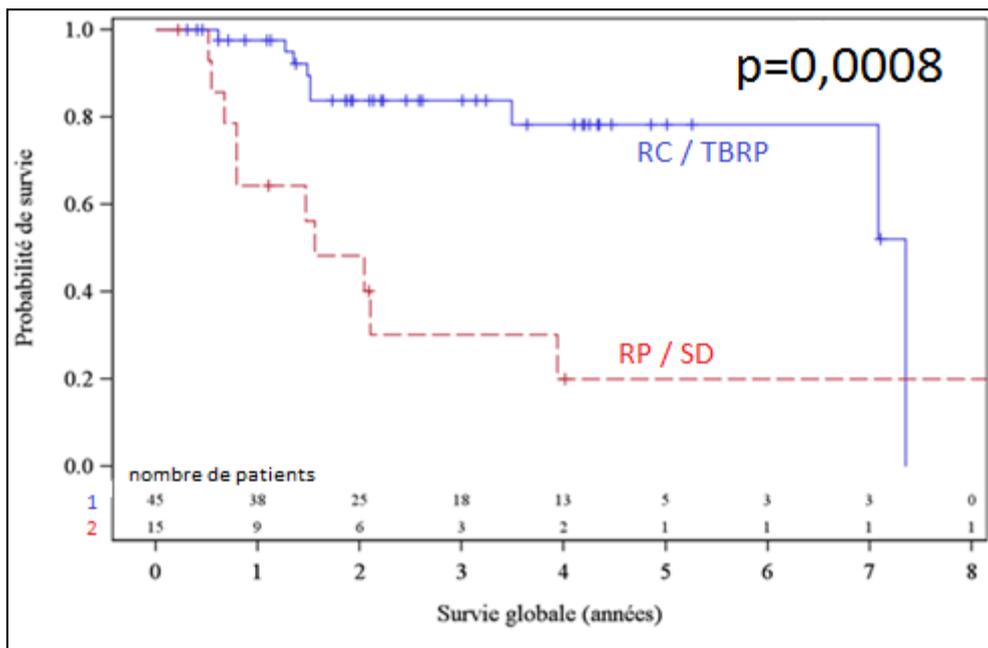


Figure 25 Survie globale selon la qualité de la réponse à l'ITS-ATG en rechute

f) La présence ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute

Les 29 patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien après l'autogreffe en rechute (thalidomide, bortezomib, lénalidomide ou dexaméthasone) avaient une SSP significativement augmentée comparativement à ceux qui n'en ont pas reçu. L'incidence sur la SG n'était, par contre, pas significative.

La survie sans progression médiane après ITS-ATG en rechute était de 4 ans pour les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien, alors qu'elle n'était que de 1,4 ans pour ceux qui n'en ont pas bénéficié ($p=0,0017$). (Figure 26)

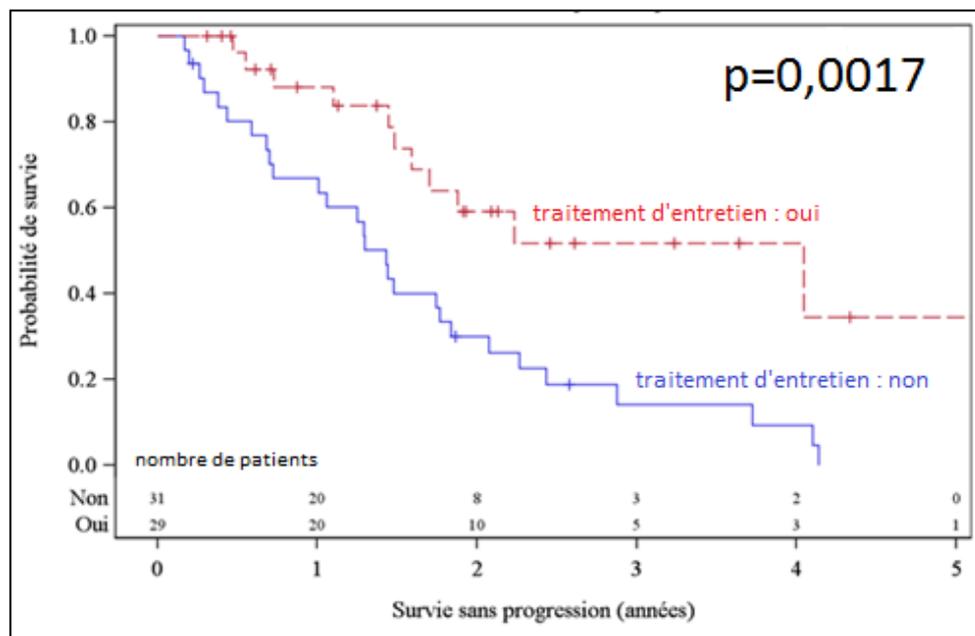


Figure 26 Survie sans progression selon la réalisation ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute

Les SG à 3 ans après ITS-ATG en rechute étaient de 72% pour les patients ayant reçu un traitement d'entretien en rechute et 66% pour ceux qui n'en avaient pas eu. Cette différence était non significative ($p=0,1471$). (Figure 27)

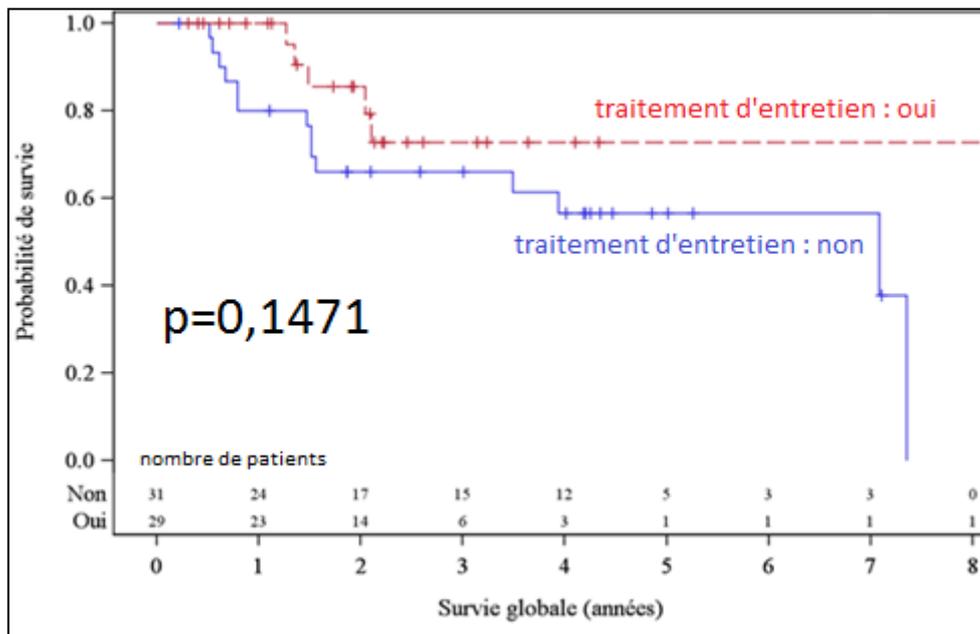


Figure 27 Survie globale selon la réalisation ou non d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute

3. Facteurs sans impact sur la survie

Les facteurs, qui n'ont montré de significativité ni sur la SSP ni sur la SG, sont détaillés dans le tableau ci-dessous (tableau 11)

Facteurs non significatifs dans notre étude	Valeur de p	
	Modèle de SSP	Modèle de SG
Age : - < 60 ans (n=29) - > 60 ans (n=31)	0,70	0,21
Sexe : - Hommes (n=33) - Femmes (n=27)	0,59	0,62
Type de MM : - IgG (n=41) - Autres (n=19)	0,49	0,27
ISS : - 1 (n= 31) - 2 et 3 (n=29)	0,57	0,09
Cytogénétique défavorable : - Anomalies détectées (n=19) - Absence d'anomalie (n=23)	0,16	0,79
Autogreffe en première ligne : - Simple autogreffe (n=32) - Double autogreffe (n=28)	0,96	0,68
Traitement d'entretien en première ligne (interferon, thalidomide ou lénalidomide) : - Oui (n=27) - Non (n=33)	0,98	0,79
Nature de la rechute : - biochimique (n=22) - symptomatique (n=38)	0,09	0,55
Performans status à la rechute : - PS=0 ou 1 (n=41) - PS >1 (n=19)	0,39	0,06
B2m à la rechute : - < 3,5 mg/L (n=48) - > 3,5 mg/L (n=12)	0,35	0,08
Traitement de consolidation après ITS-ATG en rechute : - Oui (n=20) - Non (n=40)	0,95	0,80

Tableau 11 Facteurs sans impact significatif sur la survie dans notre étude

4. Analyse multivariée

Afin de déterminer les paramètres les plus pertinents comme aide à la décision d'une nouvelle intensification, nous avons réalisé une analyse multivariée, pour définir de façon indépendante l'influence de ces facteurs sur la SG et la SSP. (Tableau 12)

3 variables ont été testées :

- la qualité de la réponse lors de la première autogreffe,
- le temps jusqu'à progression (TTP) après ITS-ATG en première ligne,
- le nombre de ligne de traitement avant intensification en rechute.

Pour simplifier le modèle, nous avons scindé la variable temps jusqu'à progression en deux groupes (< 36 et > 36 mois) au lieu des quatre groupes utilisés en analyse univariée.

L'analyse de régression de Cox a montré qu'un temps jusqu'à progression après la première autogreffe inférieur à 36 mois (HR = 3,88 (IC 95% 1,22 – 12,27)) et la non obtention d'au moins une TBRP lors du premier traitement intensif (RP, SD ou PD) (HR = 2,71 (IC 95% 1,00 – 7,36)) constituaient des facteurs de risque indépendants péjoratifs sur la SG.

Concernant la SSP, un temps jusqu'à progression inférieur à 36 mois (HR = 2,01 (IC 95% 1,07 – 4,11)) et un nombre de ligne de traitement avant intensification autogreffe en rechute ≥ 2 (HR = 2,02 (IC 95% 1,03 – 3,97)) sont des facteurs de risque indépendants.

Variables	Modèle de SSP			Modèle de SG		
	Risque Relatif	Hazard ratio (IC 95%)	Valeur de p	Risque relatif	Hazard ratio (IC 95%)	Valeur de p
Temps jusqu'à progression après première autogreffe < 36 mois	2,01	1,07 – 4,11	0,03	3,88	1,22-12,27	0,02
Qualité de la réponse après première autogreffe < TBRP (RP/SD/PD)	–	–	–	2,71	1,00 – 7,36	0,04
Nombre de ligne de traitement avant intensification en rechute ≥ 2	2,02	1,03 – 3,97	0,04	–	–	–

Tableau 12 Analyse multivariée des facteurs influençant la SSP et la SG

V DISCUSSION

A/ Quelle est l'efficacité d'une nouvelle intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en situation de rechute ?

Notre étude rétrospective montre qu'une nouvelle intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en rechute apparaît être un traitement sûr et efficace.

Notre objectif principal était de vérifier la pertinence de ce traitement chez les patients atteints de MM en rechute, à l'ère des nouvelles molécules. Les résultats obtenus montrent des taux de réponse globale (ORR = RC + TBRP + RP) après autogreffe en rechute de 95%, dont 75% correspondent à une très bonne réponse partielle (TBRP) ou à une réponse complète (RC).

Après un suivi médian de 3 ans après intensification en rechute, notre médiane de survie sans progression (SSP) est de 21 mois et notre médiane de survie globale (SG) est de 85 mois (ou 7,1 ans). La mortalité liée au traitement est nulle, aucun décès n'a été constaté dans les 100 jours post greffe.

Ces résultats sur la survie et la toxicité sont très encourageants, ils semblent supérieurs à ceux d'autres études rétrospectives, de même effectif publiées au cours de ces 3 dernières années. (Tableau 13)

Etudes	Effectif	ORR	RC+TBRP	RP	Médiane SSP	Médiane SG
Notre étude	60	95%	75%	20%	21 mois	85 mois
Jimenez-zepeda, BBMT,2011 (116)	81	97,4%	47,4%	50%	Nd	nd
Shah, Cancer, 2011 (117)	44	90%	11%	79%	12,3 mois	31,7mois
Blimark, EJM, 2011 (118)	66	62%	23%	39%	8,5 mois	24 mois
Cook, BBMT, 2011 (119)	148	63%	26%	37%	Nd	nd
Fenk, leukemia & lymphoma, 2011 (120)	55	74%	18%	56%	14 mois	52 mois
Olin, BMT, 2009 (121)	41	55%	16%	39%	8,5 mois	20,7 mois
ORR : réponse globale ; RC: réponse complète ; TBRP: très bonne réponse partielle ; RP : réponse partielle ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale						

Tableau 13 Comparaison des résultats de notre étude avec d'autres travaux sur l'ITS-ATG en rechute (d'après (116–121))

Concernant la réponse au traitement, si l'on compare nos résultats à ceux des différentes études, nos taux de très bonne réponse (RC + TBRP) sont beaucoup plus élevés (75%). (Tableau 13). Deux hypothèses pourraient expliquer cette différence :

- d'une part, un biais de sélection. En effet, avec un taux de réponse globale de 100% après l'intensification-autogreffe en première ligne, tous les patients de notre cohorte sont de « bons répondeurs » au traitement intensif.

- d'autre part, le choix du traitement d'induction avant autogreffe en rechute. Il joue un rôle primordial dans la qualité de la réponse après autogreffe. Parmi nos patients, près de 60% ont bénéficié des nouveaux agents lors du traitement d'induction et 50% présentaient au moins une très bonne réponse partielle après ce traitement. Les données sur le choix du traitement d'induction ne sont pas disponibles dans la plupart des études citées. Nous n'avons donc pas pu comparer l'éventuelle différence d'efficacité des traitements choisis. Par contre, Le choix du conditionnement semble comparable à celui de notre cohorte avec l'utilisation du Melphalan seul ou en association, chez plus de 90% des patients.

Concernant la survie, nos médianes de SSP et SG sont nettement plus élevées que dans les 6 autres études. (Tableau 13). Outre les données influençant la qualité de la réponse précédemment citées, cette différence peut s'expliquer, avant tout, par le nombre de ligne de traitement reçu par les patients avant autogreffe en rechute. 70% de nos patients ont bénéficié d'une nouvelle intensification-autogreffe en première rechute, alors qu'au sein des autres études, la médiane du nombre de ligne de traitement était au moins ≥ 2 . Ces données suggèrent que ce traitement est d'autant plus profitable en première rechute.

Les résultats relatifs à la toxicité d'un tel traitement se limitent dans notre travail à la mortalité à 100 jours qui est nulle. Ces données sont comparables à ce qui étaient déjà publiées avec un taux de mortalité lié au traitement dans les 100 jours (TRM) de 2% (117), 0% (118), 7% (119,121).

Nous n'avons pas répertorié les effets indésirables survenant en post greffe immédiate. L'équipe de Burzynski avait publié en 2009 un travail, dont l'objectif principal était d'évaluer la toxicité d'une nouvelle intensification en rechute (123). Des toxicités non hématologiques de grade 3 et 4 étaient observées chez 92% des patients (neutropénies fébriles, diarrhée, vomissements, mucites...). Ces effets secondaires étaient généralement transitoires et de courte durée et ils ne semblaient pas être plus importants que lors de la première autogreffe. La durée d'aplasie médiane de 10 jours était la même en première ligne et en rechute avec, par contre, un délai médian supplémentaire de 2 jours pour la récupération plaquettaire en rechute. Par ailleurs, il semblait exister une toxicité rénale plus importante lors de la deuxième autogreffe. Ces critères sont importants pour la décision du

traitement en rechute afin de faire la balance entre la fréquence, la sévérité, la durée des effets secondaires et l'efficacité du traitement. Cependant, les patients à qui l'on propose un traitement intensif sont des patients que l'on a considérés comme éligibles, c'est-à-dire en bon état général et avec une fonction rénale peu perturbée. 68,3% des patients dans notre étude avaient un PS à 0 ou 1 en rechute et 28,3% avaient un PS à 2. Ce critère de sélection participe à la faible mortalité liée au traitement.

B/ Comment sélectionner les patients qui bénéficieraient au mieux d'un nouveau traitement intensif ?

L'ensemble de nos résultats sur la réponse, la survie et la toxicité associés aux résultats d'autres groupes suggèrent que l'intensification-autogreffe est une option thérapeutique très intéressante et tout à fait sûre en rechute.

L'objectif secondaire de notre étude était de sélectionner les patients qui profiteraient au mieux de ce traitement intensif. Trois facteurs pronostiques péjoratifs sur la survie ont été isolés en analyse multivariée : un temps jusqu'à progression (TTP) court après première autogreffe, un nombre de ligne de traitements supérieur ou égal à 2 avant autogreffe en rechute et la « non obtention » d'au minimum une TBRP lors de la première intensification.

Le temps jusqu'à progression après première autogreffe apparaît être un facteur pronostique indépendant important avec une significativité à la fois sur la SG et la SSP. Ce critère est constamment décrit dans les études sur l'autogreffe en rechute, avec l'utilisation fréquente de délais de rechute précis pour l'indication ou non d'une nouvelle intensification : 12, 18, 34 ou 36 mois (118-121). Ces résultats montrent la difficulté d'établir un cut off strict pour une telle décision thérapeutique. Celui-ci risquerait d'exclure certains patients éligibles, qui auraient en fait bénéficié d'un traitement intensif.

Si, en analyse multivariée, pour des raisons de facilité, nous avons, nous aussi, établi un cut off à 36 mois, nous avons démontré en analyse univariée l'impact positif sur la survie d'un temps jusqu'à

progression plus long, avec 4 groupes de patients. Les patients, rechutant à <24 mois, avaient une médiane de survie sans progression de 12 mois tandis que les patients, rechutant >48 mois, avaient une médiane de SSP de 35 mois.

Même si ces résultats encouragent à proposer une nouvelle intensification aux patients rechutant tardivement après un premier traitement similaire, ils indiquent aussi une efficacité non négligeable chez ceux rechutant plus précocement. Cependant, nous n'avions, dans notre cohorte, aucun patient ayant rechuté très précocement, c'est-à-dire moins de 1 an après la première autogreffe. Ceci peut expliquer les résultats satisfaisants des patients rechutant à < 24 mois. Les résultats de l'étude de Kumar ayant porté sur 494 patients traités en première ligne par intensification-autogreffe avait montré une médiane de SG significativement beaucoup plus courte pour les patients rechutant très précocement (<12mois) (20,1 vs 82,5mois : $p < 0,001$) (124). Il faut donc considérer ces patients, comme un groupe à haut risque auquel de nouvelles stratégies thérapeutiques, incluant de nouvelles molécules en association devraient être proposées. L'absence de bénéfice, pour les patients ayant rechuté à < 12 mois après première autogreffe, a été depuis décrite à plusieurs reprises, avec une médiane de SSP de 4 mois et de SG de 7 mois (120,121).

La première rechute semble être le meilleur moment pour proposer une nouvelle intensification autogreffe en rechute. Nos résultats, avec une significativité importante sur la SSP en analyse multivariée, le confirment ainsi que d'autres études préalablement citées (117–121). Un nombre plus élevé de ligne de traitement expose le patient à une éventuelle chimiorésistance et surtout à une toxicité cumulative des différentes drogues déjà utilisées pouvant altérer l'état général du patient.

Par contre, le fait d'avoir bénéficié d'une double autogreffe en première ligne ne semble pas avoir d'influence significative sur la survie dans notre étude, contrairement à l'équipe de Barlogie qui avait tenté d'évaluer, dans une étude rétrospective portant sur 76 patients, l'intérêt d'une troisième autogreffe en rechute, après une double autogreffe en première ligne (125). Les résultats n'étaient pas très encourageants, avec une SG à 2 ans de 19%. Comparativement, nous retrouvons une SG à 3 ans de 65% pour le bras double autogreffe (n=28) et de 72% pour le bras simple autogreffe (n= 32).

La majorité des études évaluant l'autogreffe en rechute n'a malheureusement pas évalué ce facteur et très souvent la réalisation d'une double autogreffe en première ligne était un critère d'exclusion (117,119). Bien que l'absence de significativité dans notre étude ne soit pas un argument suffisant pour affirmer qu'il ne s'agisse pas d'un élément de mauvais pronostic, nous montrons tout

de même la faisabilité et l'efficacité d'une troisième autogreffe, après deux en première ligne, donnée retrouvée dans aucune autre étude.

Le dernier critère, ressortant comme facteur pronostique indépendant sur la survie, est **la qualité de la réponse à la première ITS-ATG de CSP**, tel que l'avait déjà montré d'autres équipes (119,121). Notre étude retrouve un risque relatif de 2,71 (IC 95% 1,00-7,36) sur la SG, pour les patients n'ayant pas obtenu au moins une TBRP (RP + SD + PD) en première ligne thérapeutique. Ces résultats ne sont pas surprenants car, sans prendre en compte les traitements choisis en rechute, la corrélation entre la qualité de la réponse après ITS-ATG et la survie avait déjà été clairement identifiée, notamment avec l'analyse à long terme des essais IFM 99-02 et IFM 99-04 (67). Celle-ci avait montré, sur une cohorte de 802 patients, ayant bénéficié d'une double ITS-ATG, une survie globale à 5 ans de 74% pour les patients obtenant au moins une TBRP versus 61% pour ceux n'obtenant qu'une RP ($p = 0,0017$).

Dans notre cohorte, nous avons un taux de réponse globale de 100% en première ligne. Nous n'avons donc pu comparer que les répondeurs partiels et les très bons répondeurs et nous n'avons pas de résultats sur l'intérêt d'une nouvelle autogreffe chez les non répondeurs en première ligne.

Nous avons identifié trois facteurs pronostiques indépendants sur la survie, qui doivent être pris en compte pour le choix du traitement en rechute, à savoir : la durée et la qualité de la réponse après première ITS-ATG de CSP et le nombre de ligne de traitement depuis le diagnostic du MM. Les autres facteurs pronostiques déjà connus dans le MM qui sont la $\beta 2$ microglobuline, le stade ISS et la cytogénétique, n'ont pas montré d'influence significative sur la survie au sein de notre cohorte, bien que l'impact de la $\beta 2m$ et du stade ISS sur la survie globale tendent à être significatifs ($p=0,08$ et $p=0,09$ respectivement). Ceci n'écarte en rien leur valeur pronostique, mais s'explique simplement par certaines limites de notre étude. En premier lieu, il s'agit d'une étude rétrospective, impliquant de possibles données manquantes, notamment concernant la cytogénétique qui n'était pas systématiquement faite ou alors, par des techniques qui ne permettaient pas de détecter toutes les anomalies. Sur 43 analyses réalisées (que ce soit lors du diagnostic ou lors de la rechute), 23 retrouvaient une absence d'anomalie décelée probablement par limite de la technique utilisée. Nous

ne pouvons donc pas suggérer l'intérêt éventuel d'une nouvelle ITS-ATG chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostiques et il n'existe, dans la littérature, aucune donnée sur ce sujet. De plus, la taille réduite de notre cohorte (60 patients) contribue également au manque de significativité de nos critères.

C/ Comment optimiser cette nouvelle intensification ?

Lorsque la décision d'une nouvelle ITS-ATG de CSP en rechute a été prise, se pose la question de l'optimisation de cette nouvelle stratégie intensive.

Nos résultats révèlent deux éléments significatifs :

- l'importance d'obtenir une nouvelle fois une réponse de qualité,
- la nécessité de prolonger cette réponse par un traitement d'entretien.

En effet, une réponse supérieure ou égale à une très bonne réponse partielle par rapport à une réponse partielle ou une maladie stable améliore de façon significative la SSP ($p=0,0115$) et la SG ($p=0,0008$). De la même façon, les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien après autogreffe en rechute (lénalidomide, thalidomide ou bortezomib) avaient un bénéfice significatif en terme de SSP ($p=0,0017$) mais pas de SG.

Comme en première ligne, la qualité de la réponse semble être l'un des objectifs les plus importants en rechute. Si cette notion existait déjà dans certains essais évaluant d'autres traitements en rechute, elle ne figurait pas dans les études sur l'autogreffe en rechute. L'analyse rétrospective de deux phases 3 (MM-009/MM-010) évaluant l'association lénalidomide + dexaméthasone en rechute a montré que, sur 353 patients ayant bénéficié de cette association, ceux obtenant une RC ou une TBRP augmentaient de façon significative leur SSP et leur SG comparativement à ceux n'obtenant qu'une RP (88). De la même façon, cette corrélation, entre qualité de la réponse et survie, avait été mise en évidence dans l'étude APEX évaluant l'efficacité du bortézomib en rechute (89).

Deux paramètres vont permettre l'obtention d'une réponse de qualité : le traitement d'induction et le conditionnement avant ATG. Notre étude s'étendant sur plus de 13 ans, une grande majorité des patients n'avaient pas bénéficié des nouvelles molécules en première ligne (87%) car celles-ci n'étaient pas encore disponibles lors de leur première ITS-ATG. Lors de l'ITS-ATG en rechute, 80% des patients ont bénéficié d'un traitement d'induction contenant une, voire deux nouvelles molécules. 95% des patients ont obtenu une réponse et 50% présentaient déjà au moins une TBRP. Probablement en raison de notre faible effectif, nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la survie entre les patients ayant bénéficié ou non des nouveaux agents lors de l'ITS-ATG en rechute. Or, depuis le début des années 2000, date à laquelle les nouveaux agents ont commencé à être utilisés, nous avons pu observer leur capacité à induire des taux de réponse très nettement supérieurs aux chimiothérapies conventionnelles et ce, d'autant plus s'ils étaient utilisés en association.(59)

A l'heure actuelle, il convient donc de proposer au patient en traitement d'induction, une combinaison de nouvelles molécules qui sera capable d'induire la meilleure réponse possible. Si dans notre étude, seulement 13% des patients avaient déjà bénéficié des nouveaux agents lors de l'induction en première ligne, 55% au total y ont été exposés avant l'ITS-ATG en rechute, que ce soit en première ligne (induction, entretien) ou lors d'une rechute antérieure à celle conduisant à la nouvelle intensification. Du fait de son caractère rétrospectif, notre population n'est pas tout à fait représentative des patients suivis actuellement pour un MM, car aujourd'hui la majorité des patients bénéficient des nouveaux agents dès la première ligne.

Le thalidomide, le lenalidomide, le bortezomib ont largement été étudiés en rechute (29,95). Cependant peu d'études se sont spécifiquement intéressées au « retraitement » par ces mêmes molécules. Concernant un nouveau traitement par immunomodulateur, l'analyse du sous-groupe de patients traités par lenalidomide, dans les essais MM-009 et MM-010, révèle que cette association est plus efficace chez les patients non exposés au thalidomide en première ligne avec un meilleur taux de réponse, une meilleure survie sans progression (13,2 vs 8,4 mois) mais sans retentissement significatif sur la survie globale (36,1 vs 33,3mois) (126). Les auteurs concluent à la possibilité de résistance croisée entre thalidomide et lenalidomide, bien que le bénéfice de ce traitement en rechute soit conservé quelque soit les lignes de traitement précédentes. Pour les patients ayant été exposés au lenalidomide, une combinaison à base de bortezomib est probablement le meilleur choix (127). En ce qui concerne les patients ayant déjà bénéficié en première ligne d'un traitement à base

de bortezomib, une méta analyse de plusieurs études conclut à la faisabilité sans risque et surtout à l'efficacité d'un nouveau traitement par bortezomib en cas de rechute (90).

De façon conjointe aux expositions antérieures, les toxicités ou comorbidités préexistantes doivent également être prises en compte dans le choix du traitement de réinduction. Par exemple, un patient en rechute, avec insuffisance rénale, devrait d'après les données de la littérature bénéficier d'un traitement à base de bortezomib. Cet inhibiteur du protéasome a prouvé dans plusieurs essais sa capacité à induire une réponse rapide et une amélioration de la fonction rénale avec une tolérance comparable à celle observée chez les patients sans insuffisance rénale (36,128). En cas d'intolérance ou de résistance au bortezomib, le thalidomide à dose normale ou le lénalidomide à dose ajustée peuvent être utilisés (129). De la même façon, pour un patient à haut risque d'évènements thromboemboliques (ETE), le bortezomib est le seul agent avec lequel il n'est pas décrit de risque accru d'ETE. Le thalidomide et le lénalidomide utilisés seuls augmentent peu l'incidence d'évènements thromboemboliques. En revanche, leur association avec la dexaméthasone augmente significativement ce risque justifiant l'utilisation d'une prophylaxie (31). Enfin concernant la toxicité neurologique, le lénalidomide diffère du thalidomide et du bortezomib par la faible incidence de neuropathie. Un traitement à base de lénalidomide devrait donc être le premier choix pour les patients en rechute avec une neuropathie périphérique secondaire aux traitements antérieurs. L'utilisation du thalidomide et du bortezomib est aussi possible avec ajustement des doses et de la fréquence d'administration (91).

Concernant le conditionnement, 68,3% des patients de notre cohorte ont bénéficié de melphalan à la dose de 200mg/m² qui correspond à la dose, actuellement recommandée, pour l'intensification en première ligne. En rechute, il n'existe pas de consensus sur la dose idéale. Une étude rétrospective avait étudié une dose réduite de 100mg/m² chez les patients en rechute avec un taux de réponse globale de 62% et une très faible toxicité (118). Dans notre travail, les très bons résultats, en terme de réponse et de survie, associés à une très faible toxicité, indiquent la faisabilité et l'efficacité d'une dose équivalente à celle de la première intensification, soit 200mg/m². A l'avenir, l'association melphalan + bortezomib pourrait être recommandée, après des résultats encourageants qui sont à confirmer par d'autres études prospectives (45). 8 patients de notre cohorte ont bénéficié de cette association lors de l'intensification en rechute, sans que nous n'ayons pu objectiver d'influence significative sur la survie ou la réponse en raison du faible effectif.

Notre étude a, par ailleurs, montré une amélioration significative de la SSP mais pas de la SG chez les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien après ITS-ATG en rechute. 20% d'entre eux avaient dû interrompre ce traitement, pour des raisons de toxicité. Ces données corroborent les résultats existant, surtout en première ligne, sur l'intérêt d'un traitement d'entretien. L'intergroupe francophone du myélome (IFM) vient de publier les résultats obtenus chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par légalidomide en entretien jusqu'à une première rechute après une intensification-autogreffe en première ligne (130). Les résultats sont très encourageants avec une SSP de 41 mois contre 23 mois pour les patients sans traitement d'entretien. L'incidence de second cancer était par contre significativement plus importante chez les patients sous légalidomide. L'IMWG a récemment publié une méta-analyse des différents essais sur les traitements d'entretien, dans le but d'adapter au mieux et de façon individuelle le choix thérapeutique après évaluation de la balance bénéfique/risque (84). En effet, si aujourd'hui, aucun des 3 nouveaux agents n'a l'AMM en tant que traitement d'entretien, c'est avant tout parce qu'ils n'ont démontré un bénéfice que sur la SSP et non sur la SG et ce, avec une toxicité non négligeable. Avant qu'ils ne deviennent la règle en pratique courante, il faudra démontrer un gain en terme de SG et s'assurer de leur innocuité à long terme, notamment concernant le risque de cancers secondaires. Ces données encouragent à maintenir un traitement d'entretien pour une durée plus limitée (< 1 an) donnant naissance au concept de consolidation tardive.

Concernant le traitement de consolidation, nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs sur la survie, probablement en raison de notre faible effectif. Il existe pourtant dans la littérature plusieurs études confortant l'intérêt d'un tel traitement, mais toujours en première ligne (71). D'autres études en cours devraient confirmer ces données déjà admises par de nombreuses équipes.

L'introduction des nouveaux agents aux différentes phases de la stratégie intensive en rechute (induction, conditionnement, consolidation et entretien), devrait permettre d'obtenir et de prolonger une réponse de qualité afin d'améliorer la SSP et la SG. Il s'agit alors d'utiliser la même stratégie qu'en première ligne, mais avec des molécules ou associations différentes afin d'optimiser au maximum le traitement.

D/ Quelle est la place de l'ITS-ATG en rechute ?

Il n'existe actuellement aucune étude randomisée comparant l'ITS-ATG aux autres traitements en rechute, il est par conséquent difficile de répondre à cette question.

En comparant nos résultats à d'autres essais évaluant divers traitements en rechute et utilisant les nouveaux agents en association, nos résultats semblent supérieurs en terme de réponse et de survie.

Si l'on regarde, dans la littérature, les taux de réponse globale obtenus avec les associations dexaméthasone + l'un des trois nouveaux agents, ils sont de 60,6% pour le lénalidomide (95), 55% pour le thalidomide (92) et de 38% pour le bortezomib (99). L'association lénalidomide + dexaméthasone a montré une meilleure efficacité en première rechute que pour les patients en rechute plus tardive (96). Si l'on compare plus spécifiquement nos résultats concernant les patients en première rechute à ceux obtenus avec l'association lénalidomide + dexaméthasone en première rechute également, l'ITS-ATG semble toujours plus efficace en terme de survie avec une médiane de SSP de 27,6 mois versus 17,1 mois et une médiane de SG de 104,4 mois versus 42 mois.

Par la suite, plusieurs associations ont été étudiées retrouvant des résultats encore plus encourageants.

Les associations VTD (bortezomib, thalidomide, dexaméthasone) ou VMPT (bortezomib, thalidomide, melphalan, prednisone) semblent donner de bons résultats, avec une toxicité acceptable. L'association VTD permet l'obtention d'une RP ou mieux dans 63% des cas, mais avec une toxicité neurologique non négligeable (23%) (131). Les résultats de l'essai de phase 3, conduit par l'IFM comparant VTD à TD (thalidomide, dexaméthasone) en rechute après une autogreffe, sont par ailleurs très attendus et les résultats préliminaires semblent largement en faveur de l'association VTD. Dans l'essai associant VMPT, une réponse partielle est obtenue chez 67% des patients, et une TBRP voire une RC chez 43% d'entre eux (132).

Cependant, en raison d'une toxicité neurologique existante chez ces deux agents, les associations lénalidomide + bortezomib peuvent sembler plus attractives. L'association lénalidomide + bortezomib + dexaméthasone (VRD) a été testé chez 36 patients parmi lesquels 61% avaient bénéficié d'une ITS-ATG en première ligne (133). Cet essai a permis de conclure à un taux de réponse globale de 84%, dont 68% de RP, une SG médiane de 37 mois et une SSP médiane de 6,9mois.

Cependant, il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de ces différentes études du fait de la grande hétérogénéité des cohortes concernant l'effectif, l'âge, le nombre de ligne de traitement antérieur, l'exposition ou non aux nouveaux agents. Les très bons résultats obtenus dans notre étude sont probablement liés à un biais de sélection important lié au caractère rétrospectif du travail. Nos patients se sont vu bénéficier d'une ITS-ATG en rechute car les médecins de chaque centre les avaient jugés éligibles et potentiellement bon répondeurs à ce traitement. Ces résultats ne seraient certainement pas applicables à tous les patients en rechute.

Des études prospectives et randomisées s'avèrent nécessaires pour valider des stratégies en rechute adaptées à chaque patient. Les comorbidités, les caractéristiques intrinsèques à la pathologie, notamment la cytogénétique, mais aussi les différents traitements reçus antérieurement, la toxicité résiduelle, la durée et la qualité de la réponse obtenue et la notion d'une éventuelle résistance à un ou plusieurs des nouveaux agents sont des éléments à prendre en compte dans le choix des traitements en rechute, supposant une stratégie personnalisée pour chacun.

Il est par conséquent prématuré, aujourd'hui, de formuler des recommandations précises pour le traitement du MM en rechute après autogreffe. Au vu de nos résultats, on peut tout de même conseiller de pratiquer une consolidation par ITS-ATG aux patients encore éligibles à un traitement intensif, car le bénéfice de ce traitement s'ajoutera à celui des nouvelles molécules données à l'induction, et éventuellement en consolidation et en entretien. A l'ère des nouvelles molécules, la stratégie intensive garde sa place en rechute car la combinaison des deux approches offrira la meilleure chance de réponse aux patients bien sélectionnés.

Ceci implique l'importance de prélever, dès la première ligne de traitement, une quantité suffisante de cellules souches hématopoïétiques (soit 6 à 8.10^6 CD34/kg) afin de cryoconserver un greffon pour une éventuelle deuxième autogreffe en cas de rechute (49). Le prélèvement de CSP devenant de plus en plus difficile avec l'âge et l'exposition aux différentes lignes de traitement justifient cette recommandation de l'IMWG.

VI CONCLUSION

L'intensification-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, dans le MM en rechute après une ITS-ATG en première ligne, apparaît être une option thérapeutique efficace et peu toxique. Cette stratégie semble profiter au maximum aux patients en première rechute, et ayant bénéficié d'une rémission prolongée, après un traitement similaire en première ligne.

Cependant, même si le temps jusqu'à progression après première autogreffe apparaît être un facteur pronostique important, notre étude montre également que, la réalisation de cette stratégie thérapeutique chez les patients en rechute précoce (< 24 mois) ne s'avère pas délétère. Il ne faut donc pas récuser systématiquement cette option thérapeutique chez des patients jeunes, en rechute précoce, avec un greffon cryoconservé. Elle doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas, selon les opportunités d'amélioration des différentes phases de traitement encadrant l'intensification et selon les résultats et les toxicités du traitement de première ligne.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que la qualité de la réponse après autogreffe en rechute et la réalisation d'un traitement d'entretien, améliorent significativement la survie. Les nouveaux agents ont donc leur place dans cette stratégie d'intensification, que ce soit dans les phases d'induction, de conditionnement, de consolidation et/ou d'entretien, afin d'obtenir une rémission de la meilleure qualité possible, pour conduire à un accroissement de la survie sans progression et, à terme, de la survie globale. Il s'agit d'optimiser la séquence thérapeutique complète, en combinant plusieurs molécules autour de la stratégie de ré-intensification.

A ce jour, en traitement d'induction, la triple combinaison comprenant un inhibiteur du protéasome, un imids, et de la dexaméthasone est considérée comme l'association la plus efficace (mais non la moins coûteuse). Concernant le conditionnement avant autogreffe, l'ajout du bortezomib au traitement standard par melphalan, a déjà prouvé son efficacité et sa bonne tolérance lors d'essais de phase 2. Le concept de consolidation a récemment émergé et est maintenant recommandé dans le cadre du traitement de première ligne du sujet jeune. L'apparition de nouveaux inhibiteurs du protéasome (en cours de développement), dépourvus de neurotoxicité, offrent la perspective d'une consolidation prolongée avec l'espoir d'augmenter les taux de réponse complète stringente et, à terme, d'allongement de survie voire de guérison. La place des futurs anticorps monoclonaux, de l'élotuzumab en premier lieu, au sein de ces séquences est à explorer dans un avenir proche. Pour ce qui est du traitement d'entretien dont l'efficacité sur la survie sans progression a été largement démontrée, il n'est, à l'heure actuelle, pas recommandé en première ligne selon l'IMWG compte tenu de l'absence de bénéfice sur la survie globale et du risque de

seconds cancers. Par contre, en situation de rechute, la balance bénéfique/risque penche franchement en faveur de l'indication, et dans cette situation, le lénalidomide est l'option prioritaire.

VII BIBLIOGRAPHIE

1. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 juin 9;117(23):6063–73.
2. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood*. 2010 mai 6;115(18):3655–63.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 mars 1;111(5):2516–20.
4. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium; with cases. *Med Chir Trans*. 1844;27:435–498.8.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008 mars 15;111(6):2962–72.
6. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009 mai 28;113(22):5412–7.
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med*. 2002 févr 21;346(8):564–9.
8. Harousseau J-L, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2009 juin 18;360(25):2645–54.
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 août;9(4):278–88.
10. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol*. 2009 août 1;27(22):3664–70.
11. Terriou L, Leleu X, Yakoub-Agha I. [Treatment of multiple myeloma]. *Bull Cancer*. 2006 janv;93(1):101–6.
12. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol*. 2003 juin;121(5):749–57.
13. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 janv;23(1):3–9.
14. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 sept;36(3):842–54.

15. Bataille R, Durie BG, Grenier J. Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging. *Br. J. Haematol.* 1983 nov;55(3):439–47.
16. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2005 mai 20;23(15):3412–20.
17. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood.* 2007 avr 15;109(8):3489–95.
18. Drach J, Schuster J, Nowotny H, Angerler J, Rosenthal F, Fiegl M, et al. Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res.* 1995 sept 1;55(17):3854–9.
19. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009 déc;23(12):2210–21.
20. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia.* 2007 mars;21(3):529–34.
21. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, Ketterling R, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia.* 2006 nov;20(11):2034–40.
22. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood.* 2011 mai 5;117(18):4696–700.
23. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2004 janv 1;103(1):20–32.
24. Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 1994 juill;87(3):503–8.
25. Armoiry X. Prise en charge du méloome multiple : traitement standard et nouveautés thérapeutiques. *J Pharm Clin.* 2007;26(1):33–9.
26. Richardson P, Anderson K. Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004 août 15;22(16):3212–4.
27. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999 nov 18;341(21):1565–71.
28. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2006 mars;132(5):584–93.

29. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357(21):2123–32.
30. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2002 nov 1;100(9):3063–7.
31. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008 févr;22(2):414–23.
32. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010 août 15;116(16):3807–14.
33. Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, Pien CS, Adams J, Elliott PJ, et al. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2002 août;8(8):2505–11.
34. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J. Clin. Oncol.* 2006 juill 1;24(19):3113–20.
35. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* 2010 févr;95(2):311–9.
36. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007 mars 15;109(6):2604–6.
37. 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. N. Engl. J. Med.* 1996 juill 11;335(2):91–7.
38. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003 mai 8;348(19):1875–83.
39. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007 févr;13(2):183–96.
40. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J. Clin. Oncol.* 2011 mai 10;29(14):1898–906.

41. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet J-G, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003 déc 25;349(26):2495–502.
42. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J. Clin. Oncol.* 2007 juin 10;25(17):2434–41.
43. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002 févr 1;99(3):731–5.
44. Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood.* 2010 mars 11;115(10):1873–9.
45. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary J-Y, Danho C, Caillot D, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood.* 2010 janv 7;115(1):32–7.
46. Harousseau JL. Optimizing peripheral blood progenitor cell autologous transplantation in multiple myeloma. *Haematologica.* 1999 juin;84(6):548–53.
47. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood.* 1995 nov 15;86(10):3961–9.
48. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J. Clin. Oncol.* 1995 oct;13(10):2547–55.
49. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia.* 2009 oct;23(10):1904–12.
50. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood.* 2005 sept 1;106(5):1867–74.
51. Harousseau J-L. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010 déc;10(6):424–42.

52. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 juill 1;106(1):35–9.
53. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010 oct 20;28(30):4621–9.
54. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007 sept;21(9):2035–42.
55. Mark T, Stern J, Furst JR, Jayabalan D, Zafar F, LaRow A, et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 juill;14(7):795–8.
56. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 déc 18;376(9758):2075–85.
57. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 nov 24;118(22):5752–5758; quiz 5982.
58. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P, Huynh A, Benboubker L, Hulin C, et al. Frontline Therapy with Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRD) Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplantation, VRD Consolidation and Lenalidomide Maintenance In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Primary Results of the IFM 20. *Blood ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:624– ST - Frontline Therapy with Bortezomib, Lena.
59. Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood*. 2009 déc 24;114(27):5436–43.
60. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, Van Der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in Induction Treatment Increases the Very Good Partial Response Rate Before and After High-Dose Therapy in Previously Untreated Multiple Myeloma. *Haematologica*. 2008 janv 1;93(1):124–7.
61. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006 janv 20;24(3):431–6.

62. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 janv;11(1):29–37.
63. Popat R, Oakervee HE, Hallam S, Curry N, Odeh L, Foot N, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up. *Br. J. Haematol.* 2008 mai;141(4):512–6.
64. Cavo M, Testoni N, Terragna C, Marzocchi G, Durante S, Zambello R, et al. Superior Rate of Complete Response with up-Front Velcade-Thalidomide-Dexamethasone Versus Thalidomide-Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Is Not Affected by Adverse Prognostic Factors, Including High-Risk Cytogenetic Abnormalities. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2008;112(11):1662.
65. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009 juill;23(7):1337–41.
66. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010 août 5;116(5):679–86.
67. Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J. Clin. Oncol.* 2009 déc 1;27(34):5720–6.
68. Martínez-Lopez J, Blade J, Mateos M-V, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011 juill 21;118(3):529–34.
69. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J. Clin. Oncol.* 2010 mai 20;28(15):2612–24.
70. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011 mai 5;117(18):4691–5.
71. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2010 avr 20;28(12):2077–84.
72. Mellqvist U-H, Westin J, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Improved Response Rate with Bortezomib Consolidation After High Dose Melphalan: First Results of a Nordic Myeloma Study Group Randomized Phase III Trial in BLOOD, vol 114, issue 22, pp 221-221. *American Society of Hematology;* 2009

73. Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner LT Jr, Redei I, Langston AA, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2006 mai 15;106(10):2171–80.
74. Stewart AK, Chen CI, Howson-Jan K, White D, Roy J, Kovacs MJ, et al. Results of a multicenter randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Clin. Cancer Res*. 2004 déc 15;10(24):8170–6.
75. Reece DE. Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:197–204.
76. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 nov 15;108(10):3289–94.
77. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008 oct 15;112(8):3115–21.
78. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J. Clin. Oncol*. 2009 avr 10;27(11):1788–93.
79. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, van der Holt B, Martin H, Barge R, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*. 2008 janv;93(1):124–7.
80. Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J. Clin. Oncol*. 2010 mars 1;28(7):1209–14.
81. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2012 mai 10;366(19):1782–91.
82. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2012 mai 10;366(19):1770–81.
83. Sonneveld P. 40 HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Haematologica*. 2009;
84. Ludwig H, Durie BGM, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 mars 29;119(13):3003–15.

85. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br. J. Haematol.* 2007 juill;138(2):176–85.
86. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood.* 2010 août 26;116(8):1220–7.
87. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008 mars 1;111(5):2521–6.
88. Harousseau J-L, Dimopoulos MA, Wang M, Corso A, Chen C, Attal M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2010 oct;95(10):1738–44.
89. Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosiñol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2008 oct;143(1):46–53.
90. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and « retreatment » approaches in the era of novel agents. *Leukemia.* 2012 janv;26(1):73–85.
91. van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Dimopoulos M, Cavo M, Morgan G, Einsele H, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treat. Rev.* 2011 juin;37(4):266–83.
92. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Bladè J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood.* 2008 avr 15;111(8):3968–77.
93. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J. Clin. Oncol.* 2003 déc 1;21(23):4444–54.
94. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N. Engl. J. Med.* 2007 nov 22;357(21):2133–42.
95. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 nov;23(11):2147–52.
96. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2009 juin;82(6):426–32.

97. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003 juin 26;348(26):2609–17.
98. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br. J. Haematol.* 2004 oct;127(2):165–72.
99. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2005 juin 16;352(24):2487–98.
100. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J. Clin. Oncol.* 2007 sept 1;25(25):3892–901.
101. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012 janv;26(1):149–57.
102. Streetly MJ, Gyertson K, Daniel Y, Zeldis JB, Kazmi M, Schey SA. Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *Br. J. Haematol.* 2008 avr;141(1):41–51.
103. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, Clarke IA, Ashan G, Knight RD, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2004 août 15;22(16):3269–76.
104. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi F, Kumar S, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2009 oct 20;27(30):5008–14.
105. Khan ML, Stewart AK. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol.* 2011 mai;7(5):607–12.
106. Lonial S, Vij R, Harousseau J-L, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.*
107. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, Hoffmann FA, Boldt T, Schwarzer A, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2008 oct;143(2):191–200.
108. Fenk R, Michael M, Zohren F, Graef T, Czibere A, Bruns I, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2007 déc;48(12):2345–51.

109. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983–93 and 1994–8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br. J. Haematol.* 2001 avr;113(1):209–16.
110. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood.* 2007 avr 15;109(8):3588–94.
111. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood.* 2006 mai 1;107(9):3474–80.
112. Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2011 août 1;29(22):3016–22.
113. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011 déc;12(13):1195–203.
114. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood.* 2005 juin 1;105(11):4532–9.
115. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006 sept;20(9):1467–73.
116. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012 mai;18(5):773–9.
117. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, Qureshi S, Dinh Y, Rondon G, et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer*
118. Blimark C, Veskovski L, Westin J, Rödger S, Brune M, Hjorth M, et al. Melphalan 100 mg/m² with stem cell support as first relapse treatment is safe and effective for myeloma patients with long remission after autologous stem cell transplantation. *Eur. J. Haematol.* 2011 août;87(2):117–22.
119. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, Cavet J, Morgan GJ, Kirkland K, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011 nov;17(11):1638–45.
120. Fenk R, Liese V, Neubauer F, Bruns I, Kondakci M, Balleisen S, et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma.* 2011 août;52(8):1455–62.

121. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2009 mars;43(5):417–22.
122. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012 mai;18(5):773–9.
123. Burzynski JA, Toro JJ, Patel RC, Lee S, Greene RE, Ochoa-Bayona JL, et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2009 sept;50(9):1442–7.
124. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2008 sept;42(6):413–20.
125. Lee C-K, Barlogie B, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Morris C, et al. Transplantation as salvage therapy for high-risk patients with myeloma in relapse. *Bone Marrow Transplant.* 2002 déc;30(12):873–8.
126. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood.* 2008 déc 1;112(12):4445–51.
127. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, Spencer A, Bladé J, Robak T, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer.* 2008 avr 1;112(7):1529–37.
128. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia.* 2008 avr;22(4):842–9.
129. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008 août;22(8):1485–93.
130. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2012 mai 10;366(19):1782–91.
131. Pineda-Roman M, Zangari M, Rhee F van, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A, et al. VTD combination therapy with bortezomib [ndash]thalidomide [ndash]dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2008 avr 24;22(7):1419–27.
132. Bortezomib, Melphalan, Prednisone, and Thalidomide for Relapsed Multiple Myeloma. *Blood.* 2007 janv 4;109(7):2767–72.

133. Andersen KC. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. Post-Meeting Edition.* ASCO; 2009;

RESUME DE LA THESE

INTRODUCTION : Le myélome multiple (MM) demeure une maladie incurable malgré les progrès sur la survie au cours de ces dernières décennies. L'intensification-autogreffe de cellules souches est le traitement de référence en première ligne chez le sujet de moins de 65 ans. En situation de rechute, les options thérapeutiques sont multiples grâce à l'apport des nouvelles molécules (bortézomib, thalidomide, lénalidomide...), et il n'existe actuellement aucun gold standard.

Le but de notre étude est d'une part, d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle intensification en rechute, et d'autre part de définir des indices pronostiques qui permettraient d'identifier les patients qui bénéficieraient au mieux de ce traitement.

PATIENTS ET METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective, menée dans 3 centres, dans lesquels nous avons répertorié tous les patients déjà autogreffés en première ligne pour un MM, et ayant bénéficié d'une nouvelle intensification en situation de rechute, entre décembre 1998 et mars 2011.

RESULTATS : 60 patients ont été inclus dont 33 hommes et 27 femmes. Les âges médians lors de la première et de la deuxième intensification sont respectivement de $54 \pm 7,3$ ans et $59,6 \pm 6,4$ ans. La médiane de survie globale depuis le diagnostic est de 13 ans, celle depuis l'intensification autogreffe en rechute est de 7,1 ans et la médiane de survie sans progression après autogreffe en rechute est de 21 mois. Les principaux facteurs pronostiques sur la survie sont la qualité de la réponse après la première autogreffe, le temps jusqu'à progression après celle-ci et le nombre de ligne de traitement avant l'autogreffe en rechute.

CONCLUSION : L'intensification-autogreffe de cellules souches, dans le MM en rechute, apparaît être une option thérapeutique efficace et peu toxique, particulièrement chez les patients en première rechute, et ayant bénéficié d'une rémission prolongée après un premier traitement similaire en première ligne.

Les nouveaux agents ont leur place dans cette stratégie d'intensification, notamment à l'induction et en traitement de consolidation ou d'entretien afin d'obtenir et de prolonger une rémission de qualité.

TITRE EN ANGLAIS :

Second autotransplants in relapsed multiple myeloma : safe and effective therapy

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2012

MOTS CLEFS :

Myélome multiple – intensification thérapeutique – autogreffe de cellules souches hématopoïétiques – rechute.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.

