

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 165

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
QUALIFICATION EN HEMATOLOGIE CLINIQUE

par

Virginie ROLAND LAPLAUD

Née le 24 août 1979 à Grande-Synthe

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2009

L'âge détermine-t-il des myélomes différents ?
Etude de 1897 patients de moins de 65 ans issus des protocoles de
l'Intergroupe Francophone du Myélome

Président : Monsieur le Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hervé AVET-LOISEAU

Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

Sommaire

INTRODUCTION.....	11
GENERALITES.....	12
A. PRESENTATION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES DIFFERENTES ENTITES	
MYELOMATEUSES	12
1. Entités pré-tumorales.....	12
1.1. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée	12
1.2. Myélome Multiple indolent	12
2. Entités tumorales.....	12
2.1. Myélome Multiple symptomatique	12
2.2. Plasmocytome	14
2.3. Leucémie à plasmocytes.....	14
2.4. Syndromes associés au myélome.....	14
B. EPIDEMIOLOGIE DU MYELOME.....	15
C. PHYSIOPATHOLOGIE DU MYELOME MULTIPLE	19
1. La constitution du répertoire immunologique et des plasmocytes normaux....	19
2. Les mécanismes du développement tumoral.....	20
2.1. Evènements génétiques et moléculaires conduisant au plasmocyte tumoral .	21
2.1.1. Les mécanismes de transformation des formes indolentes en formes	
agressives ne sont pas élucidés	21
2.1.2. Les différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires connues	21
a. Les translocations IgH.....	21
b. Les réarrangements de <i>MYC</i>	24
c. La ploïdie.....	25
d. La monosomie du chromosome 13	25
e. Les gains du chromosome 1q	25
f. Les délétions du chromosome 17p.....	26
g. Les mutations de N- ou K-RAS	26
h. Les anomalies de la voie NF- κ B	26
i. Les anomalies du cycle cellulaire	27
j. Schéma général	27

2.2. Le microenvironnement médullaire : au centre du développement tumoral	28
D. LES DIFFERENTES OPTIONS THERAPEUTIQUES	30
1. Les critères de réponse thérapeutique	31
2. Les molécules innovantes dans le traitement du myélome	32
2.1. Thalidomide	32
2.1.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration	32
2.1.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute	33
2.1.3. Effets secondaires	33
2.2. Lénalidomide	34
2.2.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration	34
2.2.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute	34
2.2.3. Effets secondaires	35
2.3. Bortézomib	35
2.3.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration	35
2.3.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute	36
2.3.3. Effets secondaires	37
3. Traitement de première ligne	38
3.1. Sujets jeunes	38
3.1.1. Le traitement d'induction	39
a. Traitement initial de réduction tumorale	39
a.1. Les associations comprenant du bortézomib	39
a.2. Les associations comprenant du thalidomide	40
a.3. Les associations comprenant du lénalidomide	41
a.4. Les associations de plusieurs nouvelles molécules	41
b. L'intensification thérapeutique avec support par transfusion de cellules souches hématopoïétiques autologues	41
3.1.2. Le traitement d'entretien	43
3.1.3. L'allogreffe	45
3.1.4. Traitements adaptés aux facteurs pronostiques, cytogénétiques et biologiques du diagnostic	48
3.1.5. Stratégie thérapeutique adaptée aux patients très jeunes	48
3.2. Sujets âgés	48
3.2.1. Melphalan-Prednisone-Thalidomide	49

3.2.2. Questions posées par les résultats des nouvelles molécules chez les sujets âgés.....	50
E. LES OUTILS PRONOSTIQUES ACTUELS	50
1. Pronostic global du myélome.....	50
2. La classification de DURIE et SALMON	50
3. L'International Staging System (ISS).....	51
4. Intérêt pronostique des facteurs cytogénétiques	54
4.1. La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques les plus fréquentes.....	54
4.1.1. Les anomalies du chromosome 13.....	54
4.1.2. La translocation t(4;14)	55
4.1.3. La translocation t(14;16)	55
4.1.3. La translocation t(11;14)	55
4.1.4. La délétion du chromosome 17p	55
4.1.5. Les gains de chromosome 1q	55
4.1.6. L' hyperdiploïdie	56
4.2. Les résultats de l'Intergroupe Francophone du Myélome	56
4.3. La classification translocation et cycline D (TC)	58
5. Les nouveaux outils pronostiques	58
MATERIELS ET METHODES	60
A. L'INTERGROUPE FRANCOPHONE DU MYELOME	60
B. ECHANTILLONS	60
C. TECHNIQUE DE FISH.....	61
1. Préparation	61
2. Hybridation	62
3. Lecture au microscope à fluorescence	62
D. CHOIX D'UNE POPULATION TEMOIN	63
E. SCHEMAS THERAPEUTIQUES REÇUS	63
F. LES VARIABLES ETUDIEES	64
G. ANALYSE STATISTIQUE	65
RESULTATS	66
A. DESCRIPTION DES POPULATIONS	66
1. Population générale	66

2. Population selon les groupes d'âge	67
2.1. Comparaison des patients de 50 ans et moins et de plus de 50 ans.....	67
2.1.1. Description des populations.....	67
2.1.2. Analyse comparative descriptive	67
2.2. Comparaison des patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans.....	69
2.2.1. Description des populations.....	69
2.2.2. Analyse comparative descriptive	69
B. ANALYSES DES DUREES DE SURVIE SANS EVENEMENT ET DE SURVIE GLOBALE.....	71
1. Analyse comparative des patients de 50 ans et moins et de plus de 50 ans	71
1.1. Survie sans évènement	71
1.2. Survie globale.....	72
2. Analyse comparative des patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans.....	73
2.1. Survie sans évènement	73
2.2. Survie globale.....	74
3. Influence du très jeune âge : les patients de 45 ans et moins.....	75
3.1. Survie sans évènement	75
3.2. Survie globale.....	76
4. Influence d'un traitement d'induction comprenant du bortézomib.....	77
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	82
A. POINTS FAIBLES ET FORTS DE NOTRE ETUDE	82
B. Particularités cliniques et biologiques	83
C. Les différences cytogénétiques décrites selon l'âge	83
D. Particularités pronostiques selon l'âge.....	86
1. L'amélioration pronostique est supérieure chez les sujets jeunes au cours des dernières décennies	86
2. L'étude de Ludwig : les patients de moins de 50 ans ont un pronostic supérieur aux autres, essentiellement en situation de traitement conventionnel.....	89
3. Les autres études étudiant l'impact pronostique de l'âge : des résultats discordants	91
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	97
ANNEXE A : <i>PERFORMANS STATUS</i> (PS) SELON L' OMS	97

ANNEXE B : SCHEMA RECAPITULATIF DU PROTOCOLE IFM 99-02	98
ANNEXE C : SCHEMA RECAPITULATIF DU PROTOCOLE IFM 99-03.....	99
ANNEXE D : SCHEMA RECAPITULATIF DU PROTOCOLE IFM 99-04.....	101
ANNEXE E : CLASSIFICATION DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES SELON L’OMS	103
ANNEXE F : CLASSIFICATION DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE SELON L’OMS	103
ANNEXE G : DEFINITION DE LA REACTION AIGUE DU GREFFON CONTRE L’HOTE	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures

Figure 1 : Incidence et mortalité par sexe du myélome en France, en fonction de l'âge, de 1985 à 2005	16
Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du myélome en France par sexe de 1980 à 2005	17
Figure 3 : Réarrangements IgH physiologiques et pathologiques menant à l'expansion clonale plasmocytaire	24
Figure 4 : Les stades évolutifs du myélome multiple. Intégration des principales anomalies cytogénétiques et moléculaires connues.	28
Figure 5: Les interactions cellulaires entre le plasmocyte tumoral et les cellules stromales médullaires	30
Figure 6 : Survie globale des patients traités par chimiothérapie conventionnelle et intensification thérapeutique	42
Figure 7 : Influence sur la survie globale et sur la survie sans évènement d'un traitement d'entretien par thalidomide après intensification thérapeutique	44
Figure 8 : Comparaison des survies sans évènement des patients traités dans les protocoles IFM 99-03 et 99-04	46
Figure 9 : Comparaison des survies globales des patients traités dans les protocoles IFM 99-03 et 99-04.....	47
Figure 10 : Comparaisons des survies globales des patients de plus de 65 ans ayant reçu les schémas Melphalan-Prednisone (MP) vs Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT).	49
Figure 11: Impact de 3 anomalies cytogénétiques sur la survie sans évènement des patients : délétion du chromosome 13, t(4;14),délétion du 17p.....	57

Figure 12: Impact de 3 anomalies cytogénétiques sur la survie globale des patients : délétion du chromosome 13, t(4 ;14), délétion du 17p.	58
Figure 13 : Survie sans évènement des patients de 50 ans et moins vs plus de 50 ans	71
Figure 14 : Survie globale des patients de 50 ans et moins vs patients de 50 à 65 ans	72
Figure 15 : Survie globale des patients de 50 ans et moins vs patients de 50 à 60 ans.....	73
Figure 16 : Survie sans évènement des patients de 60 ans et moins vs plus de 60 ans.....	74
Figure 17 : Survie globale des patients de 60 ans et moins vs patients de plus de 60 ans	75
Figure 18 : Survie sans évènement des patients de 45 ans et moins vs plus de 45 ans	76
Figure 19 : Survie globale des patients de 45 ans et moins vs patients de plus de 45 ans	77
Figure 20: Survie sans évènement des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans.....	78
Figure 21: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans.....	78
Figure 22: Survie sans évènement des patients ayant reçu du bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans.....	79
Figure 23: Survie globale des patients ayant reçu du bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans.....	79
Figure 24: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 50 ans.....	80
Figure 25 : Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 50 ans.....	80
Figure 26: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 45 ans.....	81

Figure 27: Décroissance constante de la proportion de patients porteurs d'un réarrangement IgH en fonction de l'âge.....	85
Figure 28 : Courbes de survie globale à 10 ans, dans les différents groupes d'âge étudiés Analyses comparatives de la période 1990-1992 et 2000-2002.....	88
Figure 29 : Survie globale des patients de moins de 50 ans et de 50 ans et plus, en situation de traitement conventionnel et de traitement intensif	90
Figure 30: Survie sans évènement des patients recevant une intensification thérapeutique de moins de 60 ans et de 60 à 64 ans	92
Figure 31: Comparaison de survies globales des patients autogreffés et traités conventionnellement de moins de 60 ans et de 60 à 64 ans	92

TABLEAUX

Tableau I : Comparaison des caractéristiques clinique, thérapeutique, biologique, pronostique et cytogénétique de deux populations : limite d'âge à 50 ans.....	76
Tableau II : Comparaison des données clinique, biologique, thérapeutique, pronostique et cytogénétique de deux populations : limite d'âge à 60 ans.....	79

ABREVIATIONS

β2m : béta 2-microglobuline sérique
CRP : C-Reactive Protein
CSP : Cellules Souches Périphériques
FGFR3 : Fibroblast Growth Factor Receptor 3
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization : Hybridation fluorescente in situ
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HLA : Human Leucocyte Antigen
ICT : Irradiation Corporelle Totale
IFM : Intergroupe Francophone du myélome
Ig : Immunoglobuline
ISS : International Staging Score
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MM : Myélome Multiple
MMSET : Multiple Myeloma SET domain gene
MP : Melphalan-Prednisone
MPT : Melphalan-Prednisone-Thalidomide
NF-κB : Nuclear Factor kappa B
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBJ : protéinurie de Bence Jones
PS : Performans Status
RP : Réponse Partielle
RC : Rémission complète
SMM : Smoldering Multiple Myeloma : myélome indolent
t(4;14) : translocation entre les chromosomes 4 et 14
TBRP : Très Bonne Réponse Partielle
VAD : Vinblastine-Adriamycine-Dexaméthasone
VD : Velcade-Dexaméthasone
vs : *versus*
VTD : Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone

INTRODUCTION

Le myélome multiple est une pathologie tumorale, secondaire à une dyscrasie puis à une expansion clonale de plasmocytes. Cette hémopathie reste incurable, malgré de nombreux progrès thérapeutiques récents. Le myélome multiple est un modèle tout à fait particulier de maladie tumorale, puisqu'on en connaît des formes pré-tumorales, des formes tumorales médullaires qui représentent le myélome multiple tel qu'on l'entend habituellement et des formes extra-médullaires : ce sont les hétérogénéités cliniques, biologiques et pronostiques qui prédominent. Cette pathologie touche préférentiellement les personnes âgées et sa prévalence augmente régulièrement avec l'âge. Néanmoins, des personnes plus jeunes peuvent être atteintes. Dans la mesure où cette population de patients jeunes est plus restreinte, elle a été peu étudiée. Il y a pourtant un réel intérêt à connaître les différences de présentation et de pronostic entre les groupes d'âge au regard des variations déjà constatées dans d'autres modèles tumoraux et des adaptations thérapeutiques pouvant en découler. L'étude de la physiopathologie du myélome multiple, comprenant la compréhension des mécanismes cytogénétiques menant au développement tumoral, est en plein essor. Ce travail rétrospectif s'est intéressé aux caractéristiques cliniques, biologiques et cytogénétiques d'une population de patients de moins de 65 ans traités de façon homogène, dont les prélèvements médullaires ont été recueillis au diagnostic, puis centralisés grâce à l'Intergroupe Francophone du Myélome dans le laboratoire de biologie du CHU de Nantes. Une analyse comparative a ensuite été menée : l'objectif de notre travail était de mettre en évidence d'éventuelles particularités pronostiques selon l'âge des patients, en tentant d'individualiser un ou plusieurs sous-groupes. Nous avons pour but, en étudiant une population vaste et homogène, de déterminer si l'âge était un facteur pronostique en situation d'intensification thérapeutique.

GENERALITES

A. Présentation clinique et biologique des différentes entités myélomateuses

1. Entités pré-tumorales

1.1. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée

Une proportion importante de patients présente initialement une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance : MGUS), caractérisée par un pic monoclonal détecté à l'électrophorèse des protéines sériques mais inférieur à 30 g/L, sans excès de plasmocytes médullaires, ni insuffisance rénale, ni hypercalcémie, ni anémie, ni lésions osseuses [1-3]. Les patients sont donc asymptomatiques. Le diagnostic est le plus souvent fortuit, à l'occasion d'une électrophorèse des protéines sériques systématique ou dans le cadre d'un bilan inflammatoire.

1.2. Myélome Multiple indolent

Le myélome multiple indolent (Smoldering Multiple Myeloma : SMM), est défini par la présence de plus de 10 % de plasmocytes tumoraux médullaires et par un pic monoclonal supérieur ou égal à 30 g/L, sans manifestations cliniques ou biologiques de la maladie [1, 3].

2. Entités tumorales

2.1. Myélome Multiple symptomatique

L'isotype le plus fréquent dans les myélomes excréteurs est l'IgG, représentant 50 % de l'ensemble des isotypes. La proportion de myélome sécrétant des Ig A est de 30 %. 15 % des myélomes sont dits à chaînes légères, qu'elles soient kappa (60 %) ou lambda (40 %). Plus rarement, des myélomes à IgD (2 %), IgM (<1 %), IgE (<0.01 %) ou biclonaux (1 %) sont retrouvés [1].

Il existe une forme de myélome dit non excréteur, sans composant monoclonal retrouvé par immunofixation aux niveaux sérique et urinaire, représentant moins de 5 % des myélomes. On peut mettre en évidence un composant monoclonal de petite quantité fait de chaînes légères depuis que l'on dispose de la technique *Freelite*®.

Le taux de plasmocytes médullaires tumoraux est supérieur à 10 %, dans les formes excréteuses ou non.

Rarement, le mode de découverte est fortuit, au cours d'un bilan systématique pratiqué par le médecin généraliste ou dans le cadre du suivi d'une forme pré-myélomateuse.

Le plus souvent, le diagnostic est porté devant les manifestations cliniques du myélome symptomatique qui sont regroupées dans les critères du CRAB : hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et lésions osseuses (Bone) [1]. Les autres manifestations permettant de considérer un myélome comme symptomatique sont l'hyperviscosité, l'amylose et les infections récidivantes (pneumopathies à pneumocoque, si elles surviennent plus de deux fois par an).

Les douleurs osseuses sont souvent au premier plan, avec un aspect radiologique d'ostéolyse à l'emporte pièce, visible le plus souvent sur les os longs, la voûte crânienne et les vertèbres. La conséquence directe peut être d'emblée une compression médullaire secondaire à une fracture vertébrale avec recul du mur postérieur ou à une infiltration tumorale épidurale. 2 % des myélomes sont ostéocondensants plutôt qu'ostéolytiques.

Une insuffisance rénale peut être trouvée au diagnostic. Sa gravité conditionnera les possibilités thérapeutiques ultérieures.

L'hypercalcémie est un signe biologique fréquent au diagnostic et à la rechute, pouvant s'exprimer cliniquement sous la forme d'une confusion (surtout chez les patients âgés), de troubles digestifs, d'anomalies de l'électrocardiogramme : raccourcissement du QT, troubles du rythme (extrasystoles auriculaires et ventriculaires), allongement du PR et inversion des ondes T.

Les troubles neurologiques centraux, secondaires à l'hypercalcémie, à l'hyperviscosité sanguine due aux immunoglobulines circulantes, ou à l'anémie sont fréquemment au premier plan chez les patients âgés.

La pneumopathie à pneumocoque peut être un mode plus pernicieux d'entrée dans la maladie, car plus difficile à relier d'emblée au myélome avec une possibilité d'erreur diagnostique initiale.

2.2. Plasmocytome

Certains patients présentent des formes tumorales, appelées plasmocytomes. Deux formes existent : le plasmocytome osseux solitaire, sans pic monoclonal ou à faible taux retrouvé, est constitué d'une lésion lytique unique plasmocytaire avec radiographies du squelette normales. Le bilan d'extension comprend également une IRM du bassin et du rachis et dans certains centres, un Tep scanner. Il n'y a pas d'infiltration plasmocytaire tumorale significative sur le myélogramme et pas de critère du CRAB. Il est parfois multifocal, alors considéré comme un myélome symptomatique et pris en charge comme tel.

Le plasmocytome extramédullaire est une tumeur plasmocytaire développée aux dépens des voies aériennes supérieures dans 85 % des cas (sinus, nasopharynx, larynx) mais pouvant également toucher la thyroïde, les seins ou les testicules.

2.3. Leucémie à plasmocytes

Certaines formes de myélome se présentent d'emblée sous une forme sanguine, appelée leucémie à plasmocytes, définie par un taux de plasmocytes circulants supérieur à $2.10^9/L$ ou plus de 20 % de plasmocytes parmi les leucocytes circulants. Dans cette pathologie, l'espérance de survie est alors très limitée, de 7 mois environ selon les plus grandes séries [4]. Une évolution secondaire d'un myélome en leucémie à plasmocytes est également possible.

2.4. Syndromes associés au myélome

Dans un cas sur cinq, une amylose de type AL est associée au myélome. Elle se manifeste par des dépôts amyloïdes, marquée au rouge Congo, et se caractérise par une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée. Cette maladie est systémique avec le plus classiquement des atteintes rénale, cardiaque et digestive. Sur le plan rénal, le tableau associe une protéinurie abondante (avec albuminurie), un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale, une hypertrophie rénale, sans hématurie microscopique. L'atteinte cardiaque est fréquemment une cardiomyopathie restrictive associant des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque. La pro-BNP (pro-Brain Natriuretic Peptide) est un marqueur biologique intéressant de suivi dans ce cadre. L'atteinte digestive comprend une macroglossie, une hépatomégalie, une splénomégalie et des troubles du transit entraînant

parfois des malabsorptions. Il existe fréquemment des troubles neurologiques à type de neuropathies périphérique et végétative (hypotension orthostatique). Des atteintes cutanée et articulaire, des syndromes du canal carpien sont aussi classiquement décrits. Enfin, il existe souvent des troubles de coagulation (déficit en facteurs IX et X, augmentation de la fibrinolyse). Un hématome en lunette peut permettre d'orienter vers le diagnostic. Le pronostic est surtout lié à l'atteinte cardiaque. La survie moyenne est inférieure à 12 mois.

Le syndrome de Randall ou maladies des dépôts non amyloïdes d'immunoglobuline monoclonale est deux fois moins fréquent que l'amylose. Les chaînes légères produites en excès n'ont pas la structure fibrillaire retrouvée dans l'amylose AL et le marquage au rouge Congo est négatif. L'atteinte rénale est constante, associant des lésions tubulaires et glomérulaires. Le tableau associe une néphropathie glomérulaire avec protéinurie et syndrome néphrotique inconstant et des atteintes hépatique et cardiaque. L'évolution est en général rapidement défavorable.

Dans 1% des cas, les pics monoclonaux s'inscrivent dans le cadre d'un syndrome associant **P**olyneuropathie, **O**rganomégalie, **E**ndocrinopathie, pic **M**onoclonal et atteintes cutanées (**S**kin) : le POEMS [5].

B. Epidémiologie du myélome

Le myélome est classiquement décrit chez le sujet âgé. Son incidence augmente régulièrement avec l'âge pour atteindre un pic d'incidence au dessus de 80 ans de plus de 40 cas pour 100 000 personnes et par an [6]. Dans une série de patients de la Mayo Clinic, sur 1027 patients dont la médiane d'âge était de 66 ans, 2 % avaient moins de 40 ans, 38 % avaient plus de 70 ans [7] (*figure 1*).

Lorsque trois hommes sont touchés, deux femmes le sont en moyenne, déterminant un risque relatif de 1,5 : on notera tout de même que les femmes ont la même incidence que les hommes avec dix ans d'écart, dans une série de MGUS de la Mayo Clinic [2].

Les MGUS, comme les MM seraient plus fréquents chez les sujets noirs [8] (9,6/100 000 habitants) que chez les blancs (4,2/100 000 habitants) ou les asiatiques (2,9/100 000 habitants) [9].

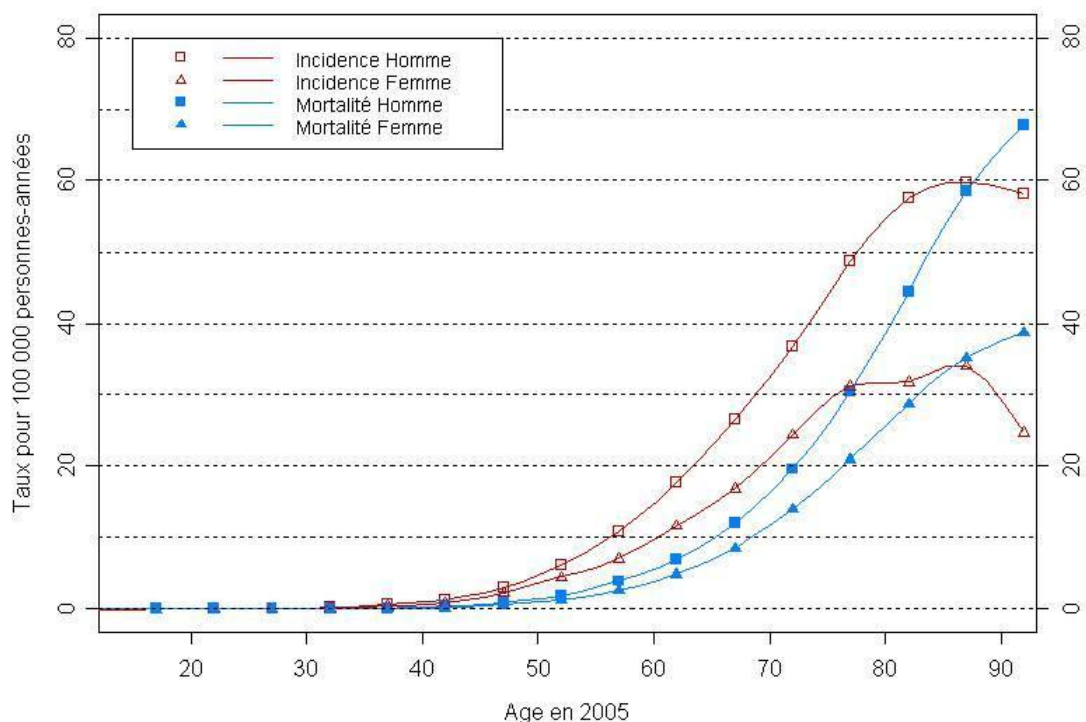


Figure 1 : incidence et mortalité par sexe, en fonction de l'âge, du myélome. Etude épidémiologique de 1985 à 2005, sur une population française. Graphique extrait du site de l'institut de veille sanitaire, janvier 2008.

Aux Etats-Unis, en 2007, 19 900 personnes ont été touchées par la maladie et 10 790 en sont décédées [10].

En France, l'incidence est de 4,5 cas chez les hommes et de 3,5 cas chez les femmes, pour 100 000 habitants et par an et environ 1200 patients décèdent de cette pathologie chaque année [11] (figure 2).

De façon globale, les incidences sont identiques en Europe, aux Etats-Unis (population blanche) et au Canada. L'incidence globale est de 1 à 5 cas pour 100 000 individus chaque année dans le monde [12], représentant 0.8 % de tous les diagnostics de cancers mondiaux et 0.9 % des morts par cancer.

L'incidence générale a considérablement augmenté entre la période d'après guerre et le début des années 70, peut-être en raison de l'amélioration des techniques de recherche des composants monoclonaux. Elle a en revanche peu augmenté depuis, passant de 4,5/100 000 habitants en 1973-1977 à 5,4/100 000 habitants en 1993-1997 [13].

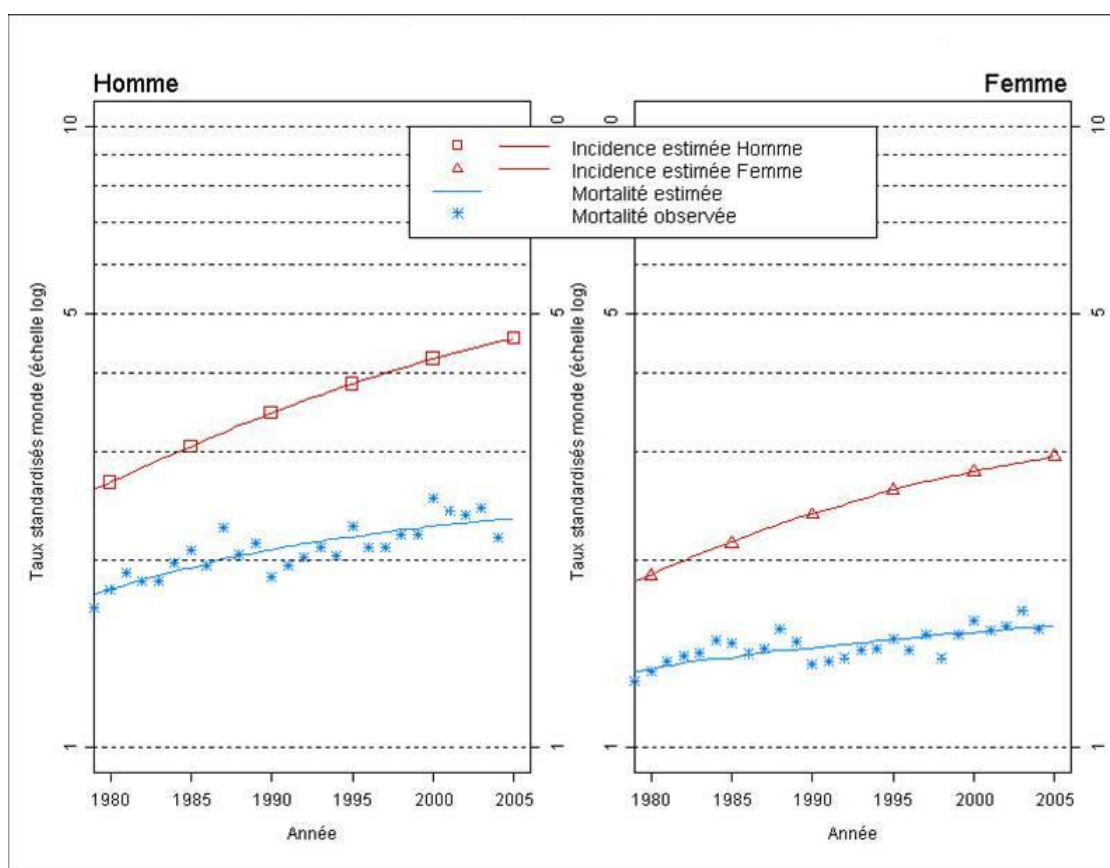


Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité du myélome en France de 1980 à 2005, chez les hommes (courbes de gauche) et chez les femmes (courbes de droite). Graphique extrait du site de l'institut de veille sanitaire, janvier 2008.

En 2006, 1684 cas de dyscrasies plasmocytaires avec pic monoclonal ont été recensés à la Mayo Clinic : 55 % étaient des MGUS, 16,5 % des myélomes multiples, 11,5 % des amyloses AL primitives, 3 % des SMM, 2% des macroglobulinémies de Waldenström, 2 % des plasmocytomes et 10 % des autres types (syndromes lymphoprolifératifs ou autres) [13].

Les MGUS ont été décrites chez 3 % des patients âgés de plus de 70 ans en Suède, aux Etats-Unis et en France [13]. Environ 1 % des patients porteurs de MGUS développera un myélome multiple symptomatique chaque année, d'autant plus que le taux initial de protéine monoclonale est élevé [14] : le taux de transformation en myélome multiple à 20 ans est de 14 % si le pic monoclonal est de moins de 5 g/L et jusqu'à 64 % pour un taux de 30 g/L [13]. Deux études récentes [15, 16] montrent, sur un large panel de patients sains initialement (77469 au total) et dont les sérums étaient disponibles sur de longues périodes, que 82,4 %

des 71 patients ayant développé un myélome au sein de cette population globale étaient porteurs d'une MGUS huit ans auparavant. Ce pourcentage monte à 100 %, deux ans avant le diagnostic de la maladie symptomatique.

La prévalence des SMM est de 15 % de l'ensemble des diagnostics de myélomes multiples [17], mais ces chiffres sont d'interprétation difficile car la définition des SMM n'est pas toujours standardisée, en ce qui concerne les lésions osseuses : les patients porteurs de lésions lytiques à l'IRM, sans lésions visibles en radiologie standard sont parfois classés SMM, parfois MM selon les équipes. Le risque de progression en myélome multiple symptomatique est de 10 % par an les cinq premières années, de 5 % par an les 3 années suivantes, et de 1 à 2 % par an les 5 années suivantes [13].

En général, MGUS et SMM [13, 18] confondues, les facteurs pronostiques de progression vers un myélome symptomatique sont un pic monoclonal supérieur à 30 g/L, la présence d'un isotype IgA [13] et les formes urinaires de MM à chaînes légères [19].

Pour les MGUS, le taux de plasmocytes tumoraux (6-9 % vs égal ou moins de 5 %), l'isotype (Ig A et IgM vs IgG), le ratio kappa/lambda (dosage des chaînes légères sériques) et le taux du composant monoclonal (barrière à 15 g/L) ont été individualisés comme facteurs de risque prédictifs de passage à un myélome symptomatique [3, 20].

Pour les SMM, le taux de plasmocytes médullaires tumoraux en cytométrie de flux a été montré comme ayant un impact sur le risque de progression en myélome symptomatique [20]. Néanmoins, la technique semble peu reproductible entre les centres. Les facteurs de risque mis en évidence sont le taux du composant monoclonal (limite à 30 g/L) et l'isotype IgA [21]. L'équipe de Wang a montré que les lésions osseuses asymptomatiques retrouvées par une IRM médullaire et rachidienne sont liées à un risque accru de progression en myélome symptomatique.

Les facteurs favorisant de développer une gammapathie monoclonale, symptomatique ou non, sont mal déterminés [22]. L'obésité pourrait être un facteur de risque, essentiellement chez l'homme où le risque relatif est multiplié par 2,4 pour un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² comparé à un IMC inférieur à 22 kg/m². L'exposition aux radiations accidentelles ou thérapeutiques [23], aux insecticides, aux pesticides [24], au benzène, aux solvants organiques et aux produits de cosmétologie sont autant d'hypothèses non confirmées. Il semblerait que les agriculteurs aient un risque relatif de 1,2 à 1,6 par

rapport à la population générale, sans qu'on connaisse le ou les facteurs étiologiques précis. Les expositions au tabac et à l'alcool ne semblent pas influencer l'incidence du myélome multiple. Une étiologie génétique, en raison de quelques cas décrits de myélomes multiples familiaux, a également été avancée. Enfin, des pathologies associées, par leur potentiel de stimulation antigénique, ont été incriminées, telles que les hépatites B et C ou les maladies auto-immunes.

C. Physiopathologie du myélome multiple

1. La constitution du répertoire immunologique et des plasmocytes normaux

Nous disposons d'un répertoire extrêmement varié de lymphocytes B, spécifiques chacun d'antigènes, infectieux et tumoraux notamment, et visant à la reconnaissance du non soi, puis à son élimination. Les mécanismes de constitution de ce répertoire sont désormais en partie élucidés [25, 26].

Les cellules B se différencient dans un premier temps dans la moelle osseuse, par réarrangement normal des segments des gènes V (variable), D (Diversity) et J (Joining), créant le répertoire primaire des Ig. Les Ig sont faites de chaînes lourdes et légères. Les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgH pour Ig Heavy chain gene) sont dans un premier temps réarrangés grâce à une machinerie enzymatique complexe, par liaison de D_H à J_H puis de V_H à DJ_H. Les chaînes légères (IgL pour Ig Light chain gene) sont ensuite assemblées, en débutant par le gène codant pour la chaîne kappa (chromosome 2p11). Une chaîne légère est formée à partir d'un segment V et J seulement. Si le réarrangement kappa n'est pas fonctionnel, le locus de la chaîne lambda est réarrangé (chromosome 22q11) : on constate alors fréquemment une délétion associée des réarrangements kappa non fonctionnels.

Les complexes chaîne lourde-chaîne légère sont assemblés à la surface cellulaire des cellules B, lui permettant d'échapper à l'apoptose et de poursuivre sa maturation dans le centre germinatif des organes lymphoïdes secondaires que sont les ganglions, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Là, de multiples interactions se créent entre lymphocytes B, cellules dendritiques présentatrices de l'antigène et lymphocytes T. Les complexes d'immunoglobulines ayant une affinité particulière pour les antigènes du non soi

suffisante sont conservés et peuvent se pérenniser, tandis que les immunoglobulines sans affinité spécifique ou au contraire de haute affinité, mais pour les antigènes du soi, donc pourvoyeuses d'auto immunité, sont supprimées du répertoire antigénique définitif.

A ce stade, ont lieu deux phénomènes fondamentaux : les hypermutations somatiques et les recombinaisons isotypiques. Les hypermutations somatiques introduisent des mutations ponctuelles multiples dans les gènes des Ig réarrangés, par duplication, délétion ou mutation, permettant une augmentation de l'affinité anticorps-antigène. Certaines de ces cellules ayant un avantage sélectif antigénique sont conservées en périphérie comme première barrière immunologique : ce sont les plasmocytes et les lymphocytes B mémoires qui se situent dans la moelle osseuse, la rate et les organes lymphoïdes et représentent 40 % des cellules B. 70 à 80 % des plasmocytes normaux se trouvent au niveau du tube digestif, en particulier l'intestin grêle et le colon. La plupart d'entre eux sécrètent des IgA. Ces cellules ont une durée de vie prolongée. Au contraire, 60 % des lymphocytes B circulants sont dits naïfs, car n'ayant jamais eu de contact antigénique [25].

Après un premier contact antigénique, des IgM de basse affinité sont synthétisées : la recombinaison isotypique est le mécanisme permettant la transformation de cette IgM en IgG, IgA ou IgE plus spécifiques d'un type de réponse immune.

Un des phénomènes important a lieu au moment du réarrangement des chaînes lourdes : il s'agit du processus d'exclusion allélique. Lorsqu'un réarrangement VDJ_H fonctionnel est réalisé, l'allèle controlatéral devient non fonctionnel et cesse de se réarranger. En pathologie, ce phénomène explique la coexistence d'une protéine monoclonale et d'une immunoglobuline fonctionnelle synthétisées toutes les deux par le plasmocyte tumoral.

2. Les mécanismes du développement tumoral

Le myélome multiple est une prolifération tumorale touchant les cellules plasmocytaires, qui sont issues des cellules B du centre post germinatif : ces cellules ont subi des hypermutations somatiques, une sélection antigénique et une commutation isotypique IgH : ce sont alors des plasmablastes qui migrent dans le microenvironnement médullaire et y deviennent des plasmocytes matures. Certains de ces plasmocytes matures, sous l'effet notamment d'un réarrangement aberrant du gène des immunoglobulines, vont être dotés d'un avantage prolifératif. Un ou plusieurs autres événements génétiques vont mener à la croissance tumorale proprement dite. On comprend intuitivement que le nombre important de

remodelages génétiques inhérents au phénomène physiologique de constitution du répertoire immunologique et notamment les mutations somatiques multiples est responsable d'un risque plus important d'erreurs et notamment au sein des modulateurs de l'oncogenèse et permettant l'acquisition de caractéristiques tumorales. On sait aussi que l'expansion de certaines hémopathies lymphoïdes est dépendante de l'expression d'antigènes particuliers au sein de leurs milieux de développement. L'exemple le plus caractéristique est le lien existant entre *helicobacter pylori* et lymphome du MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) gastrique. La seule élimination du stimulus bactérien permet parfois l'éradication du lymphome dans ce cas particulier. De même, dans le cadre du myélome, l'hypothèse d'une importance fondamentale du microenvironnement médullaire dans la genèse de la croissance tumorale est désormais supportée par de nombreuses études. Il ne faut donc pas limiter l'étude de la physiopathologie aux cellules tumorales mais également à l'ensemble de leur milieu d'expansion.

2.1. Evènements génétiques et moléculaires conduisant au plasmocyte tumoral

2.1.1. Les mécanismes de transformation des formes indolentes en formes agressives ne sont pas élucidés

Au stade MGUS, le taux de prolifération des plasmocytes tumoraux est très faible [27]. Lorsqu'on étudie en cytogénétique des patients porteurs de MGUS, des anomalies quasi-identiques à celles retrouvées chez les patients atteints de myélome symptomatique sont mises en évidence [28-30]. Des études de signature d'expression génique ont cherché à préciser la définition des MGUS par rapport aux SMM et aux myélomes multiples et à définir des facteurs prédictifs de transformation de la forme indolente à la forme symptomatique, pour l'instant de façon parcellaire [31-35].

2.1.2. Les différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires connues

a. Les translocations IgH

Les translocations concernant le locus codant pour les IgH (14q32) sont fréquentes, survenant à l'occasion de la recombinaison VDJ, de la commutation isotypique IgH ou des

hypermutations somatiques [26]. La majorité des translocations ont lieu au niveau des allèles non fonctionnelles, ayant été inactivées via l'exclusion allélique [36] après la création d'une chaîne lourde des immunoglobulines constituée et fonctionnelle. Cela pourrait signifier que, lors de la translocation, les cellules ont besoin d'avoir une immunoglobuline fonctionnelle exprimée à leur surface car elles seraient dépendantes de stimulation antigénique spécifique du récepteur B constitué d'un assemblage des chaînes lourdes et légères. L'acquisition du phénotype tumoral se ferait à un stade tardif de la différenciation B, après les sélections négatives et positives menant au répertoire immunologique, et notamment après suppression des clones auto-réactifs : cette hypothèse expliquerait notamment le faible taux d'auto-réactivité dans le myélome, contrairement aux autres hémopathies lymphoïdes B. De ce fait, les gènes des immunoglobulines des plasmocytes de myélome sont caractérisés par des régions V_H massivement mutées, mais sans variation au sein du clone tumoral et ont déjà subi la recombinaison isotypique : la majorité des chaînes lourdes sont en effet de types IgG et IgA et non IgM (*Figure 3*).

Ces translocations mènent à la dérégulation d'oncogènes situés sur les chromosomes partenaires du 14 [37]. Cela a notamment été démontré pour *FGFR3* (Fibroblast Growth Factor Receptor 3), gène situé sur le chromosome 4 et à activité tyrosine kinase, ou pour *MMSET* (Multiple Myeloma SET domain gene), situé également sur le chromosome 4, partenaires classiques du chromosome 14 en cas de translocation [38]. Les translocations IgH sont retrouvées plus fréquemment en cas de pathologie plus évoluée (50 % pour les MGUS, jusqu'à plus de 85 % pour les leucémies à plasmocytes ([4, 34]. Sept partenaires récurrents ont été identifiés dans les translocations IgH, avec des propriétés oncogéniques déjà décrites : ce sont essentiellement des cyclines (D1, D2 et D3) [39-41], le gène codant pour *MAF*, qui est un facteur de transcription (comprenant *c-MAF*, *MAFA* et *MAFB*) [42, 43] et *MMSET/FGFR3* [38, 44, 45]. Ces événements sont suspectés d'être assez précoces dans le mécanisme oncogénique et concernent 40 % de l'ensemble des myélomes multiples [46, 47]:

- La t(4;14)(p16;q32) représente 10 à 14 % des anomalies génétiques retrouvées. Elle provoque l'augmentation de l'expression de *FGFR3* et de *MMSET* de façon associée ou isolément : l'expression du transcrit IgH-*MMSET* sans expression de *FGFR3* est décrit dans 25 à 33 % des cas de t(4;14) [48].

- La translocation t(11;14)(q13;q32) conduit à l'hyperexpression de la cycline D1. Classiquement décrite dans le lymphome du manteau, elle représente 15 à 21 % des événements génétiques du myélome. Sa prévalence est supérieure à 40 % dans l'amylose AL.
- La t(12;14)(p13;q32) concerne moins de 1 % des anomalies retrouvées et implique le gène de la cycline D2
- La t(6;14)(p21;q32) provoque la dérégulation de l'expression de la cycline D3 et a été décrite dans 2 % des cas.
- La t(14;16)(q32;q23) est retrouvée chez 5 % des patients et dérégule c-*MAF*.
- La t(14;20)(q32;q11) représente 2 % de l'ensemble des aberrations et concerne *MAFB*.
- La t(8;14)(q24.3;q32) est rare (< 1 %) et met en jeu *MAFA*.

Les réarrangements impliquant la famille *MAF* sont décrites comme étant de mauvais pronostic.

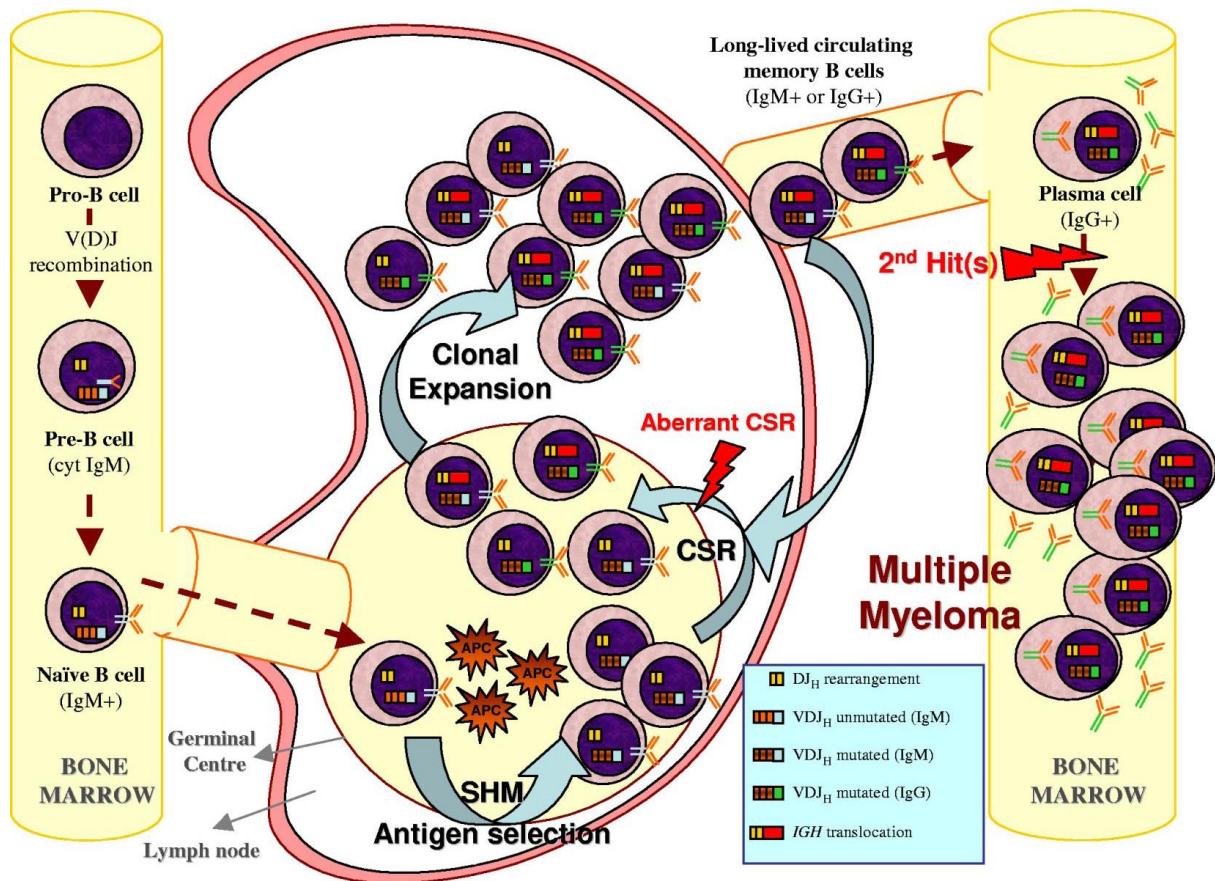


Figure 3 : Réarrangements IgH physiologiques et pathologiques menant à l'expansion clonale plasmocytaire. extrait de l'article de Gonzalez (2007, Blood) [26]

Dans la moelle osseuse, la cellule lymphoïde B immature effectue son réarrangement VDJ, menant à une cellule B naïve exprimant une IgM de surface. Celle-ci comprend un réarrangement DJ_H incomplet et un VDJ_H fonctionnel. Elle migre dans le centre germinale où elle subit une sélection antigénique positive et négative ainsi qu'une hypermutation somatique. Au cours de la recombinaison isotypique, l'allèle non fonctionnel subit des réarrangements aberrants menant à la translocation du 14q32 avec un chromosome partenaire variable. Si cette recombinaison illégitime précède la recombinaison isotypique de l'allèle fonctionnel, il peut exister un avantage sélectif en termes de survie ou de prolifération du clone aberrant réarrangé. Ce mécanisme mène à la naissance de plasmocytes ou de cellules B mémoires sécrétant des IgG ou des IgA et possédant un potentiel tumoral. Ces sous populations regagnent la moelle osseuse où un deuxième évènement oncogénique mène au phénotype tumoral.

b. Les réarrangements de MYC

Un réarrangement de MYC est retrouvé dans 15 % des myélomes multiples et dans 44 % des tumeurs avancées [49]. Ce sont fréquemment des réarrangements complexes, impliquant parfois trois chromosomes différents. Ce phénomène est suspecté d'être très tardif dans le développement tumoral. Il est considéré par certains auteurs comme un évènement sans valeur pronostique car il n'est notamment pas retrouvé plus fréquemment dans les leucémies à plasmocytes et dans d'importantes séries de myélomes [4, 50]. Pour d'autres il est

considéré comme étant de mauvais pronostic, dépendant du taux d'expression de *c-MYC* s'il implique plutôt *N-MYC* que *c-MYC* [47]. Le réarrangement le plus souvent décrit est celui de *c-MYC*.

c. La ploïdie

L'hyperdiploïdie (48-75 chromosomes) concerne la moitié des tumeurs et touche habituellement les chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21 : les plasmocytes tumoraux présentent alors dans moins de 10 % des cas seulement une translocation IgH associée [51, 52]. Les conséquences de l'hyperdiploïdie sur les cellules plasmocytaires sont non élucidées. On ne sait pas en particulier si ces gains chromosomiques ont lieu au fur et à mesure de l'évolution de la maladie ou s'ils surviennent au cours d'un seul évènement oncogénique.

Les patients non-hyperdiploïdes (< 48 et/ou > 75 chromosomes) ont le plus fréquemment une translocation IgH (dans 70 % des cas). Les formes extramédullaires (les plus avancées) ont de façon quasi constante une non-hyperdiploïdie suggérant que ce phénomène influe sur les interactions des plasmocytes avec le stroma médullaire [4, 53]. Les autres évènements génétiques (*MYC*, mutations de *TP53* ou de *RAS*) surviennent de façon indépendante à la ploïdie.

d. La monosomie du chromosome 13

Elle concerne la moitié des myélomes et des MGUS [54-57], suggérant que cet évènement est précoce, sans que l'anomalie moléculaire associée ne soit connue. Elle implique une délétion d'un chromosome entier ou du segment 13q14 [58].

e. Les gains du chromosome 1q

Le gain du bras long du chromosome 1 est présent dans 30 à 40 % des cas, essentiellement associé aux tumeurs porteuses de la translocation (4;14) ou (14;16). L'anomalie est liée à l'expression de gènes de prolifération, notamment via l'hyperexpression de *CKS1B* sans que ce gène ne soit la cible unique [59, 60].

f. Les délétions du chromosome 17p

La perte du chromosome 17p pourrait être responsable d'anomalies de *p53* : ce gène est impliqué dans l'apoptose cellulaire [61, 62]. Il n'est pas prouvé que la perte du 17p provoque une anomalie systématique de *TP53* et que ce mécanisme moléculaire soit le seul à expliquer la résistance au traitement des patients porteurs de la délétion; pour cela, il faudrait en effet une inactivation concomitante du deuxième allèle porteur du gène, ce qui est un évènement oncogénique rare au diagnostic du myélome.

g. Les mutations de N- ou K-RAS

Les mutations de N-ou K-RAS sont également retrouvées fréquemment (30-40 %) dans les cas de myélome multiple au diagnostic [63], mais dans moins de 5 % des MGUS, suggérant qu'elles sont des anomalies permettant le passage d'une forme indolente à une forme agressive de la maladie. Cette mutation ne semble pas modifier le pronostic des patients.

h. Les anomalies de la voie NF-κB

NF-κB (Nuclear Factor Kappa B) est constitué d'un ensemble complexe de protéines : c'est un facteur de transcription, aux multiples implications pathologiques, et notamment en cancérologie. Cette ensemble est régulé via deux voies de signalisation, la voie classique ou canonique (médiée par *TRAF*, *IL-1*...) et la voie alternative ou non canonique (médiée par *BAKK*, *NFKB2*, *CD40* par exemple). Les anomalies de la voie NF-κB semblent être des évènements importants dans la physiopathologie du myélome multiple dont les mécanismes sont mal élucidés. Elles sont notamment intéressantes parce qu'elles peuvent être une cible thérapeutique accessible. L'évènement oncogénique le plus fréquemment décrit est la mutation inactivant *TRAF3* (TNF-receptor Associated Factor 3, activateur de la voie NF-κB), qui est présente chez 13 % des patients. D'autres mutations inactivant *TRAF2* (TNF-receptor Associated Factor 2), *cIAP1/2* (Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1/2) et *CYLD* (régulateur négatif de NF-κB par déubiquitinylation) ont été mises en évidence. Au contraire, des activations de *NIK* (NFKB-inducing Kinase), *CD40*, *NFKBI* et *NFKB2* ont été identifiées [64, 65]. L'activation de la voie non canonique (alternative) de NF-κB, via *NFKB2* semble

plus fréquente que celle de la voie canonique (ou classique). La moitié des myélomes multiples ont une signature génique d'altérations de NF- κ B, avec un profil type « mutations activatrices » dans la moitié des cas.

i. Les anomalies du cycle cellulaire

La dérégulation des gènes des cyclines D est un autre mécanisme physiopathologique intéressant qui serait un évènement oncogénique précoce à la fois dans les MGUS et les myélomes multiples. Environ 25 % des tumeurs présentent une translocation IgH qui dérégule soit directement un gène de cycline D, soit indirectement un gène *MAF* codant pour un facteur de transcription qui régule lui-même positivement la cycline D2. Très peu de plasmocytes tumoraux expriment un taux normal de cycline D2 (par rapport aux plasmocytes normaux) mais les mécanismes de cette hyper expression sont inconnus [66]. D'autres acteurs du cycle cellulaire tels que les gènes p16 et p18, fréquemment inactivés dans le myélome multiple, contribueraient à la prolifération tumorale [67].

j. Schéma général

On peut résumer tous ces mécanismes par la *figure 4* [46, 47]. Des mécanismes tels que les translocations IgH, l'hyperdiploïdie, la perte du chromosome 13 et les dérégulations du gène des cyclines D surviennent précocement. Ces dernières seraient impliquées directement ou indirectement (en ce qui concerne les cyclines D) dans des mécanismes de prolifération. Un ou plusieurs évènements oncogéniques secondaires, tels que les mutations de *RAS*, de *FGFR3*, les réarrangements de *MYC* ou l'inactivation de *p53*, permettraient la progression tumorale. D'autres anomalies acquises, et notamment les anomalies de la voie NF- κ B faciliteraient l'indépendance stromale et le développement de formes extramédullaires.

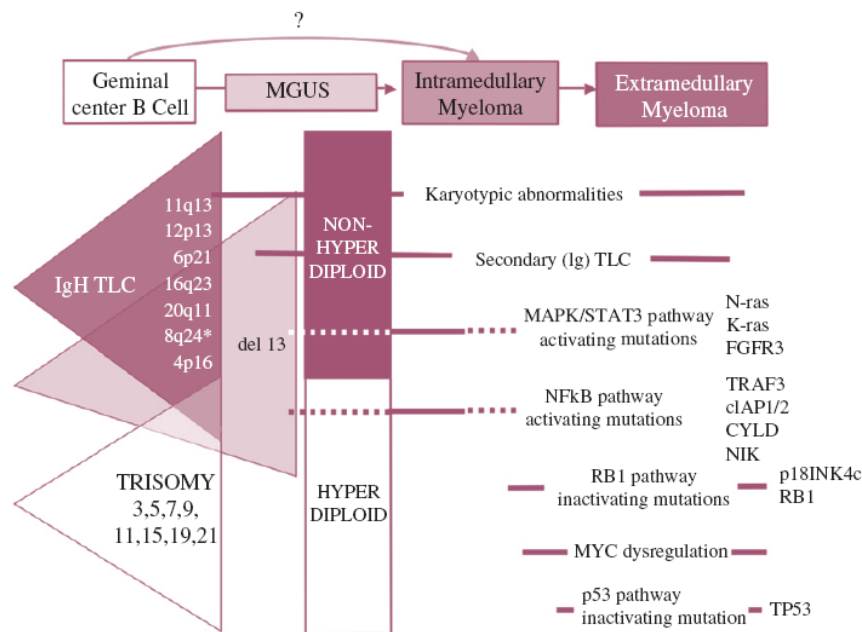


Figure 4 : Les stades évolutifs du myélome multiple. Intégration des principales anomalies cytogénétiques et moléculaires connues, d'après Chng WJ et al, 2007.

2.2. Le microenvironnement médullaire : au centre du développement tumoral

Au sein de la niche hématopoïétique organisée en éléments cellulaires, hématopoïétiques ou non, en éléments extracellulaires et en un compartiment liquidien, se déroulent les phénomènes de quiescence, d'expansion et de survie des cellules hématopoïétiques. Dans le myélome, l'équilibre entre les compartiments cellulaire, extracellulaire et liquidien est perturbé. L'impact sur le microenvironnement médullaire des plasmocytes tumoraux explique les manifestations cliniques d'immunosuppression et de lésions osseuses caractéristiques de la maladie. Inversement, le microenvironnement médullaire influence le devenir des cellules tumorales, en favorisant la croissance cellulaire, la migration, la survie et les résistances aux chimiothérapies. L'angiogenèse est également dérégulée, favorisant la croissance tumorale [68].

Les plasmocytes interagissent avec les cellules stromales médullaires que sont les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires via les protéines de la matrice extracellulaire (MEC). Les molécules ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) et VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule 1) situées sur les cellules stromales interagissent respectivement avec LFA-1 (leukocyte-

function-associated antigen 1) et VLA-4 (very late antigen 4) qui sont exprimés à la surface de la cellule plasmocytaire. Ces interactions conduisent à la production de signaux intra cellulaires provoquant une sécrétion de cytokines, notamment d'interleukine 6 (IL-6) par la cellule stromale. L'IL-6 stimule la croissance et la prolifération tumorale ; elle permet aux plasmocytes d'acquérir une résistance aux chimiothérapies, notamment à la dexaméthasone. Les plasmocytes sécrètent également des cytokines : TGF β (tumor growth factor β) qui peut à son tour réguler positivement la sécrétion d'IL-6 et le VEGF (vascular endothelial growth factor), dont la fonction est de stimuler la néo-angiogénèse. CD40 ligand, qui appartient à la superfamille des TNF α , module la croissance tumorale, directement par le biais de *p53* (en régulant l'apoptose) et indirectement en contrôlant la sécrétion de VEGF et donc en favorisant la migration et le homing des plasmocytes tumoraux grâce à la création d'une néo-angiogénèse médullaire [68, 69] (*figure 5*).

La physiopathologie des atteintes osseuses spécifiques du myélome s'explique par les interactions entre les plasmocytes tumoraux et les cellules responsables du remodelage osseux : les ostéoblastes et les ostéoclastes [69-71]. La prolifération ostéoclastique (responsable de la destruction osseuse) est augmentée par l'intermédiaire de RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) qui est synthétisé par les cellules stromales et par MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α), produit par les plasmocytes tumoraux. Au contraire, la prolifération ostéoblastique (permettant la reconstruction osseuse) est inhibée par l'IL-3, le DKK-1 (dickkopf homologue 1) et l'HGF (hepatocyte growth factor). L'ostéoprotégérine, normalement sécrétée par les ostéoblastes et inhibant RANKL (et donc inhibant la prolifération ostéoclastique), est diminuée dans le myélome. La sécrétion de TNF α est significativement augmentée dans les myélomes avec atteintes osseuses. En effet, cette cytokine induit à la fois une apoptose cellulaire plus marquée mais surtout une survie cellulaire plus importante via l'activation de NF- κ B et la régulation positive des protéines anti apoptotiques (Bcl par exemple) (*figure 5*).

L'ensemble de ces données, outre une meilleure compréhension des mécanismes de croissance tumorale, oriente vers des thérapies ciblées non plus contre le plasmocyte tumoral seul mais contre son tissu de soutien. Ces thérapies pourraient également avoir un impact bénéfique sur les complications osseuses fréquentes du

myélome, invalidantes et douloureuses, permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients.

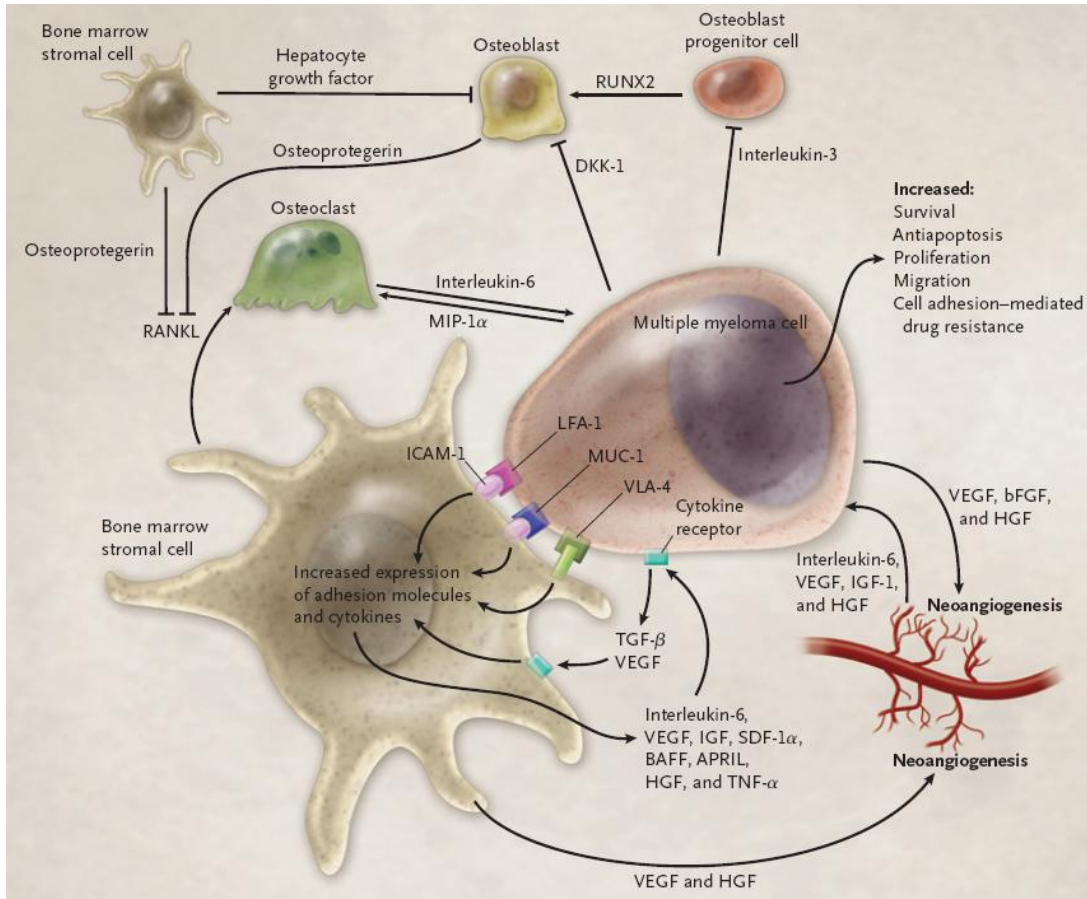


Figure 5: Les interactions cellulaires entre le plasmocyte tumoral et les cellules stromales médullaires, d'après Harousseau et Moreau, et Hideshima et al.

Abréviations: IGF: insulin like growth factor 1, SDF-1 α : stromal-cell-derived factor 1 α , BAFF /APRIL: a proliferation inducing ligand, TNF α : tumor necrosis factor α , MUC-1: mucin type 1, RUNX2: runt-related transcription factor 2, bFGF: basic fibroblast growth factor.

D. Les différentes options thérapeutiques

La dernière décennie a été marquée par de réelles avancées dans les prises en charge thérapeutiques, avec l'avènement de l'intensification thérapeutique avec support par transfusion autologue de cellules souches hématopoïétiques et la découverte de trois molécules innovantes.

1. Les critères de réponse thérapeutique

Ces critères ont été redéfinis par le groupe international d'experts du myélome en 2006 [72].

- Réponse complète :
 1. Immunofixation négative aux niveaux sérique et urinaire et
 2. Pas de plasmocytome extramédullaire et
 3. Moins de 5 % de plasmocytes dans la moelle.
- Réponse complète stringente :
 1. Rémission complète associée à un ratio κ/λ normal et
 2. Absence de cellule clonale médullaire, en immunofluorescence ou en immunohistochimie.
- Très bonne réponse partielle
 1. Protéine monoclonale non détectée à l'électrophorèse et
 2. Diminution de plus de 90 % de la protéine monoclonale sérique et dosage des chaînes légères urinaires inférieur à 100 mg/24h.
- Réponse partielle
 1. Diminution du taux de la protéine monoclonale sérique de plus de 50 % et diminution du taux de chaînes légères urinaires de plus de 90 % ou taux inférieur à 200 mg/24h en valeur absolue.
 2. En cas de taux de protéine monoclonale non mesurable, baisse d'au moins 50 % de la différence entre la chaîne légère atteinte et la chaîne non atteinte.
 3. En cas de taux de chaînes légères libres non mesurables, diminution d'au moins 50 % de la plasmocytose médullaire (seulement si valeur initiale supérieure ou égale à 30 %).
 4. Diminution d'au moins 50 % de la taille des plasmocytomes initialement présents.

- Maladie stable.
Pas de critères de rémission complète, de très bonne réponse partielle, de réponse partielle ou de maladie progressive
- Maladie progressive (permet le calcul de la survie sans progression) : un ou plus des critères suivants :
 1. Augmentation de 25 % ou plus du composant sérique (ou au moins de 5 g/L) ou urinaire (ou au moins 200 mg/24h) monoclonal.
 2. Différence entre la chaîne légère atteinte et la chaîne légère indemne de 25 %
 3. Augmentation d'au moins 25 % de la plasmocytose médullaire (et au moins 10 % de plasmocytes tumoraux médullaires).
 4. Apparition de nouvelles lésions osseuses.
 5. Développement d'une hypercalcémie.
 6. Développement de plasmocytomes.

2. Les molécules innovantes dans le traitement du myélome

2.1. Thalidomide

2.1.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration

Le thalidomide, molécule utilisée initialement comme tranquillisant et antiémétique chez les femmes sujettes aux nausées gravidiques, a été retiré du marché en 1961 car il était responsable de malformations congénitales. Ce médicament a été réintroduit par les hématologues à la fin des années 90. Son mode d'action dans le myélome reste mal connu, mais il semblerait qu'il soit immunomodulateur [73], avec des propriétés anti-inflammatoires et antiangiogéniques [74].

Ce médicament existe uniquement sous forme orale et la dose recommandée est comprise entre 50 et 400 mg par jour, en fonction de l'indication, de l'âge et de la tolérance. Il est peu métabolisé via le cytochrome P450. La toxicité hépatique et les interactions médicamenteuses sont donc limitées [75].

2.1.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute

La première étude dans le MM a été publiée par Singhal en 1999 [76]: dans cet essai de phase II, le thalidomide était utilisé en monothérapie chez des patients en rechute, avec un taux de réponse partielle de 25 à 30 %. La majorité des réponses survenait après 2 mois de traitement et la durée médiane de réponse était de 12 mois. La survie sans événement à 2 ans était de 20 %, tandis que la survie globale à 2 ans était de 48 %. Deux autres études confirmaient ces résultats [77, 78].

En association avec la dexaméthasone [79, 80], chez les patients réfractaires ou en rechute, le taux de réponse partielle varie de 41 % à 56 %. Le temps de traitement avant d'obtenir une réponse est en moyenne d'un mois. Le profil de toxicité est assez similaire à celui du thalidomide seul, comprenant néanmoins plus de thromboses veineuses profondes, essentiellement lorsque les doses de dexaméthasone sont plus élevées.

2.1.3. Effets secondaires

Les effets secondaires du traitement sont désormais bien décrits. En plus des effets tératogènes, il existe classiquement des complications thromboemboliques qui nécessitent une prophylaxie par antiagrégants plaquettaires pendant les 6 premiers mois du traitement au moins, essentiellement lorsque le médicament est administré en association avec la dexaméthasone [79].

Les neutropénies et les infections, surtout en association avec les corticoïdes sont fréquentes (16 à 22 %) [76].

Il est classiquement décrit une neuropathie périphérique de type sensitif se traduisant par des paresthésies et une hyperesthésie, moins fréquemment de type moteur [80, 81]. Le délai d'apparition est souvent long, au-delà de 12 mois de traitement en général. L'apparition de ces troubles nécessite des adaptations de posologie (réduction des doses) au-delà d'un grade 2 (Annexe E).

Des troubles dysautonomiques peuvent également survenir, responsables d'une bradycardie sinusale, jusqu'aux syncopes qui nécessitent rarement des appareillages par pacemakers [82]. Des tremblements distaux peuvent également survenir.

La constipation est fréquente, bien contrôlée par les traitements symptomatiques et l'hygiène de vie.

La somnolence est courante, dose dépendante, et débute souvent 15 jours après la mise en place du traitement.

Des effets secondaires dermatologiques peuvent apparaître : prurit, sécheresses cutanée et muqueuse, jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson, rarement [83].

Enfin, une toxicité thyroïdienne est décrite, justifiant un bilan thyroïdien trimestriel [84].

2.2. Lénalidomide

2.2.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration

Le lénalidomide (Revlimid®) a été développé depuis 2005. C'est un analogue du thalidomide, qui aurait un profil de toxicité plus acceptable sur le plan neurologique et qui a montré son efficacité en termes de taux de réponse, seul ou en association, dans des situations de rechute et de première ligne. Le mécanisme d'action est là aussi non élucidé, alliant probablement propriétés anti-angiogéniques, immunomodulatrices et apoptotiques [85, 86].

C'est un traitement oral, dont la posologie est de 25 mg par jour en une prise, 21 jours sur 28, avec des possibilités de décroissance selon la tolérance. Son élimination est rénale pour les deux tiers. Ce médicament n'interfère pas avec le cytochrome P450.

2.2.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute

La première étude publiée était un protocole de phase I, ayant inclus 24 patients en rechute ou réfractaires, avec paliers de doses, de 5 à 50 mg par jour [87]. Le taux de réponse globale était de 29 %, essentiellement à des doses de 25 et 50 mg par jour. Le délai médian de traitement avant d'obtenir une réponse était de 2 mois, et la durée médiane de réponse était de 6 mois.

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, nord américaine (MM-009) et une autre, internationale – en Europe, Israël et Australie - (MM-010), a comparé, chez 705 patients réfractaires ou en rechute l'association lénalidomide et dexaméthasone contre dexaméthasone seule [88]. Le taux de réponse globale était statistiquement supérieur dans le groupe traité avec le lénalidomide (61 % contre 21 % dans le MM-009 et 59 % contre 24 %

dans le MM-010). La durée avant progression était de 11 mois environ pour les patients recevant ce médicament contre 4 mois en moyenne pour ceux traités avec la dexaméthasone seule. La survie globale était de 29 mois dans le bras légalidomide contre 20 mois dans le bras placebo. Le taux de réponse était supérieur chez les patients répondeurs au thalidomide par rapport à ceux qui étaient réfractaires (63 % contre 43 %).

L'association avec la Doxorubicine a été évaluée dans une étude de phase I/II. Le traitement comprenait, en plus de l'anthracycline, de la vincristine, du légalidomide (à la dose de 10 mg) et de la dexaméthasone [89]. Des prophylaxies anti-infectieuses et anti-thrombotique systématiques étaient administrées. Le taux de réponse partielle était de 60 % avec 15 % de rémission complète.

2.2.3. Effets secondaires

Un des effets secondaires principaux est l'immunosuppression, en lien avec une neutropénie grade 3-4 (Annexe F), concernant en moyenne 12 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement et entre 16 et 69 % des patients antérieurement traités [88, 90, 91]; une thrombopénie de grade 3-4 (Annexe F) concerne 30 à 40 % des patients antérieurement traités et très peu de patients jamais traités.

Une neuropathie est présente chez 10 % des patients en moyenne, significativement inférieure au taux retrouvé chez les patients traités par thalidomide. Une dose unique quotidienne permet de limiter ce profil de toxicité [88].

Les complications veineuses thrombo-emboliques sont plus fréquentes lorsque le légalidomide est associé à la dexaméthasone, de l'ordre de 15 à 20 % [88]. Ce risque diminue à 3 % si on effectue une prophylaxie par antiagrégants plaquettaires [91].

Enfin, il est décrit des effets secondaires cutanés, de type éruption morbilliforme, acné ou urticaire chez 30 % des patients traités, surtout s'ils sont porteurs d'une amylose [92].

2.3. Bortézomib

2.3.1. Mode d'action, posologie, mode d'administration

Le bortézomib (Velcade®) est une molécule dont les mécanismes d'action sont mieux connus. Ce médicament bloque l'activation de la voie NF-κB en empêchant la dégradation

d'I κ B par le protéasome. Par ce mode d'action, il permet d'augmenter les phénomènes d'apoptose des cellules tumorales, et les sensibilise également aux chimiothérapies. Par ailleurs, il agit sur les phénomènes de réparation de l'ADN. Enfin, il a un effet sur le microenvironnement médullaire des cellules plasmocytaires en régulant négativement la production d'IL-6, ayant par ce biais un effet anti-angiogénique [93].

La dose recommandée est de 1.3 mg/m² administrée par voie intraveineuse directe, aux jours 1, 4, 8 et 11, suivis de 10 jours de pause (cycles de 21 jours).

2.3.2. Etudes ayant permis la mise sur le marché en rechute

Le protocole thérapeutique de phase II SUMMIT (Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Inhibition Therapy) a inclus 202 patients porteurs de MM en rechute ou réfractaires, qui recevaient du bortézomib en monothérapie. Chez les patients répondeurs, on pouvait associer de la dexaméthasone (20 mg) les jours précédant et suivant les injections du bortézomib. Le taux de réponse globale était de 27 %. La survie médiane était de 16 mois et la durée médiane de réponse était de 12 mois [94].

Le deuxième protocole de phase II étudiant le bortézomib en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaires a été nommé CREST (Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of relapsing multiple myeloma) [95]. Deux doses, l'une de 1 mg/m² et l'autre de 1.3 mg/m² étaient évaluées chez 54 patients. Les taux de réponse globale étaient respectivement de 33 % et de 50 %. En association avec la dexaméthasone, les taux de réponse étaient encore supérieurs, respectivement de 44 % et de 62 %.

C'est à partir de ces données qu'a été créé le protocole de phase III APEX (Assessment of Proteasome inhibition for EXtending Remissions) [96]. Cette étude comprenait 669 patients en rechute ou réfractaires, randomisés pour recevoir soit du bortézomib, soit des hautes doses de dexaméthasone. Le bortézomib était supérieur en termes de réponse globale (38 % contre 18 %), de délai avant progression (6 mois contre 3 mois), et de survie à 1 an (80% contre 66 %). Par ailleurs, le traitement par bortézomib semblait gommer l'impact pronostique délétère du statut « délétion du chromosome 13 ».

Les associations sont d'autant plus justifiées que le bortézomib sensibiliserait les cellules tumorales aux autres chimiothérapies, du fait de son mécanisme d'action [97].

A titre d'exemple, il a été utilisé avec la doxorubicine liposomale dans une étude de phase I s'adressant à des patients atteints d'hémopathies avancées [98]. Le taux de réponse globale chez 22 patients porteurs de myélome était de 73 %. Treize de ces patients avaient reçu une anthracycline antérieurement : 8 avaient été répondeurs. Un protocole de phase III a été construit à partir de ces résultats, comparant le bortézomib seul à l'association avec la doxorubicine liposomale, chez 646 patients réfractaires ou en rechute [99]. Les résultats étaient en faveur du bras de traitement comportant une anthracycline, avec un délai médian jusqu'à la progression de 9,3 mois contre 6,5 mois, ainsi qu'un bénéfice en termes de survie globale. Il est à noter qu'il n'y avait pas plus de toxicité cardiaque constatée dans le bras comprenant une anthracycline.

L'utilisation concomitante du melphalan a été réalisée dans un essai de phase I/II chez 35 patients en rechute ou réfractaires avec des escalades de doses pour les deux molécules. Le taux de réponse globale était de 47 %, comprenant des patients déjà traités par melphalan. La survie sans progression globale était de 8 mois [100].

2.3.3. Effets secondaires

Les effets secondaires décrits sont une thrombopénie, une asthénie (dans 65 % des cas), des troubles digestifs à type de nausées, diarrhées, constipation (dans 64 % des cas), une neuropathie périphérique et une neutropénie. La toxicité est plus fréquente chez les sujets très âgés (âge supérieur à 75 ans). Néanmoins la toxicité ne semble pas cumulative et diminuerait après le troisième cycle, du fait d'une amélioration de l'état général en lien avec un meilleur contrôle de la pathologie.

Aucune prophylaxie anti-infectieuse n'est recommandée mais en raison du taux important de réactivation zostérienne, un traitement prophylactique par aciclovir peut être discuté.

La thrombopénie, transitoire, survient dans 43 % des cas. Elle est due à un blocage des progéniteurs mégacaryocytaires, sans destruction. Elle est réversible à l'arrêt du traitement mais nécessite parfois des adaptations de doses.

La neuropathie périphérique concerne 37 % des patients. Elle est sensitive essentiellement, caractérisée par des douleurs, des paresthésies, des dysesthésies à type de brûlure. Une détection précoce par électromyogramme est la norme avant de débiter tout traitement par bortézomib, d'autant plus que les patients ont souvent reçu auparavant d'autres produits neurotoxiques tels que le thalidomide et la vincristine. Des réductions de doses doivent être effectuées dès l'apparition des premiers signes. Cette neuropathie est souvent régressive à l'arrêt du traitement mais il peut persister des signes invalidants nécessitant des traitements antalgiques de support.

L'un des avantages majeurs du bortézomib est son utilisation possible en cas d'insuffisance rénale, sans modification de doses [101], y compris chez les patients dialysés.

Enfin, le bortézomib doit être utilisé avec prudence chez les patients aux antécédents de syncope, en raison des risques d'hypotension, en particulier lors d'un épisode de déshydratation.

3. Traitement de première ligne

3.1. Sujets jeunes

Le gain de survie constaté dans cette tranche d'âge est expliqué par une modification des schémas thérapeutiques et par l'apparition de nouveaux médicaments depuis 10 ans. L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été développée depuis les années 90 chez les patients de moins de 65 ans [102, 103]. A la rechute, les possibilités thérapeutiques étaient très limitées jusqu'à l'utilisation dans cette indication du thalidomide, à partir de la fin des années 90 [76], qui est désormais un standard à la rechute chez les sujets jeunes. Actuellement, les nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide et bortézomib) sont utilisées dans le cadre de protocoles thérapeutiques, seules ou en association, soit à l'induction avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, soit en consolidation après l'autogreffe, soit à la rechute. Enfin, des molécules innovantes, comme les inhibiteurs de *FGFR3*, issues d'une meilleure compréhension de la physiopathologie du myélome, sont en cours de développement [104].

3.1.1. Le traitement d'induction

Cette appellation englobe le traitement de réduction tumorale avant intensification thérapeutique et l'autogreffe en elle-même.

a. Traitement initial de réduction tumorale

En première ligne, les protocoles thérapeutiques actuels cherchent à optimiser les réponses obtenues avant intensification thérapeutique, en augmentant les taux de rémission complète (RC) et de très bonne réponse partielle (TBRP). Il semble en effet exister une corrélation entre l'obtention d'une RC ou d'une TBRP avant la greffe et les durées de survie sans progression et de survie globale. Ceci a été montré dans les protocoles de l'IFM 90 [102, 103, 105-107] : les patients en RC ou en TBRP avant l'autogreffe avaient une survie globale plus longue que ceux n'ayant obtenu qu'une réponse partielle (RP). Une méta-analyse plaide également pour cette hypothèse [108]. De façon générale, on recherche toujours à obtenir une durée sans rechute (avec ses risques de douleurs, complications osseuses, rénales et métaboliques) la plus longue possible. Ceci est d'autant plus important que la pathologie reste incurable.

Le standard pour la population jeune en France a longtemps été l'association dite VAD (Vincristine 0,4 mg/24h en continu, Doxorubicine 9 mg/m²/24h en continu, Dexaméthasone 40 mg par jour, le tout pendant 4 jours), à raison de 3 à 4 cycles de chimiothérapie avec un intervalle de 28 jours entre chaque cure [109]. Ce schéma thérapeutique permettait l'obtention de 10 % de RC. Lorsqu'il était suivi d'une intensification thérapeutique, il était obtenu entre 20 et 40 % de rémission complète et de 40 à 55 % de très bonne réponse (associant RC et TBRP). Avec l'avènement des nouvelles molécules et après de nombreuses études comparatives menées en Europe et aux Etats-Unis notamment, le VAD est quasiment abandonné à l'heure actuelle [110].

a.1. Les associations comprenant du bortézomib

Les premiers résultats du protocole IFM 2005-01 ont été présentés en 2007 [184]. Cette étude de phase III a inclus 482 patients en première ligne thérapeutique et comparait l'association Velcade®-Dexaméthasone (VD), à raison de 4 cycles de 21 jours, et le classique VAD (4 cycles de 28 jours). Le schéma VD permettait l'obtention d'un taux de RC+TBRP de

47 % contre 19 % pour le VAD : ce résultat se confirmait après autogreffe (respectivement 62 % contre 42 % de RC + TBRP). Le profil de toxicité semble peu différent entre les deux groupes, en dehors du taux de neuropathie grade 2-3 qui était significativement supérieur dans le bras VD.

Trois études de phase II avaient précédé cette étude randomisée et montraient déjà des résultats prometteurs [111-113].

En association avec la Doxorubicine, l'association bortézomib et dexaméthasone a été testée sur une petite série de 21 patients. 95 % des patients obtenaient au moins une réponse partielle et 24 % une réponse complète. La collecte était en général possible (dans 95 % des cas). En intention de traitement, le taux de réponse complète était de 57 %, de très bonne réponse partielle de 24 % et de réponse partielle de 14 %. L'effectif était limité, mais l'association était réalisable [114].

a.2. Les associations comprenant du thalidomide

L'équipe de Cavo a comparé l'association Thalidomide-Dexaméthasone (TD) au VAD en première ligne avant autogreffe chez les patients jeunes dans une étude rétrospective comprenant 200 patients [115]. Le thalidomide était administré à une posologie de 100 à 200 mg par jour. Le taux de réponse globale était respectivement de 76 % contre 52 % ($P < 0.001$). En revanche, on ne sait pas si ces bons résultats avant la greffe se pérennisent après la greffe en termes de survie sans maladie et de survie globale. Il y avait plus de thrombose veineuse profonde dans le bras TD (15 %) mais plus de toxicité granuleuse dans le bras VAD (12 %). Il faut noter qu'initialement, il n'y avait pas de prophylaxie anti-thrombotique mais qu'au vu des premiers profils de toxicité décrits, une prévention par warfarine a été administrée. Enfin, les possibilités de collecte de cellules souches en vue de l'autogreffe n'étaient pas altérées avec le thalidomide, ce produit étant peu myélotoxique.

La deuxième étude comparant une association TD à du VAD [185], ne permettait pas d'obtenir des taux satisfaisants de rémission complète avant autogreffe (moins de 10 % en moyenne). Cette étude s'intéressait également aux taux de réponse après autogreffe : il n'y avait pas de différence entre les deux groupes à cause de l'apport majeur du melphalan à hautes doses. L'association TD apporte peu de bénéfices par rapport aux anciens traitements en raison du taux important de thromboses veineuses profondes (TVP).

Si on ajoute de la cyclophosphamide ou de la doxorubicine à l'association TD, on augmente plus nettement les taux de rémission complète et de très bonne réponse partielle, avant et après autogreffe.

a.3. Les associations comprenant du lénalidomide

Il y a peu d'études sur le sujet. Lacy a traité 34 patients avec du lénalidomide et de la dexaméthasone : le taux de réponse globale était de 91 %. Les taux de rémission complète et de très bonne réponse partielle étaient de 56 %. Seuls 13 patients recevaient une autogreffe dans cette petite série et l'autogreffe était laissée au choix du patient. De plus, il n'y avait pas de bras contrôle [116].

Néanmoins, le lénalidomide provoquant une myélotoxicité, il est suspecté de diminuer les possibilités de collecte de cellules souches périphériques en vue d'une autogreffe, notamment avec du G-CSF seul [117-119].

a.4. Les associations de plusieurs nouvelles molécules

L'avenir est sans doute à la combinaison de ces différentes molécules.

L'équipe de Cavo a étudié 256 patients traités soit par TD, soit par Velcade®-Thalidomide-Dexaméthasone (VTD) avant autogreffe. Le taux de RC + TBRP était supérieur, avant autogreffe (27 % pour le TD, 60 % pour VTD) et après autogreffe (54 % pour le bras TD contre 77 % pour le VTD) [186].

De nombreuses études sont sur le point de débiter pour comparer ces différentes combinaisons.

b. L'intensification thérapeutique avec support par transfusion de cellules souches hématopoïétiques autologues

Ce traitement est utilisé depuis les années 90 chez les sujets jeunes, initialement chez les patients de moins de 45 ans, puis progressivement étendue chez les moins de 65 ans. La première étude prospective montrant l'intérêt de cette stratégie thérapeutique dans le cadre d'une analyse prospective a été publiée par Michel Attal en 1996 [102] (*figure 6*). Le protocole IFM 90 proposait le schéma thérapeutique suivant à 200 patients : une polychimiothérapie conventionnelle, comprenant une anthracycline, de la carmustine, du

melphalan, de la vincristine, de la cyclophosphamide et une corticothérapie associés à de l'interféron alpha pour un total de 18 cycles ou la même polychimiothérapie à raison de 4 à 6 cycles, suivie d'une intensification thérapeutique par melphalan 140 mg/m² et d'une irradiation corporelle totale (ICT) à la dose de 8 grays avec un support par réinjection de cellules souches périphériques autologues. Il a été démontré une supériorité en termes de taux de réponse (81 % contre 57 % avec seulement 5 % de réponse complète dans le bras chimiothérapie conventionnelle), de survie sans évènement (28 % contre 10 %) et de survie globale à 5 ans (52 % contre 12 %), en faveur du bras autogreffe. Les hématologues britanniques ont confirmé ces résultats dans une plus vaste étude publiée en 2003 [105].

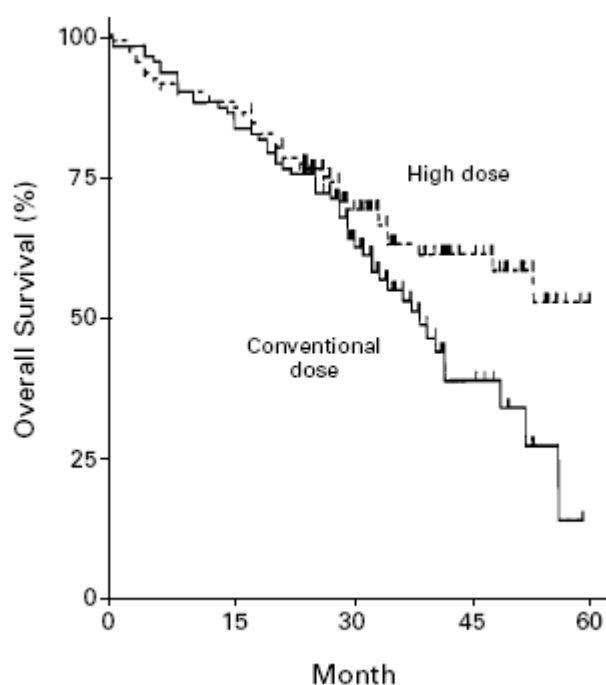


Figure 6 : Survie globale des patients traités par chimiothérapie conventionnelle et intensification thérapeutique. Extrait de Attal et al., 1996.

Le conditionnement considéré comme optimal consiste en une chimiothérapie par melphalan, à la dose de 200 mg/m². L'association du melphalan 140 mg/m² à une ICT à la dose de 8 grays a été comparée au melphalan 200 mg/m² dans le cadre du Protocole IFM 9502 [120] : la toxicité hématologique était supérieure chez les patients recevant une ICT. La durée de survie sans évènement était similaire mais la survie médiane à 45 mois était de 65,8 % dans le bras melphalan seul contre 45,5 % dans le bras ICT + melphalan. L'association du melphalan au busulfan n'apportait pas plus de bénéfices en termes de survie globale et la durée d'hospitalisation était en défaveur du bras avec busulfan [121].

Le principe d'une double intensification thérapeutique a également été étudié. L'étude a été rapportée par Michel Attal en 2003 [103]. 399 patients de moins de 60 ans étaient inclus : ils recevaient une autogreffe ou 2 autogreffes, après randomisation. Le taux de survie sans événement à 7 ans était de 20 % dans le groupe « deux autogreffes » contre 10 % dans le bras « une autogreffe » ($P = 0.03$) et le taux de survie globale à 7 ans était respectivement de 42 % contre 21 %. ($P = 0.01$). Les patients qui n'avaient pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle dans les 3 mois suivant la première autogreffe profitaient plus d'une seconde autogreffe (11 % de survie dans le groupe « une autogreffe » contre 43 % de survie dans le bras « deux autogreffes » pour les patients en RP ou moins à l'issue de la première intensification ($P < 0,001$).

Une étude italienne [106] confirme ce résultat : 321 patients recevaient de façon randomisée une autogreffe par melphalan 200 mg/m² ou deux autogreffes comprenant d'abord un conditionnement par melphalan 200 mg/m² puis du melphalan 120 mg/m² et du busulfan à 12 mg/kg, 3 à 6 mois plus tard. La double autogreffe était supérieure en termes de taux de réponse complète, de survie sans rechute, de survie sans événement mais n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale. Les bénéfices étaient, là encore, d'autant plus nets que les patients n'avaient pas atteint une très bonne réponse partielle après la première intensification thérapeutique.

Une troisième étude [122] confirmait la supériorité de l'approche par double autogreffe en survie sans progression.

3.1.2. Le traitement d'entretien

L'utilisation du thalidomide en entretien a été étudiée dans quatre protocoles publiés : l'IFM 99-02 (Annexe B) [123], un protocole thérapeutique tunisien dont les résultats sont aujourd'hui contestés [124], et deux essais, l'un américain [125], l'autre australien [126].

L'essai français [123] proposait de comparer, 2 mois après un schéma d'induction comprenant 4 cures de VAD suivies d'une autogreffe, une option thérapeutique ne comprenant pas de traitement de maintenance (Bras A) contre un traitement de maintenance par pamidronate (Bras B) ou par pamidronate et thalidomide (Bras C). Dans cet essai, 597 patients étaient inclus : ils avaient moins de 65 ans. Les taux de RC + TBRP étaient respectivement pour chacune des options thérapeutiques de 55 %, 57 % et 67 % ($P = 0.03$)

(Figure 7a). Les survies sans progression à 3 ans étaient respectivement de 36 %, 37 % et 52 % ($P < 0.009$) (Figure 7b). Les survies globales à 4 ans étaient respectivement de 77 %, 74 % et 87 % ($P < 0.04$). Les évènements osseux étaient en nombre identique dans chacun des groupes.

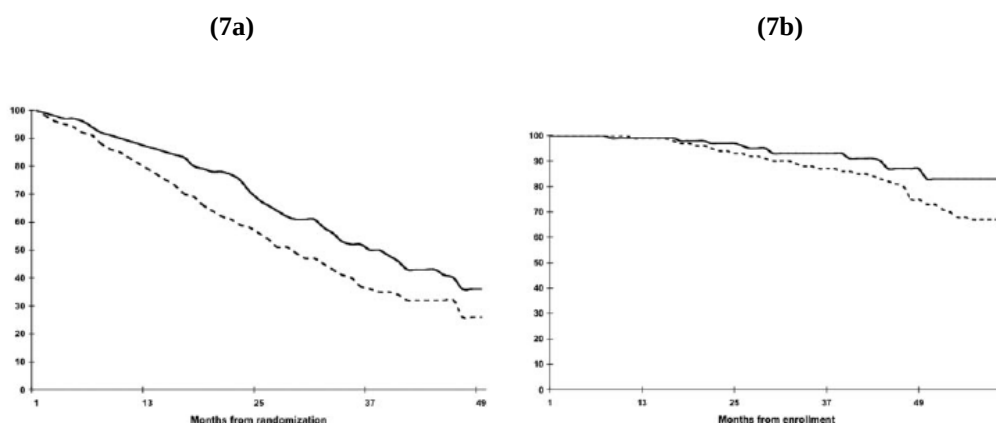


Figure 7 : Influence sur la survie globale et sur la survie sans évènement d'un traitement d'entretien par thalidomide après intensification thérapeutique. (7a) Survie sans évènement des patients ayant reçu un traitement d'entretien par thalidomide après intensification thérapeutique -ligne pleine- et de ceux n'en ayant pas reçu -ligne en pointillé. (7b) Survie globale des patients ayant reçu un traitement d'entretien par thalidomide après intensification thérapeutique -ligne pleine- et de ceux n'en ayant pas reçu -ligne en pointillé. D'après Attal et al., 2006.

L'étude réalisée par les australiens et les néo zélandais confirme ces résultats [126]. Après une induction comprenant un traitement de réduction tumorale laissé au choix des centres et une autogreffe, 129 patients ont reçu un traitement d'entretien par prednisolone seule et 114 recevaient, en plus de la corticothérapie au long cours, du thalidomide pendant un an à la posologie de 100 mg/jour (augmentée à 200 mg/jour en cas de tolérance correcte après 14 jours de traitement). Après un suivi médian de 3 ans, les survies sans progression étaient de 23 % dans le groupe « corticoïdes seuls », contre 42 % dans celui recevant du thalidomide. Les survies globales étaient respectivement de 75 % et de 86 %. Ces résultats étaient indépendants de la qualité de la réponse après l'autogreffe mais aussi du taux de bêta 2-microglobuline ($\beta 2m$) avant greffe. Les complications neurologiques étaient plus fréquentes dans le groupe recevant du thalidomide, mais le nombre d'évènements thromboemboliques était similaire. Il n'y avait pas de prophylaxies anti-infectieuses ou des évènements thromboemboliques. Les auteurs concluaient que le traitement d'entretien était réalisable sans excès d'effets indésirables et qu'il prolongeait la survie globale et la survie sans maladie sans impact sur les résultats des traitements des rechutes ultérieures.

L'étude américaine [125] a pris en compte 668 patients qui recevaient une double autogreffe avec du melphalan à hautes doses. 323 patients ont reçu du thalidomide en entretien, 345 n'en recevaient pas. Avec un suivi médian de 42 mois, le groupe ayant reçu un traitement d'entretien avait un taux de réponse complète de 62 % contre 43 % pour le groupe n'en ayant pas reçu ($P < 0.001$). Les survies sans évènement à 5 ans étaient de 56 % contre 44 % ($P = 0.01$). La survie globale à 5 ans était de 65 % dans les deux groupes. Par contre, la survie médiane après progression était nettement plus courte dans le bras entretien que sans entretien (1.1 an contre 2.7 ans). Il y avait plus de neuropathies et de thromboses veineuses profondes dans le bras entretien. Au final, dans cette étude, l'entretien par thalidomide permettait une augmentation de la survie sans évènement et une progression du taux de réponse globale sans augmenter la survie globale du fait de complications plus fréquentes et surtout d'une durée de survie après rechute plus courte dans le bras entretien.

Le lénalidomide en entretien est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un protocole français : l'IFM 2005-02. Le bortézomib est également en cours d'évaluation, mais il n'existe pas de données publiées avec un recul suffisant pour conclure à un bénéfice de ces traitements d'entretien.

3.1.3. L'allogreffe

Chez les sujets de moins de 45 ans, il semblait licite de proposer une intensification thérapeutique avec allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les conditionnements standards sont grevés d'une mortalité telle (mortalité liée au traitement estimée à 40 %) qu'ils ne sont plus recommandés. Le développement des conditionnements atténués a permis d'espérer que les sujets âgés de 45 à 60 ans puissent également bénéficier de cette approche. Les deux protocoles publiés comparant l'autogreffe et l'allogreffe à conditionnement atténué de façon prospective donnent des résultats discordants. La place de la mini-allogreffe reste donc très controversée, en première ligne comme en rechute [127].

Le premier protocole, de mise en œuvre française [128], a comparé un traitement par double autogreffe à une séquence autogreffe-miniallogreffe en cas de donneurs HLA-identiques disponibles, chez les patients porteurs de deux facteurs de mauvais pronostic au diagnostic : délétion du chromosome 13 et augmentation du taux sérique de β_2m (supérieur à 3 mg/L). Les deux protocoles comprenaient une phase commune d'induction de la réponse,

composée d'une polychimiothérapie par VAD suivie d'une autogreffe conditionnée par melphalan 200 mg/m². Les patients ayant ensuite un donneur HLA-identique identifié recevaient une allogreffe à conditionnement atténué comprenant du busulfan (2 mg/kg/jour pendant 2 jours, par voie orale), de la fludarabine (25 mg/m² par jour pendant 5 jours) et du sérum anti-lymphocytaire (2,5 mg/kg sur 12 heures pendant 5 jours) (protocole 99-03, Annexe C). Ceux qui n'avaient pas de donneurs compatibles recevaient une deuxième autogreffe conditionnée par melphalan 220 mg/m² et dexaméthasone à la dose de 160 mg, puis étaient randomisés avec ou sans anticorps monoclonal anti-IL-6 en entretien (protocole 99-04, Annexe D). 284 patients ont participé aux deux études, 65 dans le protocole 99-03, et 219 dans le 99-04. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter. Les survies globales médianes n'étaient pas différentes entre les deux études (35 mois dans l'IFM 99-03 contre 41 mois dans l'IFM 99-04, $P = \text{NS}$) (*Figure 9*). Les survies médianes sans évènement n'étaient pas différentes non plus (25 mois contre 30 mois, $P = \text{NS}$) (*Figure 8*). Dans le groupe autogreffe-mini allogreffe, il était décrit 8,7 % de réaction du greffon contre l'hôte de grade IV et 23,9 % de grade II, III et IV (Annexe G). La mortalité au jour 100 dans ce groupe était de 10,7 %. Chez les patients ayant effectivement reçu le traitement complet, il y avait une tendance à une survie globale médiane supérieure, mais cela n'était pas significatif. La conclusion de l'article était que la combinaison autogreffe-mini allogreffe n'était pas supérieure à la combinaison double autogreffe.

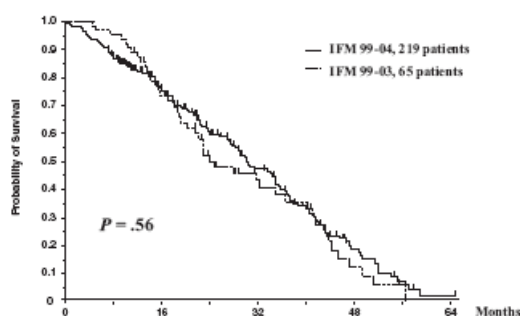


Figure 8 : Comparaison des survies sans évènement des patients traités dans les protocoles IFM 99-03 et 99-04. Extrait de Garban et al., 2006.

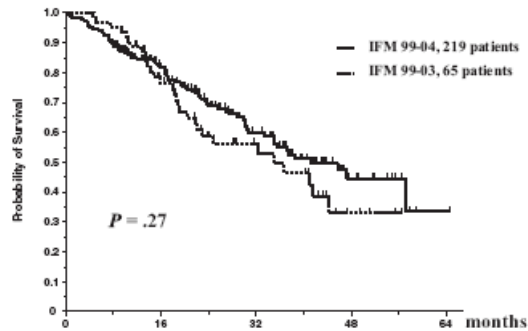


Figure 9 : Comparaison des survies globales des patients traités dans les protocoles IFM 99-03 et 99-04. Extrait de Garban et al., 2006.

Le deuxième protocole, mis en place par une équipe italienne, a inclus 162 patients de moins de 65 ans en première ligne thérapeutique [129]. Le traitement d'induction comprenait une chimiothérapie avec plusieurs cycles de VAD suivie d'une autogreffe conditionnée par melphalan à doses myéloablatives. 80 patients avaient un donneur HLA identique : ils recevaient une allogreffe à conditionnement atténué comportant une ICT à la dose de 2 grays. 82 patients n'avaient pas de donneur compatible et recevaient un conditionnement myéloablatif supplémentaire comprenant du melphalan. Après un suivi médian de 45 mois, la survie globale médiane et la survie sans évènement étaient supérieures dans le groupe autogreffe-mini allogreffe par rapport au groupe double autogreffe (survie globale : 80 mois contre 54 mois, $P = 0,01$; survie sans évènement : 35 mois contre 29 mois, $P = 0,02$). La mortalité liée au traitement n'était pas différente entre les deux groupes, mais la mortalité liée aux rechutes était supérieure dans le bras double autogreffe (43 % contre 7 %). Il y avait 4 % de réaction du greffon contre l'hôte grade IV et au total, 43% de réaction du greffon contre l'hôte grades II, III et IV. La conclusion était que la séquence autogreffe puis mini allogreffe était réalisable et supérieure en termes de survie globale et sans progression.

La différence de résultats entre les deux études tenait principalement au profil pronostique des patients inclus : l'étude de Garban n'incluait que des patients avec deux facteurs de mauvais pronostic tandis que l'étude italienne incluait aussi des patients de risques intermédiaires et favorables. Le nombre de patients inclus était inférieur dans l'étude française. Les conditionnements avant allogreffe étaient différents : l'immunosuppression était supérieure dans l'étude de Garban, du fait notamment de l'utilisation du sérum anti-lymphocytaire, ce qui a pu contribuer à une diminution de l'effet du greffon contre la maladie.

3.1.4. Traitements adaptés aux facteurs pronostiques, cytogénétiques et biologiques du diagnostic

Dans les protocoles mis en place par l'IFM depuis quelques années, les patients ont été sélectionnés en fonction de leurs facteurs de risques initiaux : les résultats cytogénétiques, en particulier la présence ou non d'une délétion du chromosome 13, et l'augmentation du taux sérique de $\beta 2m$ au diagnostic ont notamment été utilisés dans les protocoles 99-04 et 99-03, [128]. La démarche d'une stratification thérapeutique selon la gravité en fonction de la cytogénétique initiale est donc considérée comme intéressante par les cliniciens. La recherche de nouveaux facteurs pronostiques s'intègre dans ce courant, afin de personnaliser les traitements, et de s'adapter à l'hétérogénéité pronostique des patients. D'autres équipes de recherche s'intéressent aux capacités de réponse aux nouvelles molécules en fonction de la cytogénétique initiale [130].

3.1.5. Stratégie thérapeutique adaptée aux patients très jeunes

De façon générale, il n'existe pas de projet thérapeutique différent pour les patients très jeunes (dont l'âge pourrait être fixé à moins de 45 ans, barrière ancienne de l'éligibilité à une allogreffe pleine) par rapport aux patients âgés de 45 à 65 ans. Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer ce fait. Le nombre de ces patients très jeunes est limité et les différences statistiques sont donc difficiles à mettre en évidence. D'autre part, les particularités pronostiques de ce groupe d'âge n'ont pas clairement été mises en valeur par les différentes études s'intéressant au sujet. Enfin, la controverse concernant l'intérêt de l'allogreffe, qui pourrait concerner plus spécifiquement ce groupe d'âge, ne permet pas d'appliquer un tel traitement de façon systématique en première ligne, au vu des deux études publiées [127].

3.2. Sujets âgés

On entend par sujets âgés les patients non éligibles pour les intensifications thérapeutiques : par convention et à la suite d'études publiées, la limite d'âge a été placée à 65 ans.

3.2.1. Melphalan-Prednisone-Thalidomide

Depuis les années 60, le traitement de référence des sujets âgés était le protocole associant le melphalan oral et la prednisone (MP) [131]. Il permettait l'obtention de moins de 5 % de RC. Le thalidomide associé au protocole MP est devenu depuis 2006 le nouveau standard en première ligne dans cette tranche d'âge, au vu des résultats obtenus dans deux études randomisées comparant MP à MP et thalidomide (MPT) [132, 133] (*Figure 10*). Ces deux études montraient un avantage en termes de taux de réponse globale, de taux de rémission complète et très bonne réponse partielle, et de survie sans évènement. Seule l'étude française mettait en évidence une augmentation de la survie globale dans cette population avec le MPT. Chez les sujets très âgés (plus de 75 ans), il a été montré que l'association MPT était également supérieure au MP [134].

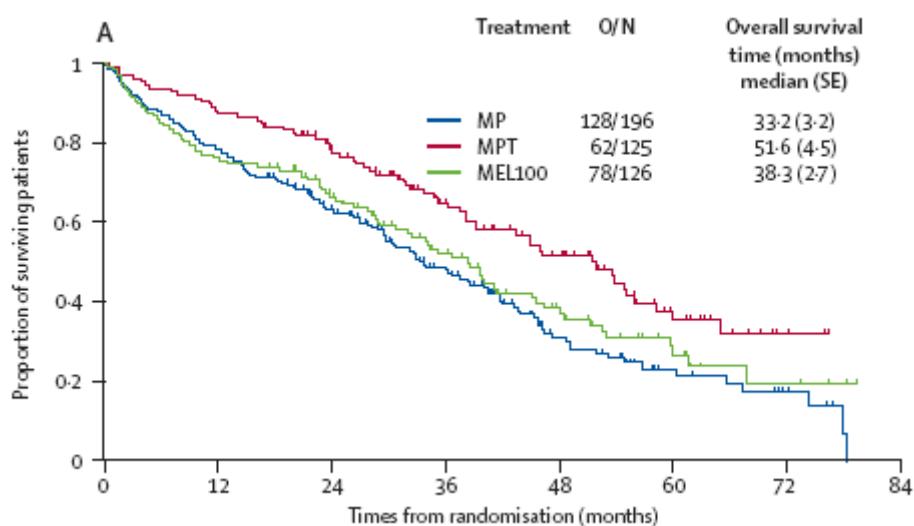


Figure 10 : Comparaisons des survies globales des patients de plus de 65 ans ayant reçu les schémas Melphalan-Prednisone (MP) (courbe bleue), Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) (courbe rouge) et intensification par Melphalan 100 mg/m² (MEL100) (courbe verte). Extrait de Facon et al., 2007.

Le bortézomib, le melphalan et la prednisone ont été associés dans une étude espagnole de phase III dans cette tranche d'âge, montrant une supériorité en termes de taux de très bonne réponse (45 % contre 10 %), avec un suivi insuffisant pour l'instant mais une tendance à une augmentation des survies sans évènement et globale [187].

Le lénalidomide est en cours d'évaluation dans cette population, avec des résultats encourageants.

3.2.2. Questions posées par les résultats des nouvelles molécules chez les sujets âgés

Devant les résultats obtenus chez les sujets âgés grâce aux molécules innovantes seules, sans intensification thérapeutique et avec une toxicité et des contraintes moindres, l'intérêt de l'autogreffe en première ligne chez les patients de moins de 65 ans peut être discuté. En comparant les chiffres bruts, la réponse reste en faveur de l'autogreffe en termes de taux de réponse et en termes de survie sans progression, même si cela est moins net, en particulier chez les patients ne recevant qu'une seule autogreffe. Des études comparatives et prospectives sont nécessaires pour mettre en concurrence l'intensification thérapeutique et les nouvelles molécules. Parallèlement, la recherche constante du meilleur taux de réponse pour obtenir la plus longue durée de survie sans progression oriente vers une utilisation concomitante plutôt qu'opposée de ces techniques [107, 135].

E. Les outils pronostiques actuels

1. Pronostic global du myélome

La médiane de survie a significativement augmenté : elle est passée de 30 mois à 45 mois au cours de la dernière décennie dans le cadre d'une étude épidémiologique comprenant 2981 patients de tous âges dont le diagnostic avait été porté entre 1971 et 2006. Cette amélioration est significative au moment du diagnostic mais également à la rechute [136]. La progression est plus nette chez les patients de moins de 60 ans : le groupe d'âge des moins de 50 ans est passé d'une survie médiane de 4 ans en 1990-1992 à environ 7 ans en 2002-2004. Le groupe d'âge des 50-59 ans a une survie à 10 ans de 17,2 % en 1990 contre 28,6 % en 2000. Il y a une tendance à l'augmentation de la survie, non significative, chez les 60-69 ans et pas de réelle amélioration chez les plus de 70 ans, en raison des co-morbidités associées et de leur faible taux d'inclusion dans les essais cliniques [137].

2. La classification de DURIE et SALMON

La première classification pronostique largement utilisée est celle de Durie et Salmon créée en 1975 [138]. Elle se décompose ainsi :

- Stade I : myélome de faible masse tumorale : **tous** les critères suivants :
 - Hémoglobine > 10 g/L
 - Calcémie < 3 mmol/L
 - Absence de lésion osseuse ou un seul plasmocytome osseux
 - Taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L ou protéine de Bence Jones urinaire < 4 g/24h
- Stade II : masse tumorale intermédiaire, ni stade I, ni stade III
- Stade III : myélome de forte masse tumorale : **un seul** des critères suivants :
 - Hémoglobine < 8.5 g/L
 - Calcémie > 3 mmol/L
 - Lésions osseuses multiples (plus de 3)
 - Taux d'immunoglobuline monoclonale : IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L ou protéinurie monoclonale > 12 g/24h

Il existe une sous classification en fonction de l'atteinte rénale :

- Stade A : fonction rénale conservée (< 20 mg/L)
- Stade B : Insuffisance rénale (> 20 mg/L)

Cette classification permet de déterminer des taux de survie globale en fonction de chaque stade :

- Stade I : survie médiane de 60 mois
- Stade II : survie médiane de 41 mois
- Stade III : survie médiane inférieure à 23 mois

3. L'International Staging System (ISS)

L'impact pronostique du taux de $\beta 2m$ [139, 140] a ensuite été décrit. Dans l'étude princeps de Bataille, 147 patients étaient inclus de façon prospective, de 1976 à 1983. La survie globale était évaluée et corrélée statistiquement avec différents facteurs biologiques : le taux de $\beta 2m$, l'albuminémie, la créatinémie, la calcémie, l'uricémie et le pourcentage de

plasmocytes tumoraux médullaires. Le taux de $\beta 2m$ sérique était la variable la mieux corrélée au pronostic. L'albuminémie était le seul paramètre permettant d'augmenter le caractère prédictif du taux de $\beta 2m$ sur la survie. Les taux de 6 $\mu g/mL$ pour la $\beta 2m$ et de 30 g/L pour l'albumine étaient considérés comme les limites les plus significatives. Une classification utilisant déjà les deux facteurs pronostiques avait été proposée :

- Stade I : faible risque : $\beta 2m < 6 \mu g/mL$ et albuminémie $> 30 g/L$
- Stade II : risque intermédiaire : $\beta 2m >$ ou égal à 6 mais albuminémie $> 30 g/L$
- Stade III : albuminémie $<$ ou égale à 30 g/L

Les survies globales médianes étaient respectivement de 55 mois, 19 mois et 4 mois pour les stades I, II et III.

C'est notamment à partir de cette étude que fut créé le score pronostique le plus utilisé actuellement : l'**International Staging System (ISS)**. Ce score divise les patients en trois groupes pronostiques selon le taux de $\beta 2m$ et l'albuminémie mesurés au diagnostic [141]. L'étude a été menée à partir d'une cohorte de 11 171 patients, issus de 17 centres d'hématologie et traités dans divers protocoles. Elle sépare les patients en trois stades :

- Stade I : $\beta 2m < 3,5 mg/L$ et albuminémie $>$ ou égale à 35 g/L
- Stade II : ni stade III, ni stade I. 2 catégories peuvent être individualisées : ceux qui ont une $\beta 2m$ sérique $< 3,5 mg/L$ et une albuminémie $< 35 g/L$, ceux qui ont une $\beta 2m$ sérique entre 3,5 et 5,5 mg/L quel que soit le taux d'albuminémie.
- Stade III : $\beta 2m >$ ou égale à 5,5 mg/L.

Les survies globales médianes sont les suivantes :

- Stade I : 62 mois
- Stade II : 44 mois
- Stade III : 29 mois

La simplicité de ce score permet une comparaison entre les différentes cohortes de patients sur le plan international. Néanmoins, il reste trop imprécis, notamment au sein du stade III, de mauvais pronostic, qui est très hétérogène. En cas d'insuffisance rénale, les patients passent immédiatement en stade III, du fait de l'augmentation systématique de

la $\beta 2m$, introduisant un biais. Enfin, les différences pronostiques ne sont pas considérées comme suffisantes pour modifier l'attitude thérapeutique des praticiens.

Le score SWOG (*Southwest oncology group staging system*) [142] prend également en considération les taux de $\beta 2m$ sérique et d'albumine. Il permet la formation de 4 groupes pronostiques :

- Stade I : $\beta 2m < 2,5 \text{ mg/L}$
- Stade II : $2,5 \text{ mg/L} < \beta 2m < 5,5 \text{ mg/L}$
- Stade III : $\beta 2m > \text{ou égale à } 5,5 \text{ mg/L}$ et albuminémie $> \text{ou égale à } 30 \text{ g/L}$
- Stade IV : $\beta 2m > \text{ou égale à } 5,5 \text{ mg/L}$ et albuminémie $< 30 \text{ g/L}$

Le score WSS (Weber Staging Score) n'intègre que le taux de $\beta 2m$ sérique, définissant trois groupes pronostiques semblables à ceux de l'ISS, sauf que l'albuminémie n'est pas prise en compte.

D'autres critères ont été décrits comme pronostiques :

- Le performans status (PS) (Annexe A) essentiellement utilisé pour juger de la faisabilité d'une autogreffe, a aussi un intérêt pronostique
- Le taux de LDH
- Le caractère plasmablastique des plasmocytes tumoraux en cytologie
- La présence de plasmocytes sanguins circulants
- L'âge
- La CRP
- La créatinémie
- Le taux de plaquettes

La majorité de ces critères sont pris en compte dans la décision thérapeutique, mais il manque un score simple d'utilisation au quotidien, intégrant les critères biologiques, cliniques et cytogénétiques. L'idée d'une stratification thérapeutique en fonction de scores pronostiques a été utilisée : pour l'instant, elle rencontre un obstacle sérieux qui est l'incurabilité de la pathologie. En pratique, on pourrait résumer la problématique ainsi : il n'existe pas vraiment de myélomes de faible risque ou de haut risque dans la mesure où tous entraîneront le décès du patient à assez brève échéance. Dans certaines hémopathies curables, les désescalades

thérapeutiques ont pu ainsi être envisagées pour les patients au profil initial très favorable (par exemple, les maladies de hodgkin de faible masse tumorale). Pour le myélome, les progrès thérapeutiques n'ont pas encore permis ce genre de raisonnement. En revanche, chez les patients de très mauvais pronostic, une escalade thérapeutique même grevée d'une mortalité importante, associant les nouvelles molécules et l'allogreffe par exemple, pourrait éventuellement trouver sa place pour obtenir une plus longue durée de survie sans maladie, dans le cadre d'études prospectives.

4. Intérêt pronostique des facteurs cytogénétiques

Les plasmocytes tumoraux présentent chez tous les patients des anomalies chromosomiques complexes, numériques et structurales [143]. Ces données ont été confirmées par l'utilisation des Comparative Genetic Hybridization (CGH) arrays [144, 145]. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude de la cytogénétique. Le caryotype étant peu informatif dans cette pathologie en raison de l'index prolifératif bas des cellules plasmocytaires, et donc de la difficulté à générer des métaphases au sein des clones tumoraux, l'intérêt s'est porté sur la technique par hybridation in situ (Fluorescence In Situ Hybridization : FISH). Ceci a permis de mettre en évidence de nouvelles anomalies cytogénétiques pronostiques.

4.1. La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques les plus fréquentes

4.1.1. Les anomalies du chromosome 13

Les anomalies du chromosome 13 (pour l'essentiel des monosomies) retrouvées chez la moitié des patients en FISH, ont été parmi les premières décrites comme ayant un impact pronostique [55-57, 146, 147]. Dans l'étude française [50], cette délétion n'a pas été retrouvée comme un facteur pronostique indépendant car elle serait liée à des anomalies co-existantes telles que la translocation (4;14) et la délétion du chromosome 17 dont les impacts pronostiques seraient supérieurs à la délétion du chromosome 13.

4.1.2. La translocation t(4;14)

La translocation t(4;14)(p16;q32), spécifique du myélome, mène à la dérégulation, comme nous l'avons vu précédemment, de deux gènes : *MMSET* et *FGFR3*. Le mauvais pronostic lié à cette anomalie a notamment été mis en évidence par l'IFM [50, 148] et d'autres équipes [48, 149-151]. Elle concerne 14 % environ des patients. Récemment, des études ont montré que l'utilisation du bortézomib au diagnostic et à la rechute gommerait le mauvais pronostic lié à la t(4;14) [152].

4.1.3. La translocation t(14;16)

La translocation t(14;16)(q32;q23) implique le gène *MAF*. Il existe peu d'études sur l'impact pronostique de cette anomalie qui semble délétère et touche 5 % des patients [153].

4.1.3. La translocation t(11;14)

La t(11;14) semble de pronostic moins péjoratif au diagnostic que les deux translocations précédentes, en particulier en cas de traitement comprenant une intensification thérapeutique [148, 154]. Mais la survie semble inférieure à la rechute [155].

4.1.4. La délétion du chromosome 17p

La délétion du chromosome 17p est non spécifique, car retrouvée dans de nombreux cancers. 11% des patients atteints de myélome multiple sont porteurs de cette anomalie [50]. Elle pourrait impliquer le gène *TP53*. L'hypothèse d'une implication unique de ce gène est débattue. En revanche, le mauvais pronostic lié à cette délétion est net [50, 156, 157].

4.1.5. Les gains de chromosome 1q

Les gains de chromosome 1q ont été décrits comme étant de mauvais pronostic par un groupe américain [158]. Cette anomalie est présente chez un tiers des patients. Plusieurs équipes ont trouvé des résultats similaires [60]. Deux équipes, la Mayo clinic [59] et l'IFM, ont mis en évidence des résultats moins univoques, nécessitant des études supplémentaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

4.1.6. L'hyperdiploïdie

L'hyperdiploïdie concerne environ 39 % des patients. L'absence d'hyperdiploïdie est un facteur de mauvais pronostic en étude univariée, mais son impact pronostique est écrasé par la t(4;14) et la del17p dans l'étude de l'IFM. L'hyperdiploïdie semble associée à un meilleur pronostic dans quelques études mais ne serait pas un facteur pronostique indépendant dans la mesure où elle est associée à une moindre fréquence de délétion du chromosome 13, du 17p et de t(4;14). L'hypodiploïdie semble conférer un mauvais pronostic [52, 159].

4.2. Les résultats de l'Intergroupe Francophone du Myélome

Une des études majeures à ce sujet a été publiée en 2007 par l'équipe nantaise de cytogénétique du myélome, dans le cadre de protocoles thérapeutiques de l'IFM [50]. Une cohorte de 1064 patients âgés de moins de 65 ans, et inclus dans les protocoles IFM99-02, 99-03 et 99-04, a bénéficié d'une évaluation en FISH pour la délétion du chromosome 13, la translocation t(11;14), la translocation t(4;14), l'hyperdiploïdie, les translocations de *MYC* et la délétion du chromosome 17p.

Les patients étaient traités de façon homogène, avec une stratification selon deux facteurs pronostiques, qui étaient le taux sérique de $\beta 2m$ (limite à 3 mg/L) et la délétion du chromosome 13. Ils recevaient 4 cures de chimiothérapie de type VAD en induction suivies d'une intensification thérapeutique.

Les 780 patients inclus dans l'IFM99-02 avaient moins de deux facteurs de risque (Annexe B).

Le protocole IFM99-03 a inclus 65 patients avec deux facteurs de mauvais pronostic et un donneur HLA-compatible (Annexe C).

Enfin, le protocole IFM99-04 a inclus 219 patients avec deux facteurs de mauvais pronostic, sans donneur HLA-identique familial disponible (Annexe D).

L'analyse descriptive mettait en évidence une incidence de délétion du chromosome 13 de 48 %. Dans la mesure où ce critère comptait pour stratifier l'attitude thérapeutique des patients, c'était la recherche effectuée en priorité au diagnostic et donc la donnée la mieux connue de cette étude. 21 % des échantillons comprenaient une t(11;14)(q13;q32), 14 % avaient une translocation t(4;14)(p16;q32), 39 % une hyperdiploïdie, 13 % un réarrangement

de *myc*, et 11 % une délétion du 17p. Seuls les patients ayant une délétion du chromosome 13, une t(4;14) ou une délétion du 17p avaient une survie sans évènement et une survie globale significativement diminuées par rapport à ceux ne possédant pas l'anomalie.

En analyse multivariée, la valeur pronostique indépendante de la délétion du chromosome 13 n'apparaissait plus comme significative si elle n'était pas associée soit à une t(4;14), soit à une délétion du 17p.

Cette analyse mettait en évidence trois groupes pronostiques. Le groupe de bon pronostic n'a ni délétion 17p, ni t(4;14) et a une $\beta 2m$ basse (survie attendue à 4 ans de 83 %). Le groupe de mauvais pronostic comprend des patients ayant une délétion du 17p ou une t(4;14) associées à un taux de $\beta 2m$ sérique élevé : ces patients ont une survie médiane attendue de 19 mois. Le troisième groupe, comprenant soit une $\beta 2m$ normale et une des 2 anomalies cytogénétiques ou pas d'anomalie cytogénétique et une $\beta 2m$ élevée, est de pronostic intermédiaire. Ce modèle était indépendant du traitement reçu par les patients.

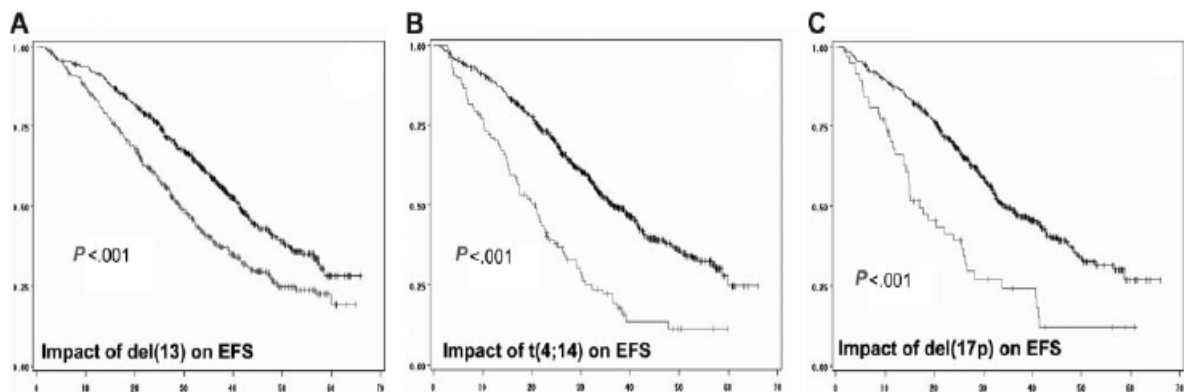


Figure 11: Impact de 3 anomalies cytogénétiques sur la survie sans évènement des patients. A: délétion du chromosome 13, avec courbe inférieure : patients porteurs de la délétion du chromosome 13, B: t(4;14), avec courbe inférieure : patients porteurs d'une t(4;14), C: délétion du 17p, avec courbe inférieure : patients porteurs d'une délétion 17p. Extrait de Avet-Loiseau et al., Blood, 2007.

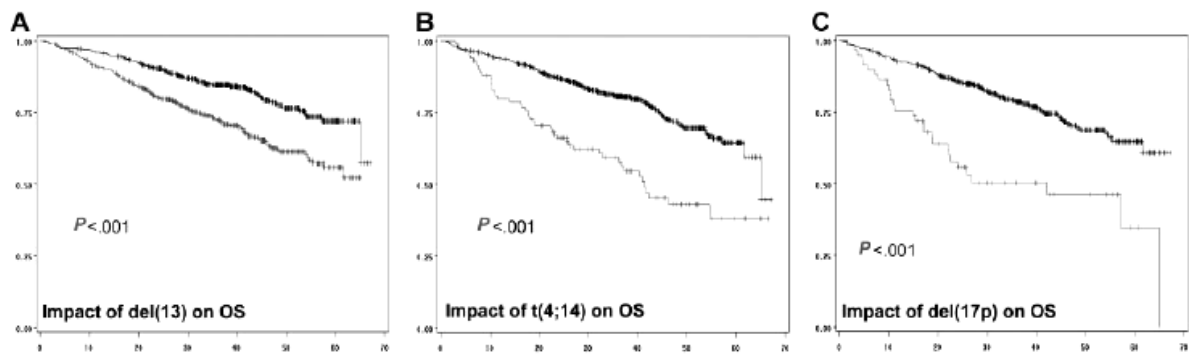


Figure 12: Impact de 3 anomalies cytogénétiques sur la survie globale des patients. A: délétion du chromosome 13 avec courbe inférieure : patients porteurs de la délétion, B: t(4 ;14), avec courbe inférieure : patients porteurs de la translocation, C: délétion du 17p, avec courbe inférieure :patients porteurs de la délétion. Extrait de Avet-Loiseau et al., Blood 2007.

4.3. La classification translocation et cycline D (TC)

Cette classification [160, 161] identifie 8 groupes tumoraux en prenant en compte l'existence d'un des quatre partenaires impliqués dans les réarrangements du gène des IgH (4p16, 11q13, 6p21 et *MAF*), mais aussi l'hyper-expression des cyclines D1, D2 et D3, seule ou associées (groupes D1, D1 et D2, D2), et enfin l'existence de plasmocytes tumoraux n'hyper-exprimant pas les cyclines D1, D2 et D3 (2 % des cas seulement). Elle a été créée à partir des données de profils d'expression génique.

L'avantage de cette classification est sa potentielle application clinique car elle prend en considération un nombre restreint de facteurs qui peuvent être retrouvés par des techniques de routine (FISH). Mais l'absence de groupe « hyperdiploïde » clairement mis en évidence, la prise en compte seulement partielle des anomalies chromosomiques connues dans la littérature et surtout sa signification pronostique peu évidente font qu'elle n'est pas utilisée en pratique clinique.

5. Les nouveaux outils pronostiques

Récemment, l'intérêt des équipes de recherche s'est focalisé sur de nouveaux outils au diagnostic : le profil d'expression génique (GEP) et les SNP/CGH arrays (Single Nucleotide Polymorphism/ Comparative Genomic Hybridization). Ces deux techniques augmentent la

résolution des anciennes techniques et permettent d'avoir une vision plus globale des différentes anomalies, qualitatives et quantitatives, constantes et polymorphes au diagnostic.

Plusieurs types de cancers ont ainsi pu être reclassés en sous-groupes pronostiques différents grâce à l'étude des profils d'expression génique [162, 163]. Dans le myélome, plusieurs modèles d'expression génique ont été proposés : l'un d'eux, développé par une équipe américaine [158] prend en considération 17 gènes, tandis que le modèle français en retient 15 [164]. Ces deux modèles semblent bien corrélés avec le pronostic des patients étudiés mais la difficulté majeure est la sélection des gènes d'intérêt. Le coût de ces techniques peut également freiner la généralisation de leur utilisation.

La technique des SNP-arrays permet une analyse structurale de haute définition par l'étude des anomalies du nombre de copies d'ADN (Acide Désoxyribonucléique) et par la détection des pertes d'hétérozygotie, phénomènes fréquents en tumorigénèse [145]. A l'heure actuelle, seule une région, située en 16q, a été clairement individualisée comme porteuse d'anomalies récurrentes de type pertes d'hétérozygotie avec disomie uniparentale par une équipe britannique [165].

Matériels et méthodes

A. L'Intergroupe Francophone du Myélome

L'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) est une association d'hématologues cliniciens, biologistes et chercheurs, qui mettent en place des protocoles thérapeutiques prospectifs, pour des patients français, suisses et belges. Ceci permet d'étudier d'importantes cohortes de patients et de centraliser l'ensemble des prélèvements au sein du CHU de Nantes dans l'unité cytogénétique du myélome du professeur Avet-Loiseau. Tous les patients inclus dans ces études ont signé un consentement éclairé et ont autorisé les investigateurs des différents protocoles à utiliser leurs prélèvements dans un but de recherche et d'analyses cytogénétiques.

B. Echantillons

Les prélèvements sont conservés au sein d'une tumorothèque. Depuis l'année 2000, le laboratoire de cytogénétique de Nantes a recueilli un total de 8000 prélèvements médullaires de patients français, belges et suisses pris en charge pour un myélome multiple et inclus dans des protocoles thérapeutiques de l'IFM.

La sélection initiale des patients s'est faite à partir de la base de données informatisée mis à jour régulièrement par le professeur Avet-Loiseau, grâce aux courriers envoyés par les différents services référents de chaque patient. Ce fichier comprend l'ensemble des informations disponibles cliniques, biologiques et cytogénétiques. Nous avons sélectionné au sein de cette base de données, les patients :

- de 50 ans et moins
- porteurs d'un myélome symptomatique, selon les critères de CRAB ou d'un myélome stades II ou III de la classification de Durie et Salmon
- dont les prélèvements médullaires du diagnostic étaient encore disponibles, avec une cellularité suffisante pour obtenir un résultat interprétable en FISH (au moins 200 noyaux interphasiques interprétables)

- ayant reçu une intensification thérapeutique avec réinjection de cellules souches périphériques

La plupart des prélèvements médullaires de ces patients avait été analysée au diagnostic au moins pour la délétion du chromosome 13 et comprenait un taux de $\beta 2m$ sérique disponible au diagnostic. La majorité avait bénéficié d'une recherche de translocation t(4;14) en FISH au diagnostic. Peu de recherches de délétions 17p avaient été faites. Le travail technique initial a été de compléter les analyses cytogénétiques manquantes de sorte que les statuts « délétion du chromosome 13 ou non », « délétion du chromosome 17p ou non » et « translocation t(4;14) ou non » soient connus pour le plus grand nombre de patients possibles, rétrospectivement, au moment du diagnostic.

C. Technique de FISH

1. Préparation

Les cellules mononuclées médullaires ont été séparées par centrifugation selon un gradient de densité (Ficoll-Hypaque ; Eurobio, Les Ulis, France). Les plasmocytes tumoraux ont ensuite été sélectionnés par une technique immuno-magnétique : une pureté de 90 % de plasmocytes sur l'ensemble des cellules était exigée. Ce résultat a été obtenu par une sélection CD 138 sur microbilles, associée à une purification magnétique (Miltenyi Biotec, Paris, France). Ces cellules purifiées ont été prioritairement utilisées pour les analyses d'anomalies chromosomiques par technique de FISH grâce à des sondes ADN, spécifiques de chacune des anomalies cytogénétiques suivantes : délétion du chromosome 13 (Abbott, Rungis, France), translocation t(11;14)(q13;q32), translocation t(4;14)(p16;q32) (Abbott, Chicago, IL), réarrangements de *MYC* (sondes maisons, à partir de YAC- Yeast Artificial Chromosome), hyperdiploïdie (sondes spécifiques des chromosomes 5, 9 et 15 - Abbott, Chicago, IL) et délétion du chromosome 17, bras court (Abbott, Chicago, IL) . Les plasmocytes tumoraux résiduels ont été conservés à -20°C dans un fixateur.

2. Hybridation

Les plasmocytes conservés dans un fixateur ont été isolés par centrifugation (2000 tours, pendant 10 minutes). Nous avons disposé 5 µL de cet isolat sur une lame Superfrost[®], préalablement dégraissée à l'alcool absolu.

Les sondes utilisées sont des outils commerciaux, vendus par Abbott, décrites ci-dessus.

Nous avons ajouté 5 µL de tampon d'hybridation (Abbott, Rungis, France) par échantillon. La solution a été incubée 10 minutes à 75°C.

Parallèlement, les lames sur lesquelles les plasmocytes avaient été déposés, ont été plongées dans un bain de dénaturation à 75°C pendant 2 minutes. Une déshydratation via trois bains d'alcool froid (successivement à 70 %, 85 % et 100 %) a ensuite été effectuée.

Nous avons déposé 5 µL du mélange comprenant la sonde et le tampon d'hybridation sur les spots cellulaires dénaturés et laissé incubé à 37°C à l'étuve pendant 12 à 20 heures, après avoir isolé ceux-ci hermétiquement.

Les lames ont été lavées dans un bain de 0,4 SSC pendant 5 minutes à 75°C et un bain de 2 SSC et 0,1 % triton pendant 1 à 2 minutes. Après avoir laissé sécher les lames, du DAPI (Vector laboratories Abcxs, Burlingame) a été déposé sur le spot cellulaire afin de mettre en évidence les noyaux de plasmocytes et de faciliter la lecture au microscope à fluorescence. Les spots hybridés ont été conservés à 4°C, à l'obscurité, en attendant la lecture.

3. Lecture au microscope à fluorescence

Pour chaque lame, 200 noyaux interphasiques ont été exigés pour rendre un résultat. 200 noyaux interphasiques ont été effectivement comptés pour l'analyse des délétions 17p. Le seuil de positivité significatif choisi a été de 70 % des noyaux porteurs de la délétion 17p. 100 noyaux au moins ont été analysés en ce qui concerne la recherche de t(4;14). Le seuil de positivité était de 80 %.

D. Choix d'une population témoin

La deuxième étape a été de sélectionner une cohorte de patients comparable à la population de moins de 50 ans, notamment parce qu'ils avaient reçu des traitements similaires. Nous disposions, grâce à la base de données de l'IFM, des caractéristiques biologiques, pronostiques et cytogénétiques d'un grand nombre de patients de moins de 65 ans, traités de façon homogène.

Au total, étaient inclus les patients:

- De 18 à 65 ans
- Ayant donné un consentement éclairé
- Traités par intensification thérapeutique en première ligne

Etaient exclus les patients :

- De plus de 65 ans
- Porteurs de co-morbidités empêchant la réalisation d'une intensification thérapeutique sur les plans cardiologique, pulmonaire, rénal ou hépatique
- Porteurs d'un myélome asymptomatique ou d'un plasmocytome

E. Schémas thérapeutiques reçus

L'ensemble des patients étudiés avait été traité dans le cadre de quatre protocoles thérapeutiques.

- Le **protocole IFM 99-02** (Annexe B).
- Le **protocole IFM 99-03** (Annexe C).
- Le **protocole IFM 99-04** (Annexe D).
- Enfin, certains patients étaient traités **selon le bras Velcade[®]-dexaméthasone** du protocole IFM 2005-01, dans le cadre du protocole ou après la fin des inclusions, selon le protocole. Quatre cycles de Velcade[®]-dexaméthasone étaient effectués tous les 21 jours. La dose de Velcade[®] était de 1.3 mg/m²/jour

à J1, J4, J8 et J11, en bolus intraveineux. La dexaméthasone était administrée à la dose de 40 mg/jour de J1 à J4 et de J9 à J12 lors des deux premiers cycles puis à la dose de 40 mg /j de J1 à J4 lors des cycles 3 et 4. Les patients recevaient ensuite une intensification thérapeutique par melphalan 200 mg/m² puis, en cas de réponse inférieure à une rémission complète ou à une très bonne réponse partielle, une deuxième autogreffe conditionnée par la même dose de melphalan.

F. Les variables étudiées

Pour l'ensemble des patients, les données suivantes ont été analysées :

- Age
- Sexe
- Traitement de réduction tumorale reçu avant autogreffe
- Taux de créatinine
- Taux d'hémoglobine
- Taux de calcémie
- Taux de plaquettes
- Taux de β 2m sérique
- ISS, défini par le taux d'albumine et le taux de β 2m sérique au diagnostic
- Statut « présence d'une délétion 13 » ou « absence d'une délétion 13 »
- Statut « présence d'une t(4;14) » ou « absence d'une t(4;14) »
- Statut « présence d'une délétion 17p » ou « absence d'une délétion 17p »
- Survie sans évènement définie par la durée de survie sans décès, rechute ou progression du myélome à partir de la date d'autogreffe.
- Survie globale définie par le temps entre la date d'autogreffe et le décès du patient.

G. Analyse statistique

Une analyse descriptive de 4 populations selon des critères d'âge a d'abord été réalisée, étudiant l'ensemble des paramètres cités précédemment. Les groupes de patients étaient les suivants : les patients de 50 ans et moins, de plus de 50 ans, de 60 ans et moins et de plus de 60 ans.

Une analyse a ensuite été réalisée, comparant les groupes de patients de 50 ans et moins, de 50 à 65 ans et de 50 à 60 ans, puis le groupe des patients de 60 ans et moins et de 60 à 65 ans. Nous avons complété l'analyse comparative en étudiant les patients de 45 ans et moins. L'impact pronostique d'un traitement de réduction tumorale comprenant du bortézomib a été étudié pour les différents groupes d'âge.

Pour comparer les variables biologiques, nous avons utilisé un test de chi-2 (χ^2). Lorsque nous devons comparer des médianes, nous avons utilisé le test non paramétrique de la médiane. Le suivi médian a été calculé par la méthode du Kaplan-Meier inversé.

Le logiciel de statistiques utilisé était le logiciel R.

Résultats

A. Description des populations

1. Population générale

1897 patients issus de 115 centres ont été étudiés rétrospectivement. Le diagnostic de myélome a été porté entre juin 1996 et février 2009. Le suivi médian était de 4,54 ans pour la population globale (5,25 ans pour les patients non traités par bortézomib et 1,21 an pour les patients traités par bortézomib). La médiane d'âge était de 56 ans [limites 23-65]. Les moins de 30 ans représentaient 0,3 % (6 patients) et les moins de 40 ans 4,4 % de la population globale (84 patients). Il y avait 1028 hommes pour 869 femmes (RR à 1,19).

1233 patients (65 %) avaient reçu le schéma thérapeutique du protocole IFM 99-02. 72 patients (3,8 %) avaient été inclus dans le protocole IFM 99-03. 217 patients (11,4 %) étaient traités dans le protocole IFM 99-04. 351 patients (18,5 %) avaient reçu le schéma associant Velcade® et Dexaméthasone en induction. Pour 24 patients, le traitement reçu n'était pas précisé.

Le taux d'hémoglobine médian était de 10,8 g/dL [limites 4,3-17,7]. On disposait de données concernant l'hémoglobine pour 1677 patients.

Le taux de plaquettes était connu pour 1485 patients. Le taux médian était de 232 000/ μ L [limites 10 000-691000]. 125 patients avaient moins de 130 000/ μ L plaquettes au diagnostic (8,4 %).

La calcémie était décrite pour 1586 patients. La valeur médiane était de 2,4 mmol/L [limites 1,06-5,4].

La créatinémie était déterminée pour 1599 patients au diagnostic. Le taux médian était de 88 μ mol/L [limites 5-1415]. 184 patients avaient une créatinémie supérieure à 177 μ mol/L au diagnostic (11,5 %).

Nous disposions du taux de β 2m pour 1828 patients. Le taux médian était de 3,3 mg/L [limites 0,63-55,3].

Sur le plan pronostique, les données de β 2m et d'albuminémie au diagnostic étaient disponibles pour 1390 patients. 604 patients (43,45 %) avaient un ISS à I; 475 patients (34,15 %) avaient un ISS égal à II; 311 patients (22,4 %) avaient un ISS à III.

Sur le plan cytogénétique, les données complètes (statut délétion 17p, t(4;14) et délétion 13) étaient connus pour 1239 patients. Sur 1499 échantillons dont le statut t(4;14) était connu, 206 patients étaient porteurs de cette anomalie, soit 13,7 % de la population étudiée. Le statut « délétion du chromosome 13 » était connu pour 1852 échantillons. 905 patients (48,8 %) étaient porteurs de cette délétion. Le statut « délétion 17p » était connu pour 1400 patients. 113 patients (8 %) avaient une délétion 17p.

2. Population selon les groupes d'âge

2.1. Comparaison des patients de 50 ans et moins et de plus de 50 ans

2.1.1. Description des populations

Les caractéristiques générales des 446 patients de 50 ans et moins et des 1451 patients de plus de 50 ans sont résumées dans le tableau I.

2.1.2. Analyse comparative descriptive

La proportion d'homme est supérieure chez les patients de 50 ans et moins. Les deux groupes étaient traités de façon homogène. La $\beta 2m$ médiane était statistiquement différente entre les deux groupes (3,42 mg/L pour les plus de 50 ans contre 3,02 mg/L pour les 50 ans et moins, $p = 0.0089$). Les ISS étaient de ce fait répartis de façon inhomogène avec une prédominance significative d'ISS à I dans le groupe des 50 ans et moins. Le reste des valeurs connues n'est pas différent entre les deux groupes d'âge, y compris la répartition des données cytogénétiques défavorables.

Les taux médians de $\beta 2m$ n'étaient pas significativement différents entre les patients de 50 ans et moins et de 50 à 60 ans (médianes respectivement de 3,02 mg/L contre 3,205 mg/L, $p = 0,0701$).

Tableau I : Comparaison des caractéristiques cliniques, thérapeutiques, biologiques, pronostiques et cytogénétiques de deux populations : patients de 50 ans et moins et de plus de 50 ans.

	50 ans et - n = 446	> 50 ans n =1451	Valeur du p
Age médian (années)	46 [23-50]	59 [51-65]	
Ratio hommes/femmes (Risque relatif)	263/183 (1,437)	766/685 (1,118)	
Nombre de t(4;14)	50/341 (14,6%)	156/1158 (13,5%)	NS
Nombre de dél13	205/437 (47%)	700/1415 (49,4%)	NS
Nombre de dél 17p	30/332 (9%)	83/1068 (7,8%)	NS
β2m médiane (mg/L)	3,02 [0,7-54] (n=427)	3,42 [0,63-55,3] (n=1401)	0.0089
ISS I	170/331 (51,3%)	434/1059 (41%)	} 0,004
ISS II	97/331 (29,4%)	378/1059 (35,7%)	
ISS III	64/331 (19,3%)	247/1059 (23,3%)	
Taux de créatinine médiane (μmol/L)	84 [20-1190] (n=378)	88 [5;1415] (n=1221)	NS
Nombre de patients avec créatininémie > 177 μmol/L	47/378 (12,4%)	137/1221 (11,2%)	NS
Taux d'hémoglobine médian (g/dL)	10,8 [4,7-16,1] (n=391)	10,8 [4,3;17,7] (n=1278)	NS
Taux de plaquettes < 130 000/μL	30/349 (8,6%)	95/1136 (8,3%)	NS
Calcémie médiane (mmol/L)	2,4 [1,67-4,59] (n=372)	2,4 [1,06-5,4] (n=1206)	NS
Nombre de patients avec des données cytogénétiques complètes	287	684	
Traitement reçu avant la greffe :	8 non connus	16 non connus	
IFM 99-02	278/446 (62,3%)	955/1451 (65,8%)	NS
IFM 99-03	25/446 (5,6%)	47/1451 (3,2%)	NS
IFM 99-04	43/446 (9,6%)	174/1451 (12%)	NS
Bortézomib-dexaméthasone	92/446 (20,6%)	259/1451 (17,8%)	NS

2.2. Comparaison des patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans

2.2.1. Description des populations

Les caractéristiques des 1403 patients de 60 ans et moins et des 494 patients de plus de 60 ans sont reportées dans le tableau II.

2.2.2. Analyse comparative descriptive

La proportion d'homme est plus importante chez les patients de 60 ans et moins. Les traitements reçus étaient homogènes entre les groupes d'âge. Les données biologiques connues n'étaient pas différentes entre les deux groupes d'âge. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le plan cytogénétique. Le taux médian de $\beta 2m$ était significativement plus élevé chez les personnes de plus de 60 ans (3,75 mg/L contre 3,15 mg/L, $p = 0.0001$). Les patients de 50 à 60 ans avaient un taux médian de $\beta 2m$ significativement inférieur à celui des patients de plus de 60 ans (respectivement 3,205 mg/L contre 3,75 mg/L, $p = 0,004$). L'ISS était réparti de façon inhomogène, avec une prédominance des profils favorables chez les patients de 60 ans et moins.

Tableau II : Comparaison des données clinique, biologique, thérapeutique, pronostique et cytogénétique de deux populations : les patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans.

	60 ans et - n =1403	> 60 ans n = 494	Valeur de p
Age médian (années)	54 [23;60]	63 [61;65]	
Ratio hommes/femmes (RR)	770/633 (1,21)	258/236 (1,09)	
Nombre de t (4;14)	146/1108 (13,2%)	60/392 (15,3%)	NS
Nombre de dél13	664/1370 (48,5%)	241/481 (50,1%)	NS
Nombre de dél17p	86/1040 (8,25%)	27/360 (7,5%)	NS
β2m médiane (mg/L)	3,15 [0,63;55,3] (n=1349)	3,75 [0,97;40] (n=479)	0.0001
ISS I	477/1035 (46%)	126/356 (35,4%)	< 0,0001
ISS II	350/1035 (33,8%)	127/356 (35,7%)	
ISS III	208/1035 (20,1%)	103/356 (28,9%)	
Taux de créatinine médian	87 [5;1415] (n= 1178)	90 [36;859] (n= 421)	NS
Nombres de patients avec créatinémie > 177 μmol/L	138/1178 (11,7%)	46/421 (10,9%)	NS
Taux d'hémoglobine médian (g/dL)	11 [4,3;17,7] (n=1235)	10,6 [5;15,9] (n=434)	NS
Taux de plaquettes < 130 000/μL	92/1090 (8,4%)	33/395 (8,35%)	NS
Calcémie médiane (mmol/L)	2,4 [1,6;4,96] (n=1170)	2,4 [1,06;5,4] (n= 408)	NS
Nombre de patients avec des données cytogénétiques complètes	953	320	
Traitement reçu avant la greffe	16 non connus	8 non connus	
IFM 99-02	908/1403 (64,7%)	325/494 (65,8%)	NS
IFM 99-03	60/1403 (4,3%)	12/494 (2,4%)	NS
IFM 99-04	151/1403 (10,7%)	66/494 (13,4%)	NS
Velcade-dexaméthasone	268/1403 (19,1%)	83/494 (16,8%)	NS

B. Analyses des durées de survie sans évènement et de survie globale

1. Analyse comparative des patients de 50 ans et moins et de plus de 50 ans

1.1. Survie sans évènement

404 patients de 50 ans et moins et 1400 patients de 50 à 65 ans pouvaient être analysés en durée de survie sans évènement. 232 patients de 50 ans et moins et 841 patients de plus de 50 ans avaient rechuté (respectivement 57,4 % et 60 %). La durée médiane de survie sans évènement était de 2,98 ans [IC 95% : 2,71-3,37] pour les patients de 50 ans et moins, et de 2,77 ans [IC 95% : 2,63-2,95] pour les 50-65 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (*figure 13*).

Au sein du sous-groupe des 872 patients âgés de 50 à 60 ans, 512 avaient rechuté (58,7 %). Nous avons comparé la survie sans évènement de ce sous-groupe aux patients de moins de 50 ans : il n'y avait pas de différence (respectivement 2,86 ans vs 2,98 ans, $p = 0,85$).

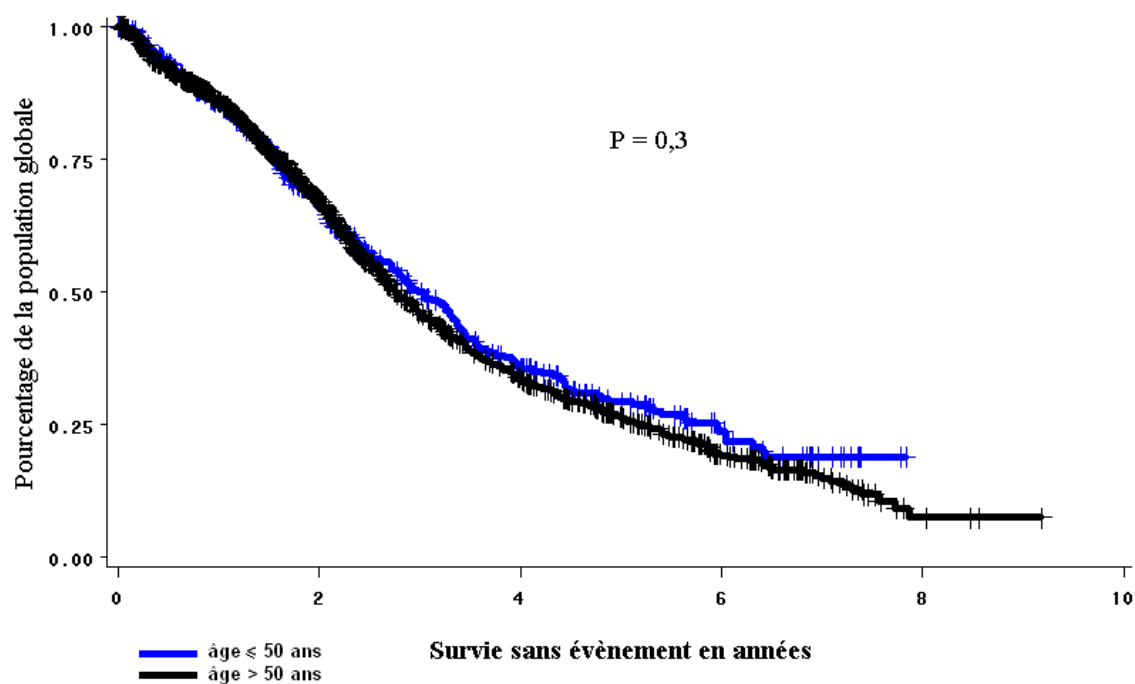


Figure 13 : Survie sans évènement des patients de 50 ans et moins (n= 404, courbe bleue) vs patients de plus de 50 ans (n = 1400, courbe noire)

1.2. Survie globale

Nous disposons de données interprétables en survie globale pour 413 patients de 50 ans et moins et pour 1470 patients de 50 à 65 ans. Il y avait eu 111 décès (26,9 %) dans le groupe des moins de 50 ans, contre 482 chez les patients plus âgés (32,8 %). Les survies médianes globales étaient respectivement de 7,58 ans [IC 95 % : 6,85-non atteinte] et 6,52 ans [IC 95 % : 5,92-7,6] ($p = 0.0074$).

En comparant les données de survie globale des patients de 50 ans et moins et de ceux de 50 à 60 ans, nous avons constaté une absence de différence significative. 286 patients de 50 à 60 ans sur 913 étaient décédés (31,3 %). La médiane de survie globale dans cette tranche d'âge était de 7,03 ans [IC 95% : 6,2-7,64] contre 7,58 ans ($p = 0,0636$) (figure 15).

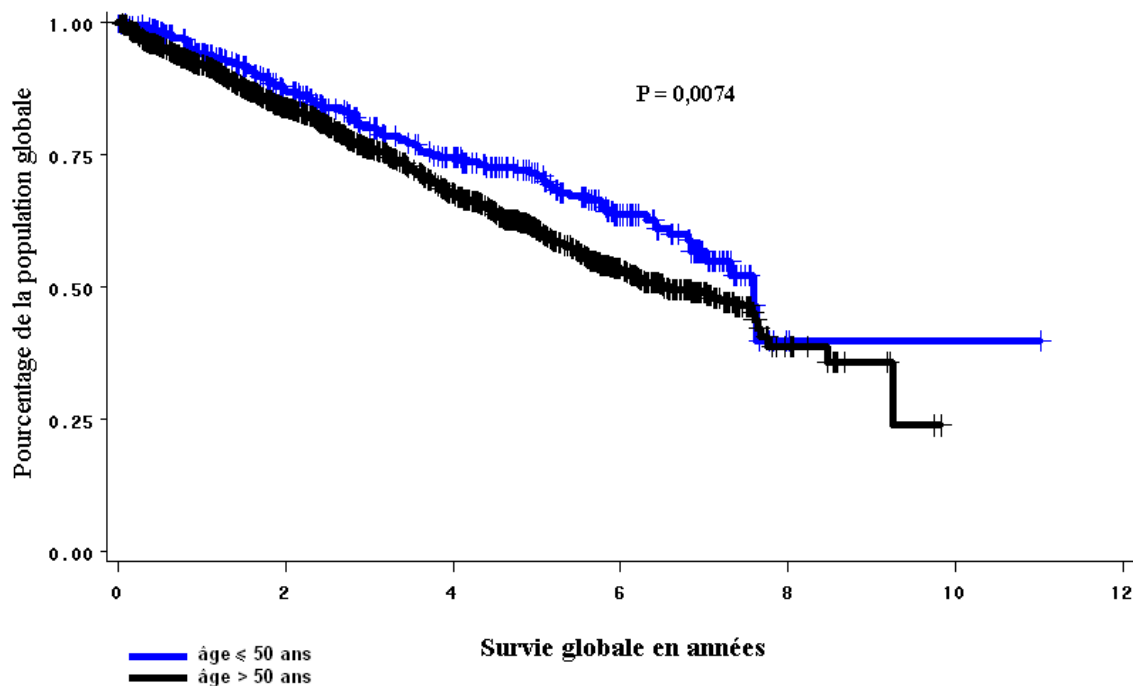


Figure 14 : Survie globale des patients de 50 ans et moins ($n = 413$, courbe bleue) vs patients de 50 à 65 ans ($n = 1470$, courbe noire).

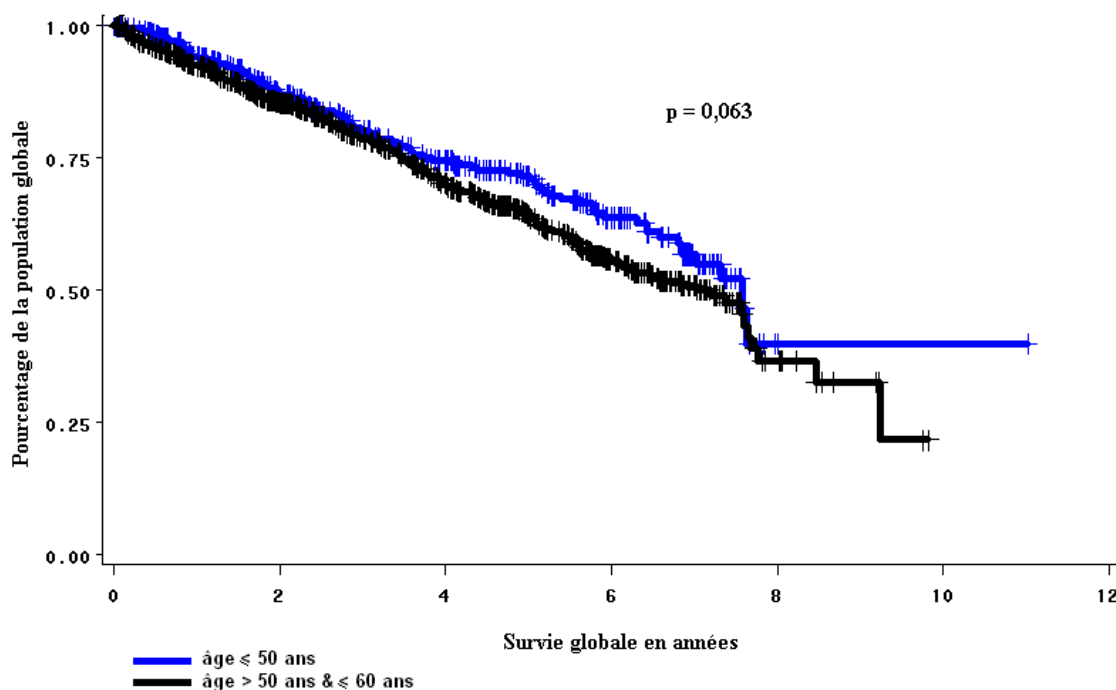


Figure 15 : Survie globale des patients de 50 ans et moins (courbe bleue, n = 413) vs patients de 50 à 60 ans (courbe noire n = 913)

2. Analyse comparative des patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans

2.1. Survie sans évènement

1276 patients de 60 ans et moins et 528 patients de plus de 60 ans pouvaient être analysés en termes de survie sans évènement. 744 patients avaient rechuté dans le groupe « sujets jeunes » (58,3 %) contre 329 dans le groupe des plus âgés (62,3 %). Les survies sans évènement étaient respectivement de 2,9 ans [IC 95% : 2,74-3,11] et de 2,58 ans [IC 95% : 2,38-2,91] ($p = 0.01$).

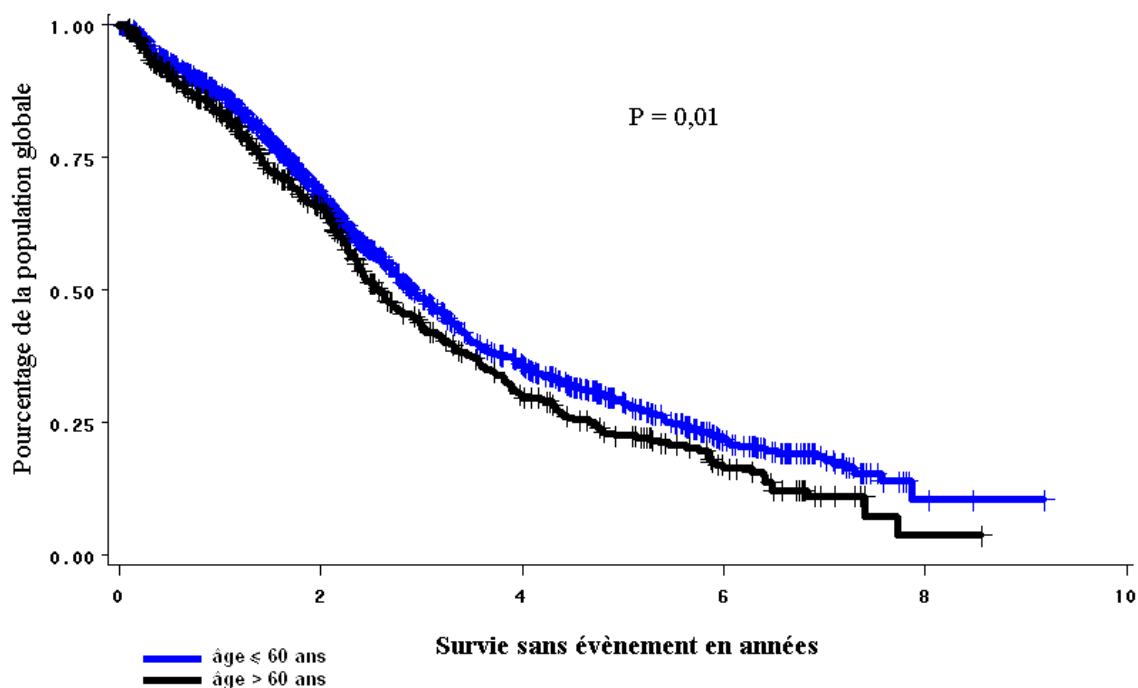


Figure 16 : Survie sans évènement des patients de 60 ans et moins (n = 1276, courbe bleue) vs patients de plus de 60 ans (n = 528, courbe noire).

2.2. Survie globale

1326 patients de 60 ans et moins et 557 patients de plus de 60 ans avaient des données de survie globale disponibles. 397 patients de 60 ans et moins (29,9 %) et 196 patients de plus de 60 ans (35,2 %) étaient décédés au moment de l'analyse. Les survies médianes globales étaient respectivement de 7,33 ans [IC 95% : 6,8-7,62] et de 5,87 ans [IC 95% : 5,05-valeur non calculable] pour chacun des groupes (p = 0.0026).

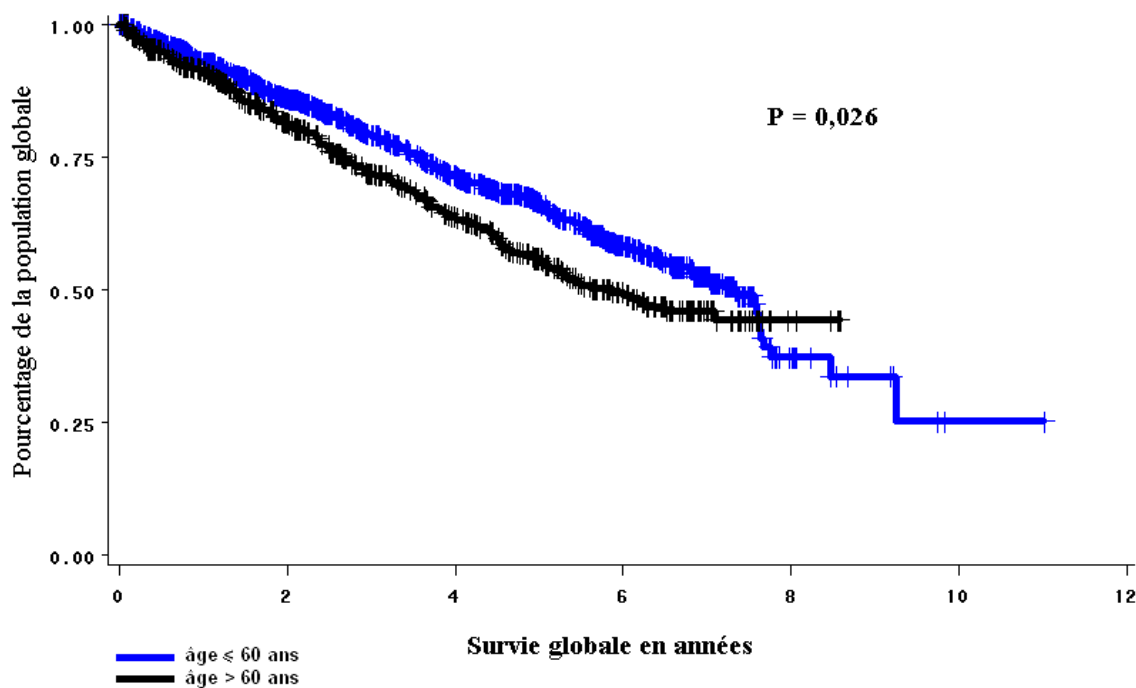


Figure 17 : Survie globale des patients de 60 ans et moins (n = 1326, courbe bleue) vs patients de plus de 60 ans (n = 557, courbe noire).

3. Influence du très jeune âge : les patients de 45 ans et moins

3.1. Survie sans évènement

180 patients avaient 45 ans et moins, 1624 avaient plus de 45 ans. Au moment de l'analyse, 97 patients de 45 ans et moins avaient rechuté (53,8 %), contre 976 chez les patients de plus de 45 ans (60,1 %). Les durées médianes de survie sans évènement étaient de 3,04 ans [IC 95% : 2,29-3,77] chez les patients très jeunes, contre 2,79 ans [IC 95% : 2,26-2,96] chez les plus de 45 ans (p = 0,41).

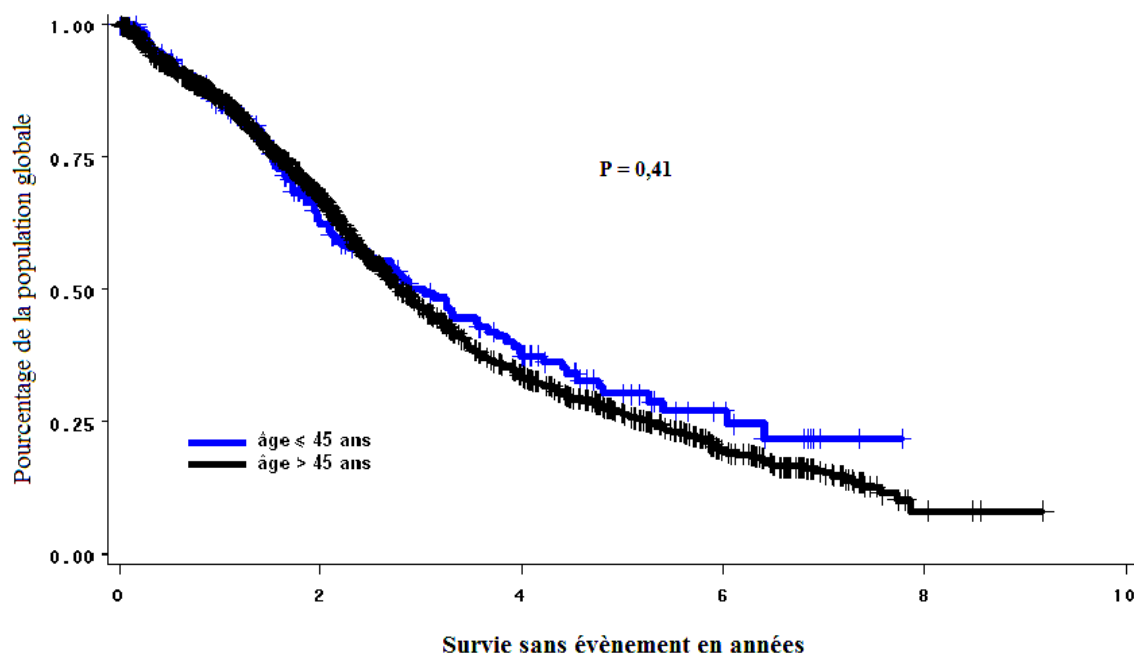


Figure 18 : Survie sans évènement des patients de 45 ans et moins (n = 180, courbe bleue) vs patients de plus de 45 ans (n = 1624, courbe noire).

3.2. Survie globale

182 patients étaient interprétables en survie globale au sein de la population de 45 ans et moins, et 1701 patients chez les plus de 45 ans. Au moment de l'analyse, 45 patients très jeunes (24,7 %) étaient décédés contre 548 patients de plus de 45 ans (32 %). Les médianes de survie globale étaient respectivement de 7,58 ans [IC 95% : 6,84-non calculable] contre 6,84 ans [IC 95% : 6,2-7,58] (p = 0,042).

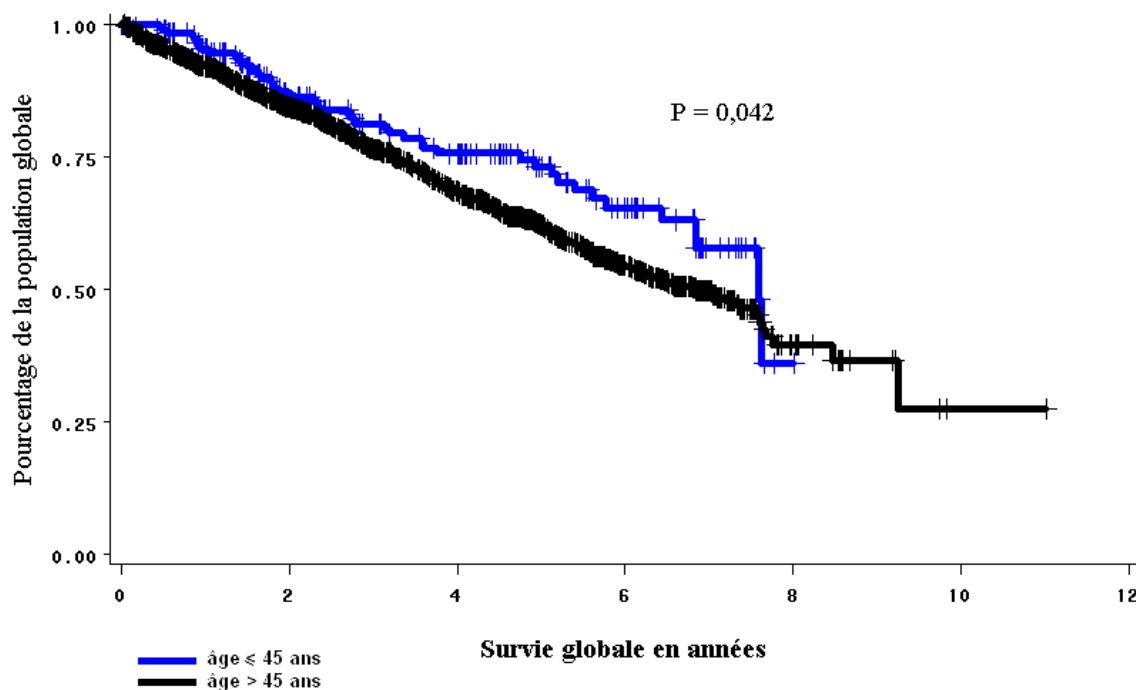


Figure 19 : Survie globale des patients de 45 ans et moins (n = 182, courbe bleue) vs patients de plus de 45 ans (n = 1701, courbe noire).

4. Influence d'un traitement d'induction comprenant du bortézomib

Les patients traités par bortézomib au moment de l'induction n'avaient pas de différences de survie sans évènement et de survie globale, quelle que soit la limite d'âge considérée (45 ans, 50 ans ou 60 ans).

Chez les patients qui n'avaient pas été exposés au bortézomib en première ligne thérapeutique, la survie globale des patients de 50 ans et moins était supérieure à celle des patients de 50 à 65 ans (7,58 ans contre 6,46 ans, $p = 0,01$). Il n'était pas retrouvé de différence significative de survie sans évènement pour cette tranche d'âge. Lorsque nous avons comparé, dans cette situation thérapeutique, les patients de 50 ans et moins aux patients de 50 à 60 ans, nous ne retrouvons plus de différence significative en survie globale (7,58 ans contre 7,03 ans, $p = 0,0789$). Les patients de 60 ans et moins non exposés au bortézomib avaient un avantage à la fois en survie sans évènement et en survie globale par rapport aux patients de 60 à 65 ans (respectivement : 2,87 contre 2,54 ans, $p = 0,0087$ et 7,2 contre 5,51

ans, $p = 0,003$). Nous avons retrouvé une tendance à une survie globale supérieure chez les patients de 45 ans et moins (7,58 ans contre 6,58 ans, $p = 0,0518$).

Les taux de survie étaient globalement supérieurs chez les patients exposés au bortézomib en première ligne thérapeutique lorsque nous les comparions aux patients non exposés, avec un suivi médian toutefois moins long.

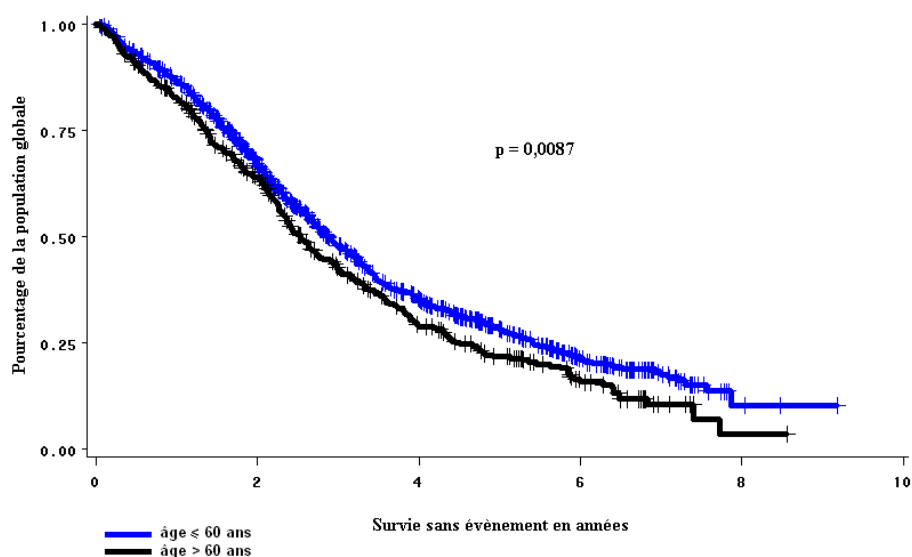


Figure 20: Survie sans évènement des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans (courbe bleue : 1031 patients de 60 ans et moins, courbe noire : 429 patients de plus de 60 ans).

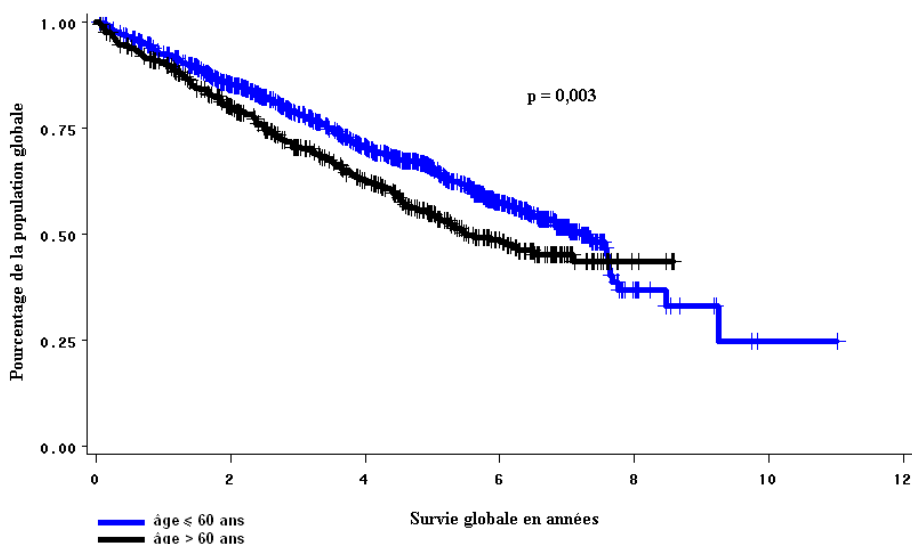


Figure 21: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans (courbe bleue : 1076 patients de 60 ans et moins, courbe noire : 456 patients de plus de 60 ans).

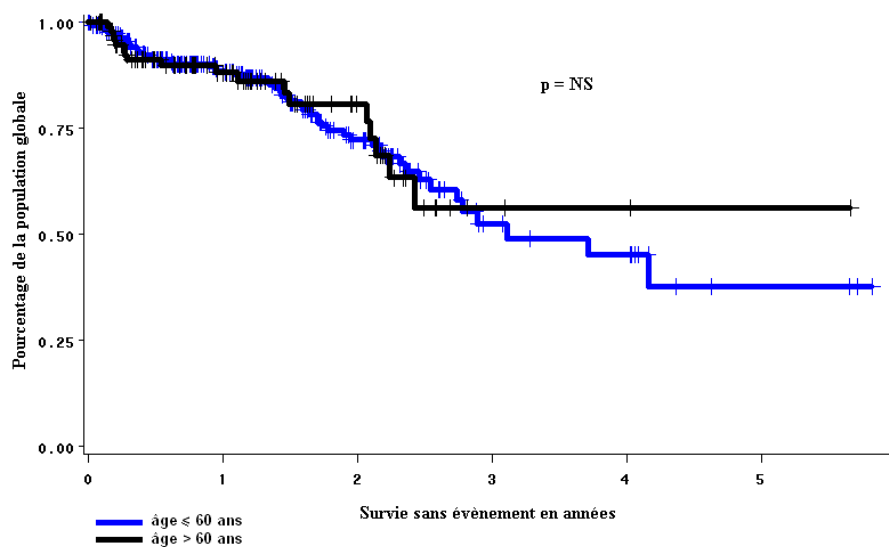


Figure 22: Survie sans évènement des patients ayant reçu du bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans (courbe bleue : 245 patients de 60 ans et moins, courbe noire : 99 patients de plus de 60 ans).

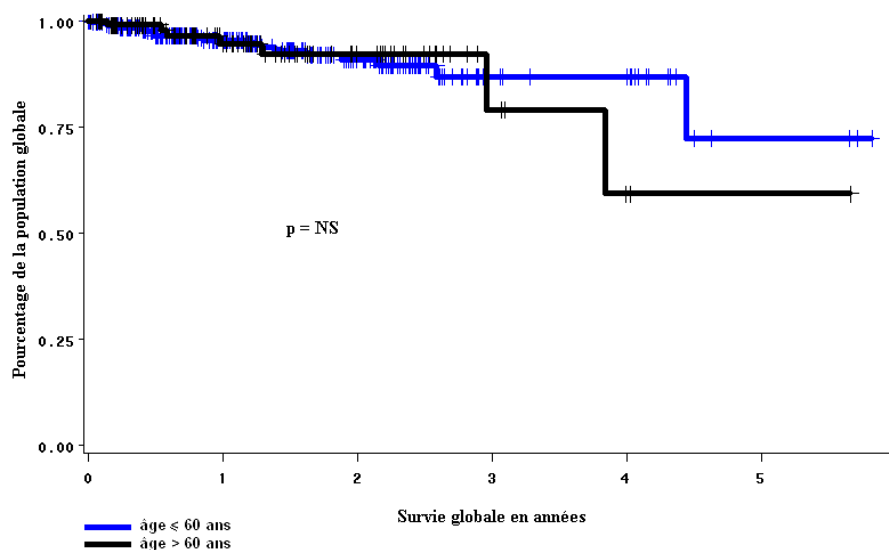


Figure 23: Survie globale des patients ayant reçu du bortézomib en première ligne, limite d'âge à 60 ans (courbe bleue : 250 patients de 60 ans et moins, courbe noire : 101 patients de plus de 60 ans).

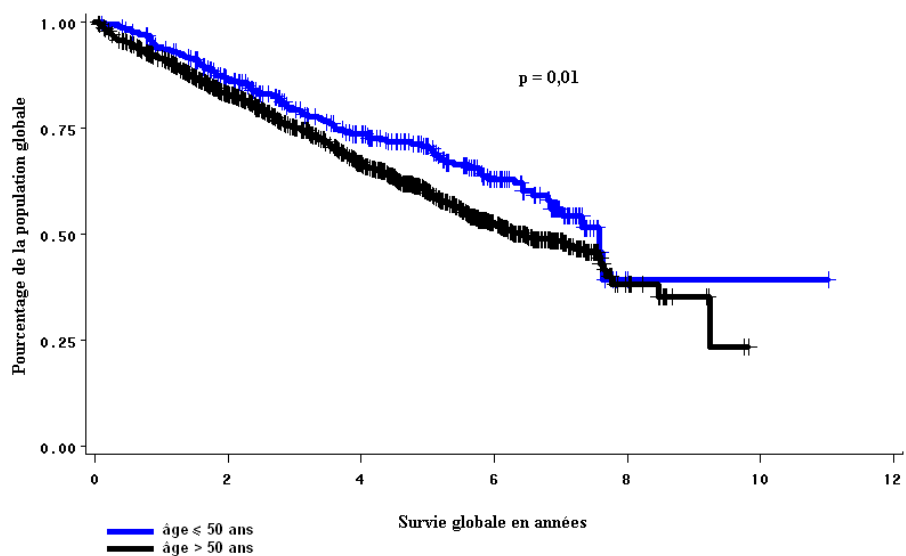


Figure 24: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 50 ans (courbe bleue : 327 patients de 50 ans et moins, courbe noire : 1205 patients de 50 à 65 ans).

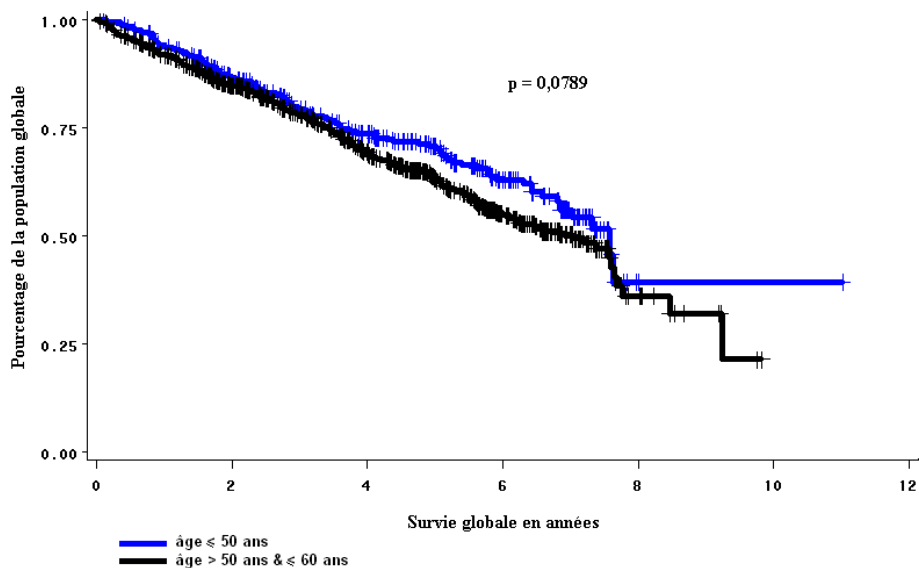


Figure 25 : Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 50 ans (courbe bleue : 327 patients de 50 ans et moins, courbe noire : 749 patients de 50 à 60 ans).

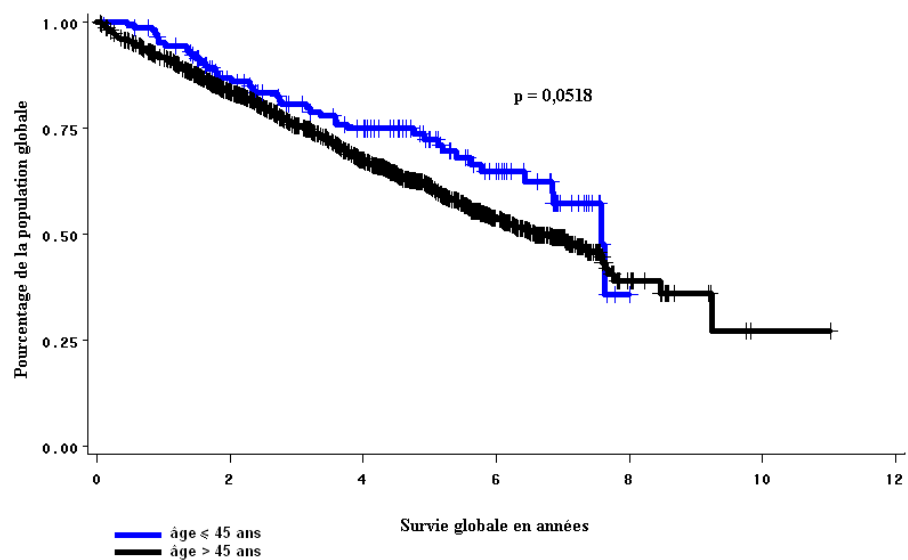


Figure 26: Survie globale des patients n'ayant pas reçu de bortézomib en première ligne, limite d'âge à 45 ans (courbe bleue : 142 patients de 45 ans et moins, courbe noire : 1390 patients de plus de 45 ans).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A. Points faibles et forts de notre étude

Nous avons constaté une supériorité significative de survie globale et de survie sans évènement chez les patients de 60 ans et moins, alors que cette différence n'est pas retrouvée nettement lorsque la limite d'âge est placée à 50 ans ou à 45 ans.

Les patients sont « très sélectionnés » dans notre travail : il s'agit de patients jeunes, de moins de 65 ans, en bon état général et sans co-morbidités (insuffisance rénale fixée, insuffisance hépatique, cardiopathie ou pathologie pulmonaire) manifestes, ces dernières les excluant *a priori* des protocoles. Au sein de cette population, les patients plus âgés, dans la mesure où la population est traitée de façon homogène, n'ont donc pas un âge physiologique fondamentalement différent des patients plus jeunes.

Les limites d'âge fixées peuvent paraître artificielles si nous nous intéressons comparativement à la population de l'article de Ludwig, dont l'âge maximal est de 93 ans et qui est traitée entre 1982 et 2001, de façon inhomogène : cette étude est sans doute un reflet plus fidèle en âge de la population réelle des patients porteurs de myélomes, même si elle comprenait une majorité de patients inclus dans des protocoles thérapeutiques.

L'homogénéité des traitements reçus dans notre étude, dans le cadre de protocoles, est à la fois un point fort de notre travail, puisqu'il permet de comparer des populations de façon rigoureuse sur la plan statistique, mais constitue un biais important dans l'analyse des résultats car la population étudiée est moins représentative de l'ensemble des myélomes.

Nous avons comparé des populations très proches, avec une limite d'âge de 65 ans. Or, nous constatons dans l'ensemble de la littérature traitant de l'amélioration du pronostic au cours du temps que les seules tranches d'âge ayant un gain significatif en survie sont les moins de 70 ans. Ces gains sont majeurs chez les moins de 60 ans, ce qui pourrait expliquer la différence significative retrouvée entre les moins de 60 ans et les 60-65 ans dans notre étude.

Les nombreuses données de cytogénétique dont nous disposons constituent un point fort de notre travail. Les différentes tranches d'âge étudiées n'ont aucune particularité en ce domaine, ce qui n'avait jamais été montré, à notre connaissance, sur une si vaste population.

B. Particularités cliniques et biologiques

Classiquement, le myélome est une pathologie du patient de plus de 70 ans. Mais elle peut également toucher des patients âgés de moins de 50 ans avec une présentation clinique parfois décrite comme différente : Blade [166] a étudié un groupe de 72 patients de moins de 40 ans. Ces patients avaient une hypercalcémie (30% des patients) et une insuffisance rénale (taux de créatinine supérieur ou égal à 177 $\mu\text{mol/L}$ chez 29% des patients) plus fréquemment que les patients décrits habituellement. Ils avaient une médiane de survie de 54 mois : l'espérance de vie des patients jeunes était alors supérieure à celle des patients plus âgés.

Une deuxième publication [167], prenait en considération 356 patients en première ligne thérapeutique, sans préciser le traitement reçu qui comprenait peu d'intensification thérapeutique. Le groupe des moins de 50 ans comprenait 61 patients et celui des plus 50 ans, 295 patients. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les plans clinique et biologique au diagnostic entre les deux groupes. En étude multivariée, le taux de créatinine, la calcémie et le PS étaient des facteurs pronostiques péjoratifs indépendants. En ce qui concerne l'impact pronostique de l'âge, la survie globale était supérieure chez les patients de moins de 50 ans.

Dans notre étude, seul le taux de $\beta 2\text{m}$ (et par voie de conséquence, l'ISS) est statistiquement différent entre les groupes, que la barrière d'âge soit mise à 50 ans ou à 60 ans. Les autres variables sont superposables. Une des hypothèses serait une baisse du débit de filtration glomérulaire progressif et continu avec l'âge, bien que les taux d'insuffisance rénale franche (avec une limite à 177 $\mu\text{mol/L}$ de créatinine) soient identiques entre les groupes.

C. Les différences cytogénétiques décrites selon l'âge

La richesse des données de cytogénétique est un intérêt majeur de notre travail. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes d'âge en termes de caractéristiques cytogénétiques, qu'elle que soit la barrière d'âge, à 50 ou 60 ans. Aucun patient de plus de 65 ans n'était inclus. Les données de notre travail sont en faveur d'une absence d'entité cytogénétique (donc physiopathologique) de myélome selon l'âge.

Deux études comportant des cohortes plus petites avaient mises en évidence l'absence de différence d'anomalies cytogénétiques [168, 169] en fonction de l'âge.

Dans l'étude de Sagaster [169], 38 patients de moins de 45 ans avaient bénéficié d'une étude en cytogénétique (groupe A). Ils avaient été traités pour la majorité d'entre eux avec un schéma constitué de 4 cures de VAD suivies d'une intensification thérapeutique. Leurs statuts « délétion du chromosome 13 », « translocation 14q32 » et « hyperdiploïdie » étaient connus. Ils étaient comparés sur ces critères à 69 patients de 45 à 70 ans (groupe B) et à 64 patients âgés de plus de 70 ans (groupe C). Les différentes variables biologiques classiques étaient identiques dans les trois groupes. Il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les trois groupes sur le plan cytogénétique. Les groupes A et B étaient très proches, tandis que le groupe C avait une tendance, même si elle n'était pas significative, à avoir plus de délétion du chromosome 13 et moins de translocation 14q32. L'étude mettait en évidence une différence de survie entre les patients jeunes avec un ISS I/II et ceux avec un ISS III. Cette différence était également retrouvée chez les patients de 45 à 70 ans mais disparaissait chez les plus âgés. Pour les auteurs, il n'existait pas de différence de caractéristiques cytogénétiques entre les tranches d'âge et le myélome des sujets jeunes ne constituait pas une entité biologique particulière.

Dans son étude, Nilsson [168], avait un objectif initial différent : il s'intéressait aux difficultés d'obtenir des métaphases anormales au sein des plasmocytes anormaux en culture, conduisant à des prélèvements souvent peu contributifs et à une perte d'informations. Il s'est intéressé parallèlement aux impacts de l'âge, du sexe et de la phase de la maladie sur la cytogénétique. 74 cas de dyscrasie plasmocytaire (dont 68 myélomes, trois plasmocytomes et 3 MGUS) ont pu être analysés. Les anomalies décrites principalement étaient les translocations impliquant 14q32. Néanmoins, sur l'ensemble des anomalies retrouvées, ni l'âge, ni le sexe, ni la phase de la maladie n'étaient corrélés avec une cytogénétique particulière.

Ces deux études souffraient néanmoins d'une faiblesse ne permettant pas de considérer leurs résultats comme clairement significatifs : la petite taille des effectifs.

Une troisième étude britannique [170] comportant des effectifs plus importants, avait recherché chez 228 patients en FISH (dont 33 myélomes asymptomatiques), l'ensemble des

anomalies étudiées dans notre travail : la délétion du chromosome 13, les translocations les plus fréquentes impliquant 14q32, la perte de *p53*. L'hyperdiploïdie était également étudiée. Des anomalies étaient retrouvées dans 98,4 % des cas, comprenant 43 % de réarrangements IgH et 42 % de délétion du chromosome 13. Les réarrangements IgH étaient moins fréquemment mis en évidence mais de façon significative chez les patients plus âgés (> 70 ans). Les incidences des réarrangements IgH étaient de 11 % pour les t(4;14), de 3 % pour les t(14;16) et de 16 % pour les t(11;14). En analyse univariée, les patients âgés porteurs de délétion du chromosome 13 et d'une t(14;16) avaient une survie statistiquement plus courte. Chez les patients jeunes, la perte de *p53* et les t(4;14) avaient un pronostic péjoratif. En analyse multivariée, seules les délétions du chromosome 13 et les t(14;16) étaient significativement liées à un pronostic péjoratif, avec la limite toutefois que la population âgée était plus représentée que la population jeune et donc un biais possible : les valeurs pronostiques des anomalies plus fréquentes chez les patients jeunes pouvaient être « écrasées » par la taille de l'effectif des sujets âgés.

Notre étude ne comprenait pas de patient âgé de plus de 65 ans, ce qui pourrait expliquer que nous ne trouvons pas les mêmes différences que dans l'étude de Ross.

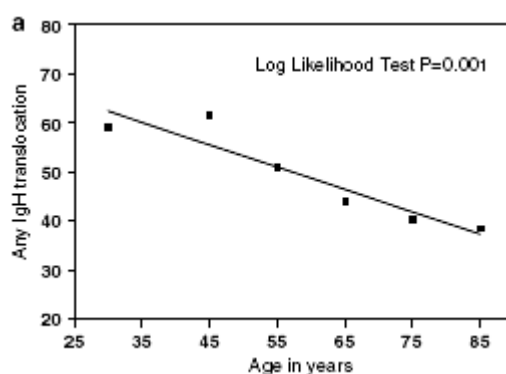


Figure 27: Décroissance constante de la proportion de patients porteurs d'un réarrangement IgH en fonction de l'âge (extrait de l'article de Ross et al., Leukemia, 2005).

D. Particularités pronostiques selon l'âge

1. L'amélioration pronostique est supérieure chez les sujets jeunes au cours des dernières décennies

Une étude publiée en 2008 par Brenner [137], s'est intéressée à l'évolution de la survie globale des patients porteurs de myélome multiple. Cet article reprenait 17 330 patients suivis aux Etats-Unis entre 1973 et 2004, en comparant plus particulièrement les périodes 1990-1992 et 2002-2004.

Les analyses portaient sur les survies à 5 et 10 ans. Cinq sous-groupes d'âge étaient pris en compte : les moins de 50 ans, les 50-59 ans, les 60-69 ans, les 70-79 ans et les 80 ans et plus. Les moins de 50 ans comptaient 1414 personnes depuis 1990.

Sur l'ensemble de la population, la survie à 5 ans augmentait de 28.8 % à 34.7 % ($p < 0,001$) entre les périodes 1990-1992 et 2002-2004.

Les patients qui bénéficiaient le plus de cette augmentation étaient les moins de 50 ans, dont la survie à 5 ans passait de 44.8 % à 56.7 % (+ 11.9 %) entre les deux périodes. Les patients de 50-59 ans voyaient leur espérance de vie augmenter de 9.4 % (38.8 % à 48.2 %) dans le même temps. Les patients plus âgés n'avaient pas de bénéfice significatif de survie globale entre ces deux périodes. L'augmentation de survie à 10 ans était encore plus prononcée chez les sujets jeunes que chez les plus de 60 ans (respectivement +16.8 % et +11.4 % pour les moins de 50 ans et les 50-59 ans). Cette fois-ci, l'amélioration était également statistiquement significative pour les 60-69 ans (*figure 26*).

La survie médiane globale avait augmenté de 3 ans dans le groupe des moins de 50 ans, passant de moins de 4 ans à 7 ans entre les périodes 1990-92 et 2002-2004.

L'amélioration de la survie globale à 10 ans débutait lors de la période 1996-1998 pour les moins de 60 ans. Ceci s'expliquait par le fait que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques était réservée aux patients de moins de 40 ans au début des années 1990, puis que son indication s'est étendue aux patients de moins de 50 ans à la moitié des années 1990 et aux patients de moins de 65 ans à la fin des années 1990.

Parallèlement, l'auteur notait une amélioration des soins de support chez ces mêmes patients et l'apparition à la fin des années 1990 et au début des années 2000 des nouvelles molécules, qui ont permis de proposer des options thérapeutiques aux patients en rechute après autogreffe et à ceux qui n'étaient pas éligibles pour une intensification. Les patients

âgés sont souvent peu représentés dans les protocoles cliniques, car ils sont porteurs de comorbidités nombreuses et donc plutôt sous-traités. Les résultats récents de l'association MP thalidomide pourraient modifier la donne dans les années à venir, et permettre une amélioration plus significative de la survie chez les patients plus âgés.

Le même auteur [171] a publié une étude prédictive de la survie des patients chez qui le diagnostic de myélome aura été porté entre 2006 et 2010, à partir de la même base de données. La survie à 5 ans des patients de moins de 45 ans pourrait être de 68 % (contre 61 % durant la période de diagnostic comprise de 2001-2005), tandis que la survie à 10 ans serait de 55,3 % (contre 47,9 % dans la période 2001-2005). Chez les patients plus âgés, l'augmentation de survie semblerait plus modeste. A titre d'exemple, la survie globale à 5 ans des patients âgés de 60 à 64 ans passerait de 39,7 % à 40,6 %, tandis que la survie globale à 10 ans dans ce même groupe augmenterait de 17 % à 17,6 %.

Kumar [136], s'est intéressé aux améliorations pronostiques au cours des dernières décennies en fonction du traitement reçu. L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier l'impact pronostique des nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide et bortézomib). L'auteur a étudié 387 patients en rechute après intensification thérapeutique, divisés en deux groupes selon la date de la rechute dont la limite était fixée à décembre 2000, en raison de la disponibilité des trois molécules à partir de ce moment. La survie médiane globale était significativement augmentée pour le groupe ayant rechuté plus tardivement, de 23,9 mois contre 11,8 mois ($p < 0,001$) pour les patients ayant rechuté avant décembre 2000. La survie à partir de la rechute était supérieure dans la période plus récente (30,9 mois contre 14,8 mois, $p < 0,001$). Un groupe de 2981 patients en première ligne thérapeutique a ensuite été étudié. La dernière décennie était marquée par une augmentation de 50 % de la survie globale avec 44,8 mois contre 29,9 mois ($p < 0,001$). Ceci était d'autant plus vrai chez les moins de 65 ans, puisque leur survie globale était passée de 33 mois à 60 mois tandis qu'elle augmentait de 26 à 32 mois pour les plus âgés. L'arrivée des nouvelles molécules aurait donc été bénéfique, à la rechute et en première ligne. Les auteurs soulignaient néanmoins la difficulté de juger de l'impact de l'amélioration des soins de support sur l'augmentation de la survie. De plus, tous les patients étaient des patients de centres universitaires, traités dans le cadre de protocoles thérapeutiques, ce qui pouvait introduire un biais majeur par rapport à la population générale ne bénéficiant pas toujours des mêmes prises en charge.

Nous nous sommes heurtés à des difficultés similaires lors de l'analyse de nos résultats.

L'absence de différence significative entre les patients de moins de 50 ans et les patients plus âgés peut s'expliquer par l'amélioration globale des prises en charge thérapeutiques. Les patients de moins de 60 ans sont les principaux bénéficiaires des progrès majeurs réalisés lors de la dernière décennie, ce qui est moins vrai pour les patients de plus de 60 ans.

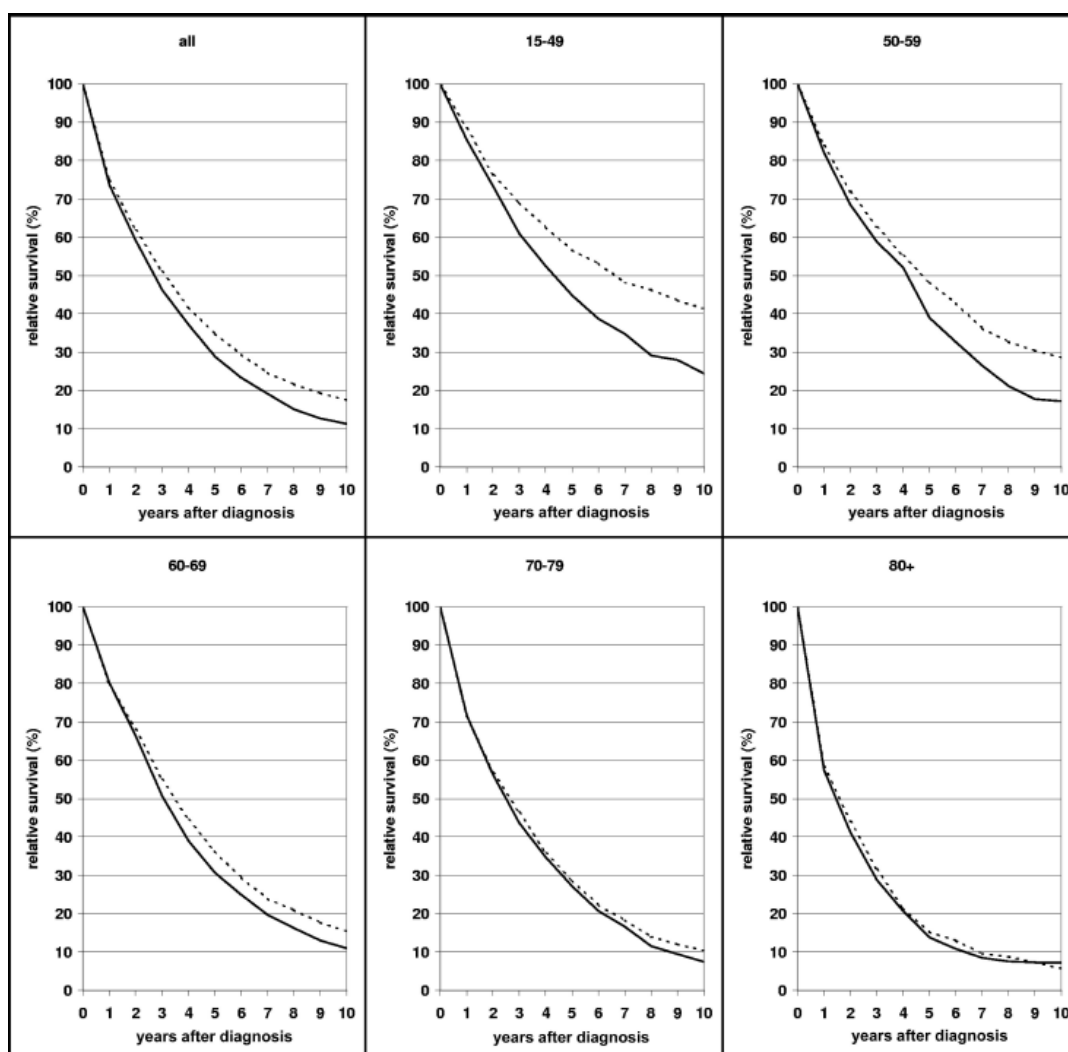


Figure 28 : Courbes de survie globale à 10 ans, dans les différents groupes d'âge étudiés (15-49 ans, 50-59 ans, 60-69 ans, 70-79 ans et plus de 80 ans). Analyses comparatives de la période 1990-1992 (ligne pleine) et 2000-2002 (ligne pointillée). Extrait de Brenner et al., Blood, 2008.

2. L'étude de Ludwig : les patients de moins de 50 ans ont un pronostic supérieur aux autres, essentiellement en situation de traitement conventionnel

La plus grande série de patients jeunes actuellement publiée [172] analysait 1689 patients de moins de 50 ans, comparés à 8860 patients de 50 ans et plus au cours d'une période allant de 1981 à 2002. Au sein de la population des moins de 50 ans, l'âge médian était de 36 ans [limites 20-49] : 16 % des patients avaient moins de 50 ans, 3 % (312 patients) moins de 40 ans et 0,26 % (27 patients) moins de 30 ans. 82 % des patients avaient entre 40 et 50 ans. L'âge médian des patients de plus de 50 ans était de 62 ans [limites 50-93]. Les patients jeunes étaient plus fréquemment des hommes.

Les patients jeunes avaient des facteurs pronostiques cliniques et biologiques plus favorables que la cohorte de patients âgés : l'ISS était plus bas (39 % de stade I vs 26 % chez les patients de plus de 50 ans), ainsi que le stade selon Durie et Salmon. Ils présentaient un taux significativement plus haut d'hémoglobine (moins de 10 g/dL : 37 % vs 41 % chez les patients plus âgés), plus bas de β 2m (cut-off à 3,5 mg/L, respectivement 45 % vs 59 %), moins d'insuffisance rénale (plus de 2 mg/dL : 15 % vs 17 %), et un meilleur état général (*Performans Status* à 0-1 : 64 % vs 57 %).

Cela se traduisait, en étude univariée, par une médiane de survie globale supérieure (5,2 ans vs 3,7 ans, $p < 0,001$) pour les sujets jeunes que ce soit après une chimiothérapie conventionnelle (4,5 ans vs 3,3 ans, $p = 0,001$) ou une intensification thérapeutique (7,5 ans vs 5,7 ans, $p = 0,04$) (*figure 27*).

En étude multivariée, l'âge inférieur ou égal à 50 ans n'était plus un facteur pronostique favorable après intensification thérapeutique, tandis qu'il restait significatif pour les patients recevant un traitement conventionnel. Ceci pouvait être expliqué par des différences nettement moins marquées en termes de PS et de stade ISS entre les patients jeunes et plus âgés qui recevaient une intensification thérapeutique. Les taux de survie à 10 ans étaient de 19 % après traitement conventionnel et de 43 % après intensification thérapeutique chez les patients de 50 ans et moins et respectivement de 8 % et 29 % chez les patients plus âgés. Il n'était pas constaté de différences de survie entre la tranche d'âge des moins de 40 ans et des moins de 50 ans.

Des données de cytogénétiques conventionnelles étaient disponibles pour 454 patients. Les données de FISH pour la recherche de la monosomie du chromosome 13 étaient connues

pour 373 patients : il n'y avait pas de différence significative de fréquence entre les groupes d'âge.

Il faut noter que la proportion des traitements reçus avait considérablement changé au cours du temps : entre 1981 et 1987, 94 % des patients jeunes avaient un traitement conventionnel alors que le taux diminuait à 21,3% entre 1999 et 2002. De même, chez les patients âgés, 98, 8% recevaient un traitement conventionnel entre 1981 et 1987, et seulement 40,1 % entre 1999 et 2002.

La conclusion de cette étude était que les patients de moins de 50 ans avaient une espérance de vie plus longue après traitement conventionnel et traitement intensif par rapport aux patients de plus de 50 ans. Néanmoins, les molécules innovantes n'étaient pas utilisées dans la prise en charge thérapeutique des patients. La grande majorité de ces patients (70 %) étaient inclus dans des protocoles thérapeutiques, avec un biais de sélection possible et une survie globalement supérieure à celle attendue.

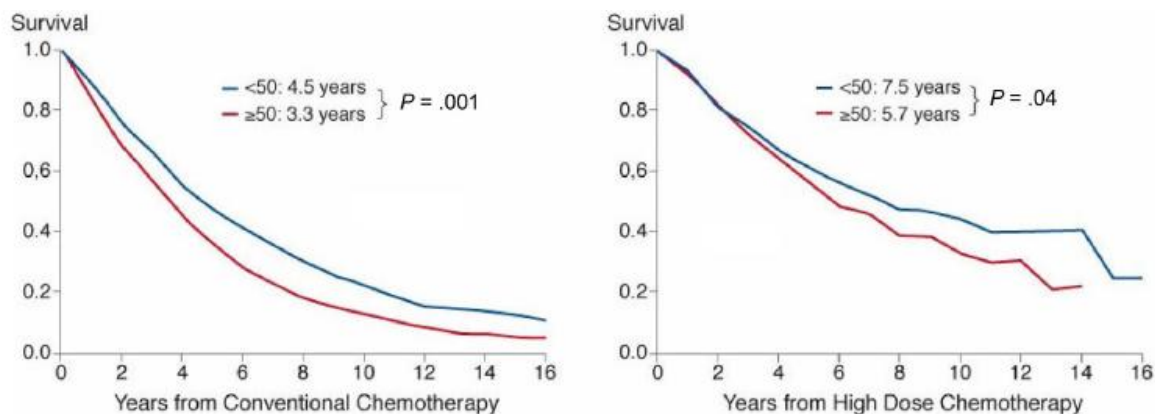


Figure 29 : Survie globale des patients de moins de 50 ans (courbes bleues) et de 50 ans et plus (courbes rouges), en situation de traitement conventionnel (graphiques de gauche) et de traitement intensif (graphiques de droite). Extrait de Ludwig et al., Blood, 2008.

Les points communs avec notre étude sont multiples. La proportion de patients jeunes et très jeunes est très faible, ce qui est classiquement décrit en épidémiologie. Les patients de 50 ans et moins ont globalement des facteurs pronostiques plus favorables que les plus de 50 ans, et notamment, des ISS plus bas. Dans notre étude, la proportion de patients ISS I est plus marquée dans les deux populations, et surtout chez les sujets jeunes (51,3% contre 39 % dans l'étude de Ludwig). Ceci confirme aussi une constatation des auteurs : les facteurs pronostiques sont de moins en moins défavorables avec les décennies chez les patients traités,

peut être en raison de traitements plus précoces dans l'histoire de la maladie. Les populations étudiées sont toutes deux « sélectionnées » car comprenant un grand nombre de patients inclus dans des essais thérapeutiques. Enfin en termes de survie sans événement et globale, il ressort clairement qu'il est difficile de mettre en évidence des différences significatives dans les populations bénéficiant d'une intensification thérapeutique avec une limite d'âge à 50 ans. Ceci semble moins vrai, dans notre étude comme dans d'autres, avec une limite d'âge à 60 ans y compris chez des patients sélectionnés, probablement en raisons des co-morbidités sous jacentes plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Enfin, les données de cytogénétiques semblent être corrélées et confirment l'absence de différence de pourcentage de délétion du chromosome 13 entre les cohortes.

3. Les autres études étudiant l'impact pronostique de l'âge : des résultats discordants

Avant la publication de Ludwig, d'autres auteurs s'étaient intéressés à l'impact pronostique de l'âge dans le myélome en situation d'intensification thérapeutique.

Lenhoff [173], en 2006, dans le cadre d'une étude menée par le groupe nordique d'étude du myélome (Suède, Norvège et Danemark), mettait en évidence une différence de survie globale, en faveur des sujets de moins de 60 ans, en situation d'autogreffe. L'étude, prospective, étudiait la survie de 452 patients, dont 414 avaient effectivement reçu une autogreffe entre 1998 et 2000 (induction par 4 cycles de VAD, puis intensification thérapeutique par Melphalan 200 mg/m², suivie d'une maintenance par interféron). Une population historique ayant reçu récemment un traitement conventionnel servait de référence : elle comprenait 281 patients, dont 243 remplissaient des critères d'éligibilité à la greffe. Deux facteurs pronostiques indépendants étaient mis en évidence : le taux sérique de β 2m et l'âge inférieur à 60 ans (vs 60-64 ans). Les patients ayant reçu une intensification thérapeutique avaient un avantage de survie, qu'ils aient moins de 60 ans ou entre 60 et 64 ans, avec un avantage supérieur chez les patients plus jeunes. Dans ce même groupe, les patients de moins de 60 ans avaient une survie sans événement de 36 mois (comparable à celle de notre étude, qui était de 2,9 ans) et une survie globale de 67 mois (soit 5,6 ans contre 7,5 ans dans notre étude). Le groupe de 60 à 64 ans avait une survie sans événement de 24 mois (2 ans) et une survie globale de 48 mois (4 ans) (contre respectivement 2,5 ans et 5,87 ans, dans notre

étude). De façon globale, les résultats étaient donc inférieurs en survie sans évènement et en survie globale.

De façon similaire à notre étude, l'ISS et la $\beta 2m$ étaient retrouvés supérieurs chez les patients plus âgés. Les données de cytogénétiques n'étaient pas disponibles. Enfin, la méthodologie consistant à comparer une population en prospectif à une population témoin historique est contestable, du fait des biais thérapeutiques introduits (bénéfices des nouvelles thérapies chez les patients au diagnostic plus récent, amélioration de la qualité des soins de support).

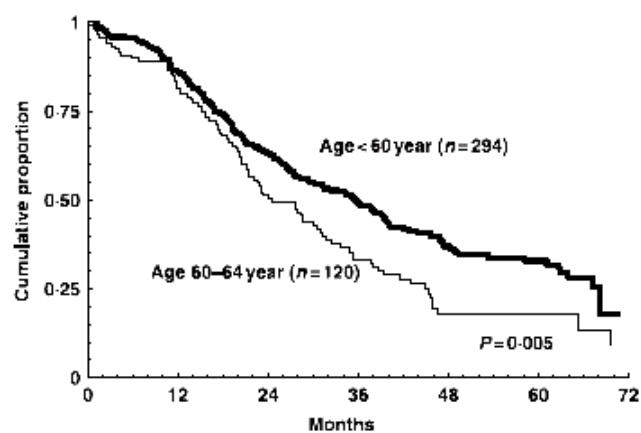


Figure 30: Survie sans évènement des patients recevant une intensification thérapeutique de moins de 60 ans et de 60 à 64 ans (Lenhoff et al, 2006)

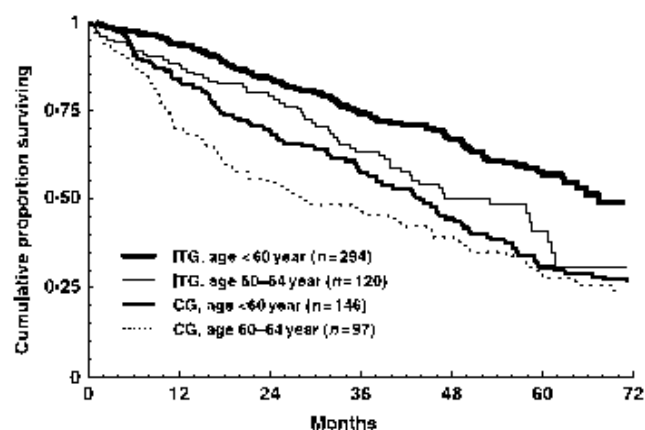


Figure 31: Comparaison de survies globales des patients autogreffés de moins de 60 ans et de 60 à 64 ans, et des patients traités conventionnellement de moins de 60 ans et de 60 à 64 ans (Lenhoff et al., 2006)

Deux études rétrospectives plaidaient également pour un impact de l'âge en situation d'intensification thérapeutique. A partir des fichiers de l'EBMT, Kusnierz-Glaz [174] reprenait une série plus large de 500 patients ayant reçu une intensification thérapeutique pour une pathologie lymphoïde, qui comprenait 130 myélomes. L'âge de moins de 45 ans était retrouvé comme un facteur pronostique de survie sans progression supérieure ($p = 0,03$). Krejci [175] étudiait 133 patients et retrouvait l'âge supérieur à 60 ans comme facteur pronostique en survie globale.

Au contraire, deux études s'opposent à la notion d'impact pronostique selon l'âge.

La première, publiée par Siegel [176] en 1999, étudiait 49 patients de 65 ans et plus à 49 autres de moins de 65 ans, traités pendant la même période, allant de 1989 à 1997. Tous les patients avaient reçu une intensification thérapeutique comprenant du melphalan 200 mg/m^2 . Les patients ayant atteint une rémission partielle recevaient une deuxième autogreffe conditionnée par melphalan 200 mg/m^2 . Ceux qui n'étaient pas au moins en rémission partielle après la première greffe recevaient soit une deuxième intensification par melphalan 140 mg/m^2 et irradiation corporelle totale soit du melphalan 200 mg/m^2 associé à un cycle de cyclophosphamide à hautes doses (6 g/m^2). Les patients étaient appariés selon le taux de $\beta 2\text{m}$, l'albuminémie, le taux de créatinine, la CRP et la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables (réarrangement 11q, monosomie du chromosome 13 ou tout autre translocation). La mortalité liée au traitement était supérieure chez les patients plus âgés (8 % vs 2 %). La survie médiane sans évènement n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (2,8 vs 1,5 ans, $p = 0,2$), comme la survie globale (4,8 vs 3,3 ans, $p = 0,4$).

La conclusion était donc que l'âge n'était pas un facteur pronostique en situation d'autogreffe, et que ce facteur ne devait pas exclure les patients de plus de 65 ans des programmes d'autogreffe. En dehors du fait que cette étude s'intéressait à des patients plus âgés que dans notre étude, le nombre faible de patients inclus dans chaque bras constitue un point faible.

Une étude prospective ultérieure a remis en cause l'intérêt d'une intensification thérapeutique chez les patients âgés de plus de 65 ans, ne montrant pas de supériorité de l'intensification thérapeutique par rapport au classique schéma associant Melphalan et

prednisone [133]. Trois autres études [177-179] étaient en faveur de l'intensification thérapeutique chez les patients de plus 65 ans.

La deuxième étude remettant en cause l'impact pronostique de l'âge, menée par Reece [180], était une étude rétrospective, s'intéressant à une population plus proche de celle de notre étude : elle comparait 110 patients de plus de 60 ans (âge médian de 63 ans, de 60 à 73 ans) à 382 patients de 60 ans et moins (médiane de 52 ans, de 30 à 59 ans). Tous recevaient une intensification thérapeutique, avec des conditionnements hétérogènes. Les deux groupes étaient identiques en dehors du taux de $\beta 2m$, supérieur chez les patients âgés, et du nombre de lésions osseuses, inférieur chez les plus de 60 ans. Les taux de survie médiane sans progression (27 vs 24 mois) et de survie globale étaient identiques dans les deux groupes d'âge (médiane à 39 mois). L'étude supportait en conclusion là aussi, la faisabilité de l'intensification thérapeutique chez des patients âgés sélectionnés, avec peu de co-morbidités et un bon état général.

Deux autres études, ayant pour objectif initial de supporter la faisabilité d'une intensification thérapeutique après 60 ans, n'ont également pas mis en évidence de différence de survie sans progression et de survie sans événement selon l'âge.

Terpos [181], dans une étude rétrospective sur 127 patients ayant reçu une intensification thérapeutique, ne trouvait pas d'impact pronostique de l'âge, avec une limite à 55 et à 60 ans.

Jantunen [182] reprenait une petite cohorte de 22 patients de 65 ans et plus qu'il comparait à 79 patients de moins de 65 ans, sans retrouver de différence significative en survie sans progression et en survie globale.

Enfin, une étude rétrospective publiée en 2009 [183], s'est intéressée à une cohorte de 38 patients de moins de 40 ans, recevant une intensification thérapeutique comparée à une cohorte de 608 patients âgés de 41 à 65 ans et traités de façon similaire entre 1990 et 2007. La présentation initiale des patients étaient différentes : il y avait plus de leucémie à plasmocytes chez les patients jeunes ; le taux d'insuffisance rénale et la présence d'une protéinurie était plus fréquents. La mortalité liée au traitement était similaire dans les deux groupes. La survie médiane sans progression et la survie globale étaient identiques.

Conclusion

Notre travail a permis d'étudier 1897 patients de moins de 65 ans, porteurs d'un myélome multiple et ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique en première ligne. Des populations homogènes ont pu ainsi être comparées.

En dehors du taux de $\beta 2m$ et de l'ISS, il n'a pas été mis en évidence de différence clinique et biologique entre les groupes d'âge pris en compte, que les limites considérées aient été de 50 ans ou de 60 ans.

Trois données de cytogénétique ont été étudiées en FISH : les anomalies du chromosome 13, les translocations entre les chromosomes 4 et 14 et les délétions du chromosome 17. Aucune différence cytogénétique n'a pu être mise en évidence entre les groupes d'âge.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de survie globale et de survie sans évènement entre les patients de 45 ans et moins et les patients de plus de 45 ans, sans doute en raison de la petite taille des effectifs. Les patients de 50 ans et moins avaient une survie globale supérieure aux patients de plus de 50 ans, sans différence de survie sans évènement. Les différences en survie globale et en survie sans évènement semblaient être plus nettes à partir de 60 ans, sans qu'elles aient été majeures.

Nos résultats viennent corroborer les conclusions d'autres études publiées, qui ne mettaient pas en évidence d'impact pronostique de l'âge en situation d'intensification thérapeutique, lorsque les populations étudiées étaient sélectionnées et que la limite supérieure d'âge était fixée à 65 ans. Nous expliquons cette absence de différence nette entre les groupes d'âge par les critères initiaux stricts nécessaires à l'inclusion dans une procédure de traitement intensif. L'absence de co-morbidités rénale, hépatique, cardiaque et/ou pulmonaire sous-jacentes constitue en effet un préalable à un programme d'autogreffe, pouvant expliquer l'homogénéité relative des populations. L'état général et les fonctions d'organes mieux préservés malgré tout chez les patients de moins de 60 ans pourraient expliquer les différences minimales retrouvées. Le taux de $\beta 2m$ reste la seule variable augmentant de façon constante avec l'âge dans notre travail, mais également dans la littérature, et qui pourrait expliquer également la différence de pronostic constatée entre les patients de 60 ans et moins et de plus de 60 ans. Cette augmentation de taux sérique pourrait être expliquée par une baisse du débit de filtration glomérulaire avec l'âge.

Le jeune âge ne semble donc pas être un facteur pronostique dans notre étude. En revanche, l'âge plus avancé, entre 60 et 65 ans, est un facteur pronostique péjoratif.

Il ne semble pas, au vu de nos résultats, qu'il existe des entités de myélome différentes en fonction de l'âge, alors que cette hypothèse a été vérifiée dans d'autres hémopathies, comme les leucémies aiguës myéloblastique et lymphoblastique.

Des stratégies adaptées à l'âge sont développées depuis les années 1990 avec l'avènement de l'intensification thérapeutique, puis son extension progressive à des patients de plus en plus âgés. L'apport des molécules innovantes en termes de survie globale est maintenant bien montré. Il reste néanmoins à développer des programmes thérapeutiques spécifiques pour les patients de moins de 50 ans, alliant les nouvelles thérapeutiques et des programmes d'allogreffe dans le cadre de protocoles. Une progression dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et d'oncogénèse pourra également permettre la découverte de thérapies ciblées, bénéficiant à toutes les tranches d'âge. Après des années de recherches visant à augmenter l'espérance et la qualité de vie dans cette pathologie, l'objectif ultime reste de rendre cette maladie curable.

Annexes

Annexe A : *Performans Status (PS)* selon l' OMS

- **PS 0** : Patient capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
- **PS 1** : Activité physique diminuée mais patient ambulatoire et capable de mener un travail
- **PS 2** : Patient ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
- **PS 3** : Patient capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.
- **PS 4** : Patient incapable de prendre soins de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.

Annexe B : Schéma récapitulatif du protocole IFM 99-02 : traitement du myélome de faible risque ou de risque intermédiaire des sujets de moins de 65 ans

- Critères d'inclusion
 - Myélome de novo
 - Stade III, II, I avec 1 lésion osseuse symptomatique (radiologique)
 - Sans facteur de mauvais pronostic : anomalie du chromosome 13 ou $\beta_2m > 3 \text{ mg/l}$
- Schéma thérapeutique
 - VAD : 4 cures (J1-J28)
 - Vincristine : 0,4 mg en PC/24 h J1 à J4
 - Doxorubicine : 9 mg/m² en PC/24 h J1 à J4
 - Dexaméthasone : 40 mg IV J1 à J4, J9 à J12, J17 à J20
 - La 3^{ème} et 4^{ème} cure sont réalisées avec une corticothérapie uniquement de J1 à J4
 - Collecte des CSP : libre pour chaque centre. Après le 3^{ème} VAD, à J21
 - Autogreffe de CSP1
 - Melphalan : 140 mg/m² IV J1
 - CSP : réinjection 24 heures après
 - G-CSF : J+7 jusqu'à Polynucléaires Neutrophiles (PN) >1000
 - Autogreffe de CSP2
 - Melphalan : 200 mg/m² IV J1
 - CSP : réinjection 24 heures après
 - G-CSF : J+7 jusqu'à PN >1000
- Randomisation pour l'entretien
 - Bras A : aucun traitement jusqu'à la rechute
 - Bras B : Pamidronate : 90 mg/mois IVL débuté 3 à 6 semaines après la greffe de CSP2 et poursuivi jusqu'à la rechute.
 - Bras C : Pamidronate : 90 mg/mois IVL débuté 3 à 8 semaines après la greffe de CSP2 et poursuivi jusqu'à la rechute. Thalidomide : 400 mg/j réduit à 200 mg/j en cas de mauvaise tolérance

Annexe C : Schéma récapitulatif du protocole IFM 99-03 : myélome de novo avec taux de β 2-microglobuline > 3 mg/L au diagnostic et anomalie cytogénétique du chromosome 13, chez les patients disposant d'un donneur HLA-identique

- Critères d'inclusion
 - Age < 65 ans
 - Myélome stade III, II, ou I à haut potentiel évolutif :
 - 1 lésion osseuse douloureuse ou non en radiologie conventionnelle ou IRM
 - 2 ou 3 des critères suivants présents incluant : Hb <12 g/dl chez l'homme et 11 g/dl chez la femme ; plasmocytose médullaire > 25% ; IgG > 30 g/l ; IgA > 25 g/l ; PBJ > 1 g/24 h.
 - plasmocytose >25% et/ou IgG > 30 g/l ; IgA > 25 g/l ; PBJ > 1g/24h, associé(s) à un amaigrissement $\geq$ 5% du poids du corps dans l'année et/ou une infection documentée à cocci + ou bacille GRAM- dans l'année.
 - β 2m > 3 mg/l **et** anomalie clonale cytogénétique du chromosome 13.
- Schéma thérapeutique
 - VAD : 4 cures (J1-J28)
 - Vincristine : 0,4 mg en PC/24 h J1 à J4
 - Doxorubicine : 9 mg/m² en PC/24 h J1 à J4
 - Dexaméthasone : 40 mg IV J1 à J4, J9 à J12, J17 à J20
 - Les 3^{ème} et 4^{ème} cycles sont réalisés avec une corticothérapie uniquement de J1 à J4
 - Collecte de CSP
 - Cyclophosphamide : 3 g/m²
 - G-CSF : 10 μ g/kg à J+1 et jusqu'à la fin des cytophèreses.
 - Autogreffe CSP 1
 - Melphalan : 200 mg/m² IV
 - Réinjection CSP : H+24 heures

- Allogreffe à conditionnement atténué si donneur HLA 10/10^{ème}
 - Busulfan : 2mg/kg/jour pendant 2 jours, par voie orale
 - Fludarabine : 25 mg/m² par jour pendant 5 jours
 - Sérum anti-lymphocytaire : 2,5 mg/kg sur 12 heures pendant 5 jours

Annexe D : Schéma récapitulatif du protocole IFM 99-04 : myélome de novo avec taux de β 2-microglobuline > 3 mg/L au diagnostic et anomalie cytogénétique du chromosome 13

- Critères d'inclusion
 - Age < 65 ans
 - Myélome stade III, II, ou I à haut potentiel évolutif :
 - 1 lésion osseuse douloureuse ou non en radiologie conventionnelle ou IRM
 - 2 ou 3 des critères suivants présents incluant : Hb <12 g/dl chez l'homme et 11 g/dl chez la femme ; plasmocytose médullaire > 25% ; IgG > 30 g/l ; IgA > 25 g/l ; PBJ > 1 g/24 h.
 - plasmocytose >25% et/ou IgG > 30 g/l ; IgA > 25 g/l ; PBJ > 1g/24h, associé(s) à un amaigrissement $\geq$ 5% du poids du corps dans l'année et/ou une infection documentée à cocci + ou bacille GRAM- dans l'année.
 - β 2m > 3 mg/l **et** anomalie clonale cytogénétique du chromosome 13.
- Schéma thérapeutique
 - VAD : 4 cures (J1-J28)
 - Vincristine : 0,4 mg en PC/24 h J1 à J4
 - Doxorubicine : 9 mg/m² en PC/24 h J1 à J4
 - Dexaméthasone : 40 mg IV J1 à J4, J9 à J12, J17 à J20
 - Les 3^{ème} et 4^{ème} cycles sont réalisés avec une corticothérapie uniquement de J1 à J4
 - Collecte de CSP
 - Cyclophosphamide : 3 g/m²
 - G-CSF : 10 μ g/kg à J+1 et jusqu'à la fin des cytophérèses.
 - Autogreffe CSP 1
 - Melphalan : 200 mg/m² IV
 - Réinjection CSP : H+24 heures
 - Randomisation pour la 2ème intensification

Bras A

- Dexaméthasone : 40 mg/j IV ou PO de J-5 à J-2
- Melphalan : 220 mg/m² J-1
- Réinjection CSP : J0
- G-CSF

Bras B

- Dexaméthasone : 40 mg/j IV ou PO de J-5 à J-2
- Ac anti IL6 : 100 mg IV à J-1, puis 50 mg IV de J-3 à J-2
- Melphalan : 220 mg/m² J-1
- Réinjection CSP
- G-CSF

Annexe E : Classification des neuropathies périphériques selon l’OMS

- **Grade 0** : absence de symptômes
- **Grade 1** : Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux
- **Grade 2** : Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée
- **Grade 3** : Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice
- **Grade 4** : Paralysie

Annexe F : Classification de la toxicité hématologique selon l’OMS

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
Hémoglobine (Hb) VN = 13 à 17 g/dl	> 11	< LIN – 10,0 g/dL	< 10,0 – 8,0 g/dL	< 8 ,0 – 6,5 g/dL	< 6,5 g/dL
Leucocytes VN = 4000 à 10000	> 4 000	< LIN – 3000 /mm ³	< 3000 - 2000 /mm ³	< 2000 - 1000/mm ³	< 1000 /mm ³
Polynucléaires neutrophiles VN = 40 à 80%	> 2 000	< LIN – 1500 /mm ³	< 1500 - 1000 /mm ³	< 1000 - 500/mm ³	< 500 /mm ³
Plaquettes VN=150 000 à 400 000	> 100 000	< LIN –75 000 /mm ³	<75 000 - 50 000 /mm ³	< 50 000 – 25 000/mm ³	< 25 000 /mm ³
Hémorragies	Absence	Pétéchies	Modérées	Moyennes	Importantes

LIN : Limite inférieure de la normale

Annexe G : Définition de la réaction aigue du greffon contre l'hôte (GVHD)

Avant le J100 d'une allogreffe.

Score clinique de sévérité de l'atteinte des organes-cibles au cours de la GVHD aiguë

- Peau

+	Eruption < 25% Surface Corporelle
++	Eruption 25-50% Surface Corporelle
+++	Eruption généralisée
++++	Epidermolyse bulleuse

- Foie

+	Bilirubine : 10-30 mg/l
++	Bilirubine : 30-60 mg/l
+++	Bilirubine : 60-150 mg/l
++++	Bilirubine : > 150 mg/l

- Tube digestif

+	Diarrhée > 500 ml/24h
++	Diarrhée > 1000 ml/24h
+++	Diarrhée > 1500 ml/24h
++++	Douleurs abdominales sévères ou hémorragies

Grades de sévérité de la GVHD aiguë

Grade	Peau	Foie	Tube Digestif	Altération de l'état général
I	+ à ++	0	0	0
II	+ à +++	+	+	Discrète
III	++ à +++	> ++	> ++	Marquée
IV	>=+++	>=+++	>=+++	Sévère

Références bibliographiques

1. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.* Br J Haematol, 2003. **121**(5): p. 749-57.
2. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance.* Br J Haematol, 2006. **134**(6): p. 573-89.
3. Rajkumar, S.V., M.Q. Lacy, and R.A. Kyle, *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma.* Blood Rev, 2007. **21**(5): p. 255-65.
4. Avet-Loiseau, H., et al., *Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique.* Blood, 2001. **97**(3): p. 822-5.
5. Dispenzieri, A., *POEMS syndrome.* Blood Rev, 2007. **21**(6): p. 285-99.
6. Wisloff, F., et al., *Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I.* Eur J Haematol, 1991. **47**(5): p. 333-7.
7. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(1): p. 21-33.
8. Singh, J., A.W. Dudley, Jr., and K.A. Kulig, *Increased incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in blacks and its age-related differences with whites on the basis of a study of 397 men and one woman in a hospital setting.* J Lab Clin Med, 1990. **116**(6): p. 785-9.
9. Wingo, P.A., et al., *Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the U.S.* Cancer, 1998. **82**(6): p. 1197-207.
10. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2007.* CA Cancer J Clin, 2007. **57**(1): p. 43-66.
11. Belot, A., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2008. **56**(3): p. 159-75.
12. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002.* CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
13. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Epidemiology of the plasma-cell disorders.* Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 637-64.
14. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance.* N Engl J Med, 2006. **354**(13): p. 1362-9.

15. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
16. Weiss, B.M., et al., *A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients*. Blood, 2009. **113**(22): p. 5418-22.
17. Dimopoulos, M.A., et al., *Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma*. Blood, 2000. **96**(6): p. 2037-44.
18. Cesana, C., et al., *Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2002. **20**(6): p. 1625-34.
19. Rajkumar, S.V., et al., *Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2005. **106**(3): p. 812-7.
20. Perez-Persona, E., et al., *New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells*. Blood, 2007. **110**(7): p. 2586-92.
21. Weber, D.M., et al., *Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma*. Br J Haematol, 1997. **97**(4): p. 810-4.
22. Alexander, D.D., et al., *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. Int J Cancer, 2007. **120 Suppl 12**: p. 40-61.
23. Cuzick, J., *Radiation-induced myelomatosis*. N Engl J Med, 1981. **304**(4): p. 204-10.
24. Merhi, M., et al., *Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies*. Cancer Causes Control, 2007. **18**(10): p. 1209-26.
25. Kuppers, R., et al., *Cellular origin of human B-cell lymphomas*. N Engl J Med, 1999. **341**(20): p. 1520-9.
26. Gonzalez, D., et al., *Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma*. Blood, 2007. **110**(9): p. 3112-21.
27. Rajkumar, S.V., et al., *Cytogenetic abnormalities correlate with the plasma cell labeling index and extent of bone marrow involvement in myeloma*. Cancer Genet Cytogenet, 1999. **113**(1): p. 73-7.
28. Fonseca, R., et al., *Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2002. **100**(4): p. 1417-24.

29. Kaufmann, H., et al., *Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma*. Leukemia, 2004. **18**(11): p. 1879-82.
30. Chng, W.J., et al., *A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS*. Blood, 2005. **106**(6): p. 2156-61.
31. Davies, F.E., et al., *Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis*. Blood, 2003. **102**(13): p. 4504-11.
32. Zhan, F., et al., *Gene-expression signature of benign monoclonal gammopathy evident in multiple myeloma is linked to good prognosis*. Blood, 2007. **109**(4): p. 1692-700.
33. Zhan, F., et al., *Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells*. Blood, 2002. **99**(5): p. 1745-57.
34. Avet-Loiseau, H., et al., *Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation*. Blood, 2002. **99**(6): p. 2185-91.
35. Avet-Loiseau, H., et al., *14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma*. Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res, 1999. **59**(18): p. 4546-50.
36. Jung, D., et al., *Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus*. Annu Rev Immunol, 2006. **24**: p. 541-70.
37. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Chromosome translocations in multiple myeloma*. Oncogene, 2001. **20**(40): p. 5611-22.
38. Chesi, M., et al., *The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts*. Blood, 1998. **92**(9): p. 3025-34.
39. Chesi, M., et al., *Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines*. Blood, 1996. **88**(2): p. 674-81.
40. Shaughnessy, J., Jr., et al., *Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma*. Blood, 2001. **98**(1): p. 217-23.
41. Bergsagel, P.L., et al., *Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma*. Blood, 2005. **106**(1): p. 296-303.
42. Chesi, M., et al., *Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma*. Blood, 1998. **91**(12): p. 4457-63.

43. Hanamura, I., et al., *Ectopic expression of MAFB gene in human myeloma cells carrying (14;20)(q32;q11) chromosomal translocations*. Jpn J Cancer Res, 2001. **92**(6): p. 638-44.
44. Chesi, M., et al., *Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3*. Nat Genet, 1997. **16**(3): p. 260-4.
45. Chesi, M., et al., *Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma*. Blood, 2001. **97**(3): p. 729-36.
46. Hideshima, T., et al., *Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications*. Blood, 2004. **104**(3): p. 607-18.
47. Chng, W.J., et al., *Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 571-96.
48. Keats, J.J., et al., *In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression*. Blood, 2003. **101**(4): p. 1520-9.
49. Avet-Loiseau, H., et al., *Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors*. Blood, 2001. **98**(10): p. 3082-6.
50. Avet-Loiseau, H., et al., *Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome*. Blood, 2007. **109**(8): p. 3489-95.
51. Fonseca, R., et al., *The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma*. Blood, 2003. **102**(7): p. 2562-7.
52. Smadja, N.V., et al., *Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood, 2001. **98**(7): p. 2229-38.
53. Hayman, S.R., et al., *Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis*. Blood, 2001. **98**(7): p. 2266-8.
54. Konigsberg, R., et al., *Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Leukemia, 2000. **14**(11): p. 1975-9.
55. Facon, T., et al., *Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy*. Blood, 2001. **97**(6): p. 1566-71.
56. Fonseca, R., et al., *Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study*. Cancer Res, 2002. **62**(3): p. 715-20.

57. Zojer, N., et al., *Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization*. Blood, 2000. **95**(6): p. 1925-30.
58. Fonseca, R., et al., *Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy*. Leukemia, 2001. **15**(6): p. 981-6.
59. Fonseca, R., et al., *Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(11): p. 2034-40.
60. Hanamura, I., et al., *Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation*. Blood, 2006. **108**(5): p. 1724-32.
61. Neri, A., et al., *p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy*. Blood, 1993. **81**(1): p. 128-35.
62. Chng, W.J., et al., *Clinical significance of TP53 mutation in myeloma*. Leukemia, 2007. **21**(3): p. 582-4.
63. Bezieau, S., et al., *High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis*. Hum Mutat, 2001. **18**(3): p. 212-24.
64. Annunziata, C.M., et al., *Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma*. Cancer Cell, 2007. **12**(2): p. 115-30.
65. Keats, J.J., et al., *Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma*. Cancer Cell, 2007. **12**(2): p. 131-44.
66. Dilworth, D., et al., *Germline CDKN2A mutation implicated in predisposition to multiple myeloma*. Blood, 2000. **95**(5): p. 1869-71.
67. Dib, A., et al., *Methylation and expression of the p16INK4A tumor suppressor gene in multiple myeloma*. Blood, 2007. **109**(3): p. 1337-8.
68. Podar, K., et al., *The malignant clone and the bone-marrow environment*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 597-612.
69. Harousseau, J.L. and P. Moreau, *Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2009. **360**(25): p. 2645-54.
70. Giuliani, N., V. Rizzoli, and G.D. Roodman, *Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition*. Blood, 2006. **108**(13): p. 3992-6.

71. Esteve, F.R. and G.D. Roodman, *Pathophysiology of myeloma bone disease*. Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(4): p. 613-24.
72. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
73. Zangari, M., F. Elice, and G. Tricot, *Immunomodulatory drugs in multiple myeloma*. Expert Opin Investig Drugs, 2005. **14**(11): p. 1411-8.
74. Bertolini, F., et al., *Thalidomide in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and histiocytosis. Analysis of clinical results and of surrogate angiogenesis markers*. Ann Oncol, 2001. **12**(7): p. 987-90.
75. Teo, S.K., et al., *Metabolism of thalidomide in human microsomes, cloned human cytochrome P-450 isozymes, and Hansen's disease patients*. J Biochem Mol Toxicol, 2000. **14**(3): p. 140-7.
76. Singhal, S., et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med, 1999. **341**(21): p. 1565-71.
77. Barlogie, B., et al., *Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients*. Blood, 2001. **98**(2): p. 492-4.
78. Cibeira, M.T., et al., *Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration*. Eur J Haematol, 2006. **77**(6): p. 486-92.
79. Zangari, M., et al., *Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation*. Br J Haematol, 2004. **126**(5): p. 715-21.
80. Mileschkin, L., et al., *Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring*. J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4507-14.
81. Richardson, P., et al., *Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(7): p. 875-82.
82. Fahdi, I.E., et al., *Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide*. Am J Cardiol, 2004. **93**(8): p. 1052-5.
83. Rajkumar, S.V., M.A. Gertz, and T.E. Witzig, *Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma*. N Engl J Med, 2000. **343**(13): p. 972-3.
84. Badros, A.Z., et al., *Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide*. Am J Med, 2002. **112**(5): p. 412-3.

85. Anderson, K.C., *Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action--similarities and differences*. Semin Hematol, 2005. **42**(4 Suppl 4): p. S3-8.
86. Mitsiades, N., et al., *Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications*. Blood, 2002. **99**(12): p. 4525-30.
87. Richardson, P.G., et al., *Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3063-7.
88. Dimopoulos, M.A., 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.
89. Knop, S., et al., *Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom)*. Blood, 2009. **113**(18): p. 4137-43.
90. Richardson, P.G., et al., *A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3458-64.
91. Rajkumar, S.V., et al., *Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma*. Blood, 2005. **106**(13): p. 4050-3.
92. Sviggum, H.P., et al., *Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma*. Arch Dermatol, 2006. **142**(10): p. 1298-302.
93. Hideshima, T., et al., *The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells*. Cancer Res, 2001. **61**(7): p. 3071-6.
94. Richardson, P.G., et al., *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2609-17.
95. Jagannath, S., et al., *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol, 2004. **127**(2): p. 165-72.
96. Richardson, P.G., et al., *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2005. **352**(24): p. 2487-98.
97. Mitsiades, N., et al., *The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications*. Blood, 2003. **101**(6): p. 2377-80.

98. Orlowski, R.Z., et al., *Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies*. Blood, 2005. **105**(8): p. 3058-65.
99. Orlowski, R.Z., 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. **25**(25): p. 3892-901.
100. Berenson, J.R., et al., *Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 937-44.
101. Jagannath, S., et al., *Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function*. Cancer, 2005. **103**(6): p. 1195-200.
102. Attal, M., et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome*. N Engl J Med, 1996. **335**(2): p. 91-7.
103. Attal, M., et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2495-502.
104. Trudel, S., et al., *The inhibitory anti-FGFR3 antibody, PRO-001, is cytotoxic to t(4;14) multiple myeloma cells*. Blood, 2006. **107**(10): p. 4039-46.
105. Child, J.A., et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **348**(19): p. 1875-83.
106. Cavo, M., 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. **25**(17): p. 2434-41.
107. Harousseau, J.L., M. Attal, and H. Avet-Loiseau, *The role of complete response in multiple myeloma*. Blood, 2009.
108. van de Velde, H.J., et al., *Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma*. Haematologica, 2007. **92**(10): p. 1399-406.
109. Alexanian, R., B. Barlogie, and S. Tucker, *VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma*. Am J Hematol, 1990. **33**(2): p. 86-9.
110. Harousseau, J.L., *Induction therapy in multiple myeloma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 306-12.
111. Jagannath, S., et al., *Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma*. Br J Haematol, 2005. **129**(6): p. 776-83.

112. Harousseau, J.L., et al., *Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study*. Haematologica, 2006. **91**(11): p. 1498-505.
113. Rosinol, L., et al., *Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics*. J Clin Oncol, 2007. **25**(28): p. 4452-8.
114. Oakervee, H.E., et al., *PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma*. Br J Haematol, 2005. **129**(6): p. 755-62.
115. Cavo, M., et al., *Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma*. Blood, 2005. **106**(1): p. 35-9.
116. Lacy, M.Q., et al., *Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma*. Mayo Clin Proc, 2007. **82**(10): p. 1179-84.
117. Kumar, S., 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. **21**(9): p. 2035-42.
118. Mazumder, A., et al., *Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients*. Leukemia, 2008. **22**(6): p. 1280-1; author reply 1281-2.
119. Paripati, H., et al., *Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma*. Leukemia, 2008. **22**(6): p. 1282-4.
120. Moreau, P., 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 Myelome 9502 randomized trial*. Blood, 2002. **99**(3): p. 731-5.
121. Lahuerta, J.J., et al., *Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma*. Br J Haematol, 2000. **109**(1): p. 138-47.
122. Sonneveld, P., et al., *Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial*. Haematologica, 2007. **92**(7): p. 928-35.

123. Attal, M., et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3289-94.
124. Abdelkefi, A., et al., *Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial*. Blood, 2008. **111**(4): p. 1805-10.
125. Barlogie, B., et al., *Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2006. **354**(10): p. 1021-30.
126. Spencer, A., 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. **27**(11): p. 1788-93.
127. Harousseau, J.L., *The allogeneic dilemma*. Bone Marrow Transplant, 2007. **40**(12): p. 1123-8.
128. Garban, F., 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. **107**(9): p. 3474-80.
129. Bruno, B., et al., *A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma*. N Engl J Med, 2007. **356**(11): p. 1110-20.
130. Jagannath, S., et al., *Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials*. Leukemia, 2007. **21**(1): p. 151-7.
131. Alexanian, R., et al., *Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. Jama, 1969. **208**(9): p. 1680-5.
132. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **367**(9513): p. 825-31.
133. Facon, T., et al., *Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial*. Lancet, 2007. **370**(9594): p. 1209-18.
134. Hulin, 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.
135. Attal, M. and J.L. Harousseau, *The role of high-dose therapy with autologous stem cell support in the era of novel agents*. Semin Hematol, 2009. **46**(2): p. 127-32.
136. Kumar, S.K., et al., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2516-20.

137. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2521-6.
138. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. Cancer, 1975. **36**(3): p. 842-54.
139. Bataille, R., J. Grenier, and J. Sany, *Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment--a prospective study of 160 patients*. Blood, 1984. **63**(2): p. 468-76.
140. Bataille, R., et al., *Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal*. J Clin Oncol, 1986. **4**(1): p. 80-7.
141. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(15): p. 3412-20.
142. Jacobson, J.L., et al., *A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience*. Br J Haematol, 2003. **122**(3): p. 441-50.
143. Zandecki, M., J.L. Lai, and T. Facon, *Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal*. Br J Haematol, 1996. **94**(2): p. 217-27.
144. Carrasco, D.R., et al., *High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients*. Cancer Cell, 2006. **9**(4): p. 313-25.
145. Walker, B.A., et al., *Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**(5): p. 1733-43.
146. Tricot, G., et al., *Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities*. Blood, 1995. **86**(11): p. 4250-6.
147. Shaughnessy, J., Jr., et al., *Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II*. Br J Haematol, 2003. **120**(1): p. 44-52.
148. Moreau, P., et al., *Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy*. Blood, 2002. **100**(5): p. 1579-83.
149. Chang, H., et al., *The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant*. Br J Haematol, 2004. **125**(1): p. 64-8.
150. Winkler, J.M., P. Greipp, and R. Fonseca, *t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with a shorter survival in myeloma patients*. Br J Haematol, 2003. **120**(1): p. 170-1.

151. Jaksic, W., et al., *Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7069-73.
152. Chang, H., et al., *Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma*. Leuk Res, 2007. **31**(6): p. 779-82.
153. Fonseca, R., et al., *Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma*. Blood, 2003. **101**(11): p. 4569-75.
154. Fonseca, R., et al., *Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients*. Blood, 2002. **99**(10): p. 3735-41.
155. Chng, W.J., et al., *Survival of genetic subtypes of relapsed myeloma may be modulated by secondary events*. Blood, 2007. **109**(8): p. 3610-1.
156. Chang, H., et al., *p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation*. Blood, 2005. **105**(1): p. 358-60.
157. Drach, J., et al., *Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy*. Blood, 1998. **92**(3): p. 802-9.
158. Shaughnessy, J.D., Jr., et al., *A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1*. Blood, 2007. **109**(6): p. 2276-84.
159. Fassas, A.B., et al., *Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma*. Br J Haematol, 2002. **118**(4): p. 1041-7.
160. Zhan, F., et al., *The molecular classification of multiple myeloma*. Blood, 2006. **108**(6): p. 2020-8.
161. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(26): p. 6333-8.
162. Rosenwald, A., et al., *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1937-47.
163. van de Vijver, M.J., et al., *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(25): p. 1999-2009.
164. Decaux, O., et al., *Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(29): p. 4798-805.

165. Jenner, M.W., et al., *Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma*. Blood, 2007. **110**(9): p. 3291-300.
166. Blade, J., R.A. Kyle, and P.R. Greipp, *Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years*. Br J Haematol, 1996. **93**(2): p. 345-51.
167. Corso, A., et al., *Multiple myeloma in younger patients: the role of age as prognostic factor*. Ann Hematol, 1998. **76**(2): p. 67-72.
168. Nilsson, T., et al., *Cytogenetic features of multiple myeloma: impact of gender, age, disease phase, culture time, and cytokine stimulation*. Eur J Haematol, 2002. **68**(6): p. 345-53.
169. Sagaster, V., et al., *Chromosomal abnormalities of young multiple myeloma patients (<45 yr) are not different from those of other age groups and are independent of stage according to the International Staging System*. Eur J Haematol, 2007. **78**(3): p. 227-34.
170. Ross, F.M., et al., *Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma*. Leukemia, 2005. **19**(9): p. 1634-42.
171. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010*. Haematologica, 2009. **94**(2): p. 270-5.
172. Ludwig, H., et al., *Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4039-47.
173. Lenhoff, S., et al., *Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group*. Br J Haematol, 2006. **133**(4): p. 389-96.
174. Kusnierz-Glaz, C.R., et al., *Influence of age on the outcome of 500 autologous bone marrow transplant procedures for hematologic malignancies*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 18-25.
175. Krejci, M., et al., *Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(2): p. 159-64.
176. Siegel, D.S., et al., *Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma*. Blood, 1999. **93**(1): p. 51-4.
177. Sirohi, B., et al., *The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(5): p. 533-9.

178. Palumbo, A., et al., *Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients*. Blood, 1999. **94**(4): p. 1248-53.
179. Badros, A., et al., *Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years*. Br J Haematol, 2001. **114**(3): p. 600-7.
180. Reece, D.E., et al., *Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs >=60 years of age*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(12): p. 1135-43.
181. Terpos, E., et al., *Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: improved survival in nonsecretory multiple myeloma but lack of influence of age, status at transplant, previous treatment and conditioning regimen. A single-centre experience in 127 patients*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(3): p. 163-70.
182. Jantunen, E., et al., *High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>or=65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol*. Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(10): p. 917-22.
183. Cheema, P.K., et al., *Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(6): p. 686-93.
184. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. *Velcade/dexamethasone versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients : updated results of the IFM 2005/01 trial*[abstract].Blood.2007 ;**110**. Abstract #139.
185. Macro M, Divine M, Uzunban Y, et al. *Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma : a randomized trial* [abstract]. Blood. 2006 ;**108**. Abstract #22.
186. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, et al. *Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) vs thalidomide-dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem cell transplantation in newly diagnosed myeloma*. Blood. 2007 ;**110**. Abstract #30.
187. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N, et al. *MMY-3002 : a phase III study comparing bortezomib-melphalan-prednisone with melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma* [abstract]. Blood. 2007 ;**110**. Abstract #31.

Patients under 50 years of age do not present specific prognostic characteristics: an IFM study in 1897 patients less than 65 years of age.

SUMMARY :

Background: Age is a critical prognostic factor in many hematological malignancies. The reasons for this major prognostic impact are not univocal. For a large part, its prognostic value is in fact related to the therapy intensity tolerated by the patients. Because of frequent renal, hepatic, cardiac impairments, intensive therapies are not tolerated after 60 or 65 years, leading physicians to dramatically reduce treatment intensity in elderly patients. The question of a specific prognostic value of age in a more homogeneous population is an unresolved issue. In myeloma, it has been suggested that patients under 50 years of age presented more favorable features, explaining the better outcome observed in these patients (Ludwig et al., Blood 2008). However, the population was highly heterogeneous, treated both with conventional and intensive therapeutic strategies.

Methods: In order to address this question, we reviewed the files of 1897 patients under 65 years of age, homogeneously treated within the IFM with high-dose melphalan, from 2000 to 2007. The median age was 56 years (range = 23-65), the sex-ratio male/female was 54 %. We addressed the issues of the prognostic impact of young age (<50), but also of older patients (60 to 65). The following prognostic parameters were tested: β 2-microglobuline, high creatinine ($>177 \mu\text{mol/l}$), hypercalcemia, low hemoglobin ($<10 \text{ g/dl}$), thrombocytopenia ($<130 \text{ G/l}$), ISS, del(13), t(4;14), and del(17p).

Results: In the first comparison (< 50 vs others), the only statistically different parameters were β 2-microglobuline ($p=.009$) and ISS distribution ($p=.004$). All the other parameters were not significantly different. Similar results were observed in the second comparison (< 60 vs 60-65). Only β 2-microglobuline values ($p=.0001$) and ISS distribution ($p<.0001$) were different. These differences in β 2-microglobuline levels probably reflect the decrease of glomerular filtration with age. We then looked at the impact of age on outcome. We found that patients under 50 years of age displayed a better overall survival than patients between 50 and 65 ($p=.007$), with no difference in PFS. We also found that patients between 60 and 65 presented a poorer outcome than younger patients (OS, $p=0.002$, EFS, $p=0.01$). However, when patients under 50 were compared with those between 50 and 60, no difference was observed, both for OS and EFS.

Conclusion: Thus, in conclusion, young age is not a prognostic factor in multiple myeloma. In contrast, older age (60 to 65) remains an adverse prognostic parameters, even in patients treated with high-dose melphalan.

NOM : ROLAND

PRENOM : VIRGINIE

Titre de thèse : L'âge détermine-t-il des myélomes différents ? Etude de 1897 patients de moins de 65 ans issus des protocoles de l'Intergroupe Francophone du Myélome.

L'âge est un facteur pronostique majeur dans de nombreuses hémopathies. Dans le myélome, la question posée par la valeur pronostique de l'âge sur une population traitée de façon homogène n'est pas à l'heure actuelle résolue.

Nous avons analysé 1897 patients de moins de 65 ans, traités de façon homogène dans le cadre des protocoles de l'IFM, avec au moins une intensification thérapeutique comprenant des hautes doses de melphalan, pendant une période allant de 2000 à 2007. L'âge médian était de 56 ans (limites 23-65), le ratio hommes/femmes était de 54%. Nous avons comparé les populations de 50 ans et moins et celle de plus de 50 ans, puis les populations de 60 ans et moins et celle de 60 à 65 ans. Les paramètres biologiques, pronostiques et cytogénétiques étudiés étaient le taux de bêta 2-microglobuline, la créatinémie, la calcémie, le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes, l'ISS, l'existence d'une délétion du chromosome 13, d'une délétion 17p et d'une translocation (4;14).

En comparant le groupe des patients de 50 ans et moins et des patients de 50 à 65 ans, le seul paramètre biologique statistiquement différent était le taux de bêta 2-microglobuline ($p = 0,009$) et de ce fait la répartition de l'ISS ($p = 0,004$). Tous les autres paramètres étaient similaires entre les deux groupes. Les mêmes résultats ont été mis en évidence en comparant le groupe des patients âgés de 60 ans et moins au groupe des patients âgés de 60 à 65 ans. Seules la valeur du taux de bêta 2-microglobuline ($p = 0,0001$) et la répartition de l'ISS ($p < 0,0001$) étaient différentes. Nous avons ensuite étudié l'impact pronostique de l'âge. Les patients de 50 ans et moins avaient une survie globale supérieure aux patients de plus de 50 ans ($p = 0,007$), sans différence de survie sans évènement. Cependant, lorsque les patients de 50 ans et moins étaient comparés à ceux de 50 à 60 ans, aucune différence en termes de survie globale et de survie sans évènement n'était retrouvée. Les patients de 60 à 65 ans présentaient un pronostic plus sombre que ceux de moins de 60 ans (survie globale, $p = 0,002$, survie sans évènement, $p = 0,01$).

Le jeune âge ne semble pas être un facteur pronostique dans le myélome multiple. En revanche, l'âge plus avancé, compris entre 60 et 65 ans, reste un facteur pronostique péjoratif, y compris chez des patients traités par intensification thérapeutique.

MOTS CLES : myélome, âge, intensification thérapeutique, pronostic.