

Myélome multiple : de sérieux espoirs de guérison grâce aux nouvelles thérapeutiques

Communiqué de l'Académie nationale de médecine (*)

9 novembre 2022

Alors que viennent de se tenir les réunions nationales de l'Association française des malades du myélome multiple il convient, sous ce titre optimiste sinon provocateur tant cette maladie a été considérée longtemps comme incurable, d'évoquer les avancées majeures du diagnostic, du suivi et du traitement de cette hémopathie. L'Intergroupe francophone du myélome, rassemblant des spécialistes français et belges, a pris toute sa place, depuis presque 30 ans, dans ces progrès.

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes responsables d'un envahissement de la moelle osseuse hématopoïétique et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans la majorité des cas. Il représente 1 à 2 % des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes, avec environ 5400 nouveaux cas par an en France. L'âge médian au moment du diagnostic est proche de 70 ans, un tiers des patients ayant alors plus de 75 ans et un cinquième plus de 80 ans.

Les années récentes ont vu s'affiner les critères diagnostiques et pronostiques et, notamment, s'améliorer les techniques d'imagerie médicale pour le diagnostic et le suivi (IRM et TEP-scan), et les évaluations pronostiques par cytogénétique ou génomique (dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le sérum et évaluation de la maladie dite résiduelle (*Minimal Residual Disease* (MRD)) dans la moelle osseuse par analyse génomique ou cytométrie en flux.¹⁻⁴ Cette évaluation de la MRD, rendue pertinente par les progrès thérapeutiques, amène de plus en plus de patients à une maladie de bas niveau, voire indétectable (patients dits MRD-négatifs).

Le traitement, surtout, progresse depuis environ 20 ans de façon continue et soutenue. Le mot de guérison n'est plus tabou et certains patients d'âge avancé pourront bénéficier, même sans éradication définitive de leur maladie, de son contrôle prolongé tout en maintenant une qualité de vie correcte, grâce à des médicaments au profil de tolérance amélioré, l'espérance de vie avec un myélome rejoignant alors celle de sujets sans myélome.

Aux médicaments historiques que sont les agents alkylants se sont ajoutés, à partir des années 2000, les immunomodulateurs et les inhibiteurs du protéasome, classes thérapeutiques à l'origine d'une première amélioration significative du pronostic, et qui restent bien présentes dans les schémas actuels. A partir de 2010, une étape importante a été franchie avec le développement des anticorps monoclonaux anti CD38⁵. Quel que soit le type de traitement considéré, l'ajout d'un anticorps anti-CD38 a toujours amélioré les résultats de la thérapeutique^{6,7}.

(*) Communiqué de la Plateforme de Communication Rapide de l'Académie validé par les membres du Conseil d'administration le 7 novembre 2022.

Un progrès succédant à un autre, les années 2020 voient apparaître les immunothérapies innovantes utilisant des anticorps dits bispécifiques⁸ ou couplés à une toxine, et des thérapies cellulaires du type *chimeric antigen receptor T-cell therapy* (CAR-T), dans lesquelles des lymphocytes du patient sont prélevés et génétiquement modifiés pour détruire des cellules tumorales^{9,10}. Ces traitements prometteurs offrent des perspectives de diversification des cibles sur les cellules tumorales et de nombreuses modalités de combinaison ou de séquençage thérapeutique.

Soulignant la dynamique de la recherche thérapeutique dans ce domaine, plusieurs médicaments pour le traitement du myélome sont approuvés chaque année par l'*European Medicines Agency*.

L'Académie nationale de médecine souhaite appeler l'attention sur les progrès réalisés dans la prise en charge médicale des patients ayant un myélome multiple. Elle souligne en particulier :

- Les développements à venir de l'immunothérapie, et la nécessité de soutenir une recherche académique de qualité dans ce domaine (s'agissant notamment des stratégies CAR-T).

- La vigilance qui doit être maintenue sur l'accès à ces nouveaux traitements, tous onéreux - accès à ce jour globalement bon dans notre pays, mais avec des questions persistantes sur la rapidité d'accès et la fixation d'un juste prix, questions à l'ordre du jour du groupe de travail de l'Académie sur les médicaments onéreux du cancer.

Références

1. Manier S, de Charette de la Contrie M, Hieulle J et al. Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de fort espoirs thérapeutiques. *Presse Med.* 2019;48:825-831.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol.* 2021;32(3):309-322.
3. Facon T. Guérison du myélome multiple : un objectif envisageable à court terme ? *Bull Acad Natl Med.* 2018;202:953-961.
4. Facon T, Manier S. Myélome multiple du sujet âgé: Entre évaluation de la fragilité des patients et progrès de l'Immunothérapie. *Bull Acad Natl Med.* 2022;206:966-972.
5. Van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood.* 2018;131(1):13-29.
6. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104-15.
7. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936-945.
8. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, et al. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discovery.* 2021;2(5):423-433.
9. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384:705-716.
10. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*;0(0):JCO.22.00842.