

GUIDE DU RÉDACTEUR SCIENTIFIQUE SUR LES
CANCERS HÉMATOLOGIQUES
ET LES PATHOLOGIES APPARENTÉES



MODULE DEUX
LE MYÉLOME MULTIPLE

MODULE 2 – LE MYÉLOME MULTIPLE

Sommaire

Vue d'ensemble du myélome multiple	2
Causes, facteurs de risques et épidémiologie	5
Pathologie du myélome multiple	6
Signes et symptômes	7
Stadification du myélome multiple.....	9
Catégories de myélomes multiples.....	11
Diagnostic	12
Détermination du pronostic	14
TraITEMENT du myélome multiple	16
Les thérapies émergentes	19
Glossaire.....	20
Références.....	23
Appendice : ressources	26

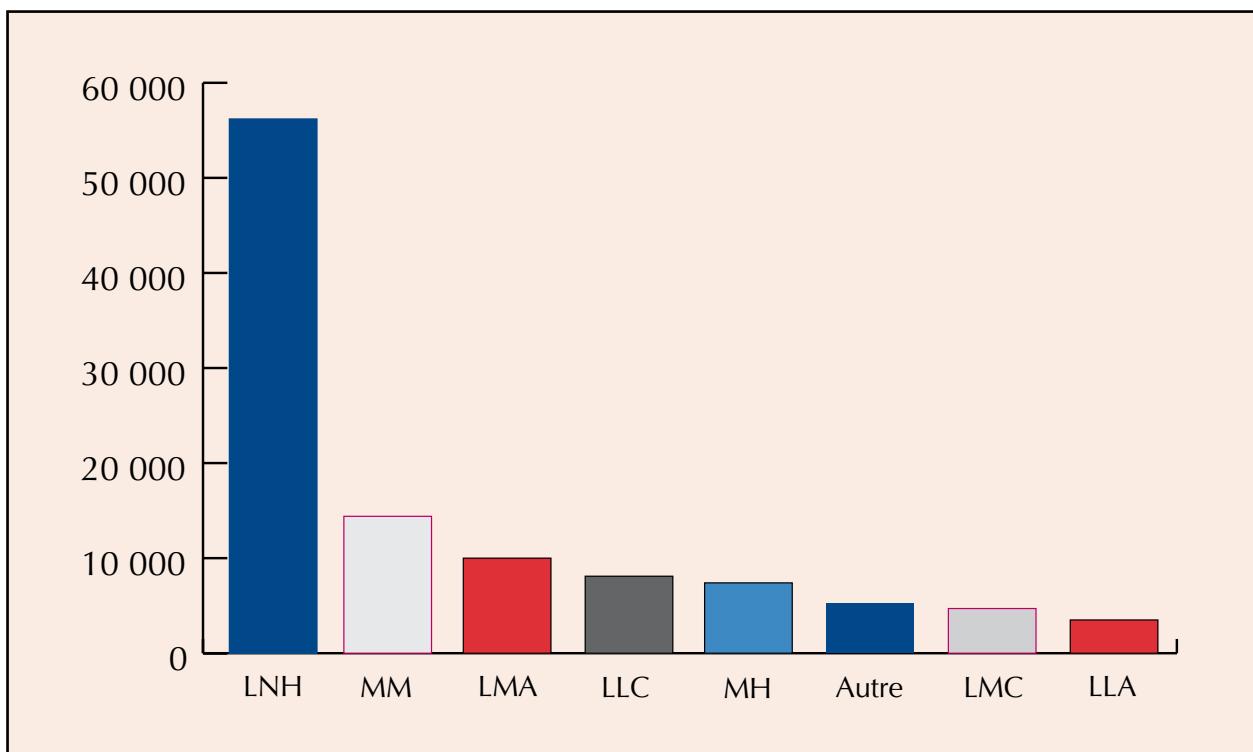
VUE D'ENSEMBLE DU MYÉLOME MULTIPLE

Le myélome multiple, aussi connu sous le nom de myélome ou de dyscrasie plasmocytaire, est un cancer hématologique dans lequel les plasmocytes, qui sont des composants importants du système immunitaire, se multiplient de manière incontrôlable et s'accumulent dans la moelle osseuse. Le myélome multiple (MM) est le deuxième cancer hématologique le plus couramment diagnostiqué après le lymphome non hodgkinien, avec une incidence annuelle de 15 000 cas aux États Unis (Figure 1)¹. Environ 50 000 américains souffrent actuellement de MM (Figure 2), et l'on estime que 11 000 décèdent chaque année des suites de cette maladie.^{1,2}

Le MM en bref

- Touche principalement les adultes plus âgés.³
- L'âge médian de diagnostic est d'environ 65 ans.³
- On estime que 15 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année aux États Unis.¹
- 50 000 américains souffrent actuellement de MM.²
- Environ 11 000 américains meurent chaque année des suites du MM.¹
- Le taux de survie à cinq ans des patients s'échelonne entre 10 % et 50 %.⁴
- Environ 80 % des patients présentent des lésions osseuses, des fractures et/ou une ostéoporose au moment du diagnostic.⁵
- Environ 40 % des patients développeront une insuffisance rénale.⁶

Figure 1. Incidence des cancers hématologiques en 2001

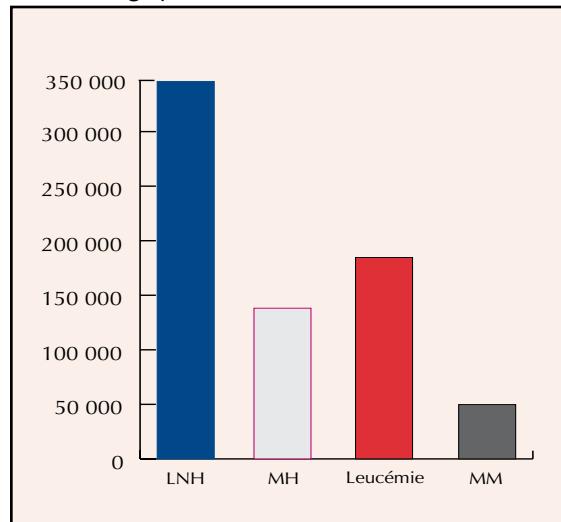


LNH = lymphome non hodgkinien ; LMA = leucémie myéloïde aiguë ; LLC = leucémie lymphocytaire chronique ; MH = maladie de Hodgkin ; LMC = leucémie myéloïde chronique ; LLA = leucémie lymphocytaire aiguë

Adapté d'après 1.

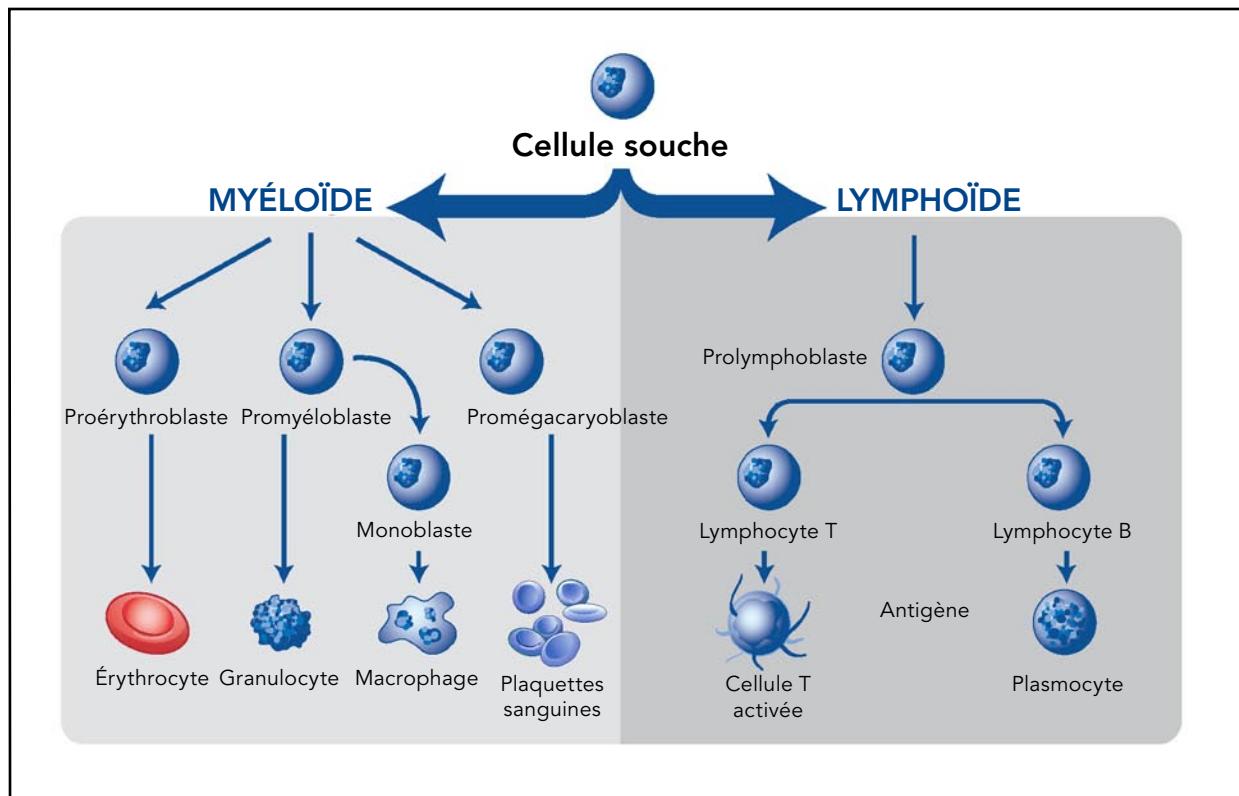
Les plasmocytes sont des globules blancs qui se développent à partir des lymphocytes B (cellules B) dans la moelle osseuse (Figure 3). Leur fonction normale est de produire et de sécréter des anticorps qui aident à lutter contre l'infection. Les plasmocytes qui deviennent cancéreux échappent aux contrôles de la croissance normale, en générant des nombres croissants de cellules cancéreuses, et en s'accumulant dans la moelle osseuse ; dans certaines régions de l'organisme, ces cellules cancéreuses peuvent se multiplier rapidement et former une tumeur appelée plasmocytome. Rarement, ces tumeurs n'apparaissent que dans une seule région et sont appelées plasmocytomes solitaires. Dans la plupart des cas, cependant, on rencontre des plasmocytomes multiples, d'où le nom de « myélome multiple ».

Figure 2. Prévalence des cancers hématologiques.



Adapté d'après 2.

Figure 3. Origine des plasmocytes



Les cellules souches hématopoïétiques peuvent se différencier en deux types de lymphocytes : les lymphocytes B (cellules B) et les lymphocytes T (cellules T). Lorsque des substances étrangères (antigènes) comme des bactéries pénètrent dans l'organisme, les cellules B se différencient en plasmocytes qui produisent des protéines appelées les immunoglobulines (Ig), également connues sous le nom d'anticorps, pour aider à lutter contre l'infection.

La surabondance de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse peut avoir de nombreux effets sur l'organisme, dont une destruction osseuse, une anémie, une insuffisance rénale et l'élévation du taux de calcium sanguin (hypercalcémie). De nombreuses personnes atteintes de MM souffrent de douleurs et de fractures osseuses invalidantes qui nécessitent un radiothérapie ou une procédure chirurgicale.^{7,8} Les fractures osseuses peuvent être particulièrement dangereuses lorsqu'elles se produisent au niveau de la colonne vertébrale, et que les vertèbres compriment ou endommagent des nerfs. Dans certains cas, cela peut conduire à une paralysie.⁹

Le MM est sensible aussi bien à la chimiothérapie qu'à la radiothérapie, il est par conséquent possible de le traiter ; cependant, à ce jour, il est toujours incurable.¹⁰ Toutefois, des progrès thérapeutiques importants ont conduit à des taux plus élevés de rémission et à une survie plus longue que ce que l'on observait de par le passé.¹¹ Par ailleurs, au fur et à mesure que les chercheurs comprennent mieux le développement et la progression du MM, des modalités thérapeutiques alternatives pourraient apporter des bénéfices supplémentaires.

CAUSES, FACTEURS DE RISQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La cause exacte du MM est inconnue, mais plusieurs facteurs pourraient accroître le risque pour une personne de développer cette maladie. Chez certains patients, des facteurs de risques professionnels ont été suggérés, dont une exposition répétée à certains produits chimiques comme les pesticides, le benzène et les peintures appliquées par pulvérisation.¹²⁻²³ L'exposition à la radioactivité contribuerait à un très faible nombre de cas.^{24, 25} Plusieurs études ont établi un lien entre les infections virales comme celle par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le développement du MM ; les patients porteurs du VIH sont 4,5 fois plus susceptibles de développer cette maladie par rapport à la population générale.²⁶ Les personnes souffrant de la maladie de Gaucher, qui est une atteinte métabolique héréditaire, présentent également un risque significativement plus élevé de développer un MM par rapport à celles qui ne souffrent pas de cette maladie.²⁷ Bien que le MM ne semble pas être une pathologie héréditaire, il est plus courant dans certaines familles.²⁸

Le développement du MM est associé à diverses anomalies chromosomiques (cytogénétiques), entre autres, des copies supplémentaires ou absentes de chromosomes particuliers, et des délétions ou des réarrangements de segments chromosomiques. Les réarrangements les plus courants concernent des gènes qui codent pour des anticorps et des gènes qui régulent la croissance cellulaire (oncogènes). Certaines délétions couramment rencontrées concernent des gènes qui inhibent la croissance cellulaire anormale (suppresseurs de tumeurs).⁶

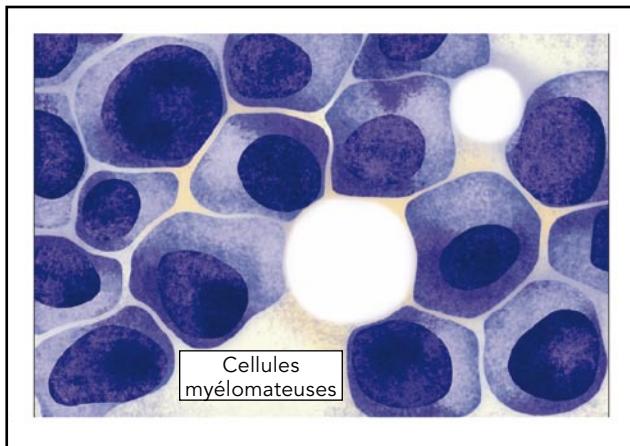
La plupart des personnes atteintes de MM ne présentent pas de facteurs de risques connus autres que leur âge.²⁹ La majorité des quelque 50 000 cas de MM recensés aux États Unis concernent des personnes âgées de plus de 40 ans, avec une incidence légèrement supérieure chez les hommes. Le MM est deux fois plus courant chez les américains d'origine africaine que chez ceux d'origine ethnique caucasienne.^{1, 3, 11} L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans.³

PATHOLOGIE DU MYÉLOME MULTIPLE

La pathogenèse du MM commencerait par l'apparition d'anomalies génétiques permettant aux plasmocytes de se répliquer de manière incontrôlée et de s'accumuler dans la moelle osseuse (Figure 4). Dans la moelle osseuse, les cellules malignes adhèrent aux cellules environnantes, appelées les cellules stromales, et interagissent avec celles-ci ; collectivement, cet environnement porte le nom de microenvironnement de la moelle osseuse. Diverses interactions avec ces cellules et protéines contribuent à la propagation du cancer :

- Les cellules myélomateuses stimulent les cellules stromales qui produisent alors des cytokines, telles que l'interleukine 6 (IL-6), celles-ci stimulent à leur tour la croissance des cellules myélomateuses et inhibent un processus normal de mort cellulaire ayant pour nom l'apoptose.³⁰
- Les cellules stromales, à leur tour, stimulent les cellules myélomateuses qui produisent alors des facteurs de croissance qui activent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins, ou angiogenèse. Le facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGF) semble jouer un rôle clé au niveau de l'angiogenèse dans le MM.³¹

Figure 4. Cellules myélomateuses



Les interactions entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement de la moelle osseuse conduisent également à l'augmentation de la production de cytokines et d'autres facteurs activant les cellules destructrices de l'os appelées les ostéoclastes. Normalement, l'activité des ostéoclastes (connue sous le nom de résorption osseuse) est contrebalancée par l'activité des ostéoblastes, qui créent du tissu osseux neuf. Dans le MM, cependant, l'activité ostéoblastique est bloquée. La combinaison d'une résorption osseuse accélérée et d'une réduction de la formation osseuse conduit à des lésions « ostéolytiques » et à une perte osseuse (ostéoporose).^{8,32}

Les plasmocytes normaux fabriquent des anticorps, ou immunoglobulines (Ig), qui aident à lutter contre les maladies. Les immunoglobulines sont composées de quatre chaînes protéiques, deux chaînes « lourdes » longues et deux chaînes « légères » plus courtes. Les cellules myélomateuses sécrètent elles aussi des immunoglobulines, mais étant donné que ces cellules sont monoclonales (c'est-à-dire qu'elles dérivent d'un seul plasmocyte), elles produisent toutes la même immunoglobuline (IgG, IgA, IgD ou IgE) en grandes quantités. La protéine monoclonale (M) n'aide pas à protéger l'organisme contre l'infection. Par ailleurs, la protéine M peut s'accumuler dans des organes tels que les reins, et entraîner des lésions graves avec le temps. Dans certains cas, les cellules myélomateuses sécrètent des immunoglobulines qui ne contiennent que les chaînes légères.³³ Ces immunoglobulines ont pour nom les protéines de Bence-Jones. Dans moins de 5 % des cas de MM, les cellules myélomateuses ne sécrètent pas de taux détectables de protéine M. On considère que ces patients présentent une myélome « non-sécréteur ».⁶

SIGNES ET SYMPTÔMES

Le MM peut entraîner de nombreuses complications, y compris une augmentation du taux de Calcium (hypercalcémie), un dysfonctionnement Rénal, une Anémie et une maladie osseuse (Bone disease en anglais). Cet ensemble de signes et symptômes est couramment désigné en anglais par le terme « CRAB ».³⁴ Ces symptômes, ainsi que d'autres complications (voir le Tableau 1) sont décrits ci-dessous.

Augmentation du taux de Calcium

La destruction osseuse a pour conséquence la libération de calcium dans le courant sanguin (hypercalcémie), ce qui peut contribuer à des sensations de fatigue, de faiblesse, une perte d'appétit, des nausées et une confusion mentale. L'hypercalcémie constitue une urgence médicale car elle peut entraîner une insuffisance rénale.

Dysfonctionnement rénal

Les excès de protéines et les teneurs élevées en calcium sanguin associés au MM peuvent endommager les reins. Le dysfonctionnement rénal est une complication courante chez les patients atteints de MM, en effet, environ 20 % d'entre eux présentent une insuffisance rénale au moment du diagnostic et 20 % développent une insuffisance rénale à des stades plus tardifs de la maladie.^{6,35}

Anémie

L'accumulation de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse peut interférer avec la production normale de cellules sanguines saines, entraînant un déficit en globules rouges (anémie), en globules blancs (leucopénie) et en plaquettes (thrombocytopénie). Ces déficits peuvent provoquer une anémie chronique, une susceptibilité accrue aux infections et un saignement excessif, respectivement.

Maladie osseuse

Le symptôme le plus troublant du MM est représenté par les douleurs osseuses, qui sont ressenties par deux tiers des patients au moment du diagnostic.⁷ Les lésions ostéolytiques et l'inhibition de la formation d'os neuf rendent les os extrêmement susceptibles aux fractures, ce qui peut conduire à des douleurs.^{8,32} Les fractures des vertèbres peuvent entraîner une pression accrue sur les nerfs rachidiens, causant un engourdissement, des picotements, des douleurs ou une faiblesse musculaire au niveau des extrémités inférieures. Rarement, des cellules myélomateuses se multiplient à l'intérieur du canal rachidien et compriment la moelle épinière. Les symptômes de compression de la moelle épinière peuvent inclure des douleurs dorsales sévères, une faiblesse musculaire ou une paralysie, en particulier au niveau des jambes, un engourdissement, des picotements et une incontinence. La compression de la moelle épinière constitue une urgence médicale et nécessite un traitement immédiat pour prévenir l'apparition de lésions permanentes.

Autres complications

La production excessive de protéines par les cellules myélomateuses peut causer un épaississement du sang appelé syndrome d'hyperviscosité. Les symptômes peuvent inclure des saignements du nez et de la bouche, une vision trouble, des symptômes semblables à ceux d'un accident vasculaire cérébral et une insuffisance cardiaque congestive. Le syndrome d'hyperviscosité peut être traité par plasmaphérèse, qui est une procédure permettant d'éliminer l'excès de protéines du sang.^{35,36}

Tableau 1. Effets du myélome

Signe ou symptôme	Impact sur le patient
Anémie	Fatigue, faiblesse, essoufflement, vertiges, céphalées
Thrombocytopénie	Saignement excessif
Leucopénie	Augmentation des infections
Taux élevé de protéines dans le sérum et/ou l'urine	Épaississement anormal du sang, accident vasculaire cérébral, lésions rénales potentielles
Lésions osseuses	Douleurs osseuses, œdème osseux, fracture osseuse, affaissement vertébral, compression médullaire
Teneur élevée en calcium sanguin	Confusion mentale, déshydratation, constipation, fatigue, faiblesse, perte d'appétit, agitation
Insuffisance rénale	Fatigue, confusion mentale, nausées, vomissements, crises d'épilepsie, diminution de la production d'urine

STADIFICATION DU MYÉLOME MULTIPLE

Une stadification correcte du MM aide à déterminer l'étendue du cancer et le type de traitement qu'un patient va recevoir. Depuis 1975, le système de stadification de Durie-Salmon est utilisé pour catégoriser le MM (Tableau 2). Dans ce système, la stadification du MM est basée sur plusieurs mesures, dont les taux de protéine M, le nombre de lésions osseuses, les taux de calcium sérique, les taux d'hémoglobine et la fonction rénale.³⁷

Tableau 2. Critères du système de stadification de Durie-Salmon

Stade	Impact sur le patient
Stade I (faible masse cellulaire)	<p>Tous les effets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine >10 g/dl • Taux de calcium sérique normal ou ≤ 12 mg/dl • À la radiographie osseuse, structure osseuse normale ou plasmocytome osseux solitaire • ≤ 1 lésion osseuse • Faibles taux de production de protéine M <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgG <5 g/dl ◦ IgA <3 g/dl ◦ Protéine M urinaire <4 g/24h • Concentration en cellules myélomateuses $<0,6 \times 10^{12}$ cellules/m²
Stade II (masse cellulaire intermédiaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne correspond ni au stade I ni au stade III • Concentration en cellules myélomateuses entre $0,6$ et $1,2 \times 10^{12}$ cellules/m²
Stade III (masse cellulaire importante)	<p>Un ou deux des effets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'hémoglobine $<8,5$ g/dl • Taux de calcium sérique >12 mg/dl • Lésions osseuses ostéolytiques avancées (>3 lésions osseuses) • Taux élevés de production de protéine M <ul style="list-style-type: none"> ◦ IgG >7 g/dl ◦ IgA >5 g/dl ◦ Protéine M urinaire >12 g/24h • Concentration en cellules myélomateuses $>1,2 \times 10^{12}$ cellules/m²
Sous-classification (soit A soit B)	<ul style="list-style-type: none"> • A : fonction rénale relativement normale (taux de créatinine sérique <2 mg/dl) • B : fonction rénale anormale (taux de créatinine sérique ≥ 2 mg/dl)

Du fait de sa complexité et des difficultés liées à la précision, le système de Durie-Salmon pourrait bientôt être remplacé par le système international de stadification (International Staging System, ISS). L'ISS est basé sur deux paramètres seulement : les concentrations sériques de deux protéines, l'albumine et la β 2-microglobuline (β 2-M).³⁸ Des taux élevés de β 2-M, une protéine normalement rencontrée à la surface des cellules, constituent un indicateur fiable de la présence d'un nombre important de cellules myélomateuses dans l'organisme.³⁹

Tableau 3. Critères du système international de stadification (ISS)

Stade	Critères	Définition	Survie médiane (mois)
I	Faible taux de β 2-M et taux normal d'albumine	β 2-M <3,5 mg/l et albumine \geq 3,5 g/dl	62
II	Patients ne satisfaisant pas aux critères des stades I ou III	β 2-M <3,5 mg/l et albumine <3,5 g/dl ou β 2-M 3,5 à <5,5 mg/l	44
III	Taux élevé de β 2-M	β 2-M \geq 5,5 mg/l	29

Adapté d'après 38

CATÉGORIES DE MYÉLOME MULTIPLE

Les patients souffrant de MM sont classifiés entre plusieurs catégories, ce qui aide à déterminer les options de traitement (Tableau 4).

La gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une condition bénigne caractérisée par des taux légèrement élevés de protéine M, sans que l'on n'observe de pathologie sous-jacente.⁴⁰ La MGUS est de 80 à 100 fois plus courante que le MM ; environ 75 % des personnes atteintes de MGUS restent asymptomatiques et ne progressent pas vers un MM.⁴¹

Tableau 4. Catégories pathologiques de la progression vers un MM

Catégorie	Caractéristiques	Prise en charge
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> Protéine M sérique <3 g/dl Plasmocytes de la moelle osseuse <10 % Absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie et de lésions osseuses ostéolytiques 	Observation
MM lent (MM asymptomatique)	<ul style="list-style-type: none"> Protéine M sérique >3 g/dl et/ou plasmocytes de la moelle osseuse ≥10 % Absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie et de lésions osseuses ostéolytiques 	<ul style="list-style-type: none"> Observation avec un traitement commençant au moment de la progression de la maladie Bisphosphonates Soins de soutien Participation à un essai clinique
MM indolent (MM asymptomatique)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de protéine M sérique/urinaire stable Plasmocytose dans la moelle osseuse Légère anémie, ou quelques petites lésions osseuses ostéolytiques Absence de symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance tous les trois mois, et commencement du traitement dès la progression de la maladie Bisphosphonates Soins de soutien Participation à un essai clinique
MM symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> Présence de protéine M sérique/urinaire Plasmocytose dans la moelle osseuse (>30 %) Anémie, insuffisance rénale, hypercalcémie ou lésions osseuses ostéolytiques 	Traitement immédiat (voir Traitement)

Adapté d'après 42

DIAGNOSTIC

Les signes et symptômes du MM peuvent ressembler à ceux de nombreuses autres maladies ; par conséquent, une série d'évaluations est nécessaire pour éliminer la possibilité d'autres pathologies. Les recommandations pour l'établissement du diagnostic initial sont soulignées ci-dessous :¹⁰

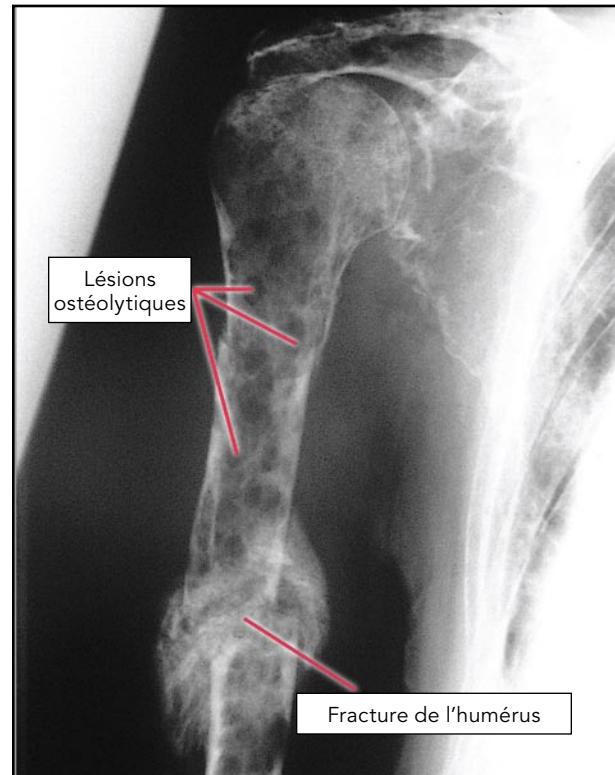
Analyses de sang et d'urine

- Une numération et formule sanguines (NFS) mesure le nombre et la proportion des cellules sanguines.
- Un profil biochimique mesure les taux de différents composants sanguins comme l'azote uréique du sang, le calcium, la créatinine, la lactate déshydrogénase (LDH) et la β 2-M.
- Un dosage de la protéine C réactive (CRP) détermine si une inflammation aiguë est présente.
- Une électrophorèse mesure les taux de diverses protéines, en particulier la protéine M, dans le sang et dans l'urine.
- Une immunoélectrophorèse (immunofixation) est utilisée pour procurer des informations plus spécifiques au sujet du/des type(s) et des proportions d'immunoglobulines anormales qui sont présentes (voir Immunoélectrophorèse).
- Le dosage quantitatif des immunoglobulines quantitatives mesure les quantités d'immunoglobulines des types IgM, IgG et IgA présentes dans le sang.

Tests réalisés sur l'os

- Une biopsie de moelle osseuse et une aspiration de moelle osseuse (le test le plus critique dans une évaluation de MM) détecte une augmentation du nombre de plasmocytes dans la moelle osseuse.³⁴
- Des radiographies et d'autres tests d'imagerie (imagerie par résonance magnétique, tomodensitométrie, tomographie à émissions de positon) sont utilisés pour évaluer les changements de la structure osseuse et pour déterminer le nombre et la taille des tumeurs osseuses (Figure 5).
- Une analyse de densité osseuse peut aider à évaluer la gravité de la perte osseuse diffuse.

Figure 5. Radiographie des lésions ostéolytiques et fracture de l'humérus chez un patient souffrant de MM



Liste de contrôle pour le diagnostic du MM

- **Antécédents médicaux du patient et examen physique**
- **Analyses sanguines**
 - NFS avec numérations différentielles et plaquettaires
 - Azote uréique sanguine, créatinine
 - Électrolytes, calcium, albumine, LDH
 - Dosage quantitatif des immunoglobulines
 - Électrophorèse des protéines sériques (EPS) et immunofixation
 - β 2-microglobuline, protéine C-réactive (CRP)
 - Dosage des chaînes légères libres sériques
- **Urine**
 - Quantification de la protéine de Bence-Jones (urines de 24 heures)
 - Électrophorèse des protéines des urines de 24 heures (EPU) et immunofixation
- **Autres**
 - Série de radiographies squelettiques
 - Évaluation unilatérale de moelle osseuse, et cytogénétique

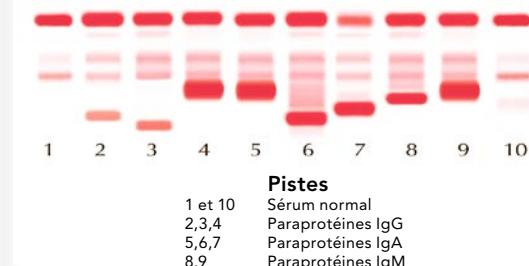
Selon l'International Myeloma Working Group (Groupe de travail international sur le myélome), le diagnostic du MM nécessite la présence des trois critères suivants :⁴³

- Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse $\geq 10\%$ et/ou présence d'un plasmocytome mis en évidence par une biopsie.
- Présence de protéine M dans le sérum et/ou l'urine. Si l'on ne détecte pas de protéine M, on devra impérativement observer $\geq 30\%$ de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse et/ou un plasmocytome démontré par une biopsie.
- Signes d'un ou plusieurs dysfonctionnements organiques liés au MM :
 - Augmentation du taux de Calcium = calcium sérique $>10,5\text{ mg/l}$ ou à la limite supérieure de la normale
 - Dysfonctionnement Rénal = créatinine sérique $>2\text{ mg/dl}$
 - Anémie = hémoglobine $<10\text{ g/dl}$ ou 2 g/dl au-dessous de la normale
 - Maladie osseuse (Bone disease en anglais) (lésions ostéolytiques ou ostéoporose)

Immunoélectrophorèse

L'immunoélectrophorèse détecte la présence et la quantité relative dans le sang d'immunoglobulines telles que la protéine M. Un échantillon de sang ou d'urine est placé dans une petite fente découpée dans une mince feuille de gel. On fait ensuite passer un courant électrique à travers ce gel. Étant donné que les immunoglobulines portent une charge électrique, elles migrent à travers le gel et laissent des traînées et des bandes de longueur variable en fonction de la taille et de la quantité de la molécule (voir la Figure 6).

Figure 6. Gel d'électrophorèse de protéines



DÉTERMINATION DU PRONOSTIC

Le pronostic des personnes atteintes de MM dépend de toute une série de facteurs dont l'âge du patient et le stade de la maladie.

Un certain nombre de tests de laboratoire contribuent à l'estimation du pronostic et aident à déterminer la vitesse à laquelle les cellules myélomateuses se multiplient, ainsi que les propriétés spécifiques des cellules (Tableau 5). Par exemple, diverses anomalies génétiques sont associées au MM à risque faible ou élevé. Les patients porteurs d'une délétion d'une partie du chromosome 13, ou qui ont perdu une copie de ce chromosome, nécessitent typiquement un traitement agressif.^{44, 45}

Tableau 5. Indicateurs de pronostic

Test	Description
β2 -M	Les taux sériques reflètent l'étendue de la maladie
Index de marquage des plasmocytes (PCLI)	Pourcentage relatif de plasmocytes se multipliant activement ; un PCLI bas peut indiquer une survie plus longue
Protéine C-réactive (CRP)	Des taux élevés de CRP peuvent indiquer un pronostic plus mauvais
Lactate déshydrogénase (LDH)	La LDH peut refléter la masse de cellules tumorales
Albumine	Les taux sériques reflètent souvent l'état général de santé ; les taux plus élevés peuvent indiquer un meilleur pronostic
Analyse chromosomique, y compris hybridation in situ par fluorescence (analyse cytogénétique)	Évalue le nombre et la composition des chromosomes ; certaines anomalies, telles que la perte du chromosome 13, sont associées à un mauvais pronostic

Adapté d'après 44-49

Réponse au traitement

Le pronostic peut également être déterminé en se basant sur la réponse au traitement (Tableau 6). Par exemple, les patients ayant présenté une réponse antérieure à la chimiothérapie pourraient répondre aussi au traitement avec une chimiothérapie identique ou différente en cas de rechute de la maladie.⁵⁰ En général, les personnes parvenant à une réponse complète et celles dont la réponse dure le plus longtemps entre les traitements connaîtront une évolution plus favorable de leur maladie.^{51, 52, 53}

Tableau 6. Critères de l'European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) ou de Blade pour la détermination de la réponse au traitement*

Réponse	Protéine M sérique	% de plasmocytes dans la moelle osseuse	Maladie squelettique (à la radiographie)
Réponse complète	Diminution = 100 % et électrophorèse par immunofixation négative	<5%	Stable
Réponse partielle	Diminution $\geq 50\%$	N/A	Stable
Réponse minimale	Diminution de 25 à 49 %	N/A	Stable
Maladie stable	Ne répond pas aux critères d'une réponse minimale ou d'une maladie progressive		
Maladie progressive	Augmentation $>25\%$	Augmentation $>25\%$	Augmentation du nombre de nouvelles lésions osseuses ou augmentation de la taille des lésions existantes

* Inclut deux évaluations réalisées à six semaines d'intervalle. Les réponses doivent avoir duré au moins six semaines.
Adapté d'après 54

Taux de survie

Parce que le MM est incurable, cette maladie est souvent discutée en termes de taux de survie, qui sont basés sur les pourcentages de personnes qui sont en vie pendant une période de temps donnée après le diagnostic. Ceci s'exprime couramment en taux de survie à cinq ans et ne tient pas compte des personnes qui décèdent pour d'autres causes, comme des suites d'une maladie cardiaque. Le taux de survie à cinq ans des personnes atteintes de MM s'échelonne entre 10 et 50 %, selon le stade du cancer au moment du diagnostic et la réponse du patient au traitement.⁴ Ces taux ne sont pas prédictifs pour des cas isolés quelconques ; ils représentent plutôt une statistique tirée d'une population générale.

TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE

Il n'existe pas de traitement standard unique pour le MM, et le choix de la thérapie utilisée va dépendre de nombreux facteurs, dont l'examen physique et les résultats des analyses de laboratoire, le stade spécifique ou la classification de la maladie, l'âge et l'état de santé général, les symptômes, la présence de complications et le(s) traitement(s) antérieur(s).¹⁰

Les objectifs clés pour le traitement du MM incluent les éléments suivants :

- Tuer les cellules myélomateuses et contrôler la maladie de manière à prévenir l'endommagement de divers organes
- Contrôler la croissance tumorale, prolonger le temps de survie sans maladie et prolonger la vie
- Contrôler la douleur et les autres symptômes liés à la maladie
- Permettre aux patients de profiter d'une vie active et d'une bonne qualité de vie

Patients nouvellement diagnostiqués

Le MM nouvellement diagnostiqué est pris en charge en se basant sur les caractéristiques cliniques de la maladie. Les patients présentant un plasmocytome solitaire, par exemple, sont habituellement traités par radiothérapie et/ou une procédure chirurgicale. Selon le National Comprehensive Care Network (NCCN), les patients atteints de MM inactif (c'est-à-dire asymptomatique) doivent être observés mais ne doivent pas recevoir de traitement initial en dehors d'un essai clinique, étant donné qu'il peut se passer des mois, voire des années avant que l'on observe une progression de la maladie.¹⁰

Les patients souffrant de MM symptomatique reçoivent normalement une forme de thérapie initiale, ainsi que des bisphosphonates (médicaments qui s'opposent aux effets nocifs du MM sur les os) et d'autres traitements de soutien (voir ci-dessous). L'objectif principal du traitement initial est de faire évoluer le cancer vers un état de rémission. Les régimes thérapeutiques couramment utilisés initialement incluent des agents traditionnels tels que les corticostéroïdes (par exemple, la dexaméthasone), des régimes associatifs tels que le VAD (vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) et des agents alkylants comme le melphalan. La sélection des thérapies initiales est à présent plus variée, grâce à l'introduction de nouveaux agents immunomodulateurs, qui sont parfois utilisés en association avec les agents traditionnels.¹⁰

Le choix du traitement initial dépend de la volonté du patient et de son médecin de continuer avec une chimiothérapie à forte dose et une transplantation autologue de cellules souches (TCS), qui consiste à recueillir et à transplanter des cellules souches isolées à partir du propre sang du patient (voir ci-dessous), en tant que thérapie de consolidation. Les traitements utilisés antérieurement à une chimiothérapie à forte dose et à une TCS sont aussi connus sous le nom de thérapies d'induction. Des agents moins toxiques pour la moelle osseuse sont favorisés pour la thérapie d'induction parce qu'ils produisent un rendement plus important de cellules souches, qui sont congelées avant l'administration d'une chimiothérapie à forte dose.⁵⁵

Transplantation de cellules souches

La TCS est pratiquée après qu'un patient a reçu une chimiothérapie à forte dose, qui détruit les cellules cancéreuses de manière plus efficace que les thérapies conventionnelles, mais qui détruit également les précurseurs normaux de nouvelles cellules sanguines. La TCS remplace ces cellules hématopoïétiques. Cette procédure est en général plus courante chez les patients âgés de moins de 65 ans en bonne condition physique et chez les patients plus âgés en excellente santé.¹⁰

La chimiothérapie à forte dose suivie par une TCS autologue, qui utilise les cellules souches du patient lui-même, est associée à des taux de réponse plus élevés, un temps plus long jusqu'à la progression de la maladie, une survie sans événements plus longue et une survie globale plus longue par rapport aux thérapies standards.^{10, 56} Les effets secondaires de cette procédure sont liés aux toxicités de la chimiothérapie à forte dose et incluent des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des ulcères buccaux, des éruptions cutanées et une alopecie. Les patients sont également sujets aux infections, à l'anémie et à des saignements dus à la destruction des cellules hématopoïétiques. La mortalité liée au traitement est d'environ 15 %.⁵⁶ En moyenne, la récupération prend deux à trois mois après une TCS autologue ; toutefois, les patients ne sont parfois pas en mesure de retourner à leurs activités normales pendant un an.⁵⁷

La TCS allogénique, qui met en jeu l'utilisation de cellules souches recueillies sur un donneur sain, est une forme de transplantation pouvant être utilisée pour régénérer les cellules sanguines à la suite d'une chimiothérapie à forte dose. Toutefois, le succès de la TCS allogénique est variable du fait d'un taux plus élevé de complications, une incidence plus élevée de mortalité liée au traitement (30 à 50 %), et un temps de récupération plus long que la TCS autologue.^{56, 57} Par conséquent, cette forme de traitement est habituellement pratiquée uniquement dans les essais cliniques. Afin de palier au taux de mortalité élevé associé à la TCS allogénique, les investigateurs utilisent des doses plus faibles d'agents chimiothérapeutiques qui ne détruisent pas complètement la moelle osseuse. Cette procédure a pour nom la transplantation allogénique « non-myéloablative » ou « mini » transplantation allogénique.⁵⁷

Thérapie d'entretien

L'objectif de la thérapie d'entretien est de maintenir la rémission et la qualité de vie pour le patient. Plusieurs médicaments peuvent augmenter la durée de la rémission initiale à des degrés divers, bien que les preuves d'un bénéfice en matière de survie soient variables.¹⁰ Les médicaments ayant été étudiés ou en cours d'étude à titre de traitements d'entretien incluent les corticostéroïdes (dexaméthasone et prednisone), les médicaments immunomodulateurs et l'interféron alpha.⁵⁸

MM réfractaire ou récidivant

Environ 10 à 30 % des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués ne répondent pas à la chimiothérapie (c'est-à-dire qu'ils sont réfractaires au traitement, ce qui est défini par une diminution inférieure à 50 % du taux de protéine M dans le sérum et/ou par une nouvelle pathologie osseuse ou une hypercalcémie). De plus, presque tous les patients atteints de MM, qui parviennent à une réponse initiale, vont rechuter.^{6, 10} L'objectif pour ces patients est de contrôler le cancer pendant une période plus longue sans progression de la maladie.

Pour les patients réfractaires à la chimiothérapie, diverses thérapies classiques sont utilisées pour induire une réponse. Il a été montré que certains nouveaux agents, dont les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) et les médicaments immunomodulateurs, étaient supérieurs aux thérapies classiques chez les patients souffrant de MM réfractaire.^{10, 58}

Jusqu'à 60 % des patients ayant fait une rechute répondront au régime thérapeutique ayant induit la première rémission.⁶ Pour le reste des patients, des agents classiques et/ou nouveaux sont souvent utilisés pour induire une autre rémission. Les patients qui font une rechute après une TCS autologue peuvent être traités avec une TCS allogénique, une deuxième TCS autologue, ou bien avec de nouvelles thérapies.¹⁰

Soins de soutien

Les stratégies de soins de soutien constituent un aspect important du traitement du MM parce qu'elles ciblent les symptômes et les complications de la maladie, comme les douleurs osseuses, l'anémie et la recrudescence des infections.

- Les bisphosphonates, une classe de médicaments qui inhibent l'activité ostéoclastique, réduisent significativement le nombre d'événements touchant le squelette chez les patients atteints de MM, comme la formation de nouvelles lésions ostéolytiques, les fractures, les douleurs osseuses et l'hypercalcémie.
- La chirurgie peut être utilisée pour soulager la pression d'un plasmocytome isolé sur le rachis, et du ciment osseux peut être injecté à l'intérieur des vertèbres pour soulager les douleurs et renforcer la colonne vertébrale.
- Certains patients atteints de MM reçoivent une radiothérapie en tant que traitement palliatif pour soulager les douleurs incontrôlables et pour aider à prévenir ou traiter les fractures osseuses ou la compression médullaire.¹⁰
- L'administration d'érythropoïétine, une hormone qui stimule la production et la maturation des globules rouges, peut améliorer les numérasions de globules rouges chez les patients atteints d'anémie chronique.⁵⁹ Chez les patients souffrant d'anémie grave, des transfusions sanguines peuvent être administrées.
- Des substances similaires à des hormones, appelées facteurs stimulant les colonies (CSF) peuvent être utilisées pour stimuler la production et la maturation d'autres cellules sanguines comme les neutrophiles et les monocytes.
- Les antibiotiques, les mesures de contrôle de la douleur et les interventions orthopédiques, comme les appareils de soutien et les corsets, représentent également des stratégies de soins de soutien importantes.

Conclusion

Bien que l'utilisation de la chimiothérapie à forte dose en conjonction avec la TCS ait amélioré la durée de réponse au traitement, seuls 5 à 10 % des patients souffrant de MM survivent au-delà de 10 ans. En outre, jusqu'à 30 % des patients nouvellement diagnostiqués ne répondent pas à la chimiothérapie, et presque tous les patients qui répondent à une forme quelconque de traitement finiront par rechuter.⁶ Par conséquent, le besoin de nouveaux traitements et de combinaisons de traitements basés sur la compréhension de la maladie sous-jacente reste encore très grand.

THÉRAPIES ÉMERGENTES

Une meilleure compréhension de la pathogenèse et de la progression du MM a conduit au développement de nouveaux traitements ciblant à la fois la cellule myélomateuse et le microenvironnement de la moelle osseuse. Les traitements associatifs mettant en jeu des médicaments établis et des médicaments expérimentaux sont également prometteurs. Les thérapies actuellement à l'étude pour le traitement du MM sont énumérées ci-dessous.^{60, 61}

- **Lenalidomide** – Le mécanisme d'action du lenalidomide n'est pas encore bien compris. Il module la production des cytokines qui inhibent l'inflammation et favorisent les réponses immunitaires ; il induit la prolifération des lymphocytes T ; il augmente l'activité des lymphocytes de type NK (tueur naturel) ; il inhibe la prolifération des lignes cellulaires hématopoïétiques (cellules qui se reproduisent indéfiniment dans des conditions expérimentales) ; et il inhibe la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.
- **Bevacizumab** – Le bevacizumab inhibe une protéine appelée le VEGF, qui est considérée jouer un rôle dans la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et dans la prolifération des cellules sanguines.
- **Tipifarnib** – Le tipifarnib inhibe l'activité de la farnésyl transférase, qui empêche l'activation du gène ras stimulant la prolifération.
- **Thalidomide** – Le mécanisme d'action de la thalidomide n'est pas entièrement compris mais il pourrait être lié à la suppression de la production excessive de TNF-alpha et à la régulation négative de certaines molécules d'adhésion à la surface cellulaire impliquées dans la migration des leucocytes.
- **PTK787/ZK222582** – Ce médicament inhibe la kinase du récepteur au VEGF, ainsi que d'autres tyrosine kinases impliquées dans l'angiogenèse.
- **Depsipeptide, SAHA, PXD101** – Ces médicaments inhibent les histone déacétylases, qui participent à l'empaquetage de l'ADN et à la régulation de l'expression des gènes.
- **Doxil** – Le doxil interfère avec la prolifération des cellules cancéreuses en se liant à l'ADN et en inhibant la synthèse des acides nucléiques.
- **Aplidin** – Ce médicament inhiberait le VEGF et induirait l'apoptose.
- **Trioxyde d'arsenic** – Le trioxyde d'arsenic inhibe directement la prolifération des cellules cancéreuses et induit l'apoptose ; il bloque la capacité des cellules myélomateuses à « adhérer » aux cellules stromales de la moelle osseuse en inhibant la production de molécules d'adhésion sur les surfaces de ces deux types cellulaires ; enfin, il inhibe la sécrétion de l'IL-6 et la production du VEGF.
- **17-AAG** – Le 17-AAG [17-(allylamino)-17-déméthoxygeldanamycine] est un inhibiteur de la protéine de choc thermique Hsp90, qui favorise la prolifération et la survie des cellules myélomateuses.
- **CHIR-258** – Le CHIR-258 est un inhibiteur du récepteur 3 de facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3), qui régule la prolifération cellulaire et l'angiogenèse.
- **Atiprimod** – L'atiprimod inhibe l'IL-6, qui est essentielle à la prolifération des cellules cancéreuses ; il inhibe également l'érosion osseuse.
- **SCIO-469** – Le SCIO-469 inhibe la protéine p38 MAP kinase, qui est impliquée dans la production de l'IL-6 et du VEGF.
- **CCI-779** – Le CCI-779 inhibe la cible de la voie de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), qui facilite la prolifération cellulaire.

GLOSSAIRE

Albumine – La protéine la plus abondante du plasma sanguin.

Anémie – Condition caractérisée par une teneur trop faible en globules rouges dans le courant sanguin, entraînant une oxygénation insuffisante des tissus et des organes. Les symptômes incluent fatigue, essoufflement et faiblesse ; si elle n'est pas traitée, une anémie grave peut conduire à une défaillance viscérale et au décès.

Angiogenèse – Production de nouveaux vaisseaux sanguins. Certaines substances de l'organisme induisent ce processus, qui est requis pour l'hématopoïèse normale.

Anticorps – Voir immunoglobuline.

Antigène – Substance (par ex., une protéine à la surface d'un virus) capable d'induire une réponse immunitaire.

Apoptose – Mort cellulaire programmée. Dans certains tissus, les cellules se reproduisent et se renouvellent continuellement ; l'apoptose est nécessaire pour empêcher une surabondance de cellules.

Aspiration de moelle osseuse – Prélèvement à l'aide d'une aiguille d'un échantillon de liquide et de cellules à partir de la moelle osseuse pour un examen microscopique.

Azote uréique du sang (BUN) – Test sanguin de diagnostic mesurant le taux sérique d'urée, qui constitue le principal produit de dégradation du métabolisme protéique et qui est normalement éliminée par les reins ; son dosage permet d'évaluer la fonction rénale. Lors d'une insuffisance rénale, l'urée s'accumule dans le sang.

Béta 2-microglobuline (β2-microglobuline) – Protéine rencontrée à la surface de nombreuses cellules ; dans le MM actif, la production accrue de cellules myélomateuses entraîne l'augmentation des taux sanguins de β2-microglobuline.

Biopsie de moelle osseuse – Prélèvement à l'aide d'une aiguille d'un échantillon de tissu à partir d'un os. Une biopsie est souvent réalisée en même temps qu'une aspiration de moelle osseuse et est particulièrement utile lorsque l'aspiration ne produit pas un échantillon adéquat. Les biopsies fournissent les informations les plus fiables au sujet de la moelle osseuse et peuvent indiquer la présence de lésions ou d'une cicatrisation dans la moelle osseuse.

Bisphosphonate – Type de médicament qui bloque l'adhésion des cellules myélomateuses à l'os et qui inhibe l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi le nombre de fractures et de lésions chez les patients souffrant de MM.

Calcium – Minéral rencontré principalement dans la partie dure de l'os.

Cellules souches – Cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse, qui se différencient et se transforment en globules rouges et globules blancs matures et fonctionnels.

Chimiothérapie – L'utilisation de médicaments pour tuer les cellules cancéreuses.

Chromosomes – Structures contenues dans les noyaux des cellules et qui sont constituées de brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) et des gènes codés à l'intérieur de ces brins.

Créatinine – Composé normalement excrété par les reins. Si les reins sont endommagés, le taux sérique de créatinine augmente.

Cytogénétique – Évaluation des caractéristiques chromosomiques et génétiques des cellules humaines.

Cytokine – Protéines similaires à des hormones qui gouvernent les réactions immunitaires et sont des médiateurs de la reproduction et de la fonction cellulaires.

Électrophorèse – Technique de séparation des particules portant une charge électrique, en particulier les protéines, en solution, qui consiste à faire passer un courant électrique à travers cette solution. La quantité de mouvement des différents composants dépend de leur charge, de telle sorte qu'ils se séparent progressivement sous forme de bandes. L'électrophorèse est largement utilisée pour analyser les différentes protéines du sérum sanguin.

Érythropoïétine – Hormone naturelle qui stimule la formation des érythroblastes et la libération dans le sang des globules rouges en cours de maturation à partir de la moelle osseuse.

Facteur de croissance endothérial vasculaire (VEGF) – Substance naturelle qui stimule la production de nouveaux vaisseaux sanguins et la reproduction des cellules souches.

Facteurs de croissance – Substances qui stimulent la moelle osseuse pour produire les cellules sanguines matures. Ils sont produits naturellement dans l'organisme ; des versions synthétiques de ces facteurs de croissance ont été développées pour stimuler la production de cellules chez des personnes présentant des déficits en cellules sanguines du fait d'une maladie ou consécutivement à une chimiothérapie/radiothérapie.

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

– Condition liée au MM dans laquelle les taux de protéine M sont légèrement élevés, sans que l'on note de pathologie sous-jacente. La plupart des personnes atteintes de MGUS restent en bonne santé et ne présentent jamais aucun symptôme.

Gènes suppresseurs de tumeurs – Gènes de l'organisme pouvant supprimer ou bloquer le développement du cancer.

Hémoglobine – Complexe fer-protéine contenu dans les globules rouges et responsable du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus.

Hypercalcémie – Concentration anormalement élevée du calcium dans le sang. Dans le MM, la dégradation de l'os, qui est riche en calcium, constitue la cause principale des taux de calcium élevés présents dans le sang et dans l'urine.

Hyperviscosité – Épaississement du sang, pouvant résulter d'un excès de protéines dans le sang.

Immunoélectrophorèse – Type d'électrophorèse qui utilise des techniques de coloration spéciales avec des anticorps pour identifier certains types spécifiques d'immunoglobulines.

Immunoglobuline – Aussi connues sous le nom d'anticorps, les immunoglobulines (Ig) sont des protéines produites par les plasmocytes, qui aident à lutter contre l'infection en ciblant certains antigènes spécifiques sur les bactéries, les virus, les toxines ou les tumeurs. Elles sont constituées de chaînes lourdes et de chaînes légères et sont réparties en cinq classes – IgA, IgD, IgE, IgG, IgM – en fonction de leur structure.

Index de marquage des plasmocytes – Test de pronostic qui mesure le pourcentage relatif de plasmocytes se multipliant activement.

Inhibiteurs de la farnésyl transférase – Nouvelle classe de médicaments expérimentaux ciblant une mutation génique appelée le proto-oncogène ras, qui s'exprime dans diverses formes de cancers. On pense également que les inhibiteurs de la farnésyl transférase suivent d'autres mécanismes pathologiques non encore identifiés.

Lactate déshydrogénase – Enzyme dont la présence en concentrations élevées est un indicateur de lésions tissulaires.

Leucopénie – Nombre anormalement faible de globules blancs (leucocytes) dans le sang circulant.

Lymphocytes – Globules blancs qui gouvernent les réponses immunitaires de l'organisme. Il en existe deux types principaux : les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Lymphocytes B – Aussi connus sous le nom de cellules B. L'un des deux principaux types de lymphocytes. Les lymphocytes B matures, appelés aussi plasmocytes, gouvernent la réponse immunitaire humorale en produisant et en sécrétant des anticorps qui détruisent un antigène spécifique.

Moelle osseuse – Tissu mou, spongieux, localisé au centre des os, produisant les cellules souches hématopoïétiques, qui se différencient et se transforment en hématies, en leucocytes et en plaquettes.

Morphologie – Étude des cellules et de la structure des cellules dans les tissus de l'organisme.

Myélosuppression – Diminution de la production de globules rouges, de plaquettes et de certains leucocytes dans la moelle osseuse.

Neutropénie – Diminution du nombre de neutrophiles dans le courant sanguin, rendant les patients vulnérables à des infections multiples.

Numération et formule sanguine (NFS) – Analyse de laboratoire clinique qui fournit des informations au sujet des types et des nombres de cellules sanguines.

Oncogènes – Gènes qui stimulent la multiplication et la réplication cellulaire. Ces gènes sont normalement présents dans toutes les cellules. Les oncogènes peuvent subir des modifications (mutations) qui les activent et provoquent la prolifération cellulaire conduisant à la formation de tumeurs.

Ostéoblaste – Cellule qui produit le tissu et les minéraux donnant à l'os ses propriétés de résistance.

Ostéoclaste – Cellule qui absorbe et élimine l'os ancien et usé.

Ostéoporose – Maladie osseuse caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une détérioration de la structure osseuse conduisant à la fragilité des os.

Plaquette – Aussi appelée un thrombocyte. Petite cellule jouant un rôle essentiel dans la coagulation sanguine.

Plasmaphérèse – Purification du plasma visant à éliminer du sang certaines protéines, comme un excès de protéine M.

Plasmocyte – Leucocyte qui se développe à partir d'un lymphocyte B et qui produit des anticorps pour aider à lutter contre les maladies et les infections.

Plasmocytome – Accumulation de plasmocytes cancéreux rencontrés au niveau d'un site unique par opposition aux cellules disséminées dans l'ensemble de la moelle osseuse, des tissus mous ou de l'os. Si ceci ne s'observe que dans une seule région osseuse, on parle de plasmocytome solitaire. Un amas de plasmocytes cancéreux situé à l'extérieur de l'os peut être appelé un plasmocytome extramédullaire.

Prolifération – Reproduction et augmentation du nombre de cellules.

Protéasome – Structure spécialisée (organite) des cellules qui dégrade ou décompose les protéines.

Protéine C-réactive – Protéine spécifique produite par le foie et qui est présente durant des épisodes d'inflammation aiguë ou dans certains états pathologiques.

Protéine de Bence Jones – Protéine caractéristique rencontrée dans l'urine de nombreux patients atteints de MM. Cette protéine est en fait un fragment d'une molécule d'immunoglobuline plus grosse sécrétée par les cellules myélomateuses.

Protéine monoclonale (M) – Protéine de type immunoglobuline produite par les cellules myélomateuses.

Radiothérapie – L'utilisation de radiation à haute énergie émise par des rayons X, des rayons gamma, des neutrons ou d'autres sources, ayant pour objectif de tuer les cellules cancéreuses et de rétrécir les tumeurs.

Résorption – Processus de décomposition de l'os ancien ou usé.

Thrombocyte – Voir plaquette.

Thrombocytopénie – Réduction du nombre de plaquettes dans le courant sanguin associée à un risque accru d'hémorragie.

Tumor necrosis factor (TNF)-alpha (facteur de nécrose des tumeurs) – Protéine qui est produite par certaines cellules sanguines (monocytes et macrophages) en réponse à l'infection et à d'autres stimuli (cytokines). Le TNF-alpha active les leucocytes et est doté d'une activité antitumorale.

RÉFÉRENCES

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed October 19, 2005.
2. National Cancer Institute. US estimated complete prevalence counts on 1/1/2002. Available at: <http://canques.seer.cancer.gov/>. Accessed November 10, 2005.
3. Durie BGM. Epidemiology of multiple myeloma and related disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
4. American Society of Clinical Oncology. Multiple myeloma. Available at: http://www.plwc.org/plwc/MainConstructor/1,1744,_04-0030-00_12-001042-00_14-00Cancer%20Type-00_17-001029-00_21-008,00.asp. Accessed October 28, 2005.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33.
6. Jagannath S, Richardson P, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Manhasset, NY: CMP Media LLC; 2005.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:29-40.
8. Berenson JR. Myeloma bone disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
9. Kyle RA, Bergsagel DE. Diagnosis of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
10. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed October 28, 2005.
11. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. 1993 SEER cancer statistics: review. 1973-1990. National Cancer Institute; NIH publication no. 93-2789, Washington, DC.
12. Cantor KP, Blair A. Farming and mortality from multiple myeloma: a case-control study with the use of death certificates. *JNCI*. 1984;72:251-255.
13. Gallagher RP, Spinelli JJ, Elwood JM, Skippen DH. Allergies and agricultural exposure as risk factors for multiple myeloma. *Br J Cancer*. 1983;48:853-857.
14. Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. *Int J Epidemiol*. 1986;15:321-325.
15. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer*. 1986;54:493-500.
16. Burmeister LF. Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am J Ind Med*. 1990;18:295-301.
17. Milham S. Leukemia and multiple myeloma in farmers. *Am J Epidemiol*. 1971;94:307-310.
18. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer*. 1989;60:385-388.
19. McLaughlin JK, Linet MS, Stone BJ, et al. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health*. 1988;43:7-10.
20. Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. *Br J Cancer*. 1988;57:516-520.
21. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *Occupational Med*. 1991;3:335-354.
22. Bethwaite PB, Pearce N, Fraser J. Cancer risks in painters: study based on the New Zealand cancer registry. *Br J Ind*. 1990;47:742-746.

23. Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol.* 1986;15:423-425.
24. Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *BMJ.* 1986;293:845-854.
25. Boice JD, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA.* 1991; 265:1290-1294.
26. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-1839.
27. Rosenblom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105:4569-4572
28. Brown L, Linet M, Greenberg R, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer.* 1999;85:2385-2390.
29. American Cancer Society. Overview: multiple myeloma. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=30. Accessed October 31, 2005.
30. Kawano MM, Mihara K, Huang N, Tsujimoto T, Kuramoto A. Differentiation of plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin-6 for escaping from apoptosis. *Blood.* 1995;85:487-494.
31. Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood.* 2000;95:2630-2636.
32. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone.* 1991;12 (Suppl 1): S1-S6.
33. Singer CRJ. ABC of clinical haematology: multiple myeloma and related conditions. *BMJ.* 1997;314:960.
34. International Myeloma Foundation. Multiple myeloma patient handbook. Available at: <http://www.myeloma.org/pdfs/HB2004.pdf>. Accessed October 28, 2005.
35. Durie BGM. Multiple myeloma: concise review of the disease and treatment options. Available at: <http://66.223.50.155/pdfs/CR2003.pdf>. Accessed October 28, 2005.
36. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist.* 2001;6:119-124.
37. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36:842-864.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
39. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122:441-450.
40. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
41. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:273-285.
42. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma: a disease overview. Available at: http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about_myeloma/ Disease_Overview.pdf. Accessed November 10, 2005.
43. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-757.

44. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, 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: 715-720.
45. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood.* 2000;95:4008-4010.
46. Cassuto JP, Krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Massejef R. β 2-microglobulin: a tumor marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet.* 1978;11:108-109.
47. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and β -2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80:733-737.
48. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 1996;88:1780-1787.
49. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, 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; 86:4250-4256.
50. Dimopoulos MA, Kyle RA. Treatment of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
51. Bataille R, Souteyrand P, Sany J. Clinical evaluation of response or escape to chemotherapy and of survival of patients with multiple myeloma. A prospective study of 202 patients (1975-1982). *Anticancer Res.* 1984;4:339-345.
52. Oivanen TM. Prognostic value of serum M-protein doubling time at escape from plateau of multiple myeloma: the Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 1996;57:247-253.
53. Corso A, Nozza A, Lazzarion M. Plateau phase in multiple myeloma: an end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica.* 1999;84:336-341.
54. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-1123.
55. Multiple Myeloma Research Foundation. Chemotherapy. Available at: [http://www.multiplemeloma.org/treatments/3.02.html](http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.02.html). Accessed November 17, 2005.
56. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 1996;88:4711-4718.
57. Multiple Myeloma Research Foundation. Stem cell transplantation. Available at: <http://www.multiplemeloma.org/treatments/3.03.html>. Accessed November 10, 2005.
58. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *NEJM.* 351;18:1860-1873.
59. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
60. Multiple Myeloma Research Foundation. Emerging therapies. Available at <http://www.multiplemeloma.org/treatments/3.08.html>. Accessed November 10, 2005.
61. Thalomid [package insert]. Morris, NJ: Celgene Corporation; 2005

APPENDICE : RESSOURCES

Éducation et information des patients et des professionnels

American Cancer Society (www.cancer.gov)
[Société américaine de lutte contre le cancer]

American Society of Clinical Oncology (www.asco.org)
[Société américaine d'oncologie clinique]

American Society of Hematology (www.hematology.org)
[Société américaine d'hématologie]

National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)
[Réseau national intégré de recherche sur le cancer]

National Cancer Institute (www.nci.nih.gov)
[Institut national de lutte contre le cancer]

International Myeloma Foundation (www.myeloma.org)
[Fondation internationale de lutte contre le myélome]

Multiple Myeloma Research Foundation (www.multiplemyeloma.org)
[Fondation pour la recherche sur le myélome multiple]

Multiple Myeloma Association (www.webspawner.com/users/myelomaexchange)
[Association de lutte contre le myélome multiple]

• • • • • • • • • • •



© 2005 Celgene Corporation

12/05 CELG05229