

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 31 mai 2016

Hôpital cantonal de Genève

Myélome multiple : une nouvelle maladie chronique ?

Prof. Th. Matthes

Sarah Newbury est la 1^{ère} patiente décrite avec un myélome multiple (MM) en 1845 à Londres. Elle présentait des fractures multiples :



Depuis les années 60 jusqu'aux années 95, il y a eu peu de progrès dans le traitement du MM et, par conséquent, dans sa survie qui se situait aux alentours de 2 ans.

Des progrès considérables ont été faits depuis 1995, et la survie actuelle se situe autour de 12-15 ans.

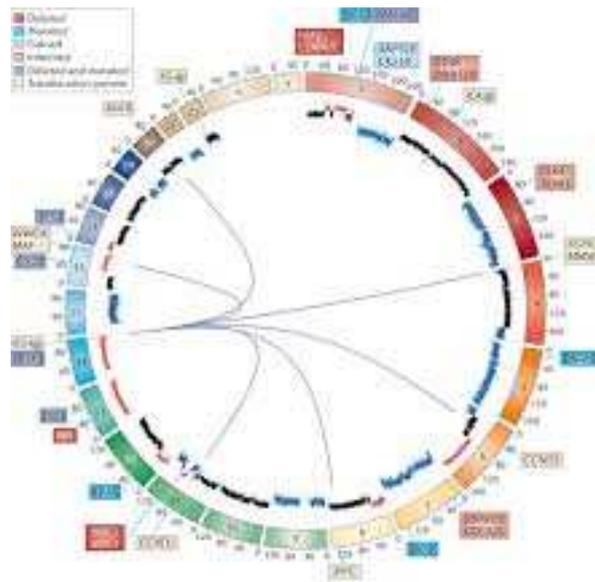
En ce qui concerne le diagnostic, les découvertes importantes ont été : la paraprotéine, l'électrophorèse, l'immunoélectrophorèse, les chaînes légères et, du point de vue du traitement, les dérivés de la thalidomide, les anticorps monoclonaux de certains récepteurs membranaires et autres...

A l'origine, c'est le plasmocyte, cellule nichant dans la moelle osseuse qui mute et dont le clone produit une paraprotéine; il commence par détruire la moelle osseuse environnante.

Pour le labo, c'est d'abord une paraprotéine anodine qui n'évolue que très peu (MGUS monoclonal gammopathy of unknown significance), ensuite ça devient un smouldering multiple myeloma (SMM), (paraprotéine >30 g/L, plasmocytes clonaux >10% dans la moelle osseuse, pas d'atteinte d'organes), et ensuite un MM...

Les altérations génétiques des plasmocytes sont multiples...ça peut toucher le karyotype (non hyperdiploïde ou hyperdiploïde), les translocations (en particulier sur le 14e chromosome : 14q32, le locus responsable de la synthèse des

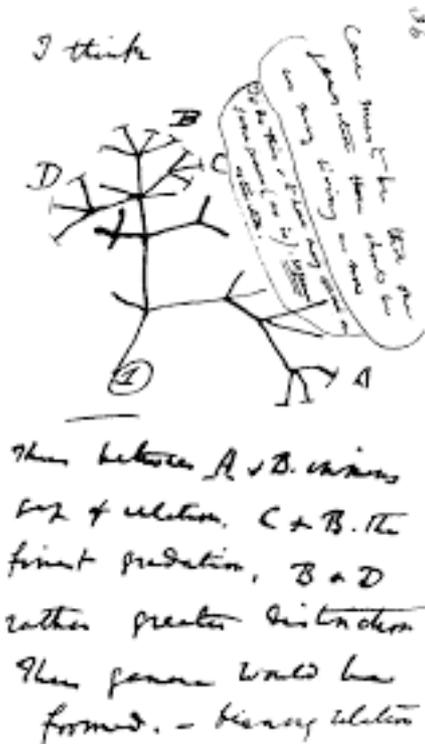
immunoglobulines), les gènes : K-RAS, N-RAS, PI3K, AKT, MYC...(ça ne vous dit rien...à moi non plus).



ça c'est un circle plot (The genetic architecture of multiple myeloma, Gareth J. Morgan, Nature Reviews Cancer 12, 335-348 (May 2012)...une façon graphique d'illustrer les diverses mutations pouvant toucher tous les chromosomes dans le MM...chaque couleur est un chromosome...les courbes sont les translocations, en partant du chromosome 14, et en-dessous de chaque chromosome le hachuré représente (je crois) l'hétérogénéité des mutations rencontrées....

En moyenne, on compte dans le MM une 50aine de mutations par patient (en comparaison, on en compte entre 5-10 pour une leucémie myéloïde aiguë, et 100 à 200 dans une tumeur solide...), on est donc en présence d'une hétérogénéité génétique moyenne.

Les mutations varient d'un patient MM à l'autre, mais les mutations varient aussi à l'intérieur même du patient suite par exemple aux traitements...un peu comme une tentative d'adaptation et de survie darwinienne



(extrait manuscrit de « On the origin of species », montrant le processus de ramification de l'évolution - Ch. Darwin - 1858) avec la sélection du « fittest »

...pour le MM, cette sélection après chimiothérapie s'est appelée « the subclonality concept ».

(Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma, Jonathan J. Keats, Blood. 2012 Aug 2; 120(5): 1067-1076.)

Cette hétérogénéité incroyable varie avec le temps d'où la difficulté des traitements...

De plus, il faut imaginer le plasmocyte dans un microenvironnement (cellules stromales, ostéoclastes, ostéoblastes, macrophages, MDSC (myeloid derived suppressor cells) etc... entraînant des interactions complexes susceptibles de moduler encore la réaction aux différents traitements.

Les plasmocytes interagissent entre eux (cell to cell : molécule d'adhésion), ils sont en contact avec des facteurs solubles (cytokines, chemokines), il y a des échanges par le biais de microvésicules pouvant transmettre du RNA...

Si on en doutait encore...nous sommes dans la grande complexité...

Pour ce qui est des traitements...on nous rappelle les 1^{er} essais cliniques comparant l'uréthane au Coca-Cola (!) (A Controlled Trial of Urethane Treatment in Multiple Myeloma, James F. Holland, March 1, 1966; Blood: 27 (3))...ne montrant pas de différence, si ce n'était que l'on mourrait peut-être un peu plus avec l'uréthane qu'avec le Coca...

Depuis cette époque...beaucoup de progrès ont été effectués et il existe une 20aine de médicaments à disposition.

Certains visent les molécules de surface des plasmocytes tel SLAMF7 pour l'Elotuzumab ou le CD38 comme le Daratumumab. Comme leur nom (Mab) l'indique, ce sont des anticorps monoclonaux qui s'accrochent à la surface des plasmocytes et activent les systèmes « antibody dependent cellular phagocytosis » (ADCP) et « antibody dependent cellular cytotoxicity » (ADCC).

D'autres médicaments sont actifs contre le microenvironnement du plasmocyte...ce sont les IMiDs tels Thalidomide, Lenalidomide etc...

D'autres encore agissent sur les protéasomes...le système qui dégrade les protéines intracellulaires mal formées...faisant mourir le plasmocyte « d'indigestion »...ce sont les Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib...

Cette panoplie de médicaments permet d'élaborer des algorithmes avec l'embarras du choix concernant les diverses combinaisons possibles...

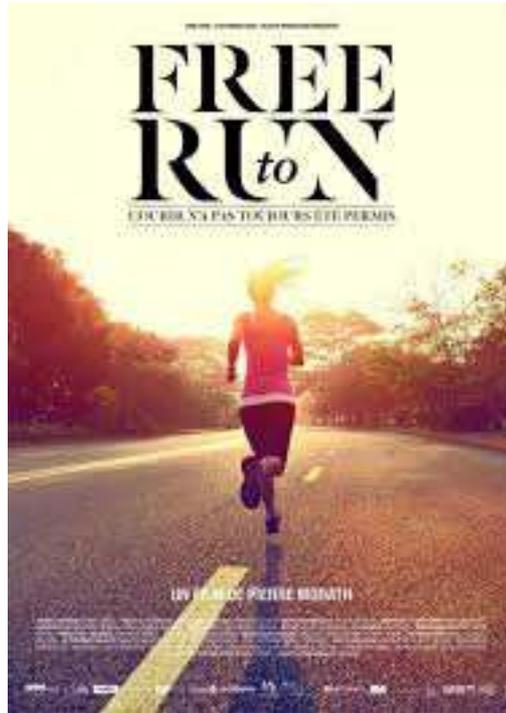
On retiendra que tout commence par MGUS...puis SMM...puis MM...ensuite les nouveaux médicaments permettent de tenir 10-15 ans...

La greffe de cellules souches autologues est préconisée pour tous les patients qui le supportent...dans le meilleur des cas, elle permet une rémission de 10-15 ans...on la propose jusqu'à 65-70 ans d'âge.

La greffe allogénique est peu utilisée car trop dangereuse...trop de morbidité ...éventuellement chez le patient très jeune...

Sur Genève, ce sont 10-20 patients avec un MM par an, et 5 auxquels on propose une greffe.

Le traitement du MM est donc une course entre une population tumorale qui change énormément et le médecin qui court derrière avec ses traitements...



Beau film...même pour ceux qui ne courent pas après les plasmocytes mutés...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch