

## **Le traitement du myélome multiple – Un regard vers l’avenir**

**D<sup>r</sup> A. Keith Stewart, MB, CHB, F.R.C.P.C.**

Hôpital Princess Margaret, Toronto, Canada

Centre de médecine moléculaire McLaughlin, Université de Toronto

Le myélome multiple est un cancer qui touche les cellules plasmiques situées dans la moelle osseuse. Depuis les années 1990, son traitement a évolué pour en arriver au point que, même si on ne peut pas encore parler de véritable guérison, on peut considérer qu'il devient une maladie chronique dans certains cas. En fait, un nombre croissant de patients vivent encore 10 ans ou plus après le diagnostic. Nous traitons également mieux les complications du myélome, telles que la déminéralisation osseuse, les fractures, l'anémie et les infections.

L'approche la plus fréquente du traitement du myélome multiple consiste en l'utilisation d'agents cytotoxiques tels que le melphalan, médicament employé en chimiothérapie, ou de stéroïdes tels que la prednisone ou la dexaméthasone. Bien que ces médicaments soient faciles à administrer et restent indispensables au traitement du myélome, il arrive que la maladie leur réponde de moins en moins bien. De nouveaux agents sont donc nécessaires, aussi bien en première intention que pour le traitement du myélome récidivant et/ou réfractaire.

Une nouvelle encourageante est que, au cours de la dernière décennie, la recherche nous a fourni plusieurs options thérapeutiques inédites à cible définie. L'un des premiers agents à faire son apparition a été la thalidomide, un médicament immunomodulateur. On ne sait pas encore exactement comment les immunomodulateurs agissent mais, par leur action régulatrice sur le système immunitaire, ils semblent exercer des effets à la fois anticancéreux et anti-inflammatoires. REVLIMID® (lénalidomide), nouveau membre prometteur de cette classe, s'est récemment avéré capable d'exercer un puissant effet antimyéломateux.

PrVELCADE\* (bortézomib) est un autre nouvel agent qui a été récemment approuvé par Santé Canada comme option efficace pour les patients atteints de myélome multiple qui ont fait une rechute après la thérapie de première intention et sont réfractaires à leur toute dernière thérapie. VELCADE\* est le premier type d'agent anticancéreux de la famille des inhibiteurs du protéasome. Au Canada, l'administration isolée de VELCADE\* est actuellement approuvée après l'échec d'autres thérapies, mais le médicament semble efficace en association avec d'autres produits, soit en traitement initial, soit lorsqu'il est utilisé lors de la première rechute de la maladie. Des essais cliniques portant sur des associations thérapeutiques sont en cours.

D'autres approches en cours de développement font appel à des agents qui perturbent différents processus contribuant à l'évolution du myélome, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, les inhibiteurs des facteurs de croissance insulinoïdes, les inhibiteurs de l'histone déacétylase, ou encore les inhibiteurs des protéines du choc thermique. Certains de ces nouveaux produits ciblent non seulement

la seule cellule myélomateuse, mais également son micro-environnement au sein de la moelle osseuse.

L'une des facettes les plus passionnantes de la recherche consacrée au myélome consiste en l'amélioration de nos connaissances sur la génétique de la maladie. À l'aide de micropuces, nous pouvons étudier en même temps jusqu'à 30 000 gènes appartenant à des cellules myélomateuses. Il nous est ainsi possible de comparer des lots de gènes de myélome à ceux de cellules normales ou provenant de différents types de cancers. Ces outils nous ont appris que le myélome n'est pas une maladie unique, mais qu'il s'agit plutôt d'une affection comptant au moins six sous-types génétiques différents. On a identifié trois familles de gènes qui définissent différents myélomes. Ces gènes permettent aux cellules myélomateuses de se multiplier, ce qui en fait des cibles thérapeutiques.

Dans une étude menée à Toronto sur des patients atteints de myélome, 15 pour 100 des myélomes dépendaient d'un de ces gènes, appelé récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes. Cette anomalie s'est avérée liée au type IgA de la maladie, ainsi qu'à une aggravation du pronostic des transplantations. Les patients porteurs de ce gène ont un taux moyen de récurrence plus élevé que ceux qui ne présentent pas ce marqueur. Et, ce qui est encore plus intéressant, les médicaments qui ciblent ce gène viennent d'entrer dans la phase des essais cliniques portant sur le myélome. À l'avenir, la capacité d'identifier le sous-type génétique nous permettra de passer à ce qu'on peut appeler « une thérapie adaptée au risque », c'est-à-dire un traitement adapté au profil génétique spécifique à chaque patient.

Une meilleure connaissance des caractéristiques génétiques du myélome ouvrira également la voie à la compréhension du mode d'action des traitements actuels, dont VELCADE\* ou la thalidomide. Il se peut, par exemple, que ces médicaments « déclenchent » certains gènes situés à l'intérieur des cellules myélomateuses et les rendent alors capables d'inactiver des processus contribuant au développement de la maladie. Il est possible que ces processus contribuent à expliquer pourquoi des patients réagissent favorablement à certaines thérapies, contrairement à d'autres. La recherche fondamentale se penche déjà sur des agents capables de « débrancher » des gènes associés au myélome ou de « déclencher » des processus qui inhibent la maladie. L'engagement des patients est essentiel au développement de nouvelles connaissances et thérapies. Chaque fois que cela vous est possible, envisagez de participer à des essais cliniques. Vous pouvez également contribuer à la recherche en faisant don d'échantillons de votre moelle osseuse.

Pour de plus amples renseignements concernant les traitements du myélome multiple, consultez les sites Web de Myélome Canada ([www.myelomacanada.ca](http://www.myelomacanada.ca)), de la Fondation de recherche sur le myélome multiple ([www.multiplemyeloma.org](http://www.multiplemyeloma.org)) ou de la Fondation internationale du myélome ([www.myelome.org](http://www.myelome.org)). Vous pourrez également trouver des renseignements sur le myélome multiple auprès de votre organisme provincial de lutte contre le cancer.

*Le D<sup>r</sup> Stewart est professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il a effectué ses études à la faculté de médecine de l'Université d'Aberdeen et s'est spécialisé en médecine interne et hématologie à l'Université Queen, à l'Université de Toronto et au New England Medical Center. Le D<sup>r</sup> Stewart est également titulaire de la chaire d'hématologie et de recherche en thérapie génique J. Gerald Scott/David G. Whitmore, et il est l'un des principaux spécialistes de la recherche en hématologie et sur les cancers du sang. Il siège à bon nombre de commissions et comités d'examen nationaux et internationaux, y compris les conseils médicaux/scientifiques de la Fondation internationale du myélome et de la Fondation de recherche sur le myélome multiple. Il s'est joint à la Clinique Mayo (Scottsdale) depuis quelques mois.*

*Ce programme est soutenu par une subvention à l'éducation sans restriction accordée par Ortho Biotech; les vues exprimées ici reflètent l'opinion de l'auteur, et non celles de la société commanditaire.*



\*Marque de commerce de Millennium Pharmaceuticals, Inc. Tous droit afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence.

VLNL052261F