

MPE – Congrès international – Lisbonne 2026

Traitement du myélome – Situation et perspectives d'avenir

Spreker : Dr Fernando Leal da Costa, directeur médical de l'Institut portugais d'oncologie de Lisbonne

Lors d'une séance plénière sur les dernières avancées dans le traitement du myélome multiple, il est apparu clairement à quel point les soins pour cette affection ont évolué ces dernières décennies. Dans une présentation claire et centrée sur le patient, il a été expliqué précisément de quoi il s'agit la maladie, quels traitements sont la norme aujourd'hui et quelles nouvelles thérapies sont en plein essor. Une attention particulière a été portée à ce que cela signifie concrètement pour les patients, leurs proches et la vie quotidienne.

Là où les médecins avaient auparavant peu d'options, le myélome multiple est désormais devenu l'un des domaines les plus dynamiques en hématologie. Le passage de la chimiothérapie classique aux traitements ciblés et à l'immunothérapie a permis un contrôle de la maladie plus long, une meilleure qualité de vie et, pour certains patients, même la perspective d'une absence durable de maladie.

1.Qu'est-ce que le myélome multiple exactement ?

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes, un type de globule blanc qui produit normalement des anticorps (immunoglobulines) pour nous protéger des infections. Dans le langage courant, le terme maladie de Kahler est parfois utilisé, mais médicalement, le terme myélome multiple est généralement utilisé. Ces plasmocytes se trouvent principalement dans la moelle osseuse. Dans le myélome, ils deviennent malins, se divisent de manière incontrôlable et produisent de grandes quantités d'anticorps anormaux qui n'ont plus de fonction utile et peuvent causer des dommages au corps.

Ces anticorps aberrants sont appelés « protéines monoclonales ». Dans le sang, ils peuvent devenir visibles comme un pic clair dans l'électrophorèse protéique, le fameux pic M. Le myélome n'est pas une croissance locale en un seul endroit, mais une maladie de tout le corps, car la moelle osseuse est présente à plusieurs endroits du squelette et les protéines anormales se propagent dans le sang. Il existe également différents types de myélome, selon le type d'immunoglobuline (par exemple, IgG ou IgA) et le type de chaîne légère (kappa ou lambda) produite. Cela peut également influencer l'évolution de la maladie et le risque de certaines complications, comme des problèmes rénaux.

2.Pré-étapes : du MGUS au myélome « fumant »

Le myélome ne se développe généralement pas soudainement. Elle est souvent précédée d'une phase préliminaire de plusieurs années. Un stade préliminaire important est la MGUS (« gammopathie monoclonale d'importance incertaine »). Une protéine monoclonale est trouvée, mais il n'y a pas encore de dommages aux organes et le risque d'évolution vers le myélome est relativement limité. Entre le MGUS et le myélome véritablement traitable se trouve le « myélome fumant », une forme dormante avec un risque de progression plus élevé, mais pour laquelle le traitement n'est généralement pas encore standard.

Un débat central dans ce domaine est de savoir si, et le cas oui, quand ces étapes préliminaires doivent être traitées à l'avenir afin de prévenir les dommages aux organes. La « doctrine » actuelle demeure que le traitement ne commence que lorsqu'il existe des indications claires que la maladie cause ou est susceptible de causer des dommages, car chaque traitement comporte aussi des risques et des effets secondaires.

3.Plaintes typiques et calendrier du CRAB

Comme le myélome est une maladie de la moelle osseuse pouvant affecter les os, le sang, les reins et d'autres organes, les symptômes sont très variés. Les médecins utilisent souvent l'acronyme CRAB pour résumer les principaux dommages aux organes :

- C – Calcium : augmentation du calcium dans le sang (hypercalcémie) due à la dégradation osseuse. Les patients peuvent ressentir des nausées, de la soif, de la confusion ou de la constipation en conséquence.
- R – Rein (reins) : lésions rénales, y compris la précipitation de la chaîne légère et d'autres effets toxiques de la protéine myélome. Cela peut entraîner une diminution de la fonction rénale, voire une insuffisance rénale.
- R – Anémie (anémie) : anémie car la moelle osseuse est remplie de cellules myélomes et peut produire moins de globules sanguins sains. Cela provoque de la fatigue, un essoufflement lors de l'effort et une faiblesse générale.



•B – Os : lésions osseuses, telles que l'ostéoporose, douleurs dues à la dégradation osseuse et véritables « trous » dans l'os (lésions lytiques) avec un risque de fractures, notamment au niveau des vertèbres et des os longs.

L'une des raisons les plus courantes de consulter un médecin est la douleur persistante aux os ou au dos, surtout à un âge avancé. Ces plaintes sont parfois à tort écartées comme des plaintes ordinaires liées à la vieillesse. L'intervenant a donc souligné que les douleurs dorsales persistantes, surtout en combinaison avec de l'anémie ou d'autres valeurs sanguines anormales, sont une raison de considérer une recherche ciblée sur le myélome multiple.

Pendant la séance, ce crabe a été exposé, réalisé par le célèbre artiste portugais Bordalo Pinheiro.

4.Quand faut-il traiter le myélome ?

Toutes les personnes ayant une protéine monoclonale ou un nombre légèrement élevé de globules plasmatisques dans la moelle osseuse ne doivent pas être traitées immédiatement. Le traitement ne commence que lorsque la maladie cause des dommages de manière manifeste, ou lorsque le risque de dommages rapides est très élevé. En plus des critères classiques du CRAB, les médecins utilisent également des seuils plus précis à cette fin :

- Un pourcentage très élevé de plasmocytes dans la moelle osseuse (par exemple, plus de 60 %).
- Un ratio fortement perturbé entre les chaînes légères kappa et lambda dans le sang (à des rapports supérieurs à une certaine limite, par exemple > 100).
- Des examens d'imagerie (comme IRM ou TEP-CT) montrant plus d'une lésion osseuse claire, même si les symptômes du CRAB restent limités.

Grâce à l'imagerie moderne et aux analyses sanguines, le myélome peut désormais être diagnostiqué beaucoup plus tôt et avec plus de précision, permettant ainsi d'initier un traitement avant que des dommages irréparables ne surviennent.

5.Tous les myélomes ne se valent pas : facteurs de risque génétiques

Comme pour d'autres cancers, le myélome est de plus en plus compris comme une maladie génétique, dans laquelle des erreurs dans l'ADN de la cellule cancéreuse déterminent son comportement et son agressivité. Les anomalies chromosomiques et d'autres caractéristiques génétiques permettent aux médecins de distinguer les sous-groupes à risque plus « standard » et les groupes à risque élevé ou très élevé. Les patients présentant de multiples anomalies génétiques adverses présentent généralement une maladie plus difficile à traiter, avec un risque plus élevé de récurrence plus rapide.

Cette stratification génétique du risque influence le choix du traitement : dans le myélome à haut risque, des programmes plus intensifs et un traitement d'entretien plus long ou permanent sont souvent choisis. Cela joue également un rôle crucial dans les décisions concernant l'arrêt ou non de la thérapie d'entretien ; Chez les patients présentant des anomalies à haut risque, il n'est généralement pas responsable d'arrêter complètement, même si aucune maladie mesurable n'est détectable.

6.Maladie complexe, mais aussi de nombreuses cibles

Le myélome n'est pas seulement une maladie des cellules cancéreuses elles-mêmes, mais de l'ensemble de leur « environnement » dans la moelle osseuse, y compris les cellules osseuses, les tissus de soutien et les cellules immunitaires. Les cellules cancéreuses profitent de cet environnement pour croître et se protéger, par exemple en produisant des substances telles que l'interleukine-6 (IL6), qui stimulent leur croissance.

Parallèlement, cette complexité offre aussi des opportunités : les nouveaux traitements se concentrent non seulement sur la cellule myélomate, mais aussi sur les cellules de soutien et les signaux, tels que la dégradation osseuse par les ostéoclastes. Inhiber la dégradation osseuse, par exemple avec des bisphosphonates ou d'autres thérapies ciblant les os, réduit non seulement le risque de fractures, mais aussi certains stimuli de croissance pour les cellules myéломatiques.

Évolution du traitement : de la chimiothérapie à la ciblée et à l'immunothérapie

7.Chimiothérapie classique et greffe autologue de cellules souches

Le premier traitement efficace du myélome consistait en une chimiothérapie classique avec des médicaments tels que le melphalan, combinés à des corticostéroïdes. Il a été constaté qu'une dose très élevée de melphalan pouvait détruire beaucoup plus de cellules myéломatiques, mais que cette dose paralyse temporairement complètement la moelle osseuse. La greffe autologue de cellules souches a été développée pour traiter cet effet secondaire : on retire d'abord ses propres cellules souches du sang, puis on administre une forte dose de melphalan, puis on réinjecte les cellules souches pour que la moelle osseuse puisse récupérer.

L'intervenant a souligné que la greffe en soi n'est pas la « guérison ». C'est un moyen d'administrer des doses très élevées de chimiothérapie puis de permettre à la moelle osseuse de récupérer avec ses propres cellules souches. De grandes études montrent que cette approche peut prolonger la période sans progression de la maladie (survie sans progression), même si la survie globale est aujourd'hui en partie déterminée par les nombreux autres traitements disponibles.

8.Combinaisons multi-médicaments

En attendant, il a été clairement démontré qu'une combinaison de plusieurs médicaments fonctionne souvent mieux qu'un seul, à condition que le traitement reste réalisable pour le patient. Combiner des médicaments avec différents mécanismes d'action réduit le risque que la maladie devienne rapidement réfractaire au traitement. Les éléments de construction typiques sont :

- Les inhibiteurs du protéasome (par exemple Bortézomib, Carfilzomib) perturbent le « système de recyclage » de la cellule, provoquant l'accumulation de déchets dans la cellule et la mort de la cellule cancéreuse.
- Les agents immunomodulateurs (IMiD, par exemple thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) agissent directement sur les cellules cancéreuses ainsi que par le système immunitaire et l'environnement de la moelle osseuse.
- Anticorps monoclonaux (par exemple Daratumumab, Isatuximab) : anticorps dirigés contre des protéines spécifiques de la cellule myélomate, comme CD38.
- Les corticostéroïdes (par exemple dexaméthasone) : renforcent l'effet d'autres médicaments et ont eux-mêmes un effet inhibiteur des tumeurs.

Les recommandations des dernières années recommandent, lorsque possible, une quadruple combinaison en soins primaires, car cela augmente clairement les chances d'une réponse profonde et durable. Des études récentes importantes (telles que PERSEUS et CEPHEUS) montrent que les schémas contenant Daratumumab plus trois autres agents (par exemple bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone) conduisent à de meilleurs résultats chez les patients éligibles à la transplantation comme non à la transplantation et sont également économiquement équilibrés selon les organismes internationaux d'évaluation.

9. Traitement d'entretien et maladie à séquelles minimales (MRD)

Après une première phase intensive avec traitement combiné et éventuellement une thérapie à haute dose par transplantation de cellules souches, un traitement d'entretien à long terme suit souvent. La lénalidomide est généralement utilisée à cette fin, parfois en combinaison avec un anticorps monoclonal tel que le Daratumumab. La thérapie d'entretien a permis un contrôle de la maladie plus long et une meilleure survie dans de nombreuses études, en particulier chez les patients à risque classiques.

Un développement important est la mesure de la « maladie résiduelle minimale » (MRD). C'est une méthode très sensible pour vérifier si les cellules myéломatisées sont encore présentes dans la moelle osseuse ou par des analyses sanguines avancées. Chez les patients qui restent MRD négatifs pendant plusieurs années consécutives et qui ne présentent pas d'anomalies génétiques à haut risque, il semble parfois sûr d'envisager l'arrêt du traitement d'entretien dans un contexte de recherche. Chez les patients présentant des anomalies complexes ou doublement à haut risque, il est généralement conseillé de poursuivre le traitement plus longtemps, voire indéfiniment, tant que les effets secondaires le permettent.

10. Rechute : que faire si la maladie revient ?

Pour de nombreux patients, le myélome n'est pas encore une maladie définitivement guérie et une rechute peut survenir à un moment donné. La manière de procéder au traitement dépend de plusieurs facteurs :

- Quels traitements le patient a reçus avant et combien de temps la réponse a duré.
- Quels effets secondaires et blessures résiduelles existent (par exemple, neuropathie, fonction rénale, fonction cardiaque).
- L'âge et l'état général au moment de la rechute.
- Les caractéristiques génétiques de la maladie, qui peuvent évoluer avec le temps.

Aujourd'hui, les directives offrent un large éventail d'options, notamment la réutilisation de médicaments auparavant actifs ou le passage à d'autres classes, souvent à nouveau en combinaisons de trois ou quatre médicaments. L'intervenant a souligné que la bonne nouvelle est qu'il existe encore aujourd'hui de nombreuses possibilités en cas de récurrence et qu'à chaque nouvelle récurrence, les patients peuvent bénéficier de thérapies qui n'existaient pas cinq ou dix ans auparavant.

Traitements nouveaux et émergents

11. Conjugués anticorps-médicament (ADC)

Une classe innovante est constituée des conjugés anticorps de médicaments, dans lesquels un anticorps monoclonal sert de « transporteur » délivrant un puissant médicament cytotoxique directement à la cellule cancéreuse. Ces médicaments sont également appelés « médecines de précision » ou « chevaux de Troie ». Un exemple est le Belantamab Mafodotin, qui cible le BCMA (antigène de maturation des cellules B), une protéine fortement exprimée sur les cellules myéломatisées. L'anticorps se lie au BCMA, est absorbé par la cellule puis libère une charge toxique interne qui détruit la cellule.

Des études montrent que le Belantamab en combinaison avec d'autres médicaments, tels que la pomalidomide et la dexaméthasone, peut être une option précieuse chez les patients ayant déjà suivi plusieurs lignes de traitement. Belantamab a été (ré)évalué en Europe et est (ré)utilisé dans certains contextes dans divers pays ; Une consultation avec l'équipe de traitement est nécessaire pour déterminer si cela est pertinent et quand.

12. Thérapie par cellules CAR T-Cell

L'une des avancées les plus révolutionnaires est la thérapie par cellules **T des récepteurs** aigus chimériques (CART). Dans ce processus, les lymphocytes T, c'est-à-dire les cellules immunitaires du patient, sont collectées et génétiquement modifiées dans un laboratoire spécialisé. Cela leur confère un récepteur (CAR) qui leur permet de mieux reconnaître une cible sur la cellule myéloplastique, comme le BCMA. Après la multiplication en laboratoire, le

patient reçoit d'abord une courte chimiothérapie préparatoire, après quoi les lymphocytes T modifiés sont renvoyés par une seule perfusion.

Ces cellules CAR T peuvent alors se multiplier dans le corps et attaquer les cellules myélomes de manière très ciblée, parfois avec des réponses spectaculaires et durables. En Europe, il existe actuellement principalement deux produits CAR T orientés BCMA; l'intervenant a mentionné que Siltacabtagène Autoleucl (« ciltacel ») est actuellement le plus utilisé. Des mises en garde importantes sont :

- Le traitement est techniquement complexe et n'est possible que dans des centres spécialisés.
- Des effets secondaires graves tels que le syndrome de libération des cytokines (réponse inflammatoire sévère) et des signes neurologiques peuvent survenir, nécessitant une surveillance intensive.
- Il y a un délai d'attente entre la collecte et le transfert des cellules.

Néanmoins, des études récentes montrent que l'utilisation de CAR-T déjà en soins secondaires (au début de la rechute) chez certains patients peut être curative, avec des réponses très profondes et durables. L'orateur a plaidé en faveur de rendre cette thérapie disponible plus tôt dans le processus de la maladie, car tous les patients n'ont pas la possibilité de suivre de nombreuses lignes de traitement.

13. Anticorps bispécifiques et trispécifiques

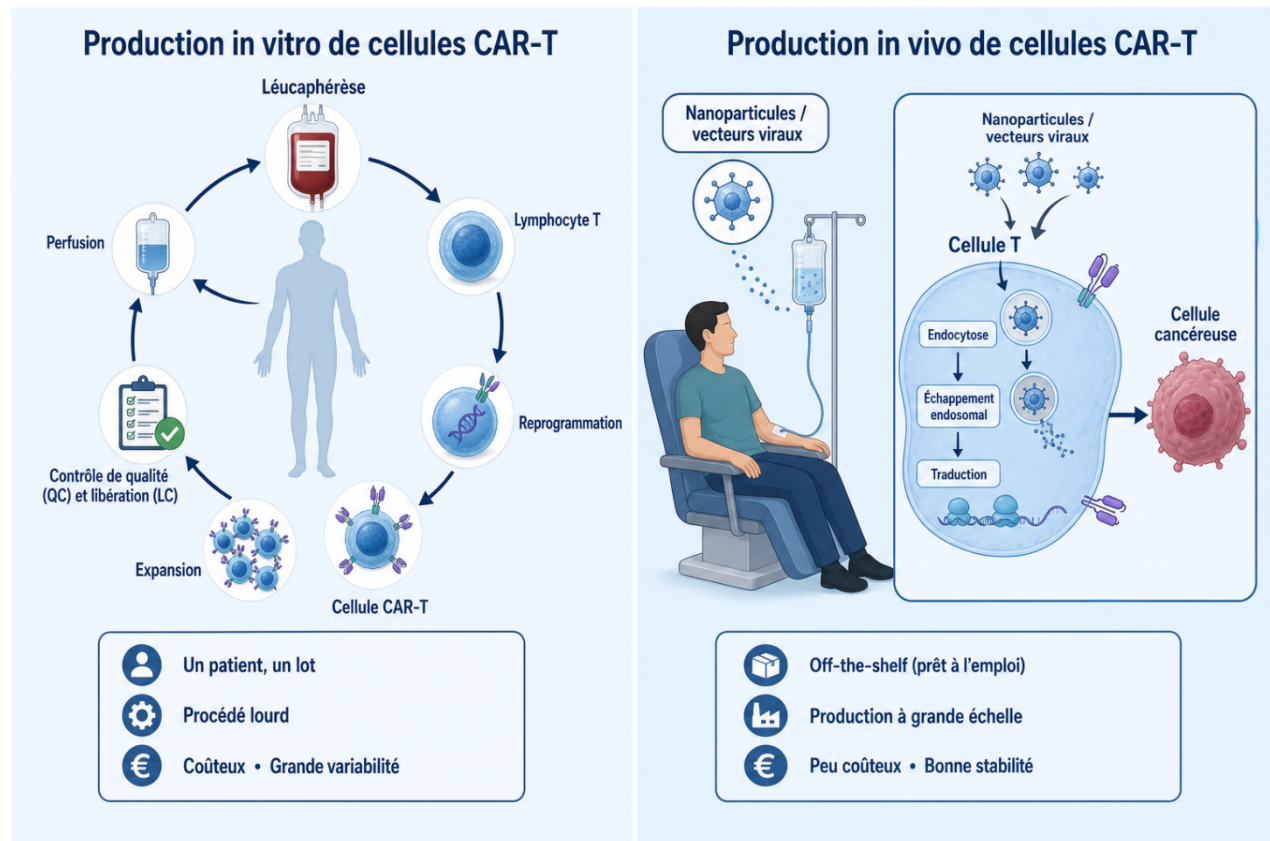
Un autre nouveau groupe est constitué des anticorps bispécifiques. Ces deux cibles différentes sont combinées en une seule molécule. En général, ils se lient simultanément à une cible sur la cellule myélomatique (comme BCMA, GPRC5D ou FcRH5) et à CD3 sur les lymphocytes T. Ainsi, les lymphocytes T sont amenés vers la cellule myélome, pour ainsi dire, et activées pour l'attaquer. Un exemple est le Teclistamab, un anticorps bispécifique contre le BCMA et le CD3, qui a déjà montré des résultats impressionnants chez des patients fortement prétraités.

Les anticorps bispécifiques peuvent souvent être administrés par voie sous-cutanée ou intraveineuse, sans nécessiter un processus complexe de traitement cellulaire comme dans la thérapie CAR-T. Cependant, ils comportent également des risques d'infections et d'effets secondaires liés au système immunitaire, et nécessitent généralement une hospitalisation initiale pour une surveillance étroite. Des recherches sont en cours pour déterminer comment ces médicaments peuvent être mieux combinés avec des thérapies existantes, par exemple avec le Daratumumab ou des immunomodulateurs, et s'ils peuvent aussi être utilisés plus tôt dans le traitement.

De plus, des anticorps trispécifiques sont en cours de développement qui combinent simultanément trois cibles différentes, afin de rendre l'attaque ciblée des cellules myélomes encore plus efficace. Ces approches en sont encore largement en phase de recherche, mais les résultats initiaux sont prometteurs.

14. In vivo CAR-T : un regard vers l'avenir

Une étape future notable est le concept de **formation** in vivo de **cellules CAR-T**. Au lieu de prélever les lymphocytes T du corps, de les traiter en laboratoire et de les rendre, on étudie si les instructions génétiques peuvent être administrées directement dans le corps via des vecteurs viraux ou des nanoparticules. Les propres lymphocytes T captaient cette instruction et se transformaient instantanément en cellules CAR T.



Des groupes de recherche chinois et internationaux ont déjà publié les premières études cliniques dans lesquelles ce principe est appliqué à des patients atteints de cancer, avec des résultats prometteurs mais aussi des questions importantes de sécurité. Si cette technologie est encore affinée, elle pourrait grandement améliorer l'accessibilité et la rapidité des thérapies similaires à la CAR à l'avenir.

15. Autres ressources émergentes

En plus des grands « leaders », l'intervenant a évoqué une série de nouvelles molécules en développement ou dans les premières applications cliniques. Exemples :

- Sélinexor, un médicament qui bloque l'exportation de certaines protéines depuis le noyau cellulaire et peut donc provoquer la mort cellulaire.
- Le melflufène, une forme modifiée de melphalan qui devient principalement active dans les cellules cancéreuses via un peptide et a donc un effet plus ciblé.
- Les immunomodulateurs de nouvelle génération, tels que la mézigdomide (prononcé « maxidamide » dans le texte vocal), sont plus puissants et souvent moins neurotoxiques que la thalidomide ou la lénalidomide.

Beaucoup de ces médicaments en sont encore à des stades de recherche, mais il est clair que plusieurs nouvelles options entreront en pratique clinique dans les années à venir.

16. Effets secondaires, infections et soins de soutien

Les avancées impressionnantes dans le traitement du myélome présentent également un inconvénient : plus le traitement est puissant, plus l'impact sur le système immunitaire est important. De nombreuses thérapies, en particulier les anticorps monoclonaux, les cellules CAR Tet les anticorps bispécifiques, désactivent non seulement les cellules myélomatiques, mais aussi une partie du système immunitaire normal. En conséquence, les patients deviennent plus susceptibles aux infections virales, bactériennes et fongiques.

Les mesures de soutien sont donc une partie essentielle des soins :

- Vaccinations (par exemple contre la grippe, le pneumocoque, le COVID-19) lorsque cela est possible.
- Antibiotiques ou antiviraux prophylactiques dans certains traitements.
- Administration intraveineuse ou sous-cutanée d'immunoglobulines en cas de carences sévères en anticorps et d'infections fréquentes.
- Surveillance stricte des valeurs sanguines et de la fonction rénale, ainsi qu'un traitement rapide des infections naissantes.

La santé osseuse nécessite également une attention continue, avec des médicaments pour inhiber la dégradation osseuse, des conseils pour la prévention des chutes et parfois la radiothérapie pour les lésions osseuses douloureuses. L'intervenant a souligné qu'une bonne prévention des infections et des soins de soutien sont indispensables pour tirer pleinement profit des nouveaux traitements du myélome.

17. Vivre avec le myélome : rôle des patients et de leurs organisations

Tout au long de la séance, il est devenu évident à quel point la voix des patients et des organisations de patients est importante pour des soins de haute qualité. Les médecins apprennent de plus en plus que les objectifs de recherche et les mesures de résultats doivent être en accord avec ce qui compte vraiment pour les patients : non seulement vivre plus longtemps, mais aussi la qualité de vie, la fatigue, la douleur, l'indépendance et la résilience mentale.

Les associations de patients jouent un rôle crucial dans :

- Articuler les besoins et priorités des patients et des proches.
- Contribuer à façonner les études cliniques et les recommandations, par exemple en indiquant quels effets secondaires pèsent le plus lourd dans la vie quotidienne.
- Promouvoir l'éducation, tant des médecins que des patients, d'une manière compréhensible et utile.

L'intervenant a souligné que les progrès des 15 dernières années sont dus non seulement aux avancées scientifiques, mais aussi à « l'effort d'équipe » entre les professionnels de santé et les organisations de patients.

18. Perspectives d'avenir pour les patients atteints de myélome

Bien que le myélome soit encore une maladie chronique et récurrente pour de nombreuses personnes aujourd'hui, les perspectives se sont nettement améliorées ces dernières décennies. La combinaison d'un diagnostic précoce, de traitements initiaux puissants, d'une thérapie d'entretien, de nouvelles lignes de traitement et d'immunothérapies innovantes a notablement augmenté les taux de survie et la qualité de vie.

Pour un groupe croissant de patients, notamment avec un profil de risque plus favorable et une bonne réponse au traitement, on parle aujourd'hui sérieusement de la liberté à long terme de la maladie, et parfois même d'une affection qui s'approche d'une guérison apparente, sans vouloir utiliser le mot guérison trop rapidement. Parallèlement, il reste un défi majeur de trouver des solutions durables pour les patients atteints de myélome à haut risque et pour ceux qui ont déjà suivi plusieurs lignes de traitement. L'évolution rapide de la CART, des anticorps bispécifiques et des nouvelles classes de médicaments laisse espérer que des avancées majeures seront à nouveau prises dans les années à venir.

 Jan Walschap