

Programme de recherche

Situation actuelle

Encore aujourd'hui, malgré l'amélioration constante des thérapies contre le myélome multiple avec de nouvelles molécules plus efficaces, le myélome multiple reste incurable pour la très vaste majorité des patients atteints de cette terrible maladie. Pour la majorité des patients, la survie envisageable est en moyenne d'au moins 5 ans. Par contre, il existe un groupe de patients (environ 25-30%) qui présentent une maladie à plus mauvais risque, avec des survies de l'ordre de 2 à 3 ans seulement. Bien qu'il s'agisse d'une maladie hétérogène, certains facteurs sont associés à un mauvais pronostic. Plusieurs anomalies génétiques récurrentes telles la del17p13, les t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) et t(14;20)(q32;q12), et les anomalies du chromosome 1 (del1p et amplification 1q) sont associées à une moins bonne évolution. Certaines anomalies biologiques (augmentation de la β 2-microglobuline et diminution de la concentration d'albumine) inclus dans l'International Staging System (ISS) sont également associées à un moins bon pronostic. Par exemple, au diagnostic, les patients avec un ISS à 3 ont une survie médiane de seulement 29 mois par rapport à 62 mois pour les patients avec un ISS à 1. Il en est de même pour les patients avec une leucémie plasmocytaire, leur pronostic est sombre. Pour ces patients, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaire, en plus de l'arsenal thérapeutique actuel.

La seule thérapie à intention curative parmi les thérapies du myélome multiple est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, en raison des premières expériences décevantes et de la toxicité significative,

l'allogreffe n'a pas été considérée une modalité thérapeutique standard. Depuis, l'allogreffe s'est amélioré avec une meilleure sélection des donneurs, de meilleurs traitement de support dont des antibiotiques plus efficaces, et les résultats de l'allogreffe se sont parallèlement améliorés.

Expérience de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement du myélome multiple

Au cours des 20 dernières années, le service d'hématologie et d'oncologie de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont a développé une expertise importante en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des cancers hématologiques. Plus spécifiquement en myélome multiple, l'expérience s'est d'abord bâtie avec des régimes de préparation myéloablatifs qui ont été associés à plus de toxicité [Le Blanc, Bone Marrow Transplant 2001](#). Dans les 15 dernières années, les régimes de préparation non myéloablatifs ont permis de réduire considérablement certaines toxicités associées. Entre 2001 et 2010, nous avons effectué une étude de phase II sur 93 patients atteints d'un myélome multiple *de novo* éligible à la greffe ([Ahmad, ASH 2013 #3353](#); article en préparation). Ces patients, avec un donneur apparenté HLA-compatible 6/6 recevaient une chimiothérapie d'induction (VAD dans les années 2001 à 2007 et Bortezomib-Dexaméthasone dans les années 2008-2010). Les patients sans maladie progressive recevaient une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques conditionnée avec le Melphalan à haute dose. Après résolution des effets secondaires, les patients recevaient une allogreffe non myéloablative conditionnée avec la Fludarabine et la Cyclophosphamide. La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) incluait le Mycophenolate mofetil et le Tacrolimus

sevrés rapidement en l'absence de GVHD. Malgré que ces patients aient reçu des chimiothérapies d'induction qui seraient jugées sous-optimales aujourd'hui, que ces patients n'aient pas reçu de traitement de consolidation ou de maintenance après leurs greffes, des résultats impressionnants ont été observés.

En effet, les taux de réponse suivant l'autogreffe puis après l'allogreffe se sont significativement améliorés: réponse partielle très bonne ou mieux de 54% à 86% et réponse partielle ou mieux de 82% à 94%. Après un suivi médian de 7 ans, la probabilité de survie globale et de survie sans progression à 10 ans étaient de 64% et 44%, respectivement. L'incidence cumulative de GVHD aiguë de grade 2-4 était de 9% (95% CI: 4-15%) et de GVHD chronique extensive, de 85% (95% CI: 75-91%). L'incidence cumulative de la mortalité sans récurrence et de progression étaient de 10% (95% CI: 3-22%) et 47% (95% CI: 37-58%), respectivement. Chez les survivants, la probabilité d'être indépendant d'un traitement immunosuppresseur était de 61% à 5 ans et 85% à 10 ans.

Ainsi, notre stratégie d'allogreffe non myéloablative en tandem post autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est sécuritaire malgré des taux de GVHD chronique extensive importants qui semble toutefois avoir un effet protecteur sur la récurrence. La survie globale à 10 ans de 44% de même que la survie sans progression à 64% sont des résultats notables. Il reste toutefois des aspects à améliorer comme les récurrences qui restent fréquentes.

Programme de recherche

Bâtissant sur notre expérience actuelle en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, nous orientons notre programme de recherche sur le développement de la thérapie cellulaire du myélome multiple.

Grâce, entre autre, aux fruits de la Chaire, un nouveau **protocole de recherche** incluant l'allogreffe non myéloablative en myélome multiple sera ouvert dans les prochains mois. Il s'agit d'une étude prospective de phase II, sur 30 patients de 65 ans et moins avec un nouveau diagnostic de myélome multiple à mauvais pronostic évaluant l'impact du Bortezomib post allogreffe; les patients auront préalablement reçu une chimiothérapie d'induction optimale à base de Bortezomib et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'hypothèse de l'étude étant que le Bortezomib administré après l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non myéloablative pour les patients à mauvais risque peut compenser l'impact pronostique défavorable de ces patients, réduire les récurrences et diminuer l'incidence de la GVHD chronique sévère. En effet, le Bortezomib est l'un des agents les plus actifs contre le myélome multiple et des études récentes ont démontré un effet protecteur contre la GVHD. L'intention est d'améliorer l'évolution clinique de ces patients à mauvais pronostic.

L'objectif primaire est de déterminer la survie sans progression à 2 ans de ces patients. Les objectifs secondaires inclus : 1) la détermination de l'incidence des toxicités, 2) la détermination de l'incidence de GVHD aiguë et chronique, 3) l'évaluation des taux de réponse et la qualité des réponses après la greffe allogénique et après le Bortezomib, 4) la détermination de la mortalité associée à l'allogreffe et la mortalité non liée aux rechutes à 100 jours et 2 ans, 5) la détermination de la survie globale et l'incidence des rechutes à 2 ans, 6) l'évaluation de la maladie résiduelle minime par cytométrie en flux multiparamétrique et 7) l'évaluation prospective de la qualité de vie après la transplantation allogénique.

La population inclura des patients avec un diagnostic de myélome multiple *de novo* (selon les critères de IMWG) avec une maladie

mesurable : 1) paraprotéine ≥ 10 g/L, et/ou 2) protéinurie de Bence Jones ≥ 200 mg/jour, et/ou 3) dosage des chaînes légères libres sériques ≥ 100 mg/L et un ratio κ/λ anormal. Ces patients devront avoir une maladie à mauvais risque basé sur la génétique, un ISS élevé ou une leucémie plasmocytaire. Les patients ≤ 50 ans peu importe le risque seront également inclus. Les patients devront également avoir un donneur compatible, apparenté ou non. Le recrutement de cette étude se fera de novembre 2014 à novembre 2017 et l'étude se terminera lorsque les patients auront été suivis pour une période d'au moins 5 ans après l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le futur

Malgré de nouveaux agents efficaces contre le myélome multiple, la récurrence est la règle. Au courant des prochaines années, le fil conducteur de la recherche sur le myélome multiple de la Chaire Myélome Canada tournera autour de la thérapie cellulaire, impliquant ces nouveaux agents de traitement prometteurs tel que proposé dans l'étude ci-haut. L'[équipe de greffeur de cellules souches hématopoïétiques de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont](#) de même que la proximité du [Centre d'excellence en thérapie cellulaire](#) faciliteront la collaboration pour ce type de projet.