



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Prise en charge des lésions osseuses du myélome multiple : quelles particularités ?



Management of multiple myeloma-related bone disease: What are its specific features?

Françoise Debiais^{a,b,*}, Justine Vix^b, Géraldine Durand^b, Isabelle Azaïs^b

^a Université de Poitiers, 86021 Poitiers, France

^b Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 1^{er} mars 2017

Disponible sur Internet le 6 mars 2017

Mots clés :

Myélome multiple
Ostéolyse maligne
Bisphosphonates
Dénosumab
Chirurgie
Radiothérapie
Vertébroplastie

Keywords:

Multiple myeloma
Malignant osteolysis
Bisphosphonates
Denosumab
Surgery
Radiotherapy
Vertebroplasty

R É S U M É

Ces dernières années, de nouveaux traitements ont permis une amélioration du pronostic du myélome multiple, mais l'atteinte osseuse reste une préoccupation chez ces patients. L'atteinte osseuse du myélome multiple est caractérisée par une augmentation de la résorption osseuse et une diminution de la formation osseuse. Les lésions osseuses au cours de cette affection sont des lésions lytiques, souvent associées avec des douleurs, des fractures pathologiques, une hypercalcémie, une compression médullaire et une augmentation de la mortalité. Leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire. Elle comporte l'association du traitement antitumoral à un traitement inhibiteur de la résorption, et si nécessaire à un traitement local des atteintes osseuses. Les bisphosphonates sont recommandés pour diminuer les complications de ces lésions osseuses. La radiothérapie ou la chirurgie peuvent être nécessaires en cas de douleur mal contrôlée, de fractures pathologiques ou de compression médullaire. Une vertébroplastie ou une cyphoplastie peuvent être envisagées en cas de fractures vertébrales symptomatiques. D'autres traitements ciblant notamment dickkopf-1, activin-A ou BAFF sont en cours d'étude.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

A B S T R A C T

Recent advances in the treatment of multiple myeloma have resulted in improved prognosis, but bone lesions remain a major concern in these patients. Multiple myeloma bone disease is characterized by increased bone resorption and decreased bone formation. Myeloma bone lesions are osteolytic and are often associated with pain, pathologic fractures, hypercalcemia, spinal cord compression and increased mortality. A multidisciplinary approach is needed to manage multiple myeloma bone lesions. Current management of multiple myeloma bone disease involves the combination of anti-myeloma therapy, anti-resorptive therapy, and if necessary a local treatment of skeletal lesions. Bisphosphonates are the current standard of care for reduction in skeletal-related events. Radiotherapy or surgery can be used for specific conditions such as uncontrolled pain, pathologic fractures or spinal cord compression. Vertebroplasty or kyphoplasty should be considered in case of symptomatic vertebral fractures. Other treatments targeting dickkopf-1, activin-A, and BAFF are under development.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

Les lésions osseuses sont fréquentes au cours du myélome multiple (MM), retrouvées dans les études initiales chez environ 70 % des patients lors du diagnostic. Il s'agit de lésions ostéolytiques, dépistées par les radiographies, par le scanner (y compris celui du TEP-scanner), et actuellement également par l'imagerie par

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f.debiais@chu-poitiers.fr (F. Debiais).

résonance magnétique (IRM) (lésions focales nodulaires), faisant partie des critères qui participent à la décision d'instauration d'un traitement antitumoral [1]. Ces dernières années, les nouveaux traitements du myélome multiple ont permis une amélioration du pronostic de cette affection, mais l'atteinte osseuse reste une préoccupation chez ces patients.

Comme pour les métastases osseuses, ces lésions osseuses peuvent en effet entraîner la survenue de complications appelées aussi événements squelettiques (*skeletal-related events* ou SRE) et comportant la survenue de fracture pathologique, de compression médullaire, d'une hypercalcémie, la nécessité d'une radiothérapie à visée antalgique ou d'une chirurgie osseuse. Ces complications sont associées à une augmentation de la mortalité et sont responsables d'une morbidité importante et d'une diminution de la qualité de vie [2].

Dans l'étude de Kyle et al. [3], 66 % des patients avaient des lésions lytiques lors du diagnostic de MM, 58 % présentaient des douleurs osseuses, 26 % avaient déjà des fractures pathologiques et 13 % une hypercalcémie sévère ; 84 % des patients avaient des lésions du squelette au cours de l'évolution du myélome. Melton et al. notaient en 2005 que 58 % des patients présentaient au moins une fracture (surtout au niveau vertébral et costal) au cours de l'évolution de cette affection [4]. Dans une étude randomisée évaluant le pamidronate versus placebo chez les patients ayant un MM avec au moins une lésion ostéolytique, 41 % des patients recevant le placebo ont eu au moins un événement osseux à 36 semaines [5]. En raison de la survie actuellement plus longue des patients ayant un MM, les patients sont exposés au risque de complications osseuses pendant une période plus prolongée.

En plus de ces lésions osseuses lytiques, ces patients peuvent également présenter une perte osseuse généralisée.

Comme cela est bien précisé dans l'article concernant la physiopathologie, l'ostéolyse tumorale myélomateuse résulte de l'inhibition de l'activité des ostéoblastes et d'une stimulation excessive de l'activité des ostéoclastes par les cellules tumorales. L'interaction entre les plasmocytes tumoraux et le micro-environnement osseux est à l'origine d'un cercle vicieux augmentant la destruction osseuse et le volume tumoral.

La prise en charge des lésions osseuses au cours du MM nécessite, comme pour les métastases osseuses, une concertation pluridisciplinaire pour discuter si besoin une chirurgie, une radiothérapie, ou une vertébroplastie, en plus du traitement antalgique et bien entendu de la chimiothérapie. L'utilisation des bisphosphonates et du dénosumab a également été étudiée chez ces patients afin de diminuer ou retarder la survenue des événements squelettiques. D'autres molécules inhibant d'autres voies impliquées dans la résorption osseuse sont en cours d'étude [6].

Cette prise en charge des lésions osseuses du myélome présente-t-elle des particularités par rapport à celle des métastases osseuses ? Les nouveaux traitements du myélome, disponibles depuis ces dernières années modifient-ils les indications des traitements des complications osseuses ?

2. Les nouveaux traitements du myélome multiple ont-ils des effets osseux en plus des effets anti-tumoraux ?

2.1. Les inhibiteurs du protéasome et en particulier le bortézomib sont les molécules pour lesquelles il existe le plus de données

2.1.1. Le protéasome est un système enzymatique complexe

Le système ubiquitine-protéasome joue un rôle majeur dans la protéolyse intracellulaire. Il est lié au développement et à la progression du cancer mais peut également être impliqué dans la régulation du turn-over osseux. L'inhibition du protéasome joue un rôle dans la régulation du métabolisme osseux via la diminution de

la différenciation ostéoclastique médiée par le RANK-ligand. La liaison de RANK-L à RANK à la surface des précurseurs ostéoclastiques induit l'activation de NF- κ B conduisant à la différenciation ostéoclastique et la résorption. En présence d'inhibiteurs du protéasome, I κ B, inhibiteur de NF- κ B reste lié à NF- κ B et prévient l'activation de NF- κ B ; TRAF 6 (*TNF receptor associated factor 6*), impliqué dans l'activation NF- κ B par RANK, est également diminué. Ce système est également impliqué dans la régulation de la différenciation des ostéoblastes. Les inhibiteurs du protéasome favorisent la formation osseuse, avec notamment un effet médié par l'augmentation de l'expression de BMP-2 (*bone morphogenetic protein-2*) dans les ostéoblastes [7].

2.1.2. Effets osseux du bortézomib

Dans des modèles précliniques, il a été montré que le bortézomib induisait la différenciation ostéoblastique des cellules mésenchymateuses. Chez la souris traitée par bortézomib, plusieurs études ont montré une augmentation de la formation osseuse [8,9]. Par ailleurs, une diminution de 50 % du nombre d'ostéoclastes dans un modèle murin de myélome multiple traité par bortézomib a été mise en évidence par rapport aux souris témoins [10].

De nombreuses études concernant le bortézomib, administré seul ou en association, chez des patients non traités antérieurement ou en rechute, ont analysé les effets sur les marqueurs du remodelage osseux [7]. Le bortézomib entraîne le plus souvent une augmentation des taux sériques des phosphatases alcalines totale et osseuse. Ainsi, dans deux études menées chez des patients en rechute, les patients avec une réponse partielle au bortézomib ont eu une augmentation de la phosphatase alcaline osseuse par rapport aux patients non répondeurs ; en revanche il n'y avait pas d'augmentation du taux de phosphatase alcaline osseuse chez les patients répondeurs à la dexaméthasone [11]. Heider et al. [12] ont retrouvé également une augmentation de la phosphatase alcaline osseuse et de l'ostéocalcine chez les patients ayant un MM traité par le bortézomib, à la fois chez les répondeurs et les non-répondeurs au traitement. Dans l'étude de Terpos et al. [13], une augmentation des taux de phosphatase alcaline osseuse et d'ostéocalcine a été notée chez des patients ayant un myélome en rechute ; les patients ayant une réponse complète ou une très bonne réponse partielle après 4 cycles de bortézomib ont eu des augmentations plus importantes de phosphatase alcaline que les autres ; 75 % des non-répondeurs ont également eu une augmentation des taux de phosphatase alcaline osseuse. Une augmentation du PINP (propeptide N-terminal du procollagène de type I) a été également notée lors du traitement par bortézomib et dexaméthasone [14]. Certaines études ont également montré une diminution des taux sériques de Dkk-1, un inhibiteur de la voie Wnt ayant un impact négatif sur la formation osseuse [13,15].

Le bortézomib entraîne également une diminution des marqueurs de résorption osseuse. Dans l'étude d'Uy et al. [16], une diminution du NTX urinaire est retrouvée chez des patients recevant du bortézomib après une transplantation et n'ayant pas de bisphosphonates. Une diminution des taux sériques de taux sériques de CTX et de TRAPCP-5b, de RANK-L après 4 et 8 cycles ont également été rapportés [13].

L'efficacité du bortézomib au cours du MM a bien été démontrée dans l'étude de phase III VISTA comparant melphalan-prednisone (MP) versus bortézomib plus melphalan-prednisone (VMP) chez 682 patients non antérieurement traités. Des bisphosphonates ont été prescrits pendant ce traitement en cas d'atteinte osseuse lytique dès le début de l'étude et pendant toute la durée du traitement et du suivi jusqu'à progression de la maladie. Une analyse post-hoc de cette étude VISTA a permis de montrer que l'utilisation de bisphosphonates était plus faible dans le groupe VMP (73 %) que le groupe MP (82 %) [15]. La survenue d'une progression de la maladie en raison d'une atteinte osseuse était moins fréquente dans le bras VMP

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670304>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670304>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)