



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2018

THESE 2018 / TOU3 / 2077

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par
RAMAHANDRY Aina

**Evaluation clinique du daratumumab en pratique courante dans le cadre
du traitement du myélome multiple à l'oncopôle de Toulouse :**
Bilan 2 ans après la première autorisation de mise sur le marché

Date de soutenance : 1^{er} octobre 2018

Directeur de thèse : Dr PUISSET Florent

Membres du JURY :

Président : Pr CHATELUT Etienne
1er assesseur : Pr SAINT-MARCOUX Franck
2ème assesseur : Dr HEBRAUD Benjamin
3ème assesseur : Dr GUILLEMOT Coralie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

A mon jury de thèse :

Au professeur Chatelut, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré toutes les demandes que vous recevez.

Au professeur Saint-Marcoux, je vous remercie pour votre disponibilité et votre acceptation de ma demande en catastrophe pour représenter le second universitaire du jury.

Au docteur Puisset, merci de m'avoir proposé un sujet de thèse et d'avoir accepté de la diriger. Merci pour ta patience et ta disponibilité. Tu es une personne que j'admire et que je respecte.

Au docteur Hébraud, je vous remercie pour les réponses que vous avez apportées à mes questions concernant les pratiques des cliniciens de l'oncopôle.

Au docteur Guillemot, je te remercie d'avoir complété mon jury en tant que référente du myélome multiple à la pharmacie.

A ma famille :

Merci à tous pour votre amour et votre soutien indéfectible malgré la distance. Une attention particulière à ma mère et ma sœur qui m'ont toujours aidé en toutes circonstances. Merci aux cousins qui sont au Canada, en Autriche, aux Etats-Unis et à Madagascar. Recevoir des encouragements provenant des quatre coins du monde est toujours agréable. J'ai une pensée particulière à ceux qui m'ont laissé des mots avant que je ne quitte le pays, encore merci pour votre soutien.

A mes amis :

Quoi de mieux que de franches rigolades entre amis ? Pour tous ces bons moments passés ensemble je ne vous remercierai jamais assez. Gaël, Fanny, Herinjara, Charles, Mathieu, Jackie, Aymeric : on dit que les vrais amis se comptent sur les dix doigts, j'ai la chance de vous y voir figurer.

A mes seniors :

Merci à vous pour la rigueur et l'éthique de travail que vous m'avez transmises. J'espère me montrer digne de vos enseignements dans le futur. Chaque stage passé avec vous restera spécial à mes yeux.

Aux internes :

Ces quatre années seront passées beaucoup plus vite que prévu mais m'auront également permis de rencontrer des personnalités attachantes : Gabie, Corentin, Emilie, Nicolas, Thomas, Lucie, Sophie, Laura, Margaux, Adrien, Marie, Claire, Serri... J'en oublie certainement beaucoup mais je tenais à vous remercier pour ces bonnes soirées et autres férias passées ensemble.

Aux danseurs :

Parce que la danse est un autre moyen d'expression, nous communiquons entre nous à notre manière. Merci à vous pour ces moments d'échanges et de complicité et à très vite dans le cercle ! *Keep on dancing !*

*« The only way of finding a solution is to fight back, to move, to run,
and to control that pressure »*

Rafaël Nadal

Table des matières

Table des matières.....	5
Table des illustrations.....	8
Table des annexes.....	10
Abréviations.....	11
<i>Introduction</i>	14
1. Le myélome multiple.....	15
1.1. Epidémiologie.....	15
1.2. Physiopathologie.....	16
1.2.1. Le microenvironnement.....	17
1.2.2. L'atteinte médullaire.....	18
1.2.3. La résorption osseuse.....	19
1.2.4. Le dysfonctionnement rénal.....	21
1.3. Démarche diagnostique.....	22
1.3.1. Tableau clinique.....	22
1.3.2. Outils et critères diagnostiques.....	22
1.3.2.1. Les critères CRAB.....	23
1.3.2.2. Mise en évidence du caractère monoclonal.....	24
1.3.2.3. Classification et stratification du risque.....	26
1.3.2.3.1. Stadification du MM.....	26
1.3.2.3.2. Classification pronostique.....	27
1.3.2.3.2.1. Classification de Salmon et Durie.....	27
1.3.2.3.2.2. International Staging System (<i>ISS</i>).....	28
2. Stratégies de prise en charge thérapeutiques et non thérapeutiques.....	30
2.1. Traitement curatif.....	30
2.1.1. Patients éligibles à l'autogreffe.....	32
2.1.1.1. Chimiothérapie d'induction.....	32
2.1.1.2. Recueil de cellules souches.....	33
2.1.1.3. Intensification et greffe.....	34
2.1.1.4. Consolidation et maintenance.....	34
2.1.2. Patients non éligibles à la greffe.....	35
2.2. Traitement symptomatique.....	36
2.2.1. Troubles osseux.....	36
2.2.2. Troubles hématologiques.....	37
2.2.3. Altération de la fonction rénale.....	38
2.2.4. Neuropathies périphériques.....	38

2.3.	Suivi du patient.....	40
2.3.1.	Critères de réponse.....	40
2.3.2.	Maladie résiduelle minimale.....	41
2.3.2.1.	Cytométrie en flux multiparamétrique (<i>MFC</i>).....	42
2.3.2.2.	ASO-PCR.....	43
2.3.2.3.	Next Generation Sequencing (<i>NGS</i>).....	43
2.3.2.4.	TEP scan.....	43
2.3.3.	Prise en charge des rechutes.....	44
3.	Place théorique du daratumumab dans la stratégie thérapeutique.....	46
3.1.	Présentation de la molécule.....	46
3.1.1.	La cible : CD38.....	46
3.1.2.	Mécanisme d'action.....	47
3.1.2.1.	Lié au fragment Fc.....	47
3.1.2.2.	Lié à l'effet immunomodulateur.....	48
3.1.3.	Profil pharmacocinétique.....	49
3.2.	Schéma thérapeutique.....	50
3.2.1.	En monothérapie : schéma selon SIRIUS.....	50
3.2.2.	En association.....	51
3.2.2.1.	Avec le bortézomib : schéma selon CASTOR.....	51
3.2.2.2.	Avec le lénalidomide : schéma selon POLLUX.....	52
3.2.2.3.	Autres associations potentielles.....	54
3.3.	Modalités d'administration.....	55
3.3.1.	Prémédication.....	55
3.3.2.	Débits de perfusion.....	55
3.4.	Effets indésirables.....	56
3.4.1.	Liés à la perfusion.....	56
3.4.2.	Liés au traitement.....	57
4.	Etude sur le daratumumab.....	58
4.1.	Introduction.....	58
4.2.	Patients et méthodes.....	59
4.3.	Résultats.....	60
4.3.1.	Caractéristiques des patients et traitements.....	60
4.3.2.	Efficacité.....	63
4.3.3.	Sécurité.....	66
4.4.	Discussion - Conclusion.....	67
	Annexes.....	70

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : incidence de la maladie en France selon le sexe et les différentes tranches d'âges

Figure 2 : taux d'incidence et de mortalité recensés par le GLOBOCAN® en 2012

Figure 3 : sélection et progression d'un clone plasmocytaire au décours de la maladie

Figure 4 : représentation des interactions entre les cellules du myélome multiple et leur microenvironnement

Figure 5 : représentation de l'hématopoïèse et de l'impact d'un développement monoclonal

Figure 6 : interactions entre les cellules du myélome multiple et l'environnement osseux

Figure 7 : représentation de la structure d'une immunoglobuline

Figure 8 : radiographie d'un crâne et d'un tibia mettant en évidence les lacunes à l'emporte-pièce

Figure 9 : comparaison d'une EPP d'un patient sain à celle d'un patient atteint de gammopathie monoclonale

Figure 10 : immunofixation des protéines plasmatiques

Figure 11 : démarche thérapeutique à envisager selon les profils des patients

Figure 12 : représentation de la chronologie d'une autogreffe de cellules souches

Figure 13 : exemple d'un schéma d'induction pré-greffe

Figure 14 : Algorithme décisionnel chez les patients RRMM en fonction des thérapies précédemment utilisées

Figure 15 : mécanismes immunomodulateurs du daratumumab

Figure 16 : schéma d'administration du daratumumab selon l'essai Castor

Figure 17 : schéma d'administration du daratumumab selon l'essai Pollux

Figure 18 : courbe de Kaplan-Meier selon l'analyse des survies sans progression de l'ensemble des patients traités par daratumumab

Figure 19 : courbe de Kaplan-Meier selon l'analyse des survies globales de l'ensemble des patients traités par daratumumab

Liste des tableaux

Tableau 1 : valeurs normales des différentes classes d'immunoglobulines

Tableau 2 : classification des 3 stades du myélome multiple

Tableau 3 : classification de Salmon et Durie

Tableau 4 : comparaison de l'ISS et de l'R-ISS

Tableau 5 : stratification des anomalies cytogénétiques et classification selon leur risque associé

Tableau 6 : combinaisons thérapeutiques préconisées en schéma d'induction pré-greffe

Tableau 7 : combinaisons thérapeutiques préconisées chez les patients non éligibles à la greffe

Tableau 8 : critères de réponse au traitement selon l'IMWG

Tableau 9 : classification des différentes MRD selon l'appareil de mesure utilisé

Tableau 10 : essais cliniques en cours d'étude incluant le daratumumab

Tableau 11 : débit de perfusion recommandé lors des perfusions de daratumumab

Tableau 12 : gestion des RLP de daratumumab en fonction de leur degré de gravité

Tableau 13 : Synthèse des effets indésirables observés chez les patients inclus dans les essais SIRIUS, CASTOR et POLLUX

Tableau 14 : critères démographiques et caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement

Tableau 15 : descriptif des traitements préalablement reçus avant initiation du daratumumab

Tableau 16 : récapitulatif des réponses observées chez les patients dont la réponse au traitement était évaluable

Tableau 17 : médianes des durées de survies sans progression et de survies globales selon les groupes de l'étude

Tableau 18 : résultats de l'analyse de Cox concernant la SSP selon un modèle univarié puis multivarié

Tableau 19 : résultats de l'analyse de Cox concernant la SG selon un modèle univarié puis multivarié

Tableau 20 : synthèse des effets indésirables observés et classification selon leur degré de gravité

Table des annexes

Annexe 1 : Autres molécules de signalisation intervenant dans l'activation de ostéoclastes

Annexe 2 : Potentiels futurs marqueurs diagnostiques du myélome multiple

Annexe 3 : Comparaison des différentes techniques préconisées dans le suivi de la MRD

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ADCC – *Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity* : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADCP – *Antibody Dependant Cell Phagocytosis* : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
cADPR : Adénosine DiPhosphate Ribose cyclique
ASCT – *Autologous Stem Cells Transplantation* : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ASO-PCR : Allele Specific Oligonucleotid Polymerase Chain Reaction
ASR – *Age Standardized Ratio* : ratio standardisé à l'âge
β2m : bêta-2-microglobuline
BP : biphosphonates
Breg : lymphocyte B régulateur
CA – *Cytogenetics Abnormalities* : anomalies cytogénétiques
CAM-DR – *Cell Adhesion Mediated Drug Resistance* : résistance aux traitements acquise par l'adhésion aux cellules
CDC – *Complement Dependant Cytotoxicity* : cytotoxicité dépendante du complément
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* : méthode d'évaluation théorique du débit de filtration glomérulaire
CL : chaînes légères
Cmax : concentration maximale
sCR – *stringent Complete Response* : réponse complète stringente
CR – *Complete Response* : réponse complète
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CT : Commission de Transparence
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
ECM – *ExtraCellular Matrice* : matrice extracellulaire
EI : Effets Indésirables
EMA – *European Medicines Agency* : agence européenne du médicament
EPO : érythropoïétine
EPP : Electrophorèse de Protéines Plasmatiques
EPU : Electrophorèse de Protéines Urinaires
ESMO – *European society for Medical Oncology* : société européenne d'Oncologie Médicale
Fc : fraction cristallisable
FDA – Food And Drug Administration
FISH – *Fluorescence In Situ Hybridation* : hybridation *in situ* par immunofluorescence
FLC – *Free Light Chain* : chaînes légères libres
G-CSF – *Granulocyte Colony Stimulating Factor* : facteur de stimulation des colonies granulocytaires

HDT – *High Dose Therapy* : thérapie haute dose
 IFN- γ : interféron gamma
 Ig : immunoglobuline
 IL : interleukine
 IMC : Indice de Masse Corporelle
 IMID : Immunomodulateur
 IMWG – *International Myeloma Working Group* : groupe international de travail sur le myélome
 InVS : Institut de Veille Sanitaire
 IP : Inhibiteur du Protéasome
 IPP : Immunofixation des Protéines Plasmatiques
 IPU : Immunofixation des Protéines Urinaires
 IRA : Insuffisance Rénale Aigue
 IRC : Insuffisance Rénale Chronique
 IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
 ISS – *International Staging System* : système de stadification international
 IUCT-O : Institut Universitaire de Cancer de Toulouse – Oncopôle
 IV : voie intraveineuse
 LDH : Lactate DésHydrogénase
 Mc : Monoclonal(e)
 MDSC – *Myeloid Derived Suppressor Cells* : cellules myéloïdes suppressives
 MFC – *Multiparametric Flow Cytometry* : cytométrie en flux multiparamétrique
 MGUS – *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Signification* : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
 miRNA : micro-ARN
 MM : Myélome Multiple
 MO : Moelle Osseuse
 MR – *Minimal Response* : réponse minimale
 MRD – *Minimal Residual Disease* : maladie résiduelle minimale
 NCCN – *National Comprehensive Cancer Network* : groupe de travail national pour le cancer
 NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
 NFS : Numération de la Formule Sanguine
 NGS – *Next Generation Sequencing* : séquençage de nouvelle génération
 NK : Natural Killer
 NP : Neuropathies Périphériques
 OPG : OsteoProteGerin
 OR : Odd Ratio
 ORR – *Overall Response Rate* : taux de réponse globale
 PCD – *Programmed Cell Death* : mort cellulaire programmée
 PD – *Progression Disease* : maladie en progression
 PR – *Partial Response* : réponse partielle
 PO – Per Os : voie orale
 RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa
 RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa Ligand

R-ISS – *Revised International Staging System* : système de stadification international corrigé
RLP : Réactions liées à la perfusion
SC : Sous-Cutanée
SD – *Stable Disease* : maladie stable
SFM-DR – *Soluble Factor Mediated Drug Resistance* : résistance aux traitements acquise par les facteurs solubles
SG : survie globale
SMM – *Smoldering Multiple Myeloma* : myélome multiple asymptomatique ou indolent
SSP : Survie Sans Progression
RRMM – *Relapsed Refractory Multiple Myeloma* : myélome multiple résistant et réfractaire
TCR – *T-Cell Receptor* : récepteur des lymphocytes T
TEP : Tomographie par Emissions de Positrons
Treg : lymphocyte T régulateur
VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* : facteur de croissance endothélial vasculaire
VGPR – *Very Good Partial Response* : très bonne réponse partielle

Introduction

Le myélome multiple (*MM*) est une hémopathie maligne dont le diagnostic a été évoqué depuis le XIX^e siècle par Otto Kahler et est aujourd'hui la deuxième hémopathie maligne la plus courante.¹ Bien que l'arrivée des lignes de traitement majeures que sont les immunomodulateurs (*IMiD*) et les inhibiteurs du protéasome (*IP*) ait permis d'améliorer le contrôle de la maladie et d'augmenter significativement la qualité et l'espérance de vie des patients durant la dernière décennie, ces derniers ne sont pas à l'abri d'une rechute à court/long terme.^{2,3} L'évolution de ces patients en rechute et réfractaires à ces molécules est souvent de mauvais pronostic.⁴ Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients ainsi qu'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie, le *MM* demeure aujourd'hui une maladie incurable. Devant ces observations et les problématiques qu'elles soulèvent, il reste impératif d'apporter de nouvelles options thérapeutiques à celles déjà existantes dans le traitement de la pathologie.

C'est dans cette optique et durant l'avènement de l'immunothérapie qu'a débuté en 2011 le développement clinique du daratumumab,⁵ un anticorps monoclonal humain anti-CD38 ciblant majoritairement les cellules du *MM*. L'Agence Européenne du Médicament (*EMA*) a octroyé l'autorisation de mise sur le marché (*AMM*) du daratumumab en mai 2016 suite à des observations faites sur un essai de phase 1-2 en monothérapie chez des patients en 3^{ème} rechute et plus et selon un processus accéléré d'obtention d'*AMM*. Celui-ci fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique contre le myélome. Cependant, les extensions d'*AMM* successives autorisant l'utilisation du daratumumab en 2^{ème} voire troisième ligne et plus, conjuguées à une absence de positionnement des autorités de santé quant au remboursement de la molécule, soulève le questionnement de la véritable place du daratumumab au sein de ces mêmes stratégies thérapeutiques.

Le présent manuscrit a pour objectif, après un rappel de la physiopathologie du *MM* et des recommandations de prise en charge thérapeutique et non-thérapeutique, de situer la place du daratumumab au sein de ces stratégies thérapeutiques au travers d'une étude observationnelle de patients traités par daratumumab à l'Institut Universitaire de Cancer de Toulouse – Oncopôle (*IUCT-O*) 2 ans après la première *AMM*.

1. Le myélome multiple

1.1. Epidémiologie

Au niveau mondial, le MM représente 1% de la totalité des cancers et se situe en deuxième position parmi les hémopathies malignes les plus fréquentes. On dénombre 114000 nouveaux cas par an dans le monde pour 80000 décès estimés.⁶ Sa prévalence à 5 ans est estimée à 230000 malades. On peut noter une scission Est-Ouest par rapport à l'incidence de la maladie avec un ratio standardisé par âge (ASR) de 5/100000 cas en région occidentale pour 1/100000 cas en région asiatique orientale.⁶ Cet écart s'explique notamment par une fréquence d'apparition de la maladie doublée chez les populations Afro-Américaines bien qu'il ait été récemment observé une augmentation de l'incidence en région asiatique particulièrement en Corée du Sud et à Taïwan⁷.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est estimé aux alentours de 66-70 ans avec une proportion de sujets jeunes (moins de 65 ans) de 37% ainsi qu'un sexe ratio légèrement en faveur des hommes (54%).¹ Le MM n'est en général pas considéré comme une maladie génétique bien qu'il existe de très rares cas familiaux.

En France, un rapport de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) datant de 2012 estime aux alentours de 5000 le nombre de nouveaux cas par an dont 52% survenant chez l'homme⁸ (figure 1). Le GLOBOCAN® évoque un nombre de nouveaux cas plus important aux alentours de 6000 pour un peu moins de 3000 décès (figure 2). Le taux d'incidence ASR de 4,5/100000 cas recensés, rejoint l'observation faite plus haut concernant la région occidentale. La maladie se déclare majoritairement autour de 75-85 ans et la survie à 5 ans a été portée à 51% des patients.⁹

PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - MYÉLOME MULTIPLE & PLASMOCYTOME					
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	8,3	6,3	4,2	2 561
	Femme	7,1	4,4	2,9	2 327

NOMBRE DE CAS PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR SEXE EN FRANCE EN 2012 - MYÉLOME MULTIPLE & PLASMOCYTOME																			
Âge		[00 ;14]	[15 ;19]	[20 ;24]	[25 ;29]	[30 ;34]	[35 ;39]	[40 ;44]	[45 ;49]	[50 ;54]	[55 ;59]	[60 ;64]	[65 ;69]	[70 ;74]	[75 ;79]	[80 ;84]	[85 ;89]	[90 ;94]	[95 ;++]
Incidence	Homme	0	0	1	2	5	13	32	70	132	208	315	352	350	398	368	225	79	11
	Femme	0	0	1	1	4	9	24	53	98	163	250	270	285	371	383	278	115	22

Figure 1 : incidence de la maladie en France selon le sexe et les différentes tranches d'âges ⁸

Estimated number of incident cases, both sexes, multiple myeloma, worldwide in 2012

Population	Quality*	Numbers	Crude Rate**	ASR(W)**	Cum. risk***
France (metropolitan)	B (data-sources-methods)2 (data-sources-methods)	6 022	9.5	4.5	0.6

Estimated number of deaths, both sexes, multiple myeloma, France (metropolitan) in 2012

Population	Quality*	Numbers	Crude Rate**	ASR(W)**	Cum. risk***
France (metropolitan)	B (data-sources-methods)2 (data-sources-methods)	2 764	4.4	1.6	0.2

Figure 2 : taux d'incidence et de mortalité recensés par le GLOBOCAN® en 2012. Crude rate : taux brut ramené à 10000 cas, ASR – Age-Standardised Ratio : ratio standardisé par âge ramené à 10000 cas, cumulative risk : risque cumulatif exprimé en pourcentage (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/250-france-fact-sheets>)

1.2. Physiopathologie

Le MM est caractérisé par la mutation d'une cellule issue de la lignée B lymphocytaire formant ainsi une cellule caractérisée de « clone plasmocytaire ». Les causes de cette mutation sont peu connues mais l'exposition à des facteurs environnementaux comme des toxiques (pesticides, herbicides ou pétrole) ou des rayonnements ionisants constitue un facteur de risque.¹⁰ Ce clone a pour particularité de se multiplier rapidement au sein de la moelle osseuse (MO) et d'échapper aux différents processus immunitaires de répression des cellules malignes. Il est important de noter que, à l'instar des tumeurs solides, la masse tumorale dans le MM n'est pas constituée de plusieurs copies d'un seul et même clone mais par plusieurs sous-catégories de clones distincts.¹¹ Durant le développement de la pathologie, la sélection d'un clone précis va privilégier sa multiplication mais l'existence d'autres clones minoritaires reste plausible (figure 3).

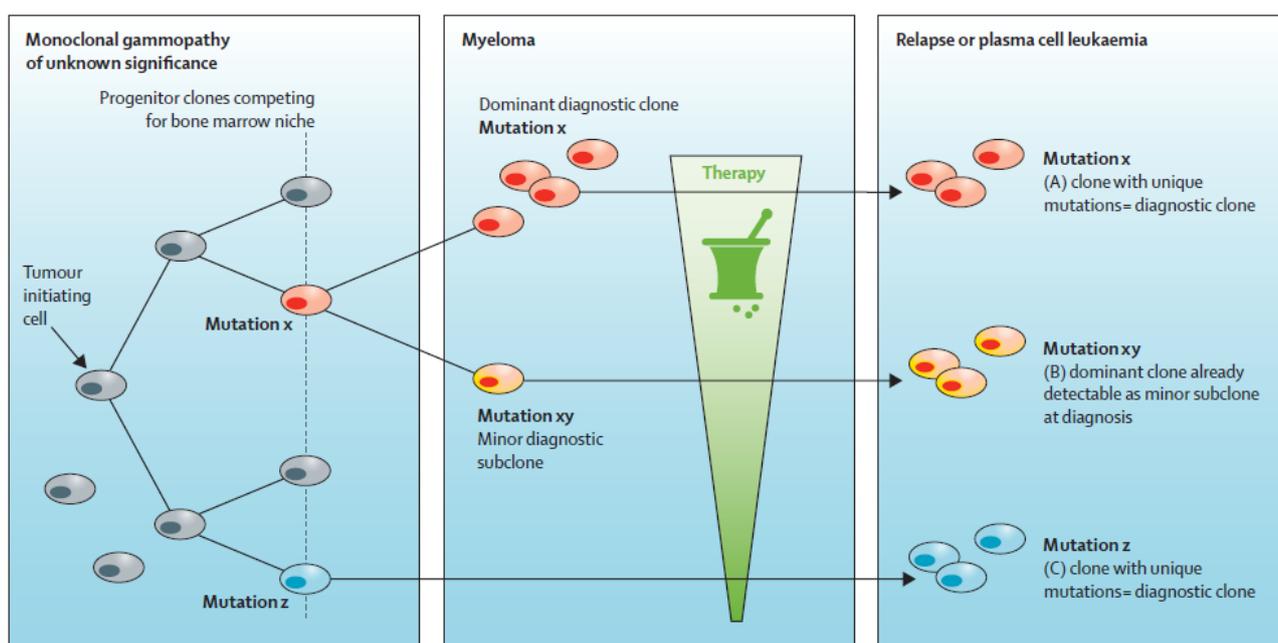


Figure 3 : Sélection et progression d'un clone plasmocytaire au décours de la maladie. Par pression de sélection, d'autres clones plasmocytaires jusqu'alors minoritaires peuvent se développer.¹¹

Une fois sélectionné, ce clone plasmocytaire va se multiplier de façon anarchique dans la MO du patient aux dépens des plasmocytes sains et sécréter une immunoglobuline (*Ig*) dite monoclonale (*Mc*). Cette *Ig Mc* ne joue pas de rôle dans l'immunité protectrice du patient. A noter qu'il existe une faible proportion de cas (2%) dans lesquels le MM est dit non-sécrétant c'est-à-dire que le clone ne produit aucune immunoglobuline.¹²

1.2.1. Le microenvironnement

Ces dernières années ont pu observer l'évocation systématique du terme de microenvironnement (*ME*) dans la littérature scientifique. En effet, bien que cette notion ait été introduite au début des années 2000, la réelle compréhension des interactions entre le MM et son ME ainsi que les enjeux qu'elles impliquent ne s'est faite que récemment.

Le ME du MM est composé de 3 compartiments¹³ :

- Le secteur cellulaire composé d'un enchevêtrement de cellules dont les cellules du MM, les cellules myéloïdes suppressives (*MDSC*), les lymphocytes T et B, les ostéoclastes et ostéoblastes et bien d'autres cellules.
- Le milieu liquide composé de molécules de signalisation sécrétées par les diverses cellules sus-citées telles que les cytokines (interleukines – IL-1, 6 et 12), de facteurs de croissance tel que le facteur de croissance endothélial (*VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor*) ainsi que des éléments de signalisation sécrétés par les cellules du MM que sont les exosomes et les micro-ARN (*miRNA*)¹⁴
- La matrice extracellulaire (*ECM*) composée de fibronectine, de collagène et de protéines d'adhésion intervenant dans le déplacement et la migration des cellules du MM vers divers sites, caractérisés par le phénomène de « homing »¹³

Les interactions cellule-cellule, cellule-milieu liquide et cellule-ECM représentent un dialogue constant (*figure 4*) entre les cellules du MM et le ME permettant d'une part la suppression de l'immunité (innée et adaptative) du patient, empêchant les cellules immunitaires de reconnaître et de neutraliser les cellules cancéreuses et d'autre part un entretien de la masse tumorale favorisant sa croissance et son expansion.^{15,16}

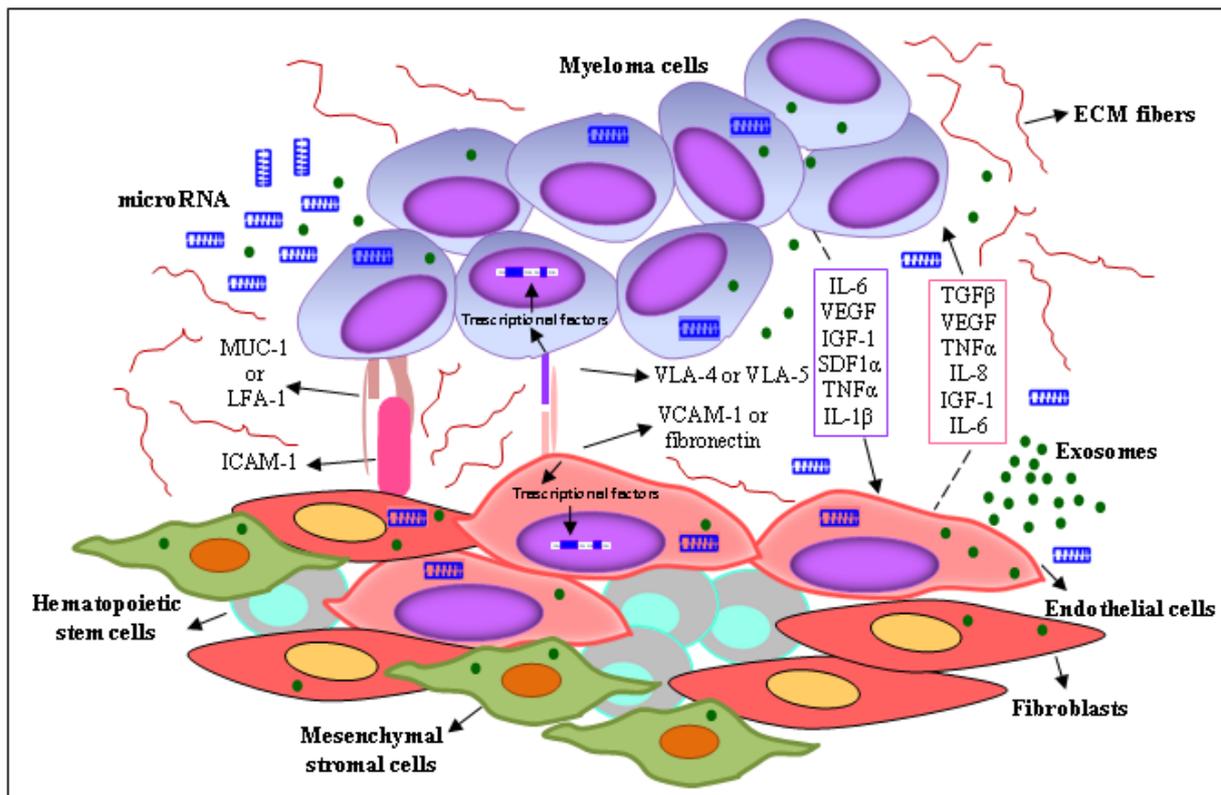


Figure 4 : représentation des cellules du myélome multiple et de leurs interactions avec le microenvironnement¹⁴

Il a été récemment décrit que le ME intervenait directement dans les phénomènes de résistance et de rechute du MM au travers de deux mécanismes que sont la résistance aux traitements conditionnée par l'adhésion des cellules (*CAM-DR – Cell Adhesion Mediated Drug Resistance*) et la résistance aux traitements conditionnée par les facteurs solubles (*SFM-DR – Soluble Factor Mediated Drug Resistance*).¹⁴ Par conséquent, ces observations font du ME une cible de choix pour les nouveaux traitements à venir.

1.2.2. L'atteinte médullaire

La MO étant le siège du développement des éléments figurés du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques (*CSH*), la multiplication des cellules du MM en son sein a pour conséquence directe d'entraîner la déplétion des autres lignées cellulaires (*figure 5*) :

- La lignée érythrocytaire dont la diminution de l'érythropoïèse entraîne irrémédiablement une diminution périphérique des hématies.
- La lignée granulocytaire regroupant les polynucléaires et les macrophages responsables de l'immunité innée, favorise l'apparition d'infections chez le patient.

- La lignée mégacaryocytaire permettant la synthèse des plaquettes responsables de l'hémostase primaire, leur diminution augmente les phénomènes hémorragiques chez le patient.
- La lignée lymphocytaire incluant les lymphocytes T et B responsables de l'immunité adaptative dont la diminution contribue également au risque infectieux.

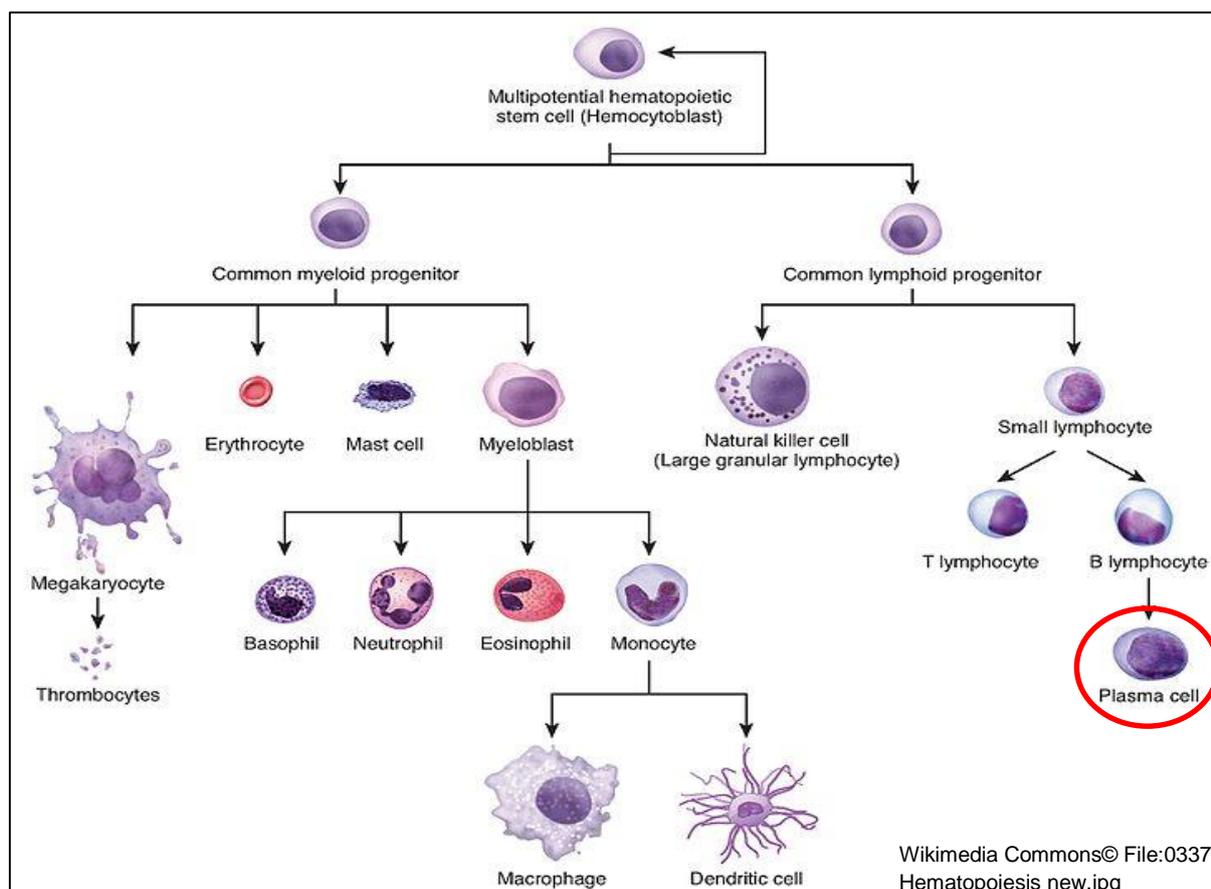


Figure 5 : représentation de la cascade de différenciation cellulaire des lignées myéloïdes et lymphoïdes à partir d'une cellule souche hématopoïétique.

1.2.3. La résorption osseuse

Il a été évoqué plus tôt la notion d'interaction du MM avec son ME, l'une des interactions les plus connues est celle des cellules du MM avec celles impliquées dans la formation et résorption osseuse que sont respectivement les ostéoblastes et les ostéoclastes. En effet, chez un organisme sain, la balance entre ostéoformation et ostéolyse respecte un équilibre rigoureux. Il a été observé dans le cas du MM que cet équilibre était rompu et que le découplage formation/lyse tendait progressivement vers la destruction de l'os.

Bien qu'il n'existe pas de perte cellulaire au niveau de ces ostéoblastes et ostéoclastes, le phénomène observé est plutôt celui d'une diminution d'activité chez les ostéoblastes et celui d'une intensification chez les ostéoclastes.¹⁷ Cette augmentation d'activité est notamment liée à un déséquilibre de l'axe RANKL/OPG (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa Ligand / OsteoProteGerin*) ainsi qu'à la sécrétion conséquente de cytokines pro-ostéolytiques (voir annexe 1 p 71).

Les cellules du MM, par adhésion aux cellules stromales, favorisent la sécrétion de RANKL (figure 6) : une molécule soluble se fixant spécifiquement à son récepteur transmembranaire RANK (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa*) exprimé à la surface des ostéoclastes. La liaison RANKL-RANK a pour conséquence d'augmenter l'activité des ostéoclastes et d'inhiber tout phénomène apoptotique chez ces cellules favorisant ainsi une lyse osseuse continue.¹⁵

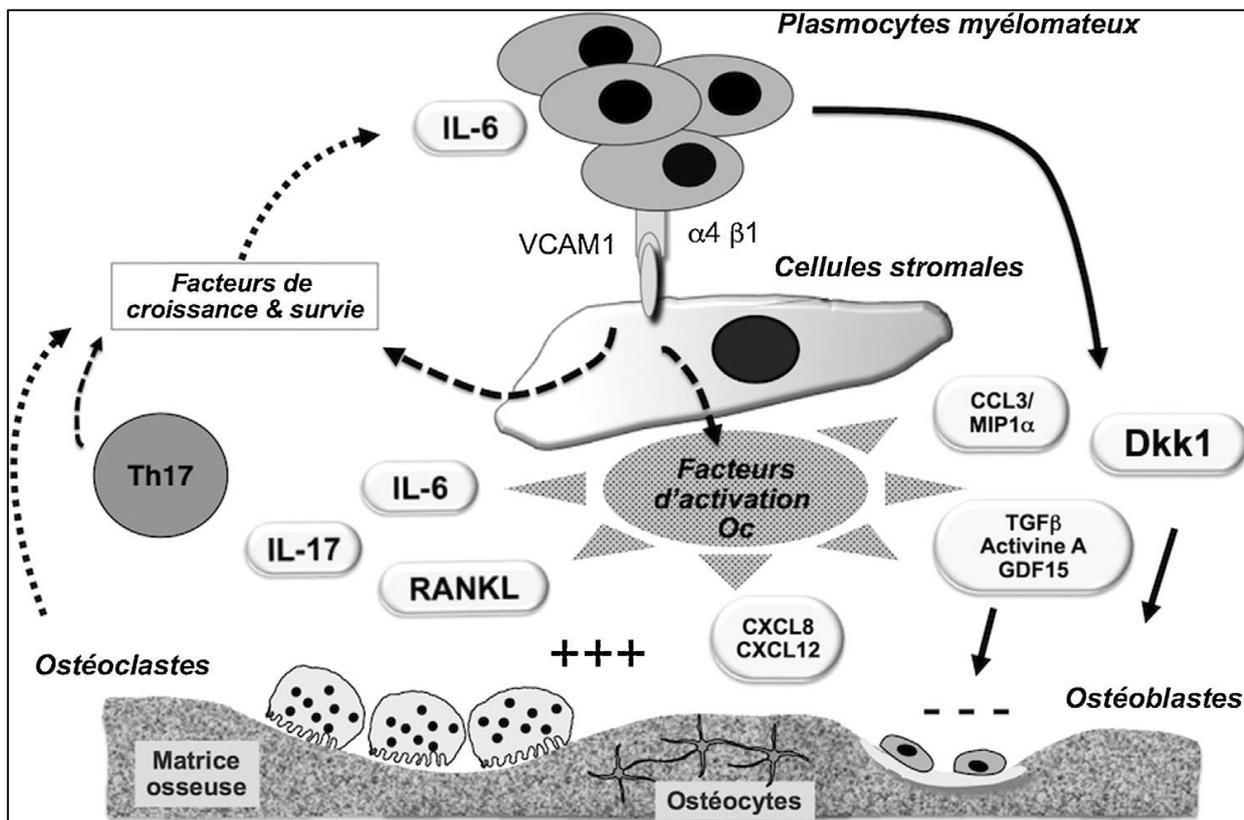


Figure 6 : Un exemple d'interaction entre les cellules du myélome multiple et son microenvironnement. Les plasmocytes myélomateux stimulent directement et/ou indirectement les ostéoclastes tout en inhibant les ostéoblastes, aboutissant à une augmentation de l'ostéolyse et une diminution de l'ostéosynthèse.¹⁷

Parmi les cytokines jouant un rôle majeur dans cette activité lytique, l'IL-6 a été reconnue pour stimuler l'activité des ostéoclastes^{13,15,16} mais aussi pour être impliquée dans d'autres phénomènes contribuant à entretenir la maladie comme celui de la sécrétion autocrine des cellules du MM favorisant leur propre multiplication¹³ ou encore la diminution du rôle de présentateur d'antigène des cellules dendritiques, favorisant une tolérance immunitaire.¹⁶

A *contrario*, l'activité des ostéoblastes est fortement diminuée, empêchant à long terme une compensation de la perte osseuse par ostéosynthèse. Cette diminution d'activité est par ailleurs liée à la diminution de la sécrétion d'OPG, molécule ayant un rôle antagoniste à RANKL, sous l'effet d'autres cytokines sécrétées par les cellules du MM et stromales.¹⁷

1.2.4. Le dysfonctionnement rénal

L'atteinte rénale dans le cadre du MM sécrétant constitue une complication fréquente et fait partie des critères pouvant orienter le diagnostic dans la mesure où 50% des patients présentent une défaillance rénale au moment du diagnostic.¹⁸ Celle-ci est la conséquence de deux mécanismes physiopathologiques précédemment décrits.

D'une part, l'hyper résorption osseuse décrite ci-dessus provoque une hypercalcémie responsable d'une déshydratation extracellulaire favorisant elle-même une insuffisance rénale aiguë (IRA).

D'autre part, le mécanisme principal lié à l'atteinte rénale dans le MM réside dans la fraction libre des chaînes légères (FLC – *Free Light Chain*) de l'Ig Mc sécrétée par les cellules myélomateuses. En effet, lors de la synthèse d'une immunoglobuline, les chaînes légères (CL) sont systématiquement produites en excès (environ 40%)¹⁹ afin de favoriser une conformation finale adéquate de l'immunoglobuline complète (figure 7).

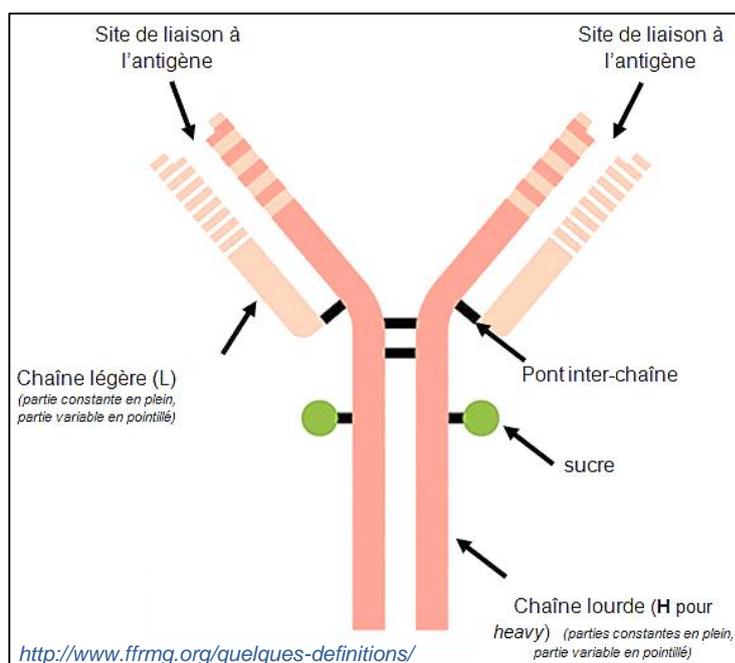


Figure 7 : schéma d'une immunoglobuline dans sa conformation finale avec ses 2 chaînes lourdes en rose foncé reliées par des ponts disulfures aux 2 chaînes légères en rose claire.

Les chaînes lourdes regroupent 5 sous-types : G, A, M, E et D. Les chaînes légères ne regroupent en revanche que 2 sous-types : Kappa et Lambda

L'excès de CL non utilisé pour la synthèse des immunoglobulines est ainsi filtré au niveau du glomérule rénal puis réabsorbé par endocytose au niveau des tubules rénaux après liaison à des récepteurs non spécifiques. Une fois internalisée, la vacuole d'endocytose contenant le complexe CL-récepteur fusionne avec un lysosome pour y voir son contenu métabolisé.¹⁸⁻²⁰ Dans le cas du MM où les cellules sécrètent massivement des immunoglobulines, on observe un phénomène de surcharge correspondant à un dépassement du système de catabolisme des CL. Les CL non détruites de cette manière se lient à une protéine spécifique (protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline) et précipitent sous la forme de cristaux dans les tubules rénaux. Ce mécanisme de précipitation entraîne la destruction progressive des néphrons et caractérise la néphropathie myélomateuse^{18,20} qui va contribuer à l'apparition au long terme d'une insuffisance rénale chronique (IRC). A noter que

cette IRC va entretenir d'autres mécanismes de la pathologie dont l'anémie d'origine centrale par défaut de sécrétion rénale d'érythropoïétine.

1.3. Démarche diagnostique

Le diagnostic du MM se fait de manière clinico-biologique. En l'absence de signes cliniques spécifiques à la pathologie, le groupe international du travail sur le myélome (*IMWG – International Myeloma Working Group*) a proposé en 2003 des critères permettant d'orienter le diagnostic.

1.3.1. Tableau clinique

Bien qu'il n'existe pas de signes cliniques pathognomoniques, le profil des patients se présentant au moment du diagnostic découle des mécanismes physiopathologiques précédemment cités.

L'atteinte médullaire se manifeste souvent par un syndrome anémique où le patient présente une asthénie, une pâleur cutanéomuqueuse ainsi qu'un essoufflement. Elle peut également être caractérisée par des phénomènes hémorragiques de type gingivorragies ou pétéchies dans des stades avancées d'insuffisance médullaire.

L'hypersécrétion d'Ig Mc se caractérise par 2 syndromes distincts. D'une part, un syndrome d'hyperviscosité provenant de concentrations plasmatiques élevées en Ig Mc et se traduisant chez le patient par des céphalées, des vertiges et une vision floue. D'autre part, la diminution de production des autres Ig dites polyvalentes au profit de l'Ig Mc se traduit par une récurrence inhabituelle d'infections.

L'hyper destruction osseuse apparaît sous la forme d'un syndrome polyalgique prédominant au niveau du bassin et des vertèbres.

Il est important de noter qu'il existe des patients asymptomatiques dont le diagnostic se fait souvent de manière fortuite lors d'un contrôle de routine. Cette proportion de patients est notamment plus importante chez les patients jeunes.

1.3.2. Outils et critères diagnostiques

Les bilans à réaliser afin d'étayer le diagnostic sont : ²¹

- une numération de la formule sanguine (*NFS*) avec dosage des plaquettes
- un ionogramme sanguin associé à un dosage de la calcémie
- un bilan rénal comprenant le dosage de la créatininémie, une estimation du débit de filtration glomérulaire (*DFG*) et une protéinurie des 24h
- un bilan protidique associant albuminémie et protéinémie plasmatique
- une exploration immunitaire regroupant un dosage pondérale des Ig, un dosage des FLC, une électrophorèse des protéines plasmatiques (*EPP*) et

urinaires (*EPU*) ainsi qu'une immunofixation de ces mêmes protéines plasmatiques (*IPP*) et urinaires (*IPU*)

- un diagnostic d'imagerie par Imagerie par Résonance Magnétique (*IRM*) ou par Tomographie par Emission de Positrons (*TEP*)

L'intérêt et les résultats recherchés pour chacun de ces tests sont expliqués plus en détails dans les prochains chapitres.

1.3.2.1. Les critères CRAB

Le CRAB regroupe les 4 principales atteintes d'organe dans le MM : ^{21,22}

- **C**alcémie : une hypercalcémie vraie est définie par une calcémie mesurée et corrigée supérieure à 115 mg/L ou 2,6 mmol/L.
Le ionogramme sanguin est en général normal, les troubles ioniques (hyperkaliémie) que l'on peut observer sont liés au degré d'insuffisance rénale abordé ci-après.
- **R**ein : l'insuffisance rénale est définie par une créatininémie plasmatique supérieure à 20 mg/L (ou 117 μ mol/L) ou un DFG estimé par méthode MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) ou CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) inférieur à 40mL/min.
- **A**némie : définie par une hémoglobulinémie inférieure à 10g/dL ou de 2g/dL inférieure aux valeurs normales basses respectives de chaque sexe (13,5 g/dL chez l'homme et 12,5 g/dL chez la femme). Cette anémie s'affirme par son caractère normochrome normocytaire arégénératif.
En fonction du degré d'insuffisance médullaire, le reste de la NFS peut être normal ou mettre en évidence l'atteinte des autres lignées sanguines par une leuco-neutropénie, thrombocytopenie et/ou lymphopénie.
- **B**one (os) : l'imagerie met en évidence des lésions lytiques osseuses dites « à l'emporte-pièce » et caractéristiques du MM (*figure 8*)

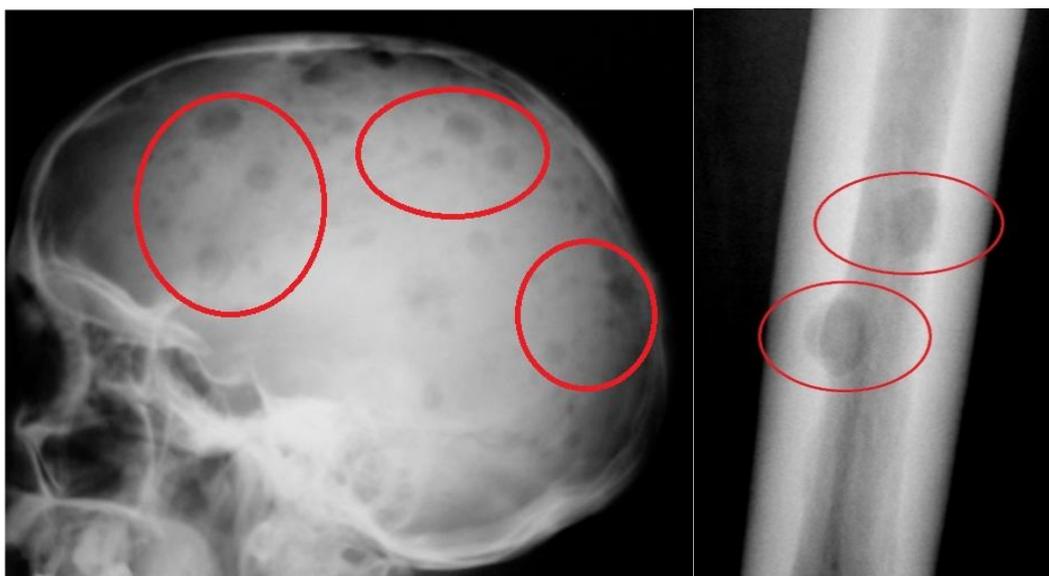


Figure 8 : radiographie d'un crâne et d'un tibia mettant en évidence les lésions osseuses typiques dites à l'emporte-pièce du MM

Ces critères CRAB proposés par l'IMWG en 2003 ont été mis à jour en 2014 par l'ajout de 2 examens supplémentaires. Dans son communiqué, l'IMWG préconise d'ajouter un myélogramme par aspiration de moelle ou par biopsie afin de pouvoir estimer le degré d'infiltration plasmocytaire et de réaliser une recherche d'anomalies cytogénétiques (CA – *cytogenetics abnormalities*) par technique d'hybridation *in situ* par immunofluorescence (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridation*).^{21,22} La connaissance de ce degré de plasmocytose médullaire et des CA a un intérêt d'ordre pronostique qui sera abordé en partie 1.3.2.3.

1.3.2.2. Mise en évidence du caractère monoclonal

L'exploration immunitaire a pour objectif en premier lieu de quantifier les immunoglobulines polyvalentes (IgG, IgA et IgM) ainsi que les FLC (κ - Kappa et λ - Lambda) afin d'évaluer l'impact de la présence de l'Ig Mc dans le plasma. A titre indicatif les valeurs normales de chaque classe d'Ig et des FLC sont indiquées dans le tableau 1, celles-ci peuvent légèrement varier d'une technique de mesure à une autre. Dans les cas de MM sécrétant, les résultats attendus aux examens sont une hypogammaglobulinémie par diminution des concentrations de chaque classe d'Ig.

Tableau 1 : Valeurs normales des différentes classes d'immunoglobulines

Classe d'Ig	Valeurs normales sériques
IgG	7-16 g/L
IgA	0,7-4 g/L
IgM	0,4-2,3 g/L
Chaîne légère κ	3,3-19,4 mg/L
Chaîne légère λ	5,7-26,3 mg/L

Ratio κ / λ normal : 0,3-1,6

En second lieu, l'affirmation du caractère monoclonal constitue l'une des clés du diagnostic de la pathologie. L'EPP sur gel d'agarose est une technique de séparation des protéines tenant compte de leurs propriétés électro-physiologiques (taille, poids moléculaire et charge électrique). En les soumettant à un champ électrique, les protéines chargées négativement migrent vers le pôle positif du champ tandis que celles chargées positivement migrent vers le pôle négatif. De plus, les protéines de haut poids moléculaire migrent moins que celles avec un faible poids. Cela permet ainsi d'obtenir un tracé dévoilant chaque fraction protéique (albumine, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et γ globulines) contenue dans le plasma. Dans les cas de MM, ce tracé met en évidence un pic en zone γ (parfois β_2) des globulines (*figure 9*).

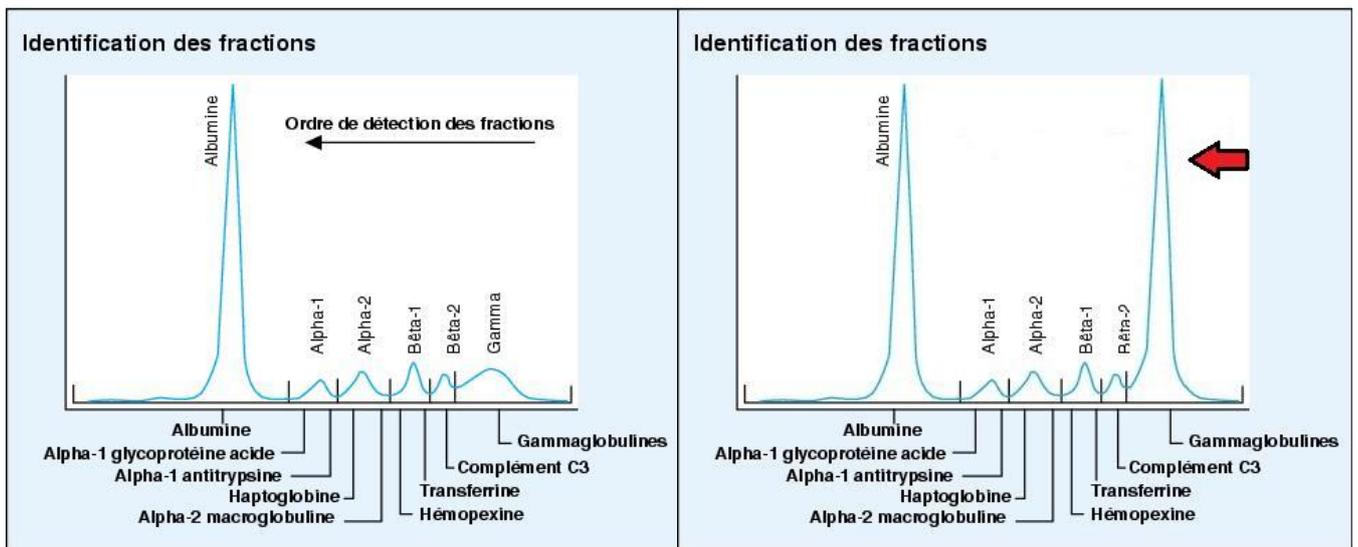


Figure 9 : représentation de deux EPP, à gauche une EPP chez un sujet sain, à droite une EPP mettant en évidence la présence d'un pic dans la zone des gammaglobulines chez un patient atteint d'une gammapathie monoclonale. (Szymanowicz A. et al, Ann Biol Clin 2006 ; 64 (4) : 367-80)

Les techniques d'IPP et d'IPU sont réalisées en parallèle des EPP/EPU, elles ont pour objectif de caractériser la nature de la chaîne lourde et la chaîne légère de l'Ig Mc. L'immunofixation consiste à soumettre le sérum de patient à des réactifs qualifiés d'anti-sérum (sérum contenant des immunoglobulines de lapin, dirigés contre les protéines contenues dans le sérum du patient). L'association sérum/anti-sérum entraîne une précipitation des complexes identifiables par la suite sur gel d'agarose après migration sous champ (*figure 10*).

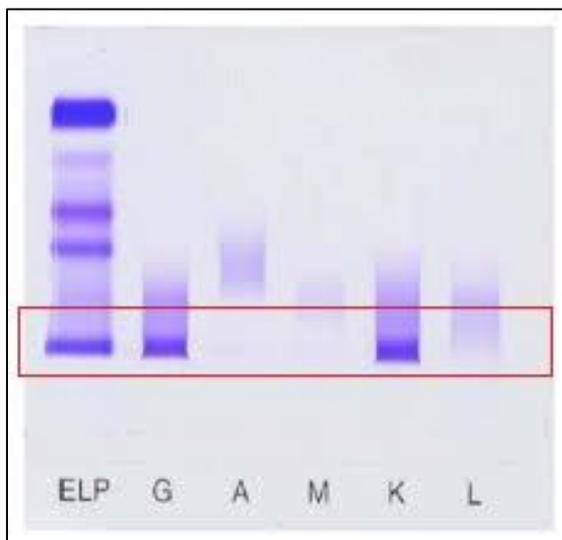


Figure 10 : à gauche le sérum du patient servant de témoin. Les 5 colonnes suivantes représentent ce même sérum soumis à des immunoglobulines spécifiques (Ig anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-Kappa et anti-Lambda)

Dans l'exemple traité ici, le patient présente une Ig Mc à chaîne lourde G et à chaîne légère κ

<http://www.djamiatic.net/immuno/Chapitre%203.html>

Deux cas particuliers doivent être pris en compte, à savoir le cas du MM à CL où il n'y aura pas de chaînes lourdes identifiables à l'IPP ainsi que le cas du MM non sécrétant où aucune Ig Mc ne sera retrouvée au diagnostic.

La connaissance de la nature de l'Ig Mc et sa quantification sont primordiales pour évaluer le degré de réponse aux traitements par le patient lors du suivi de la prise en charge.

1.3.2.3. Classification et stratification du risque

1.3.2.3.1. Stadification du MM

En fonction des résultats obtenus, l'IMWG a proposé une classification différenciant 3 classes distinctes de myélome décrites dans le tableau 2.²¹

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*MGUS – Monoclonal Gammopathy of Undetermined Signification*) existe chez 3 à 4% des personnes de plus de 50 ans²³ et son risque de progression en MM actif est estimé à 1% par an.²⁴

Le MM indolent ou asymptomatique (*SMM – Smoldering Multiple Myeloma*) est un état intermédiaire entre la MGUS et le MM symptomatique. Le risque de progression du SMM en MM actif est estimé à 10% par an durant les 5 premières années, puis 3% par an les 5 années suivantes et 1% par an au-delà.²⁴

Le consensus actuel est de ne pas initier de traitement chez les patients MGUS ou SMM car il a été observé que parmi ces patients une proportion peut rester asymptomatique sur de longues périodes.²⁵ Ce postulat a pour objectif d'éviter les cas d'acharnements thérapeutiques. Cependant, parmi les patients SMM existe également une proportion dite « à haut risque » de développer un MM de manière précoce.²⁵ Ces patients présentent une maladie souvent agressive et de mauvais pronostic.

Enfin, le dernier stade est celui du MM dit symptomatique ou actif imposant l'initiation de la thérapie.

En 2014, l'IMWG propose d'ajouter des marqueurs supplémentaires dans la considération du MM afin d'identifier plus facilement les patients à haut risque. Ces critères sont la plasmocytose médullaire supérieure à 60%, un ratio de CL libres κ/λ supérieur ou égal 100 (en cas de gammopathie à CL λ, le ratio serait de 0,01 ou

moins) ainsi que la présence d'au moins une lésion lytique confirmée par imagerie osseuse.²⁵ La prise en compte de ces marqueurs permet ainsi d'élargir les possibilités d'identification des patients à haut risque.

D'autres marqueurs à investiguer dans les futurs essais cliniques sont évoqués dans le tableau en annexe 2 page 72.

Tableau 2 : Classification des 3 stades du myélome multiple^{21,24}

Stade	Critères cliniques et biologiques
Gammopathie Monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	Tous les critères suivants : Aucun critère CRAB Ig Mc < 30g/L plasmocytose médullaire < 10%
Myélome Multiple indolent (SMM - Smoldering Multiple Myeloma)	Aucun critère CRAB Ig Mc (type IgG ou IgA) > 30g/L OU Ig Mc urinaire > 500mg/24h ET/OU plasmocytose médullaire de 10-60%
Myélome Multiple symptomatique	plasmocytose médullaire à caractère monoclonal > 10% ou présence de plasmocytomes confirmés par biopsie cutanée ET un ou plusieurs des critères suivants : - hypercalcémie > 115mg/L ou 2,6mmol/L - insuffisance rénale : créatininémie >20mg/L ou 117µmol/L - anémie : hémoglobine < 10g/dL ou 2g/dL en dessous de la norme - os : 1 ou plusieurs lésions osseuses observées à la radiographie - ratio κ/λ > 100 (ou 0,01 si λ impliquée dans le caractère Mc) - plus d'une lésion ostéolytique de taille > 5cm visualisée par IRM - plasmocytose médullaire > 60%

1.3.2.3.2. Classification pronostique

Les patients présentant un MM symptomatique requièrent l'initiation d'un traitement thérapeutique. Deux scores pronostiques permettant d'estimer la survie médiane des patients ont été décrits et utilisés au cours des années.

1.3.3.3.2.1. Classification de Salmon et Durie

Celle-ci a été utilisée assez tôt puisque proposée en 1975 par Salmon et Durie, elle permet de répertorier les patients parmi 3 catégories différentes. Chaque catégorie renvoyant à une durée de survie médiane. Les paramètres clinico-biologiques pris en considération font partie de ceux préalablement cités pour poser le diagnostic du MM à savoir l'hémoglobininémie, la calcémie vraie, le dosage du pic

monoclonal, la protéinurie des 24h des CL ainsi que la présence ou absence de lésion osseuse. Le score de Salmon et Durie comprend également une sous-catégorie A et B faisant référence à la créatininémie du patient. Les valeurs de chaque paramètre sont indiquées dans le tableau 3 ci-après ainsi que les médianes de survie en fonction du score pronostic obtenu.²⁶ Cette classification n'est actuellement plus utilisée.

Tableau 3 : Classification de Salmon et Durie²⁶

Stade I	<p>tous les critères suivants sont présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hémoglobine > 10 g/dl ▶ Calcémie < 100 mg/l ou 2,5 mmol/l ▶ Os normal ou une seule lésion osseuse. ▶ Dosage du pic IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l ▶ Protéinurie de Bence-Jones < 4 g/24h. 	<p>Survie médiane</p> <p>IA : 191 mois IB : NR</p>
Stade II	absence de critères de stade I ou III.	<p>IIA : 54 mois IIB : 11 mois</p>
Stade III	<p>présence d'au moins un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hémoglobine < 8,5 g/dl ▶ Calcémie > 120 mg/l ou 3 mmol/l ▶ Lésions osseuses multiples. ▶ Dosage du pic IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l ▶ Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24h. 	<p>IIIA : 44 mois IIIB : 5 mois</p>
Sous-classification	<p>Stade A : créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l</p> <p>Stade B : créatininémie > 20 mg/l ou 180 µmol/l.</p>	NR : non renseigné

1.3.2.3.2.2. International Staging System (ISS)

En 2005, *Greipp et al.* proposent un nouveau score pronostique en se basant sur les données biologiques de patients pris en charge en Amérique du Nord, en Europe et en Asie dans le but d'harmoniser les pratiques au niveau mondial. Ce nouveau score dénommé ISS se base sur l'observation de 2 paramètres biologiques à forte valeur pronostique à savoir la bêta-2-microglobuline ($\beta 2m$) et l'albumine. Après comparaison avec le score de Salmon et Durie, l'ISS s'est révélé plus simple d'utilisation et plus fidèle quant au modèle de progression de la maladie.²⁷

Cependant, l'évolution de la pathologie étant très hétérogène et fluctuante d'un patient à un autre, il a été primordial d'ajouter des paramètres supplémentaires à l'ISS afin de pouvoir identifier des profils particuliers de patient dit à « haut risque » parmi lesquels la maladie se révélait agressive et de pronostic sombre. C'est pourquoi, en 2015, l'IMWG proposa le Revised International Staging System (*R-ISS*) incluant 2 nouveaux paramètres que sont le taux de lactate déshydrogénase (*LDH*) et les CA (dont l'identification par technique FISH a été évoquée plus haut en 1.3.2.1).²⁸

Le choix de ces 2 nouveaux paramètres se base sur 2 observations. Dans un premier temps, le taux de LDH présente une forte corrélation avec le taux de $\beta 2m$ quant au reflet de la masse tumorale.²² La combinaison de ces 2 paramètres renforce donc l'appréciation de la quantité maligne plasmocytaire. Dans un second temps, aucune des classifications précédemment citées que ce soit pour la stadification du MM ou pour la valeur pronostique ne considèrent les CA des patients. Or il s'avère que certaines de ces anomalies soient associées à un risque plus élevé de rechute et de mauvais pronostic.^{29,30} Les différentes CA observables dans le MM et le risque qui leur est associé sont listées dans le tableau 5. Un comparatif de l'ISS et de l'R-ISS est présenté dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : comparaison de l'ISS et de l'R-ISS²⁷

Stade	ISS	Survie médiane	R-ISS
I	$\beta 2m < 3,5\text{mg/L}$ et Albumine $\geq 35\text{g/L}$	62 mois	ISS stade I et LDH < VNI et CA risque standard
II	$\beta 2m < 3,5\text{mg/L}$ et Albumine < 35g/L ou $3,5 \text{ mg/L} < \beta 2m < 5,5\text{mg/L}$	44 mois	ISS stade non I ou III
III	$\beta 2m \geq 5,5\text{mg/L}$	29 mois	ISS stade III ET LDH > VNS OU CA risque élevé

VNI : valeur Normale Inférieure, VNS : Valeur Normale Supérieure

Tableau 5 : Stratification des anomalies cytogénétiques et classification selon leur risque associé^{29,30}

Risque associé	Anomalies cytogénétiques
Standard	Trisomies t(6;14) t(11;14)
Intermédiaire	t(4;14)
Elevé	gain(1q21) del(17p) del(1p) t(14;16) t(14;20) caryotype non hyperdiploïde GEP : high risk signature t(4;14)

Les patients ayant un risque standard présentent une survie globale de plus de 7 ans tandis que ceux ayant un risque élevé présentent une survie globale de 3 ans.

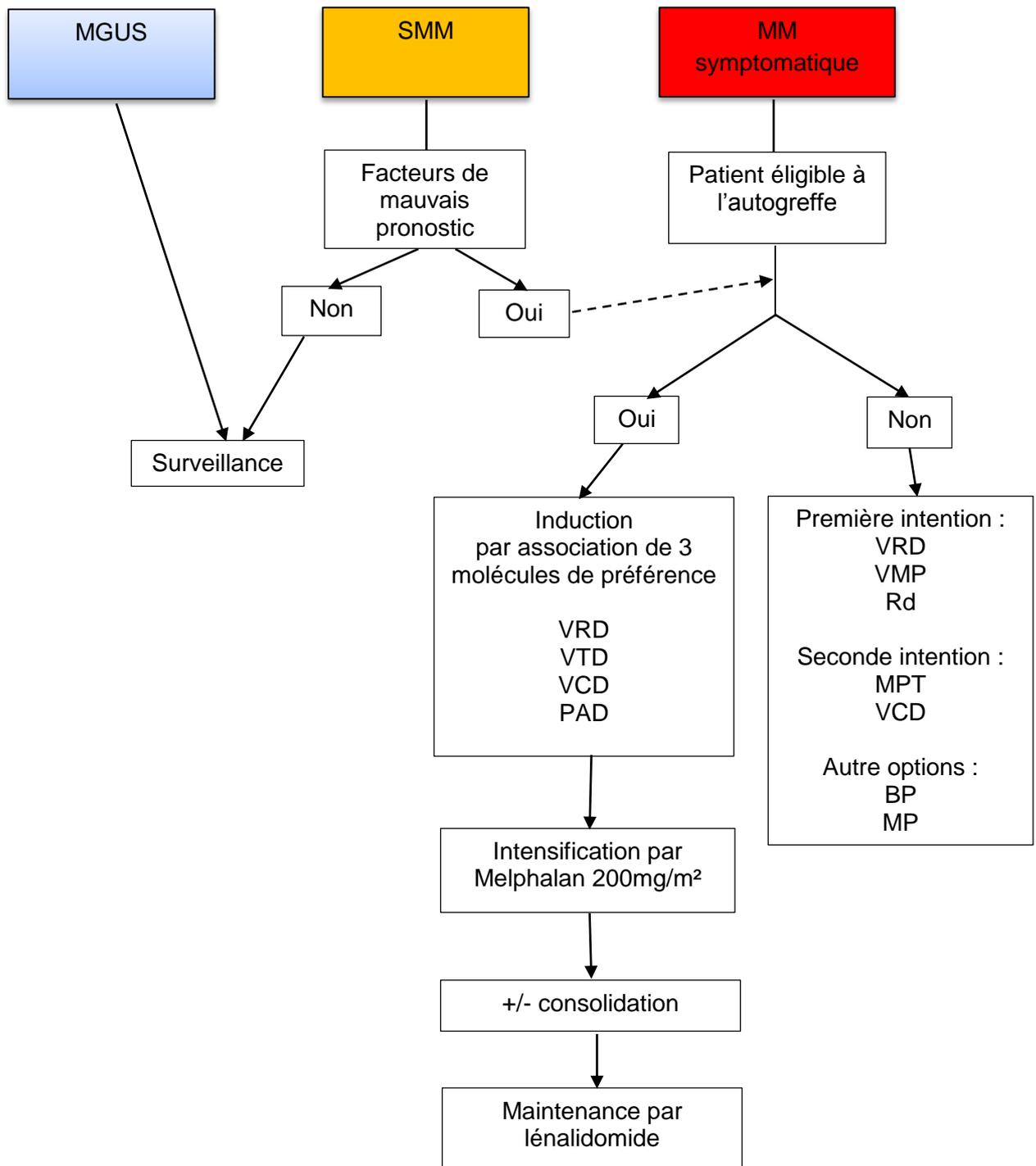
2. Stratégies de prise en charge thérapeutiques et non thérapeutiques

Chez les patients pour lesquels le MM est au stade symptomatique, la prise en charge s'avère pluridisciplinaire. La stratégie thérapeutique reposera sur la recherche d'une obtention de rémission de la maladie tout en contrôlant les effets indésirables des traitements instaurés, nous aborderons dans ce chapitre les traitements de référence proposés par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'European Society of Medical Oncology (ESMO) pour traiter la maladie ainsi que les moyens existants permettant de juguler les effets indésirables.

2.1. Traitement curatif

La connaissance du MM depuis deux siècles aujourd'hui a permis de constater qu'il s'agissait d'un cancer chimiosensible. En effet, les premières molécules utilisées contre le MM se sont avérées efficaces sur le court terme mais les rechutes multiples des patients ont rapidement épuisé les options thérapeutiques dont disposaient les cliniciens. Dans les années 1990 ont eu lieu les premières autogreffes de cellules souches hématopoïétiques (ASCT – *Autologous Stem Cells Transplantation*) qui ont constituées une première révolution dans la prise en charge de la maladie. En effet, il s'est révélé que les patients transplantés présentaient une meilleure réponse globale, survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) par rapport aux patients traités par chimiothérapie conventionnelle.³¹ Puis sont arrivés dans les années 2000 et 2010 les IMiD (thalidomide, lénalidomide et pomalidomide) et les IP (bortézomib et carfilzomib). Ces 3 groupes de traitement conjugués à une meilleure compréhension de la maladie constituent aujourd'hui le fer de lance de la stratégie thérapeutique dans le MM. Un algorithme décisionnel est représenté en figure 11 sur la démarche thérapeutique à adopter chez les patients nouvellement diagnostiqués en fonction du stade de MM qu'ils présentent.

Figure 11 : démarche thérapeutique à envisager selon les profils des patients



2.1.1. Patients éligibles à l'autogreffe

Les patients éligibles sont des patients jeunes (moins de 65 ans) ou « fit » (moins de 70 ans mais bien portants cliniquement et ne présentant pas de comorbidités). Le schéma thérapeutique de l'autogreffe est présenté en figure 12, celui-ci se compose d'une phase d'induction, suivie d'un recueil de CSH, puis une phase d'intensification pré-greffe, de la greffe, d'une phase de consolidation et enfin une phase de maintenance. Pour remarque, les 2 dernières phases du schéma de l'ASCT font l'objet de controverses dans la littérature car certains articles prônent pour la non systématisation des phases de consolidation et de maintenance.^{22,32}

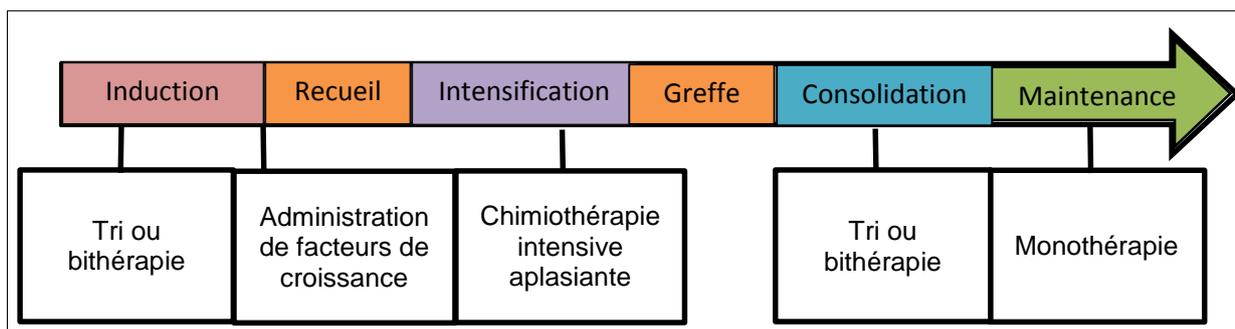


Figure 12 : Schéma thérapeutique de l'ASCT

2.1.1.1. Chimiothérapie d'induction

Celle-ci se compose d'une association de 2 souvent 3 molécules. Le NCCN recommande de privilégier les schémas à 3 molécules le plus possible car ceux-ci ont démontré une amélioration de la réponse, de la SSP et de la SG des patients traités.^{21,33} Il est préconisé d'inclure un IP (bortézomib) en première intention dans les associations. Le schéma en figure 13 illustre un exemple de schéma d'induction.

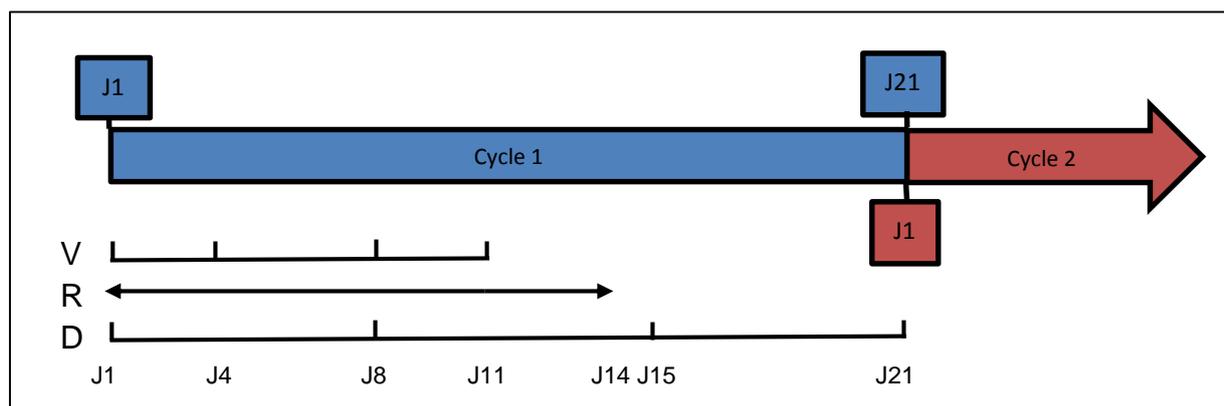


Figure 13 : exemple d'un traitement d'induction sous schéma VRD. Le J21 marque la fin du premier cycle et le début du second.³⁴

D'autres schémas envisageables en phase d'induction sont résumés dans le tableau 6.^{21,22,33} Les schémas à 2 molécules peuvent être envisagés chez les patients fragiles ne tolérants pas ceux à 3 molécules. Ces schémas seront préférentiellement VD (bortézomib – dexaméthasone) ou Rd (lénalidomide – dexaméthasone).²¹

Tableau 6 : Combinaisons thérapeutiques préconisées en schéma d'induction pré-greffe^{21,22,33}

Schéma thérapeutique	Molécules et posologies
Bortézomib-Lénalidomide-Dexaméthasone VRD	J1=J21 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J8 et J15 Lénalidomide 25mg/j de J1 à J14 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J15 et J22 3 à 4 cycles avant recueil
Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone VTD	J1=J28 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J8, J15 et J22 Thalidomide 100-200mg/j de J1 à J21 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J15 et J22 4 cycles avant intensification
Bortézomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone VCD	J1=J28 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J8, J15 et J22 Cyclophosphamide 300mg/m ² à J1, J8, J15 et J22 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J15 et J22
Bortézomib-Doxorubicine-Dexaméthasone PAD	J1=J21 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J4, J8 et J11 Doxorubicine 9mg/m ² /j IV de J1 à J4 Dexaméthasone 20mg à J1, J4, J8 et J11
Carfilzomib-Lénalidomide-Dexaméthasone KRD	J1=J28 Carfilzomib 20mg/m ² puis 27mg/m ² les cycles suivants IV à J1, J2, J8, J9, J15 et J16 Lénalidomide 25mg/j de J1 à J21 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J15 et J22
Lénalidomide-Dexaméthasone Rd	J1=J28 Lénalidomide 25mg/j de J1 à J21 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J18 et J22
Bortézomib-Dexaméthasone VD	J1=J28 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J8, J15 et J22 Dexaméthasone 40mg à J1, J8, J18 et J22

2.1.1.2. Recueil de cellules souches

Un ensemble de 4 ou 6 cycles d'induction est préconisé avant d'envisager tout recueil^{21,22} bien qu'en pratique il soit courant de retrouver plutôt 3 ou 4 cycles avant le prélèvement. Il est préférable de récupérer les cellules souches CD34+ périphériques par cytophérèse préalablement mobilisées par facteurs de croissance plutôt que de réaliser un recueil directement par ponction de MO.²² Le recueil doit être suffisant pour pouvoir réaliser l'équivalent de deux autogreffes soit entre 2.10⁶ et 5.10⁶ µg de cellules CD34+ par kg de poids corporel du patient.^{21,34}

La mobilisation des cellules souches fait intervenir le facteur de croissance granulocytaire (*G-CSF - Granulocyte Colony Stimulating Factor*). En cas de recueil insuffisant, l'association G-CSF et plérixafor a démontré une grande efficacité de mobilisation chez les patients à faible quantité de cellules CD34+ circulantes.³⁵

2.1.1.3. Intensification et greffe

L'intensification consiste en l'administration d'une chimiothérapie à haute dose (*HDT – High Dose Therapy*) dans le but de supprimer le résidu de cellules malignes du patient. La molécule utilisée est le melphalan par voie intraveineuse à 200mg/m² de surface corporelle 2 jours avant la greffe.²²

La question de la double autogreffe dite en tandem se pose chez les patients ayant reçu une première ASCT, n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à la greffe et qui ont rechutés par la suite. Le NCCN recommande de considérer un minimum de 2 à 3 ans entre deux ASCT.²¹ L'ESMO se montre plus réservé à ce sujet dans la mesure où les cas d'ASCT en tandem ont été réalisés avant l'arrivée du duo de classe IMiD - IP et ne peuvent donc en aucun cas être transposés à la période actuelle.²² Un essai clinique NCT01109004 actuellement en cours compare l'efficacité de la simple autogreffe contre celle de la double greffe en utilisant IMiD et IP en phase de consolidation chez des patients naïfs de tout traitement. Les résultats de cet essai apporteront plus de précisions dans un avenir proche quant au positionnement à adopter par rapport à la double greffe.

2.1.1.4. Consolidation et maintenance

Bien que plusieurs essais cliniques aient montré l'efficacité d'une phase de consolidation notamment par l'augmentation des taux de réponses observés chez les patients et de leur survie médiane,^{34,36} il n'existe actuellement aucun consensus quant aux schémas de traitement à instaurer (bi ou trithérapie) ou aux nombres de cycles à réaliser. L'ESMO considère que la phase de consolidation ne devrait pas faire l'objet d'une application systématique mais d'une évaluation au cas par cas.²² Son recours est donc à la discrétion des méthodes du centre de traitement et aux cliniciens qui y exercent.

L'utilisation d'une monothérapie en maintenance après consolidation s'est avérée bénéfique chez les patients ayant reçu une ASCT par l'observation d'une réponse plus importante et par un allongement de leur durée de SSP et de SG.^{33,34,37,38} Les molécules recommandées pour être utilisées en maintenance sont les IMiD en particulier le lénalidomide qui a montré au travers de deux études indépendantes que son utilisation en monothérapie post-greffe améliorerait SSP et SG des patients.^{33,37,39} Bien que le lénalidomide soit la seule molécule approuvée par l'EMA dans la thérapie de maintenance chez les patients autogreffés, le thalidomide a également démontré son efficacité, cependant l'importance des effets secondaires en a grandement diminué l'utilisation.^{37,40} La durée de la maintenance est indéterminée mais sachant que l'exposition prolongée au lénalidomide favorise l'apparition de cancers secondaires chez le patient,⁴¹ le choix de la poursuite ou non du traitement se fait avec son accord.

Malgré des résultats encourageants dans les essais notamment chez les patients présentant des CA, les IP n'ont à ce jour pas été approuvés en monothérapie dans le traitement de maintenance des patients autogreffés.²²

2.1.2. Patients non éligibles à la greffe

Sont considérés comme inéligibles à la greffe les patients de plus de 65 ans, néanmoins l'IMWG indique de ne pas considérer l'âge comme unique repère mais de considérer également comorbidités, atteintes préalables d'organes et capacités cognitives de ces patients, identifiant ainsi 2 sous-catégories. A savoir les patients « fit » et « unfit » soit respectivement les patients cliniquement en bonne santé et les patients fragiles présentant souvent des comorbidités.

Les traitements préconisés sont sensiblement identiques à ceux cités pour les patients greffables. Comme recommandé chez les patients éligibles à la greffe, le schéma de traitement à 3 molécules est préférable au schéma à 2 molécules.²¹ Chez les patients *fit*, il est recommandé d'utiliser des posologies à pleines doses alors que chez les patients *unfit*, des réductions de posologies et des modifications de schémas d'administration seront proposés. Une réduction à un schéma à 2 molécules peut également être envisagée si besoin.⁴² Les adaptations de schémas chez les patients *unfit* seront abordées au point 2.2.4. particulièrement celles concernant les IMID et les IP.

Les IMID et IP seront également les classes thérapeutiques clés dans le traitement.^{21,22,42} Les schémas à privilégier sont synthétisés dans le tableau 7 selon les recommandations des groupes d'experts.^{21,22}

Tableau 7 : Combinaisons thérapeutiques préconisées chez les patients non éligibles à la greffe⁴²

Schéma thérapeutique	Molécules et posologies
Bortézomib-Melphalan-Prednisone VMP	J1=J35 Bortézomib 1,3mg/m ² IV ou SC à J1, J8, J15 et J22 Melphalan 9mg/m ² de J1 à J4 Prednisone 60mg/m ² de J1 à J4
Melphalan-Prednisone-Thalidomide MPT	J1=J42 Melphalan 0,25mg/kg/j (0,20mg/kg/j chez les patients > 75ans) de J1 à J4 Prednisone 2mg/kg/j de J1 à J4 Thalidomide 100-200mg/j (100mg chez les patients > 75ans) de J1 à J28
Melphalan-Prednisone-Lénalidomide MPR	J1=J28 Melphalan 5mg/m ² /j de J1 à J4 Prednisone 100mg/j de J1 à J4 Lenalidomide 10mg/j de J1 à J21
Bendamustine-Prednisone BP	J1=J28 Bendamustine 120mg/m ² IV à J1 et J2 Prednisone 60mg/m ² à J1 et J4
VRD	<i>cf. combinaisons thérapeutiques préconisées en schéma d'induction pré-greffe</i>
VCD	
Rd	
VD	

Bien que l'ESMO ne fasse pas de distinction entre les patients « fit » et « unfit », on constate que les traitements recommandés sont les mêmes d'un groupe d'experts à un autre. Les schémas VCD et VRD sont à privilégier chez des patients nécessitant une cytoréduction rapide.⁴² Le nombre de cycles totaux à réaliser avant maintenance n'est pas précisé mais on peut supposer que celle-ci peut être proposée après une réponse prolongée au traitement.

La molécule de référence à utiliser dans la maintenance est également le lénalidomide.^{21,42}

2.2. Traitement symptomatique

La prise en charge symptomatique consiste à traiter les différentes manifestations cliniques de la maladie chez le patient afin d'améliorer sa qualité et son confort de vie. La prévention des effets indésirables majeurs des traitements cytotoxiques fait également partie du traitement symptomatique.

2.2.1. Troubles osseux

Les lésions osseuses se traduisent en premier lieu par des douleurs croissantes réfractaires aux traitements antalgiques classiques et sont décelables dans 70 à 80%

des cas.⁴³ La prise en charge de cette atteinte est primordiale car elle constitue un risque important de fracture et/ou de compression de la moelle épinière.

Les biphosphonates (BP) constituent la classe thérapeutique de choix dans l'endiguement de ces lésions par leur capacité à promouvoir la multiplication et différenciation des ostéoblastes ainsi que l'apoptose des ostéoclastes.⁴⁴ Par conséquent, ce mécanisme d'action permet de rétablir la balance ostéogénèse - ostéolyse en faveur de la formation osseuse. Les BP contribuent également à réduire les taux sériques de calcium en cas d'hypercalcémie et diminuent la composante algique des lésions.⁴⁴ Bien qu'il existe des BP administrables par voie orale (PO – *Per Os*), la voie intraveineuse (IV) est la voie recommandée avec pour principales molécules préconisées le pamidronate et l'acide zolédronique. Le schéma d'administration est respectivement d'une injection toutes les 3 à 4 semaines à raison de 90mg à administrer sur 2 à 4h pour le pamidronate et 4mg sur à administrer 15 minutes pour l'acide zolédronique tout en respectant une diminution des doses en cas d'insuffisance rénale modérée. Les BP sont formellement contre-indiqués devant une clairance rénale inférieure à 15mL/min.^{43,45} La durée de traitement maximale par BP est restreinte à 2 ans car la balance bénéfice-risque d'une utilisation sur une durée supérieure n'a pas été démontrée.⁴³ Un examen dentaire est indispensable avant toute initiation d'un traitement par BP dans le but de dépister tout risque d'ostéonécrose de la mâchoire et une supplémentation vitamino-calcique est recommandée en cas d'utilisation prolongée.

La radiothérapie a affiché une efficacité dans la prise en charge palliative des douleurs non contrôlées par les antalgiques conventionnels mais aussi dans la gestion de compression de la moelle épinière. Celle-ci doit être de faible dose (10-30Gy par séance) afin de minimiser l'effet myélotoxique des radiations sur la MO.⁴³

En cas tassement vertébral important et de compression majeure nécessitant la réalisation d'un geste chirurgical, la kyphoplastie est le geste à privilégier.⁴³

2.2.2. Troubles hématologiques

Le principal désordre hématologique est l'anémie présente chez 75% des patients nouvellement diagnostiqués.⁴⁶ Celle-ci est souvent aggravée par l'administration de chimiothérapies myélotoxiques. La transfusion sanguine peut être utilisée chez les patients en anémie profonde afin de restaurer rapidement l'hémoglobine. Dans les cas d'anémie chronique, l'administration hebdomadaire d'érythropoïétine (EPO) est à privilégier avec pour objectif de ne pas dépasser le seuil de 12g/dL d'hémoglobine afin de prévenir le risque thrombotique, *a fortiori* chez les patients traités par IMiD.⁴⁶ Ces patients devront être traités par dose préventive d'héparines de bas poids moléculaire ou par 100mg d'aspirine par jour afin de prévenir le risque thromboembolique. Si une absence d'amélioration de l'hémoglobine persiste après 4 semaines de traitement, un arrêt de l'EPO doit être envisagé.⁴²

L'atteinte des leucocytes définie par une neutropénie et/ou une lymphopénie favorise la survenue d'infections chez les patients. Ces infections, comme les neutropénies fébriles, peuvent facilement engager le pronostic vital du patient. La vaccination s'avère efficace pour limiter ces infections bien que parfois controversée du fait de la disparition des lymphocytes mémoires. Les vaccins à privilégier sont

ceux spécifiques à *Influenza virus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.⁴⁶ Il a été observé une fréquence importante de réactivation de zona chez les patients traités par IP, une prophylaxie antivirale est ainsi recommandée jusqu'à la sixième semaine après arrêt de l'IP.⁴⁶ Enfin, la supplémentation mensuelle par immunoglobulines polyvalentes n'est pas utilisée de manière systématique mais constitue un atout chez les patients en hypogammaglobulinémie sévère.^{21,46}

2.2.3. Altération de la fonction rénale

L'insuffisance rénale est présente chez 50% des patients nouvellement diagnostiqués¹⁸ et est associée à une mortalité plus importante chez les patients dont la fonction rénale ne s'améliore pas les mois suivants.⁴⁷

L'hypercalcémie résultant de la résorption osseuse exagérée favorise le phénomène de déshydratation et ainsi d'IRA. Celle-ci se contrôle la plupart du temps par une hyperhydratation alcaline et/ou par administration de calcitonine en cas d'hypercalcémie sévère.^{18,46} Comme cité plus haut, les BP ont un effet bénéfique dans le traitement de l'hypercalcémie en favorisant son utilisation par les ostéoblastes. Chez les patients en IRA sévère, un bloc de dexaméthasone à raison de 40mg par jour pendant 4 jours est souvent administré au patient.

L'IRC est le résultat de l'atteinte tubulaire puis glomérulaire des néphrons sous l'action des FLC. La plasmaphérèse, comme indiqué dans les troubles hématologiques, élimine cet excédant protéique permettant ainsi de diminuer l'atteinte rénale.²⁰ Cependant son utilisation reste limitée dans la mesure où l'élimination du taux de FLC est estimée à 10% par séance de plasmaphérèse.¹⁸

L'insuffisance rénale constitue une problématique quant aux choix des traitements utilisés dans la prise en charge du patient notamment par rapport aux traitements néphrotoxiques ou les traitements s'éliminant majoritairement par épuration rénale. Les médicaments néphrotoxiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les produits de contraste iodés sont à proscrire. Parmi les IMID, seul le lénalidomide est essentiellement éliminé par voie rénale, son utilisation chez un patient insuffisant rénal nécessite donc une adaptation posologique par diminution de la dose journalière. Les IP n'étant pas éliminé par le rein, leur utilisation, en particulier le bortézomib, est recommandée chez l'insuffisant rénal.^{20,46}

2.2.4. Neuropathies périphériques

Ces symptômes résultant de la démyélinisation progressive de la partie axonale des neurones se manifestent cliniquement par des atteintes sensitivo-motrices à titre de picotements, engourdissements, fourmillements, brûlures ou même parfois de faiblesse musculaire.⁴⁸ Ces affections, préférentiellement distales et symétriques, peuvent se révéler contraignantes pour le patient et altérer sa qualité de vie. L'origine physiopathologique des neuropathies périphériques (NP) est double, une première provenant du MM dont le véritable mécanisme est peu connu à ce jour et une seconde provenant des traitements utilisés dans la pathologie. Les NP induites par les traitements concernent jusqu'à 75% des patients et sont imputables aux 2 classes thérapeutiques majeures que sont les IMID et les IP.⁴⁸

Parmi les IMID, le thalidomide a été décrit comme la molécule la plus souvent incriminée dans les NP. Sa toxicité axonale est cumulative et dose-dépendante. Certaines NP apparaissent en cours de traitement mais peuvent également se déclarer après son arrêt. La diminution de dose en cas d'apparition de NP avérées est à envisager mais si celles-ci persistent malgré tout, l'arrêt du traitement s'impose. Les atteintes neuronales du thalidomide sont peu voire non réversibles.⁴⁸

Parmi les IP, le bortézomib est la molécule la plus concernée par les NP. A l'instar du thalidomide, sa toxicité est réversible ce qui donne la possibilité au clinicien de le réintroduire dans un traitement après une pause transitoire.⁴⁸ Les options pour maîtriser les NP induites par le bortézomib s'opèrent par des variations concernant les modalités d'administration : la posologie de 1,3mg/m² peut être diminuée à 1mg/m² ou 0,7mg/m², la fréquence d'injection bihebdomadaire peut être espacée à une seule injection par semaine, enfin la voie sous-cutanée (SC) peut être privilégiée à la voie IV.⁴⁸

Divers traitements sont utilisés pour soulager les patients de leurs NP mais il existe actuellement trop peu d'études pour pouvoir émettre des recommandations. Parmi ces traitements sont utilisés les GABAergiques (*gabapentine* et *prégabaline*) ou l'acétyl-L-carnitine. Depuis quelques années, la voie topique a développé un intérêt particulier concernant cette prise en charge, l'utilisation de préparation de baclofène-amitriptyline-kétamine et plus récemment de patchs concentrés de capsaïcine ont montré une efficacité dans la réduction des douleurs neuropathiques chimio-induites.^{48,49}

2.3. Suivi du patient

Afin de pouvoir évaluer l'efficacité de la thérapie, il est préconisé de réaliser un bilan après 1 ou 2 cycle(s) de chimiothérapie.²¹ Les tests à pratiquer chez le patient sont :

- Une NFS avec numération des plaquettes
- Un bilan rénal comprenant la créatininémie et le DFG
- Un ionogramme en y ajoutant la calcémie corrigée

Et plus spécifiquement une évaluation de l'évolution du composant monoclonal par :

- EPP, IPP et dosage de la fraction libre des CL au niveau plasmatique
- EPU, IPU et protéinurie des 24h au niveau urinaire

Chez les patients répondants ou stables, une surveillance osseuse annuelle est recommandée.

2.3.1. Critères de réponse

Les différents paramètres mesurés permettent d'évaluer l'efficacité de la thérapie chez le patient et en fonction, de justifier la poursuite ou le changement de ligne de traitement. La réponse au traitement est notamment évaluée par l'évolution du pic monoclonal. Le tableau 8 détermine chaque niveau de réponse en fonction des variations des valeurs du pic monoclonal et des FLC. En 2011, l'IMWG propose une mise à jour des critères concernant les patients suspectés de présenter une réponse complète. L'estimation de ce niveau de réponse induit la recherche de la présence d'un clone plasmocytaire dans la MO.

L'intérêt de l'ASO-PCR (Allele Specific Oligonucleotid – Polymerase Chain Reaction) et de la MFC (*Multiparametric Flow Cytometry*) citées dans le tableau sera abordé dans la partie 2.3.2. traitant de la maladie résiduelle minimale.

Tableau 8 : Critères de réponse au traitement selon l'IMWG⁵⁰

Catégories de réponse	Critères exigés
Molecular CR	CR ET ASO-PCR négative (sensibilité à 10 ⁻⁵)
Immunophenotypic CR	sCR ET absence de phénotype plasmocytaire aberrant dans la moelle (confirmé par évaluation de 10 ⁶ cellules par MFC à plus de 4 couleurs)
Stringent CR (sCR)	CR ET Ratio de CL libres normal ET absence de clone plasmocytaire (confirmé par immunohistochimie ou cytométrie en flux de 2 à 4 couleurs)
CR	Négativité de l'Ig Mc à l'IPP et IPU ET < 5% de cellules plasmocytaires dans la moelle ET disparition de tout plasmocytome(s) tissulaire(s) (si préexistant)
VGPR	Négativité de l'Ig Mc à l'EPP mais positivité à l'IPP/IPU OU diminution de l'Ig Mc sérique de 90% ET Ig Mc urinaire <100mg/24h
PR	Diminution de l'Ig Mc sérique de 50% ou plus ET réduction en 24h de l'Ig Mc urinaire de 90% ou mesurée à <200mg/24h (en cas d'Ig Mc sérique et urinaire non mesurable, une diminution de 50% des CL libres doit être observée)
MR	Réduction entre 25 et 49% de l'Ig Mc sérique ET réduction en 24h de l'Ig Mc urinaire de 50 à 89%
SD	Aucun critère de réponse cité ci-dessus ET aucun critère de progression cité ci-dessous
PD	Un seul ou plusieurs des critères suivants : Augmentation de 25% de l'Ig Mc (confirmée par augmentation de 5g/L de l'Ig Mc sérique ou une Ig Mc urinaire > 200mg/24h ou une augmentation des CL > 100mg/L) Apparition de toute nouvelle lésion osseuse ou extra-osseuse Augmentation de la plasmocytose médullaire >10%
Rechute clinique	Un seul ou plusieurs des critères suivants : Toute réapparition ou majoration des critères CRAB (hypercalcémie > 115 mg/L ou 2,6 mmol/L, hypercréatininémie > 20 mg/L ou 117 µmol/L, hémoglobininémie abaissée de 2g/dL, lésion osseuse de taille > 1cm) Développement de plasmocytome(s) cutané(s) Hyperviscosité nécessitant une plasmaphérèse

CR – complete response, VGPR – Very Good Partial Response, PR – Partial Response, MR – Minimal Response, SD – Stable Disease, PD – Progressive Disease, ASO-PCR – Allele Specific Oligonucleotid Polymerase Chain Reaction, MFC – Multiparametric Flow Cytometry, Ig Mc – Immunoglobuline Monocloale, IPP – Immunofixation des Protéines Plasmatiques, IPU – Immunofixation des Protéines Uriaires

2.3.2. Maladie résiduelle minimale

Cette notion a été introduite parmi les recommandations de suivi par l'IMWG en 2016 suite à une observation chez des patients achevant une CR. Il a en effet été constaté qu'une proportion de ces patients répondeurs rechutait malgré une stratégie

thérapeutique jugée efficace, révélant ainsi une forte probabilité de persistance de la maladie. *Barlogie et al.* sont allés plus loin en observant sur une population de patients en CR qu'une rechute précoce était associée à une faible survie chez cette catégorie de patients.⁵¹ Il était par conséquent impératif de trouver un/des paramètre(s) permettant de mieux suivre l'évolution de la maladie chez les patients répondeurs et d'identifier ceux à fort risque de rechute. C'est de cette manière qu'a été évoquée la notion de maladie résiduelle minimale (*MRD – Minimal Residual Disease*). La MRD négative se définit ainsi par l'absence de cellules malignes au sein d'un échantillon provenant de la MO analysé par un appareil spécifique. Le niveau d'évaluation de MRD est directement conditionné par la sensibilité de l'appareil utilisé et caractérisé par sa capacité à détecter une cellule maligne parmi un nombre défini de cellules saines.

A ce jour 3 techniques sont recommandées dans l'évaluation de la MRD au sein de la MO et une technique pour l'évaluation de la MRD hors MO (tableau 9). Ces techniques reposent sur des méthodes analytiques qualitatives et quantitatives se basant sur l'immunophénotypage et la biologie moléculaire. Le tableau en annexe 3 page 73 présente un comparatif entre les différentes techniques utilisées.

Tableau 9 : classification des différentes MRD selon l'appareil de mesure utilisé⁵⁰

Type de MRD	Critères exigés
MRD négative soutenue	MRD négative dans la MO (par MFC, NGS, ou les 2) ET imagerie négative confirmée après 1 an
MRD négative par flux	Absence de tout phénotype monoclonal après analyse d'un échantillon de MO par MFC (sensibilité minimale à 10 ⁻⁵ cellules ou plus)
MRD négative par séquençage	Absence de tout caractère monoclonal après analyse d'un échantillon de MO par NGS, un clone étant caractérisé par la présence d'au moins 2 séquences d'ADN identiques (sensibilité minimale à 10 ⁻⁵ cellules ou plus)
MRD négative par imagerie	MRD négative par MFC ou NGS ET disparition de toute zone hyperéchogène potentiellement observée au diagnostic

MFC – Multiparametric Flux Cytometry, NGS – Next Generation Sequencing

2.3.2.1. Cytométrie en flux multiparamétrique (MFC)

La cytométrie en flux est une méthode analytique permettant d'identifier et de quantifier différents types de cellules contenues dans un échantillon en fonction de marqueurs spécifiques exprimés à leur surface. Couramment utilisés dans les hôpitaux, les premiers cytomètres étaient souvent limités à la détection de 4 couleurs différentes mais désormais certains peuvent détecter jusqu'à plus de 8 couleurs simultanément (*next generation flow*) augmentant grandement la spécificité des mesures réalisées. Les cellules du MM expriment une grande variété de protéines à la surface de leur membrane plasmique, protéines pouvant potentiellement servir de cibles de marquage pour la MFC (*Multiparametric Flow Cytometry*). Les marqueurs utilisés couramment en routine pour identifier les cellules du MM sont CD138, CD38, CD45, CD56 et CD19.⁵⁰ Les fractions libres κ et λ sont également détectables par MFC. Cette technique présente de nombreux avantages dont la facilité et la rapidité

d'utilisation, la robustesse ainsi qu'une standardisation réalisée en Europe. Sa sensibilité est d'une cellule parmi 10^5 .

2.3.2.2. ASO-PCR

Technique d'identification moléculaire, l'ASO-PCR permet de détecter les différents réarrangements opérés au niveau des gènes codants pour les parties variables de la chaîne lourde du clone plasmocytaire. Cette technique permet de détecter les clones myélomateux à de faibles quantités de l'ordre d'une cellule de MM pour 10^5 cellules analysées. Contrairement à la PCR classique, cette technique tient compte des phénomènes d'hypermutations somatiques en utilisant des amorces spécifiques. Elle ne peut cependant être employée en routine par l'aspect chronophage que génère le développement de sondes et d'amorces spécifiques à chaque clone du patient. Elle nécessite également de connaître le profil clonal de la MO du patient à l'initiation de la thérapie afin de pouvoir effectuer un suivi de son évolution au décours du traitement.

2.3.2.3. Next Generation Sequencing (NGS)

Autre technique d'analyse moléculaire, celle-ci consiste en l'utilisation de plusieurs amorces ciblant spécifiquement les régions VDJ des gènes codant pour les chaînes lourdes d'Ig. Une fois amplifié, l'ADN est séquencé afin d'obtenir les différents profils potentiels d'Ig monoclonale dévoilant ainsi la « carte d'identité » du MM du patient en considérant le(s) clone(s) majeur(s) mais aussi les clones minoritaires. L'évolution des différentes populations de clones en cas de pression de sélection peut de cette manière être suivie. La NGS possède une sensibilité d'une cellule parmi 10^5 .

2.3.2.4. TEP scan

Bien que les méthodes d'évaluation de MRD aient permis d'établir un suivi de l'évolution clonale au sein de la MO, celles-ci ne permettent pas de déceler les manifestations extra-médullaires de la maladie (ex : plasmocytome cutané). Or seulement 9% des patients à haut risque de développer des manifestations cliniques extra-médullaires sont pris en charge suffisamment tôt.⁵⁰ La considération de l'évaluation de ce secteur sera indispensable dans les futures définitions de l'éradication totale de la maladie.

La TEP couplée au Fluoro-Désoxy-Glucose radiomarqué permet de révéler les zones hyperéchogènes témoins de l'hypermétabolisme propre aux cellules malignes. Plusieurs études sont en faveur de la valeur pronostique de la présence de lésions hypermétaboliques au moment du diagnostic ou à la rechute. De la même manière, des études soutiennent l'intérêt de la TEP dans l'évaluation de la réponse au traitement.

2.3.3. Prise en charge des rechutes

Le myélome multiple en rechute et/ou réfractaire (*RRMM – Relapsed Refractory Multiple Myeloma*) est définie de 2 manières, soit par une maladie devenue non répondante et/ou progressive malgré un traitement en cours soit par une recrudescence des symptômes dans les 60 jours après arrêt de la thérapie chez des patients ayant une réponse minimale ou plus.⁵² Deux types de rechutes sont à différencier à savoir la rechute clinique et la rechute biologique.

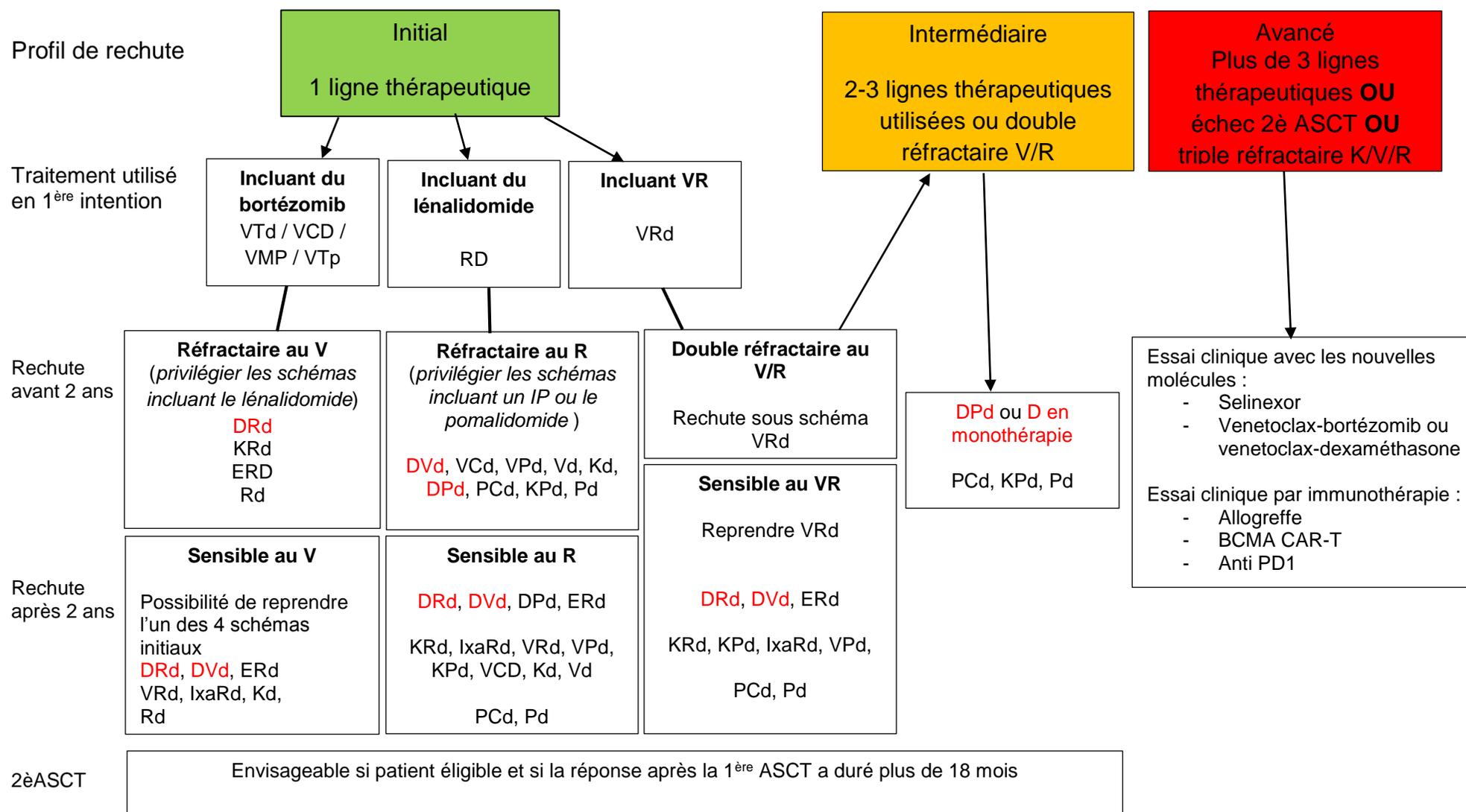
La rechute clinique, décrite plus haut dans le tableau d'évaluation de la réponse au traitement du patient, correspond à la réapparition des critères CRAB et/ou la manifestation de symptômes extramédullaires à type de plasmocytome(s) cutané(s) ou de syndrome d'hyperviscosité. Ces manifestations justifient une initiation immédiate de traitement ou un changement de ligne thérapeutique chez le patient en cours de traitement.

La rechute biologique est cependant plus complexe à évaluer car la progression biologique telle que décrite dans ce tableau ne justifie pas d'un changement de ligne thérapeutique.⁵³ En effet des phénomènes de reconstitution oligoclonale peuvent feindre une réascension du pic monoclonale et donc une progression de la maladie. Or, ces phénomènes sont très souvent transitoires.⁵³ *Chim et al.* ont donc défini la rechute biologique par les observations suivantes faites sur 2 mesures consécutives à 2 mois d'intervalle : 1) un doublement de la quantité de l'Ig Mc sérique avec une valeur dépassant les 5g/L ; 2) une augmentation de 10g/L ou plus de l'Ig Mc sérique **OU** une augmentation de plus de 500mg/24h de l'Ig Mc urinaire **OU** une augmentation de la CL libre de 200mg/L.^{42,52,53}

Une fois la rechute clinique et/ou biologique confirmée, plusieurs paramètres doivent être considérés avant d'initier toute nouvelle ligne thérapeutique. Dans un premier temps, l'état clinique du patient dont l'âge, la fragilité et le score OMS sont à évaluer car ils peuvent limiter les options thérapeutiques disponibles. Le profil des patients constitue un élément indispensable pour la suite de la prise en charge. En effet, ceux qui présentent un profil à risque « élevé » notamment par la présence de CA et/ou d'un ISS à 3 imposent un traitement immédiat. A l'inverse, les patients ayant un profil à risque « intermédiaire » ou « standard » peuvent bénéficier d'une thérapie moins agressive.⁵² Dans un second temps, le nombre de lignes de traitement et la nature des molécules utilisées durant les thérapies précédentes aiguillent le clinicien sur les traitements potentiellement utilisables. Le cas de la réutilisation d'une molécule déjà utilisée auparavant peut être envisagé à condition que le patient ait eu une réponse minimale sous ce traitement et que son utilisation remonte au moins à 6 mois. En 2015, l'EMA a validé plusieurs combinaisons afin de traiter le RRMM : lénalidomide avec la dexaméthasone, bortézomib seul ou avec la doxorubicine liposomale pégylée, carfilzomib avec le lénalidomide et la dexaméthasone. Mais d'autres molécules rallongent actuellement cette liste comme le panobinostat ou les anticoprs monoclonaux tels que l'élotuzumab ou le daratumumab.

Un algorithme décisionnel proposé par *Chim et al.* est représenté en figure 14 en fonction des thérapeutiques préalablement utilisées chez le patient.⁵³

Figure 14 : Algorithme décisionnel chez les patients RRMM en fonction des thérapies précédemment utilisées⁵³



C – Cyclophosphamide, D – Daratumumab, d – dexaméthasone, E – Elotuzumab, Ixa – Ixazomib, K – carfilzomib, M – Melphalan, P – Pomalidomide, p – Prédnisone, R – lénalidomide, T – Thalidomide, V – bortézomib

3. Place théorique du daratumumab dans la stratégie thérapeutique

Premier anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du MM, le daratumumab a apporté une nouvelle approche dans la prise en charge de la pathologie notamment grâce à ses mécanismes cytotoxiques non utilisés par les thérapies conventionnelles. En effet, malgré les améliorations conséquentes apportées par le duo IMiD/IP en termes de taux et de qualité de réponse, de durée de SSP et d'OS, le MM reste une maladie incurable. L'autorisation d'utilisation du daratumumab a ainsi été fortement attendue. Après une phase de développement en 2011 suivie de plusieurs essais cliniques (*Sirius*,⁵⁴ *Castor*,⁵⁵ *Pollux*⁵⁶) aux résultats probants, son AMM est octroyé en mai 2015 sous l'appellation de DARZALEX® pour les indications suivantes⁵⁷ :

- *en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement*
- *en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur*

3.1. Présentation de la molécule

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de chaîne lourde G et de chaîne légère κ présentant une grande affinité et spécificité au CD38 par liaison à un épitope unique.⁵⁸ Son caractère humain présente l'avantage d'en faire un anticorps peu immunogène.

D'autres molécules anti-CD38 sont en cours d'essais cliniques notamment l'isatuximab ciblant un épitope distinct du daratumumab et actuellement en phase 3 ainsi que le MOR202 en phase 1.

3.1.1. La cible : CD38

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 46 kDa composée d'une longue extrémité C-terminale extracellulaire (258 acides aminés), une partie transmembranaire (21 acides aminés) et une courte extrémité N-terminale intracytoplasmique (21 acides aminés). Cette protéine est exprimée au niveau de différents types de cellules dont les cellules myéloïdes, lymphoïdes (T, B et NK) et même des cellules non hématopoïétiques. Son taux d'expression dépend du niveau de différenciation de la cellule, en effet les cellules à un stade avancé de différenciation ont tendance à peu exprimer le CD38.⁵⁸ Il a été observé que dans certaines hémopathies malignes, en particulier le MM et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) les cellules cancéreuses exprimaient un taux élevé de CD38.⁵⁹ L'expression de CD38 a également été reportée dans d'autres pathologies non

hématologiques comme le lupus érythémateux systémique, le diabète de type II ou encore l'ostéoporose.

Les études ont décrit 2 fonctions distinctes du CD38 : une fonction de liaison et une double fonction enzymatique. La fonction de liaison permet l'interaction entre le CD38 et le CD31 exprimé à la surface des cellules endothéliales, cette liaison CD38-CD31 permet aux leucocytes de traverser la barrière endothéliale par phénomène de diapédèse mais favorise également leur activation et leur prolifération.⁶⁰

La seconde fonction du CD38 se présente comme une double fonction enzymatique caractérisée par une fonction « cyclase » d'une part et d'une fonction « hydrolase » d'autre part. La fonction cyclase transforme le Nicotinamide Adénine Dinucléotide (*NAD+*) en Adénosine DiPhosphate Ribose cyclique (*cADPR*) et Adénosine DiPhosphate Ribose (*ADPR*) tandis que la fonction hydrolase transforme le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (*NADP+*) en Acide Nicotinique Adénine Dinucléotide Phosphate (*NAADP+*).⁵⁸ Les produits obtenus par ces réactions constituent des seconds messagers ayant pour rôle de mobiliser le calcium intracellulaire des cellules.

3.1.2. Mécanisme d'action

3.1.2.1. Lié au fragment Fc

L'effet cytotoxique du daratumumab est directement lié à sa région cristallisable (*Fc*) activant divers mécanismes immunitaires.

Lors du screening de sélection des anticorps monoclonaux anti-CD38, le daratumumab s'est démarqué par sa capacité à induire une forte cytotoxicité dépendante du complément (*CDC – Complement Dependant Cytotoxicity*).⁵⁸ En effet, une fois lié à son épitope, le Fc de l'anticorps est reconnu par la protéine C1q initiant le début de la cascade de réactions constituant la voie classique du complément, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire et à la lyse de la cellule préalablement reconnue. La cascade du complément favorise également la formation d'anaphylatoxines stimulant le recrutement et l'activité des cellules à activité macrophagique.

Le second mécanisme impliquant le Fc du daratumumab est celui de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*ADCC – Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity*). Certaines cellules de l'immunité innée dont les Natural Killers (*NK*) possèdent un récepteur spécifique au Fc nommé le Fc γ R. Une fois le Fc reconnu, l'activation du NK entraîne une sécrétion de protéines cytolytiques telles que les granzymes et les perforines ayant pour conséquence la lyse de la cellule ciblée.⁶¹ L'efficacité de ce mécanisme est directement liée aux taux de NK et de cellules myélomateuses exprimant le CD38. A noter que les NK présentent eux-mêmes le CD38 à leur surface.

D'autres cellules de l'immunité innée telles que les macrophages expriment également le Fc γ R, ces cellules présentes de manière abondante dans la MO permettent de réaliser la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (*ADCP – Antibody Dependant Cell Phagocytosis*) après opsonisation des cellules cibles.⁵⁸

Le dernier mécanisme connu mettant en jeu le Fc est le phénomène de *cross-linking* entraînant le mort programmée de la cellule (*PCD – Programmed Cell Death*)

par apoptose.⁵⁸ Le daratumumab influe également sur l'homéostasie calcique des cellules en inhibant la fonction cyclase (inhibition de formation de cADPR) précédemment décrite et en stimulant la cADPR hydrolase contribuant ainsi à diminuer les taux de cADPR nécessaire à la mobilisation du calcium intracellulaire.⁵⁸ Ce mécanisme contribue à favoriser la PCD.

3.1.2.2. Lié à l'effet immunomodulateur

Il a été décrit que l'interaction continue entre les cellules de MM et de son ME avait pour conséquence d'une part, de promouvoir le développement des cellules malignes et d'autre part, d'inhiber la réponse immunitaire. Parmi les nombreux acteurs intervenant dans ces mécanismes, le daratumumab s'est révélé efficace sur 3 types de cellules dont les MDSC, les lymphocytes T régulateurs (*Treg*) et les lymphocytes B régulateurs (*Breg*) tous exprimant le CD38.

Les MDSC constituent des cellules immatures présentes dans la MO capables de se différencier en macrophages, en cellules dendritiques ou en granulocytes. En revanche, dans le cadre du MM, sous l'action de différentes cytokines et autres facteurs de croissance cette différenciation est bloquée résultant ainsi en une accumulation de MDSC immatures dans la MO.^{15,16} Ces cellules jouent un rôle majeur dans la suppression de l'immunité en exerçant une double action à la fois sur les lymphocytes T CD8+ impliqués dans la réponse immunitaire adaptative et les lymphocytes régulateurs impliqués dans les phénomènes de tolérance immunitaire. En effet, les MDSC sont capables d'inhiber directement les lymphocytes T CD8+ par l'action d'arginase, d'espèces réactives de l'oxygène et d'oxyde nitrique.^{62,63} *Nagaraj et al.* ont décrit un mécanisme supplémentaire dans l'inhibition directe des T CD8+ par la sécrétion de peroxy-nitrite altérant le TCR (*T Cell Receptor*) et empêchant ainsi toute reconnaissance d'antigènes présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (*CMH*).⁶⁴ Les MDSC sont également capables d'inhiber indirectement les T CD8+ par stimulation des lymphocytes régulateurs via la sécrétion d'IL-10. Les MDSC exprimant le CD38 à leur surface, elles constituent une cible pour le daratumumab. Par les mêmes mécanismes liés au Fc, celui-ci va entraîner une déplétion des MDSC, restaurant ainsi l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8+.⁶⁵

Les lymphocytes régulateurs T et B contribuent à contrôler l'immunité en empêchant les réactions immunitaires exagérées ainsi qu'en favorisant une tolérance au soi par inhibition des lymphocytes B, T CD4+, T CD8+ et des NK.¹⁶ Dans leur étude *Krejci et al.* ont observé l'évolution des différentes populations de lymphocytes de patients atteints de MM lorsqu'elles étaient soumises au daratumumab. Il est apparu que les taux circulants de T CD4+ et CD8+ avaient significativement augmenté laissant ainsi présager d'un effet du daratumumab sur les *Treg* et *Breg*. Les rapports CD8+/CD4+ et CD8+/*Treg* obtenus étaient en faveur de cette observation. En effet, la présence des taux de T CD8+ mémoires couplée à l'augmentation de la clonalité TCR témoignait d'une restauration de l'activité des T CD8+. Il a également été observé que les populations de *Treg* CD38+ présentaient un effet immunosuppresseur plus important que les *Treg* CD38-, le daratumumab

favorise donc la prolifération et l'activité des T CD8+ par levée d'inhibition des lymphocytes régulateurs (*figure 15*).⁶⁵

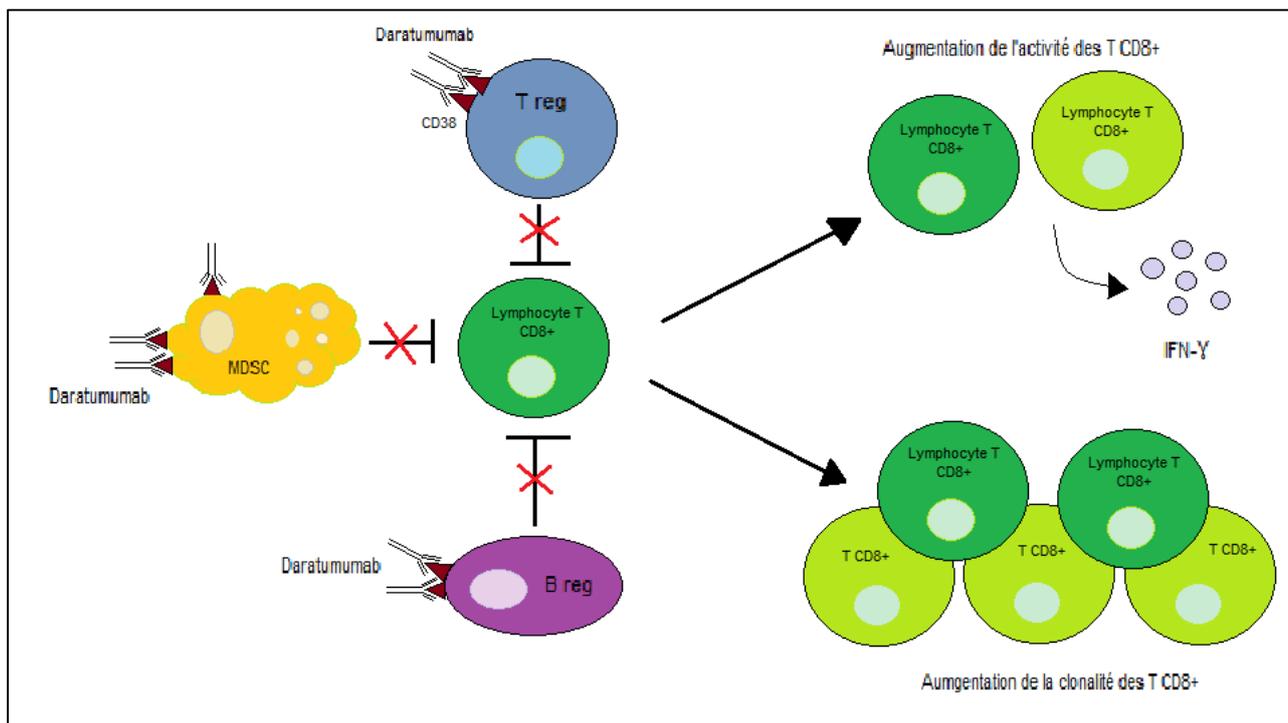


Figure 15 : effets du daratumumab sur les cellules à action immunosuppressive permettant une restauration de l'activité et l'augmentation de la clonalité des T CD8+

Il a été décrit dans les mécanismes enzymatiques que le CD38 transforme le NAD⁺ en cADPR. Par une cascade de réaction enzymatique, celui-ci va être consécutivement métabolisé en AMP (Adénosine MonoPhosphate) par CD203a puis en adénosine par CD73. Cette molécule se retrouve en grande quantité dans la MO des patients atteints de MM et exerce un effet immunosuppresseur sur les NK et les T CD8+ par inhibition de l'action stimulante de l'interféron gamma (*IFN-γ*) sur ces cellules. D'autre part, l'adénosine stimule la différenciation des lymphocytes T en Treg et la prolifération des MDSC favorisant ainsi un effet immunosuppresseur.⁶⁶ La diminution rapide d'expression de CD38 à la surface des cellules après exposition au daratumumab permet de diminuer la synthèse d'adénosine et minimiser ainsi l'effet immunosuppresseur.

3.1.3. Profil pharmacocinétique

Les 2 premiers essais cliniques réalisés sur le daratumumab sont GEN501 et SIRIUS. GEN501 est une étude de phase I/II d'escalade de dose où les patients ont reçu des doses croissantes de daratumumab allant de 0,005mg/kg à 24mg/kg tandis que SIRIUS est une étude de phase II dans laquelle était recherchée la dose optimale entre 8mg/kg et 16mg/kg. Ces deux études, au-delà de permettre de trouver la dose efficace du daratumumab, ont permis de mieux comprendre son comportement pharmacocinétique. En effet, dans leur étude *Clemens et al.* ont réalisés des analyses sur des échantillons de sang prélevés sur les patients inclus

dans chaque étude. Les mesures consistaient à évaluer les demi-vies ($t_{1/2}$) d'élimination, les aires sous courbes, les concentrations maximales (C_{max}), la clairance d'élimination ainsi que le volume de distribution total de la molécule en s'intéressant particulièrement aux premières et dernières perfusions.⁶⁷

Lors des premières perfusions, il a été observé que les C_{max} mesurés étaient proportionnels aux doses administrées. Après l'administration de la dernière dose, les C_{max} mesurés augmentaient de manière plus importante selon une loi non-proportionnelle évoquant une possibilité d'accumulation. Dans GEN501, l'augmentation progressive des doses à intervalles réguliers entraînait une augmentation de la $t_{1/2}$ ainsi qu'une diminution de la clairance d'élimination. La même observation s'est faite chez SIRIUS pour une dose constante administrée à intervalles réguliers. Ces observations permettent ainsi d'affirmer que le daratumumab ne suit pas un modèle pharmacocinétique linéaire mais temps et concentration-dépendant selon un modèle d'élimination du médicament conditionnée par la cible (*TDMM - Target Mediated Drug Disposition*).⁶⁷

Les volumes de distribution moyens mesurés après la première et la dernière perfusion étaient sensiblement similaires pour des concentrations triplées, évoquant une distribution du médicament majoritairement dans le compartiment vasculaire.

Dans l'étude SIRIUS, les taux plasmatiques du daratumumab étaient toujours décelables 8 semaines après l'arrêt du traitement chez les patients ayant reçu 16mg/kg tandis que ce constat ne s'est pas fait chez les patients ayant reçu 8mg/kg pouvant évoquer un phénomène de saturation. Bien que l'étude SIRIUS ait prouvé que la dose de 16mg/kg était celle pour laquelle les patients présentaient les meilleurs taux de réponses, *Xu et al* ont voulu vérifier que cette posologie (et son schéma d'administration expliqué plus bas) permettaient d'obtenir une saturation maximale sur le CD38 et des concentrations à l'équilibre efficaces. Par modélisation, ils ont démontré que la saturation du CD38 était complète au bout de 8 semaines de traitement et que le schéma d'administration du daratumumab dans SIRIUS permettait d'obtenir rapidement des concentrations efficaces.⁶⁸

3.2. Schéma thérapeutique

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (*RCP*) précise les modalités d'administration du daratumumab. Conformément à l'AMM, celui-ci peut être utilisé soit en monothérapie soit en association avec le lénalidomide ou le bortézomib. Ici, nous décrivons les modalités des essais cliniques sur lesquelles ont été basés les schémas thérapeutiques d'administration du daratumumab.

3.2.1. En monothérapie : schéma selon SIRIUS

L'essai SIRIUS (*NCT01985126*), était un essai en ouvert chez des patients présentant un MM réfractaire aux IMiD et aux IP. Le schéma de l'essai mettait en jeu 2 bras dans lesquels les patients étaient randomisés en ratio 1 : 1 avec un bras recevant 8mg/kg de daratumumab et un autre recevant 16mg/kg. Le schéma thérapeutique pour les 2 bras était le même : les patients recevaient une dose

hebdomadaire pendant 8 semaines (cycles 1 et 2), puis une dose toutes les 2 semaines pour un total de 8 injections (cycles 3 à 6) et enfin une dose mensuelle à partir du cycle 7.

Cet essai était divisé en 2 phases dont la phase 1 consistait à déterminer la dose efficace parmi les 2 cohortes de patients. Une première analyse indiquait que la dose à 8mg/kg apportait peu d'améliorations, par conséquent les patients inclus dans ce bras pouvaient être recrutés dans le bras à 16mg/kg. La phase 2 de l'essai ne comprenait qu'un bras où une centaine de patients auront été recrutés au total.

L'objectif final recherché était dans un premier temps d'évaluer le taux de réponse global (*ORR – Overall Response Rate*) incluant les sCR, CR, VGPR et PR. Les objectifs secondaires étaient de définir la durée de réponse directement corrélée à la durée de SSP ainsi que la durée de SG.

L'étude a duré 2 ans et après un suivi médian de 10 mois, les résultats ont révélé un ORR de 29,7%, une SSP médiane à 3,7 mois ainsi qu'une SG non atteinte chez les patients répondeurs et une SG de 13,7 mois chez les patients non-répondeurs au traitement. A noter que 27% des patients sont décédés après progression de la maladie.⁵⁴

3.2.2. En association

3.2.2.1. Avec le bortézomib : schéma selon CASTOR

Premier représentant de la classe thérapeutique des IP, le bortézomib présente un intérêt particulier dans le traitement du MM par son impact à la fois sur les cellules malignes et sur les cellules du ME. En effet le bortézomib agit sur les cellules du MM en inhibant la voie d'activation du NF- κ B (*Nuclear Factor of Kappa B*) responsable de la sécrétion de cytokines telles que l'IL-6 et de facteurs de croissance tels que l'IGF-1 (*Insuline Growth Factor*) indispensables à leur prolifération.⁶⁹ Mais il agit également sur les acteurs osseux que sont les ostéoclastes et ostéoblastes en inhibant la sécrétion de RANKL ainsi qu'en stimulant la différenciation des cellules stromales mésenchymateuses en ostéoblastes résultant en une augmentation de l'ostéosynthèse. Le bortézomib favorise ainsi le remodelage osseux en agissant donc sur le ME.⁶⁹

L'association entre le daratumumab et le bortézomib s'est proposée suite à une observation faite sur un essai de phase 1b combinant le daratumumab avec différentes associations médicamenteuses (incluant un IP) couramment utilisées dans le traitement de la maladie pour lesquelles tous les patients ont été répondeurs. C'est ainsi que l'étude de phase 3 CASTOR (*NCT02136134*) comparant le trio daratumumab-bortézomib-dexaméthasone (*DVd*) à la combinaison bortézomib-dexaméthasone (*Vd*) chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement fut initiée. Les patients inclus étaient repartis selon un ratio 1 :1. Le schéma thérapeutique chez les patients inclus dans le bras DVd est détaillé en figure 16.⁵⁵

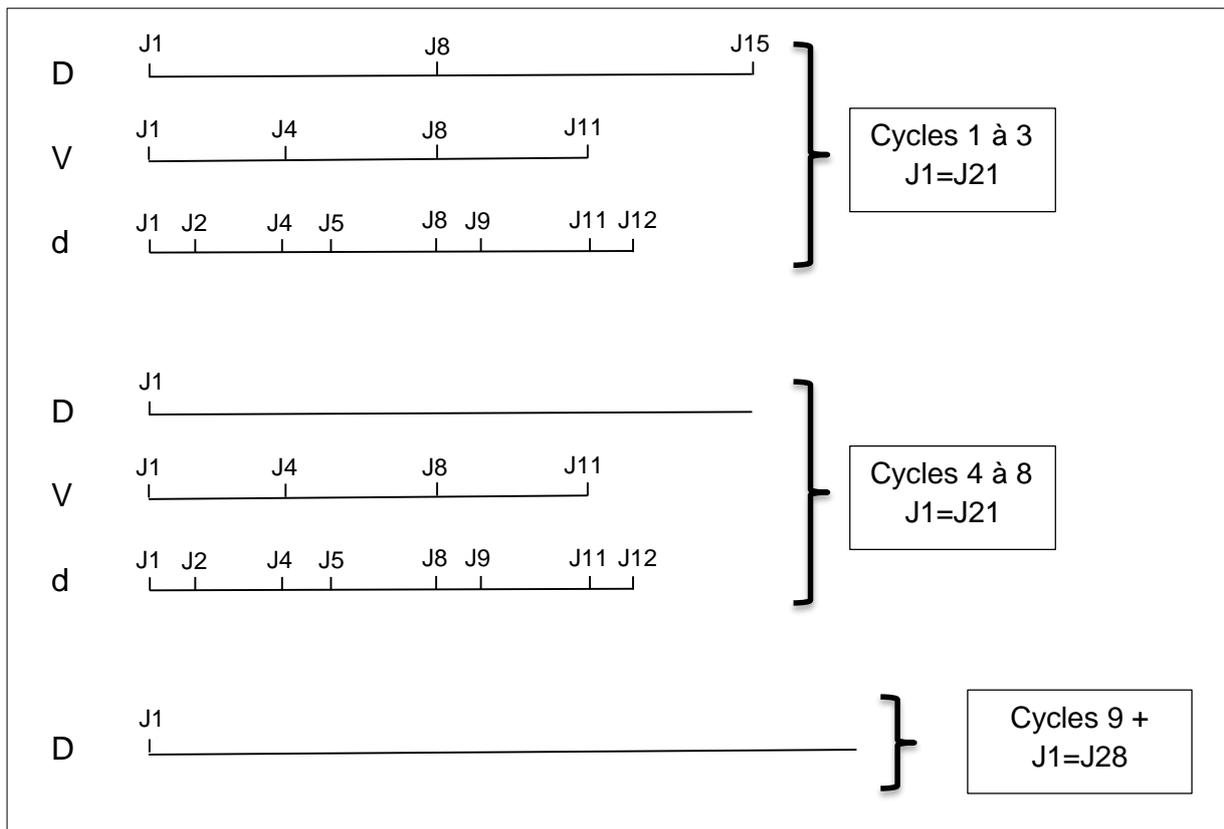


Figure 16 : schéma d'administration du daratumumab (D) à 16mg/kg, du bortezomib (V) à 1,3mg/m² et de la dexaméthasone (d) à 20mg dans l'essai CASTOR chez les patients inclus dans le bras DVd.

Un total de 498 patients a été suivi sur une période de 2 ans. L'objectif primaire de l'étude était de déterminer la SSP tandis que les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la durée jusqu'à progression et l'ORR. Les résultats ont été en faveur du bras incluant le daratumumab puisque le taux de patients ne progressant pas au bout de 12 mois était de 65,4% dans le bras DVD contre 28,8% dans le bras Vd, l'ORR était de 82,9% dans le bras DVD contre 63,2% dans le bras Vd. Les analyses ont également révélé un temps de réponse plus rapide en présence du daratumumab (0,9 mois) que dans le bras contrôle (1,6 mois).⁵⁵

L'association du daratumumab avec le bortezomib et la dexaméthasone confirme une meilleure efficacité de cette combinaison par rapport à la thérapie conventionnelle Vd.

3.2.2.2. Avec le lénalidomide : schéma selon POLLUX

Analogue du thalidomide et second IMiD commercialisé, le lénalidomide s'impose dans le traitement du MM par ses différents mécanismes d'action ciblant le ME. Dans un premier temps, il affecte le milieu liquide du MM en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et l'IL-6 ainsi que de facteurs de croissance comme le VEGF. Cela a pour conséquence de réduire la prolifération des cellules du MM, de réduire l'activité ostéoclastique et d'inhiber l'angiogenèse. Dans un second temps, le lénalidomide affecte le milieu cellulaire du ME en favorisant la sécrétion d'IFN- γ pour stimuler l'activité cytotoxique des NK et des T CD8+. Il a été décrit qu'il favorisait également l'activation des lymphocytes T en augmentant le

signal de co-stimulation lors de la liaison lymphocyte-cellules présentatrices d'antigènes. Pour finir, le légalidomide induit une diminution d'expression de protéines d'adhésion dont V-CAM1 au niveau de l'ECM, inhibant ainsi les phénomènes de CAM-DR.⁷⁰

Une synergie d'action apparaît donc entre l'ADCC conditionnée par le daratumumab et l'activité cytotoxique des NK stimulée par le légalidomide, ce qui constituera le rationnel de l'essai POLLUX (NCT02076009). Essai de phase 3, celui-ci constituait à évaluer l'association daratumumab-légalidomide-dexaméthasone (DRd) versus légalidomide-dexaméthasone (Rd) après avoir randomisé chaque patient de manière 1 : 1. Les patients inclus dans le bras DRd recevaient le daratumumab selon le schéma détaillé en figure 17.

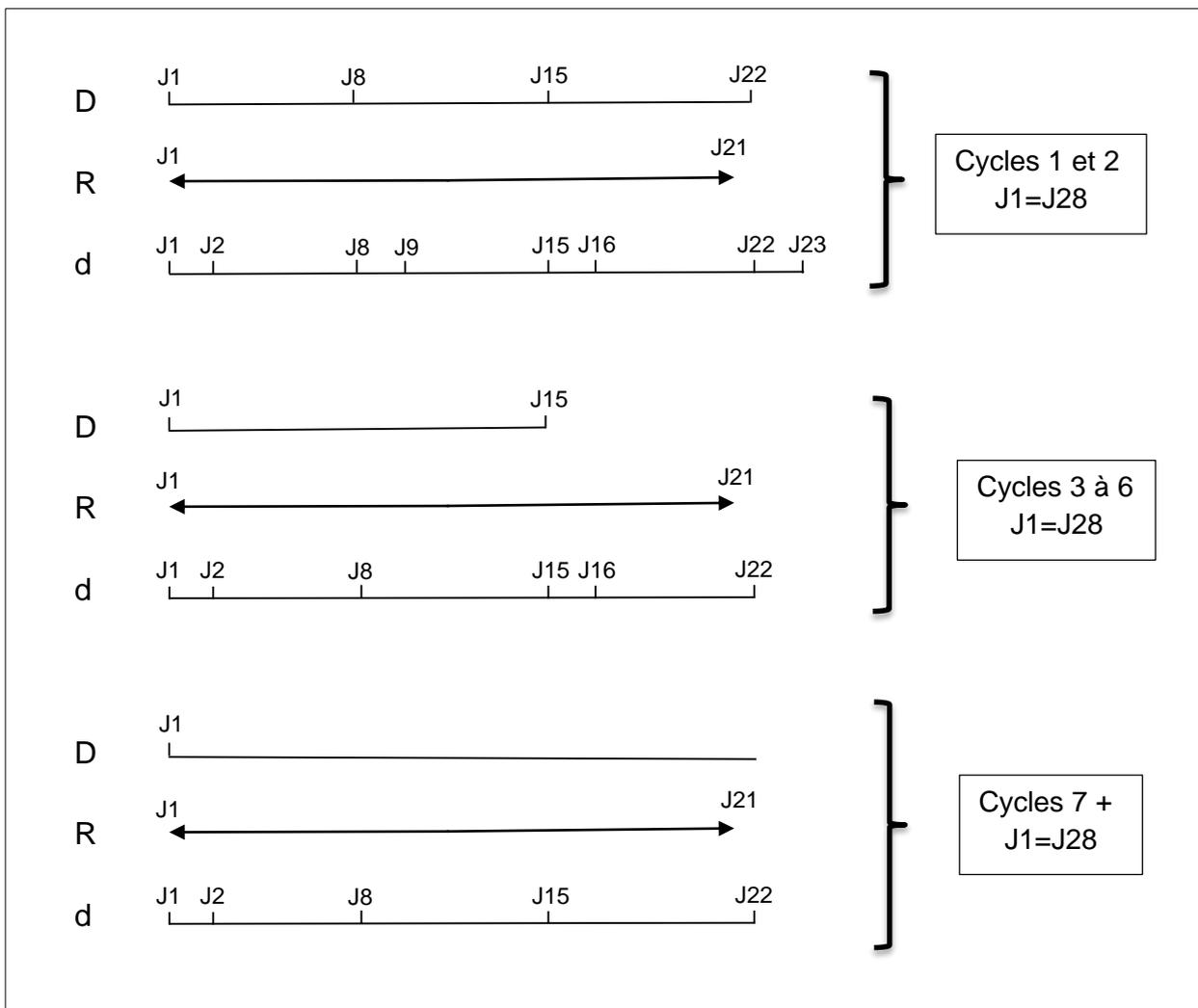


Figure 17 : schéma d'administration des traitements dans l'essai POLLUX chez les patients inclus dans le bras DRd : daratumumab (D) à 16mg/kg, légalidomide (R) à 25mg/j pendant 21 jours (à adapter selon la fonction rénale : 15mg si DFG de 30-60ml/in), dexaméthasone (d) à 40mg par semaine sauf les jours de daratumumab où la dose est divisée en 2 doses à 20mg (à prendre le jour même et le lendemain du daratumumab)

Un total de 569 patients fut traité pendant 2 ans. Les objectifs primaires et secondaires étaient les mêmes que ceux évoqués pour CASTOR. Les analyses ont montré que le taux de patients n'ayant pas progressé au bout de 12 mois était de 85,7% pour le bras DRd et 63,2% pour le bras Rd, l'ORR était de 92,9% dans le bras

DRd contre 76,4% dans le bras contrôle. L'association du daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone montre donc bien une meilleure efficacité.⁵⁶

Une observation importante portait notamment sur une SSP plus marquée chez les patients ayant reçus préalablement du lénalidomide avant initiation du DRd confirmant que les patients réfractaires pouvaient être traités de nouveau par du lénalidomide associé au daratumumab.

3.2.2.3. Autres associations potentielles

Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité d'autres combinaisons avec le daratumumab. Ces essais ont été initiés suite aux résultats observés lors d'un essai de phase 1b en ouvert mentionné plus haut en introduction de l'essai CASTOR. Quelques essais actifs au 01/09/2018 sont listés dans le tableau 10 ci-dessous. Ces essais présentent l'avantage d'être en phase 3 pour la plupart et de traiter le MM en première ligne pour les 3 premiers exemples. Les résultats qu'ils apporteront seront très probablement cruciaux quant à l'intérêt d'utiliser le daratumumab en première ligne de traitement.

Tableau 10 : Essais cliniques en cours dans le MM incluant le daratumumab (non exhaustif)

Nom Identifiant NCT	Phase	Nature du MM	Traitements	Statut*
Maia NCT02252172	3	ND	DRd vs Rd	actif, ne recrute pas
Alcyone NCT02195479	3	ND	D-VMP vs VMP	actif, ne recrute pas
Cassiopeae NCT02541383	3	ND	Partie 1 : D-VTD autogreffe D-VTD vs VTD autogreffe VTD Partie 2 : maintenance D vs observation	actif, ne recrute pas
EMN14 NCT03180736	3	RR	DPd vs Pd	recrute
Candor NCT03158688	3	RR	DKd vs Kd	actif, ne recrute pas
CyBorD - Dara NCT02951819	2	RR	DCVD	actif, ne recrute pas

ND : Nouvellement Diagnostiqué ; RR : en Rechute et Réfractaire ; DRd : Daratumumab – lénalidomide – dexaméthasone ; Rd : lénalidomide – dexaméthasone ; D- VMP : Daratumumab - bortézomib – Melphalan – Prednisone ; VMP : bortézomib – Melphalan – Prednisone ; VTD : bortézomib – Thalidomide - Dexaméthasone ; DPd : Daratumumab – Pomalidomide - dexaméthasone ; Pd : Pomalidomide – dexaméthasone ; DKd : Daratumumab – Carfilzomib – dexaméthasone ; Kd : Carfilzomib – dexaméthasone ; DCVD : Daratumumab – Cyclophosphamide – bortézomib – Dexaméthasone

3.3. Modalités d'administration

3.3.1. Prémédication

Les réactions liées à la perfusion (RLP) abordées en 3.4.2. étant courantes, la prémédication consiste à minimiser ces phénomènes. Le RCP recommande d'administrer 1 à 3h avant chaque perfusion un antipyrétique (650 à 1000mg de paracétamol PO), un anti-histaminique (25 à 50mg de diphenhydramine par voie IV ou PO) et un corticoïde. En monothérapie, la dose de corticoïde à administrer est de 100mg de méthylprednisolone ou équivalent par voie IV. Après la seconde perfusion, la dose peut être diminuée à 60mg et administrée au choix par IV ou PO. En association, le corticoïde privilégié est la dexaméthasone à 20mg avec une administration avant la perfusion et une seconde le lendemain. La première dose de dexaméthasone doit être administrée par voie IV lors de la première perfusion mais peut-être relayée par voie orale lors des perfusions suivantes.⁵⁷

Chez les patients présentant une affection pulmonaire chronique à type d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), il est recommandé d'administrer une injection de 30mg de montelukast avant la perfusion afin d'atténuer les RLP d'ordre pulmonaire.

3.3.2. Débits de perfusion

Toujours lié aux RLP, des débits de perfusion et des paliers d'augmentation ont été instaurés durant l'essai SIRIUS. Celles-ci étant les plus fréquentes lors des premières injections, une surveillance rapprochée est indispensable pendant l'administration. Le tableau 11 ci-dessous synthétise les volumes de dilution, les débits ainsi que les paliers d'augmentation.

Tableau 11 : Débits de perfusion recommandés dans le RCP pour administration du daratumumab

	Volume de dilution	Débit de perfusion initial (première heure)	Paliers d'augmentation du débit de perfusion	Débit de perfusion maximal
Première perfusion	1000mL	50mL/h	50mL/h	200mL/h
Seconde perfusion	500mL	50mL/h	50mL/h	200mL/h
Perfusions suivantes	500mL	100mL/h	50mL/h	200mL/h

Les débits pourront être augmentés après la première heure uniquement en l'absence d'observation de RLP. Lors de la deuxième perfusion, le volume de dilution pourra être diminué à 500mL à condition qu'il n'y ait pas eu de RLP lors des 3 premières heures de perfusion de la première perfusion, dans le cas contraire le volume de dilution devra rester à 1000mL. Lors de la troisième et des perfusions

suivantes, le débit initial pourra être initié d'emblée à 100mL/h si aucune RLP n'a été observée pour des débits supérieurs à 100mL/h lors des 2 premières infusions.⁵⁷

Un traitement post-perfusion doit être instauré afin de réduire les réactions retardées liées à la perfusion. De la même manière que pour la prémédication, les corticoïdes sont utilisés dans cette indication. En monothérapie, le patient recevra 20mg de méthylprednisolone PO le jour et le lendemain de la perfusion.

Concernant les patients à antécédents d'asthme ou de BPCO, une inhalation de bronchodilatateur de courte et longue durée d'action associée à un corticoïde devra être envisagée.

3.4. Effets indésirables

3.4.1. Liés à la perfusion

Les RLP sont principalement rattachées au mécanisme de CDC du daratumumab par génération d'anaphylatoxines favorisant les réactions d'hypersensibilité. Ces réactions interviennent majoritairement lors des premières perfusions et ont été observées chez 42%, 45% et 48% des patients respectivement inclus dans les essais SIRIUS,⁵⁴ CASTOR⁵⁵ et POLLUX.⁵⁶ Ces RLP sont majoritairement d'ordre respiratoire à titre de toux, dyspnée, congestion nasale, irritation de la gorge et plus rarement de bronchospasme et d'œdème laryngé.

La prise en charge des RLP consiste en un arrêt de la perfusion suivi immédiatement d'un traitement symptomatique. En fonction du degré de sévérité de la réaction et de sa résolution, la perfusion pourra reprendre selon les modalités indiquées dans le tableau 12 ci-dessous :

Tableau 12 : gestion des RLP de daratumumab en fonction de leur degré de gravité

Degré de gravité de RLP	Modalités de prise en charge
1-2 (légère à modérée)	Après résolution des symptômes, la perfusion doit être reprise à un débit ne dépassant pas la moitié du débit auquel la RLP est survenue. Si le patient ne présente pas de nouveaux symptômes de RLP, l'augmentation du débit de perfusion peut être reprise en respectant les paliers et intervalles précédemment décrites
3 (sévère)	Appliquer la même procédure citée ci-dessus. En cas de réapparition de symptômes de gravité 3 après reprise de la perfusion, stopper définitivement le traitement
4 (pronostic vital engagé)	Arrêt définitif du traitement

Une nouvelle formulation SC associant la hyaluronidase recombinante (rHuPH20) au daratumumab est actuellement en cours d'essai de Phase 3 (NCT03277105) afin d'en évaluer l'efficacité et la sécurité par rapport à l'administration intraveineuse. Cette formulation pourrait constituer une avancée majeure dans les modalités de prise en charge des patients par sa facilité d'utilisation : le mélange daratumumab-

hyaluronidase sera prêt-à-l'emploi dans une seringue et ne nécessitera donc plus d'étape de reconstitution-dilution en Zone à Atmosphère Contrôlée à la pharmacie. La voie SC présente l'avantage d'administrer un faible volume et ne nécessite pas d'adaptation de débit permettant ainsi de minimiser les RLP. Les premières perfusions de daratumumab pouvant durer jusqu'à 6h, la forme SC ne présente pas cette contrainte. Enfin, la formulation présente un dosage unique n'imposant pas d'adapter la posologie au poids du patient comme dans la voie IV.⁷¹

3.4.2. Liés au traitement

Le CD38 étant exprimé également par les cellules hématopoïétiques, bien qu'à des proportions plus faibles par rapport aux cellules myélomateuses, permet de déclencher la cytotoxicité du daratumumab selon les divers mécanismes précédemment décrits. Les effets indésirables majeurs rapportés sont d'ordre hématologique comme décrit dans le tableau 13. Cette hématotoxicité est souvent majorée dans les associations au lénalidomide ou au bortézomib par addition à l'hématotoxicité propre à ces molécules. A noter que la toxicité hématologique atteignant la lignée des NK impliqués dans l'ADCC envers les cellules du MM ne remet pas en cause l'efficacité du daratumumab. Il est supposé que les autres mécanismes d'action permettent de compenser cette diminution d'ADCC.⁷²

Les autres effets indésirables décrits dans le RCP sont d'ordre infectieux (pneumonies, infections des voies respiratoires supérieures), digestif (nausées, vomissements, diarrhées), musculo-squelettique (asthénie, spasmes musculaires) et nerveux (neuropathies périphériques).⁵⁷

Tableau 13 : Synthèse des effets indésirables observés chez les patients inclus dans les essais SIRIUS,⁵⁴ CASTOR⁵⁵ et POLLUX⁵⁶

	SIRIUS	CASTOR	POLLUX
Anémie	33%	26%	31%
Thrombocytopénie	25%	59%	27%
Neutropénie	23%	18%	59%
Lymphopénie	NR	13%	6%
Douleurs	22%	NR	NR
Asthénie	42%	8%	16%
Nausées	29%	NR	NR
Diarrhée	NR	32%	43%
Infection des voies respiratoires hautes	NR	25%	32%
Pneumonie	NR	12%	14%
Hypertension	NR	8%	NR

NR : non renseigné

4. Etude sur le daratumumab

4.1. Introduction

Les premières utilisations du daratumumab ont été initiées suite à l'instauration d'ATU nominatives et de cohorte respectivement en mars et avril 2016. L'obtention de l'AMM s'est faite dans la foulée en mai 2016 par un processus accéléré visant à mettre rapidement cette molécule à disposition. Cette AMM a été octroyée en se basant sur les résultats de l'étude SIRIUS, un essai de phase 1-2 présentant l'inconvénient de ne pas inclure de bras comparateur dans son modèle d'étude. L'arrivée sur le marché du daratumumab peut être ainsi qualifiée de précipitée compte tenu de l'immaturation des données. En effet, malgré l'octroi de l'AMM et du statut de médicament orphelin par l'ANSM, la Commission de Transparence (CT) a jugé absent l'amélioration du service médical rendu (ASMR V) du daratumumab en monothérapie dans la stratégie thérapeutique.⁷³ Celle-ci a par ailleurs évoqué la présence d'un traitement alternatif par pomalidomide en troisième ligne de traitement dont elle recommandait l'utilisation. Ce positionnement de la CT est par conséquent un frein à l'inscription sur la liste en sus du daratumumab. Aujourd'hui celui-ci continue de bénéficier d'un remboursement dérogatoire dans les situations cliniques communes à l'ATU de cohorte et sa 1^{ère} AMM, à savoir le traitement du myélome en troisième rechute et plus chez des patients ayant déjà reçu du pomalidomide.

En parallèle, les extensions d'AMM se sont succédées : en association avec la combinaison lénalidomide-dexaméthasone ou bortézomib-dexaméthasone dès la première rechute et dernièrement en mai 2018, la FDA a validé l'utilisation du daratumumab en première ligne en association à la combinaison bortézomib-melphalan-prednisone chez les patients non éligibles à la greffe. Ceci portant le nombre total d'indications à 5 pour lesquelles aucune prise en charge par les caisses d'assurance maladie n'est d'actualité. Ces AMM indiquant l'utilisation du daratumumab en première, deuxième ou troisième ligne et plus en monothérapie ou en association, en décalage avec le remboursement actuel, suscitent un questionnement sur la place optimale du daratumumab dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du MM. A ce jour et au vu des différentes AMM approuvées, son positionnement est difficilement définissable. En outre les AMM ayant été octroyées sur la base de résultats d'essais cliniques immatures, il convient de s'assurer que ces résultats se transposent en pratique courante.

L'objectif de ce travail était de dresser un bilan de l'efficacité du daratumumab en pratique courante après 2 ans d'utilisation pour vérifier si d'une part les résultats des essais cliniques sont retrouvés en pratique et si d'autre part il est possible de dégager un profil d'utilisation optimale du daratumumab, en se focalisant notamment sur la question du positionnement de la monothérapie par rapport à la combinaison.

4.2. Patients et méthodes

Patients et traitements

L'ensemble des patients traités pour la première fois par daratumumab à l'IUCT-O et au CHU de Toulouse de mars 2016 à avril 2018 avec au moins une évaluation de la réponse ont été intégrés dans notre étude. Les patients pouvaient être traités par daratumumab en monothérapie comme en association quelle que soit la ligne de traitement.

Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de la réponse se faisait par comparaison de la valeur du pic monoclonal sous traitement par rapport à la valeur à l'initiation du daratumumab. Une variation de ces valeurs permettait d'évaluer une réponse selon les critères IMWG.

- Le taux de réponse (*ORR - Overall Response Rate*) a été calculé en considérant la somme des patients pour lesquels au moins une réponse partielle avait été observée rapportée à la totalité des patients évalués.
- La Survie Sans Progression (*SSP*) était définie par l'intervalle de temps entre l'initiation du daratumumab et l'apparition d'une progression ou d'un décès. Les données des patients qui n'avaient pas progressé à la date de fin du suivi ont été censurées.
- La Survie Globale (*SG*) était définie par l'intervalle de temps entre l'initiation du traitement et le décès des patients. Les données des patients en vie à la fin de la période de suivi ont été censurées.

Sécurité

La sécurité d'utilisation du daratumumab a été évaluée par le pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable (*EI*). Ceux-ci étaient différenciés selon 2 catégories : une première dite « tout grade » ne faisant pas de distinction par rapport au degré de gravité de l'*EI* et une seconde dite « de grade 3 ou 4 » regroupant l'ensemble des *EI* cliniquement significatifs pouvant entraîner l'arrêt temporaire voire définitif du traitement.

Recueil des données

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers patients : caractéristiques des patients à l'initiation du traitement, données relatives au traitement par daratumumab, évaluation de la réponse, description des effets indésirables entre les cures de daratumumab.

Analyses statistiques

Les données de survie ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier. L'étude étant rétrospective, elles ont été analysées en tentant de prendre en considération des caractéristiques patients qui auraient pu avoir un impact sur la *SSP* et la *SG* en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox. Les variables considérées étaient la modalité d'utilisation du daratumumab (monothérapie ou association), l'âge, le sexe, le score OMS, l'IMC, le délai d'initiation du daratumumab

par rapport à la ligne précédente et le nombre de lignes de traitement utilisé avant le daratumumab. Chaque analyse de SSP et SG a été réalisée selon un modèle univarié puis multivarié avec suppression successive des covariables non significatives.

L'analyse était focalisée sur la question d'une différence de SSP et/ou de SG selon la modalité d'utilisation du daratumumab, cette variable a été forcée dans le modèle multivarié en association à l'ensemble des covariables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$)

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v 3.3.2).

4.3. Résultats

4.3.1. Caractéristiques des patients et traitements

Durant la période du 25 mars 2016 au 30 avril 2018, 51 patients furent traités. 28 patients ont reçu du daratumumab en monothérapie (*groupe M*), 17 ont reçu du daratumumab en association (*groupe A*), 6 ont initié leur traitement par une monothérapie puis sont passés sous association de traitement (*groupe MA*) et 1 patient a été traité 2 fois en observant un changement de ligne thérapeutique entre les 2 traitements. Les patients du groupe A ont reçu les combinaisons daratumumab-bortézomib-dexaméthasone : DVd (n=5), daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone : DRd (n=1), daratumumab-carfilzomib-dexaméthasone : DKd (n=3), daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone : DPd (n=7) et daratumumab-bendamustine : DB(n=1). Ceux du groupe MA ont eu un ajout de molécule par cyclophosphamide (n=4) ou bendamustine (n=2). A noter que ces patients ont été considérés à part dans l'étude de comparaison d'efficacité du daratumumab en monothérapie ou en association.

Les caractéristiques des patients à l'initiation du traitement selon chaque catégorie de traitement sont synthétisées dans le tableau. On remarquera une répartition homogène des sexes dans chaque catégorie. Les groupes M et A présentaient une majorité de patients jeunes (moins de 70 ans) contrairement à ceux du groupe MA. L'ancienneté médiane du myélome variait entre 3 et 5 ans avec un maximum observé proche de 20 ans dans le groupe M.

Tableau 14 : critères démographiques et caractéristiques cliniques des patients à l'initiation du traitement

Caractéristiques	Monothérapie (n=28)	Association (n=17)	Monothérapie puis association (n=6)
Traitement	Daratumumab	DVd 5 (29%) DRd 1 (6%) DKd 3 (17%) DPd 7 (41%) DB 1 (6%)	cyclophosphamide 4 (67%) bendamustine 2 (33%)
Age médian (min-max)	68 (49-86)	57 (40-83)	73 (49-85)
Répartition n(%)			
≤ 70 ans	17 (60%)	15 (88%)	2 (33%)
> 70 ans	11 (40%)	2 (12%)	4 (67%)
Sexe n(%)			
H	15 (54%)	9 (53%)	3 (50%)
F	13 (46%)	8 (47%)	3 (50%)
Durée médiane écoulée depuis le diagnostic (min-max)	5,5 ans (0,9-19,8)	3,2 ans (0,5-11,5)	5,1 ans (1,4-11,3)
Délai médian entre C1J1 de daratumumab et C1J1 du protocole précédent (min-max)	3,7mois (0,9-13,5)	3,1 mois (0,5-23,1)	3,7mois (1,0-28,7)
Répartition n(%)			
≤ 3 mois	13 (46%)	8 (47%)	4 (67%)
> 3 mois	15 (54%)	9 (53%)	2 (33%)
OMS n(%)			
0	3 (11%)	6 (35%)	0
1	12 (43%)	5 (29%)	3 (50%)
2	5 (18%)	5 (29%)	0
3	2 (7%)	1 (6%)	0
4	1 (4%)	0	0
NR	5 (18%)	0	3 (50%)
ISS n(%)			
1	5 (18%)	3 (18%)	2 (33%)
2	4 (14%)	2 (12%)	1 (17%)
3	5 (18%)	6 (35%)	1 (17%)
NR	9 (32%)	6 (35%)	2 (33%)
Type Ig n(%)			
IgG	14 (50%)	10 (59%)	1 (17%)
IgA	8 (29%)	6 (35%)	4 (67%)
IgD	1 (4%)	1 (6%)	0
Chaînes légères	5 (18%)	0	1 (17%)
Fonction rénale n(%)			
DFG> 60 mL/min	19 (68%)	12 (71%)	4 (67%)
DFG≤ 60 mL/min	9 (32%)	5 (29%)	2 (33%)

NR – non renseigné

Chaque groupe de patients a reçu majoritairement au moins 4 lignes (tableau 15) de traitement avant l'initiation du daratumumab. Ces thérapies incluaient au moins un IMiD, principalement le lénalidomide (groupe M : 82% ; group A : 82% ; groupe MA :

100%) et un IP, le bortézomib (100% dans chaque groupe). L'autogreffe a été réalisée chez la majorité des patients des groupes M et A.

Tableau 15 : descriptif des traitements préalablement reçus avant initiation du daratumumab

Lignes de traitement	Monothérapie (n=28)	Association (n=17)	Monothérapie puis association (n=6)
Nombre médian de lignes avant daratumumab (min-max)	4 (1-7)	4 (1-9)	5 (4-6)
Répartition n(%)			
≤ 3	10 (36%)	7 (41%)	0
≥ 4	18 (64%)	10 (59%)	6 (100%)
Traitement par ASCT n(%)	15 (53%)	13 (77%)	2 (33%)
simple	12 (43%)	10 (59%)	2 (33%)
double	3 (10%)	3 (18%)	0
Traitement incluant un IMiD n(%)			
Thalidomide	14 (50%)	9 (53%)	2 (33%)
Lénalidomide	23 (82%)	14 (82%)	6 (100%)
Pomalidomide	12 (43%)	10 (59%)	6 (100%)
Traitement incluant un IP n(%)			
Bortézomib	28 (100%)	17 (100%)	6 (100%)
Carfilzomib	5 (18%)	3 (18%)	0
Traitement incluant un alkylant n(%)			
Cyclophosphamide	18 (64%)	12 (71%)	5 (83%)
Ifosfamide	1 (4%)	0	0
Melphalan	17 (60%)	2 (12%)	4 (67%)
Traitement incluant un platine n(%)			
Cisplatine	1 (4%)	5 (29%)	0
Carboplatine	1 (4%)	0	0
Traitement incluant un corticoïde n(%)			
Dexaméthasone	28 (100%)	17 (100%)	6 (100%)
Prédnisone	7 (25%)	2 (12%)	4 (67%)
Traitement incluant la vincristine n(%)	5 (18%)	3 (18%)	1 (17%)
Traitement incluant l'étoposide n(%)	1 (4%)	4 (23%)	0
Traitement incluant la bendamustine n(%)	2 (7%)	4 (23%)	2 (33%)
Traitement incluant la doxorubicine n(%)	6 (21%)	3 (18%)	2 (33%)
Traitement incluant le durvalumab n(%)	0	1 (6%)	0
Traitement incluant un essai clinique n(%)	1 (4%)	4 (23%)	1 (17%)

Les patients ont reçu une médiane de 7 (*min-max* : 2-23), 10 (*min-max* : 3-28) et 16 (*min-max* : 2-26) cures de daratumumab respectivement dans les groupes M, A et MA durant la totalité de l'étude.

4.3.2. Efficacité

Taux de réponse

Le taux de réponse (ORR) sur l'ensemble des patients était de 35%. Les taux et qualités de réponses selon les traitements utilisés sont présentés dans le tableau 16. A la fin de l'étude, 18 patients (64%) sont décédés dans le groupe M, 10 (42%) dans le groupe A et 1 (17%) dans le groupe MA, 6 patients étaient perdus de vue.

Tableau 16 : récapitulatif des réponses observées chez les patients dont la réponse au traitement était évaluable

Critères de réponse	Monothérapie (n=28)	Association (n=17)	Monothérapie puis association (n=6)
Réponse globale (ORR)			
Nombre de patients répondeurs	9	6	3
Taux de réponse (IC95%)	32% [14,7-49,3]	35% [13,2-58,8]	50% [10-90]
Meilleures réponses observées n(%)			
VGPR	1 (4%)	2 (12%)	3 (50%)
PR	8 (29%)	4 (24%)	0 (0%)
Maladie stable	8 (29%)	5 (29%)	2 (33%)
Progression	5 (18%)	1 (6%)	0 (0%)
Non concluant	6 (21%)	5 (29%)	1 (17%)

Survies

Les courbes de survie sans progression et de survie globale sont présentées figure 18 et 19 respectivement. La médiane de survie sans progression est de 2.73 mois et la médiane de survie globale de 10,23 mois.

Les SSP et SG observées dans chaque groupe sont indiquées dans le tableau 17. Concernant le groupe MA, il a été considéré 2 SSP : la SSP1 définie comme l'intervalle entre l'initiation du daratumumab et l'adjonction d'anticancéreux au daratumumab pour progression et la SSP2 définie comme l'intervalle entre l'initiation de la thérapie associée au daratumumab et la progression sous association. Dans ce même groupe, le délai médian d'ajout de traitement au daratumumab était de 3,8 mois (*min-max* : 0,2-11,7).

Tableau 17 : Durées médianes de survie sans progression et de survie globale selon les groupes de l'étude

Critères de survie	Monothérapie	Association	Monothérapie puis association
SSP (mois) [IC95%]	2,47 [1,2-8,3]	2,5 [1,73-10,93]	SSP1 : 2,7 [2,1-NE] SSP2 : 9,2 [3,1-NE]
SG (mois) [IC95%]	6,77 [2,97-NE]	10,93 [5,63-NE]	-

NE – Non Evaluable

survie sans progression tous patients

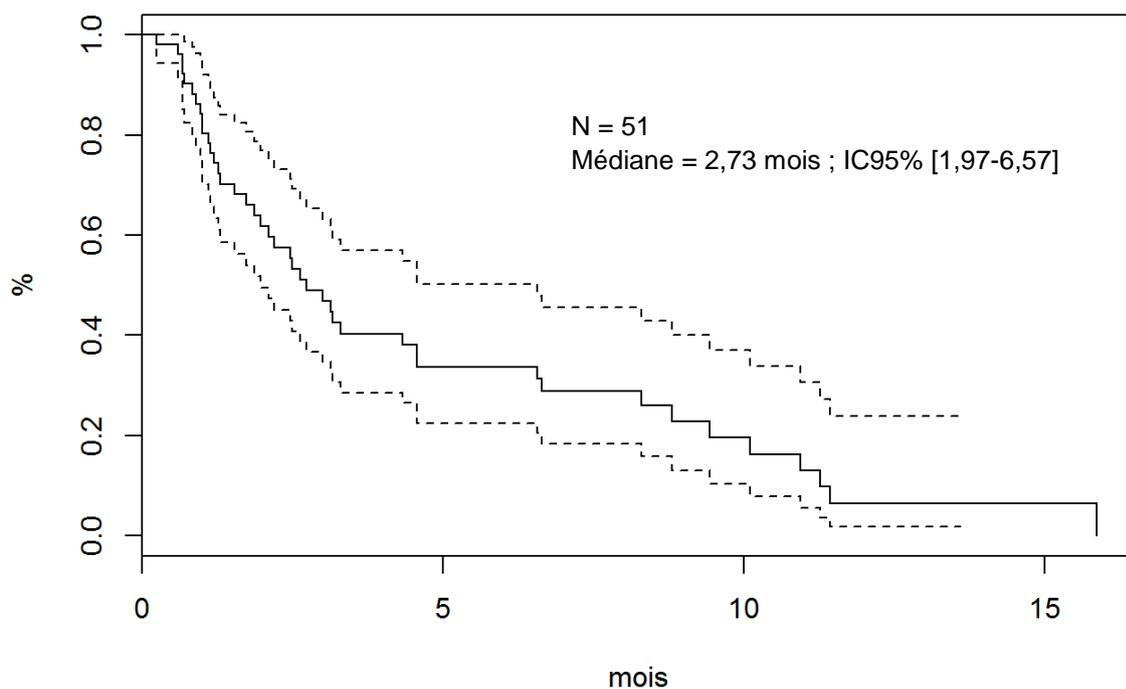


Figure 18 : courbe de Kaplan-Meier selon l'analyse des survies sans progression de l'ensemble des patients traités par daratumumab

survie globale tous patients

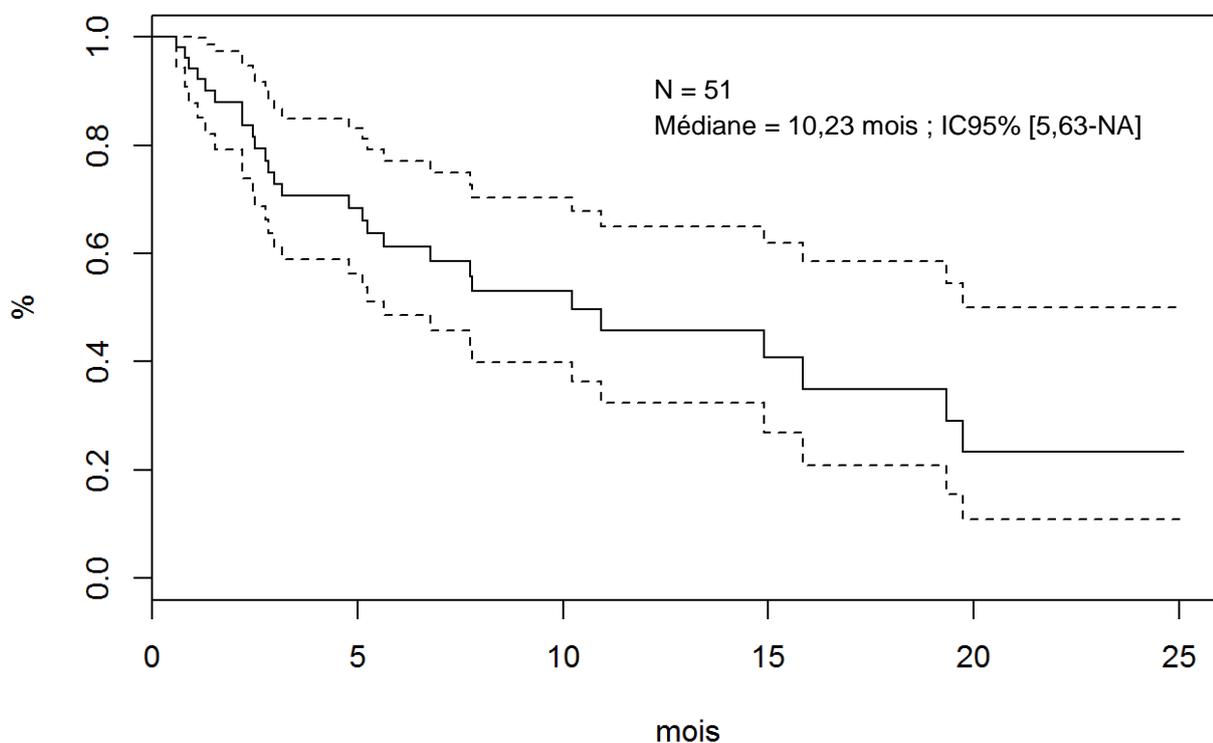


Figure 19 : courbe de Kaplan-Meier selon l'analyse des survies globales de l'ensemble des patients traités par daratumumab

Sept variables explicatives ont été considérées dans le modèle de régression de Cox afin d'évaluer la différence de survie sans progression ou de survie globale entre les types de traitement en prenant en considération d'éventuels facteurs de confusion. Pour rappel, ces covariables incluaient la nature de la thérapie (seule ou en association), l'âge, le sexe, le score OMS, l'IMC, le délai d'initiation du daratumumab par rapport à la ligne précédente et le nombre de lignes de traitements utilisé avant le daratumumab. Le tableau 18, concernant la SSP, résume les valeurs des HR (*hazard ratios*) et de *p* selon l'analyse univariée et selon le modèle final qui ne conserve que la variable thérapie et les variables significatives.

En analyse univariée le risque de progression est plus important chez les femmes que chez les hommes, et chez les patients traités en 2 ou 3^{ème} ligne par rapport aux patients traités en 4^{ème} ligne et plus, Après analyse multivariée seul le nombre de lignes de traitements reste significatif. Le risque de progression est plus faible chez les patients traités par le daratumumab en association par rapport à la monothérapie, mais cela n'est pas significatif.

Tableau 18 : Résultats de l'analyse de Cox concernant la SSP selon un modèle univarié puis multivarié

Covariables étudiées sur la survie sans progression	Analyse univariée HR ; [IC95%] ; <i>p</i>	Analyse multivariée HR ; [IC95%] ; <i>p</i>
Thérapie : association vs monothérapie	0,82 ; [0,43-1,59] ; 0,57	0,63 ; [0,29-1,34] ; 0,23
Age : > 70 ans vs ≤ 70 ans	1,50 ; [0,70-3,19] ; 0,29	
OMS : 0-1 vs 2+	0,67 ; [0,32-1,39] ; 0,29	
IMC : > 25 vs ≤ 25	0,86 ; [0,44-1,68] ; 0,66	
Délai d'initiation depuis ligne précédente : ≤3 mois vs > 3 mois	0,93 ; [0,48-1,79] ; 0,82	
Sexe : femme vs homme	1,69 ; [0,89-3,23] ; 0,11	
Nombre de lignes de traitement : 4+ vs 2-3	0,44 ; [0,17-1,16] ; 0,10	0,32 ; [0,11-0,98] ; 0,04

Sur la survie globale, seule la variable âge est significative (*tableau 19*) : le risque de décès est plus important chez les patients de plus de 70 ans aussi bien en analyse univariée que multivariée. La variable thérapie n'a pas d'influence significative sur la survie globale.

Tableau 19 : résultats de l'analyse de Cox concernant la SG selon un modèle univarié puis multivarié

Covariables étudiées sur la survie globale	Analyse univariée HR ; [IC95%] ; p	Analyse multivariée HR ; [IC95%] ; p
Thérapie : association vs monothérapie	0,64 ; [0,28-1,48] ; 0,3	0,84 ; [0,35-2,00] ; 0,69
Age : > 70 ans vs ≤ 70 ans	3,05 ; [1,29-7,18] ; 0,01	2,88 ; [1,17-7,05] ; 0,02
OMS : 0-1 vs 2+	0,66 ; [0,26-1,71] ; 0,4	
IMC : > 25 vs ≤ 25	0,62 ; [0,26-1,47] ; 0,28	
Délai d'initiation depuis ligne précédente : ≤ 3 mois vs > 3 mois	1,18 ; [0,54-2,61] ; 0,67	
Sexe : femme vs homme	1,65 ; [0,75-3,66] ; 0,21	
Nombre de lignes de traitement : 4+ vs 2-3	0,87 ; [0,25-2,97] ; 0,83	

4.3.3. Sécurité

Les toxicités relevées sont observées à tout grade et majoritairement d'ordre hématologique. Le groupe A présente notamment le plus de toxicités hématologiques de grade 3 ou 4. Les réactions liées à la perfusion (RLP) rapportées sont relativement faibles par rapport aux chiffres évoqués dans les différents essais cliniques. Aucune RLP n'a entraîné l'arrêt définitif ou le report du traitement. Parmi les effets indésirables non-hématologiques graves, on peut noter les survenues d'un choc cardiogénique ainsi qu'un sepsis dans le groupe M.

Concernant le patient traité 2 fois, sa 2^{ème} cure incluait l'association daratumumab-bortézomib-cyclophosphamide-dexaméthasone et fut modifiée après 8 injections à la demande du patient suite à des neuropathies persistantes. Le cyclophosphamide et le bortézomib ont été stoppés en faveur du retour à une monothérapie de daratumumab.

Tableau 20 : synthèse des effets indésirables observés et classification selon leur degré de gravité

Effets indésirables	Monothérapie (n=28)		Association (n=17)		Monothérapie puis association (n=6)	
	tout grade	grade 3,4	tout grade	grade 3,4	tout grade	grade 3,4
Hématologiques						
Neutropénie	16 (57%)	11 (39%)	14 (82%)	9 (53%)	6 (100%)	3 (50%)
Anémie	23 (82%)	10 (35%)	17 (100%)	8 (47%)	3 (50%)	1 (17%)
Thrombopénie	20 (71%)	17 (60%)	17 (100%)	14 (82%)	6 (100%)	1 (17%)
Lymphopénie	3 (11%)	0	3 (18%)	2 (12%)	1 (17%)	0
Hyperleucocytose	1 (4%)	0	0	0	1 (17%)	0
Cardiaques						
Troubles du rythme	1 (4%)	0	-	-	1 (17%)	0
Choc cardiogénique	0	1 (4%)	-	-	0	0
HTA	3 (11%)	0	-	-	2 (33%)	0
Digestifs						
Diarrhée	4 (14%)	1 (4%)	1 (6%)	0	3 (50%)	1 (17%)
Constipation	1 (3%)	0	1 (6%)	0	0	0
Hépatiques						
Cholestase	2 (7%)	0	-	-	-	-
Cytolyse	2 (7%)	0	1 (6%)	0	-	-
Neurologiques						
Hyperesthésies	2 (7%)	0	-	-	-	-
Hypoesthésies	1 (4%)	0	-	-	-	-
Paresthésies	1 (4%)	0	1 (6%)	0	-	-
Infections						
dont sepsis	2 (7%)	1 (4%)	1 (6%)	0	1 (17%)	0
Asthénie	0	1 (4%)	-	-	1 (17%)	0
Asthenie	5 (18%)	0	2 (12%)	0	1 (17%)	0
Autres	9 (32%)	0	9 (53%)	0	2 (33%)	0
RLP	4 (15%)	0	5 (30%)	0	1 (17%)	0

4.4. Discussion - Conclusion

Dans cette étude, seuls les patients du groupe M peuvent faire l'objet d'une comparaison par rapport à la littérature scientifique. En effet, les patients des groupes A et MA incluant différentes associations de traitements, ne peuvent être comparés aux essais CASTOR et POLLUX. Dans l'étude SIRIUS, les patients présentaient un âge médian de 63,5 ans, une ancienneté médiane de MM de 4,8 ans et 92% avaient un score OMS 0-1.⁵⁴ Les patients du groupe M présentent des caractéristiques plus avancées avec un âge médian de 68 ans, une ancienneté médiane de 5,5 ans et 54% de patients présentant un score OMS 0-1. Ces observations évoquent ainsi une population plus fragile dans le groupe M par rapport à celle de l'étude SIRIUS.

Malgré ces discordances observées au sein des 2 populations, on remarque un taux de réponse similaire : 29,2% (IC95% : 20,8-38,9) dans SIRIUS contre 32% (IC95% : 14,7-49,3) dans notre étude.

Les critères de survie évoqués dans SIRIUS présentent une SSP médiane à 3,7 mois (IC95% 2,8-4,6) et une OS médiane non atteinte après un suivi médian de 10

mois.⁵⁴ Les patients du groupe M présentent une SSP médiane de 2,47 mois (IC95% [1,2-8,3]) et une SG médiane de 6,77 mois (IC95% [2,97-NE]). Ce groupe présente ainsi des critères de survie plus faibles. Cette observation pourrait être rattachée au profil de la population étudiée et/ou à des données manquantes (ex : ISS, CA).

Les toxicités évoquées dans SIRIUS montrent une certaine homogénéité des toxicités tout grade (aucune ne dépassant 40%) et une prédominance de toxicités de grade 3,4 d'ordre hématologique à type d'anémies (24%) et de thrombopénies (19%).⁵⁴ Au niveau de notre étude, les hématotoxicités observées en monothérapie sont plus fréquentes avec une anémie et thrombopénie tout grade dépassant les 70% ainsi que 35% et 60% respectivement d'anémies et de thrombopénies grade 3,4. Cela peut, entre autre, s'expliquer par le profil fragile de la population du groupe M favorisant l'apparition d'EI. De plus, il a été évoqué plus tôt que le taux de RLP était plus faible dans le groupe M par rapport à celui observé dans SIRIUS. Ce constat peut s'expliquer par le schéma de l'étude rétrospective, limitant le recueil d'informations en fournissant parfois des données non-exhaustives.

Les populations du groupe A ne sont pas comparables avec celles des études CASTOR et POLLUX du fait de l'hétérogénéité des traitements utilisés. Cependant certaines observations peuvent être relevées. Premièrement l'âge médian des patients (57 ans) décrivant une population jeune. Puis 64% de patients présentant un score OMS de 0-1, associé à une médiane de diagnostic récente (3,2 mois). Un délai médian d'initiation court (3,1 mois) entre le daratumumab en association et la ligne thérapeutique précédente. Enfin, des EI (détaillés plus bas) recueillis plus importants. L'ensemble de ces observations permettent éventuellement d'évoquer une maladie plus agressive dans ce groupe mais sans réelle manifestation clinique significative. Cette hypothèse souligne de nouveau l'absence d'informations dans la base de données.

Les toxicités observées dans ce groupe sont plus importantes au niveau hématologique avec plus de 80% d'hématotoxicité tout grade confondu. Cette toxicité majorée est d'une part attendue par l'addition d'un traitement hématotoxique au daratumumab. D'autre part elle peut aller dans le sens d'une maladie plus agressive, favorisant l'apparition d'EI.

L'observation des critères de survie montre 2 SSP médianes semblables dans les groupes M et A (2,47 contre 2,5 mois). Les SSP médianes observées dans le groupe MA montrent une meilleure SSP sous daratumumab en association par rapport à la monothérapie (9,2 mois contre 2,7 mois) mais il est difficile d'en tirer des conclusions devant la faiblesse de l'effectif de ce groupe. L'observation faite pour les SSP médianes du groupe MA est en contradiction avec celle concernant les SSP médianes des groupes M et A puisque celle-ci évoquerait une meilleure efficacité du daratumumab en association sur la SSP. La SG semblerait pencher en faveur d'une meilleure efficacité du daratumumab en association avec une médiane à 10,93 (IC95% [5,63-NE]) mois dans le groupe A contre 6,77 (IC95% [2,97-NE]) mois dans le groupe M. Cependant l'analyse de Cox avait montré une absence de différence significative concernant les SG des 2 groupes. Cette observation renvoie aux limites de l'étude par son manque de puissance statistique.

Enfin l'ORR est semblable dans les 2 groupes avec 32% (IC95%14,7-49.3) dans le groupe M et 35% (IC95% 13,2-58,8) dans le groupe A. Cette observation soulève un point important dans la mesure où l'efficacité du daratumumab en association se révèle équivalente au daratumumab en monothérapie en énième ligne de traitement. Compte tenu du caractère supposé agressif de la maladie chez les patients de groupe A, la question d'une meilleure efficacité du daratumumab en association sur une maladie moins agressive peut se poser.

Plusieurs paramètres dévoilant les limites de l'étude sont à prendre en compte. Premièrement la taille de l'échantillon entraînant un manque de puissance statistique. Puis le recueil rétrospectif de données empêchant toute maîtrise des caractéristiques des patients à l'initiation du traitement d'une part et fournissant souvent des données non exhaustives d'autre part. Le caractère monocentrique de l'étude limitant grandement l'interprétation des résultats obtenus. La sélection des patients : l'étude visait à définir la place optimale dans la stratégie thérapeutique, or tous les patients ont été traités au moins en 2^{ème} ligne. Un élargissement de l'étude à d'autres centres pourrait répondre à la problématique de la puissance statistique par augmentation des effectifs. Une étude de manière prospective permettrait également de mieux maîtriser les caractéristiques patients.

Pour conclure, cette étude met en relief une comparaison jusqu'à présent non évoquée dans la littérature scientifique. L'absence d'études cliniques comparant le daratumumab en monothérapie au daratumumab en association empêche toute conclusion quant au schéma le plus efficace malgré un penchant favorable (mais non significatif) pour la thérapie en association lors de cette étude. Malgré la multitude d'essais en cours, aucun n'inclus actuellement le daratumumab dans le bras comparateur complexifiant davantage la question de sa place optimale dans la stratégie thérapeutique.

Annexes

Annexe 1 : autres molécules de signalisation intervenant dans l'activation de ostéoclastes¹⁷

Facteurs d'activation ostéoclastique.

Symbole	Nom	
IL-1 β	Interleukine 1 β	
IL-6	Interleukine 6	
IL-11	Interleukine 11	
IL-17	Interleukine 17	
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor	
HGF	Hepatocyte Growth Factor	
PTHrP	PTH Related-Protein	
IGFI	Insulin-like Growth Factor	
IGF-BP4	IGF Binding Protein 4	
MMPs	Métalloprotéases matricielles	
<i>Membres de la superfamille du TNF</i>		
TNF- α	TNFSF2	Tumor Necrosis Factor α
Lymphotoxin α	TNFSF1	Tumor Necrosis Factor β
RANKL	TNFSF11	Receptor Activator of NF κ B Ligand
APRIL	TNFSF13	A Proliferation-inducing Ligand
BAFF	TNFSF13B	B-cell Activating Factor
LIGHT	TNFSF14	
<i>Membres de la famille du TGF-β</i>		
TGF- β	Transforming Growth Factor β	
Activine A		
GDF15	Growth Differentiation Factor 15	
<i>Chimiokines</i>		
CCL3	MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein 1- α
CCL20	MIP-3 α	Macrophage Inflammatory Protein 3- α
CXCL8	IL8	Interleukine 8
CXCL12	SDF1	Stromal-derived factor-1
<i>Protéine de signalisation</i>		
p62	Séquestosome	

Annexe 2 : Potentiels futurs marqueurs diagnostiques du myélome multiple²⁵

	Probabilité de progression à 2 ans
Taux élevés de plasmocytes circulants	80%
Plasmocytes à immunophénotypes aberrants associé à une hypogammaglobulinémie	50%
Augmentation de 10% de l'Ig Mc sur 2 mesures consécutives à moins de 6 mois d'intervalle dans le SMM	65%
Anomalités cytogénétiques t(4;14), 1q amp ou del 17p	50%
Prolifération médullaire importante	80%
Diminution de 25% de la clairance à la créatinine de manière inexplicée associée à une augmentation de l'Ig Mc urinaire ou des CL libres sériques	non connu

Annexe 3 : Comparaison des différentes techniques préconisées dans le suivi de la MRD⁵⁰

	MFC	ASO-PCR	NGS
Applicabilité	100%	60-70%	> 90%
Nécessité d'un échantillon de départ	Non nécessaire, les cellules anormales sont détectables à tout moment dans l'échantillon par leur immunophénotype aberrant	Oui afin de générer les amorces spécifiques du patient	Oui afin d'identifier le clone dominant Méthode alternative : un échantillon d'un instant donné peut être conservé. L'activité de la maladie détectable à cet instant servira de point de départ
Quantité nécessaire de cellules à analyser	> 5 millions	< 1 million	< 1 million, la sensibilité augmente avec la quantité de cellules analysées
Délai à respecter pour analyse après prélèvement	Echantillon à contrôler dans les 24-48h	Peut être retardé : analyse réalisable sur échantillon frais ou réfrigéré	Peut être retardé : analyse réalisable sur échantillon frais ou réfrigéré
Contrôle qualité de l'échantillon	Immédiat par analyse des cellules de la moelle contenues dans l'échantillon	Impossible, nécessité d'études supplémentaires	Impossible, nécessité d'études supplémentaires
Sensibilité	> 1/10 ⁵	> 1/10 ⁵	> 1/10 ⁵
Informations supplémentaires concernant la composition de l'échantillon	Détermine la répartition des sous-catégories de leucocytes et leur proportion	Pas d'informations supplémentaires	Information sur la variété d'immunoglobulines produites par les lymphocytes B du patient
Faisabilité et facilité d'exécution	Automatisation et obtention des résultats en quelques heures	Chronophage	Chronophage
Standardisation	selon le groupement EuroFlow®	N'a pas encore été réalisé pour le MM (déjà réalisé dans d'autres pathologies par EuroMRD®)	En cours
Accessibilité	Présent dans la majorité des hôpitaux sous la forme 4 couleurs. Les 8 couleurs nécessitent plus d'expérience.	Facilement acquérable	Un seul laboratoire actuellement utilisateur

Bibliographie

1. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology* 2016;43(6):676–81. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
2. Kumar SK., Dispenzieri A., Lacy MQ., Gertz MA., Buadi FK., Pandey S., et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122–8. Doi: 10.1038/leu.2013.313.
3. Kumar SK., Rajkumar SV., Dispenzieri A., Lacy MQ., Hayman SR., Buadi FK., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20. Doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
4. Kumar SK., Lee JH., Lahuerta JJ., Morgan G., Richardson PG., Crowley J., et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57. Doi: 10.1038/leu.2011.196.
5. de Weers M., Tai Y-T., van der Veer MS., Bakker JM., Vink T., Jacobs DCH., et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *The Journal of Immunology* 2011;186(3):1840–8. Doi: 10.4049/jimmunol.1003032.
6. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136(5):359–86. Doi: 10.1002/ijc.29210.
7. Kim K., Lee JH., Kim JS., Min CK., Yoon SS., Shimizu K., et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study: An Asian Myeloma Network Study. *American Journal of Hematology* 2014;89(7):751–6. Doi: 10.1002/ajh.23731.
8. Monnereau A., Maynadié M., Collignon A., Mounier M., Guyader-Peyrou SL., Troussard X. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes n.d.:5.
9. Monnereau A., Uhry Z., Bossard N., Cowppli-Bony A., Voirin N., Delafosse P., et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 hémopathies malignes*, 2016, p. 7.
10. Chaubert AB., Delacrétaz F., Schmidt P-M. Myélome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005;2005(5):309–15.
11. Röllig C., Knop S., Bornhäuser M. Multiple myeloma. *The Lancet* 2015;385(9983):2197–208. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1.
12. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management: Multiple myeloma. *American Journal of Hematology* 2016;91(7):719–34. Doi: 10.1002/ajh.24402.
13. Manier S., Sacco A., Leleu X., Ghobrial IM., Roccaro AM. Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Progression. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012;2012:1–5. Doi: 10.1155/2012/157496.
14. Di Marzo L., Desantis V., Solimando AG., Ruggieri S., Annese T., Nico B., et al. Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: emerging new players. *Oncotarget* 2016;7(37). Doi: 10.18632/oncotarget.10849.
15. Kawano Y., Moschetta M., Manier S., Glavey S., Görgün GT., Roccaro AM., et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunological Reviews* 2015;263(1):160–72. Doi: 10.1111/imr.12233.

16. Shay G., Hazlehurst L., Lynch CC. Dissecting the multiple myeloma-bone microenvironment reveals new therapeutic opportunities. *Journal of Molecular Medicine* 2016;94(1):21–35. Doi: 10.1007/s00109-015-1345-4.
17. Roux S. L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2016;84(2):181–6. Doi: 10.1016/j.monrhu.2016.09.004.
18. Yadav P., Cook M., Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Diseases* 2016;1(4):241–57. Doi: 10.1159/000442511.
19. Bidet A., Marit G., Bérard AM. Intérêt du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. *Spectra biologie* 2007;157:42–7.
20. Dimopoulos MA., Kastritis E., Rosinol L., Bladé J., Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485–93. Doi: 10.1038/leu.2008.131.
21. Kumar SK., Callander NS., Alsina M., Atanackovic D., Biermann JS., Chandler JC., et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2017;15(2):230–69. Doi: 10.6004/jnccn.2017.0023.
22. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos MV., Zamagni E., Avet-Loiseau H., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2017;28(suppl_4):52–61. Doi: 10.1093/annonc/mdx096.
23. Kyle RA., Therneau M., Rajkumar SV., Larson D., Plevak M., Dispenzieri A., et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2006;354(13):1362–9.
24. Kyle RA., Durie BGM., Rajkumar SV., Landgren O., Blade J., Merlini G., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24(6):1121–7. Doi: 10.1038/leu.2010.60.
25. Rajkumar SV., Dimopoulos MA., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M-V., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2014;15(12):538–48. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
26. Durie BGM., Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54. Doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U.
27. Greipp PR., Miguel JS., Durie BGM., Crowley JJ., Barlogie B., Bladé J., et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(15):3412–20. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
28. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., Lokhorst HM., Goldschmidt H., Rosinol L., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(26):2863–9. Doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
29. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S., Usmani S., Siegel D., Anderson KC., et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;127(24):2955–62. Doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
30. Rajan AM., Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer Journal* 2015;5(10):365–365. Doi: 10.1038/bcj.2015.92.
31. Attal M., Harousseau J-L., Stoppa A-M., Sotto J-J., Fuzibet J-G., Rossi J-F., et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation

- and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 1996;335(2):91–7. Doi: 10.1056/NEJM199607113350204.
32. Nathwani N., Larsen JT., Kapoor P. Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2016;11(2):127–36. Doi: 10.1007/s11899-016-0310-9.
 33. Moreau P., Attal M., Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3076–84. Doi: 10.1182/blood-2014-09-568915.
 34. Roussel M., Lauwers-Cances V., Robillard N., Hulin C., Leleu X., Benboubker L., et al. Front-Line Transplantation Program With Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Combination As Induction and Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Patients With Multiple Myeloma: A Phase II Study by the Intergroupe Francophone du Myélome. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(25):2712–7. Doi: 10.1200/JCO.2013.54.8164.
 35. Nademanee AP., DiPersio JF., Maziarz RT., Stadtmauer EA., Micallef IN., Stiff PJ., et al. Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor versus Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Mobilization of CD34+ Hematopoietic Stem Cells in Patients with Multiple Myeloma and Low Peripheral Blood CD34+ Cell Count: Results of a Subset Analysis of a Randomized Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18(10):1564–72. Doi: 10.1016/j.bbmt.2012.05.017.
 36. Cavo M., Tacchetti P., Patriarca F., Petrucci MT., Pantani L., Galli M., et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet* 2010;376(9758):2075–85. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.
 37. Mewawalla P., Chilkulwar A. Maintenance therapy in multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology* 2017;8(2):71–9. Doi: 10.1177/2040620716677244.
 38. Ludwig H., Durie BGM., McCarthy P., Palumbo A., San Miguel J., Barlogie B., et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012;119(13):3003–15. Doi: 10.1182/blood-2011-11-374249.
 39. McCarthy PL., Owzar K., Hofmeister CC., Hurd DD., Hassoun H., Richardson PG., et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2012;366(19):1770–81. Doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
 40. Attal M., Harousseau J-L., Leyvraz S., Doyen C., Hulin C., Benboubker L., et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108(10):3289–94. Doi: 10.1182/blood-2006-05-022962.
 41. Jones JR., Cairns DA., Gregory WM., Collett C., Pawlyn C., Sigsworth R., et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer Journal* 2016;6(12):506–506. Doi: 10.1038/bcj.2016.114.
 42. Palumbo A., Rajkumar SV., San Miguel JF., Larocca A., Niesvizky R., Morgan G., et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(6):587–600. Doi: 10.1200/JCO.2013.48.7934.
 43. Terpos E., Morgan G., Dimopoulos MA., Drake MT., Lentzsch S., Raje N., et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma–Related Bone Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(18):2347–57. Doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.

44. Drake MT., Clarke BL., Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83(9):1032–45. Doi: 10.4065/83.9.1032.
45. Kyle RA., Yee GC., Somerfield MR., Flynn PJ., Halabi S., Jagannath S., et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(17):2464–72. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.1269.
46. Terpos E., Kleber M., Engelhardt M., Zweegman S., Gay F., Kastritis E., et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* 2015;100(10):1254–66. Doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
47. Gonsalves WI., Leung N., Rajkumar SV., Dispenzieri A., Lacy MQ., Hayman SR., et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2015;5(3):296–301. Doi: 10.1038/bcj.2015.20.
48. Richardson PG., Delforge M., Beksac M., Wen P., Jongen JL., Sezer O., et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26(4):595–608. Doi: 10.1038/leu.2011.346.
49. Filipczak-Bryniarska I., Krzyzewski RM., Kucharz J., Michalowska-Kaczmarczyk A., Kleja J., Woron J., et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Medical Oncology* 2017;34(162):1–5. Doi: 10.1007/s12032-017-1015-1.
50. Kumar S., Paiva B., Anderson KC., Durie B., Landgren O., Moreau P., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2016;17(8):328–46. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
51. Barlogie B., Anaissie E., Haessler J., van Rhee F., Pineda-Roman M., Hollmig K., et al. Complete remission sustained 3 years from treatment initiation is a powerful surrogate for extended survival in multiple myeloma. *Cancer* 2008;113(2):355–9. Doi: 10.1002/cncr.23546.
52. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101(4):396–406. Doi: 10.3324/haematol.2015.129189.
53. Chim CS., Kumar SK., Orlowski RZ., Cook G., Richardson PG., Gertz MA., et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia* 2018;32(2):252–62. Doi: 10.1038/leu.2017.329.
54. Lonial S., Weiss BM., Usmani SZ., Singhal S., Chari A., Bahlis NJ., et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2016;387(10027):1551–60. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
55. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka AK., Masszi T., Beksac M., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2016;375(8):754–66. Doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
56. Dimopoulos MA., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis NJ., Usmani SZ., et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2016;375(14):1319–31. Doi: 10.1056/NEJMoa1607751.
57. Janssen Cilag Résumé des caractéristiques du produit Daratumumab. 2016.
58. Van de Donk NWCJ., Janmaat ML., Mutis T., Lammerts van Bueren JJ., Ahmadi T., Sasser AK., et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunological Reviews* 2016;270(1):95–112. Doi: 10.1111/imr.12389.

59. Lin P., Owens R., Tricot G., Wilson CS. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis of 306 Cases of Multiple Myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121(482–488):8. Doi: 10.1309/74R4TB90BUWH27JX.
60. Cesano A., Visonneau S., Deaglio S., Santoli D. Role of CD38 and Its Ligand in the Regulation of MHC-Nonrestricted Cytotoxic T Cells. *The Journal of Immunology* n.d.:11.
61. Van de Donk NWCJ. Immunomodulatory effects of CD38-targeting antibodies. *Immunology Letters* 2018;199:16–22. Doi: 10.1016/j.imlet.2018.04.005.
62. Gabilovich DI., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nature Reviews Immunology* 2009;9(3):162–74. Doi: 10.1038/nri2506.
63. Görgün GT., Whitehill G., Anderson JL., Hideshima T., Maguire C., Laubach JP., et al. Gorgun et al. Tumor promoting suppressive MDSC in MMME. *Blood* 2013;121(15):2975–2987. Doi: 10.1182/blood-2012-08-448548.
64. Nagaraj S., Schrum AG., Cho H-I., Celis E., Gabilovich DI. Mechanism of T Cell Tolerance Induced by Myeloid-Derived Suppressor Cells. *The Journal of Immunology* 2010;184(6):3106–16. Doi: 10.4049/jimmunol.0902661.
65. Krejcik J., Casneuf T., Nijhof IS., Verbist B., Bald J., Plesner T., et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood* 2016;128(3):384–94. Doi: 10.1182/blood-2015-12-687749.
66. Vijayan D., Young A., Teng MWL., Smyth MJ. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2017;17(12):709–24. Doi: 10.1038/nrc.2017.86.
67. Clemens PL., Yan X., Lokhorst HM., Lonial S., Losic N., Khan I., et al. Pharmacokinetics of Daratumumab Following Intravenous Infusion in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Prior Proteasome Inhibitor and Immunomodulatory Drug Treatment. *Clinical Pharmacokinetics* 2017;56(8):915–24. Doi: 10.1007/s40262-016-0477-1.
68. Xu X., Yan X., Puchalski T., Lonial S., Lokhorst H., Voorhees P., et al. Clinical Implications of Complex Pharmacokinetics for Daratumumab Dose Regimen in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2017;101(6):721–4. Doi: 10.1002/cpt.577.
69. Accardi F., Toscani D., Bolzoni M., Dalla Palma B., Aversa F., Giuliani N. Mechanism of Action of Bortezomib and the New Proteasome Inhibitors on Myeloma Cells and the Bone Microenvironment: Impact on Myeloma-Induced Alterations of Bone Remodeling. *BioMed Research International* 2015;2015:1–13. Doi: 10.1155/2015/172458.
70. Kotla V., Goel S., Nischal S., Heuck C., Vivek K., Das B., et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2009;2(36):1–10. Doi: 10.1186/1756-8722-2-36.
71. Goodwin PM. Subcutaneous Daratumumab Potential Game Changer for Multiple Myeloma: *Oncology Times* 2018;40(4):49. Doi: 10.1097/01.COT.0000530890.09921.78.
72. Casneuf T., Xu XS., Adams HC., Axel AE., Chiu C., Khan I., et al. Effects of daratumumab on natural killer cells and impact on clinical outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Advances* 2017;1(23):2105–14. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017006866.
73. Haute Autorité de Santé *Avis de la Commission de Transparence sur le daratumumab en monothérapie CT-15400*, 2017, p. 1–25.

Author : Aina RAMAHANDRY

Title: Clinical evaluation of daratumumab in common practice at the Oncopole of Toulouse : summing up last two years of use since first approval granted.

Abstract

Background

For its innovative mechanism of action, Daratumumab received in 2016 early and accelerated EMA approval based on observations made from Sirius, a phase 2 study. Recently, it was approved in first line making it possibly use in several lines of treatment, from first to third and beyond. That statement raises the questioning about the drug's optimum positioning in the therapeutic strategy of multiple myeloma treatment. This paper aim to answer that question by summarizing daratumumab's use in a retrospective study at the oncopole of Toulouse from its first EMA approval.

Method

In this study, we review all the files of the patients treated by daratumumab from March 2016 to April 2018. First endpoint was to evaluate the drug's efficiency by assessing response rate, progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Then monotherapy and combined regimen were compared to consider if one had better efficiency on PFS and/or OS. Second endpoint was safety profile.

Results

Fifty one patients were evaluated in this study. Patients included in the combined regimen group received daratumumab associated with other drugs currently used in multiple myeloma. Response rate, median PFS and median OS were respectively 32%, 2,47 months and 6,77 months for patients who received daratumumab alone and 35%, 2,5 months and 10,93 months for patients who received combined daratumumab regimen. A Cox regression model showed non significative benefit effect on SSP and OS whether monotherapy or combined regimen was used. Hematological toxicities were mostly reported for patients receiving combined regimen.

Conclusion

Even if the combined regimen seemed to show superiority on OS, it was not significative. Some points must be taken in consideration here like the sample size or the retrospective method which cause a loss of data. This considerably limits our interpretations. Considering the lack of studies comparing daratumumab alone versus combined regimen, this study might be the subject of further investigations.

Keywords : multiple myeloma, daratumumab alone versus daratumumab combined, optimum positioning, retrospective study, cancer center of Toulouse (France)

AUTEUR: Aina RAMAHANDRY

TITRE: Evaluation clinique du daratumumab en pratique courante dans le cadre du traitement du myélome multiple à l'oncopôle de Toulouse : Bilan 2 ans après la première autorisation de mise sur le marché

DIRECTEUR DE THESE: Dr PUISSET Florent

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE: Oncopole de Toulouse le 1er octobre 2018

RESUME :

Le daratumumab s'est imposé dans la prise en charge du myélome multiple par son mécanisme d'action innovant. Cependant son arrivée sur le marché a été précipitée car basée sur des essais cliniques immatures. Aujourd'hui celui-ci à l'AMM pour être utilisé en 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ligne ou plus ce qui interroge sur sa place optimale au sein de la stratégie thérapeutique.

Ce manuscrit a pour objectif, après avoir rappelé la physiopathologie et les stratégies de prise en charge majeures de la maladie, de dresser un bilan de l'efficacité du daratumumab en pratique courante après 2 ans d'utilisation à l'oncopôle de Toulouse. Ceci pour vérifier si d'une part les résultats des essais cliniques sont retrouvés en pratique et si d'autre part il est possible de dégager un profil d'utilisation optimale du daratumumab, en se focalisant notamment sur la question du positionnement de la monothérapie par rapport à la combinaison.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Myélome multiple, daratumumab monothérapie *versus* daratumumab en association, place dans la stratégie thérapeutique, étude rétrospective, monocentrique, oncopôle de Toulouse

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, 35 Chemin des Maraîchers 31400 Toulouse